UNIVERSITATEA **POLITEHNICA** DIN BUCUREŞTI

ŞCOALA DOCTORALĂ DE ŞTIINŢE APLICATE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Controlul Ecuaţiilor Diferenţiale cu Întârziere cu Aplicaţii în Inginerie şi Medicină

Autor: Ana-Maria BORDEI

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Andrei HALANAY

Cuvinte cheie: ecuaţii diferenţiale cu întârziere, control, bifurcaţie Hopf, cicluri limită, funcţionala Lyapunov-Krasovskii, perturbaţii de rang unu, UAV, dinamica zborului, leucemie mieloidă cronică.

Bucureşti

2020

Cuprins

Ecuaţiile diferenţiale cu întârziere (DDEs) reprezintă o parte importantă a modelării matematice, o modalitate precisă de a explica procesele naturale. DDEs sunt frecvent utilizate în diverse discipline, cum ar fi medicină, finanţe, statistică, chimie sau inginerie.

Acest tip de ecuaţii diferenţiale pot fi aplicate în modelarea zborului unui vehicul aerian, în acest caz întârzierea poate fi perioada de timp scursă din momentul în care comanda a fost dată şi momentul în care are loc efectiv, sau in medicina, unde poate modela, de exemplu, reacţia la tratament într-o boală hematologică.

Această teză are ca obiectiv analiza unor modele matematice din diferite domenii, descrise de sisteme diferenţiale cu întârziere. Primele două sunt din ingineria de aviaţie şi constau în modelarea zborului longitudinal a două vehicule aeriene fără pilot, iar ultimele două exemple provin din medicină şi descriu evoluţia celulară în leucemia mieloidă cronică (LMC).

Lucrarea de faţă este compusă din trei capitole. Primul capitol prezintă cadrul matematic; capitolul următor prezintă aspecte din aviaţie şi analiza stabilităţii a două modele UAV, iar capitolul final oferă unele aspecte biologice şi studiul stabilităţii echilibrelor în două modele LMC.

În **Capitolul 1**, **Cadrul matematic**, este furnizată o scurta prezentare a teoriei ecuaţiilor diferenţiale cu întârziere. Pentru studiul stabilităţii ecuaţiilor diferenţiale cu întârziere folosind ecuaţia caracteristică, reamintim câteva teoreme importante şi metoda funcţionalelor Lyapunov-Krasovskii. De asemenea, sunt prezentate, teorema de existenţă a bifurcaţiilor Hopf şi teorema de stabilitate în prima aproximaţie.

În prima parte a **Capitolului 2, Modele de zbor**, sunt prezentate informaţiile generale şi modelul matematic pentru zborul vehiculelor aeriene făra pilot.

În a doua parte, sunt introduse două modele matematice originale care descriu zborul longitudinal al vehiculelor aeriene. Fiecare model matematic este compus din trei ecuaţii diferenţiale cu întârziere care descriu evoluţia zborului longitudinal la momentul în care sistemul automat de control al zborului (AFCS) este decuplat şi este introdus un control de tip feedback cu întârziere.

Sistemul de ecuaţii diferenţiale cu întărziere care descrie zborul longitudinal al modelului ALLFLEX cu un control de tip feedback cu întârziere, este:

$$
\begin{aligned}
\dot{\alpha} =& a_{11}(\alpha-\alpha_0)+q+\varepsilon(\cos\theta-\cos\theta_0)+b_1k_1[\cos\theta(t-\tau)-\cos\theta_0]\\
\dot{q} =& a_{21}(\alpha-\alpha_0)+a_{22}q+b_2k_1[\cos\theta(t-\tau)-\cos\theta_0]\\
\dot{\theta} =& q
\end{aligned}
\tag{2.4}
$$

Condiţii *suficiente* pentru stabilitatea punctelor de echilibru rezultă din studiul ecuaţiei caracteristice corespunztoare modelului.

Pentru acelaşi model a fost demonstrată stabilitatea ciclului limită prin calcularea primul coeficient Lyapunov. Simulările numerice prezentate pentru acest model validează rezultatele.

Teorema 2.1. *[49] Dacă coeficientul Lyapunov $l_1(0)$ este negativ, există soluţii periodice (cicluri limită), pentru ecuaţiile (2.4), dacă $\tau > \tau^*$, τ apropiat de τ^*, şi sunt stabile orbital. Ele există pentru $\tau < \tau_c$ şi sunt instabile atunci când $l_1(0) > 0$. Perioada lor creşte dacă $T_2 > 0$ şi descreşte pentru $T_2 < 0$.*

Propoziţia 2.4. *În configuraţia parametrilor din Anexa A, ciclul limită care apare pentru $\tau > \tau^*$, τ apropiat τ^* este stabil orbital.*

Pentru cel de-al doilea model, furnizăm *condiii suficiente* pentru stabilitate folosind o funcţională Lyapunov-Krasovskii, deoarece un studiu analitic al ecuaţiei caracteristice nu este posibil. Rezultatul este descris în Propoziţia 2.5.

Zborul longitudinal al modelului ADMIRE poate fi descris de un sistem de DDEs cu două întârzieri în controlul de tip feedback:

$$
\begin{aligned}
\dot{\alpha} &= m_{11}\alpha+m_{12}q+c\cos\theta+b_1k_1\alpha(t-\tau_1)+b_1k_2q(t-\tau_2)+b_1k_3\theta(t-\tau_2)\\
\dot{q} &= m_{21}\alpha+m_{22}q+cm_0\cos\theta-cc_1\sin\theta+b_2k_1\alpha(t-\tau_1)\\
&\quad +b_2k_2q(t-\tau_2)+b_2k_3\theta(t-\tau_2)\\
\dot{\theta} &= q.
\end{aligned}
$$

Propoziţia 2.5. *Să presupunem că următoarele condiţii se păstrează:*

$$\tilde{A}_1 = \beta_1 + \alpha_1(2m_{11} - b_1k_3 + 2m_{12} + 2m_{21} + b_1k_1) < 0$$

$$\tilde{A}_2 = \alpha_2(2m_{22} - a_{23} - b_2k_1 - b_2k_2 - b_2k_3 + 2m_{21} - 1) + 2\alpha_3 + \gamma_2 < 0$$

$$\tilde{A}_3 = -\alpha_2a_{23} - \alpha_2b_2k_3 + \gamma_3 > 0$$

$$B_1 = -\alpha_1b_1k_1 - \beta_1 < 0$$

$$B_2 = -\alpha_1b_1k_2 - \alpha_2b_2k_2 - \gamma_2 < 0$$

$$B_3 = -\alpha_1b_1k_3 - \alpha_2b_2k_3 - \gamma_3 < 0$$

Atunci punctul de echilibru este stabil, indiferent de întârzieri.

În **Capitolul 3**, denumit **Modele LMC**, mai întâi sunt prezentate aspectele biologice şi notaţiile care sunt folosite în acest capitol. Apoi, prezentăm două modele matematice care descriu răspunsul pacientului la LMC, în două situaţii diferite.

Primul model este format din 9 DDEs cu 9 întârzieri şi descrie reacţia sistemului imunitar la LMC, luând în considerare competiţia dintre celulele leucemice şi celulele sănătoase.

Pentru acest model s-a realizat o perturbaţie de rang unu pentru a obţine o forma accesibilă a ecuaţiei caracteristice corespunzătoare E_3 şi E_4, şi condiţiile *suficiente* de stabilitate pentru punctul de echilibru E_3 au fost date. Simulările numerice arată că pentru un număr redus de celule sănătoase, starea pacientului se poate agrava sau pacientul se poate recupera în funcţie de numărului de celule leucemice.

Al doilea model include 5 DDEs cu 5 întârzieri, care iau în considerare răspunsul imun şi rezistenţa la tratament în răspunsul dinamic al populaţiilor sănătoase şi leucemice expuse la tratament.

Primele patru ecuaţii descriu evoluţia în timp dintre populaţia de celule sănătoase şi cele leucemice, iar ultima ecuaţie reprezintă evoluţia celulelor sistemului imunitar.

Variabilele de stare ale modelului sunt populaţiile de celule sănătoase şi leucemice cu abilitatea de auto-reînoire (x_1 şi x_3) numite celule stem, mature sănătoase şi leucocite leucemice (x_2 şi x_4) care şi-au pierdut capacitatea de auto-reînoire şi sistemul imunitar reprezentat de populaţia de celule anti-leucemice CD8+ T citotoxice(x_5).

Sistemul care modelează tratamantul cu Imatinib a leucemiei mieloide cronice este:

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 = \quad & -\gamma_{1h}x_1 - (\eta_{1h} + \eta_{2h})k_h(x_2 + x_4)x_1 - (1 - \eta_{1h} - \eta_{2h})\beta_h(x_1 + x_3)x_1 + \\
& +2e^{-\gamma_{1h}\tau_1}(1 - \eta_{1h} - \eta_{2h})\beta_h(x_{1\tau_1} + x_{3\tau_1})x_{1\tau_1} + \eta_{1h}e^{-\gamma_{1h}\tau_1}k_h(x_{2\tau_1} + x_{4\tau_1})x_{1\tau_1} \\
\dot{x}_2 = \quad & -\gamma_{2h}x_2 + A_h(2\eta_{2h} + \eta_{1h})k_h(x_{2\tau_2} + x_{4\tau_2})x_{1\tau_2} \\
\dot{x}_3 = \quad & -(\gamma_{1l} + k_1)x_3 - (\eta_{1l} + \eta_{2l})u_1k_l(x_2 + x_4)x_3 - (1 - \eta_{1l} - \eta_{2l})u_1\beta_l(x_1 + x_3)x_3 + \\
& +2e^{-\tilde{\gamma}_{1l}\tau_3}(1 - \eta_{1l} - \eta_{2l})u_1\beta_l(x_{1\tau_3} + x_{3\tau_3})x_{3\tau_3} + \eta_{1l}e^{-\tilde{\gamma}_{1l}\tau_3}u_1k_l(x_{2\tau_3} + x_{4\tau_3})x_{3\tau_3} - \\
& -b_1x_3x_5l_1(x_3 + x_4) \\
\dot{x}_4 = \quad & -\gamma_{2l}x_4 + A_l(2\eta_{2l} + \eta_{1l})u_1k_l(x_{2\tau_4} + x_{4\tau_4})x_{3\tau_4} - b_2x_4x_5l_1(x_3 + x_4). \\
\dot{x}_5 = \quad & -a_2x_5 - a_3u_2x_5l_2(x_4) + 2^{n_1}a_3e^{-a_2\tau_T}u_2x_{5\tau_5}l_2(x_{4\tau_5})
\end{aligned}$$

Unde comenzile k_1, u_1 şi u_2 depind, de asemenea, de soluţiile P ale sistemului următor, care descriu farmacodinamica.

$$\dot{D} = -\lambda_0 D + K$$

$$\dot{P} = -\nu P + \lambda D$$

D este concentraţia de Imatinib în compartimentul de absorbţie şi P este concentraţia substanţei active în compartimentul plasmatic.

Modelul are patru tipuri posibile de puncte de echilibru. Primele două puncte de echilibru reprezintă moartea pacientului, (0,0,0,0,0) şi o stare sănătoasă, $(x_1^*, x_2^*, 0, 0, 0)$. Stabilitatea acestor puncte nu poate fi studiată prin aproximaţie liniară, deoarece, în prezenţa rezistenţei, derivata în raport cu x_3 în zero devine infinită. O funcţională Lyapunov-Krasovskii a fost utilizată pentru a furniza condiţii *suficiente* de stabilitate pentru ultimele două puncte de echilibru, care reprezintă o stare acută $(0, 0, x_3^*, x_4^*, x_5^*)$ şi o stare cronică $(\hat{x_1}, \hat{x_2}, \hat{x_3}, \hat{x_4}, \hat{x_5})$. Simulările numerice efectuate pentru acest model ilustrează efectul celulelor rezistente la medicament asupra evoluţiei pacientului şi existenţa comportamentului periodic.

Bibliografie

[1] A. K. Abass, A. H. Lichtman, S. Pillai, *Cellular and Molecular Immunolgy*, 7th edition, Elsevier, (2012).

[2] M. Adimy, F. Crauste, A. Halanay, M. Neamţu, D. Opriş, *Stability of Limit Cycles in a Pluripotent Stem Cell Dynamics Model*, Chaos Solitons Fractals, 27(4), 1091-1107, DOI: 10.1016/j.chaos.2005.04.083, (2006).

[3] M. Adimy, F. Crauste, S. Ruan, *A mathematical study of the hematopoiesis process with application to chronic myelogenous leukemia*, SIAM J Appl Math, 65(4), 1328-1352, DOI: 10.1137/040604698, (2005).

[4] M. Adimy, F. Crauste, S. Ruan, *Periodic oscillations in leukopoiesis models with two delays*, J. Theor. Biol., 242(2), 288-299, DOI: 10.1016/j.jtbi.2006.02.020, (2006).

[5] P. M. Allen, M. Strathern, J. Baldwin, *Evolution: The Dynamics of Diversity*, Workshop on Diversity, Bologna, Italy, 12-13 July, (2004).

[6] I. Badralexi, *Oscillatory solutions for delay differential equations with applications in biology*, Doctoral thesis, F-CA-4664/30.01.2017, REI Platform, (2017).

[7] I. Badralexi, A. -M. Bordei, A. Halanay, *Rank-One Perturbations and Stability of Some Equilibrium Points in a Complex Model of Cells Evolution in Leukemia*, U.P.B. Sci. Bull., Series A, 80(3), ISSN 1223-7027, 3-14 (2018).

[8] I. Badralexi, D. Cândea, A. Halanay, I.R. Radulescu, *A model for cell evolution in CML under treatment including pharmakodynamics*, Bull. Math. Soc. Sci. Math. Roumanie, 61(4), 383-398 (2018).

[9] I. Badralexi, A. Halanay, *A Complex Model for Blood Cells' Evolution in Chronic Myelogenous Leukemia*, Proceedings of the 20th International Conference on Control Systems and Computer Science (CSCS), DOI: 10.1109/CSCS.2015.107, 611-617 (2015).

[10] I. Badralexi, A. Halanay, *Stability and Oscillations in a CML Model*, 11th International Conference on Mathematical Problems in Engineering, Aerospace and Sciences (ICNPAA), 1798(1), 1-10, DOI: 10.1063/1.4972603, (2016).

[11] I. Badralexi, A. Halanay, R. Rădulescu, *A Lyapunov-Krasovskii functional for a complex system of delay-diferential equations*, U.P.B. Sci. Bull., Series A, 77(2), 9-18, ISSN 1223-7027, (2015).

[12] I. Badralexi, S. Balea, A. Halanay, D. Jardan, R. Rădulescu, *A complex model of cell evolution in leukemia including competition and the action of the immune system*,Ann. Acad. Rom. Sci.Ser. Math. Appl., Vol. 12,ISSN 2066-6594, No.1-2/2020

[13] S. Balea, A. Halanay, M. Neamţu, *A feedback model for leukemia including cell competition and the action of the immune system*, AIP Conference Proceedings, 1637(1), AIP Publishing, DOI: 10.1063/1.4907297, (2014).

[14] S. Balea, A. Halanay, D. Jardan, M. Neamtu, C. A. Safta, *Stability Analysis of a Feedback Model for the Action of the Immune System in Leukemia*, Math. Model. Nat. Phenom. Vol. 9, No. 1, pp. 108132 DOI: 10.1051/mmnp/20149108, (2014).

[15] St. Balint, A. M. Balint, *An alternative flight control system for an unmanned aircraft whose flight control system fails during a longitudinal flight with constant forward velocity*, INCAS BULLETIN, 2(4), DOI: 10.13111/2066-8201.2010.2.4.7, 39-48 (2010).

[16] St. Balint, A. M. Balint, *Oscillation susceptibility analysis of the ADMIRE aircraft along the path of longitudinal flight equilibriums in two different mathematical models*, Differ. Equ. Nonlinear Mech., DOI: 10.1155/2009/842656, (2009).

[17] St. Balint, E. Kaslik, A. M. Balint, *Numerical analysis of the oscillation susceptibility along the path of longitudinal flight equilibria of a reentry vehicle*. Nonlinear Anal. Real World Appl., 11(3), 1953-1962, DOI: 10.1016/j.nonrwa.2009.04.017, (2010).

[18] A. M. Balint, St. Balint, *Oscillation Susceptibility of an Unmanned Aircraft whose Automatic Flight Control System Fails*, Advances in Flight Control Systems, ISBN: 978-953-307-218-0, InTech, DOI: 10.5772/14936, (2011).

[19] J. Beckmann, S. Scheitza, P. Wernet, J. C. Fischer, B. Giebel., *Asymmetric cell division within the human hematopoietic stem and progenitor cell compartment: identification of asymetrically segregating proteins*, Blood, 109(12), 5494–5501, DOI: 10.1182/blood-2006-11-055921, (2007).

[20] R. Bellman, K. L. Cooke, *Differential-Difference Equations*, Academic Press New York, (1963).

[21] S. Bernard, J. Bélair, M.C. Mackey, *Oscillations in cyclical neutropenia: New evidence for origins based on mathematical modeling*, J. Theor. Biol., 223, 283-298, DOI: 10.1016/S0022-5193(03)00090-0, (2003).

[22] F. G. Boese, *Stability with Respect to the Delay: On a Paper of K.L. Cooke and P. van den Driessche*, J. Math. Anal. Appl., 228(2), 293-321, DOI: 10.1006/jmaa.1998.6109, (1998).

[23] A.-M. Bordei, A. Halanay, *Stability analysis for an UAV model in a longitudinal flight*, INCAS BULLETIN, 9(4), 21-29, DOI: 10.13111/2066-8201.2017.9.4.3, (2017).

[24] A.-M. Bordei, A. Halanay, *Stability of limit cycles in a longitudinal flight of an UAV*, AIP Conference Proceedings, AIP Publishing LLC, 2046(1), DOI: 10.1063/1.5081531, (2018).

[25] P. Charusanti, X. Hu, L. Chen, D. Neuhauser, J. J. DiStefano III,*A mathematical model of BCR-ABL autophosphorylation, signaling through the CRKL pathway and Gleevec dynamics in chronic myeloid leukemia* ,Discrete. Contin. Dyn. Syst. Ser. B , 4(1), 99-114, DOI: 10.3934/dcdsb.2004.4.99, (2004)

[26] M. V. Cook, *Flight Dynamics Principles, Second Edition: A Linear Systems Approach to Aircraft Stability and Control*, Butterworth-Heinemann, Third Edition, ISBN 0750669276, (2012)

[27] C. Colijn, M. C. Mackey, *A mathematical model of hematopoiesis I-Periodic chronic myelogenous leukemia*, J. Theor. Biol., 237(2), 117-132, DOI: 10.1016/j.jtbi.2005.03.033, (2005).

[28] K. L. Cooke, Z. Grossman, *Discrete Delay, Distributed Delay and Stability Switches*, J. Math. Anal. Appl., 86(2), 592-627, DOI: 10.1016/0022-247X(82)90243-8, (1982).

[29] K. Cooke, P. van den Driessche, *On Zeroes of Some Transcendental Equations*, Funkcialaj Ekvacioj, 29, 77-90 (1986).

[30] L.E. El'sgol'ts, S.B. Norkin, *Introduction to the theory of differential equations with deviating arguments*, (in Russian) Nauka, Moscow (1971).

[31] B. Etkin, L. D. Reid, *Dynamics of flight Stability and Control*, John Wiley & Sons, New York, 1996

[32] S. Faderl, M. Talpaz, Z. Estrov, S. OBrien, R. Kurzrock, H. M. Kantarjian, *The biology of chronic myeloid leukemia*, N. Engl. J. Med., 341(3), 164-172, DOI: 10.1056/NEJM199907153410306, (1999).

[33] T. Faria, L.Magalhae, *Normal forms for retarded functional differential equations and applications to Bogdanov-Takens singularity*, J. Differ. Equ., 122(2), 181-200, DOI: 10.1006/jdeq.1995.1145, (1995).

[34] J. Foo, M. W. Drummond, B. Clarkson, T. Holyoake, F. Michor, *Eradication of chronic myeloid leukemia stem cells: a novel mathematical model predicts no therapeutic benefit of adding G-CSF to imatinib*, PLoS Comput. Biol., 5(9), e1000503, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000503, (2009)

[35] L. Forssel, G. Hovmork, A. Hyden, F. Johansson *The Aero-Data Model In a Research Environment (ADMIRE) for Flight Control Robustness Evolution*, GARTEUR/TP-119-7, (2001).

[36] R. A. Gatenby, T. L. Vincent,*Application of quantitative models from population biology and evolutionary game theory to tumor therapeutic strategies*, Mol. Cancer Ther., 2(9), 919-927 (2003)

[37] J.M. Goldman, J.V. Melo, *Chronic myeloid leukemia - advances in biology and new approaches to treatment*, N. Engl. J. Med., 349(15), 1451-1464, DOI: 10.1056/NEJMra020777, (2003).

[38] N. Goto, K. Matsumoto, *Bifurcation analysis for the control of a reentry vehicle*, Third International Conference on Nonlinear Problems in Aviation and Aerospace, 267-275, (2001).

[39] N. Goto, T. Kawakita, *Bifurcation analysis for the inertial coupling problem of a reentry vehicle*, Advances in Dynamics and Control, 51(4), 45-55 (2004).

[40] K. Gu, J. Chen, V. L. Kharitonov, *Stability of time-delay systems*, Springer Science & Business Media, ISBN : 978-1-4612-6584-9, (2003)

[41] Aristide Halanay. *Differential equations. Stability, Oscillations, Time Lags*, Academic Press, 1966.

[42] A. Halanay, *Periodic Solutions in a Mathematical Model for the Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia*, Math. Model. Nat. Phenom., 7(1), 235-244, DOI: 10.1051/mmnp/20127110, (2012).

[43] A. Halanay, D. Cândea, I.R. Rădulescu, *Existence and Stability of Limit Cycles in a Two Delays Model of Hematopoietis Including Asymmetric Division*, Math. Model. Nat. Phenom., 9(1), 58-78, DOI: 10.1051/mmnp/20149105, (2014).

[44] A. Halanay, D. Cândea, I.R. Rădulescu, *Stability analysis of equilibria in a delay differential equations model of CML including asymmetric division and treatment*, Math. Comput. Simul., 110, 69-82, DOI: 10.1016/j.matcom.2014.04.008, (2015).

[45] A. Halanay, A. Ioniă, C. -A. Safta, *Hopf bifurcations through delay in pilot reaction in a longitudinal flight*, Nonlinear Dyn., 60(3), 413-423, DOI : 10.1007/s11071-009-9605-x, (2010)

[46] J. Hale, *Functional differential equations* In: Hsieh P.F., Stoddart A.W.J. (eds) Analytic Theory of Differential Equations. Lecture Notes in Mathematics, vol 183. Springer, Berlin, Heidelberg, DOI: 10.1007/BFb0060406, 9-22 (1971).

[47] J. Hale. *Theory of Functional Differential Equations*, Springer, (1977).

[48] J. Hale, S.M. Verduyn Lunel, *Introduction to functional differential equations*, Springer, 1993.

[49] B.D. Hassard, N.D. Kazarinoff, Y.-H. Wan, *Theory and applications of Hopf bifurcation*, Vol. 41, CUP Archive (1981).

[50] V. L. Kharitonov, *Time-Delay Systems Lyapunov Functionals and Matrices*, Springer Science & Business Media, (2012).

[51] V.L. Kharitonov, A.P. Zhabko, *Lyapunov-Krasovskii approach to the robust stability analysis of time-delay systems*, Automatica, 39(1), 15-20, DOI: 10.1016/S0005-1098(02)00195-4, (2003).

[52] P. Kim, P.Lee, D. Levy, *Dynamics and Potential Impact of the Immune Response to Chronic Myelogenous Leukemia*, PLoS Comput. Biol., 4(6), e1000095, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000095, (2008).

[53] P. Kim, P.Lee, D. Levy, *Emergent Group Dynamics Governed by Regulatory Cells Produce a Robust Primary T Cell Response*, Bull. Math. Biol., 72(3), 611-644, DOI: 10.1007/s11538-009-9463-1, (2010).

[54] P. Kim, P.Lee, D. Levy, *A theory of immunodominance and adaptive regulation*, Bull. Math. Biol., 73(7), 1645-1665, DOI: 10.1007/s11538-010-9585-5, (2010).

[55] M.A. Krasnosel'skii, *The Operator of Translation along the trajectories of differential equations*, Mathematical Monographs, Vol. 19 (1968).

[56] Y. Kuang. *Delay differential equations: with applications in population dynamics*, Math. Sci. Eng., Vol.191, Academic Press Limited, San Diego, CA (1993).

[57] M.C. Mackey, L. Glass, *Oscillation and chaos in physiological control systems*, Science, 197(4300), 287-289, DOI: 10.1126/science.267326, (1977).

[58] A. Marciniak-Czochra, T. Stiehl, W. Wagner, *Modeling of replicative senescence in hematopoietic development*, Aging (Albany NY), 1(8), 723-732, DOI: 10.18632/aging.100072, (2009).

[59] F. Michor, T. Hughes, Y. Iwasa, S. Branford, N.P. Shah, C. Sawyers, M. Novak, *Dynamics of chronic myeloid leukemia*, Nature, 435, 1267-1270 (2005).

[60] H. Moore, NK. Li., *A mathematical model for chronic myelogenous leukemia (CML) and T-cell interaction*, J. Theor. Biol., 227(4), 513-523, DOI: 10.1016/j.jtbi.2003.11.024, (2004).

[61] S. I. Niculescu, P. S. Kim, K. Gu, P. Lee, D. Levy, *Stability crossing boundaries of delay systems modeling immune dynamics in leukemia*, Discrete Continuous Dyn. Syst. Ser. B, 13(1), 129-156, DOI: 10.3934/dcdsb.2010.13.129, (2010).

[62] M. M. Peet, P. S. Kim, S.-I. Niculescu, D. Levy, *New computational tools for modeling chronic myelogenous leukemia*, Mathematical Modelling of Natural Phenomena, DOI: 10.1051/mmnp/20094203, 4(2), 119-139 (2009).

[63] R. Rădulescu, D. Cândea, A. Halanay, *A study on stability and medical implications for a complex delay model for CML with cell competition and treatment*, J. Theor. Biol., 363, 30-40, DOI: 10.1016/j.jtbi.2014.08.009, (2014).

[64] R. Rădulescu, D. Cândea, A. Halanay, *Stability and bifurcation in a model for the dynamics of stem-like cells in leukemia under treatment*, AIP Conference Proceedings, American Institute of Physics, 1493(1), 758–763, DOI: 10.1063/1.4765573, (2012).

[65] C. Riether, C. M. Schurch, A.F. Ochsenbein, *Regulation of hematopoietic and leukemic stem cells by the immune system*, Cell Death Differ., 22(2), 187-198, DOI: 10.1038/cdd.2014.89, (2015).

[66] C. Tomasetti, D. Levy, *Role of symmetric and asymmetric division of stem cells in developing drug resistance*, Proceedings of the National Academy of Sciences, 107(39), 16766–16771, DOI: 10.1073/pnas.1007726107, (2010).

[67] K. P. Valavanis and G. J. Vachtsevanos, *Handbook of Unmanned Aerial Vehicles*, Springer, 2015.

[68] N. Widmer, L. A. Decosterd, C. Csajka, S. Leyvraz, M. A. Duchosal, A. Rosselet, B. Rochat, C. B. Eap, H. Henry, J. Biollaz, T. Buclin, *Population pharmacokinetics of imatinib and the role of U3b11-acid glycoprotein*, Br J Clin Pharmacol., 62(1), 97–112, DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02719.x, (2006).

[69] J. Zajac, L. E. Harrington, *Immune Response to Viruses: Antibody-Mediated Immunity*, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, DOI: 10.1016/B978-012374410-4.00799-8, (2008).