УДК 517.9, 519.6

Д.А. КЛЮШИН, С.І. ЛЯШКО, Н.І. ЛЯШКО, О.С. БОНДАР, А.А. ТИМОШЕНКО

УЗАГАЛЬНЕНА ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕНЕСЕННЯ ЛІКІВ У ПУХЛИНАХ

Анотація. Розглянуто питання оптимізації та керованості систем, що описуються диференціальними рівняннями в частинних похідних з коефіцієнтами та правими частинами, які належать різним функціональним просторам. До таких моделей зводяться, зокрема, задачі фармакокінетики. Досліджено модель, що описується загальним диференціальним рівнянням з нульовими початковими та граничними умовами. За припущення, що коефіцієнти рівняння є додатними в області, здійснено моделювання концентрованих джерел з використанням дельта-функції Дірака. Виконано пошук допустимого керування, що забезпечує мінімізацію функціоналу якості. На основі простору вимірних інтегровних з квадратом функцій уведено поповнення гладких у досліджуваній області функцій за нормою та побудовано спряжену задачу. Для спряженої задачі введено негативні простори та досліджено узагальнений розв'язок поставлених задач.

Ключові слова: оптимізація, керованість, рівняння в частинних похідних.

ВСТУП

Під час дослідження математичних моделей транспортування лікарських речовин у ракових пухлинах виникає потреба у розв'язанні задачі оптимізації та керованості систем, що описуються диференціальними рівняннями в частинних похідних, де коефіцієнти та праві частини належать різним функціональним просторам. Зокрема, такі математичні моделі фармакокінетики, транспортування та розподілу цитостатиків усередині пухлин вивчено у роботах [1–6] та багатьох інших. Удосконалення методів прогнозування розподілу ліків у пухлинах зумовило потребу в оптимальному керуванні джерелами ліків для мінімізації щільності ракових клітин і побічних ефектів. У роботі [7] розроблено модель оптимального керування концентрацією ліків та щільністю ракових клітин. Її метою була мінімізація щільності ракових клітин і пом'якшення побічних ефектів від ліків. У роботах [8–10] цю модель було розширено на випадок керування точковими джерелами, імплантованими в пухлину і керованими дельта-функціями Дірака. Вивчення таких систем доцільно здійснювати у межах теорії оснащених просторів Гільберта та апріорних оцінок у негативних нормах.

Задачі оптимізації моделей параболічного типу із зосередженими джерелами досліджено в роботах [11–14]. Теорію, що лежить в основі цих досліджень, викладено в [15–19]. Близькі за темою дослідження виконано А.О. Чикрієм із співавторами [20], О.М. Хімічем із співавторами [21], А.В. Гладким [22] та В.М. Булавацьким [23].

Мета цієї роботи — розробити метод узагальненої оптимізації процесів параболічного типу, що виникають у задачах перенесення ліків у біологічних тканинах [24].

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

Розглянемо модель, що описується параболічним диференціальним рівнянням в області $Q \equiv \{[0,T]\times[0,L]\}$:

$$Lu \equiv \frac{\partial u}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x} A \frac{\partial u}{\partial x} + B \frac{\partial u}{\partial x} + Cu = f, \tag{1}$$

$$u\big|_{t=0} = 0, \quad u\big|_{x=0} = -A \frac{\partial u}{\partial x} + Bu\Big|_{x=L} = 0. \tag{2}$$

Нехай $A(x, t)$ і $B(x, t)$ — неперервно диференційовні функції, пов'язані співвідношенням $\left|\frac{\partial B}{\partial x}\right| < A$ і $A \geq \alpha > 0$, а $C(x, t)$ — неперервна функція така, що $\frac{\partial B}{\partial x} \leq C$. Імпульсні джерела моделюються дельта-функціями Дірака [10]

$$f(t, x; h) = \sum_{i=1}^{n} \delta(t - t_i) h_i(x).$$

Керуванням h є моменти дії на систему $\bar{t} = (t_1, \dots, t_N)$ та інтенсивності цієї дії $\overline{\varphi} = (\varphi_1, \dots, \varphi_N)$, що належать множині допустимих керувань $U = R^N [0, T] \times L_2^N [0, L]$ з простору керувань $H = R^N \times L_2^N$. Знайдемо мінімум функціонала

$$J(h) = \Phi(u(t, x; h)), \quad h \in U, \tag{3}$$

де $u(t, x; h)$ — розв'язок задачі (1), (2).

Уведемо такі позначення: $L_2(Q)$ — простір вимірних інтегровних з квадратом в області Q функцій, $\|\cdot\|_{L_2}$, $(\cdot, \cdot)$ — відповідно норма і скалярний добуток у ньому, $W_{\text{гр}}(Q)$ — поповнення гладких в Q функцій, що задовольняють умови (2), за нормою

$$\| u \|_{W_{\text{гр}}} \equiv \left(\int_Q \left(\frac{\partial u}{\partial t} \right)^2 + \left(\frac{\partial u}{\partial x} \right)^2 + u^2 dQ \right)^{1/2}. \tag{4}$$

Також розглянемо спряжену до (1), (2) задачу

$$L^* v \equiv \frac{\partial v}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} A \frac{\partial v}{\partial x} + B \frac{\partial v}{\partial x} + (B_x - C) v = g, \tag{5}$$

$$v|_{t=T} = 0; \quad v|_{x=0} = A \frac{\partial v}{\partial x} + Bv|_{x=L} = 0. \tag{6}$$

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Позначимо $W_{\text{гр}^+}(Q)$ поповнення за нормою (4) гладких в області Q функцій, що задовольняють умови (6). При цьому $W_{\text{гр}}^-(Q)$, $W_{\text{гр}^+}^-(Q)$ — відповідні негативні простори, побудовані за $W_{\text{гр}}(Q), W_{\text{гр}^+}(Q)$ та $L_2(Q)$ відповідно.

У задачах імпульсної оптимізації праві частини рівнянь (1), (5) належать відповідним негативним просторам. Отже, потрібно ввести поняття узагальнених розв'язків цих рівнянь.

Означення 1. Нехай існує послідовність гладких в області Q функцій $u_i(t, x) \in W_{\text{гр}}(Q)$ $(v_i(t, x) \in W_{\text{гр}^+}(Q))$ таких, що

$$\| u_i - u \|_{W_{\text{гр}}} \underset{i \to \infty}{\to} 0, \quad \| Lu_i - f \|_{W_{\text{гр}^+}^-} \underset{i \to \infty}{\to} 0,$$

$$(\| v_i - v \|_{W_{\text{гр}}^+} \underset{i \to \infty}{\to} 0, \quad \| Lv_i - g \|_{W_{\text{гр}}} \underset{i \to \infty}{\to} 0).$$

Тоді $u(t, x)$ є узагальненим розв'язком задачі (1), (2), а $v(t, x)$ — задачі (5), (6) відповідно.

Означення 2. Нехай існує послідовність гладких в області Q функцій $u_i(t, x) \in W_{\text{гр}}(Q)$, $(v_i(t, x) \in W_{\text{гр}^+}(Q))$, $i = 1, 2, \dots$, таких, що

$$\| u_i - u \|_{L_2} \underset{i \to \infty}{\to} 0, \quad \| Lu_i - f \|_{W_{\text{гр}^+}^-} \underset{i \to \infty}{\to} 0,$$

$$(\| v_i - v \|_{L_2} \underset{i \to \infty}{\to} 0, \quad \| L^* v_i - g \|_{W_{\text{гр}}^-} \underset{i \to \infty}{\to} 0).$$

Тоді $u(t, x)$ є узагальненим розв'язком задачі (1), (2), а $v(t, x)$ — задачі (5), (6) відповідно. Справджуються такі твердження.

Теорема 1. Для довільної функції $f(t, x) \in L_2(Q)$, $(g(t, x) \in L_2(Q))$ існує єдиний узагальнений розв'язок (1), (2) ((5), (6) відповідно) у розумінні означення 1.

Теорема 2. Для довільної функції $f(t, x) \in W^{-}_{\text{гр}^+}(Q)$ $(g(t, x) \in W^{-}_{\text{гр}}(Q))$ існує єдиний узагальнений розв'язок задачі (1), (2) ((5), (6) відповідно) у розумінні означення 2.

Доведення цих теорем ґрунтується на такій лемі.

Лема 1. Для довільних функцій $u(t, x) \in W_{\text{гр}}(Q)$, $v(t, x) \in W_{\text{гр}^+}(Q)$ справджуються апріорні оцінки

$$\|u\|_{L_2} \le C_1 \|Lu\|_{W^{-}_{\text{гр}^+}} \le C_2 \|u\|_{W_{\text{гр}}}, \tag{7}$$

$$\|v\|_{L_2} \le C_1 \|L^* v\|_{W^{-}_{\text{гр}}} \le C_2 \|v\|_{W^{+}_{\text{гр}}}, \tag{8}$$

де C_1, C_2 — додатні константи.

Доведення нерівностей (7), (8) здійснюють аналогічно до [10] спочатку для гладких в області Q функцій $u(t, x), v(t, x)$, що задовольняють умови (2) та (5) відповідно. Далі з використанням граничного переходу отримують справедливість тверджень для довільних функцій з $W_{\text{гр}}(Q)$ та $W_{\text{гр}^+}(Q)$. Під час доведення застосовують операцію інтегрування частинами, формулу Остроградського–Гауса, крайові умови (2), (5) та нерівність Коші–Буняковського.

Для доведення першої нерівності в (7) уведемо для гладких функцій $u(t, x) \in W_{\text{гр}}(Q)$ допоміжний інтегральний оператор

$$v(t, x) = -\int_T^t e^{-N\tau} u(\tau, x) d\tau. \tag{9}$$

Тоді справджується співвідношення

$$u(t, x) = -e^{Nt} \frac{\partial v(t, x)}{\partial t}.$$

Оцінимо окремо кожен доданок у виразі (v, Lu), де $(\cdot\,, \cdot)$ — скалярний добуток в $L_2(Q)$.

Розглянемо

$$\left(v, \frac{\partial u}{\partial t}\right) = \int_Q e^{Nt} \left(\frac{\partial v}{\partial t}\right)^2 dQ. \tag{10}$$

Тут використано операцію інтегрування частинами та початкові умови для функцій $u(t, x)$ і $v(t, x)$.

Розглянемо

$$-\left(v, \frac{\partial}{\partial x} A \frac{\partial u}{\partial x}\right) = -\int_Q \frac{\partial}{\partial x}\left(v \cdot A \cdot \frac{\partial u}{\partial x}\right) dQ - \int_Q \frac{\partial v}{\partial x} \cdot A \cdot e^{Nt} \cdot \frac{\partial^2 v}{\partial x \partial t} dQ. \tag{11}$$

Проінтегруємо другий доданок у співвідношенні (11) частинами. Отримаємо

$$-\left(v, \frac{\partial}{\partial x} A \frac{\partial u}{\partial x}\right) =$$

$$= -\int_Q \frac{\partial}{\partial x}\left(v \cdot A \cdot \frac{\partial u}{\partial x}\right) dQ - \int_Q \frac{\partial}{\partial t}\left(\frac{\partial v}{\partial x} \cdot A \cdot e^{Nt} \cdot \frac{\partial v}{\partial x}\right) dQ + \int_Q \frac{\partial^2 v}{\partial x \partial t} \cdot A \cdot e^{Nt} \cdot \frac{\partial v}{\partial x} dQ +$$

$$+ \int_Q e^{Nt} (A_t + N \cdot A) \left(\frac{\partial v}{\partial x}\right)^2 dQ. \tag{12}$$

Із співвідношення (12), враховуючи граничні умови для функції $v(t,x)$, маємо

$$-\left(v, \frac{\partial}{\partial x} A \frac{\partial u}{\partial x}\right) \geq -\int_Q \frac{\partial}{\partial x}\left(v \cdot A \cdot \frac{\partial u}{\partial x}\right) dQ + \frac{1}{2}\int_Q e^{Nt}(A_t + N \cdot A)\left(\frac{\partial v}{\partial x}\right)^2 dQ \qquad (13)$$

Розглянемо третій доданок у виразі (v, Lu)

$$\left(v, B\frac{\partial u}{\partial x}\right) = \int_Q \frac{\partial}{\partial x}(v \cdot B \cdot u)\, dQ + \int_Q \frac{\partial v}{\partial x} \cdot B \cdot e^{Nt} \cdot \frac{\partial v}{\partial t} dQ + \int_Q v \cdot B_x \cdot e^{Nt} \cdot \frac{\partial v}{\partial t} dQ\,. \qquad (14)$$

Проінтегруємо третій доданок у правій частині (14) за частинами. Враховуючи граничні умови для функції $v(t,x)$, отримаємо

$$\int_Q v \cdot B_x \cdot e^{Nt} \cdot \frac{\partial v}{\partial t} dQ \geq -\frac{1}{2}\int_Q e^{Nt}(B_{xt} + N \cdot B_x) v^2 dQ. \qquad (15)$$

Підставляючи співвідношення (15) у (14), одержимо нерівність

$$\left(v, B\frac{\partial u}{\partial x}\right) \geq \int_Q \frac{\partial}{\partial x}(v \cdot Bu)\, dQ + \int_Q B \cdot e^{Nt} \frac{\partial v}{\partial x} \cdot \frac{\partial v}{\partial t} dQ - \frac{1}{2}\int_Q e^{Nt}(B_{xt} + N \cdot B_x) v^2 dQ. \qquad (16)$$

Так само проінтегруємо останній доданок у (v, Lu)

$$(v, Cu) = \int_Q v \cdot C \cdot e^{Nt} \cdot \frac{\partial v}{\partial t} dQ = -\int_Q \frac{\partial}{\partial t}(C \cdot e^{Nt} \cdot v^2) dQ + \int_Q \frac{\partial v}{\partial t} \cdot C \cdot e^{Nt} \cdot v dQ +$$
$$+\int_Q e^{Nt}(C_t + N \cdot C) \cdot v^2 dQ \geq \frac{1}{2}\int_Q e^{Nt}(C_t + N \cdot C) v^2 dQ\,. \qquad (17)$$

У результаті додавання співвідношень (10), (13), (16) та (17), отримаємо нерівність

$$(v, Lu) \geq \int_Q \frac{\partial}{\partial x}\left[v \cdot \left(-A \cdot \frac{\partial u}{\partial x} + B \cdot u\right)\right] dQ + \int_Q e^{Nt}\left[\left(\frac{\partial v}{\partial t}\right)^2 + \frac{1}{2}(A_t + N \cdot A)\left(\frac{\partial v}{\partial x}\right)^2 +\right.$$
$$\left. + B\frac{\partial v}{\partial x} \cdot \frac{\partial v}{\partial t} + \frac{1}{2}(-B_{xt} - N \cdot B_x + C_t + NC) v^2\right] dQ\,. \qquad (18)$$

Перший доданок у правій частині у (18) дорівнює нулю внаслідок виконання граничних умов для функції $v(t,x)$. Застосуємо критерій Сільвестра додатної визначеності квадратичних форм і отримаємо справедливість нерівності

$$(v, Lu) \geq \alpha \| v \|^2_{W_{\text{гр}^+}}, \quad \alpha > 0\,. \qquad (19)$$

З нерівності (19), враховуючи інтегральну нерівність Коші–Буняковського і співвідношення між $v(t,x)$ та $u(t,x)$, отримаємо першу нерівність у (7).

Доведемо справедливість першої нерівності у (8). Уведемо допоміжну функцію $u(t,x)$ у такий спосіб:

$$u(t,x) = -\int_0^t e^{N\tau} v(\tau, x) d\tau,$$

де $v(t,x)$ — гладка функція з $W^1_{\text{гр}^+}(Q)$. Тоді є справедливим співвідношення

$v(t,x) = -e^{-Nt}\dfrac{\partial u}{\partial t}$. Розглянемо окремо кожен доданок у виразі

$$(u, L^* v) = \int_Q u \cdot \left[\frac{\partial v}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} A \frac{\partial v}{\partial x} + B \frac{\partial v}{\partial x} + (B_x - C) v\right] dQ. \tag{20}$$

У результаті інтегрування частинами першого доданку з урахуванням початкових умов маємо

$$\left(u, \frac{\partial v}{\partial t}\right) = \int_Q e^{-Nt} \left(\frac{\partial u}{\partial t}\right)^2 dQ. \tag{21}$$

Проінтегруємо частинами другий доданок справа в (20). Отримаємо

$$\left(u, \frac{\partial}{\partial x} A \frac{\partial v}{\partial x}\right) = \int_Q \frac{\partial}{\partial x}\left(u \cdot A \cdot \frac{\partial v}{\partial x}\right) dQ + \int_Q e^{-Nt} \cdot A \cdot \frac{\partial u}{\partial x} \cdot \frac{\partial^2 u}{\partial x \partial t} dQ.$$

Враховуючи початкові умови для функції $u(t,x)$, маємо

$$\left(u, \frac{\partial}{\partial x} A \frac{\partial v}{\partial x}\right) \geq \int_Q \frac{\partial}{\partial x}\left(u \cdot A \cdot \frac{\partial v}{\partial x}\right) dQ + \frac{1}{2}\int_Q e^{-Nt} (-A_t + N \cdot A) \left(\frac{\partial u}{\partial x}\right)^2 dQ. \tag{22}$$

Аналогічно дослідимо третій доданок у (20).

$$\left(u, B \frac{\partial v}{\partial x}\right) = \int_Q \frac{\partial}{\partial x}(u \cdot B \cdot v) dQ + \int_Q e^{-Nt} \cdot B \cdot \frac{\partial u}{\partial t}\frac{\partial u}{\partial x} dQ + \int_Q e^{-Nt} \cdot B_x \cdot u \cdot \frac{\partial u}{\partial t} dQ =$$

$$= \int_Q \frac{\partial}{\partial x}(u \cdot B \cdot v)\, dQ + \int_Q e^{-Nt} \cdot B \cdot \frac{\partial u}{\partial x} \cdot \frac{\partial u}{\partial t} dQ + \int_Q \frac{\partial}{\partial t}(e^{-Nt} \cdot B_x \cdot u^2) dQ -$$

$$- \int_Q e^{-Nt} \cdot B_x \cdot u \cdot \frac{\partial u}{\partial t} dQ + \int_Q e^{-Nt} (-B_{xt} + N \cdot B_x) u^2 dQ. \tag{23}$$

Враховуючи граничні умови для функції $u(t,x)$ з (23), маємо

$$\left(u, B \frac{\partial v}{\partial x}\right) \geq \int_Q \frac{\partial}{\partial x}(u \cdot B \cdot v)\, dQ + \int_Q e^{-Nt} \cdot B \cdot \frac{\partial u}{\partial x} \cdot \frac{\partial u}{\partial t} dQ +$$

$$+ \frac{1}{2}\int_Q e^{-Nt} (-B_{xt} + N \cdot B_x) \cdot u^2 dQ. \tag{24}$$

Дослідимо останній доданок у правій частині (20).

$$(u, (B_x - C)v) = -\int_Q e^{-Nt} \cdot u \cdot (B_x - C) \cdot \frac{\partial u}{\partial t} dQ =$$

$$= -\int_Q \frac{\partial}{\partial t}[u \cdot (B_x - C) \cdot e^{-Nt} \cdot u] dQ + \int_Q e^{-Nt} (B_x - C) \cdot u \cdot \frac{\partial u}{\partial t} dQ - \tag{25}$$

$$-\int_Q e^{-Nt} [-B_{xt} - C_t + N(B_x - C)] u^2 dQ \geq \frac{1}{2}\int_Q e^{-Nt} [B_{xt} - C_t - N(B_x - C)] u^2 dQ.$$

У результаті додавання співвідношень (21), (22), (24), (25) отримаємо нерівність

$$(u, L^* v) \geq \int_Q \frac{\partial}{\partial x}[u \cdot (Av_x + Bv)]dQ + \int_Q e^{-Nt}\left[\left(\frac{\partial u}{\partial t}\right)^2 + B \cdot \frac{\partial u}{\partial t}\frac{\partial u}{\partial x} + \right.$$

$$\left. \frac{1}{2}(-A_t + N \cdot A)\left(\frac{\partial u}{\partial x}\right)^2 + \frac{1}{2}(C_t + NC) \cdot u^2 \,]dQ\right]. \tag{26}$$

З (26), враховуючи граничні умови для функції $u(t, x)$ і критерій Сільвестра, отримуємо нерівність

$$(u, L^* v) \geq \alpha \| u \|^2_{W^1_{\text{гр}}}, \quad \alpha > 0, \tag{27}$$

звідки випливає виконання першої нерівності у (8).

Остаточно справедливість твердження леми 1 для будь-яких функцій $u(t, x) \in W^1_{\text{гр}}(Q)$, $v \in W^1_{\text{гр}^+}(Q)$ підтверджують із застосуванням операції граничного переходу.

Теорема 3. Нехай математична модель визначається системою (1), (2) з критерієм якості (3) і виконуються такі умови.

1. Множина обмеження керувань U є слабко компактною в рефлексивному банаховому просторі H.

2. Критерій якості $\Phi(\cdot)$: $L_2(Q) \to R^1$ є слабко напівнеперевним знизу та обмеженим знизу.

Тоді у множині U існує оптимальне керування $h^* = (\bar{t}^*, \bar{\varphi}^*)$.

Доведення. Нехай $\{h^k\}$, $h^k \in U$, $k = 1, 2, \ldots$, — послідовність керування така, що

$$J(h^k) \xrightarrow[k \to \infty]{} \inf_{h \in U_g} J(h). \tag{28}$$

Із слабкої компактності множини U випливає, що з неї можна вилучити слабко збіжну до деякого керування $h^* \in U$ послідовність, яку ми знову позначимо $\{h^k\}$, $k = 1, 2, \ldots$ Цій послідовності відповідає послідовність правих частин рівняння (1)

$$f_k(t, x) = f(t, x; h^k) = \sum_{i=1}^{n} \delta(t - t_i^k) \cdot \varphi_i^k(x). \tag{29}$$

Використовуючи нерівність Шварца, легко довести, що послідовність $f_k(t, x) \in W^{-1}_{\text{гр}^+}(Q)$, $k = 1, 2, \ldots$, і слабко збігається до $f_*(t, x) = f(t, x; h^*)$.

З оцінок (7), (8) випливає справедливість нерівності

$$\| u \|_{L_2} \leq C \| f \|_{W^-_{\text{гр}^+}}. \tag{30}$$

Із співвідношення (30) випливає обмеженість послідовності розв'язків $u_k(t, x) = u(t, x; h^k)$, $k = 1, 2, \ldots$, задачі (1), (2) з правими частинами $f^k(t, x)$. З теореми Еберлейна–Шмульяна [25] випливає, що з цієї послідовності можна вилучити слабко збіжну до деякого $u_*(t, x) \in L_2(Q)$ підпослідовність. Позначимо її знову $u_k(t, x)$, $k = 1, 2$, ... Враховуючи, що $f_k(t, x)$ слабко збігається до $f_*(t, x)$ у $W^{-1}_{\text{гр}^+}(Q)$, перейдемо до границі для $k \to \infty$ у рівності

$$(L^* v, u_k) = \langle f_k, v \rangle, \tag{31}$$

де $v(t,x)$ — довільна функція з $W^1_{гр^+}(Q)$, а $\langle \cdot, \cdot \rangle$ — білінійна форма, побудована за просторами $W^1_{гр^+}(Q)$ і $W^{-1}_{гр^+}(Q)$ як розширення скалярного добутку в $L_2(Q)$. Отримаємо співвідношення

$$(L^* v, u_*) = \langle f_*, v \rangle, \quad v \in W^1_{гр^+}(Q). \tag{32}$$

Зауважимо, що через єдиність узагальненого розв'язку задачі (1), (2) (теорема 2) вся послідовність $\{u_k\}$, $k = 1, 2, \ldots$, слабко збігається в $L_2(Q)$ до $u_* = u(t, x; h^*)$, що є розв'язком задачі (1), (2) з правою частиною $f_* = \sum_{i=1}^{n} \delta(t - t_i^*) \varphi_i^*(x)$. Внаслідок умови 2 теореми 3 маємо $J(h^*) \le \underline{\lim}_{k \to \infty} J(h^k) = \inf_{h \in U_g} J(h)$, що і доводить цю теорему.

Оскільки критерій якості $J(h)$ не є опуклим, оптимальне керування може бути не єдиним.

Нехай критерій якості $J(h)$ має вигляд

$$J(h) = \int_Q [u(t, x; h) - z_g]^2 dQ, \quad z_g \in L_2(Q). \tag{33}$$

Тоді з наведених вище результатів випливає справедливість наступного твердження.

Теорема 4. Градієнт критерію якості (6) має вигляд

$$\operatorname{grad}(h) = \left(\left\{ \int_0^L \frac{\partial v}{\partial t} \bigg|_{t = t_1} dx \right\}_{i=1}^{n}, \{v(t_i, x)\}_{i=1}^{n} \right), \tag{34}$$

де $v(t, x) \in W_{гр^+}(Q)$ — розв'язок задачі (5), (6) з правою частиною

$$g(t, x) = 2[u(t, x; h) - z_g(t, x)].$$

Відмітимо, що гладкості розв'язків задачі (5), (6) може не вистачити для практичного визначення градієнта (34). У цьому випадку можна скористатися одним з методів регуляризації задачі (1), (2) [26].

Аналогічно досліджують задачу точкового керування системою (1), (2), де права частина рівняння (1) має вигляд

$$f(t, x; h) = \sum_{i=1}^{n} \delta(x - x_i) h_i(t).$$

ВИСНОВКИ

Доведено єдиність узагальненого розв'язку в розумінні його означення, а також апріорні оцінки для негативних просторів для функцій, що задовольняють умови прямої та спряженої задач. У доведенні використано допоміжний інтегральний оператор та критерій Сільвестра. Наведено умови існування оптимального керування та виведено градієнт критерію якості.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Baxter L.T., Jain R.K. Transport of fluid and macromolecules in tumors. I. Role of interstitial pressure and convection. *Microvasc. Res*. 1989. Vol. 37, Iss. 1. P. 77–104.
2. Baxter L.T., Jain R.K. Transport of fluid and macromolecules in tumors. II. Role of heterogeneous perfusion and lymphatics. *Microvasc. Res*. 1990. Vol. 40, Iss. 2. P. 246–263.
3. Baxter L.T., Jain R.K. Transport of fluid and macromolecules in tumors. III. Role of binding and metabolism. *Microvasc. Res*. 1991. Vol. 41, Iss. 1. P. 5–23.
4. Lankelma J., Luque R.F., Dekker H., Schinkel W., Pinedo H.M. A mathematical model of drug transport in human breast cancer. *Microvasc. Res*. 2000. Vol. 59, Iss. 1. P. 149–161.
5. Ward J.P., King J.R. Mathematical modelling of drug transport in tumor multicell spheroids and monolayer cultures. *Math. Biosciences*. 2003. Vol. 181, Iss. 2. P. 177–207.
6. Tzafriri A.R., Lerner E.I., Flashner-Barak M., Hinchcliffe M., Ratner E., Parnas H. Mathematical modeling and optimization of drug delivery from intratumorally injected microspheres. *Clinical Cancer Research*. 2005. Vol. 11. P. 826–834.
7. Chakrabarty S.P., Hanson F.B. Optimal control of drug delivery to brain tumors for a distributed parameters model. *Proc. American Control Conference* (*ACC*). (8-10 June 2005, Portland, Oregon, USA). Portland, USA, 2005. Vol. 2. P. 973–978. http://doi.org/10.1109/ACC.2005.1470086.
8. Klyushin D.A., Lyashko N.I., Onopchuk Y.N. Mathematical modeling and optimization of intratumor drug transport. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2007. Vol. 43, N. 6. P 886–892.
9. Karabin L.D., Klyushin D.A. Two-phase Stefan problem for optimal control of targeted drug delivery to malignant tumors. *Journal of Coupled Systems and Multiscale Dynamics*. 2014. Vol. 2, N. 2. P. 45–51.
10. Lyashko S.I., Klyushin D.A., Onotskyi V.V., Lyashko N.I. Optimal Control of Drug Delivery from Microneedle Systems. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2018. Vol. 54, N 3. P 357–365.
11. Lyashko S.I., Klyushin D.A., Nomirovsky D.A., Semenov V.V. Identification of age-structured contamination sources in ground water. In: *Optimal control of age-structured populations in economy, demography, and the environment*. Boucekkline R., Hritonenko N., Yatsenko Y. (Eds.). London; New York: Routledge, 2013. P. 277–292.
12. Lyashko S.I. Man'kovskii A.A. Controllability of impulse parabolic systems. *Automation and Remote Control*. 1991. Vol. 52, N 9. P. 1233–1238.
13. Lyashko S.I., Man'kovskii A.A. Simultaneous optimization of impulse and intensities in control problems for parabolic equations. *Cybernetics and Systems Analysis*. 1983. Vol. 19, N 5. P. 687–690.
14. Nakonechnyi A.G., Lyashko S.I. Minimax estimation theory for solutions of abstract parabolic equations. *Cybernetics and Systems Analysis*. 1995. Vol. 31, N 4. P. 626–630.
15. Lyashko S.I., Semenov V.V. Controllability of linear distributed systems in classes of generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2001. Vol. 37, N 1. P. 13–32.
16. Lyashko S.I., Nomirovskii D.A., Sergienko T.I. Trajectory and final controllability in hyperbolic and pseudohyperbolic systems with generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2001. Vol. 37, N 5. P. 756–763.
17. Lyashko S.I. Numerical solution of pseudoparabolic equations. *Cybernetics and Systems Analysis*. 1995. Vol. 31, N 5. P. 718–722.
18. Lyashko S.I. The approximate solution of a pseudoparabolic equation. *U.S.S.R. Computational Mathematics and Mathematical Physics*. 1991. Vol. 31, N 12. P. 107–111.
19. Lyashko S.I., Red'ko S.E. Approximate solution of a problem of the dynamics of a viscous stratified fluid. *USSR Computational Mathematics and Mathematical Physics*. 1987. Vol. 27, N 3. P. 49–56.
20. Vlasenko L.A., Rutkas A.G., Semenets V.V., Chikrii A.A. On the optimal impulse control in descriptor systems. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2019. Vol. 51, Iss. 5. P. 1–15.
21. Petryk M.R., Khimich A., Petryk M.M., Fraissard J. Experimental and computer simulation studies of dehydration on microporous adsorbent of natural gas used as motor fuel. *Fuel*. 2019. Vol. 239. P 1324–1330.
22. Gladkii A.V. Optimization of wave processes in inhomogeneous media. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2003. Vol. 39, N 5. P. 728–736.
23. Bulavatskiy V.M., Skopetsky V.V. Mathematical modeling of dynamics of some distributed time-space consolidation processes. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2009. Vol. 41, Iss. 9. P. 14–25.
24. Miller G.E. Fundamentals of biomedical transport processes. *Synthesis Lectures on Biomedical Engineering*. 2010. Vol. 5, N 1. P. 1–75.

25. Иосида К. Функциональный анализ. Москва: Мир, 1967. 624 с.

26. Lyashko S.I. Differentiability of regularized performance criterion for pulse-point control of pseudo-parabolic systems. *Cybernetics and Systems Analysis*. 1988. Vol. 24, N 3. P. 349–352.

Надійшла до редакції 08.10.2019

Д.А. Клюшин, С.И. Ляшко, Н.И. Ляшко, Е.С. Бондарь, А.А. Тимошенко

ОБОБЩЁННАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕНОСА ЛЕКАРСТВ В ОПУХОЛЯХ

Аннотация. Рассмотрены вопросы оптимизации и управляемости систем, описываемых дифференциальными уравнениями в частных производных, с коэффициентами и правыми частями, принадлежащими разным функциональным пространствам. К таким моделям сводятся, в частности, задачи фармакокинетики. Исследована модель, которая описывается общим дифференциальным уравнением с нулевыми начальными и граничными условиями. В предположении, что коэффициенты уравнения являются положительными в области, выполнено моделирование сосредоточенных источников с использованием дельта-функции Дирака. Выполнен поиск допустимого управления, которое обеспечивает минимизацию функционала качества. На основе пространства измеримых интегрируемых с квадратом функций введено пополнение гладких в исследуемой области функций по норме, а также построена сопряженная задача. Для сопряженной задачи введены негативные пространства и исследовано обобщенное решение поставленных задач.

Ключевые слова: оптимизация, управляемость, уравнения в частных производных.

D.A. Klyushin, S.I. Lyashko, N.I. Lyashko. O.S. Bondar, A.A. Tymoshenko

GENERALIZED OPTIMIZATION OF DRUG TRANSPORT IN TUMORS

Abstract. Optimization and controllability problems for systems described by partial differential equations, where coefficients and the right-hand side belong to different functional spaces, are considered. In particular, pharmacokinetic problems lead to such models. A model described by a general differential equation with zero initial and boundary conditions is analyzed. Coefficients are assumed positive in the area, concentrated sources are modeled by the Dirac delta function. The search of feasible control that minimizes the quality functional is performed. Based on the space of measurable and square integrable functions, adjunction for functions smooth in the research area according to epy norm and conjugate problem are constructed. Negative spaces are introduced for the conjugate problem and generalized solution of the problems is investigated.

Keywords: optimization, controllability, partial differential equations.

Клюшин Дмитро Анатолійович,
доктор фіз.-мат. наук, професор кафедри Київського національного університету імені Тараса Шевченка, e-mail: dokmed5@gmail.com.

Ляшко Сергій Іванович,
чл.-кор. НАН України, доктор фіз.-мат. наук, професор, завідувач кафедри Київського національного університету імені Тараса Шевченка, e-mail: lyashko.serg@gmail.com.

Ляшко Наталія Іванівна,
кандидат техн. наук, науковий співробітник Інституту кібернетики ім. В.М. Глушкова НАН України, Київ, e-mail: lyashko.serg@gmail.com.

Бондар Олена Сергіївна,
аспірантка Київського національного університету імені Тараса Шевченка,
e-mail: lyashko.serg@gmail.com.

Тимошенко Андрій Анатолійович,
аспірант Київського національного університету імені Тараса Шевченка, e-mail: inna-andry@ukr.net.