

On Feedback Control by Hopf Bifurcation in Mathematical Model of Leukemia Therapy

А.С. Братусь, В.П. Самокатов

(Российский университет транспорта)

Аннотация. В работе представлена математическая модель терапии злокачественных клеток миелоидной лейкемии. Первые два уравнения модели описывают динамику изменения численности здоровых и раковых клеток в результате взаимодействия с лекарственным средством, которое замедляет их рост. Динамика поступления этого средства описывается отдельным уравнением. Найдены условия, при выполнении которых существует стратегия терапии с обратной связью, при реализации которой в фазовом пространстве системы возникает устойчивый предельный цикл колебаний числа больных и здоровых клеток.

Ключевые слова. Mathematical model of leukemia therapy, feedback control, Hopf bifurcation.

Введение. Известно, что в силу токсичности длительное применение лекарственных средств наносит ущерб здоровью пациента, так как в процессе терапии происходит уменьшение популяции здоровых клеток и клеток иммунной системы. Поэтому задача об отыскании долговременных стратегий терапии, которые не приводят к критическому ущербу для здоровья, является актуальной. Одним из примеров такого подхода является стратегия лечения диабета, которая превратила это заболевание из критической формы в хроническую, контролируемую путем регулярного приема инсулина. Принципиальная возможность появления устойчивого предельного цикла в системе здоровые клетки, раковые клетки и лекарственное средство означает, что количество здоровых и раковых клеток может колебаться в пределах, которые не являются критическими и гарантировать достаточно долгое безопасное состояние пациента.

1. Постановка задачи. В качестве базовой математической модели будем рассматривать математическую модель химиотерапии миелоидной лейкемии [1-4].

В этой модели учитываются нелинейные законы роста числа клеток, нелинейные эффекты взаимодействия клеток с лекарственным средством, а также конкуренции между здоровыми и раковыми клетками за общий питательный ресурс. Уравнения состояния имеют вид:

$$\begin{cases} \dot{c} = r_c c g_1(c) - h p_1(c), \\ \dot{n} = r_n n g_2(n) - h p_2(n) - \varepsilon c n, \\ \dot{h} = -h \gamma + u(t) \end{cases} \quad (1.1)$$

Здесь $c(t)$ – численность раковых клеток в момент времени t ;

$n(t)$ – численность здоровых клеток в момент времени t ;

$h(t)$ – количество лекарственного средства в момент времени t ;

r_c, r_n – показатели роста раковых и здоровых клеток соответственно;

γ – коэффициент диссипации лекарственного средства;

$g_1(c), p_1(c), q_1(c)$ и $g_2(n), p_2(n), q_2(n)$ – гладкие функции переменных c и n , удовлетворяющие следующим условиям:

$$q_i(x) > 0, 0 < x < N_i; g_i(x) = 0; x = N_i; q_i(x) < 0, x > N_i$$

$$p_i(0) = 0; p(x) > 0, x > 0; \#(1.2)$$

$$q_i(0) = 0; q_i(x) > 0, \frac{dq_i(x)}{dx} > 0, x > 0.$$

$u(t)$ – управляющая функция (количество поступающего лекарственного средства в единицу времени). На значения управляющей функции наложены следующие ограничения:

$$0 \leq u(t) \leq M, \int_0^T u(t) dt \leq R. \quad (1.3)$$

Первое из неравенств (1.3) соответствует ограничению на интенсивность введения лекарственного средства, второе - ограничивает суммарный объём

использования этого средства за время процесса терапии. Отметим, что эти ограничения не являются независимыми.

Задача отыскания оптимальной стратегии терапии - функции $u(t)$ при реализации, которой количество раковых клеток достигает минимальной величины изучалась с различными видами целевых функций. В работах [5-14] с помощью принципа максимума Понтрягина было показано, что оптимальная стратегия терапии представляет кусочно-постоянную функцию с одной точкой переключения, поэтому фазовые траектории системы не имеют циклов в плоскости (c, h) .

Рассмотрим следующую модификацию динамической системы (1.1)

$$\begin{cases} \dot{c} = r_c c g_1(c) - h p_1(c), \\ \dot{n} = r_n n g_2(n) - h p_2(n) - \varepsilon c n, \\ \dot{h} = h(-\gamma + q_1(c) + q_2(n)). \end{cases} \#(1.4)$$

$$c(0)=c_0, n(0)=n_0, h(0)=h_0.$$

Функции $g_1(c) = (N_1 - c)$ и $g_2(n) = (N_2 - n)$ определяют динамику роста видов по логистическому закону. Функции $p_1(c)$, $p_2(n)$ характеризуют величину ущерба от воздействия лекарственного средства с концентрацией h на виды c и n соответственно. Функции $q_1(c) = K_1 c$, и $q_2(n) = K_2 n$ определяют интенсивность потребления лекарственного средства клетками c и n . Далее полагаем, что

$$p_1(c) = \frac{Ac}{c+B}, p_2(n) = \frac{An}{n+D}, A, B, D, K_1, K_2 - \text{const} > 0$$

После введения соответствующих безразмерных переменных система (1.1) может быть приведена к следующему виду:

$$\begin{cases} \frac{dc}{dt} = r_c c(1-c) - \frac{ch}{c + \Theta_1}, \\ \frac{dn}{dt} = r_n n(1-n) - \frac{nh}{n + \Theta_2} - \varepsilon c n, \\ \frac{dh}{dt} = -\gamma h + h(k_1 c + k_2 n), \end{cases} \#(1.5)$$

Здесь $c(t)$ и $n(t)$ – относительные численности клеток в момент времени t .

k_1, k_2 – безразмерные коэффициенты, характеризующие интенсивность потребления лекарственного средства здоровыми и больными клетками;

θ_2, θ_1 – коэффициенты, характеризующие степень ущерба здоровых и больных клеток от применения лекарственного средства; коэффициент, ε определяет степень конкуренции между здоровыми и раковыми клетками за общие ресурсы. Таким образом, система (1.5) содержит восемь положительных параметров. Принципиальное отличие системы (1.5) от системы (1.1) заключается в том, что вместо управляющей функции $u(t)$, зависящей только от времени, поступление лекарственного средства регулируется в зависимости от текущих значений численности раковых и здоровых клеток. Иначе говоря, вместо жесткого детерминированного программного управления применяется управление с обратной связью, которое формируется в зависимости от информации о состоянии системы. Это управление определяется функцией $R(c, n) = h(k_1c + k_2n)$.

Целью исследования является доказательство возможности возникновения устойчивого предельного цикла в фазовом пространстве системы (1.5) с управляющей функцией $R(c, n)$.

2. Необходимые условия бифуркации Андронова-Хопфа.

Математическую модель (1.4) можно интерпретировать, как модель биологического сообщества, состоящую из трёх популяций. Первая и вторая популяции (виды-автотрофы) являются жертвами для третьей популяции (вид-гетеротроф). Помимо этого, первый и второй виды конкурируют за один источник питания.

Если рассматривать отдельно каждую пару уравнений: первое и третье или второе и третье, то каждая из этих пар представляет систему модели Гаузе «хищник-жертва» [15], которая при определенных условиях на параметры системы допускает существование предельного цикла. Поэтому возникает предположение о существовании таких параметров системы, при значениях которых могли одновременно существовать предельные циклы, как в фазовом пространстве (n, h) , так и в пространстве (c, h) . Наличие таких параметров является необходимым условием возникновения предельного цикла в пространстве всех фазовых переменных (c, n, h) .

Необходимое условие существования предельного цикла в плоскости (h, c) [16] заключается в выполнении условия:

$$\frac{d}{dc}(h)|_{c=c^*} = \frac{d}{dc} \left(\frac{r_c c g(c)}{p_1(c)} \right) \Big|_{c=c^*} = \frac{d}{dc} (r_c(1-c)(c + \theta_1)) \Big|_{c=c^*} > 0, \quad (2.1)$$

где $(k_1 c^*) = \gamma$. Отсюда следует, что $0 < \theta_1 < 1$. Здесь c^* - координата внутренней точки покоя первой и третьей системы уравнений (1.5).

Аналогичное необходимое условие для цикла в плоскости (h, n) при достаточно малых значениях параметра ε имеет вид:

$$\frac{d}{dn}(h)|_{n=n^*} = \frac{d}{dn} \left(\frac{r_n n g(n)}{p_2(n)} \right) \Big|_{n=n^*} = \frac{d}{dn} (r_n(1-n-\varepsilon c)(n + \theta_2)) \Big|_{n=n^*} > 0, \quad (2.2)$$

где $(k_2 n^*) = \gamma$. Поэтому $0 < \theta_2 < 1 - \varepsilon c$. Здесь n^* - координата внутренней точки покоя второй и третьей системы уравнений (1.5).

Условия (2.1) и (2.2) означают, что внутренние положения равновесия систем, состоящей из первого и третьего уравнений (1.5), так и второго и третьего уравнения этой системы являются неустойчивыми фокусами.

Если в фазовом пространстве (c, n, h) существует предельный цикл, то необходимо, чтобы при одних и тех же значениях переменной h выполнялось следующее равенство: (здесь и далее $c = c^*$ и $n = n^*$, $h = h^*$).

$$h = r_c(1-c)(c + \theta_1) = (1-n-\varepsilon c)(n + \theta_2).$$

При $\varepsilon=0$, то это равенство примет вид

$$p(1 - c)(c + \theta_1) = (1 - n)(n + \theta_2) .$$

Здесь p отношение показателя скорости роста больных к показателю роста здоровых клеток. Далее полагаем, что

$$p = \frac{r_c}{r_n} \geq 1.$$

Последнее равенство можно представить в виде

$$\theta_1 = A\theta_2 + B, \tag{2.3}$$

где

$$A = \frac{1 - n}{p(1 - c)}, B = nA - c$$

Используя неравенства $(1 - c)c \leq 0.25$ и $(1 - n)n \leq 0.25$, получим следующие оценки значений величин A и B :

$$0 < A < 4(1 - n)c, \quad \frac{1-p}{4p(1-c)} \leq B \leq \frac{1}{4p(1-c)}$$

Следовательно, для любых внутренних положений равновесия $c = c^*$ и $n = n^*$ найдутся такие значения $0 < \theta_1 < 1$ и $0 < \theta_2 < 1$ для которых равенство (2.3) будет выполнено. В силу непрерывности это равенство будет выполнено при достаточно малых значениях параметра ε , который характеризует степень конкуренции клеток за общие ресурсы. Не умаляя общности далее полагаем, что

$$\varepsilon < r_n \tag{2.4}$$

Положения равновесия системы (1.4) на границе первого октанта задаются следующими равенствами:

$$A_0 = (0; 0; 0), \quad A_c = (1; 0; 0), \quad A_{ch} = \left(\frac{\gamma}{k_1}; 0; r_c \left(1 - \frac{\gamma}{k_1} \right) \left(\frac{\gamma}{k_1} + \theta_1 \right) \right),$$

$$A_n = (0; 1; 0), A_{nh} = \left(0; \frac{\gamma}{k_2}; r_n \left(1 - \frac{\gamma}{k_2} \right) \left(\frac{\gamma}{k_2} + \theta_2 \right) \right), A_{cn} = \left(1; 1 - \frac{\varepsilon}{r_n}; 0 \right).$$

Матрица Якоби системы (1.4) имеет вид:

$$J(c, n, h) = \begin{pmatrix} r_c g_1(c) + r_c c g_1'(c) - h p_1'(c) & 0 & -p_1(c) \\ -\varepsilon n & r_n g_2(n) + r_n n g_2'(n) - h p_2'(n) - \varepsilon c & -p_2(n) \\ h \varphi'(c) & h q'(n) & -\gamma + q_1(c) + q_2(n) \end{pmatrix} \quad \#(2.5)$$

Непосредственный анализ показывает, что положения равновесия A_0 , A_c и A_n являются седлами.

В точке A_{ch} матрица (2.5) принимает вид:

$$J(A_{ch}) = \begin{pmatrix} -\frac{r_c \left(1 - \frac{\gamma}{k_1}\right) \theta_1}{\left(\frac{\gamma}{k_1} + \theta_1\right)} + r_c \left(1 - 2\frac{\gamma}{k_1}\right) & 0 & -\frac{\frac{\gamma}{k_1}}{\frac{\gamma}{k_1} + \theta_1} \\ 0 & r_n - \frac{r_c \left(1 - \frac{\gamma}{k_1}\right) \left(\frac{\gamma}{k_1} + \theta_1\right)}{\theta_2} - \varepsilon \frac{\gamma}{k_1} & 0 \\ r_c \left(1 - \frac{\gamma}{k_1}\right) \left(\frac{\gamma}{k_1} + \theta_1\right) k_1 & r_c \left(1 - \frac{\gamma}{k_1}\right) \left(\frac{\gamma}{k_1} + \theta_1\right) k_2 & 0 \end{pmatrix}.$$

Анализ собственных значений этой матрицы показывает, что положение равновесия A_{ch} седло, если

$$\frac{\gamma}{k_1} < \frac{1 - \theta_1}{2}$$

Аналогичный анализ собственных значений матрицы (2.5) показывает, что положение равновесия A_{ch} также седло, если

$$\frac{\gamma}{k_2} < \frac{1 - \theta_2}{2}$$

Два последних неравенства будут выполнены, если значения параметра γ достаточно мало.

В точке A_{cn} матрица Якоби (2.5) имеет вид:

$$J(A_{cn}) = \begin{pmatrix} -r_c & 0 & -\frac{1}{1+\theta_1} \\ -\varepsilon\left(1-\frac{\varepsilon}{r_n}\right) & -r_n + \varepsilon & -\frac{1-\frac{\varepsilon}{r_n}}{1-\frac{\varepsilon}{r_n}+\theta_2} \\ 0 & 0 & -\gamma + k_1 + k_2\left(1-\frac{\varepsilon}{r_n}\right) \end{pmatrix}.$$

При $\varepsilon < r_n$ и достаточно малых значениях γ , таких, что $k_1 + k_2\left(1-\frac{\varepsilon}{r_n}\right) > \gamma$ точка A_{cn} является седловой.

При выполнении перечисленных условий существует нетривиальное положение равновесие $A_{cnh} = (c^*, n^*, h^*)$ в \mathbb{R}_+^3 . Покажем, что в окрестности положения равновесия A_{cnh} может возникнуть предельный цикл. Матрица Якоби, вычисленная в точке A_{cnh} имеет следующий вид:

$$J(A_{cnh}) = \begin{pmatrix} r_c(1-2c^*) - \frac{h^*\theta_1}{(c^*+\theta_1)^2} & 0 & -\frac{c^*}{c^*+\theta_1} \\ -\varepsilon n^* & r_n(1-2n) - \frac{h^*\theta_2}{(n+\theta_2)^2} - \varepsilon c^* & -\frac{n^*}{n^*+\theta_2} \\ h^*\mu k_2 & h^*k_2 & 0 \end{pmatrix} \quad (2.6)$$

Здесь и далее μ - бифуркационный параметр системы, определяемый соотношением:

$$\mu = \frac{k_1}{k_2}.$$

Значение этого параметра определяют отношение интенсивностей потребления лекарственного средства раковыми и здоровыми клетками соответственно.

Напомним, что для того, чтобы в положении равновесия A_{cnh} имело место бифуркация Андронова-Хопфа необходимо и достаточно выполнение следующих условий [18]:

а) матрица Якоби (2.6) имеет два различных комплексно-сопряженных собственных значений и третье собственное значения имеет отрицательную вещественную часть

$$\lambda_{1,2} = \alpha(\mu) \pm i\omega(\mu), \quad Re\lambda_3 < 0;$$

б) при некотором, критическом значении бифуркационного параметра μ_0 , действительная часть собственных значений $\lambda_{1,2}$, обращается в ноль, $\alpha(\mu_0) = 0$, причем, $\alpha(\mu) < 0$, если $\mu < \mu_0$ и $\alpha(\mu) > 0$, если $\mu > \mu_0$;

с) при $\mu = \mu_0$ положение равновесия A_{cnh} асимптотически устойчиво по Ляпунову.

Перейдем к анализу собственных значений матрицы (2.6). С помощью равенств (2.1) и (2.2) можно представить два первых диагональных члена этой матрицы в следующем виде:

$$A_{11} = (p_1(c))^{-1} \left. \frac{d}{dc} \left(\frac{r_c c g(c)}{p_1(c)} \right) \right|_{c=c^*}, \quad A_{22} = (p_2(n))^{-1} \left. \frac{d}{dn} \left(\frac{r_n n g(n)}{p_2(n)} \right) \right|_{n=n^*}.$$

Поэтому эти члены положительны. Пусть $\varepsilon = 0$. Характеристическое уравнение для собственных значений матрицы (2.6) представляет кубическое уравнение вида

$$X^3 - AX^2 + BX - C = 0, \quad A > 0, \quad B > 0, \quad C > 0. \quad (2.7)$$

Рассмотрим выражение:

$$\alpha = 1/3(A^2/3 - B). \quad (2.8)$$

Из результатов [17] следует, что если выполняется условие $\alpha > 0$, то уравнение (2.7) может иметь одно отрицательное и два чисто мнимых

собственных значения. Анализ выражения (2.8) показывает, что выбор положительного значения параметра μ при котором $\alpha > 0$ всегда возможен. В силу непрерывности это свойство сохраниться при достаточно малых значениях параметра ε . Несмотря на сделанные уточнения о возможных значениях параметров $\theta_1, \theta_2, \varepsilon, r_c$ и r_n , отыскание точных условий существования двух чисто мнимых и одного отрицательного собственного значения в зависимости от значений всех параметров системы представляет достаточно сложную задачу, если пользоваться чисто аналитическими методами. Но эта задача не является целью нашего исследования. Нашей целью является демонстрация возможности существования непустого множества реально наблюдаемых параметров системы, для которых возникает бифуркация Анронова-Хопфа с образованием устойчивого предельного цикла, описывающего взаимодействие лекарственного средства с клетками. Поэтому рассмотрим ряд конкретных примеров, которые подтверждают реализацию этой возможности при различных значениях параметров системы.

Пример1.

Зафиксируем следующие значения параметров: $r_c = 0.014, r_n = 0.01, \theta_1 = 0.32, \theta_2 = 0.9, k_2 = 0.00025, \gamma = 0.00054, \varepsilon = 0.0006$. Начальные условия:

$$c_0 = 0.8, n_0 = 0.6, h_0 = 0.001$$

В этом случае критическое значение бифуркационного параметра $\mu_0 = 4.831$. При этом значении критического параметра матрица Якоби (2.5) имеет два чисто мнимых и одно вещественное отрицательное собственное значение: $\lambda_{1,2} = \pm 0.0019i, \lambda_3 < -0.0039$. Если $\mu < \mu_0$, то $Re\lambda_{1,2} < 0$, а при $\mu > \mu_0$ $Re\lambda_{1,2} > 0$.

Реализация численного моделирования фазовой траектории демонстрирует типичный процесс зарождения предельного цикла. Если $\mu < 4.831$, то

фазовая траектория, стартующая из точки c_0, n_0, h_0 стремится к положению равновесия, причем проекция траектории на плоскость (c, h) представляет устойчивый фокус, а проекция на ось oh устойчивый узел (Рис. 1). При $\mu = 4.831$ положение равновесия сохраняет свою устойчивость (Рис.2), и при $\mu > 4.831$ возникает устойчивый предельный цикл (Рис. 3)

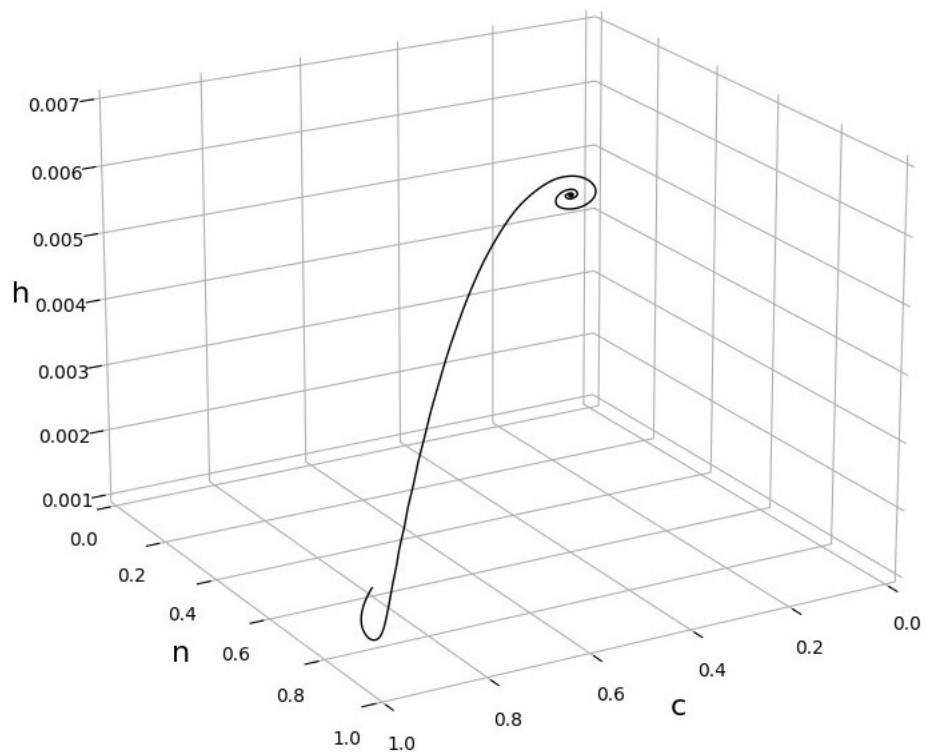


Рис. 1. Фазовая системы при $\mu < 4.831$.

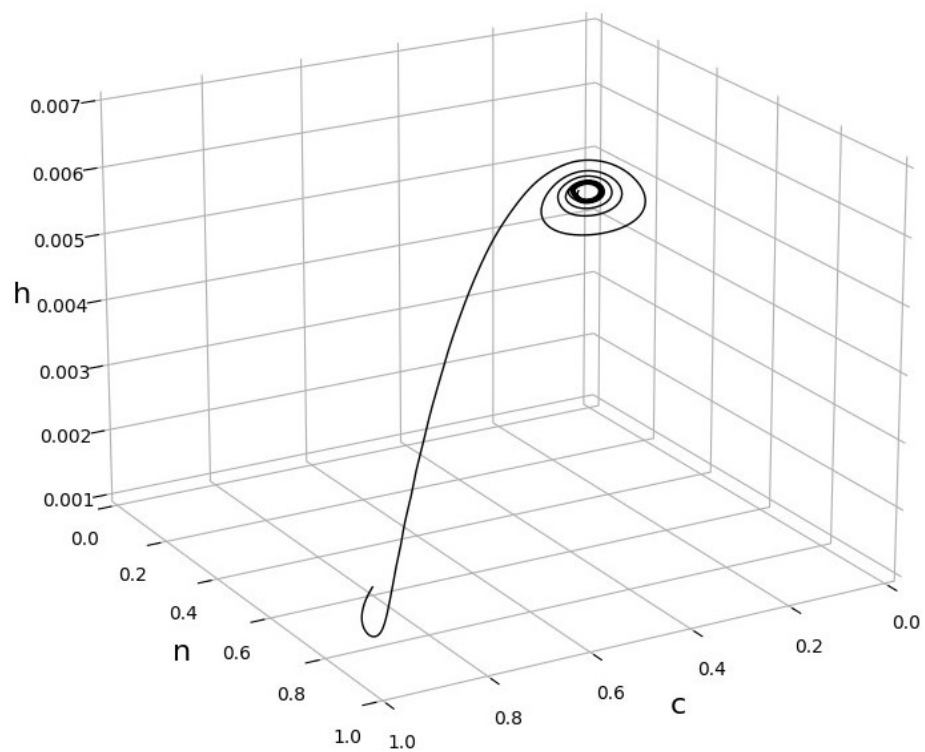


Рис. 2. Фазовая траектория при $\mu = 4.831$.

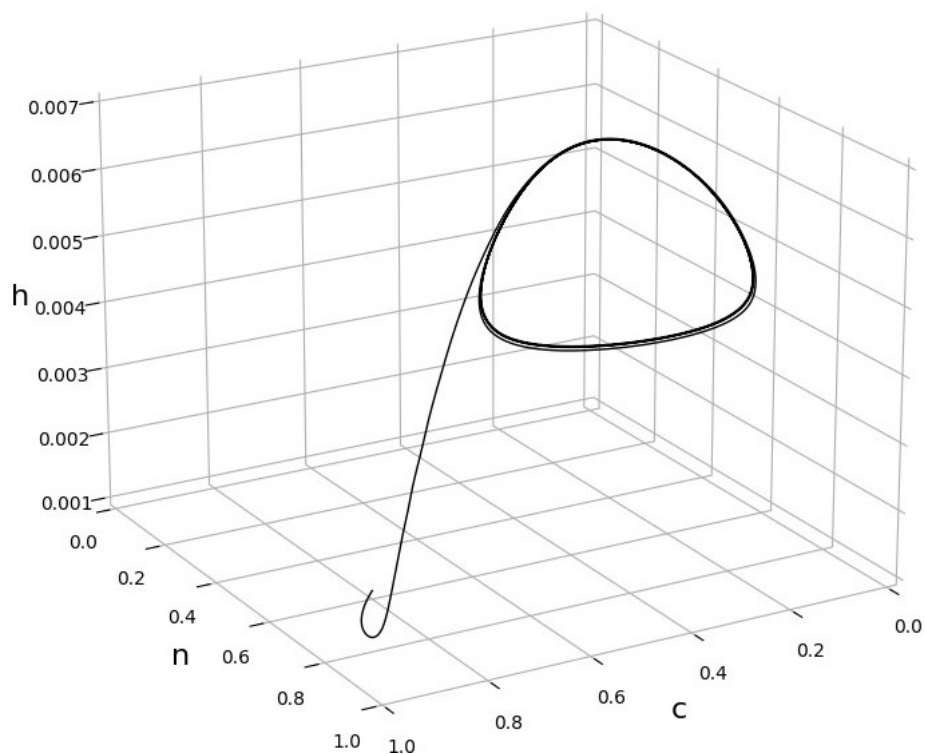


Рис. 3. Фазовая траектория при $\mu > 4.831$.

На Рис. 4 показана динамика изменения относительного числа раковых и здоровых клеток. Видно, что в начале процесса число раковых клеток

возрастает, после чего происходит резкое падение их численности, которое сменяется колебаниями в пределах от 0.095 до 0.61. Одновременно, количество здоровых клеток, после кратковременного падения колеблется в пределах от 0.55 до 0.72. Средние интегральные значения количества раковых и здоровых клеток на одном периоде колебаний на цикле вычисляются по формулам:

$$c_{\text{ср}} = \frac{1}{T} \int_0^T c(t) dt, \quad n_{\text{ср}} = \frac{1}{T} \int_0^T n(t) dt,$$

и равны $c_{\text{ср}} = 0.296$, $n_{\text{ср}} = 0.628$, а период колебаний $T=4.0$ (здесь и далее T -безразмерное время). Эти цифры показывают, что среднее количество здоровых клеток больше, тогда как среднее количество раковых клеток меньше, чем эти же значения в начале процесса терапии, что отражает позитивную динамику циклической терапии. Значение бифуркационного параметра $\mu_0 = 4.831$ означает, что в этом случае интенсивность потребления лекарственного средства раковыми клетками почти в пять раз больше, чем нормальными клетками. Последнее обстоятельство означает, что используемое лекарственное средство является достаточно эффективным и обладает малой токсичностью по отношению к здоровым клеткам организма.

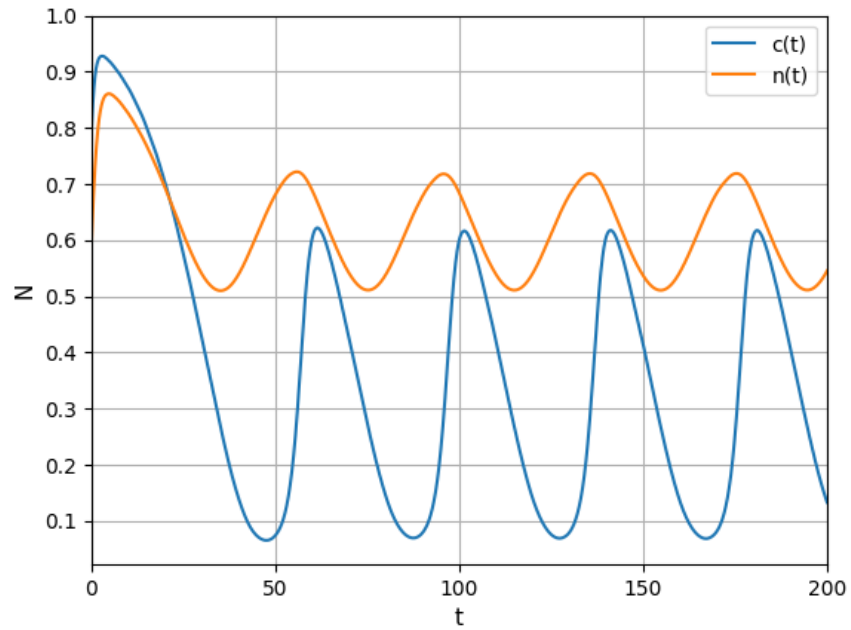


Рис.4. Динамика изменения относительного числа раковых и здоровых клеток.

Динамика изменения расхода лекарственного средства представлена на Рис.5. После кратковременного возрастания расхода количества лекарственного средства в начале процесса возникают периодические колебания с достаточно малой амплитудой колебания и $h_{cp} = 0.00556$, которая характеризует достаточно малое расходование этого средства в течении процесса терапии.

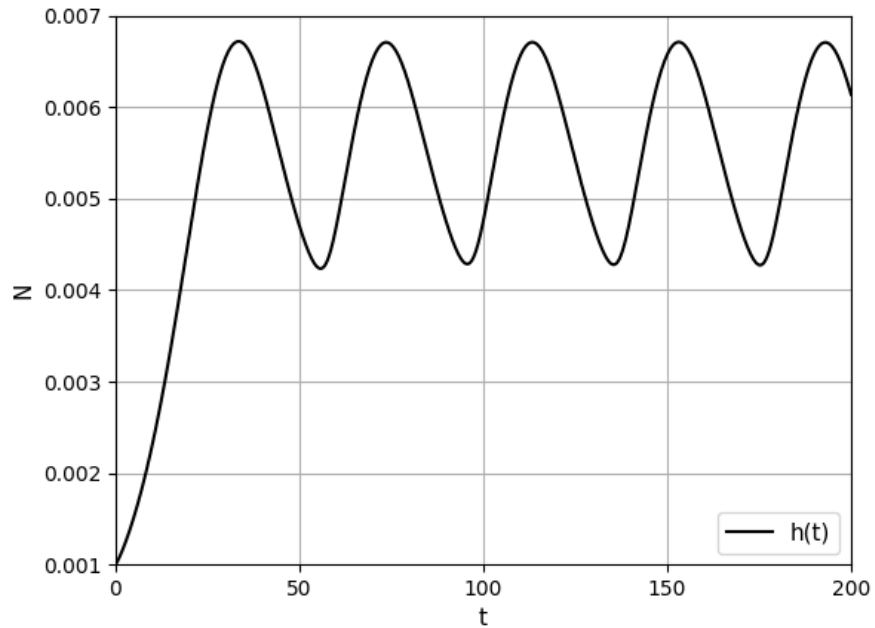


Рис.5. Динамика изменения расхода лекарственного средства.

Отношение времени выхода траектории системы на предельный цикл к времени периода колебаний на предельном цикле равно 0.8. Причем большая часть лекарственного средства расходуется на этапе выхода системы на предельный цикл.

Пример 2.

В этом случае рассматриваются следующие значения параметров системы: $r_c = 0.01, r_n = 0.0075, \theta_1 = 0.4, \theta_2 = 0.8, k_1 = 0.001, k_2 = 0.0003, \gamma = 0.00034, \varepsilon = 0.0005, c_0 = 0.7, n_0 = 0.5, h_0 = 0.0001$. Начальные условия: $c_0 = 0.7, n_0 = 0.5, h_0 = 0.0001$. Бифуркация происходит при критическом значении параметра $\mu_0 = 2.463$. В этом случае интенсивность потребления лекарственного средства раковыми клетками почти в 2.5 раза больше, чем нормальными клетками, что соответствует о достаточно высокой токсичности этого средства.

На Рис. 6 показана фазовая траектория системы при $\mu > 2.463$. Динамика изменения относительного числа раковых и здоровых клеток и динамика изменения расхода лекарственного средства представлены на Рис.7 и 8.

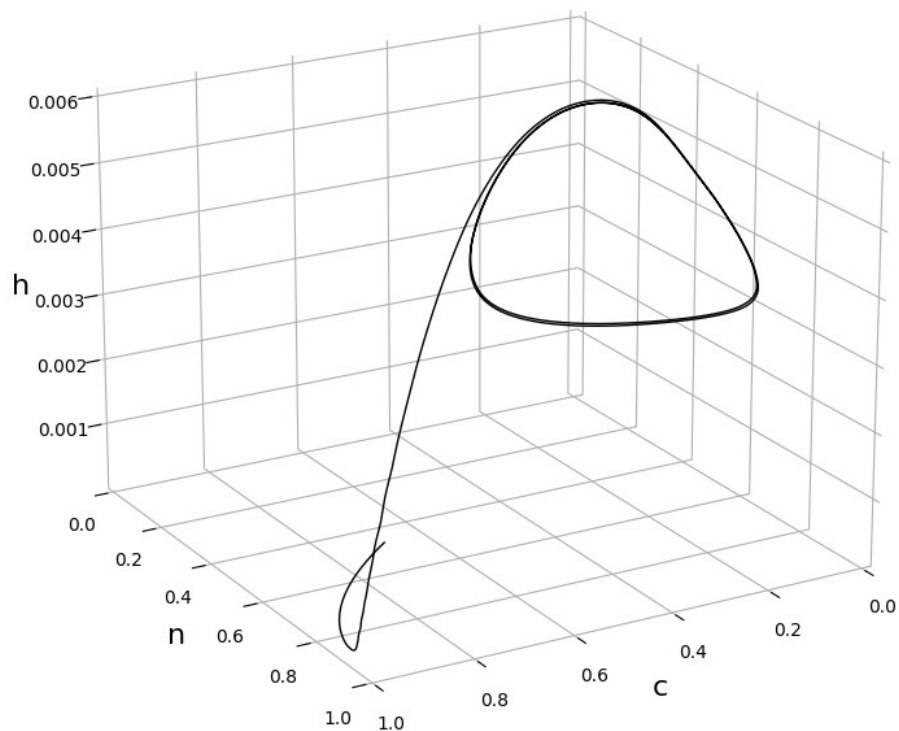


Рис 6. Фазовая траектория системы при $\mu > 2.463$

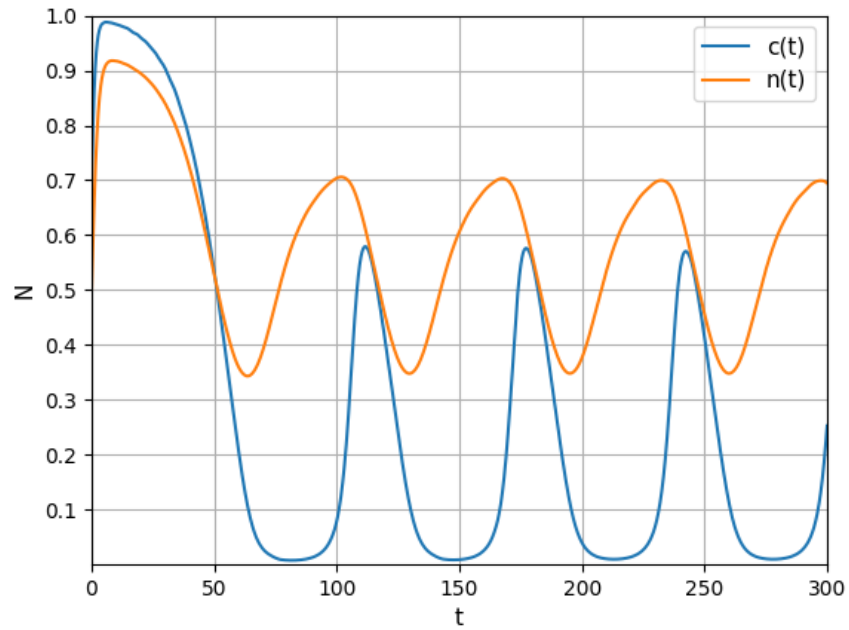


Рис 7. Динамика изменения относительного числа раковых и здоровых клеток

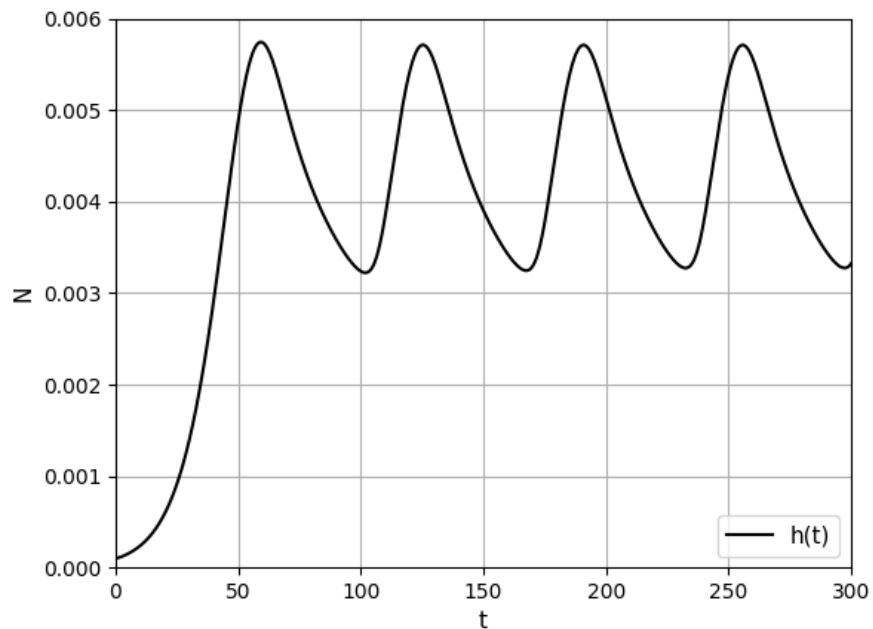


Рис 8. Динамика изменения расхода лекарственного средства.

В этом случае период колебаний $T = 6.5$, $c_{cp} = 0.17781$ и $n_{cp} = 0.54349$, $h_{cp} = 0.00437$. В процессе колебаний на цикле численность раковых клеток не

превышает значения 0.6, а численность здоровых клеток не опускается ниже значения 0.38. Уменьшение величины n_{cp} по сравнению с первым примером отражает достаточную высокую токсичность этого лекарственного средства по отношению к здоровым клеткам. Отношение времени выхода траектории системы на предельный цикл к времени периода колебаний на предельном цикле равно 0.88.

3. Учёт динамики поступления питательной среды.

Известно, что с ростом числа раковых клеток увеличивается поступление питательной среды (кислород, глюкоза). Для учета влияния изменения концентрации питательной среды на поведение системы добавим в систему (1.5) четвертое уравнение.

$$\frac{ds}{dt} = -\delta s + \beta,$$

Здесь δ – коэффициент диссипации, β – интенсивность поступления питательной среды. В итоге, получим систему:

$$\begin{cases} \frac{dc}{dt} = r_c c(s - c) - \frac{ch}{c + \Theta_1}, \\ \frac{dn}{dt} = r_n n(s - n) - \frac{nh}{n + \Theta_2} - \varepsilon cn, \\ \frac{dh}{dt} = -\gamma h + h(k_1 c + k_2 n), \\ \frac{ds}{dt} = -\delta s + \beta. \end{cases} \quad \#(3.1)$$

Рассмотрим те же значения параметров и величин начальных данных, что и в случае примера1, полагая $\delta = 0.001$, $\beta = 0.0012$. В этом случае бифуркация происходит при критическом значении бифуркационного параметра значении $\mu_0 = 5.442$, что соответствует высокой эффективности лекарственного средства и его малой токсичности. Собственные значения

соответствующей матрицы Якоби в пространственном положении равновесия определяются равенствами $\lambda_{1,2} = \pm 0.0023i$, $\lambda_3 = -0.001$, $\lambda_4 = -0.0042$. Фазовая траектория в пространстве (c, n, h) при $\mu > 5.442$ представлена на Рис.9.

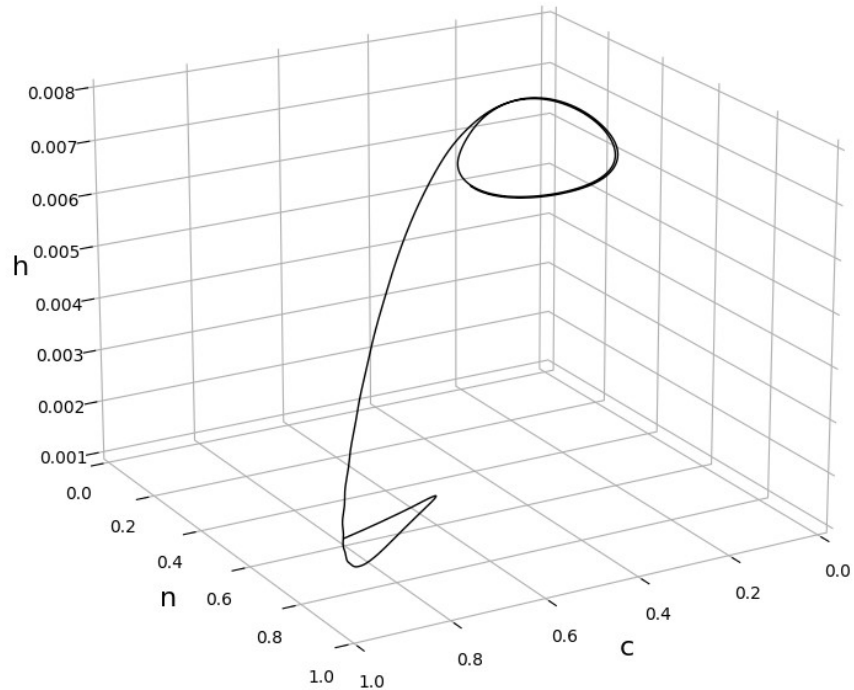


Рис 9. Фазовая траектория системы (3.1) при $\mu > 4.831$.

Динамика изменения относительного числа раковых и здоровых клеток и поступления питательной среды представлена на Рис.10. Сравнение со случаем отсутствия питательной среды (пример1, Рис.4) показывает, что в этом случае среднее интегральное значение за период $T=3.02$ числа раковых и клеток значительно увеличивается: $c_{cp} = 0.6802$ в то время, как среднее количество здоровых клеток сокращается: $n_{cp} = 0.4404$. Это означает, что дополнительное поступление питательной среды (явление ангиогенеза) оказывает негативное влияние на процесс терапии. Отношение времени выхода траектории системы на предельный цикл к времени периода колебаний на предельном цикле увеличивается и равно 1.66.

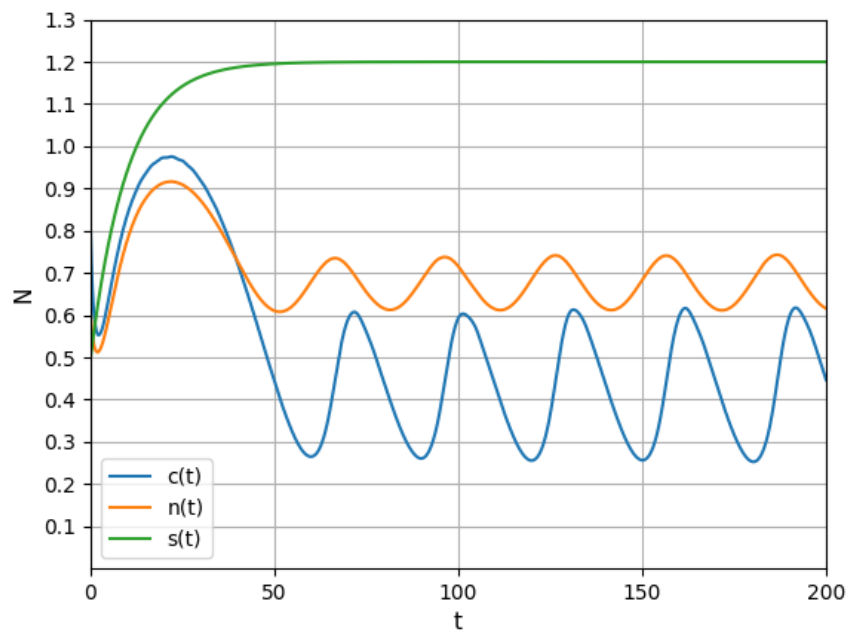


Рис 10. Динамика изменения относительного числа раковых и здоровых клеток и динамики поступления питательной среды.

На Рис. 11 представлена динамика поступления лекарственного средства.

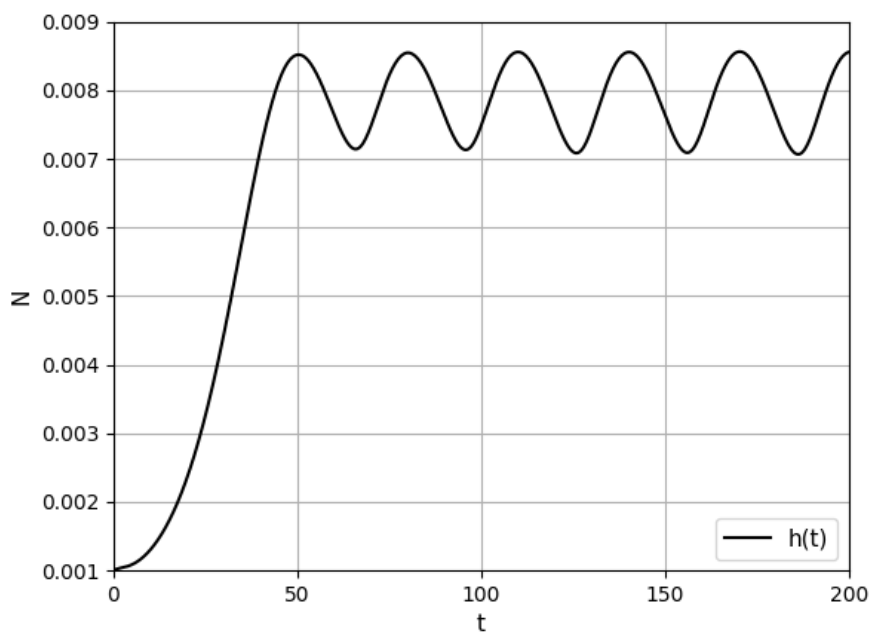


Рис 11. Динамика поступления лекарственного средства.

Заключение. Полученные результаты показывают, что в математической модели миелоидной лейкемии (1.5) возможна реализация управления процессом терапии, посредством построения управления с обратной связью $R(c, h) = h(k_1c + k_2n)$, которое дозирует поступление лекарственного средства в зависимости от текущих значений численностей клеток. Показано, что это управление приводит к появлению в фазовом пространстве системы устойчивого предельного цикла при сравнительно малых затратах лекарственного средства.

Представленная модель подтверждает, что при наличии текущей информации о числе раковых и здоровых клеток имеется принципиальная возможность реализации стратегии терапии, при которой их количество колеблется в заданных пределах в течение достаточно большого промежутка времени. Отметим, что учёт многих дополнительных факторов, таких как характер заболевания, конкретный тип раковых клеток и степени токсичности лекарственного средства, требует дополнительных исследований.

Литература

1. E. K. Afenya, Acute leukemia and chemotherapy: a modeling viewpoint. 1996 Math. Biosci. 138.
2. E.K. Afenya, C.P. Calderón, A brief look at normal cells decline and inhibition in acute leukemia, J. Can. Det. Prev. 1996, 20 (3), 171–179.
3. B. D. Clarkson, Acute myelocytic leukemia in adults. 1972, Cancer, 30, 1572–1582.
4. B. Djulbegovic and S. Svetina, Mathematical model of acute myeloblastic leukemia: an investigation of a relevant kinetic parameters. Cell Tissue Kinet. 1985, 18, 307–319.

5. M. Engelhart, D. Lebiedz and S. Sager. Optimal control for selected cancer chemotherapy ODE models: A view on the potential of optimal schedules and choice of objective function, *Mathematical Biosciences*. 2001, 229, 123–134.
6. M.I.S. Costa, J.L. Boldrini, R.C. Bassanezi. Chemotherapeutic treatments involving drug resistance and level of normal cells as criterion of toxicity, *Math. Biosci.* 1995, 125, 211–228.
7. E. Guzev, S.S. Jadhav, E.E. Hezkiy, M.Y. Cherman, M.F. Firer, S. Bunimovich-Mendrazitsky. Validation of a Mathematical Model Describing the Dynamics of Chemotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia In Vivo. *Cells*. 2022 ,11(15) <https://www.mdpi.com/1749026>
8. A. S. Bratus, E. Fimmel, Y. Todorov, Y. S. Semenov and F. Neurnberg, On strategies on a mathematical model for leukemia therapy, *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2012, 13, 1044–1059.
9. N.L. Grigorenko, E.N. Khailov, E.V. Grigorieva, A.D. klimenkova. Optimal Strategies in the Treatment of Cancers in the Lotka–Volterra Mathematical Model of Competition. *Proceed. Steklov Inst. Math.* 2021, 313, 100-116 <https://doi.org/10.1134/S0081543821030111>.
10. M. Serhani, E. Essady, K. Kassara, A. Boutoulout. Control by Viability in a Chemotherapy Cancer Model. *Acta Mathematica*, 2019, v. 67, 117-200 <https://link.springer.com/article/10.1007/s10441-019-09344-0>
11. Y. Islam, I. Ahmad, M. Zubair, K. Shahzad. Double Integral sliding mode control of Leukemia Therapy. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2020, v.61, <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102046>
12. Y. Islam, I. Ahmad, M. Zubair, A. Islam. Adaptive terminal and supertwisting sliding mode controllers for acute Leukemia therapy. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2022, v. 71, part A, 103121. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1746809421007187>
13. Pang, Zhong Zhao, Xinyu Song. Cost-effectiveness analysis of optimal strategy for tumor treatment. *Chaos, Solitons & Fractals*, 2016 v 87, 293-301 <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2016.03.032>
14. A. S. Bratus, Y. Todorov, I. Yegorov, D. Yurchenko. Solution of the feedback problem in the mathematical model of leukemia therapy. *J. Optimization Theory and Appl.* 2013, V. 159, 590-605.

15. G. F. Gause. The struggle for Existence. 1934, Baltimore, Williams and Wilkins.
16. J. Hofbauer, K. Zigmund. The theory of evolution and dynamical systems. 1988, Cambridge University Press.
17. V. Namias. Simple derivation of the roots of a cubic equation. 1985, Am. J. Phys. 53, 775.
18. J. E. Mardsen, McCracken. The Hopf bifurcation and its applications. Springer-Verlag, NY, 1976.