

Martsenyuk V. P., Vakulenko D. V., Babintseva L. Yu. Застосування оптимального управління медикаментозною та фізіотерапією для реконструкції кісткової тканини = Application of optimal control medication and physical therapy for bone reconstruction. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(8):540-556. ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.44553>

<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%288%29%3A540-556>

<https://pbn.nauka.gov.pl/works/690122>

Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014

<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.

Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 26.07.2015. Revised 05.08.2015. Accepted: 25.08.2015.

**ЗАСТОСУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОГО УПРАВЛІННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЮ ТА
ФІЗИОТЕРАПІЄЮ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ**

**APPLICATION OF OPTIMAL CONTROL MEDICATION AND PHYSICAL THERAPY
FOR BONE RECONSTRUCTION**

В. П. Марценюк¹, Д. В. Вакуленко¹, Л. Ю. Бабінцева²

V. P. Martsenyuk¹, D. V. Vakulenko¹, L. Yu. Babintseva²

**¹ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»**

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

**¹SHEI "Ternopil State Medical University I. Ya. Gorbachevskogo Ministry of Health
of Ukraine"**

²P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

The algorithm of medicine and physiotherapy remodeling as an optimal control problem with phase constraints for model. Reconstruction bone tissue . The model takes into account the following factors: population osteocytes, osteoblasts, osteoclasts and density matrix.

Note that the algorithm can be used to simulate therapeutic treatment with other factors to influence the process of bone tissue reconstruction by introducing additional variables.

This approach is fulfilled with numerical integration using VisSim software.

Keywords: mathematical model, the Pontryagin maximum principle, the reconstruction of bone tissue.

Резюме

Представлено алгоритм побудови режимів медикаментозної та фізіотерапії, як задачу оптимального управління з фазовими обмеженнями для моделі реконструкції кісткової тканини. В моделі враховано такі чинники: популяції остеоцитів, остеобластів, остеокластів і щільність матриксу.

Відзначимо, що запропонований алгоритм, може бути використано для моделювання терапевтичного лікування з використанням інших чинників впливу на процес реконструкції

кісткової тканини шляхом введення додаткових змінних.

Даний підхід чисельно реалізовано за допомогою програмного середовища VisSim.

Ключові слова: математична модель, принцип максимуму Понтрягіна, реконструкція кісткової тканини.

Резюме

Представлен алгоритм построения режимов медикаментозной и физиотерапии, как задачу оптимального управления по фазовымиобмеженнями для модели реконструкции костной ткани. В модели учтены следующие факторы: популяции остеоцитами, остеобластов, остеокластов и плотность матрикса.

Отметим, что предложенный алгоритм, может быть использовано для моделирования терапевтического лечения с использованием других факторов влияния на процесс реконструкции костной ткани путем введения дополнительных переменных.

Данный подход был численно реализован при помощи программной среды VisSim.

Ключевые слова: математическая модель, принцип максимума Понтрягина, реконструкция костной ткани.

Вступ. Протягом попереднього десятиріччя робилися значні спроби для аналізу режимів медикаментозної терапії при лікуванні різних захворювань шляхом використання детермінованих математичних моделей. Однією з причин такої уваги було значне поширення серед населення різних країн остеопоротичних переломів, раку кісткової тканини, що визначає велику соціальну роль даних патологій.

Застосування оптимального управління медикаментозною та фізіотерапією для реконструкції кісткової тканини нам не зустрічалися. Тому вважали за доцільне перевірити оптимальність існуючих методів призначення лікарських засобів (ЛЗ) та фізіотерапевтичних процедур і при негативній відповіді, запропонувати альтернативні методики. Отже, метою є досягнення компромісу між оптимальним рівнем щільності матриксу та токсичною дією на кісткову тканину в цілому. В даній роботі використовується модель хіміотерапії, запропонована в [14].

Постановка завдання. Модель, що вивчатиметься, складається з системи диференційних рівнянь. Одне з рівнянь описуватиме динаміку щільності матриксу, тоді як інші характеризуватимуть динаміку кількох популяцій клітинних елементів кісткової тканини. При цьому щільність матриксу не може виходити за межі певних заданих рівнів. Такі вимоги до методик лікування відповідають обмеженням на токсичність медикаментозної терапії. Метою лікування є досягнення нормальної щільності матриксу.

Введемо такі позначення:

$C(t)$ - концентрація остеоцитів $\left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3}\right)$. Це популяція клітин, що розміщені в кісткових лакунах (порожнинах) у складі звапнованого міжклітинного матриксу кісткової тканини;

$B(t)$ - концентрація остеобластів $\left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3}\right)$. Остеобласти - це популяція клітин, що продукують практично всі інгредієнти кісткового матриксу;

$K(t)$ - концентрація остеокластів $\left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3}\right)$. Остеобласти - це популяція клітин, що розсмоктують кісткову тканину;

$M(t)$ - щільність матриксу $\left(\frac{\text{г}}{\text{см}^3}\right)$;

$u_{ch}(t)$ - концентрація лікарського засобу, що взаємодіє з остеоцитами та матриксом;

$u_M(t)$ - процедура масажу, що призводить до змін у кістковій тканині, шляхом покращення кровопостачання та іннервації кісткової тканини.

Припускається, що популяція клітин кісткової тканини, так, як і матрикс однорідні. Тобто динаміка їх зростання однакова для всіх ділянок кісткової тканини.

Зважаючи на результати робіт [15-18] сформулюємо завдання оптимального управління. Нехай M^-, M^+ - мінімальне та максимальне значення щільності матриксу, C^-, B^-, K^- - мінімальні та C^+, B^+, K^+ - максимальні значення концентрації популяцій клітинних елементів здорової кісткової тканини. Тоді критерій якості, що вказує на бажану щільність матриксу та відповідає значенням здорової кістки буде мати вигляд:

$$J(u) = \int_0^T \left(\left(M(t) - \frac{M^- + M^+}{2} \right)^2 + u_{ch}^2 + u_M^2 \right) dt \rightarrow \inf_u, \quad (1)$$

Для системи рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dC(t)}{dt} = \beta_{CB}B - d_C C \\ \frac{dB(t)}{dt} = \beta_B B - d_B B + \gamma_{BM} MB \\ \frac{dK(t)}{dt} = \beta_K K - d_K K + \alpha_{KM} MK \\ \frac{dM(t)}{dt} = k_C (u_{ch} + u_M) C + k_B (u_{ch} + u_M) BM - k_{KM} MK - k_M M \end{cases} \quad (2)$$

задамо початкові умови:

$$\begin{aligned} C(t) &= C^0, & B(t) &= B^0, \\ K(t) &= K^0, & M(t) &= M^0. \end{aligned} \quad (3)$$

Тут $\beta_{CB}, d_C, \beta_B, d_B, \gamma_{BM}, \beta_K, d_K, \alpha_{KM}, k_C, k_B, k_{KM}, k_M, i=1,2$ - невід'ємні задані параметри завдання [1].

Обмеження “комфортності лікування” виглядатиме:

$$0 \leq u_{Ch}(t) + \delta u_M(t) \leq u_{max}, \quad t \in [0, T]. \quad (4)$$

При $u_{max} = 0$ - відповідне управління відсутнє.

Обмеження (4) має такий зміст: одночасно пацієнт може отримати не більше $u_{max} = u_{Ch} + \delta u_M$ одиниць лікарського засобу та масажу, тобто одночасно може бути застосований лише один фактор управління. При цьому константа δ вказує на той факт, що процедура масажу в δ разів комфортніше (або навпаки – менш комфортна) отримати в порівнянні з ЛЗ. Процедура масажу проводиться перед медикаментозною терапією, що підвищує ефективність останньої.

Сформулюємо обмеження токсичності:

$$\begin{aligned} M^- \leq M(t) \leq M^+, \quad B^- \leq B(t) \leq B^+, \quad C^- \leq C(t) \leq C^+, \quad K^- \leq K(t) \leq K^+. \quad (5) \\ h_1(t) = C(t) - C^- \geq 0, \quad h_2(t) = C^+ - C(t) \geq 0, \quad h_3(t) = B(t) - B^- \geq 0, \\ h_4(t) = B^+ - B(t) \geq 0, \quad h_5(t) = K(t) - K^- \geq 0, \quad h_6(t) = K^+ - K(t) \geq 0, \\ h_7(t) = M(t) - M^- \geq 0, \quad h_8(t) = M^+ - M(t) \geq 0. \end{aligned}$$

Для знаходження підозрілого на оптимальне управління завдання (1) – (5) скористаємося принципом максимуму Л.С. Понтрягіна для завдань із фазовими обмеженнями [15]. На жаль, зробити це в аналітичному вигляді не вдається.

Змішані обмеження відсутні, тобто $g_i = 0, i=1,2$.

Для розв'язку цього завдання використаємо результат [3] (теорему 2.3 розділу 1). Введемо функцію Понтрягіна для завдань (1) – (5).

$$\begin{aligned} H(t, M, B, K, C, u, p, \lambda_0) = -\lambda_0 \left(\left(M - \frac{M^- + M^+}{2} \right)^2 + u_{Ch}^2 + u_M^2 \right) + p_1(\beta_{CB}B - d_C C) + p_2(\beta_B B - d_B B + \\ + \gamma_{BM} MB) + p_3(\beta_K K - d_K K + \alpha_{KM} MK) + p_4(k_C(u_{Ch} + u_M)C + k_B(u_{Ch} + u_M)BM - k_{KM}MK - k_M M), \end{aligned} \quad (6)$$

де $U = \{ (u_{Ch}, u_M) \in R^2; 0 \leq u_{Ch}(t) + \delta u_M(t) \leq B \}$.

Розглядаючи нерегулярний випадок $\lambda_0 = 0$, функція Понтрягіна прийме вигляд:

$$H(t, M, B, K, C, u, p) = p_1(\beta_{CB}B - d_C C) + p_2(\beta_B B - d_B B + \gamma_{BM} MB) + p_3(\beta_K K - d_K K + \alpha_{KM} MK) + p_4(k_C(u_{Ch} + u_M)C + k_B(u_{Ch} + u_M)BM - k_{KM}MK - k_M M), \quad (7)$$

а функція Лагранжа стане такою:

$$L(t, M, B, K, C, u, p) = p_1(\beta_{CB}B - d_C C) + p_2(\beta_B B - d_B B + \gamma_{BM} MB) + p_3(\beta_K K - d_K K + \alpha_{KM} MK) + p_4(k_C(u_{Ch} + u_M)C + k_B(u_{Ch} + u_M)BM - k_{KM}MK - k_M M) + \mu_1(t)(M(t) - M^-) + \mu_2(t)(M^+ - M(t)) + \mu_3(t)(C(t) - C^-) + \mu_4(t)(C^+ - C(t)) + \mu_5(t)(B(t) - B^-) + \mu_6(t)(B^+ - B(t)) + \mu_7(t)(K(t) - K^-) + \mu_8(t)(K^+ - K(t)). \quad (8)$$

Майже скрізь на $[0, T]$ виконується принцип максимуму:

$$u^*(t) = \arg \max_{u \in \Omega(t, C^*(t), B^*(t), K^*(t), M^*(t))} H(t, C^*(t), B^*(t), K^*(t), M^*(t), u_{Ch}, u_M, \lambda_0, \lambda, \mu, g), \quad (9)$$

$$t \in [0, T],$$

Умова стаціонарності по u функції Лагранжа буде:

$$L_u^*[t] = H_u^*[t] = 0, \quad (10)$$

де $L_u^* = \frac{\partial L}{\partial u}(t, C^*(t), B^*(t), K^*(t), M^*(t), u_{Ch}(t), u_M(t), \lambda_0, \lambda, \mu, g)$ - часткова похідна L по u , обчислена впродовж оптимального процесу. Пов'язана вектор-функція $p(t)$ майже скрізь задовольняє системі диференціальних рівнянь:

$$\dot{p}_1(t) = -L_C^*(t), \dot{p}_2(t) = -L_B^*(t), \dot{p}_3(t) = -L_K^*(t), \dot{p}_4(t) = -L_M^*(t). \quad (11)$$

Повні похідні по t функції H та L співпадають впродовж оптимального процесу та дорівнюють частковій похідній по t функції L :

$$\frac{dH^*[t]}{dt} = \frac{dL^*[t]}{dt} = \frac{\partial L^*[t]}{\partial t}.$$

Множники Лагранжа (вектор-функції $\mu(t)$) задовольняють умові:

$$\mu_i(t)h_i^*[t] = 0, \quad \mu_i(t) \geq 0, \quad i = \overline{1, \dots, 8}. \quad (12)$$

Введемо функцію перемикування $\Phi_M(t)$ та $\Phi_{Ch}(t)$:

$$\Phi_M(t) = p_4(k_C C + k_B BM), \quad \Phi_{Ch}(t) = p_4(k_C C + k_B BM).$$

Для знаходження оптимального управління при застосуванні масажу та медикаментозної терапії розв'яжемо завдання:

$$\begin{aligned} \Phi_M(t) &\rightarrow \sup_{u \in U}, \text{ або } -\Phi_M(t) \rightarrow \inf_{u \in U}, \\ \Phi_{Ch}(t) &\rightarrow \sup_{u \in U}, \text{ або } -\Phi_{Ch}(t) \rightarrow \inf_{u \in U}. \end{aligned}$$

Знайдемо оптимальне управління, використовуючи принцип максимуму Понтрягіна:

$$u_{Ch}^*(t) = \begin{cases} 0, & \Phi_{Ch}(t) > 0, \\ u_{max}, & \Phi_{Ch}(t) < 0, \end{cases} \quad u_M^*(t) = \begin{cases} 0, & \Phi_M(t) > 0, \\ \frac{u_{max}}{\delta}, & \Phi_M(t) < 0. \end{cases} \quad (13)$$

Кількість перемикачів функцій u_M та u_{Ch} на відрізку $[0, T]$ пов'язана з числом зміння знака функції $\Phi_M(t)$, $\Phi_{Ch}(t)$ та $p_i(t)$, $i = 1, 2, 3, 4$. Пов'язані функції задовольняють такій системі інтегральних рівнянь:

$$\begin{aligned} p_1(t) &= -\int_t^T (p_4 k_C (u_{Ch}^* + u_M^*) - p_1 d_C) d\tau + \int_t^T d\mu_2 - \int_t^T d\mu_1, \\ p_2(t) &= -\int_t^T (p_1 \beta_{CB} + p_2 (\beta_B - d_B + \gamma_{BM} M^*) + p_4 k_B (u_{Ch}^* + u_M^*) M^*) d\tau + \int_t^T d\mu_4 - \int_t^T d\mu_3, \\ p_3(t) &= -\int_t^T (p_3 (\beta_K - d_K + \alpha_{KM} M^*) - p_4 k_{KM} M^*) d\tau + \int_t^T d\mu_6 - \int_t^T d\mu_5, \\ p_4(t) &= -\int_t^T (p_2 \gamma_{BM} B^* + K^* (p_3 \alpha_{KM} - p_4 k_{KM}) + p_4 k_B B^* (u_{Ch}^* + u_M^*)) d\tau + \int_t^T d\mu_8 - \int_t^T d\mu_7. \end{aligned} \quad (14)$$

Припустимо, що міри μ_i мають густину:

$$d\mu_i = \rho_i dt, \quad \rho_i \geq 0, \quad i = 1, 2, \dots, 8, \quad (15)$$

де ρ_i - густина міри. Продиференціюємо рівняння (14) по t , враховуючи припущення (15). Пов'язана вектор-функція $p(t)$ майже скрізь задовольняє системі диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned} \dot{p}_1(t) &= -\frac{\partial L}{\partial C} = p_1 d_C - p_4 k_C (u_{Ch}^* + u_M^*) + \rho_2 - \rho_1, \\ \dot{p}_2(t) &= -\frac{\partial L}{\partial B} = -p_1 \beta_{CB} - p_2 (\beta_B - d_B + \gamma_{BM} M^*) - p_4 k_B (u_{Ch}^* + u_M^*) M^* + \rho_4 - \rho_3, \\ \dot{p}_3(t) &= -\frac{\partial L}{\partial K} = p_4 k_{KM} M^* - p_3 (\beta_K - d_K + \alpha_{KM} M^*) + \rho_6 - \rho_5, \\ \dot{p}_4(t) &= -\frac{\partial L}{\partial M} = -p_2 \gamma_{BM} B^* - K^* (p_3 \alpha_{KM} - p_4 k_{KM}) - p_4 k_B B^* (u_{Ch}^* + u_M^*) + \rho_8 - \rho_7. \end{aligned} \quad (16)$$

Невід'ємні міри $d\mu_i \geq 0$, $i = 1, 2, \dots, 8$, визначені на множинах T_i , $i = 1, 2, \dots, 8$, задовольняють умови:

$$\begin{aligned}
(C^* - C^-)d\mu_1 = 0, \quad (C^+ - C^*)d\mu_2 = 0, \quad (B^* - B^-)d\mu_3 = 0, \quad (B^+ - B^*)d\mu_4 = 0, \\
(K^* - K^-)d\mu_5 = 0, \quad (K^+ - K^*)d\mu_6 = 0, \quad (M^* - M^-)d\mu_7 = 0, \quad (M^+ - M^*)d\mu_8 = 0.
\end{aligned} \tag{17}$$

Використовуючи (15) та враховуючи те, що $dt > 0$, отримаємо:

$$\begin{aligned}
(C^* - C^-)\rho_1 = 0, \quad (C^+ - C^*)\rho_2 = 0, \quad (B^* - B^-)\rho_3 = 0, \\
(B^+ - B^*)\rho_4 = 0, \quad (K^* - K^-)\rho_5 = 0, \quad (K^+ - K^*)\rho_6 = 0, \\
(M^* - M^-)\rho_7 = 0, \quad (M^+ - M^*)\rho_8 = 0.
\end{aligned}$$

Умови трансверсальності мають вигляд [4]:

$$\begin{aligned}
p_1(T) = \mu_2[T] - \mu_1[T], \quad p_2(T) = \mu_4[T] - \mu_3[T], \\
p_3(T) = \mu_6[T] - \mu_5[T], \quad p_4(T) = \mu_8[T] - \mu_7[T].
\end{aligned} \tag{18}$$

Множник Лагранжа λ_0 визначає чутливість оптимального розв'язку завдання до виду інтегральної частини функціоналу. У виродженому випадку $\lambda_0 = 0$ функція H є лінійною по u_{Ch} та u_M , тому її максимум досягається на кінцевих u_{Ch} та u_M тільки при $\mu(t) \equiv 0$ (в силу (16)), що суперечить умовам теореми [18]. Тому далі можна прийняти $\lambda_0 = 1$.

Розглянемо регулярний випадок $\lambda_0 = 1$.

Функція Понтрягіна прийме вигляд:

$$\begin{aligned}
H(t, M, B, K, C, u, p) = -\left(M - \frac{M^- + M^+}{2}\right)^2 - u_{Ch}^2 - u_M^2 + p_1(\beta_{CB}B - d_C C) + \\
+ p_2(\beta_B B - d_B B + \gamma_{BM}MB) + p_3(\beta_K K - d_K K + \alpha_{KM}MK) + p_4(k_C(u_{Ch} + u_M)C + \\
+ k_B(u_{Ch} + u_M)BM - k_{KM}MK - k_M M),
\end{aligned} \tag{19}$$

та функція Лагранжа:

$$\begin{aligned}
L(t, M, B, K, C, u, p) = -\left(M - \frac{M^- + M^+}{2}\right)^2 - u_{Ch}^2 - u_M^2 + p_1(\beta_{CB}B - d_C C) + p_2(\beta_B B - d_B B + \\
+ \gamma_{BM}MB) + p_3(\beta_K K - d_K K + \alpha_{KM}MK) + p_4(k_C(u_{Ch} + u_M)C + k_B(u_{Ch} + u_M)BM - \\
- k_{KM}MK - k_M M) + \mu_1(t)(M(t) - M^-) + \mu_2(t)(M^+ - M(t)) + \mu_3(t)(C(t) - C^-) + \\
+ \mu_4(t)(C^+ - C(t)) + \mu_5(t)(B(t) - B^-) + \mu_6(t)(B^+ - B(t)) + \mu_7(t)(K(t) - K^-) + \\
+ \mu_8(t)(K^+ - K(t)).
\end{aligned} \tag{20}$$

Запишемо принцип максимуму Понтрягіна:

$$\begin{aligned}
u^*(t) = \arg \max_{u \in \Omega(t, C^*(t), B^*(t), K^*(t), M^*(t), u_{Ch}^*, u_M^*, \lambda_0, \lambda(t))} H(t, C^*(t), B^*(t), K^*(t), M^*(t), u_{Ch}^*, u_M^*, \lambda_0, \lambda(t)), \\
t \in [0, T].
\end{aligned} \tag{21}$$

Для знаходження оптимального управління розв'яжемо завдання:

$$\begin{aligned} [-u_{Ch}^2 + p_4 u_{Ch}^*(k_C C + k_B BM)] &\rightarrow \min_{0 \leq u_{Ch}(t) \leq u_{max}}, \\ [-u_M^2 + p_4 u_M^*(k_C C + k_B BM)] &\rightarrow \min_{0 \leq u_M(t) \leq u_{max}}, \end{aligned}$$

Введемо функцію перемикування $\Phi_M(t)$ та $\Phi_{Ch}(t)$:

$$\Phi_M(t) = p_4(k_C C + k_B BM), \quad \Phi_{Ch}(t) = p_4(k_C C + k_B BM).$$

Оптимальне управління має вигляд:

$$\begin{aligned} \Phi_M(t) &\rightarrow \sup_{u \in U} & -\Phi_M(t) &\rightarrow \inf_{u \in U} \\ \Phi_{Ch}(t) &\rightarrow \sup_{u \in U} & -\Phi_{Ch}(t) &\rightarrow \inf_{u \in U} \end{aligned}$$

Знайдемо оптимальне управління, використовуючи принцип максимуму Понтрягіна:

$$u_{Ch}^*(t) = \begin{cases} 0, & \Phi_{Ch}(t) > 0, \\ u_{max}, & \Phi_{Ch}(t) < 0, \end{cases} \quad u_M^*(t) = \begin{cases} 0, & \Phi_M(t) > 0, \\ \frac{u_{max}}{\delta}, & \Phi_M(t) < 0. \end{cases} \quad (22)$$

Кількість перемикувань функцій u_M та u_{Ch} на відрізку $[0, T]$ пов'язана з числом змінення знака функції $\Phi_M(t)$, $\Phi_{Ch}(t)$ та $p_i(t)$, $i = 1, 2, 3, 4$. Пов'язані функції для оптимального управління із застосуванням хіміотерапії та масажу мають однаковий вигляд та задовольняють системі інтегральних рівнянь:

$$\begin{aligned} p_1(t) &= -\int_t^T \left(\frac{p_4 k_C (u_{Ch}^* + u_M^*)}{2} - p_1 d_C \right) d\tau + \int_t^T d\mu_2 - \int_t^T d\mu_1, \\ p_2(t) &= -\int_t^T (p_1 \beta_{CB} + p_2 (\beta_B - d_B + \gamma_{BM} M^*) + p_4 k_B M^* (u_{Ch}^* + u_M^*)) d\tau + \int_t^T d\mu_4 - \int_t^T d\mu_3, \\ p_3(t) &= -\int_t^T (p_3 (\beta_K - d_K + \alpha_{KM} M^*) - p_4 k_{KM} M^*) d\tau + \int_t^T d\mu_6 - \int_t^T d\mu_5, \\ p_4(t) &= -\int_t^T \left(\frac{p_2 \gamma_{BM} B^* + K (p_3 \alpha_{KM} - p_4 k_{KM}) + p_4 k_B B^* (u_{Ch}^* + u_M^*)}{2} \right) d\tau + \int_t^T d\mu_8 - \int_t^T d\mu_7. \end{aligned} \quad (23)$$

Продиференціюємо рівняння (14) по t , враховуючи припущення (15):

$$\begin{aligned} \dot{p}_1(t) &= -\frac{\partial L}{\partial C} = p_1 d_C - p_4 k_C (u_{Ch}^* + u_M^*) + p_2 - p_1, \\ \dot{p}_2(t) &= -\frac{\partial L}{\partial B} = -p_1 \beta_{CB} - p_2 (\beta_B - d_B + \gamma_{BM} M^*) - p_4 k_B M^* (u_{Ch}^* + u_M^*) + p_4 - p_3, \\ \dot{p}_3(t) &= -\frac{\partial L}{\partial K} = p_4 k_{KM} M^* - p_3 (\beta_K - d_K + \alpha_{KM} M^*) + p_6 - p_5, \\ \dot{p}_4(t) &= -\frac{\partial L}{\partial M} = \frac{p_2 \gamma_{BM} B^* + K (p_3 \alpha_{KM} - p_4 k_{KM}) + p_4 k_B B^* (u_{Ch}^* + u_M^*)}{2} + p_8 - p_7. \end{aligned} \quad (24)$$

Дослідимо рух по фазовій границі:

$$\mu_1 = \begin{cases} 0, & C < C^- \\ C, & C = C^- \end{cases}, \mu_2 = \begin{cases} 0, & C < C^+ \\ C, & C = C^+ \end{cases}, \mu_3 = \begin{cases} 0, & B < B^- \\ B, & B = B^- \end{cases}, \mu_4 = \begin{cases} 0, & B < B^+ \\ B, & B = B^+ \end{cases}, \quad (25)$$

$$\mu_5 = \begin{cases} 0, & K < K^- \\ K, & K = K^- \end{cases}, \mu_6 = \begin{cases} 0, & K < K^+ \\ K, & K = K^+ \end{cases}, \mu_7 = \begin{cases} 0, & M < M^- \\ M, & M = M^- \end{cases}, \mu_8 = \begin{cases} 0, & M < M^+ \\ M, & M = M^+ \end{cases}.$$

З принципу максимуму випливає, що оптимальне управління задовольняє умові $u^*(t) = p_i(t), i = 1, \dots, 4, \dot{C}^*(t) = p_1(t), \dot{B}^*(t) = p_2(t), \dot{K}^*(t) = p_3(t), \dot{M}^*(t) = p_4(t)$.

Використовуючи (2-5) та (16), (17) отримаємо:

$$\begin{aligned} \ddot{C} &= p_1 d_C - p_4 k_C (u_{Ch}^* + u_M^*) + \rho_2 - \rho_1, \\ \ddot{B} &= -p_1 \beta_{CB} - p_2 (\beta_B - d_B + \gamma_{BM} M^*) - p_4 k_B (k_C C + k_B B^* M^*) M^* + \rho_4 - \rho_3, \\ \ddot{K} &= p_4 k_{KM} M^* - p_3 (\beta_K - d_K + \alpha_{KM} M^*) + \rho_6 - \rho_5, \\ \ddot{M} &= \frac{p_2 \gamma_{BM} B^* + K^* (p_3 \alpha_{KM} - p_4 k_{KM}) + p_4 k_B B^* (u_{Ch}^* + u_M^*)}{2} + \rho_8 - \rho_7. \end{aligned} \quad (26)$$

За умови доповнюючої не жорсткості при $M^- < M(t) < M^+$, $B^- < B(t) < B^+$, $C^- < C(t) < C^+$, $K^- < K(t) < K^+$ $\mu_i = 0, i = 1, 2, \dots, 8$. Якщо $C > 0, B > 0, K > 0, M > 0$, то функції C, B, K, M задовольняють рівнянням

$\ddot{C} = C, \ddot{B} = B, \ddot{K} = K, \ddot{M} = M$. Виходячи з (1):

$$M = Ae^\tau + Be^{-\tau}. \quad (27)$$

Оскільки \dot{M} є безперервною функцією, то в першій точці τ контакту M з фазовими обмеженнями виконується умова $M(\tau) = M^*$. Похідні функції справа та зліва співпадають та $\dot{M}(\tau) = 0$. Тобто маємо систему рівнянь для визначення параметрів руху A, B, τ . Початковими значеннями для щільності матриксу приймемо M^0 , значення M^* впродовж оптимального процесу M :

$$\begin{cases} M(\tau) = Ae^\tau - Be^{-\tau} = M^*, \\ M(0) = A - B = M^0, \\ M(\tau) = Ae^\tau + Be^{-\tau} = M^*. \end{cases} \quad (28)$$

Розв'язуючи систему (27), знаходимо значення сталих A, B, τ :

$$B = 0, \quad A = M^0, \quad \tau = \ln\left(\frac{M^*}{M^0}\right).$$

Обчислимо функцію Понтрягіна впродовж оптимального розв'язку:

$$\begin{aligned}
H(t, M, B, K, C, u_{Ch}, u_M, p) = & - \left(M^* - \frac{M^- + M^+}{2} \right)^2 - u_{Ch}^2 - u_M^2 + p_1(\beta_{CB}B - d_C C) + \\
& + p_2(\beta_B B - d_B B + \gamma_{BM} M^* B) + p_3(\beta_K K - d_K K + \alpha_{KM} M^* K) + \\
& + p_4(k_C(u_{Ch} + u_M)C + k_B(u_{Ch} + u_M)BM^* - k_{KM}MK - k_M M^*).
\end{aligned} \quad (29)$$

Наведене обчислення показує, що функція Понтрягіна є сталою впродовж оптимальної траєкторії по M . Цього і слід було очікувати через автономність даного завдання.

Побудова аналітичного розв'язку цього завдання має певні складності. Нами сформульовано тільки крайове завдання принципу максимуму, що може бути розв'язане чисельними методами.

Чисельний експеримент

За допомогою VisSim (візуального симулятора) (програма моделювання технічних і фізичних об'єктів та систем) здійснено кількісне дослідження оптимального управління медикаментозною терапією для моделі реконструкції кісткової тканини на основі звичайних диференціальних рівнянь у випадку, коли:

$$\begin{aligned}
\beta_{CB} &= 0.78 \left(\frac{z \cdot \text{клітин}}{\text{діб} \cdot \text{см}^3} \right), d_C = 0.8 \left(\frac{z \cdot \text{клітин}}{\text{діб} \cdot \text{см}^3} \right), \quad \beta_B = 21 \left(\frac{z \cdot \text{клітин}}{\text{діб} \cdot \text{см}^3} \right), \quad d_B = 22 \left(\frac{z \cdot \text{клітин}}{\text{діб} \cdot \text{см}^3} \right), \\
\gamma_{BM} &= 0.47 \left(\frac{z^2 \cdot \text{клітин}}{\text{діб} \cdot \text{см}^6} \right), \beta_K = 10000 \left(\frac{z \cdot \text{клітин}}{\text{діб} \cdot \text{см}^3} \right), d_K = 1 \left(\frac{z \cdot \text{клітин}}{\text{діб} \cdot \text{см}^3} \right), \alpha_{KM} = 10 \left(\frac{z^2 \cdot \text{клітин}}{\text{діб} \cdot \text{см}^6} \right), \\
k_B &= 0.12 \left(\frac{z^2 \cdot \text{клітин}}{\text{діб} \cdot \text{см}^6} \right), k_M = 0.12 \left(\frac{z \cdot \text{клітин}}{\text{діб} \cdot \text{см}^3} \right), k_C = 0.12 \left(\frac{z \cdot \text{клітин}}{\text{діб} \cdot \text{см}^3} \right), k_{KM} = 0.12 \left(\frac{z^2 \cdot \text{клітин}}{\text{діб} \cdot \text{см}^6} \right).
\end{aligned}$$

Початкові умови:

$$C^0 = 0.7 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right), B^0 = 2.42 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right), K^0 = 0.2 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right), M^0 = 0.6 \left(\frac{z}{\text{см}^3} \right).$$

Обмеження “комфортності лікування”:

$$u_{\max} = 5 \left(\frac{z}{\text{см}^3} \right)$$

Обмеження токсичності:

$$\begin{aligned}
C^- &= 0.7 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right), C^+ = 2.2 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right), B^- = 0.6 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right), B^+ = 5 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right), K^- = 0 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right), \\
K^+ &= 1.5 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right), M^- = 0.9 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right), M^+ = 1.1 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right).
\end{aligned}$$

Прийmemo значення впродовж оптимального процесу для

$$C^* = 1 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right), B^* = 1 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right), K^* = 1 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right), M^* = 1 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right),$$

Було розв'язано систему з 8 звичайних диференціальних рівнянь, блок-схеми, що зображено на рис. 1, 2. На рис. 3 представлено блок-схему оптимального управління (19). В результаті розв'язку системи з 8 звичайних диференціальних рівнянь отримали оптимальне управління процесу ремоделювання кісткової тканини (рис. 4). З біологічної точки зору для приведення щільності кісткової тканини до норми необхідно з 1 по 4, з 6 по 8, з 12 по 13, 18 днів ввести пацієнту лікарський засіб, що б збільшив концентрацію остеобластів на $u_{\max} = 5 \left(\frac{\text{клітин}}{\text{см}^3} \right)$. Результати розрахунку змінення щільності матриксу під впливом керуючого фактору u (дії лікарського препарату та масажу) показано на рис. 5. На рис. 6, 7, 8 представлено результати розрахунку змінення концентрацій остеобластів, остеоцитів, остеокластів, відповідно, під впливом керуючого фактору u .

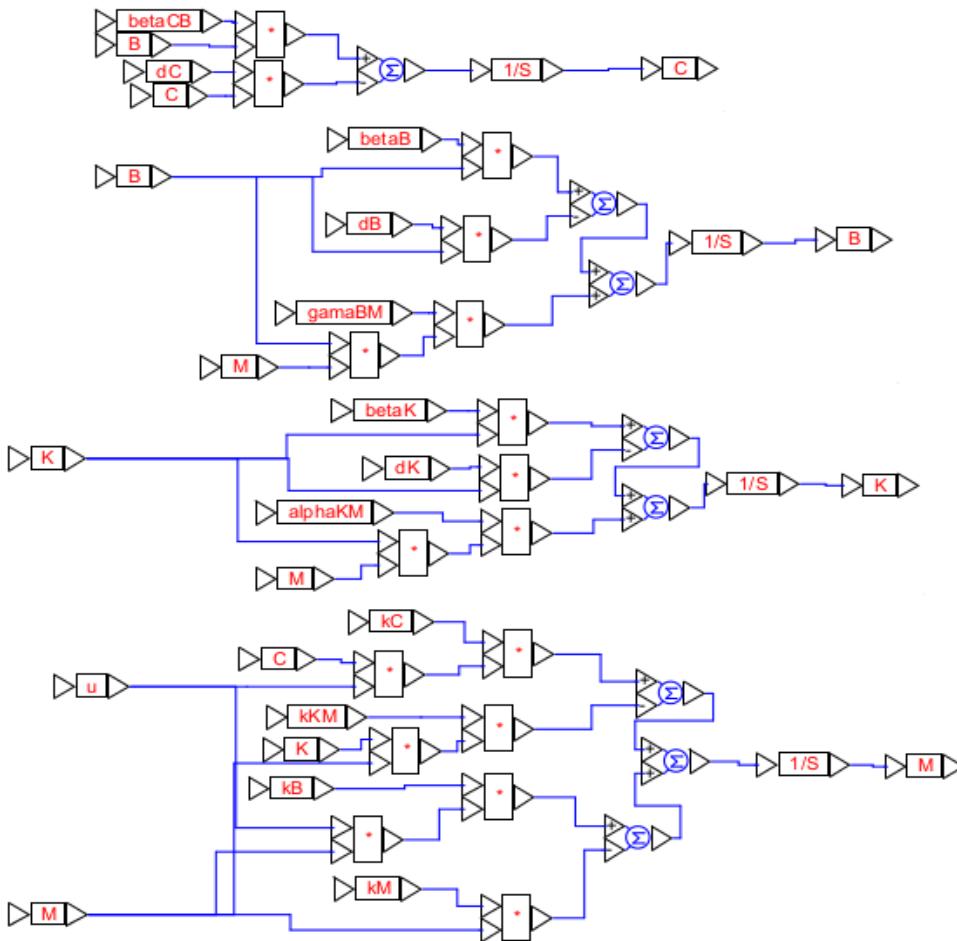


Рис. 1. Блок-схема системи рівнянь (2)

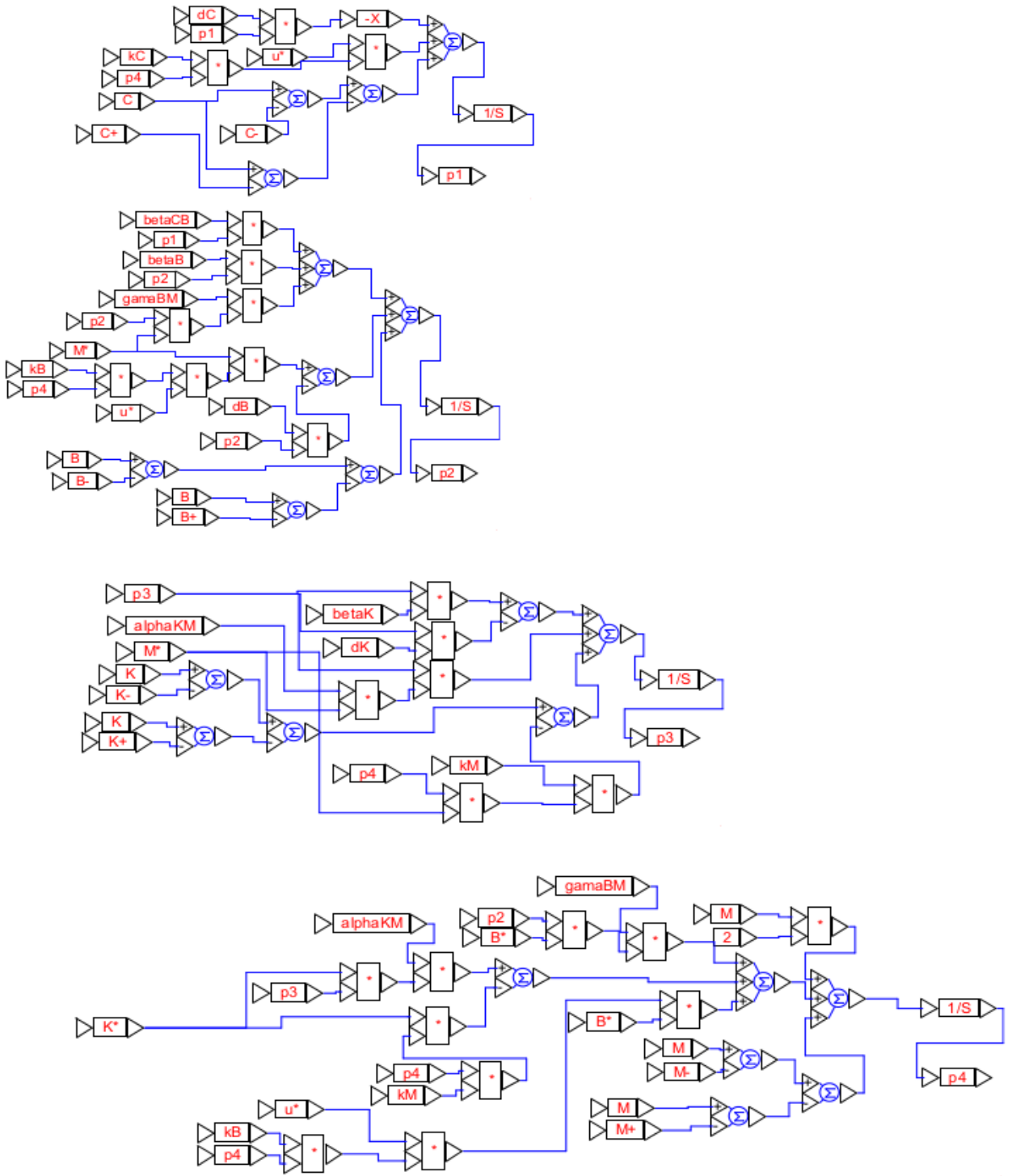


Рис. 2. Блок-схема пов'язаної системи рівнянь (24)

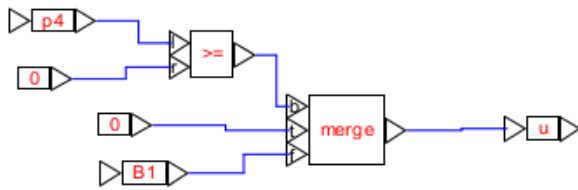


Рис. 3. Блок-схема оптимального управління (22)

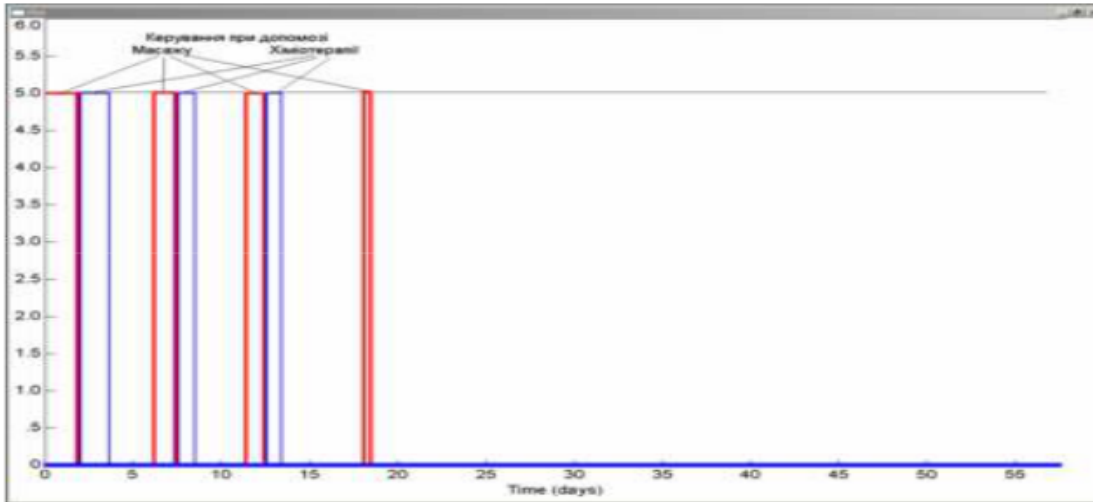
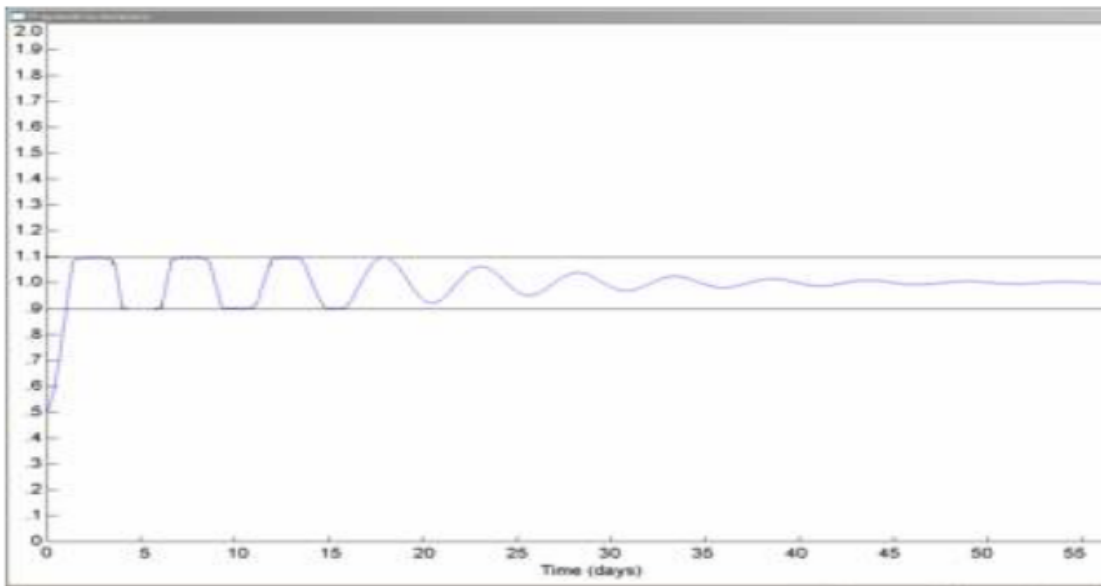
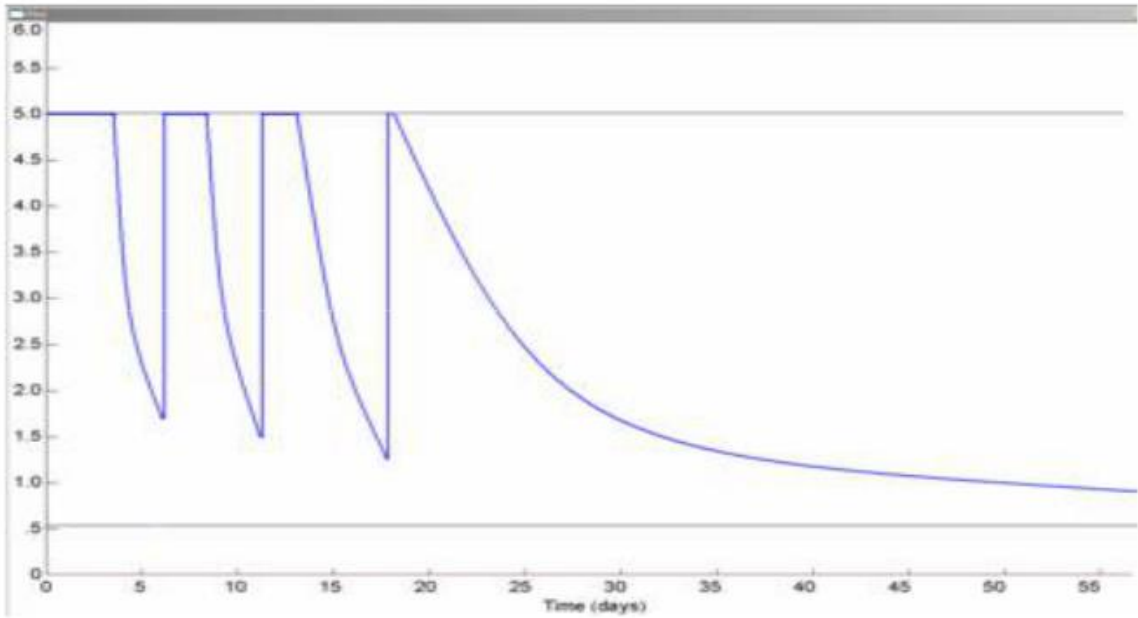


Рис. 4. Результати розрахунку оптимального управління процесом ре моделювання кісткової тканини



Мал. 5. Результати розрахунку зміни щільності матриксу під впливом керуючого фактору u



Мал. 6. Результати розрахунку зміни концентрації остеобластів під впливом керуючого фактору u

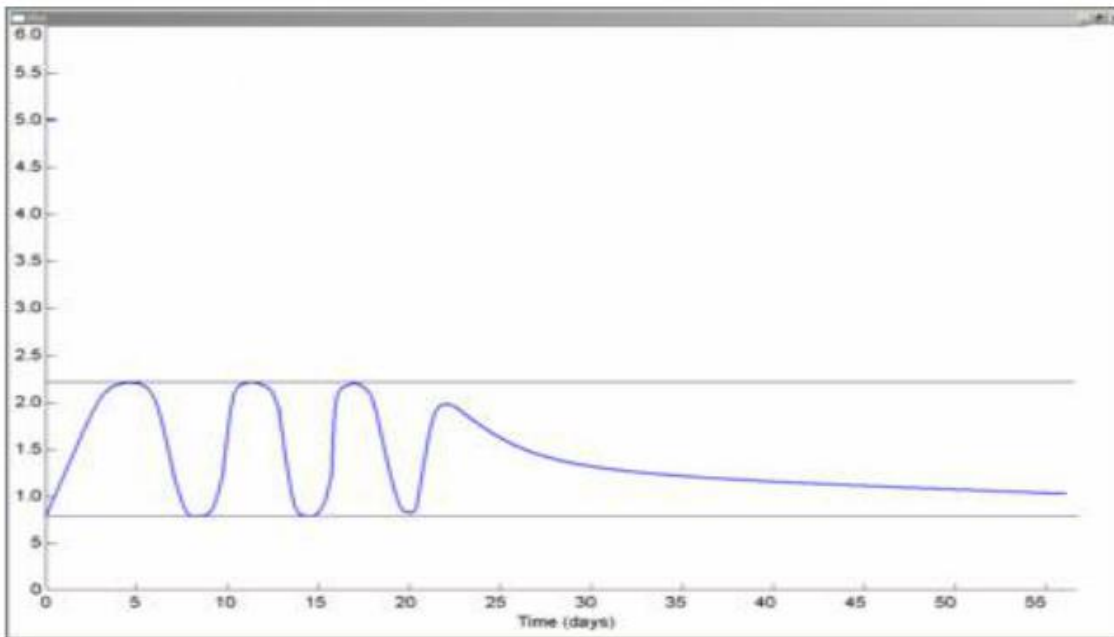


Рис. 7. Результати розрахунку змінення концентрації остеоцитів під впливом керуючого фактору u

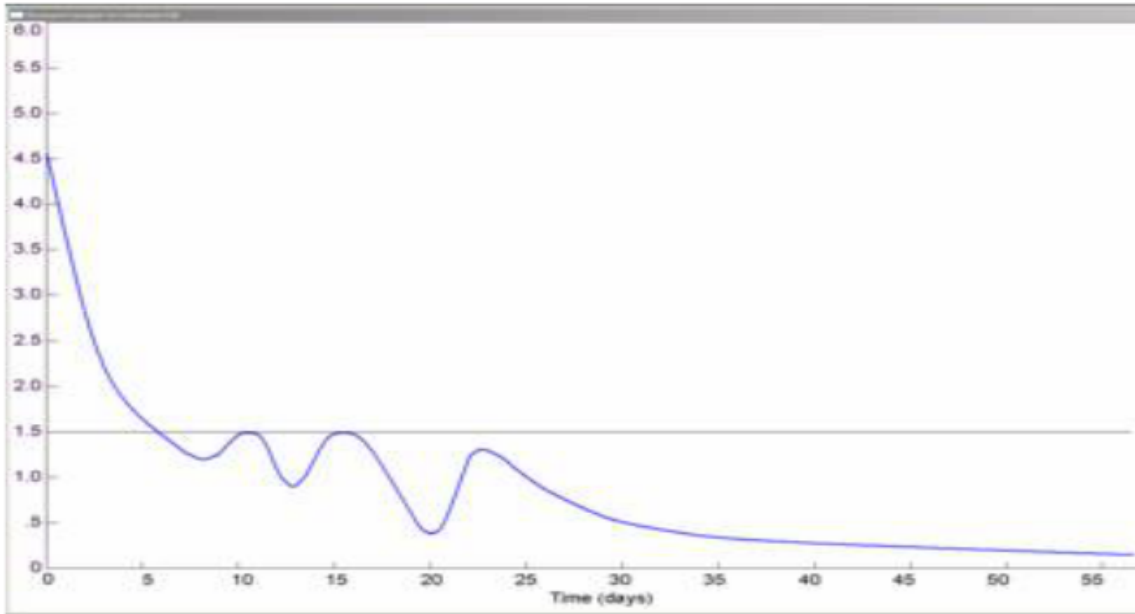


Рис. 8. Результати розрахунку зміння концентрації остеокластів під впливом керуючого фактору u

Висновки. Розглянуто завдання побудови режимів медикаментозної терапії та масажу як завдання оптимального управління з фазовими обмеженнями.

Запропоновану методику можна використовувати як для перевірки оптимальності вже існуючих режимів медикаментозної терапії та масажу, так і для побудови нових. Відзначимо, що розглянута система, також може бути використана для моделювання терапевтичного лікування за допомогою n терапевтичних методик із впливом на інші ланки процесу реконструкції кісткової тканини, шляхом введення додаткових змінних. Даний підхід був чисельно реалізований за допомогою програми VisSim, що дозволило знайти оптимальне управління з фазовими обмеженнями для реконструкції кісткової тканини.

В подальших дослідженнях необхідно врахувати неоднорідність кісткової тканини та блокуючу дію лікарських засобів на клітинні цикли.

Література:

1. Зайцев Ю. А. Структура модели метаболизма щелочноземельных элементов / Ю. А. Зайцев // Радиобиология, - 1988, Т. 28, Вып. 6. – С. 852-856.
2. Guillaume T. Charras and Mike A. Horton. Determination of cellular strains by combined atomic force microscopy and finite element modeling / T. Guillaume // Biophys J. - 2002. - Vol. 83. № 2. – P. 858-879.
3. Winsor C.P. The gompertz curve as a growth curve / C. P. Winsor // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1932. – Vol. 18, № 1. – P. 1 – 8.

4. Weiss C. M. Principles and Practice of Implant Dentistry / C. M. Weiss, A. Weiss. - Mosby, Inc., 2001. - 447 p.
5. MacArthur B.D. Bone cell remodelling / MacArthur B.D. et al. // Biochemical and Biophysical Research Communications. - 2003. - Vol. 313. - P. 825–833.
6. Deen W. M. Hindered transport of large molecules in liquid-filled pores / W. M. Deen // AIChE J. - 1987. - Vol. 33, №9. - P. 1409–1425.
7. Chen C. Y. The influence of growth-induced stress from the surrounding medium on the development of multicell spheroids / C. Y. Chen, H. M. Byrne, J. R. King // J. Math. Biol. - 2001. - Vol. 43, №3. - P. 191–220.
8. Please C. P. A new approach to modelling the formation of necrotic regions in tumours / C. P. Please, G. Pettet, McElwain D. L. S. // Appl. Math. Lett. - 1997. - Vol. 11, №3. - P. 89–94.
9. Kozusko F. Combining gompertzian growth and cell population dynamics / F. Kozusko, Z. Bajzer // Math. Biosci. - 2003. - Vol. 185, №2. - P. 153–167.
10. Pettet G.J., Please C.P., Tindall M.J., McElwain D.L.S. The migration of cells in multicell tumour spheroids // Bull. Math. Biol. - 2001. - Vol. 63, №2. - P. 231–257.
11. Tindall M. Modelling cell movement and the cell cycle in multicellular tumour spheroids / Tindall M. // Ph.D. Thesis, Faculty of mathematical studies, Southampton University, - 2002. - Vol. 2. - P. 57-63.
12. Zhang X. -W. Cell cycle distribution of primitive haematopoietic cells stimulated in vitro and in vivo / X. -W. Zhang, J. Audet, J. M. Piret, Y. -X. Li // Cell Prolif. - 2001. - Vol. 34. - P. 321–330.
13. N.J. Savill, Mathematical models of hierarchically structured cell populations under equilibrium with applications to the epidermis, Cell Prolif. 36 (2003) 1–26.
14. Марценюк В.П. Оптимальное управление режимами химиотерапии в задаче реконструкции костной ткани / В. П. Марценюк, Д. В. Вакуленко // Кибернетика и вычисл. - Техника. - 2007. - Вып. 154. - С. 92 – 106.
15. Андреева Е. А. Оптимизация управления систем / Е. А. Андреева, Х. Бенке. - Тверь, 1996. - 164 с.
16. Андреев В. М. Оптимальное управление / В. М. Андреев, И. М. Тихомиров, С. В. Фомин. - М.: Наука. Главная редакция физико-математической литературы, 1979. - 224 с.
17. Афанасьев В. Н., Колмановский В. Б., Носов В. Р. Математическая теория конструирования систем управления: учеб. Пособие для вузов / В. Н. Афанасьев, В. Б. Колмановский, В. Р. Носов. - М. : Высш. шк., - 447с.
18. Сотсков А. И. Оптимальное управление в примерах и задачах / А. И. Сотсков, Г. В. Колесник. - М. : Российская экономическая школа, Москва. 2002. - 58 с.