

УДК 517.977.1

**ОПТИМАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ CAR-T ТЕРАПИИ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙКЕМИИ
В МОДЕЛИ ХИЩНИК — ЖЕРТВА ЛОТКИ — ВОЛЬТЕРРЫ****Н. Л. Григоренко, Е. Н. Хайлов, Э. В. Григорьева, А. Д. Клименкова**

Рассматривается управляемая математическая модель лечения лейкемии, в основе которой лежит трехмерная модель хищник — жертва Лотки — Вольтерры. Эта модель описывает недавно разработанную технологию лечения лейкемии, представляющую собой терапию Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-T терапию). Такая модель задается на фиксированном отрезке времени с помощью системы четырех дифференциальных уравнений. Эти уравнения определяют взаимодействие между популяциями здоровых и раковых клеток, CAR Т-клеток, а также цитокинами. При этом CAR Т-клетки выступают в роли хищника, а здоровые и раковые клетки — в роли жертв. Рассматриваемая CAR-T терапия приводит к серьезным побочным эффектам, связанным с быстрым ростом цитокинов, а потому их динамика включена в изучаемую модель. Кроме того, эта модель содержит две ограниченные управляющие функции, отражающие интенсивность проводимой CAR-T терапии (первое управление) и интенсивность приема лекарств, подавляющих активность иммунной системы (второе управление). Исследуется задача минимизации целевой функции, связанной с количеством раковых и здоровых клеток, а также цитокинов как в конечный момент заданного временного отрезка, так и в течение всего этого отрезка. Для аналитического изучения данной задачи применяется принцип максимума Понтрягина. С его помощью устанавливается релейный характер оптимального первого управления, оценивается число его переключений. Показывается, что оптимальное второе управление является постоянной функцией на всем заданном отрезке времени. Для численного анализа этой задачи применяется среда VOCOP-2.2.1. Приводятся результаты численных расчетов, демонстрирующие различные виды оптимальных протоколов проведения CAR-T терапии.

Ключевые слова: лейкемия, нелинейная управляемая система, принцип максимума Понтрягина, релейное управление, функция переключений, обобщенная теорема Ролля.

N. L. Grigorenko, E. N. Khailov, E. V. Grigorieva, A. D. Klimentkova. Optimal strategies of CAR T-Cell therapy in the treatment of leukemia within the Lotka–Volterra predator–prey model.

A controlled mathematical model of leukemia treatment is considered. The model is based on the three-dimensional Lotka–Volterra predator–prey model, which describes a recently developed leukemia treatment technology called Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy, and is given on a fixed time interval by a system of four differential equations. The equations describe the interaction between populations of healthy and cancer cells, CAR T-cells, and cytokines. The CAR T-cells act as predators, while healthy and cancer cells act as prey. The CAR T-cell therapy leads to serious side-effects associated with the rapid growth of cytokines, and therefore their dynamics is also included in the model. The model also contains two bounded control functions reflecting the intensity of the therapy (the first control) and the intensity of administration of drugs that suppress the activity of the immune system (the second control). We study the problem of minimizing the objective function related to the number of cancer and healthy cells, as well as cytokines, both at the final moment of a given time interval and during this entire interval. The Pontryagin maximum principle is applied for the analysis of the problem; it is used to establish the bang-bang nature of an optimal first control and to estimate the number of its switchings. It is shown that an optimal second control is a constant function on the entire time interval. The VOCOP-2.2.1 environment is used for the numerical analysis of the problem. The results of numerical calculations are presented, demonstrating various types of optimal protocols for CAR-T therapy.

Keywords: leukemia, nonlinear control system, optimal control, Pontryagin maximum principle, bang-bang control, switching function, generalized Rolle theorem.

MSC: 49J15, 58E25, 92D25

DOI: 10.21538/0134-4889-2021-27-3-43-58

Введение

Иммуннотерапия Т-клетками (CAR-T) химерного антигена является недавно разработанной технологией лечения лейкемии [1; 2]. Во время нее у пациента берутся Т-клетки (иммунные клетки), которые затем генетически модифицируются в лабораторных условиях, чтобы

заставить их продуцировать химерные антигенные рецепторы (CAR). После чего модифицированные Т-клетки обратно вводятся пациенту. Химерные антигенные рецепторы позволяют Т-клеткам распознавать раковые клетки и нацеленно атаковать их. Таким образом, процесс лечения CAR Т-клетками превращает собственные Т-клетки пациента в охотников — убийц раковых клеток. Если в организме пациента CAR Т-клетки сталкиваются со здоровой клеткой, то они не взаимодействуют или почти не взаимодействуют друг с другом. Если же обнаруживают раковую клетку, то CAR Т-клетки убивают ее и начинают активное деление. При этом пока в организме пациента присутствуют раковые клетки, CAR Т-клетки будут их уничтожать. Когда все раковые клетки уничтожены, большая часть CAR Т-клеток гибнет; некоторые остаются в костном мозге, чтобы в случае повторных рецидивов снова появиться, размножиться и уничтожить раковые клетки.

При лечении лейкемии CAR Т-клетками имеют место побочные эффекты, связанные с очень мощным воздействием, которое они оказывают на другие клетки иммунной системы. Такое мощное воздействие приводит к выделению в организме пациента огромного количества биологически активных веществ, цитокинов, которые призваны в случае опасности мобилизовать иммунитет на борьбу с угрозой. Но иногда цитокины объявляют чрезвычайное положение настолько активно, что защитные клетки иммунной системы начинают разрушать здоровые ткани важнейших для жизнедеятельности пациента органов. Возникает состояние, называемое “цитокиновым штормом”. Врачи научились контролировать развитие такого явления у пациентов, но его обязательно следует учитывать при проведении CAR-T терапии [3].

Есть и еще одна проблема, осложняющая лечение лейкемии с помощью CAR-T терапии. Несмотря на то что CAR Т-клетки сами по себе могут жить долго, в истощенном множественной химиотерапией организме пациента они будут достаточно вяло размножаться и неэффективно бороться с раковыми клетками. И если изначально CAR Т-клетки должны выступать в роли хищника для раковых клеток в большей степени и для здоровых клеток — в меньшей степени, играющих при этом роли жертв, то в сложившейся ситуации они вовлекаются в конкурентное взаимодействие с раковыми и здоровыми клетками.

При лечении лейкемии математическое моделирование играет значительную роль в CAR-T терапии, поскольку позволяет не только описывать состояние пациента до, во время и после нее, но и прогнозировать для него возможные последствия проведения такой терапии, вырабатывать эффективные в том или ином аспекте протоколы ее проведения. Достаточно полные обзоры по различным способам моделирования CAR-T терапии представлены в [4–6]. В этих обзорах мы выделим работы [4; 7–10], в которых описание такой терапии осуществляется при помощи обыкновенных дифференциальных уравнений. Основными клеточными популяциями, между которыми описывается взаимодействие при помощи дифференциальных уравнений, являются здоровые и раковые клетки, а также CAR Т-клетки. Существенную роль среди используемых уравнений занимают дифференциальные уравнения моделей Лотки — Вольтерры конкуренции и хищник — жертва. Ранее мы использовали модель конкуренции Лотки — Вольтерры для описания взаимодействия между здоровыми и раковыми клетками при выявлении оптимальных стратегий других способов лечения лейкемии, лимфомы и миеломы [11–13]. Особо отметим исследования [14; 15], в которых для отыскания оптимальных протоколов проведения CAR-T терапии тоже применяется теория оптимального управления.

Теперь более подробно остановимся на работе [15]. В ней рассмотрена ситуация, когда при CAR-T терапии описание взаимосвязи между здоровыми и раковыми клетками, а также их взаимодействия с CAR Т-клетками осуществляется с помощью трехмерной модели конкуренции Лотки — Вольтерры. Как уже отмечалось, эта ситуация характерна для терапии в организме с ослабленной иммунной системой. При определенных соотношениях между параметрами используемой модели были найдены оптимальные протоколы ее проведения. Настоящая статья является продолжением [15]. В ней рассматривается противоположная ситуация, когда CAR-T терапия проводится в организме с активной иммунной системой, а потому для описания взаимодействия между указанными популяциями клеток применяется модель хищ-

ник — жертва Лотки — Вольтерры. При этом CAR T-клетки выступают в роли хищника, а здоровые и раковые клетки — в роли жертв. Принцип максимума Понтрягина аналитически позволяет определить возможные виды оптимальных протоколов лечения лейкемии при помощи CAR-T терапии, которые затем численно подтверждаются расчетами в среде VOCOP-2.2.1 для разных значений параметров используемой модели.

1. Постановка задачи минимизации

Опираясь на описание CAR-T терапии, мы будем считать, что при лейкемии на заданном отрезке времени $[0, T]$, являющемся периодом проведения этой терапии, взаимодействие популяций здоровых $x(t)$ и раковых $y(t)$ клеток, а также CAR T-клеток $z(t)$ описывается с помощью системы дифференциальных уравнений

$$\begin{cases} x'(t) = x(t)(k_1 - a_{11}x(t) - a_{12}y(t)), \\ y'(t) = y(t)(k_2 - a_{21}x(t) - a_{22}y(t) - a_{23}z(t)), \\ z'(t) = z(t)(mu(t) - (k_3 - a_{32}y(t) + a_{33}z(t))), \end{cases} \quad (1.1)$$

где величины k_1 и k_2 задают внутренние скорости роста, а a_{11} и a_{22} — уровни смертности здоровых и раковых клеток при CAR-T терапии соответственно. Кроме того, значения a_{12} , a_{21} и a_{23} определяют соответствующие скорости инактивации здоровых клеток раковыми клетками, раковых клеток с помощью здоровых клеток и, наконец, раковых клеток посредством CAR T-клеток. Далее, величина k_3 задает скорость распада CAR T-клеток, а a_{33} — уровень смертности этих клеток при проведении терапии. Значение a_{32} определяет скорость деления CAR T-клеток после их встречи с раковыми клетками. Величина m отражает эффективность проводимой CAR-T терапии. Такое описание динамики популяций здоровых, раковых и CAR T-клеток опирается на работы [7–9; 16; 17]. Легко видеть, что в системе (1.1) взаимодействие здоровых и раковых клеток задается моделью конкуренции, а взаимодействие раковых и CAR T-клеток — моделью хищник — жертва Лотки — Вольтерры. При этом CAR T-клетки выступают в роли хищника, а раковые клетки — в роли жертв. Помимо этого мы считаем, что при проведении CAR-T терапии CAR T-клетки не вступают во взаимодействие со здоровыми клетками. Наконец, анализ устойчивости положений равновесия системы (1.1), а также ее детальный бифуркационный анализ представлены в [18, гл. 5, разд. 5.3.4].

В [7; 14] предлагается описывать популяцию цитокинов $w(t)$ с помощью дифференциального уравнения

$$w'(t) = r + p(1 - v(t))y(t)z(t) - qw(t), \quad (1.2)$$

в котором величина r задает скорость естественного притока цитокинов, а q — скорость их распада. При этом значение p определяет скорость высвобождения цитокинов при стимуляции CAR T-клеток антигенами раковых клеток.

Собирая уравнения системы (1.1) и уравнение (1.2) в единую систему и добавляя соответствующие начальные условия

$$x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0, \quad z(0) = z_0, \quad w(0) = w_0; \quad x_0, y_0, z_0, w_0 > 0, \quad (1.3)$$

мы имеем задачу Коши, которая и будет являться предметом наших последующих рассуждений.

Далее, в системе, состоящей из уравнений (1.1) и (1.2), присутствуют две управляющие функции $u(t)$ и $v(t)$. Они удовлетворяют неравенствам

$$0 \leq u(t) \leq u_{\max}, \quad 0 \leq v(t) \leq 1. \quad (1.4)$$

Управление $u(t)$ задает интенсивность введения CAR T-клеток в организм, а управление $v(t)$ — интенсивность приема лекарств, подавляющих активность иммунной системы и способствующую

сих тем самым предотвращению “цитокинового шторма”. Мы считаем, что множество допустимых управлений $\Omega(T)$ состоит из всевозможных измеримых по Лебегу пар функций $(u(t), v(t))$, которые при почти всех $t \in [0, T]$ подчиняются неравенствам (1.4).

Положительность, ограниченность и продолжимость решений задачи Коши (1.1)–(1.3) устанавливаются следующей леммой.

Лемма 1. *Для произвольной пары допустимых управлений $(u(t), v(t))$ соответствующие абсолютно непрерывные решения $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$, $w(t)$ задачи Коши (1.1)–(1.3) определены на всем отрезке $[0, T]$ и удовлетворяют неравенствам*

$$0 < x(t) < x_{\max}, \quad 0 < y(t) < y_{\max}, \quad 0 < z(t) < z_{\max}, \quad 0 < w(t) < w_{\max}, \quad t \in [0, T],$$

где

$$x_{\max} = k_1 a_{11}^{-1}, \quad y_{\max} = k_2 a_{22}^{-1}, \quad z_{\max} = (mu_{\max} + a_{32} y_{\max}) a_{33}^{-1}, \quad w_{\max} = (r + p y_{\max} z_{\max}) q^{-1}.$$

Доказательство леммы 1 стандартно, а потому мы опускаем его. \square

Для задачи Коши (1.1)–(1.3) на множестве допустимых управлений $\Omega(T)$ мы рассмотрим следующую задачу минимизации целевой функции

$$J(u(\cdot), v(\cdot)) = (y(T) - \alpha x(T) + \beta w(T)) + \int_0^T (y(t) - \alpha x(t) + \beta w(t)) dt \rightarrow \min_{(u(\cdot), v(\cdot)) \in \Omega(T)}, \quad (1.5)$$

где α и β — положительные весовые коэффициенты. Терминальная часть в (1.5) отражает состояние пациента (взвешенная комбинация популяций раковых и здоровых клеток, а также цитокинов) в конце T периода $[0, T]$ проведения CAR-T терапии, а интегральная часть определяет это состояние в течение всего периода ее проведения.

Отметим, что лемма 1 и теорема 4 [19, гл. 4] гарантируют в задаче (1.5) существование оптимального решения, состоящего из оптимальных управлений $u_*(t)$ и $v_*(t)$, а также отвечающих им оптимальных решений $x_*(t)$, $y_*(t)$, $z_*(t)$, $w_*(t)$.

2. Применение принципа максимума Понтрягина

Для анализа задачи (1.5) применим принцип максимума Понтрягина (теорема 1 [20, гл. 6]), являющегося для нее необходимым условием оптимальности. В соответствии с принципом максимума Понтрягина для оптимальных управлений $u_*(t)$, $v_*(t)$ и оптимальных решений $x_*(t)$, $y_*(t)$, $z_*(t)$, $w_*(t)$ существует такая вектор-функция $\psi_*(t) = (\psi_1^*(t), \psi_2^*(t), \psi_3^*(t), \psi_4^*(t))$, что

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

$$\begin{cases} \psi_1'(t) = -(k_1 - a_{11}x_*(t) - a_{12}y_*(t))\psi_1^*(t) + a_{11}x_*(t)\psi_1^*(t) + a_{21}y_*(t)\psi_2^*(t) - \alpha, \\ \psi_2'(t) = -(k_2 - a_{21}x_*(t) - a_{22}y_*(t) - a_{23}z_*(t))\psi_2^*(t) + a_{12}x_*(t)\psi_1^*(t) \\ \quad + a_{22}y_*(t)\psi_2^*(t) - a_{32}z_*(t)\psi_3^*(t) - p(1 - v_*(t))z_*(t)\psi_4^*(t) + 1, \\ \psi_3'(t) = -(mu_*(t) - (k_3 - a_{32}y_*(t) + a_{33}z_*(t)))\psi_3^*(t) + a_{23}y_*(t)\psi_2^*(t) \\ \quad + a_{33}z_*(t)\psi_3^*(t) - p(1 - v_*(t))y_*(t)\psi_4^*(t), \\ \psi_4'(t) = q\psi_4^*(t) + \beta, \\ \psi_1^*(T) = \alpha, \quad \psi_2^*(T) = -1, \quad \psi_3^*(T) = 0, \quad \psi_4^*(T) = -\beta; \end{cases} \quad (2.1)$$

- управления $u_*(t)$ и $v_*(t)$ удовлетворяют соотношениям

$$u_*(t) = \begin{cases} u_{\max}, & \text{если } mz_*(t)\psi_3^*(t) > 0, \\ \text{любое } u \in [0, u_{\max}], & \text{если } mz_*(t)\psi_3^*(t) = 0, \\ 0, & \text{если } mz_*(t)\psi_3^*(t) < 0, \end{cases} \quad (2.2)$$

$$v_*(t) = \begin{cases} 1, & \text{если } -py_*(t)z_*(t)\psi_4^*(t) > 0, \\ \text{любое } v \in [0, 1], & \text{если } -py_*(t)z_*(t)\psi_4^*(t) = 0, \\ 0, & \text{если } -py_*(t)z_*(t)\psi_4^*(t) < 0. \end{cases} \quad (2.3)$$

Нахождение сопряженной системы (2.1) и вывод формул (2.2) и (2.3) стандартны. Для задачи минимизации, подобной (1.5), они подробно описаны в [15].

Интегрирование последнего уравнения системы (2.1) с соответствующим начальным условием и последующий анализ полученного выражения приводят нас к заключению о том, что сопряженная переменная $\psi_4^*(t)$ отрицательна на отрезке $[0, T]$. Этот факт благодаря лемме 1 и формуле (2.3) обеспечивает справедливость следующей теоремы.

Теорема 1. *Оптимальное управление $v_*(t)$ является постоянной функцией вида*

$$v_*(t) = 1, \quad t \in [0, T].$$

Это означает, что прием лекарства, который задается управлением $v_*(t)$, происходит с максимальной интенсивностью, равной 1, на всем периоде $[0, T]$ проведения CAR-T терапии.

С учетом результата этой теоремы перепишем сопряженную систему (2.1) в виде

$$\begin{cases} \psi_1^{*'}(t) = -(k_1 - a_{11}x_*(t) - a_{12}y_*(t))\psi_1^*(t) + a_{11}x_*(t)\psi_1^*(t) \\ \quad + a_{21}y_*(t)\psi_2^*(t) - \alpha, \\ \psi_2^{*'}(t) = -(k_2 - a_{21}x_*(t) - a_{22}y_*(t) - a_{23}z_*(t))\psi_2^*(t) + a_{12}x_*(t)\psi_1^*(t) \\ \quad + a_{22}y_*(t)\psi_2^*(t) - a_{32}z_*(t)\psi_3^*(t) + 1, \\ \psi_3^{*'}(t) = -(mu_*(t) - (k_3 - a_{32}y_*(t) + a_{33}z_*(t)))\psi_3^*(t) + a_{23}y_*(t)\psi_2^*(t) \\ \quad + a_{33}z_*(t)\psi_3^*(t), \\ \psi_1^*(T) = \alpha, \quad \psi_2^*(T) = -1, \quad \psi_3^*(T) = 0. \end{cases}$$

Выполним в этой системе замену сопряженных переменных по формулам $\phi_1^*(t) = x_*(t)\psi_1^*(t)$, $\phi_2^*(t) = y_*(t)\psi_2^*(t)$, $\phi_3^*(t) = z_*(t)\psi_3^*(t)$. Тогда для новых сопряженных переменных мы находим соответствующую систему уравнений:

$$\begin{cases} \phi_1^{*'}(t) = a_{11}x_*(t)\phi_1^*(t) + a_{21}x_*(t)\phi_2^*(t) - \alpha x_*(t), \quad t \in [0, T], \\ \phi_2^{*'}(t) = a_{12}y_*(t)\phi_1^*(t) + a_{22}y_*(t)\phi_2^*(t) - a_{32}y_*(t)\phi_3^*(t) + y_*(t), \\ \phi_3^{*'}(t) = a_{23}z_*(t)\phi_2^*(t) + a_{33}z_*(t)\phi_3^*(t), \\ \phi_1^*(T) = \alpha x_*(T), \quad \phi_2^*(T) = -y_*(T), \quad \phi_3^*(T) = 0, \end{cases} \quad (2.4)$$

а для оптимального управления $u_*(t)$ формула (2.2) переписывается следующим образом:

$$u_*(t) = \begin{cases} u_{\max}, & \text{если } \widehat{L}(t) > 0, \\ \text{любое } u \in [0, u_{\max}], & \text{если } \widehat{L}(t) = 0, \\ 0, & \text{если } \widehat{L}(t) < 0, \end{cases} \quad (2.5)$$

где $\widehat{L}(t) = \phi_3^*(t)$ — функция переключений.

Введем теперь вспомогательные функции $\widehat{G}(t) = \phi_2^*(t)$, $\widehat{P}(t) = \phi_1^*(t) + a_{12}^{-1}$, $\widehat{F}(t) = -(\alpha + a_{11}a_{12}^{-1})x_*(t)$, отвечающие функции $\widehat{L}(t)$. Тогда, используя уравнения и начальные условия

системы (2.4), мы получаем для функции переключений $\widehat{L}(t)$ и отвечающих ей функций $\widehat{G}(t)$, $\widehat{P}(t)$, $\widehat{F}(t)$ задачу Коши

$$\begin{cases} \widehat{L}'(t) = a_{33}z_*(t)\widehat{L}(t) + a_{23}z_*(t)\widehat{G}(t), & t \in [0, T], \\ \widehat{G}'(t) = -a_{32}y_*(t)\widehat{L}(t) + a_{22}y_*(t)\widehat{G}(t) + a_{12}y_*(t)\widehat{P}(t), \\ \widehat{P}'(t) = a_{21}x_*(t)\widehat{G}(t) + a_{11}x_*(t)\widehat{P}(t) + \widehat{F}(t), \\ \widehat{L}(T) = 0, \quad \widehat{G}(T) = -y_*(T), \quad \widehat{P}(T) = \alpha x_*(T) + a_{12}^{-1}. \end{cases} \quad (2.6)$$

Упростим уравнения системы (2.6). Для этого введем новую функцию переключений $L(t)$ и отвечающие ей вспомогательные функции $G(t)$, $P(t)$ и $F(t)$ с помощью формул

$$L(t) = \widehat{L}(t)e^{a_{33} \int_t^T z_*(\xi)d\xi}, \quad G(t) = \widehat{G}(t)e^{a_{22} \int_t^T y_*(\xi)d\xi}, \quad P(t) = \widehat{P}(t)e^{a_{11} \int_t^T x_*(\xi)d\xi}, \quad F(t) = \widehat{F}(t)e^{a_{11} \int_t^T x_*(\xi)d\xi},$$

а также следующие функции:

$$\begin{cases} a(t) = a_{23}z_*(t)e^{\int_t^T (a_{33}z_*(\xi) - a_{22}y_*(\xi))d\xi}, & b(t) = -a_{32}y_*(t)e^{\int_t^T (a_{22}y_*(\xi) - a_{33}z_*(\xi))d\xi}, \\ c(t) = a_{12}y_*(t)e^{\int_t^T (a_{22}y_*(\xi) - a_{11}x_*(\xi))d\xi}, & d(t) = a_{21}x_*(t)e^{\int_t^T (a_{11}x_*(\xi) - a_{22}y_*(\xi))d\xi}. \end{cases} \quad (2.7)$$

Легко видно, что функции $b(t)$ и $F(t)$ принимают отрицательные значения на отрезке $[0, T]$, а функции $a(t)$, $c(t)$ и $d(t)$ — положительные значения всюду на этом отрезке.

Тогда система (2.6) преобразуется к виду

$$\begin{cases} L'(t) = a(t)G(t), & t \in [0, T], \\ G'(t) = b(t)L(t) + c(t)P(t), \\ P'(t) = d(t)G(t) + F(t), \\ L(T) = 0, \quad G(T) = -y_*(T), \quad P(T) = \alpha x_*(T) + a_{12}^{-1}. \end{cases} \quad (2.8)$$

При этом формула (2.5) переписывается следующим образом:

$$u_*(t) = \begin{cases} u_{\max}, & \text{если } L(t) > 0, \\ \text{любое } u \in [0, u_{\max}], & \text{если } L(t) = 0, \\ 0, & \text{если } L(t) < 0. \end{cases} \quad (2.9)$$

Теперь, опираясь на систему (2.8), проанализируем поведение функции переключений $L(t)$ в окрестности конца T отрезка $[0, T]$. В результате мы приходим к заключению о том, что существует окрестность, примыкающая к концу T , в которой функция $L(t)$ принимает положительные значения. Этот факт благодаря формуле (2.9) гарантирует выполнение следующей теоремы.

Теорема 2. *Существует окрестность, примыкающая к концу T отрезка $[0, T]$, в которой оптимальное управление $u_*(t)$ принимает максимальное значение u_{\max} .*

Это означает, что CAR-T терапия, определяемая управляющей функцией $u_*(t)$, в конце периода $[0, T]$ своего проведения осуществляется с максимальной интенсивностью u_{\max} .

Кроме того, из анализа системы (2.8) следует вывод о том, что функция переключений $L(t)$ не обращается в нуль ни на каком интервале $\Delta \subset [0, T]$. Этот факт благодаря формуле (2.9) обеспечивает справедливость следующей теоремы.

Теорема 3. *Оптимальное управление $u_*(t)$ является релейной функцией, принимающей только значения 0 и u_{\max} .*

Это означает, что оптимальный протокол проведения CAR-T терапии $u_*(t)$ заключается в чередовании интервалов ее проведения с максимальной интенсивностью u_{\max} с интервалами ее прерывания.

Теорема 3 приводит к необходимости нахождения оценки числа различных нулей функции переключений $L(t)$, или, что то же самое, к необходимости нахождения оценки числа переключений управления $u_*(t)$.

3. Оценка числа нулей функции переключений

Мы видим, что система (2.8) является линейной неавтономной системой дифференциальных уравнений. Для удобства анализа уравнений такой системы приведем ее матрицу к специальной верхнетреугольной форме, в которой элементы, расположенные ниже главной диагонали, — нули. Для этого выполним в системе (2.8) замену переменных:

$$\tilde{L}(t) = L(t), \quad \tilde{G}(t) = G(t) - h_1(t)L(t), \quad \tilde{P}(t) = P(t) - h_2(t)L(t) - h_3(t)G(t),$$

где функции $h_i(t)$, $i = 1, 2, 3$, удовлетворяют системе дифференциальных уравнений

$$\begin{cases} h_1'(t) = -a(t)h_1^2(t) + c(t)h_1(t)h_3(t) + c(t)h_2(t) + b(t), \\ h_2'(t) = -c(t)h_2(t)h_3(t) - b(t)h_3(t), \\ h_3'(t) = -c(t)h_3^2(t) - a(t)h_2(t) + d(t). \end{cases} \quad (3.1)$$

В новых переменных $\tilde{L}(t)$, $\tilde{G}(t)$, $\tilde{P}(t)$ система уравнений (2.8) запишется следующим образом:

$$\begin{cases} \tilde{L}'(t) = a(t)h_1(t)\tilde{L}(t) + a(t)\tilde{G}(t), \\ \tilde{G}'(t) = -(a(t)h_1(t) - c(t)h_3(t))\tilde{G}(t) + c(t)\tilde{P}(t), \\ \tilde{P}'(t) = -c(t)h_3(t)\tilde{P}(t) + F(t). \end{cases} \quad (3.2)$$

Легко видно, что матрица системы (3.2) имеет требуемую верхнетреугольную форму. Отметим также, что преобразования, совершенные в системе (2.8), и нахождение систем (3.1) и (3.2) для задачи минимизации, подобной (1.5), подробно описаны в [15].

Добавим в систему (3.1) начальные условия

$$h_1(t_0) = h_1^0, \quad h_2(t_0) = h_2^0, \quad h_3(t_0) = h_3^0, \quad (3.3)$$

где $t_0 \geq 0$. В результате для функций $h_i(t)$, $i = 1, 2, 3$, мы имеем задачу Коши (3.1), (3.3). Тогда согласно теореме существования и единственности решения задачи Коши [21, теорема 1.1] решения $h_1(t)$, $h_2(t)$, $h_3(t)$ этой задачи Коши будут определены лишь локально в окрестности значения $t = t_0$. Однако для такой задачи Коши важно иметь решения, определенные на максимально возможном отрезке $[t_0, t_1]$, длину которого можно вычислить через параметры системы (1.1). Тогда система (3.2) будет также определена на этом отрезке и, следовательно, применение к ней обобщенной теоремы Ролля [22] позволит оценить число различных нулей функции переключений $L(t) = \tilde{L}(t)$ на таком отрезке, а значит и на всем отрезке $[0, T]$.

Анализ трехмерной квадратичной системы (3.1), (3.3) довольно сложен, но он может быть значительно упрощен посредством расщепления этой системы на две более простые двумерные квадратичные подсистемы. Действительно, легко видеть, что уравнения для $h_2(t)$ и $h_3(t)$ не содержат функцию $h_1(t)$ и, следовательно, могут быть рассмотрены отдельно. Эти два уравнения вместе с соответствующими начальными условиями образуют первую из данных квадратичных подсистем:

$$\begin{cases} h_2'(t) = -c(t)h_2(t)h_3(t) - b(t)h_3(t), \\ h_3'(t) = -c(t)h_3^2(t) - a(t)h_2(t) + d(t), \\ h_2(t_0) = h_2^0, \quad h_3(t_0) = h_3^0. \end{cases} \quad (3.4)$$

Чтобы получить вторую двумерную подсистему, мы введем дополнительную переменную $h_0(t) = h_1(t)h_3(t) + h_2(t)$ и отвечающее ей начальное условие $h_0(t_0) = h_0^0 = h_1^0 h_3^0 + h_2^0$. Затем подставим эту переменную в первое уравнение системы (3.1). Привлекая необходимые уравнения такой системы, найдем дифференциальное уравнение, которому переменная $h_0(t)$ удовлетворяет. Наконец, соединяя упомянутые уравнения с соответствующими начальными условиями, мы получаем вторую двумерную квадратичную подсистему

$$\begin{cases} h_0'(t) = -a(t)h_0(t)h_1(t) + d(t)h_1(t), \\ h_1'(t) = -a(t)h_1^2(t) + c(t)h_0(t) + b(t), \\ h_0(t_0) = h_0^0, \quad h_1(t_0) = h_1^0. \end{cases} \quad (3.5)$$

Заметим, что трехмерная квадратичная система (3.1), (3.3) эквивалентна двум двумерным квадратичным подсистемам (3.4) и (3.5). Поскольку анализ двумерных систем обычно проще, то далее мы будем иметь дело именно с ними.

Предположим, что решения $(h_0(t), h_1(t))$ и $(h_2(t), h_3(t))$ соответствующих квадратичных подсистем (3.5) и (3.4) определены на максимальных отрезках существования таких решений. Именно мы предположим, что функции $h_0(t)$ и $h_1(t)$ заданы на отрезке $\Delta_{01} = [t_0, t_{01}]$, а функции $h_2(t)$ и $h_3(t)$ — на отрезке $\Delta_{23} = [t_0, t_{23}]$.

Сначала рассмотрим подсистему (3.5). Выполним в ней замену переменных по формулам

$$\tilde{h}_0(t) = h_0(t), \quad \tilde{h}_1(t) = h_1(t) - \eta_1(t),$$

где $\eta_1(t)$ — неотрицательная функция, которую мы позже определим специальным образом. Тогда подсистема (3.5) перепишется следующим образом:

$$\begin{cases} \tilde{h}_0'(t) = \Phi_0(t, \tilde{h}_0(t), \tilde{h}_1(t)) \\ \quad = -a(t)\tilde{h}_0(t)\tilde{h}_1(t) - a(t)\eta_1(t)\tilde{h}_0(t) + d(t)\tilde{h}_1(t) + d(t)\eta_1(t), \\ \tilde{h}_1'(t) = \Phi_1(t, \tilde{h}_0(t), \tilde{h}_1(t)) \\ \quad = -a(t)\tilde{h}_1^2(t) + c(t)\tilde{h}_0(t) - 2a(t)\eta_1(t)\tilde{h}_1(t) \\ \quad \quad + (-\eta_1'(t) - a(t)\eta_1^2(t) + b(t)), \\ \tilde{h}_0(t_0) = \tilde{h}_0^0 = h_0^0, \quad \tilde{h}_1(t_0) = \tilde{h}_1^0 = h_1^0 - \eta_1(t_0). \end{cases} \quad (3.6)$$

Неотрицательную функцию $\eta_1(t)$ мы выберем так, чтобы было справедливо условие неотрицательности решений $\tilde{h}_0(t)$ и $\tilde{h}_1(t)$ [23, теорема 2.1.1], которое заключается в выполнении соотношений

$$\begin{cases} \Phi_0(t, 0, \tilde{h}_1) \geq 0 \text{ при всех } \tilde{h}_1 \geq 0, \\ \Phi_1(t, \tilde{h}_0, 0) \geq 0 \text{ при всех } \tilde{h}_0 \geq 0. \end{cases}$$

Первое соотношение приводит к неравенству

$$d(t)\tilde{h}_1 + d(t)\eta_1(t) \geq 0 \text{ при всех } \tilde{h}_1 \geq 0.$$

Легко видеть, что при $d(t) > 0$ и $\eta_1(t) \geq 0$ оно выполнено. Второе соотношение приводит к неравенству

$$c(t)\tilde{h}_0 + (-\eta_1'(t) - a(t)\eta_1^2(t) + b(t)) \geq 0 \text{ при всех } \tilde{h}_0 \geq 0,$$

которое при $c(t) > 0$ справедливо, если выполнено дифференциальное неравенство

$$\eta_1'(t) \leq -a(t)\eta_1^2(t) + b(t). \quad (3.7)$$

Таким образом, нам требуется показать существование неотрицательного решения $\eta_1(t)$ неравенства (3.7).

Проведем теперь подобные рассуждения для подсистемы (3.4). Также выполним в ней замену переменных по формулам $\tilde{h}_2(t) = -h_2(t) + \eta_2(t)$, $\tilde{h}_3(t) = h_3(t) - \eta_3(t)$, где $\eta_2(t)$ и $\eta_3(t)$ — неотрицательные функции, которые мы позже определим специальным образом. Тогда подсистема (3.4) переписывается следующим образом:

$$\left\{ \begin{array}{l} \tilde{h}'_2(t) = \Phi_2(t, \tilde{h}_2(t), \tilde{h}_3(t)) \\ \quad = -c(t)\tilde{h}_2(t)\tilde{h}_3(t) - c(t)\eta_3(t)\tilde{h}_2(t) + (b(t) + c(t)\eta_2(t))\tilde{h}_3(t) \\ \quad \quad + (\eta'_2(t) + c(t)\eta_2(t)\eta_3(t) + b(t)\eta_3(t)), \\ \tilde{h}'_3(t) = \Phi_3(t, \tilde{h}_2(t), \tilde{h}_3(t)) \\ \quad = -c(t)\tilde{h}_3^2(t) + a(t)\tilde{h}_2(t) - 2c(t)\eta_3(t)\tilde{h}_3(t) \\ \quad \quad + (-\eta'_3(t) - c(t)\eta_3^2(t) - a(t)\eta_2(t) + d(t)), \\ \tilde{h}_2(t_0) = \tilde{h}_2^0 = -h_2^0 + \eta_2(t_0), \quad \tilde{h}_3(t_0) = \tilde{h}_3^0 = h_3^0 - \eta_3(t_0). \end{array} \right. \quad (3.8)$$

Неотрицательные функции $\eta_2(t)$ и $\eta_3(t)$ мы выберем так, чтобы было справедливо условие неотрицательности решений $h_2(t)$ и $h_3(t)$, которое заключается в выполнении соотношений

$$\left\{ \begin{array}{l} \Phi_2(t, 0, \tilde{h}_3) \geq 0 \text{ при всех } \tilde{h}_3 \geq 0, \\ \Phi_3(t, \tilde{h}_2, 0) \geq 0 \text{ при всех } \tilde{h}_2 \geq 0. \end{array} \right.$$

Первое соотношение приводит к неравенству

$$(b(t) + c(t)\eta_2(t))\tilde{h}_3 + (\eta'_2(t) + c(t)\eta_2(t)\eta_3(t) + b(t)\eta_3(t)) \geq 0 \text{ при всех } \tilde{h}_3 \geq 0.$$

Легко видеть, что оно выполняется, если справедлива система неравенств

$$\left\{ \begin{array}{l} b(t) + c(t)\eta_2(t) \geq 0, \\ \eta'_2(t) + (b(t) + c(t)\eta_2(t))\eta_3(t) \geq 0. \end{array} \right. \quad (3.9)$$

Второе соотношение приводит к неравенству

$$a(t)\tilde{h}_2 + (-\eta'_3(t) - c(t)\eta_3^2(t) - a(t)\eta_2(t) + d(t)) \geq 0 \text{ при всех } \tilde{h}_2 \geq 0.$$

Очевидно, что при $a(t) > 0$ оно выполняется, если справедливо дифференциальное неравенство

$$\eta'_3(t) \leq -c(t)\eta_3^2(t) - a(t)\eta_2(t) + d(t). \quad (3.10)$$

Значит, нам требуется показать существование неотрицательных функций $\eta_2(t)$ и $\eta_3(t)$, удовлетворяющих неравенствам (3.9) и (3.10).

Учитывая определение функций $b(t)$ и $c(t)$ из (2.7), найдем функцию $\tilde{\eta}_2(t)$, удовлетворяющую системе (3.9), с помощью формулы

$$\tilde{\eta}_2(t) = a_{32}a_{12}^{-1}e^{a_{11}x_{\max}T - a_{33}\int_t^T z_*(\xi)d\xi}, \quad t \in [0, T].$$

Следовательно, нам осталось определить неотрицательные функции $\eta_1(t)$ и $\eta_3(t)$, удовлетворяющие соответствующим дифференциальным неравенствам (3.7) и (3.10) при $\eta_2(t) = \tilde{\eta}_2(t)$.

Изучим сначала дифференциальное неравенство (3.7). Ввиду леммы 1 и необходимых формул из (2.7) при всех $t \in [0, T]$ справедливы неравенства

$$a(t) \leq a_{\max} = a_{23}z_{\max}e^{a_{33}z_{\max}T}, \quad -b(t) \leq b_{\max} = a_{32}y_{\max}e^{a_{22}y_{\max}T}. \quad (3.11)$$

Рассмотрим задачу Коши

$$\left\{ \begin{array}{l} \eta'_1(t) = -a_{\max}\eta_1^2(t) - b_{\max}, \\ \eta_1(t_0) = \eta_1^0 > 0. \end{array} \right. \quad (3.12)$$

Пусть $\tilde{\eta}_1(t)$ — неотрицательное решение этой задачи Коши, определенное на некотором отрезке $[t_0, \tilde{t}_1]$. Тогда легко видеть, что имеет место цепочка неравенств

$$\tilde{\eta}'_1(t) = -(a_{\max}\tilde{\eta}_1^2(t) + b_{\max}) \leq -(a(t)\tilde{\eta}_1^2(t) - b(t)) \leq -a(t)\tilde{\eta}_1^2(t) + b(t).$$

Это означает, что функция $\tilde{\eta}_1(t)$ является одновременно и решением дифференциального неравенства (3.7). Поэтому далее мы исследуем задачу Коши (3.12).

Непосредственное интегрирование этой задачи Коши приводит к функции

$$\tilde{\eta}_1(t) = \frac{\eta_1^0 - \sqrt{b_{\max}/a_{\max}} \operatorname{tg}(\sqrt{a_{\max}b_{\max}}(t - t_0))}{1 + \sqrt{b_{\max}/a_{\max}}\eta_1^0 \operatorname{tg}(\sqrt{a_{\max}b_{\max}}(t - t_0))},$$

которая определена и монотонно убывает от значения η_1^0 до нуля на отрезке $[t_0, \tilde{t}_1(\eta_1^0)]$, где

$$\tilde{t}_1(\eta_1^0) = t_0 + \frac{1}{\sqrt{a_{\max}b_{\max}}} \operatorname{arctg}\left(\sqrt{a_{\max}/b_{\max}}\eta_1^0\right). \quad (3.13)$$

Теперь аналогичным образом изучим дифференциальное неравенство (3.10) при $\eta_2(t) = \tilde{\eta}_2(t)$. С учетом леммы 1 и необходимых формул из (2.7) при всех $t \in [0, T]$ справедливы неравенства

$$\begin{aligned} c(t) &\leq c_{\max} = a_{12}y_{\max}e^{a_{22}y_{\max}T}, \\ a(t)\tilde{\eta}_2(t) &\leq f_{\max} = a_{23}a_{32}a_{12}^{-1}z_{\max}e^{(a_{11}x_{\max}+a_{33}z_{\max})T}. \end{aligned} \quad (3.14)$$

Рассмотрим задачу Коши

$$\begin{cases} \eta'_3(t) = -c_{\max}\eta_3^2(t) - f_{\max}, \\ \eta_3(t_0) = \eta_3^0 > 0. \end{cases} \quad (3.15)$$

Пусть $\tilde{\eta}_3(t)$ — неотрицательное решение этой задачи Коши, определенное на некотором отрезке $[t_0, \tilde{t}_3]$. Тогда легко видеть, что при $d(t) > 0$ имеет место цепочка неравенств

$$\tilde{\eta}'_3(t) = -(c_{\max}\tilde{\eta}_3^2(t) + f_{\max}) \leq -(c(t)\tilde{\eta}_3^2(t) + a(t)\tilde{\eta}_2(t)) \leq -c_2(t)\tilde{\eta}_3^2(t) - a(t)\tilde{\eta}_2(t) + d(t).$$

Это означает, что функция $\tilde{\eta}_3(t)$ является одновременно и решением дифференциального неравенства (3.10). Поэтому далее мы исследуем задачу Коши (3.15).

Непосредственное интегрирование этой задачи Коши приводит к функции

$$\tilde{\eta}_3(t) = \frac{\eta_3^0 - \sqrt{f_{\max}/c_{\max}} \operatorname{tg}(\sqrt{c_{\max}f_{\max}}(t - t_0))}{1 + \sqrt{f_{\max}/c_{\max}}\eta_3^0 \operatorname{tg}(\sqrt{c_{\max}f_{\max}}(t - t_0))},$$

которая определена и монотонно убывает от значения η_3^0 до нуля на отрезке $[t_0, \tilde{t}_3(\eta_3^0)]$, где

$$\tilde{t}_3(\eta_3^0) = t_0 + \frac{1}{\sqrt{c_{\max}f_{\max}}} \operatorname{arctg}\left(\sqrt{c_{\max}/f_{\max}}\eta_3^0\right). \quad (3.16)$$

Для значений $\tilde{t}_1(\eta_1^0)$ и $\tilde{t}_3(\eta_3^0)$, определяемых соответствующими формулами (3.13) и (3.16), справедлива следующая лемма.

Лемма 2. При фиксированных значениях η_1^0 и η_3^0 имеют место равенства

$$\tilde{t}_1(\eta_1^0) = t_{01}, \quad \tilde{t}_3(\eta_3^0) = t_{23},$$

которые означают, что решения $\tilde{h}_0(t)$, $\tilde{h}_1(t)$ и $\tilde{h}_2(t)$, $\tilde{h}_3(t)$ квадратичных подсистем (3.6) и (3.8) продолжимы на соответствующие отрезки $[t_0, \tilde{t}_1(\eta_1^0)]$ и $[t_0, \tilde{t}_3(\eta_3^0)]$, отвечающие связанным с этими подсистемами функциям $\tilde{\eta}_1(t)$ и $\tilde{\eta}_3(t)$.

Доказательство этой леммы для задачи минимизации, подобной (1.5), подробно описано в [15, разд. 7]. \square

Теперь из анализа формулы (3.13) легко видеть, что при $\eta_1^0 \rightarrow +\infty$ величина $\tilde{t}_1(\eta_1^0)$ монотонно возрастает и стремится к значению $(t_0 + \delta_1)$, где $\delta_1 = \frac{\pi}{2\sqrt{a_{\max}b_{\max}}}$. При этом длина отрезка $[t_0, \tilde{t}_1(\eta_1^0)]$ стремится к δ_1 . Отсюда вытекает, что для любого значения из интервала $(t_0, t_0 + \delta_1)$ определено начальное условие η_1^0 такое, что на отрезке $[t_0, \tilde{t}_1(\eta_1^0)]$ заданы функция $\tilde{\eta}_1(t)$ и, следовательно, соответствующие решения $\tilde{h}_0(t)$, $\tilde{h}_1(t)$.

Аналогично из анализа формулы (3.16) легко установить, что при $\eta_3^0 \rightarrow +\infty$ величина $\tilde{t}_3(\eta_3^0)$ монотонно возрастает и стремится к значению $(t_0 + \delta_3)$, где

$$\delta_3 = \frac{\pi}{2\sqrt{c_{\max}f_{\max}}}. \quad (3.17)$$

При этом длина отрезка $[t_0, \tilde{t}_3(\eta_3^0)]$ стремится к δ_3 , т.е. для любого значения из интервала $(t_0, t_0 + \delta_3)$ определено начальное условие η_3^0 такое, что на отрезке $[t_0, \tilde{t}_3(\eta_3^0)]$ заданы функция $\tilde{\eta}_3(t)$ и, следовательно, соответствующие решения $\tilde{h}_2(t)$, $\tilde{h}_3(t)$.

Формулы (3.11) и (3.14) приводят к неравенству $\delta_3 < \delta_1$. Это означает, что на любом отрезке $[t_0, \tilde{t}_*]$, $\tilde{t}_* < t_0 + \delta_3$ одновременно определены функции $\tilde{\eta}_1(t)$ и $\tilde{\eta}_3(t)$, а потому и решения $\tilde{h}_i(t)$, $i = 0, 1, 2, 3$. Тогда определены соответствующие функции $h_i(t)$, $i = 0, 1, 2, 3$, а отсюда и система (3.2). Применяя к ней обобщенную теорему Ролля [22] и рассуждения, подобные представленным в [15, разд. 8], мы заключаем, что функция переключений $L(t) = \tilde{L}(t)$ имеет на отрезке $[t_0, \tilde{t}_*]$, или, что то же самое, на полуинтервале $[t_0, \tilde{t}_*)$, не более трех различных нулей.

Найдем теперь оценку числа нулей функции $L(t)$ на всем отрезке $[0, T]$. Для этого фиксируем число $\epsilon \in (0, \delta_3)$ такое, что

$$\epsilon < \delta_3 - T \left(\left\lceil \frac{T}{\delta_3} \right\rceil + 1 \right)^{-1}, \quad (3.18)$$

где $\lceil \alpha \rceil$ означает целую часть положительного числа α . Рассмотрим полуинтервал $[t_0, \tilde{t}_*)$, где $\tilde{t}_* = t_0 + \delta_3 - \epsilon$. Как было отмечено, на нем функция переключений $L(t)$ имеет не более трех различных нулей. Тогда с учетом равенства $L(T) = 0$ из (2.8) общее число различных нулей этой функции уже на всем отрезке $[0, T]$ не превосходит величины

$$m = 3 \left(\left\lceil \frac{T}{\delta_3 - \epsilon} \right\rceil + 1 \right) + 1. \quad (3.19)$$

Согласно (3.18) справедлива цепочка неравенств $\left\lceil \frac{T}{\delta_3} \right\rceil \leq \frac{T}{\delta_3} < \frac{T}{\delta_3 - \epsilon} < \left\lceil \frac{T}{\delta_3} \right\rceil + 1$, из которой мы заключаем, что

$$\left\lceil \frac{T}{\delta_3 - \epsilon} \right\rceil = \left\lceil \frac{T}{\delta_3} \right\rceil.$$

Поэтому формула (3.19) для величины m переписывается окончательно в виде

$$m = 3 \left(\left\lceil \frac{T}{\delta_3} \right\rceil + 1 \right) + 1.$$

Именно эта величина задает требуемую оценку числа различных нулей функции переключений $L(t)$. Тогда применение формул (2.9) и (3.17) приводит нас к справедливости следующей теоремы.

Теорема 4. Число переключений оптимального управления $u_*(t)$ не превосходит величины

$$m = 3 \left(\left\lceil \frac{2T\sqrt{c_{\max}f_{\max}}}{\pi} \right\rceil + 1 \right) + 1,$$

где значения c_{\max} и f_{\max} определены в (3.14).

4. Результаты численных расчетов

Здесь мы продемонстрируем результаты численных расчетов, выполненных с использованием среды VOCOP-2.2.1, подробное описание которой дано в [24]. На рис. 1–3 представлены результаты таких расчетов, показывающие различные виды оптимального управления $u_*(t)$. На каждом из этих рисунков изображены жирными сплошными линиями графики оптимального управления $u_*(t)$ и отвечающих ему оптимальных популяций $x_*(t)$ и $y_*(t)$ соответствующих здоровых и раковых клеток, а также оптимальной популяции $z_*(t)$ CAR T-клеток. Для демонстрации преимуществ CAR-T терапии пунктирными линиями также показаны решения $x(t)$ и $y(t)$ при ее отсутствии ($u(t) \equiv 0$). Кроме того, даны значения параметров и начальных условий, а также наименьшее значение J_* целевой функции $J(u(\cdot), v(\cdot))$ в рассматриваемой задаче минимизации (1.5).

Во всех численных расчетах поведение популяции цитокинов $w(t)$ одинаково и не зависит от их начального состояния w_0 . Благодаря постоянному оптимальному управлению $v_*(t)$, принимающему максимальное значение 1 на всем периоде $[0, T]$ проведения CAR-T терапии (теорема 1), размер популяции цитокинов быстро стабилизируется к значению r/q .

На рис. 1 представлен случай, в котором оптимальное управление $u_*(t)$ не имеет переключений, принимая при этом максимальное значение u_{\max} на всем периоде проведения CAR-T терапии. Сравнивая оптимальные решения $x_*(t)$, $y_*(t)$ и решения $x(t)$, $y(t)$, полученные в результате отсутствия этой терапии, нетрудно видеть, что управление $u_*(t)$ изменяет состояние системы (1.1): активное размножение раковых клеток сменяется их вымиранием, вымирание же здоровых клеток лишь затормаживается. После прекращения терапии ($u(t) \equiv 0$) исходное состояние системы восстанавливается — раковые клетки снова активно размножаются, а здоровые клетки вымирают. В этом случае оптимальное управление $u_*(t)$ только сдерживает развитие болезни.

Далее, на рис. 2 рассматривается случай, в котором оптимальное управление $u_*(t)$ имеет два переключения со значения u_{\max} на 0 и затем со значения 0 на u_{\max} , что согласуется с теоремами 2 и 3. Здесь, в отличие от предыдущего случая, управление $u_*(t)$ существенно изменяет состояние системы (1.1): активное размножение раковых клеток сменяется их вымиранием, а вымирание здоровых клеток, наоборот, сменяется их активным размножением, выводя при этом их численность на максимальный уровень. После прекращения терапии ($u(t) \equiv 0$) исходное состояние системы восстанавливается — раковые клетки снова активно размножаются, а

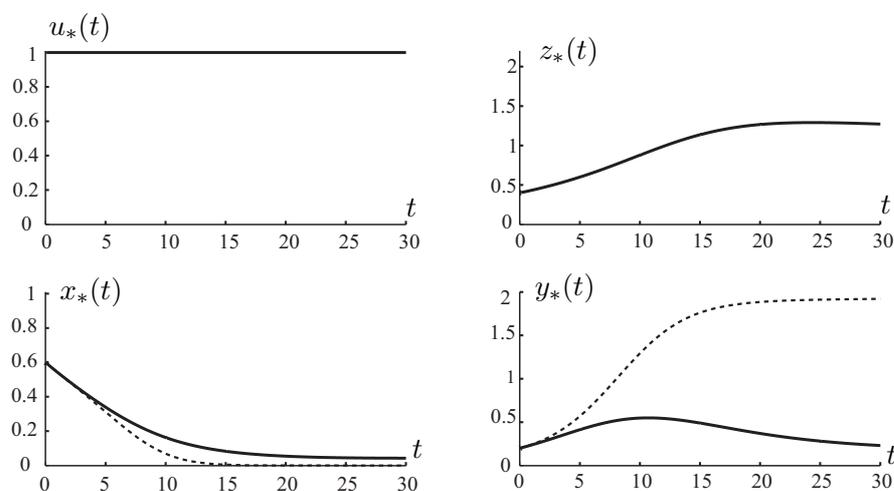


Рис. 1. Начальные условия: $x(0) = 0.6$, $y(0) = 0.2$, $z(0) = 0.4$. Значения параметров: $k_1 = 0.1$, $k_2 = 0.4$, $k_3 = 0.2$, $a_{11} = 0.2$, $a_{12} = 0.4$, $a_{21} = 0.1$, $a_{22} = 0.2$, $a_{23} = 0.3$, $a_{32} = 0.1$, $a_{33} = 0.1$, $m = 0.3$, $\alpha = 1.0$, $u_{\max} = 1.0$, $T = 30$. Значение $J_* = 9.87467$.

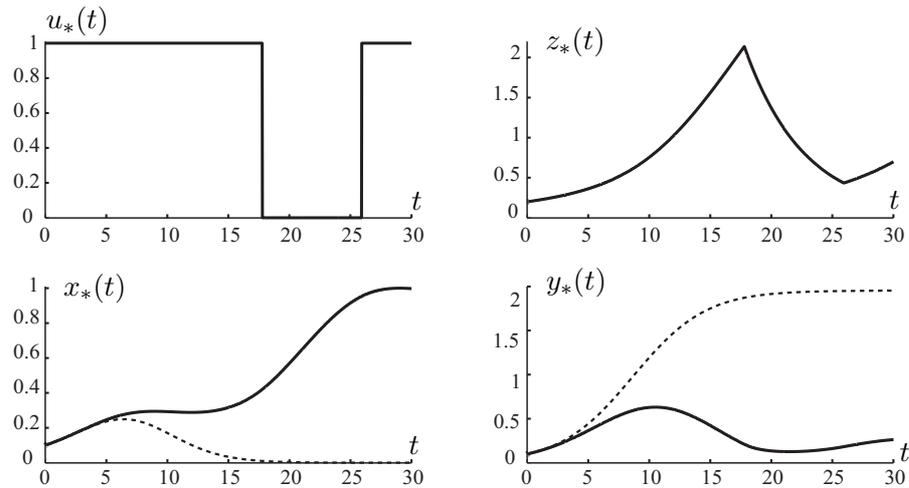


Рис. 2. Начальные условия: $x(0) = 0.1$, $y(0) = 0.1$, $z(0) = 0.2$. Значения параметров: $k_1 = 0.3$, $k_2 = 0.4$, $k_3 = 0.2$, $a_{11} = 0.2$, $a_{12} = 0.4$, $a_{21} = 0.1$, $a_{22} = 0.2$, $a_{23} = 0.3$, $a_{32} = 0.1$, $a_{33} = 0.01$, $m = 0.3$, $\alpha = 1.0$, $u_{\max} = 1.0$, $T = 30$. Значение $J_* = -5.73151$.

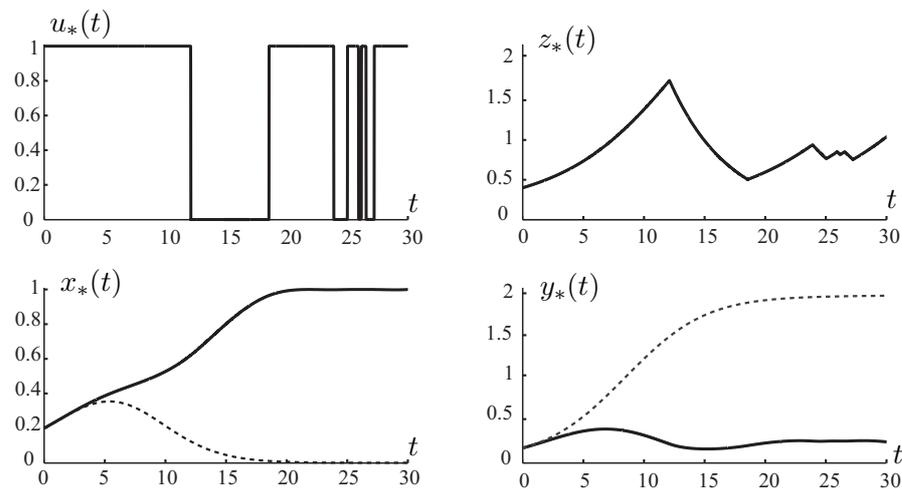


Рис. 3. Начальные условия: $x(0) = 0.2$, $y(0) = 0.17$, $z(0) = 0.4$. Значения параметров: $k_1 = 0.3$, $k_2 = 0.4$, $k_3 = 0.2$, $a_{11} = 0.2$, $a_{12} = 0.4$, $a_{21} = 0.1$, $a_{22} = 0.2$, $a_{23} = 0.3$, $a_{32} = 0.1$, $a_{33} = 0.01$, $m = 0.3$, $\alpha = 1.0$, $u_{\max} = 1.0$, $T = 30$. Значение $J_* = -14.6795$.

здоровые клетки вымирают. В этом случае оптимальное управление $u_*(t)$ также активно сдерживает развитие болезни. Особенности рассматриваемого случая сохраняются и на рис. 3, где демонстрируется ситуация, в которой оптимальное управление $u_*(t)$ имеет восемь переключений, что согласуется с теоремами 2–4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Heymach J. [et all.]** Clinical cancer advances 2018: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36, no. 10. P. 1020–1044. doi: 10.1200/JCO.2017.77.0446.
2. **June C.H., Sadelain M.** Chimeric antigen receptor therapy // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379, no. 1. P. 64–73. doi: 10.1056/NEJMra1706169.
3. **Hopkins B., Tucker M., Pan Y., Fang N., Huang Z.** A model-based investigation of cytokine storm for T-cell therapy // IFAC-PapersOnLine. 2018. Vol. 51, no. 19. P. 76–79. doi: 10.1016/j.ifacol.2018.09.039.

4. **Barros L.R.C., Rodrigues B.J., Almeida R.C.** CAR-T cell goes on a mathematical model // *J. Cell Immunol.* 2020. Vol. 2, no. 1. P. 31–37. doi: 10.33696/immunology.2.016.
5. **Konstorum A., Vella A.T., Adler A.J., Laubenbacher R.C.** Addressing current challenges in cancer immunotherapy with mathematical and computational modelling // *J. Roy. Soc. Interface.* 2017. Vol. 14, no. 131, art. ID: 20170150. P. 1–10. doi: 10.1098/rsif.2017.0150.
6. **Valentinuzzi D., Jeraj R.** Computational modelling of modern cancer immunotherapy // *Phys. Med. Biol.* 2020. Vol. 65, no. 24, art. ID: 24TR01. P. 1–22. doi: 10.1088/1361-6560/abc3fc.
7. **León-Triana O., Sabir S., Calvo G.F., Belmonte-Beitia J., Chulián S., Martínez-Rubio A., Rosa M., Pérez-Martínez A., Ramírez-Orellana M., Pérez-García V.M.** CAR T-cell in B-cell acute lymphoblastic leukaemia: insights from mathematical models // *Commun. Nonlinear Sci.* 2021. Vol. 94, art. ID: 105570. doi: 10.1016/j.cnsns.2020.105570.
8. **Pérez-García V.M., León-Triana O., Rosa M., Pérez-Martínez A.** CAR T cells for T-cell leukemias: insights from mathematical models. arXiv:2004.14291 [q-bio.TO] 26 Apr 2020. 20 p.
9. **Sahoo P. [et al.]** Mathematical deconvolution of CAR T-cell proliferation and exhaustion from real-time killing assay data // *J. Roy. Soc. Interface.* 2019. Vol. 17, no. 162, art. ID: 20190734. P. 1–10. doi: 10.1098/rsif.2019.0734.
10. **Nichelatti M.** A mathematical model for the chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy as a Lotka–Volterra system // *J. Math. Stat. Res.* 2020. Vol. 3, no. 3. P. 1–4. doi: 10.36266/JMSR/136.
11. **Khailov E.N., Klimenkova A.D., Korobeinikov A.** Optimal control for anti-cancer therapy // *Extended abstracts spring 2018* / eds. A. Korobeinikov, M. Caubergh, T. Lázaro, J. Sardanyés. Basel: Birkhäuser, 2019. P. 35–43. (Trends in mathematics; vol. 11). doi: 10.1007/978-3-030-25261-8_6.
12. **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. Proceedings of the International Conference “Stability, Control, Differential Games” (SCDG2019)* / eds. A. Tarasyev, V. Maksimov, T. Filippova. Cham: Springer Nature, 2020. P. 39–49. doi: 10.1007/978-3-030-42831-0_4.
13. **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.
14. **Mostolizadeh R., Afsharnezhad Z., Marciniak-Czochra A.** Mathematical model of chimeric anti-gene receptor (CAR) T cell therapy with presence of cytokine // *Numer. Algebr. Control Optim.* 2018. Vol. 8, no. 1. P. 63–80. doi: 10.3934/naco.2018004.
15. **Khailov E., Grigorieva E., Klimenkova A.** Optimal CAR T-cell immunotherapy strategies for a leukemia treatment model // *Games.* 2020. Vol. 11, 53, no. 4, art. ID: 53. P. 1–26. doi: 10.3390/g11040053.
16. **Pillis L.G., Radunskaya A.** A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach // *J. Theoret. Medicine.* 2001. Vol. 3. P. 79–100.
17. **Pillis L.G., Radunskaya A.** The dynamics of an optimally controlled tumor model: a case study // *Math. Comput. Model.* 2003. Vol. 37. P. 1221–1244.
18. **Базыкин А.Д.** Нелинейная динамика взаимодействующих популяций. Москва; Ижевск: НИЦ “Регулярная и хаотическая динамика”, Ижевский институт компьютерных исследований, 2003. 368 с.
19. **Ли Э.Б., Маркус Л.** Основы теории оптимального управления. М.: Наука, 1972. 576 с.
20. **Васильев Ф.П.** Методы оптимизации. М.: Факториал Пресс, 2002. 824 с.
21. **Хартман Ф.** Обыкновенные дифференциальные уравнения. М.: Мир, 1970. 720 с.
22. **Dmitruk A.V.** A generalized estimate on the number of zeros for solutions of a class of linear differential equations // *SIAM J. Control Optim.* 1992. Vol. 30, no. 5. P. 1087–1091.
23. **Кузенков О.А., Рябова Е.А.** Математическое моделирование процессов отбора. Н. Новгород: Изд-во Нижегород. ун-та, 2007. 324 с.
24. **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 25.03.2021

После доработки 17.05.2021

Принята к публикации 21.06.2021

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 Эллина 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. Heymach J. [et all.] Clinical cancer advances 2018: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.*, 2018, vol. 36, no. 10, pp. 1020–1044. doi: 10.1200/JCO.2017.77.0446.
2. June C.H., Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2018, vol. 379, no. 1, pp. 64–73. doi: 10.1056/NEJMra1706169.
3. Hopkins B., Tucker M., Pan Y., Fang N., Huang Z. A model-based investigation of cytokine storm for T-cell therapy. *IFAC-PapersOnLine*, 2018, vol. 51, no. 19, pp. 76–79. doi: 10.1016/j.ifacol.2018.09.039.
4. Barros L.R.C., Rodrigues B.J., Almeida R.C. CAR-T cell goes on a mathematical model. *J. Cell Immunol.*, 2020, vol. 2, no. 1, pp. 31–37. doi: 10.33696/immunology.2.016.
5. Konstorum A., Vella A.T., Adler A.J., Laubenbacher R.C. Addressing current challenges in cancer immunotherapy with mathematical and computational modelling. *J. Roy. Soc. Interface*, 2017, vol. 14, no. 131, art. ID: 20170150, 10 p. doi: 10.1098/rsif.2017.0150.
6. Valentinuzzi D., Jeraj R. Computational modelling of modern cancer immunotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 2020, vol. 65, no. 24, art. ID: 24TR01, 22 p. doi: 10.1088/1361-6560/abc3fc.
7. León-Triana O., Sabir S., Calvo G.F., Belmonte-Beitia J., Chulián S., Martínez-Rubio A., Rosa M., Pérez-Martínez A., Ramírez-Orellana M., Pérez-García V.M. CAR T-cell in B-cell acute lymphoblastic leukaemia: insights from mathematical models. *Commun. Nonlinear Sci.*, 2021, vol. 94, art. ID: 105570, doi: 10.1016/j.cnsns.2020.105570.
8. Pérez-García V.M., León-Triana O., Rosa M., Pérez-Martínez A. CAR T cells for T-cell leukemias: insights from mathematical models. *arXiv:2004.14291 [q-bio.TO]* 26 Apr 2020, 20 p.
9. Sahoo P. [et al.] Mathematical deconvolution of CAR T-cell proliferation and exhaustion from real-time killing assay data. *J. Roy. Soc. Interface*, 2019, vol. 17, no. 162, art. ID: 20190734, 10 p. doi: 10.1098/rsif.2019.0734.
10. Nichelatti M. A mathematical model for the chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy as a Lotka–Volterra system. *J. Math. Stat. Res.*, 2020, vol. 2, no. 3, art. ID: 136, 4 p. doi: 10.36266/JMSR/136.
11. Khailov E.N., Klimenkova A.D., Korobeinikov A. Optimal control for anti-cancer therapy. In: *Extended abstracts spring 2018*. A. Korobeinikov, M. Caubergh, T. Lázaro, J. Sardanyés (eds). Basel: Birkhäuser, 2019, pp. 35–43, Ser. Trends in mathematics; vol. 11. doi: 10.1007/978-3-030-25261-8_6.
12. Grigorenko N.L., Khailov E.N., Klimenkova A.D., Korobeinikov A. Program and positional control strategies for the Lotka – Volterra competition model. In: *Stability, Control and Differential Games. Proceedings of the International Conference “Stability, Control, Differential Games” (SCDG2019)*. A. Tarashev, V. Maksimov, T. Filippova (eds). Cham: Springer Nature, 2020, pp. 39–49. doi: 10.1007/978-3-030-42831-0_4.

13. Grigorenko N.L., Khailov E.N., Grigorieva E.V., Klimentkova A.D. Optimal strategies in the treatment of cancers in the Lotka – Volterra mathematical model of competition. *Trudy Inst. Mat. i Mekh. UrO RAN*, 2020, vol. 26, no. 1, pp. 71–88 (in Russian). doi: 10.21538/0134-4889-2020-26-1-71-88.
14. Mostolizadeh R., Afsharnezhad Z., Marciniak-Czochra A. Mathematical model of chimeric anti-gene receptor (CAR) T cell therapy with presence of cytokine. *Numer. Algebr. Control Optim.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 63–80. doi: 10.3934/naco.2018004.
15. Khailov E., Grigorieva E., Klimentkova A. Optimal CAR T-cell immunotherapy strategies for a leukemia treatment model. *Games*, 2020, vol. 11, no. 4, art. ID: 53, 26 p. doi: 10.3390/g11040053.
16. Pillis L.G., Radunskaya A. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. *J. Theoretical Medicine*, 2001, vol. 3, art. ID: 318436, pp. 79–100. doi: 10.1080/10273660108833067.
17. Pillis L.G., Radunskaya A. The dynamics of an optimally controlled tumor model: a case study. *Math. Comput. Model.*, 2003, vol. 37, no. 11, pp. 1221–1244. doi: 10.1016/S0895-7177(03)00133-X.
18. Bazykin A.D. *Nonlinear dynamics of interacting populations*. Singapore: World Scientific, 1998, 216 p. doi: 10.1142/2284. Original Russian text published in Bazykin A.D. *Nelineinaya dinamika vzaimodeistvuyushchikh populyatsii*. Moscow; Izhevsk: Institut komp'yuternykh issledovaniy, 2003, 368 p.
19. Lee E.B., Markus L. *Foundations of optimal control theory*. NY; 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.
20. Vasil'ev F.P. *Metody optimizatsii* [Optimization methods]. Moscow: Factorial Press, 2002, 824 p.
21. Hartman P. *Ordinary differential equations*. NY: Wiley, 1964, 612 p. Translated to Russian under the title *Obyknoennyye differentsial'nye uravneniya*. Moscow: Mir Publ., 1970, 720 p.
22. Dmitruk A.V. A generalized estimate on the number of zeros for solutions of a class of linear differential equations. *SIAM J. Control Optim.*, 1992, vol. 30, no. 5, pp. 1087–1091. doi: 10.1137/0330057.
23. Kuzenkov O.A., Ryabova E.A. *Matematicheskoe modelirovanie protsessov otbora* [Mathematical simulation of selection processes]. Nizhnii Novgorod: Izdatel'stvo Nizhnegorodskogo universiteta, 2007, 324 p. ISBN: 978-5-91326-011-6.
24. 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 March 25, 2021

Revised May 17, 2021

Accepted June 21, 2021

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 Klimentkova, undergraduate student, Faculty of Computational Mathematics and Cybernetics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119992, Russia,
e-mail: klimentkovaad@mail.ru.

Cite this article as: N. L. Grigorenko, E. N. Khailov, E. V. Grigorieva, A. D. Klimentkova. Optimal strategies of CAR T-Cell therapy in the treatment of leukemia within the Lotka–Volterra predator–prey model. *Trudy Instituta Matematiki i Mekhaniki UrO RAN*, 2021, vol. 27, no. 3, pp. 43–58.