ТРУДЫ ИНСТИТУТА МАТЕМАТИКИ И МЕХАНИКИ УрО РАН

Том 26 № 1 2020

УДК 517.977

ПОСТРОЕНИЕ МНОЖЕСТВА ВЫЖИВАЕМОСТИ В ЗАДАЧЕ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ, РАСТУЩЕЙ ПО ЗАКОНУ ГОМПЕРЦА[1]

Н. Г. Новоселова, Н. Н. Субботина

Рассматривается задача химиотерапии злокачественной опухоли, растущей по закону Гомперца. Математическая модель имеет вид системы, состоящей из двух обыкновенных дифференциальных уравнений. Исследуется задача оптимального управления (оптимальной терапии), целью которой является минимизация злокачественных клеток в организме в заданный финальный момент времени T. В работе аналитически построено множество выживаемости этой задачи, т.е. множество начальных состояний модели (объема опухоли и количества лекарства в организме), для которых оптимальное управление гарантирует динамику злокачественной опухоли вплоть до момента времени T в объеме, не превышающем предельный объем, совместимый с жизнью.

Ключевые слова: множество выживаемости, оптимальное управление, функция цены.

N. G. Novoselova, N. N. Subbotina. Construction of the viability set in a problem of chemotherapy of a malignant tumor growing according to the Gompertz law.

The problem of chemotherapy of a malignant tumor growing according to the Gompertz law is considered. The mathematical model is a system of two ordinary differential equations. We study a problem of optimal control (optimal therapy) aiming at the minimization of the malignant cells in the body at a given terminal time T. The viability set of this problem, i.e., the set of initial states of the model (the volume of the tumor and the amount of the drug in the body) for which an optimal control guarantees that the dynamics of the system up to the time T is compatible with life in terms of the volume of the tumor, is constructed analytically.

Keywords: viability set, optimal control, value function.

MSC: 49L25, 49K15, 65K05

DOI: 10.21538/0134-4889-2020-26-1-173-181

Введение

Теория оптимального управления имеет более чем полувековую историю (см. пионерские работы [1–3]) и обширнейшую библиографию. Исследования [4–6] законов оптимального управления, наблюдения, оценивания для управляемых систем в условиях неопределенности внесли существенный вклад в развитие этой теории.

Построение в пространстве фазовых состояний управляемой системы множества разрешимости задачи оптимального управления с заданным целевым множеством всегда было одним из приоритетных направлений развития теории оптимального управления и дифференциальных игр (см., например, работы [7–10] и библиографию к ним). Для управляемых систем с нелинейной динамикой построение множества разрешимости задачи оптимального управления удается осуществить, как правило, лишь численно. В данной работе демонстрируется пример аналитического построения множества разрешимости задачи оптимального управления для управляемых систем с нелинейной динамикой. Таких нетривиальных примеров известно мало. Однако аналитика очень полезна, поскольку дает возможность наглядно объяснить ключевые элементы конструкции решения задач оптимального управления. Кроме того, множество разрешимости в задаче химиотерапии, рассматриваемой далее, удовлетворяет фазовым ограничениям, описывающим предельный объем злокачественной опухоли, совместимый с жизнью.

[1]Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект 20-01-00362).

В данной работе исследуется модель химиотерапии злокачественной опухоли для случая, когда опухоль растет по закону Гомперца [11; 12]. Модель представлена в виде системы из двух нелинейных обыкновенных уравнений. Предполагается, что функция терапии, описывающая воздействие лекарства на клетки опухоли, имеет два максимума, в отличае от случая, рассматриваемого в работе [11], когда немонотонная функция терапии имеет один максимум. Целью терапии является минимизация клеток опухоли в фиксированный конечный момент времени.

В работе [12] для данной модели химиотерапии были построены оптимальная позиционная стратегия химиотерапии и функция цены. Полученные конструкции функции цены и оптимального управления опираются на результаты работ [13; 14].

Целью данной работы является построение множества выживаемости задачи химиотерапии для модели злокачественной опухоли, растущей по закону Гомперца. Множество выживаемости в рассматриваемой задаче химиотерапии — это множество начальных состояний модели (начального объема опухоли и количества лекарства в организме), для которых оптимальное управление гарантирует динамику злокачественной опухоли вплоть до конечного момента времени T в объеме, не превышающем предельный объем, совместимый с жизнью.

1. Общий вид математической модели

Обозначим:

m — число злокачественных клеток;

h — количество химиотерапевтического средства, способного убивать клетки опухоли;

$f(h)$ — функция терапии, описывающая воздействие лекарства на клетки опухоли;

$u(t)$ — количество химиотерапевтического средства, вводимого в опухоль в единицу времени (управление).

Процесс взаимодействия клеток опухоли и химиотерапевтического средства описывается следующей известной моделью [11; 12], где время изменяется в пределах $t \in [0, T]$:

$$\begin{cases} \dfrac{dm}{dt} = g(m) - \gamma m f(h), \quad m(t_0) = m_0, \quad \gamma - \text{const} > 0, \\ \dfrac{dh}{dt} = -\alpha h + u(t), \quad h(t_0) = h_0, \quad \alpha - \text{const} > 0; \end{cases} \tag{1.1}$$

здесь $g(m) = rm - \theta m \cdot \ln(m)$ — закон Гомперца; $r, \theta - \text{const} > 0$.

Рассмотрим в качестве допустимых управлений измеримые функции $u(\cdot)\colon [t_0, T] \mapsto [0, Q]$, где Q — максимальное количество химиотерапевтического средства, вводимого в опухоль в единицу времени.

Нетрудно увидеть, что при сделанных предположениях решения системы (1.1) продолжимы до момента времени T.

Предполагается, что количество химиотерапевтического средства, вводимого в опухоль в единицу времени, ограничено:

$$0 \le u(t) \le Q.$$

Также принимаются следующие ограничения:

$$0 \le t_0 \le t \le T, \quad 0 < m_0 < M, \quad 0 \le h_0 \le L,$$

где M — максимальное количество злокачественных клеток в организме, совместимое с жизнью; L — максимальное допустимое количество химиотерапевтического средства в организме.

2. Функция терапии

Рассмотрим немонотонную, непрерывно дифференцируемую, положительную функцию терапии $f(h)$, такую что ее производная $f'(h) = df(h)/dh$ имеет три различных действительных корня: $0 < \hat{h}_1 < \hat{h}_2 < \hat{h}_3 \leq L,\ f'(\hat{h}_i) = 0$.

Предполагаем, что функция терапии $f(h)$ обладает следующими свойствами:

$A1$. Если $h < \hat{h}_1$, то $f'(h) > 0$, и если $h > \hat{h}_3$, то $f'(h) < 0$.

$A2$. $0 < \alpha\hat{h}_i < Q,\ i = 1, 2, 3$.

$A3$. $f(\hat{h}_1) = f(\hat{h}_3)$.

Пусть в рассматриваемой задаче выполняются условия $A1$–$A3$. Далее будем исследовать ситуацию, когда

$$\{f'(h) < 0, h \in (\hat{h}_1, \hat{h}_2)\} \bigcup \{f'(h) > 0, h \in (\hat{h}_2, \hat{h}_3)\}. \tag{2.1}$$

Из условия (2.1) и $A1$ следует, что корни $\hat{h}_1$ и $\hat{h}_3$ — точки максимума, а корень $\hat{h}_2$ — точка минимума для функции терапии $f(h)$.

Обоснованием исследования немонотонной функции терапии такого вида служит возможность успешного лечения с помощью двух модификаций-поколений однотипного лекарства.

3. Постановка задачи об оптимальной терапии

Задача оптимального управления состоит в построении допустимого управления, минимизирующего терминальную функцию платы в конечный момент времени T:

$$\sigma(m(T)) = m^2(T; t_0, m_0, h_0, u(\cdot)) \to \min_{u(\cdot)}, \tag{3.1}$$

где $m(t) = m(t; t_0, m_0, h_0, u(\cdot));\ t \in [t_0, T]$ — решение системы (1.1) с начальными условиями (t_0, m_0, h_0), выработанное под воздействием допустимого управления $u(t)$.

Система (1.1) интегрируется аналитически, поэтому решение $m(t)$ имеет следующий вид:

$$m(t) = m_0^{e^{-\theta(t-t_0)}} \exp\Big(\frac{r}{\theta}\big(1 - e^{-\theta(t-t_0)}\big)\Big) \exp\Big(-\gamma\int_{t_0}^{t} e^{-\theta(t-\tau)} f(h(\tau))d\tau\Big), \tag{3.2}$$

где $h(t) = h(t; t_0, h_0, u(\cdot))$ — решение второго уравнения системы (1.1).

4. Функция цены Val и оптимальный синтез

Введем функцию цены [13; 14] в рассматриваемой задаче (1.1), (3.1), которая каждому начальному состоянию системы $(t_0, h_0, m_0) \in [0, T] \times [0, L] \times [0, M]$ ставит в соответствие оптимальный результат $Val(t_0, h_0, m_0)$ согласно (3.1). Имеем

$$Val(t_0, h_0, m_0) = m_0^{2e^{-\theta(T-t_0)}} \exp\Big(2\frac{r}{\theta}\big(1 - e^{-\theta(T-t_0)}\big)\Big) \exp\big(-2\gamma V(t_0, h_0)\big), \tag{4.1}$$

где $V(t_0, h_0)$ — оптимальный результат в следующей редуцированной задаче оптимального управления:

$$\frac{dh}{dt} = -\alpha h + u(t), \quad h(t_0) = h_0,$$

$$J_{t_0,h_0}(u(\cdot)) = \int_{t_0}^{T} e^{-\theta(T-\tau)} f(h(t; t_0, h_0, u(\cdot)))dt \to \sup_{u(\cdot)}, \tag{4.2}$$

$$(t_0, h_0) \mapsto V(t_0, h_0) = \sup_{u(\cdot)} J_{t_0,h_0}(u(\cdot)).$$

Функция цены $V(t, h)$ конструируется с помощью склеивания нескольких функций φ_i [12]:

$$V(t,h) = \begin{cases} \varphi_1, & (t,h) \in G_1, \\ \varphi_2, & (t,h) \in G_2, \\ \varphi_3, & (t,h) \in \Pi_1, \\ \varphi_4, & (t,h) \in \Pi_2, \\ \varphi_5, & (t,h) \in \Pi_3, \\ \varphi_6, & (t,h) \in \Pi_4, \end{cases}$$

где

$$G_1 = \{(t,h) : t \in [0,T], h = \hat{h}_1\}; \quad G_2 = \{(t,h) : t \in [0,T], h = \hat{h}_3\};$$

$$\Pi_1 = [0,T] \times [0, \hat{h}_1); \quad \Pi_2 = [0,T] \times (\hat{h}_3, L];$$

$$\Pi_3 = [0,T] \times (\hat{h}_1, x(t)]; \quad \Pi_4 = [0,T] \times (x(t), \hat{h}_3).$$

Здесь график функции $x(t)$ — это линия $\Gamma = \{(t, x(t))\colon t \in [0,T], x(T) = \hat{h}_2\}$, образованная точками, в которых $\varphi_5(t, x(t)) = \varphi_6(t, x(t))$.

Функции φ_i, $i = \overline{1,6}$, строятся с помощью метода характеристик Коши [13; 14] для вспомогательных линейных уравнений Гамильтона — Якоби с краевыми условиями специального вида.

В работе [12] было доказано, что оптимальный синтез в задаче (1.1), (3.1) имеет вид

$$u^0(t,h) = \begin{cases} \alpha\hat{h}_1, & (t,h) \in G_1, \\ \alpha\hat{h}_3, & (t,h) \in G_2, \\ Q, & (t,h) \in \Pi_1, \\ 0, & (t,h) \in \Pi_2, \\ 0, & (t,h) \in \Pi_3, \\ Q, & (t,h) \in \Pi_4 \setminus \Gamma. \end{cases}$$

5. Множество разрешимости

Рассмотрим следующее множество W в задаче (1.1), (3.1):

$$W = \big\{(t_0, h_0, m_0) \in [0,T] \times [0,L] \times [0,M] : Val(t_0, h_0, m_0) \in [0, M^2]\big\}. \tag{5.1}$$

Это множество состоит из таких точек (t_0, h_0, m_0), что, стартуя из них при $t = t_0$ под действием оптимального процесса лечения $u^0(t)$, получаем для оптимальных траекторий $m^0(t) = m(t; t_0, h_0, m_0, u^0(\cdot)))$ справедливость следующего утверждения:

$$\sigma(m^0(T)) \le M^2,$$

где M — критический уровень, т. е. предельное количество злокачественных клеток в организме, совместимое с жизнью.

Для определения значения критического уровня M найдем точки равновесия первого уравнения системы (1.1) при максимальном воздействии лекарства. Рассмотрим уравнение

$$\frac{dm}{dt} = rm - \theta m \cdot \ln(m) - \gamma m F; \tag{5.2}$$

здесь $F = f(\hat{h}_1) = f(\hat{h}_3) = \max_{h \in [0,L]} f(h)$.

Найдем корни правой части уравнения (5.2). Исключая тривиальный нулевой корень, который создает ситуацию неустойчивого равновесия, получим следующую точку устойчивого равновесия:

$$\tilde{m} = e^{\frac{r-\gamma F}{\theta}}; \tag{5.3}$$

полагаем для данной модели $M = \tilde{m}$ (5.3).

Для построения множества W исследуем точки из разных областей. Рассмотрим сначала точки

$$(t_0, m_0, \hat{h}_1) \in [0, T] \times [0, M] \times [0, L],$$

тогда получим

$$\forall m_0 \in [0, M],\ t_0 \in [0, T] \quad (t_0, m_0, \hat{h}_1) \in W, \text{ так как } m^0(t; t_0, M, \hat{h}_1) \equiv M \ \forall t \in [t_0, T].$$

Если $h_0 = h^* < \hat{h}_1$, $(t_0, h_0) \in \Pi_1$ или $h_0 = h^* > \hat{h}_1$, $(t_0, h_0) \in \Pi_3$, то

$$(t_0, m_0, h^*) \in W \ \Leftrightarrow\ \exists\, t_1 \in (t_0, T]\colon h^0(t_1; t_0, h^*) = \hat{h}_1 \text{ и } m^0(t_1; t_0, m_0, h^*) \le M;$$

иначе $m^0(T; t_0, m_0, h^*) \le M$, где при $h_0 = h^* < \hat{h}_1$

$$m(t) = m_0^{e^{-\theta(t-t_0)}} \exp\Big(\frac{r}{\theta}(1 - e^{-\theta(t-t_0)})\Big) \exp\bigg(-\gamma\int\limits_{t_0}^{t} e^{-\theta(t-\tau)} f\Big(\Big(\hat{h}_1 - \frac{Q}{\alpha}\Big)e^{\alpha(t-\tau)} + \frac{Q}{\alpha}\Big)d\tau\bigg),$$

а при $h_0 = h^* > \hat{h}_1$

$$m(t) = m_0^{e^{-\theta(t-t_0)}} \exp\Big(\frac{r}{\theta}(1 - e^{-\theta(t-t_0)})\Big) \exp\bigg(-\gamma\int\limits_{t_0}^{t} e^{-\theta(t-\tau)} f(\hat{h}_1 e^{\alpha(t-\tau)})d\tau\bigg).$$

Аналогичным образом рассмотрим точки $(t_0, m_0, \hat{h}_3) \in [0, T] \times [0, M] \times [0, L]$, тогда имеем

$$\forall m_0 \in [0, M],\ t_0 \in [0, T] \quad (t_0, m_0, \hat{h}_3) \in W, \text{ так как } m^0(t; t_0, M, \hat{h}_3) \equiv M \ \forall t \in [t_0, T].$$

Если $h_0 = h^* > \hat{h}_3$, $(t_0, h_0) \in \Pi_2$ или $h_0 = h^* < \hat{h}_3$, $(t_0, h_0) \in \Pi_4$, то

$$(t_0, m_0, h^*) \in W \ \Leftrightarrow\ \exists\, t_2 :\ h^0(t_2; t_0, h^*) = \hat{h}_3 \text{ и } m^0(t_2; t_0, m_0, h^*) \le M;$$

иначе $m^0(T; t_0, m_0, h^*) \le M$, где при $h_0 = h^* < \hat{h}_3$

$$m(t) = m_0^{e^{-\theta(t-t_0)}} \exp\Big(\frac{r}{\theta}(1 - e^{-\theta(t-t_0)})\Big) \exp\bigg(-\gamma\int\limits_{t_0}^{t} e^{-\theta(t-\tau)} f\Big(\Big(\hat{h}_3 - \frac{Q}{\alpha}\Big)e^{\alpha(t-\tau)} + \frac{Q}{\alpha}\Big)d\tau\bigg),$$

а при $h_0 = h^* > \hat{h}_3$

$$m(t) = m_0^{e^{-\theta(t-t_0)}} \exp\Big(\frac{r}{\theta}(1 - e^{-\theta(t-t_0)})\Big) \exp\bigg(-\gamma\int\limits_{t_0}^{t} e^{-\theta(t-\tau)} f(\hat{h}_3 e^{\alpha(t-\tau)})d\tau\bigg).$$

Таким образом, мы построили множество разрешимости W в задаче (1.1), (3.1), где целевым множеством является множество $\{t = T\} \times [0, L] \times [0, M]$.

Покажем, что построенное множество W является максимальным множеством выживаемости для задачи (1.1), (3.1) и справедлива следующая теорема.

Теорема. *Выполняются следующие утверждения.*

1. *Для любых точек* $(t_0, h_0, m_0) \in W$ *справедливо неравенство* $m_0 \le M$.

2. *Множество* W *вида* (5.1) *является слабо инвариантным относительно дифференциального включения* $\dot{w} \in Y(w)$, *где*

$$w = (t, h, m) \mapsto Y(w) = \big(1,\ g(m) - \gamma m f(h),\ -\alpha h + [0, Q]\big)^\top. \tag{5.4}$$

3. *Для любой точки* $w = (t_0, h_0, m_0) \notin W$ *и для любой измеримой функции* $u(\cdot) : [t_0, T] \mapsto [0, Q]$ *существует такой момент времени* $t_* \in (t_0, T)$, *что выполняется неравенство*

$$m(t_*; t_0, h_0, m_0, u(\cdot)) > M.$$

Доказательство. 1. Возьмем точку $(t_0, h_0, m_0) \in W$ и, считая, что $m^0(T) = m^0(T; t_0, h_0, m_0, u^0(\cdot)) \le M$, выразим m_0 из формулы (3.2):

$$m^0(T) = m_0^{e^{-\theta(T-t_0)}} \exp\Big(\frac{r}{\theta}(1 - e^{-\theta(T-t_0)})\Big) \exp\big(-\gamma V(t_0, h_0)\big)$$

$$\Longrightarrow \quad \ln m^0(T) = e^{-\theta(T-t_0)} \ln m_0 + \frac{r}{\theta}(1 - e^{-\theta(T-t_0)}) - \gamma V(t_0, h_0)$$

$$\Longrightarrow \quad \ln m_0 \le e^{\theta(T-t_0)} \Big[\ln M - \frac{r}{\theta}(1 - e^{-\theta(T-t_0)}) + \gamma V(t_0, h_0)\Big].$$

Согласно (5.3) и определению оптимального результата $V(t_0, h_0)$ в редуцированной задаче (4.2) имеем

$$M = e^{\frac{r - \gamma F}{\theta}}, \quad V(t_0, h_0) \le V(t_0, \hat{h}_1 = \hat{h}_3), \quad V(t_0, \hat{h}_1 = \hat{h}_3) = \frac{F}{\theta}(1 - e^{-\theta(T-t_0)}).$$

Тогда, подставляя эти оценки в предыдущее неравенство, выводим

$$\ln m_0 \le e^{\theta(T-t_0)} \Big[\gamma\Big(\frac{F}{\theta}(1 - e^{-\theta(T-t_0)}) - \frac{F}{\theta}\Big) + \frac{r}{\theta} e^{-\theta(T-t_0)}\Big].$$

Добавим и вычтем в правой части неравенства $\frac{r}{\theta}$ и занесем слагаемое с отрицательным знаком под квадратную скобку, тогда после всех сокращений получаем

$$\ln m_0 \le e^{\theta(T-t_0)} \Big[-\gamma\Big(\frac{F}{\theta} e^{-\theta(T-t_0)}\Big)\Big] + \frac{r}{\theta}$$

$$\Longrightarrow \quad \ln m_0 \le \frac{r - \gamma F}{\theta}$$

$$\Longrightarrow \quad m_0 \le e^{\frac{r - \gamma F}{\theta}} = M.$$

В итоге, мы получили, что для любых точек $(t_0, h_0, m_0) \in W$ справедливо, что $m_0 \le M$.

2. Из построения множества разрешимости W следует, что все траектории $m^0(t; t_0, h_0, m_0, u^0(\cdot))$, которые стартуют из внутренних точек (t_0, h_0, m_0) множества W, остаются внутри этого множества при всех $t \in [t_0, T]$.

Действительно, если такая траектория пришла в точку (t_*, h_*, m_*), лежащую на границе множества W, то в силу принципа оптимальности справедливо равенство

$$m^0(T; t_0, h_0, m_0, u^0(\cdot)) = m^0(T; t, h^0(t), m^0(t), u^0(\cdot))$$

для всех $t \in [t_0, T]$, в частности для $t = t_*, h^0(t_*) = h_*, m^0(t_*) = m_*$. Следовательно,

$$Val(t_*, h_*, m_*) = Val(t, h^0(t), m^0(t)) \le M^2$$

для всех $t \in [t_*, T]$, т. е. множество W является слабо инвариантным относительно включения (5.4).

Применяя рассуждения и оценки, аналогичные приведенным при доказательстве п. 1 данной теоремы, получим, что

$$m^0(t) \le e^{\frac{r-\gamma F}{\theta}} = M.$$

3. Возьмем точку $(\bar{t}, \bar{h}, \bar{m}) \notin W$, тогда в соответствии с формулой (4.1) значение функции цены $Val(\bar{t}, \bar{h}, \bar{m})$ при оптимальном управлении $u^0(t)$ будет больше, чем M^2, т. е.

$$m^0(T; \bar{t}, \bar{h}, \bar{m}, u^0(\cdot)) > M.$$

В этом случае в силу непрерывности траектории $m^0(\cdot; \bar{t}, \bar{h}, \bar{m}, u^0(\cdot))$ существует такой момент времени $t_* \in [\bar{t}, T)$, что

$$m^0(t_*; \bar{t}, \bar{h}, \bar{m}, u^0(\cdot)) > M.$$

Для любой точки $(t_0, h_0, m_0) \notin W$ и для любой измеримой функции $u(\cdot) : [t_0, T] \mapsto [0, Q]$ согласно определению оптимального результата $Val(t_0, h_0, m_0)$ справедливо

$$\sigma(m(T; t_0, h_0, m_0, u(t))) > Val(t_0, h_0, m_0) > M^2.$$

Аналогично предыдущему пункту из непрерывности траектории $m(\cdot; t_0, h_0, m_0, u(\cdot))$ получаем, что

$$m(t_*; t_0, h_0, m_0, u(\cdot)) > M \text{ при } t_* < T.$$

То есть количество злокачественных клеток превышает уровень, совместимый с жизнью, в момент t_*, наступающий раньше заданного конечного момента времени T.

Теорема доказана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Bellman R.** Dynamic programming. Princeton: Princeton University Press, 1957. 340 p.
2. **Понтрягин Л.С., Болтянский В.Г., Гамкрелидзе Р.В., Мищенко Е.Ф.** Математическая теория оптимальных процессов. М: Наука, 1961. 392 с.
3. **Красовский Н.Н.** Теория управления движением. М: Наука, 1968. 476 с.
4. **Айзекс Р.** Дифференциальные игры. М.: Мир, 1967. 489 с.
5. **Красовский Н.Н., Субботин А.И.** Позиционные дифференциальные игры. М.: Наука, 1974. 456 с.
6. **Куржанский А.Б.** Управление и наблюдение в условиях неопределенности. М.: Наука, 1977. 392 с.
7. **Никольский М.С.** Об альтернированном интеграле Л.С. Понтрягина // Мат. сб. 1981. Т. 116, вып. 1. С. 136–144.
8. **Куржанский А.Б., Мельников Н.Б.** О задаче синтеза управлений: альтернированный интеграл Понтрягина и уравнение Гамильтона — Якоби // Мат. сб. 2000. Т. 191, вып. 6. С. 69–100.
9. **Ушаков В.Н., Ухоботов В.И., Липин А.Е.** Об одном дополнении к определению стабильного моста и аппроксимирующей системы множеств в дифференциальных играх // Тр. МИАН. 2019. Т. 304. С. 285–297.
10. **Patsko V., Kumkov S., Turova V.** Pursuit-evasion games // Handbook of Dynamic Game Theory / eds. T. Basar, G. Zaccour. Cham: Springer, 2018. P. 1–87. doi: 10.1007/978-3-319-27335-8_30-2 .
11. **Братусь А.С.,Чумерина Е.С.** Синтез оптимального управления в задаче выбора лекарственного воздействия на растущую опухоль // Журн. вычисл. математики и мат. физики. 2008. Т. 48, вып. 6. С. 946–966.
12. **Subbotina N.N. , Novoselova N.G.** The value function in a problem of chemotherapy of a malignant tumor growing according to the Gompertz law // IFAC-PapersOnLine. 2018. Vol. 51, iss. 32. P. 855–860.
13. **Субботина Н. Н., Колпакова Е. А.,Токманцев Т. Б.,Шагалова Л. Г.** Метод характеристик для уравнения Гамильтона — Якоби — Беллмана. Екатеринбург: Изд-во УрО РАН, 2013. 244 с.

14. **Субботин А. И.** Обобщенные решения уравнений в частных производных первого порядка: Перспективы динамической оптимизации. М.; Ижевск: Ин-т компьютер. исслед., 2003. 336 с.

Поступила 15.10.2019
После доработки 17.01.2020
Принята к публикации 20.01.2020

Новоселова Наталья Геннадьевна
младший науч. сотрудник
Институт математики и механики им. Н. Н. Красовского УрО РАН;
аспирант
Уральский федеральный университет
г. Екатеринбург
e-mail: n.g.novoselova@gmail.com

Субботина Нина Николаевна
д-р физ.-мат. наук, чл.-корр. РАН
главный науч. сотрудник
Институт математики и механики им. Н. Н. Красовского УрО РАН;
профессор
Уральский федеральный университет
г. Екатеринбург
e-mail: subb@uran.ru

REFERENCES

1. Bellman R. *Dynamic Programming.* Princeton, N. J.: Princeton University Press, 1957, 340 p. ISBN: 069107951X.
2. Pontryagin L.S., Boltyanskii V.G., Gamkrelidze R.V., Mishchenko E.F. *The mathematical theory of optimal processes.* N Y; London: Interscience Publishers John Wiley & Sons, 1962, 360 p. Original Russian text published in Pontryagin L.S., Boltyanskii V.G., Gamkrelidze R.V., Mishchenko E.F. *Matematicheskaya teoriya optimal'nykh protsessov.* Moscow: Nauka Publ., 1961, 392 p.
3. Krasovskii N.N. *Teoriya upravleniya dvizheniem* [Theory of motion control]. Moscow, Nauka Publ., 1968, 476 p.
4. Isaacs R. *Differential games.* N Y: John Wiley and Sons, 1965, 384 p. ISBN: 0471428604. Translated to Russian under the title *Differentsial'nye igry.* Moscow: Mir Publ., 1967, 479 p.
5. Krasovskii N.N., Subbotin A.I. *Game-theoretical control problems.* N Y: Springer, 1988, 517 p. ISBN: 978-1-4612-8318-8. Original Russian text published in Krasovskii N.N., Subbotin A.I. *Pozitsionnye differentsial'nye igry.* Moscow: Nauka Publ., 1974, 456 p.
6. Kurzhanski A.B. *Upravlenie i nablyudenie v usloviyakh neopredelennosti* [Control and observation under the conditions of uncertainty]. Moscow: Nauka Publ., 1977, 392 p.
7. Nikol'skii M.S. On the alternating integral of Pontryagin. *Math. USSR-Sb.*, 1983, vol. 44, no. 1, pp. 125–132. doi: 10.1070/SM1983v044n01ABEH000956.
8. Kurzhanskii A.B., Melnikov N.B. On the problem of control synthesis: the Pontryagin alternating integral and the Hamilton–Jacobi equation. *Sb. Math.*, 2000, vol. 191, no. 6, pp. 849–881. doi: 10.1070/sm2000v191n06ABEH000484.
9. Ushakov V.N., Ukhobotov V.I., Lipin A.E. An Addition to the Definition of a Stable Bridge and an Approximating System of Sets in Differential Games. *Proc. Steklov Inst. Math.*, 2019, vol. 304, pp. 268–280. doi: 10.1134/S0081543819010206.
10. Patsko V., Kumkov S., Turova V. Pursuit-evasion games. In: Basar T., Zaccour G. (eds), Handbook of Dynamic Game Theory, Cham: Springer, 2018, pp. 1–87. doi: 10.1007/978-3-319-27335-8_30-2.
11. Bratus' A.S., Chumerina E.S. Optimal control synthesis in therapy of solid tumor growth. *Comput. Math. and Math. Phys.*, 2008, vol. 48, no. 6, pp. 892–911. doi: 10.1134/S096554250806002X.
12. Subbotina N.N., Novoselova N.G. The value function in a problem of chemotherapy of a malignant tumor growing according to the Gompertz law. *IFAC-PapersOnLine*, 2018, vol. 51, no. 32, pp. 855–860. doi: 10.1016/j.ifacol.2018.11.438.

13. Subbotina N.N., Kolpakova E.A., Tokmantsev T.B., Shagalova L.G. *Metod kharakteristik dlya uravneniya Gamil'tona — Yakobi — Bellmana* [The method of characteristics for Hamilton — Jacobi — Bellman equations]. Ekaterinburg: UrO RAN Publ., 2013, 244 p.
14. Subbotin A.I. *Generalized solutions of first-order PDEs. The dynamical optimization perspective.* Basel: Birkhäuser, 1995, 314 p. doi: 10.1007/978-1-4612-0847-1 . Translated to Russian under the title *Obobshchennye resheniya uravnenii v chastnykh proizvodnykh pervogo poryadka: Perspektivy dinamicheskoi optimizatsii.* Moscow; Izhevsk: Inst. Komp'yuter. Issled. Publ., 2003, 336 p.

Received October 15, 2019
Revised January 17, 2020
Accepted January 20, 2020

Funding Agency: This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project no. 20-01-00362).

Natal'ja Gennad'evna Novoselova, doctoral student, Krasovskii Institute of Mathematics and Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620108 Russia; Ural Federal University, Yekaterinburg, 620083 Russia,
e-mail: n.g.novoselova@gmail.com .

Nina Nikolaevna Subbotina, Dr. Phys.-Math. Sci., RAS Corresponding Member, Prof., Krasovskii Institute of Mathematics and Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620108 Russia; Ural Federal University, Yekaterinburg, 620083 Russia,
e-mail: subb@uran.ru .

Cite this article as: N. G. Novoselova, N. N. Subbotina. Construction of the viability set in a problem of chemotherapy of a malignant tumor growing according to the Gompertz law, *Trudy Instituta Matematiki i Mekhaniki URO RAN*, 2020, vol. 26, no. 1, pp. 173–181 .