

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
факультет Вычислительной Математики и Кибернетики

На правах рукописи

Коваленко Светлана Юрьевна

ВЫБОР СТРАТЕГИЙ ТЕРАПИИ В МАТЕМАТИЧЕСКИХ
МОДЕЛЯХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВА С КЛЕТКАМИ
И ВИРУСАМИ

05.13.18 — Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Москва, 2014

Работа выполнена на кафедре системного анализа факультета Вычислительной математики и кибернетики Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель:	доктор физико-математических наук Братусь Александр Сергеевич
Место работы:	Московский государственный университет путей сообщения кафедра прикладной математики
Должность:	профессор, заведующий кафедрой
Место работы:	Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова кафедра системного анализа
Должность:	профессор
Официальный оппонент:	доктор физико-математических наук Полежаев Андрей Александрович
Место работы:	Физический институт имени П.Н.Лебедева РАН сектор теоретических проблем биофизики
Должность:	ведущий научный сотрудник
Официальный оппонент:	кандидат физико-математических наук Токманцев Тимофей Борисович
Место работы:	Институт математики и механики им. Н.Н.Красовского Уральского отделения РАН
Должность:	отдел динамических систем научный сотрудник, ассистент
Ведущая организация:	Вычислительный центр имени А. А. Дородницына РАН

Защита диссертации состоится « » _____ 2014 года в 15 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 501.001.43 при Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова по адресу: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, 2-й учебный корпус, факультет ВМК, аудитория 685. Желаящие присутствовать на заседании диссертационного совета должны сообщить об этом за два дня по тел.+7(495)939-50-71 (для оформления заявки на пропуск).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: 119992, Москва, Ломоносовский проспект, 27
Автореферат разослан _____

Ученый секретарь диссертационного совета Д 501.001.43,
доктор физико-математических наук, профессор

Е.В. Захаров

Общая характеристика работы

Актуальность темы.

Несмотря на большие достижения современной медицины, проблема выбора стратегий лечения раковых заболеваний остаётся одной из важнейших проблем медицины. Если математическим моделям роста раковых клеток и процесса размножения вирусов посвящено огромное число работ, то вопросам терапии злокачественных клеток и вирусов посвящено сравнительно небольшое число исследований. Это объясняется сложностью задачи выбора оптимальной стратегии терапии, которая формулируется в виде многомерной нелинейной задачи оптимального управления с фазовыми ограничениями. Всё это делает изучение математических моделей терапии вирусов и клеток актуальной задачей математического моделирования.

Цель работы.

В диссертации изучаются математические модели, описывающие взаимодействие лекарственных средств с клетками и вирусами с целью поиска оптимальных стратегий терапии (лечения). Под стратегией терапии понимаются режим и доза принимаемого лекарства. Лекарственное средство, уничтожая больные клетки, подвергает также уничтожению здоровые клетки. Возникает задача о выборе оптимальной стратегии терапии, при которой количество больных и здоровых клеток находилось бы на уровне, приемлемом для жизнедеятельности пациента в течение максимального времени. Кроме того, в силу токсичности, на суммарное количество используемого лекарственного средства накладывается ограничение. В итоге, поставленная задача представляет задачу оптимального управления с фазовыми ограничениями.

Методы исследования.

В работе применяются методы исследования автономных динамических систем, оптимального управления и задач математической физики наряду с методами функционального анализа и численного моделирования.

Научная новизна работы.

В диссертации получены следующие результаты:

1. Получена двухсторонняя оценка критерия оптимальности (число больных клеток в фиксированный момент времени) в математической модели терапии глиомы.
2. Предложен численный алгоритм решения задачи выживаемости в модели терапии глиомы (отыскание стратегий терапии, обеспечивающей максимальное время существования пациента при заданных ограничениях на число больных, здоровых клеток и суммарного количества затраченного лекарственного средства).
3. Построен синтез оптимального управления в математической модели терапии вируса, имеющего резистентный к лекарству мутантный подвид.

Теоретическая и практическая ценность.

Работа носит теоретический характер, однако её результаты после соответствующей экспериментальной проверки и уточнения параметров модели могут быть использованы на практике.

Апробация работы.

Основные результаты диссертации докладывались автором на следующих семинарах и конференциях:

1. Конференция «Ломоносов-2010». Доклад: «Синтез оптимального управления в математической модели терапии вирусных инфекций». 2010 г.
2. III Конференция «Рабочая группа по математическим моделям и численным методам в биоматематике». Доклад: «Оценка качества терапии в распределенной нелинейной модели роста злокачественных клеток». 2011 г.
3. Конференция «Математика. Компьютер. Образование». Доклад: «Задача оптимального управления с фазовыми ограничениями в распределенной нелинейной модели роста злокачественных клеток». 2012 г.
4. IV Конференция «Рабочая группа по математическим моделям и численным методам в биоматематике». Доклад: «Оптимальные стратегии терапии в математических моделях динамики больных клеток». 2012 г.
5. V Конференция «Рабочая группа по математическим моделям и численным методам в биоматематике». Доклад: «Задача выживаемости в распределенной математической модели терапии глиомы». 2013 г.
6. Научный семинар «Прикладные задачи системного анализа». Доклад: «Выбор стратегий терапии в математических моделях взаимодействия лекарства с клетками и вирусами». 2013 г.

Публикации.

Результаты диссертации представлены в 4-х работах, список которых приведён в конце автореферата [1-4], из них три [1,2,4] работы опубликованы в журналах из перечня ВАК. Во всех работах автором постановки задач является научный руководитель Братусь А. С. Коваленко С. Ю. является автором алгоритмов и комплексов программ [1-4], а также результатов, полученных с помощью численного моделирования и решения. Идея проведенного Коваленко С.Ю. аналитического исследования в работах [3,4] принадлежит Братусю А.С. Подготовка материалов к публикации [1] была проведена Братусем А. С. и Коваленко С. Ю., к публикации [3] была проведена Фиммель Е. и Коваленко С. Ю., материалы [2,4] были самостоятельно подготовлены Коваленко С. Ю.

Автор диссертации благодарит научного руководителя Братуся Александра Сергеевича за постановку задач, за ценные указания и консультации в процессе работы над ними, за критические замечания к тексту диссертации и автореферата.

Структура и объём работы.

Диссертация содержит введение, три главы и список литературы. Главы разделены на параграфы; первая глава состоит из шести параграфов, вторая — из семи параграфов, третья — из пяти параграфов. Список литературы содержит 55 наименований. Объём диссертации — 130 страниц.

Содержание диссертации

Диссертация посвящена исследованию поиска оптимальных стратегий в математических моделях, описывающих взаимодействие терапевтического средства с больными и здоровыми клетками и вирусами. Рассматриваются математические модели двух биологических процессов: роста раковой опухоли высокой инвазивности (например, глиомы) и развития вируса повышенной вариабельности (например, ВИЧ). Математические модели описывают динамику взаимодействия лекарственного средства с клетками и вирусами в виде изменения количественных характеристик.

Хотя в этих заболеваниях мало общего, но, с точки зрения построения математических моделей, они могут быть описаны с помощью аналогичных математических конструкций. Терапия, оказывая благоприятное влияние на одни переменные системы, также оказывает негативное влияние на другие. Для глиом это проявляется в уничтожении здоровых клеток под воздействием химиотерапии, для ВИЧ инфекций — в создании условий для доминирования той вариации вируса, которая является более устойчивой к лекарству. Таким образом, выбор стратегии терапии является компромиссом между этими процессами. С практической точки зрения оказывается важным иметь стратегию лечения, зависящую от текущего состояния системы. Для некоторых случаев подобный мониторинг является возможным.

Следует отметить, что из всех возможных методов лечения выбрана «медленная» терапия: химиотерапия через кровь или приём лекарств через желудочно-кишечный тракт. В отличие от радиотерапии, при которой происходит, как принято считать, мгновенное уменьшения количество поражаемых объектов, «медленная» терапия воздействует на всё промежуток лечения, даже когда непосредственного приёма дозы не производится. В связи с этим в обеих моделях присутствует отдельное уравнение для учёта концентрации лекарства.

Критерии оптимальности в двух этих рассматриваемых задач разные. В случае вирусов ставится задача минимизации количества зараженных вирусом клеток к заданному моменту времени. В случае глиом ставится задача выживаемости, то есть поиск стратегии управления, которая обеспечивает нахождение фазовой траектории в заданной области. В первом случае оказывается возможным решить задачу оптимального управления методом построения решения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана. Во втором случае задача решается численно.

Во **введении** приводится обзор работ, посвященных поиску оптимальных стратегий терапии и математическому моделированию раковых и вирусных заболеваний. Проводится обзор экспериментальных и теоретических работ, в которых содержится информация о реальных значениях параметров биологического процесса.

В **главе 1** рассматривается распределённая математическая модель лечения раковой опухоли, в которой учитывается концентрация раковых клеток ($c(x, t)$) и концентрация лекарства ($h(x, t)$) в точке $x \in \mathbb{D}$ в момент времени t .

Область \mathbb{D} — ограниченная область в R^m , $m = 2, 3$ с гладкой границей Γ .

Формулируется начально-краевая задача:

$$\begin{cases} \frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = f_1(c(x, t)) + A_\alpha c(x, t) - k_1 c(x, t)g(h), \\ \frac{\partial h(x, t)}{\partial t} = -\gamma h(x, t) + A_{\alpha_h} h(x, t) + u(x, t). \end{cases} \quad (1)$$

Начальные условия:

$$c(x, 0) = c_0(x) > 0, \quad h(x, 0) = 0;$$

и краевые условия двух типов:

$$\left. \frac{\partial c(x, t)}{\partial \nu} \right|_\Gamma = 0, \quad \left. \frac{\partial h(x, t)}{\partial \nu} \right|_\Gamma = 0; \quad (2)$$

или

$$c(x, t)|_{\Gamma \times (0, T]} = 0, \quad \left. \frac{\partial h(x, t)}{\partial \nu} \right|_{\Gamma \times (0, T]} = 0. \quad (3)$$

Здесь ν — внешняя нормаль к области \mathbb{D} .

Первое уравнение системы описывает динамику числа злокачественных клеток. Первый член описывает рост числа клеток по закону Гомперца, второй — процесс нелинейной диффузии злокачественных клеток, в котором коэффициент «проводимости» пропорционален их количеству в степени 2α , третий — воздействие лекарственного средства.

Функция пролиферации (размножения) клеток задаётся следующим образом:

$$f_i(x) = \rho_i x(1 - \beta_i \ln x).$$

Второе уравнение системы описывает динамику количества лекарственного средства и его убыль в результате взаимодействия с злокачественными клетками. Третий член описывает диффузию лекарства.

Оператор A_α является оператором диффузии и задаётся следующим образом:

$$A_\alpha c(x, t) := \sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D(x) (c(x, t))^{2\alpha} \cdot \frac{\partial c(x, t)}{\partial x_i} \right).$$

Параметр α определяет степень нелинейности диффузии. Выбор нелинейной диффузии в данном случае связан с тем, что раковые клетки мозга отличаются большой подвижностью. При $\alpha = 0$ оператор диффузии становится обычным оператором второй производной: $\Delta c(x)$, или в условиях неоднородности коэффициента диффузии: $\nabla d_c(x) \nabla c(x)$.

$d_c(x)$ — функция коэффициента диффузии, принимающая два значения: d_g в «серой» области, где расположены тела глиальных клеток, которую мы обозначим \mathbb{G} , и d_w в «белой» области \mathbb{W} , где расположены аксоны. Скорость химических реакций во второй области всегда выше, чем в первой, поэтому $d_g < d_w$.

Таким образом, коэффициент диффузии зависит от пространственной переменной x :

$$d_c(x) = \begin{cases} d_g, & \text{если } x \in \mathbb{G}, \\ d_w, & \text{если } x \in \mathbb{W}. \end{cases}$$

Оператор A_{α_h} описывает диффузию лекарства и задаётся следующим образом:

$$A_{\alpha_h} h(x, t) := d_h \sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} \left((h(x, t))^{\alpha_h} \cdot \frac{\partial h(x, t)}{\partial x_i} \right).$$

При $\alpha_h = 0$ диффузия лекарства записывается так: $A_{\alpha_h} h(x, t) = d_h \Delta h(x, t)$.

$u(x, t)$ — функция управления, характеризующая изменение концентрации лекарственного средства в точке $x \in D$ за единицу времени.

Рассматривается три различных способа задания управляющей функции:

1. $u(x, t) = u(t)$, для $\forall x \in \mathbb{D}$,

2. $u(x, t) = \chi(x)u(t)$, где

$$\chi(x) = \begin{cases} 1, & \text{в квадрате со стороной } R \text{ с центром в точке } x^*, \\ 0, & \text{вне квадрата.} \end{cases}$$

3. $u(x, t) = \delta(x - x^*)u^*(t)$, $x^* = (x_1^*, x_2^*)$.

Ограничение на управляющую функцию состоит из двух частей: во-первых, ограничение на разовую дозу:

$$0 \leq u(t) \leq q, \quad (4)$$

во-вторых, интегральное ограничение на общее количество лекарственного средства, которое может быть использовано в течение всего процесса лечения:

$$\int_0^T \int_{\mathbb{D}} h(x, t) dx dt \leq Q_0. \quad (5)$$

$G(h)$ — функция терапии, характеризующее интенсивность воздействия лекарственного средства на злокачественные клетки. Далее положим, что $G(h) > 0$, $G(0) = 0$, $G(h)$ — монотонно возрастающая функция, такая что $G'(h) > 0$, $h > 0$; $G''(h) < 0$, $h > 0$ (т.е. вогнутая). Типичный пример такой функции $G(h) = \frac{h}{A+h}$. (пусть $A = 1$)

γ и d_h — коэффициенты диссипации и диффузии лекарства.

Не умаляя общности, в работе везде полагается, что $c(x, t) \geq 1$, $n(x, t) \geq 1$, для любого $x \in D$.

Формулируется **задача поиска оптимального управления**:

найти функцию $u(t) \in L_\infty$, удовлетворяющую ограничениям (5), (4), при которой функционал задачи

$$\Phi(u, T) = \int_D \ln c(x, T) dx := \overline{\ln c(T)} \quad (6)$$

достигает своей нижней грани к заранее заданному фиксированному моменту времени T .

Основная идея, разрабатываемая в данной главе, заключается в том, чтобы получить двухстороннюю оценку оптимального значения функционала (6):

$$\underline{\Psi}(T) \leq \Phi^*(T) \leq \overline{\Psi}(T).$$

Здесь $\underline{\Psi}(T)$ — оценка снизу, которая получена аналитически. Задав стратегию управления оптимальности в более узком классе, можно численно получить оценку сверху $\overline{\Psi}(T)$.

В начале главы находится нижняя оценка:

Теорема 1. Для граничных условий (2) для любого α и для граничных условий (8) для любого $\alpha > \frac{1}{2}$ для функционала (6) задачи (1) верна следующая оценка:

$$\Phi(u, T) \geq \frac{S(\rho - \tilde{k})}{\rho\beta} (1 - e^{-\rho\beta T}) + \overline{\ln c_0} e^{-\rho\beta T},$$

где

$$\tilde{k} = kG \left(\frac{q}{\gamma} \right) \text{ управления типа } u(x, t) = u(t),$$

$$\tilde{k} = kG \left(\frac{R^2 q}{S\gamma} \right) \text{ управления типа } u(x, t) = \chi(x)u(t),$$

$$\tilde{k} = kG \left(\frac{q}{S\gamma} \right) \text{ управления типа } u(x, t) = \delta(x - x^*)u^*(t).$$

Результаты моделирования представлены на рисунке 1. О близости полученных графиков

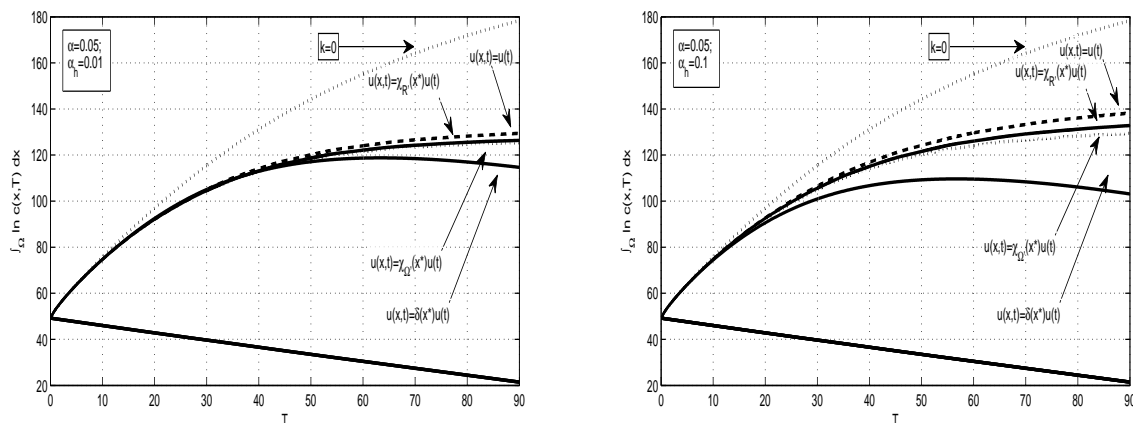


Рис. 1: Численная верхняя оценка и аналитическая нижняя оценка критерия оптимальности. Верхняя оценка представлена для четырёх случаев: для случая $k = 0$, и для случая $k = 0.0196$ для трёх видов управляющей функции: пространственно однородной функции $u = u(t)$; функции, сосредоточенной на квадратном носителе с длиной стороны R' $u = \chi_{R'}(x^*)u(t)$; дельта-функции $u = \delta(x^*)u(t)$. Слева $\alpha_h = 0.1$, справа $\alpha_h = 0.01$. Краевые условия задачи - условие Неймана.

временных зависимостей друг к другу для границ интервала, в которых находятся значения минимального значения критерия качества лечения, можно сделать следующие выводы:

1. Стратегии лечения с управляющей функцией типа δ -функции является наиболее эффективной.
2. Учёт нелинейности диффузии (которая характеризует степень инвазивности, агрессивности опухоли) в математических моделях приводит к улучшению эффективности полученных оценок.

Глава 2 посвящена продолжению исследования предыдущей задачи с учетом взаимодействия лекарства со здоровыми клетками и фазовых ограничений.

Распределённая математическая модель лечения раковой опухоли в этом случае учитывает концентрацию раковых клеток ($c(x, t)$), концентрацию здоровых клеток ($n(x, t)$) и концентрацию лекарства ($h(x, t)$).

Область \mathbb{D} — ограниченная область в R^m , $m = 2, 3$ с гладкой границей Γ .

$$\begin{cases} \frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = f_1(c(x, t)) + A_\alpha c(x, t) - k_1 c(x, t) g(h), \\ \frac{\partial n(x, t)}{\partial t} = f_2(n(x, t)) + d_n \Delta n(x, t) - k_2 n(x, t) g(h) - l_1 \varphi(c, n), \\ \frac{\partial h(x, t)}{\partial t} = -\gamma h(x, t) + A_{\alpha_n} h(x, t) + u(x, t). \end{cases} \quad (7)$$

Начальные условия:

$$c(x, 0) = c_0(x) > 0, \quad n(x, 0) = n_0(x) > 0, \quad h(x, 0) = 0;$$

и краевые условия:

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial \nu} \Big|_\Gamma = 0, \quad \frac{\partial n(x, t)}{\partial \nu} \Big|_\Gamma = 0, \quad \frac{\partial h(x, t)}{\partial \nu} \Big|_\Gamma = 0; \quad (8)$$

Здесь ν — внешняя нормаль к области \mathbb{D} .

Второе уравнение описывает динамику здоровых клеток. Лекарство негативно влияет на оба типа клеток. Предполагается также, что между клетками существует конкуренция, которая описывается функцией $\varphi(c, n)$:

$$\varphi(c, n) = \frac{c(x, t)n(x, t)}{l_2 + c(x, t)}.$$

Задача выживаемости формулируется для модели (7) и краевых условий (8). Класс допустимых простых стратегий (Σ) состоит из периодических кусочно-постоянных функций с периодом T , имеющих следующий вид:

$$u(x, t) = \begin{cases} q, & 0 \leq t \leq \tau_1; \\ 0, & \tau_1 \leq t \leq \tau_1 + \tau_2 = T. \end{cases}$$

Таким образом управляющая функция принимает значение q в течение времени τ_1 (время активной терапии) и равно нулю в течение времени τ_2 (время релаксации).

При каждой значении t определим область Ω (область выживаемости) следующими интегральными неравенствами:

$$\int_D \ln n(x, t) dx \geq \overline{n^*}, \quad \int_D \ln c(x, t) dx \leq \overline{c^*}. \quad (9)$$

Ставится задача выживаемости: среди всех управляющих функций из класса простых стратегий терапии необходимо найти такую, при которой время T_Ω пребывания фазовой траектории (c, n, h) в области выживаемости Ω будет максимальным:

$$T \rightarrow \max,$$

при условии, что суммарное количество используемого терапевтического средства за время T_Ω ограничено заданной величиной Q , т.е.

$$\int_0^{T_\Omega} \int_D h(x, t) dx \leq Q.$$

Особый интерес представляют те стратегии терапии, периодическое применение которых обеспечивает существование фазовой траектории, не выходящей за границы области выживаемости Ω , поскольку существование таких стратегий выявляет возможность перевода заболевания в хроническую форму.

В этой главе доказаны следующие оценки:

Теорема 2. Для задачи (1) с граничными условиями (2) с фазовыми ограничениями (9) с ограничениями на управляющую функцию (4), (5) верно:

1. Если $\frac{S(\rho_1 - k_1 \frac{q}{S\gamma + q})}{\rho_1 \beta_1} > \overline{c^*}$, то не существует стратегий, удерживающих фазовую точку в области выживаемости: ограничение сверху по количеству больных клеток обязательно будет нарушено.
2. Если $\frac{S(\rho_2 - l_1 - k_2 \frac{q}{S\gamma + q})}{\rho_2 \beta_2} \geq \overline{n^*}$, то при всех допустимых стратегиях ограничение снизу на количество здоровых клеток будет всегда выполнено.

Кроме этого доказан следующий результат:

Теорема 3. Пространственно однородное положение равновесия сосредоточенного аналога системы (1), асимптотически устойчиво по Ляпунову в пространстве $W_2^2(D)$ при всех значениях параметра и $0 \leq u \leq q$ — то есть является устойчивым и для исходной системы (1) в классе функций $W_2^2(D)$.

Предложен алгоритм, позволяющий осуществлять численный поиск программного управления (из класса Σ). В результате моделирования были выявлены следующие свойства системы:

1. Существенной характеристикой процесса является отношение времени релаксации ко времени активной терапии $\frac{T_2}{T_1}$, а также само время активной терапии. Уменьшение этого отношения приводит к нарушению ограничения на здоровые клетки, увеличение —

ограничения на больные клетки (см. рис. 2). В результате численного поиска было найдено оптимальное значение $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$ (при заданной фиксированной величине разовой дозы q), позволяющее фазовой точке находиться максимально возможное время внутри области выживаемости (см. рис. 3). Был проведён поиск оптимальных соотношений $\frac{\tau_2}{\tau_1}$ для различных значений разовой дозы q , результат исследования представлен на рис. 4. Тогда как оптимальное значение отношения $\frac{\tau_2}{\tau_1}$, позволяющее получить максимальное время выживания, не зависит от выбора τ_1 и τ_2 , время выживания зависит от значения времени активного лечения τ_1 (см. рис. 3).

2. Процесс существенно зависит от величины заданного ресурса Q . Для достаточно больших значений Q существуют режимы, при которых стабилизация происходит вне пределов области выживаемости. Пример такого режима приведён на рисунке 5.

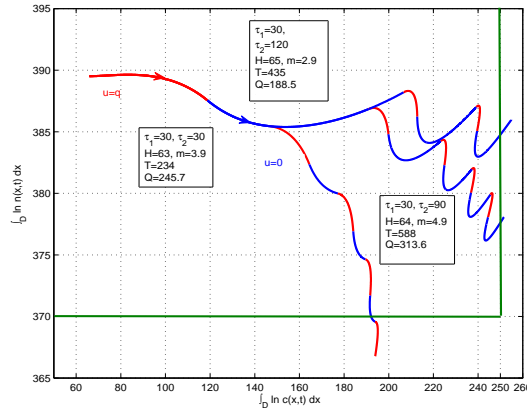


Рис. 2: На рисунке представлено случаи, когда время активной терапии $\tau_1 = 30$, а время релаксации $\tau_2 = 30$, $\tau_2 = 90$, $\tau_2 = 120$. Здесь m — количество циклов внутри области выживаемости. H — расход лекарства во всей области моделирования в течение одного цикла. Q — затрата лекарства на протяжении всего времени движения фазовой точки внутри области выживаемости. В первом случае время релаксации оказывается недостаточным и происходит нарушение ограничения на здоровые клетки. Во втором и третьем случае из-за слишком большого времени релаксации происходит нарушение ограничения на больные клетки. Наиболее оптимальным из представленных вариантов является вариант с $\tau_2 = 90$, поскольку в этом случае время выживания является наибольшим.

В главе 3 рассмотрена задача о выборе оптимальной стратегии терапии, при которой количество клеток, зараженных основным вирусом, вместе с количеством клеток, зараженных мутантными резистентными вирусами, находилось бы на приемлемом уровне.

Способность многих типов вируса к мутации приводит к тому, что в организме наряду с основным вирусом присутствуют его мутантные разновидности (клоны). В обычных условиях естественная смертность этих подвидов достаточно высока и их численность мала по сравнению с численностью вирусов основного вида. Ситуация меняется, когда основной вирус подвергается уничтожению лекарственными средствами. Так, например, с увеличением

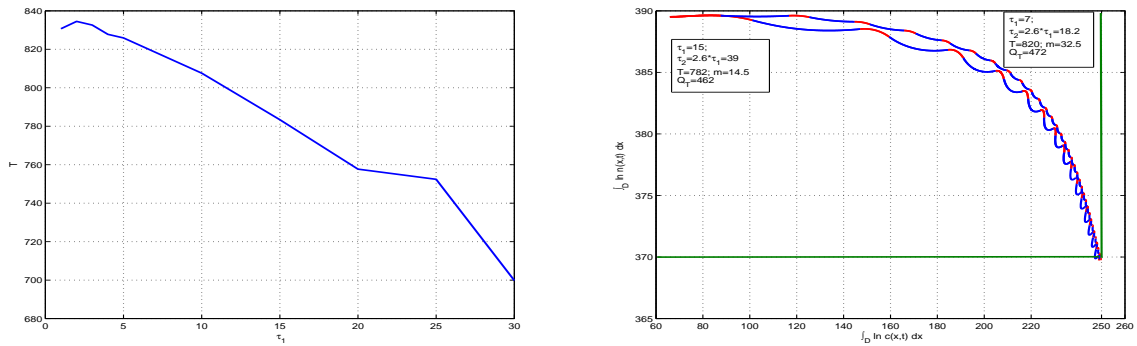


Рис. 3: Оптимальное отношение времени релаксации ко времени активной терапии найдено и равно $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$ Траектории представлены на рисунке справа. Уменьшение времени активной терапии ведёт к увеличению времени выживания. На рисунке слева приведена зависимость времени выживания T от τ_1 при условии, что $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$

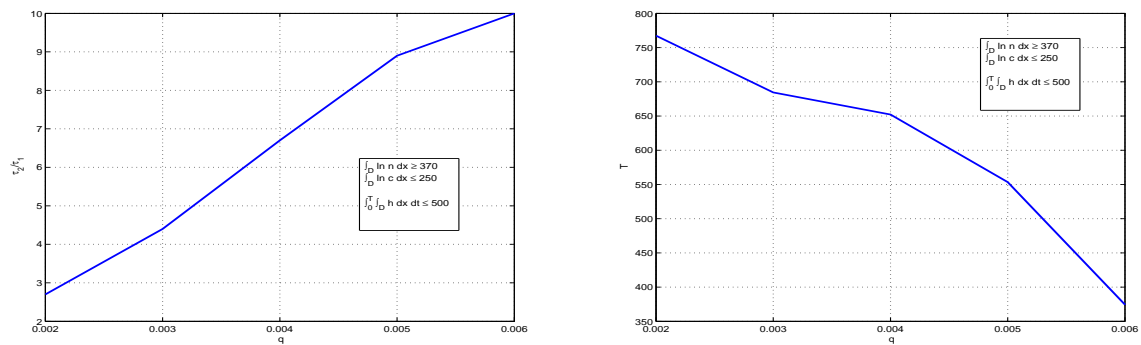


Рис. 4: Для каждого q максимальное значение времени выживания равно $T(q)$ (с графика справа) и этот результат достигается при $\frac{\tau_2}{\tau_1}(q)$ (с графика слева). Задано: $\tau_1 = 30$

дозы лекарства (препарата АСТ) приспособляемость (выживаемость) основного вируса ВИЧ уменьшается более чем в 16 раз, тогда как приспособляемость некоторых клонов уменьшается лишь в 1.8 раз. В итоге, лекарственное средство, уничтожая основной вирус, способствует появлению резистентных к этому средству мутировавших клонов, не менее опасных, чем основной. Возникает задача о выборе оптимальной стратегии терапии, при которой количество клеток, зараженных основным вирусом, вместе с количеством клеток, зараженных мутантным резистентным вирусом, находилось бы на приемлемом уровне. С практической точки зрения особый интерес представляет решение поставленной задачи как задачи синтеза (задачи управления с обратной связью). В этом случае доза лекарства в каждый момент времени определяется в результате мониторинга состояния системы, которое характеризуется количе-

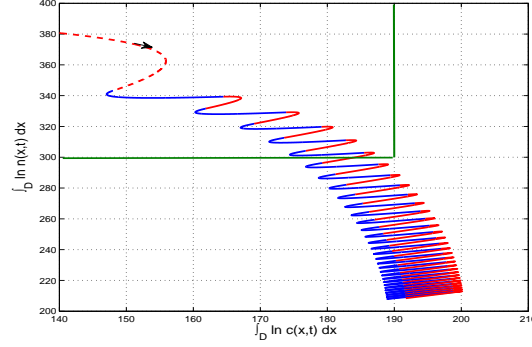


Рис. 5: Стабилизация цикла происходит вне области выживаемости.

ством вирусов основного типа, количеством резистентных вирулентов, а также количеством введенного лекарства. Предполагается, что функция управления, задающая количество лекарственного средства, которое может быть введено в пациента в единицу времени, является ограниченной.

Пусть $u_1(t)$ — количество основных вирусов в организме, $u_2(t)$ — количество мутантных вирусов, $h(t)$ — количество используемого лекарственного средства. (Здесь и далее t — время.)

Рассматривается следующая система:

$$\begin{cases} \dot{u}_1 = \lambda_1 - \gamma_1 u_1 - \alpha_1 u_1 f_1(h), & u_1(0) = u_1^0; \\ \dot{u}_2 = \lambda_2 + \alpha_3 f_3(h) - \gamma_2 u_2 - \alpha_2 u_2 f_2(h), & u_2(0) = u_2^0; \\ \dot{h} = -\gamma_3 h + W, & h(0) = h^0. \end{cases} \quad (10)$$

Здесь λ_1, λ_2 — скорости воспроизводства основного и мутантного вирусов, γ_1, γ_2 — коэффициенты смертности вирусов, γ_3 — коэффициент диссипации терапевтического средства, $f_1(h)$ и $f_2(h)$ функции терапии, характеризующие интенсивность воздействия лекарственного средства на клетки, зараженные основным и мутантным вирусом, $f_3(h)$ — функция, описывающая увеличение скорости воспроизводства мутантного вируса под действием лекарственного средства, $W(t)$ — функция управления, задающая количество лекарственного средства, которое может быть введено в пациента в единицу времени, $0 \leq W(t) \leq R$, $R > 0$, $\alpha_i, i = 1, 2, 3$ — положительные постоянные.

В качестве функций терапии рассматриваются гладкие, монотонно-возрастающие функции: $f_i(h) \geq 0, h \geq 0; f_i(0) = 0; f_i'(h) > 0, h > 0, i = 1, 2, 3$.

Если лечение не проводится ($h = 0$), то основной вирус является доминирующим, т.е. $\frac{\lambda_1}{\gamma_1} > \frac{\lambda_2}{\gamma_2}$. С другой стороны при $h > 0$ увеличивается скорость воспроизводства мутантного вируса таким образом, что он начинает доминировать.

Функция $f_3(h)$, описывающая увеличение скорости воспроизводства мутантного вируса, имеет вид

$$f_3(h) = \frac{h^2}{A + h^2}, \quad A \text{ — достаточно большое положительно число.}$$

Вид функции $f_3(h)$ обусловлен тем, что увеличение скорости воспроизводства мутанта становится значительным лишь при достаточно больших значениях лекарственного средства

$h(t)$.

В качестве функций терапии рассматриваются функции $f_1(h) = f_2(h) = \frac{h}{B+h}$, $B > 0$. Вид функции терапии отражает тот факт, что предельная эффективность воздействия лекарственного средства имеет конечный предел.

Предполагается, что лекарство активнее воздействует на основной вирус, чем на мутант, поэтому $\alpha_1 f_1(h) > \alpha_2 f_2(h)$.

В работе поставлена задача синтеза оптимального управления — управления с обратной связью.

Для любого текущего состояния системы, описываемого равенствами $t = \bar{t}$, $u_1 = \bar{u}_1$, $u_2 = \bar{u}_2$, $h = \bar{h}$, найти такое управление $W^*(t, u_1, u_2, h)$, удовлетворяющее условию

$$0 \leq W^*(t) \leq R,$$

при котором функционал

$$\Phi(t) = u_1^2 + \epsilon u_2^2 \tag{11}$$

достигает своей нижней грани в заданный момент времени $t = T$.

Известно, что решение задачи синтеза оптимального управления приводит к необходимости рассмотрения задачи Коши для нелинейного уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана. Отыскание гладкого решения этого уравнения полностью решает задачу построения синтеза оптимального управления. В работе приводится метод, позволяющий находить гладкие решения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана. Для этого строятся так называемые псевдорешения соответствующие двум граничным значениям управляющей функции ($W = 0$ и $W = R$).

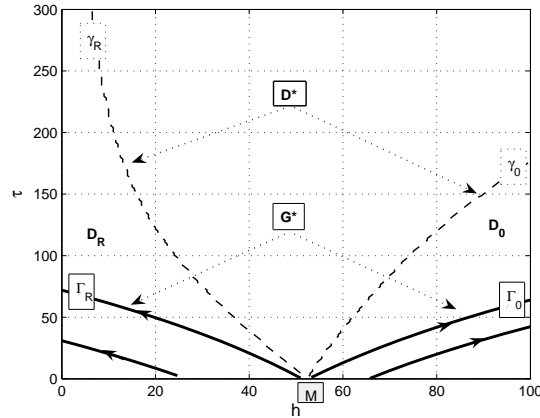


Рис. 6: Характеристики функций S^R, S^0 и границы γ_R, γ_0 .

Через D_R обозначена область, в которой существует решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана, соответствующее значению управляющей функции $W = R$, через D_0 обозначена область существования решения, соответствующего $W = 0$. Области существования псевдорешений уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана (D_R, D_0) не занимают всё

фазовое пространство, поэтому существует область D^* , такая что объединение областей D_R , D_0 и D^* представляет всё фазовое пространство (см. рис. 6).

Центральное место в работе занимает доказательство гладкости полученного таким образом решения.

Благодаря анализу характеристик псевдорешений, а также расчёту положения сингулярной траектории, был построен синтез оптимального управления.

Теоретическое исследование сопровождается примерами численных решений поставленной задачи при различных значениях входящих параметров. (рис. 7)

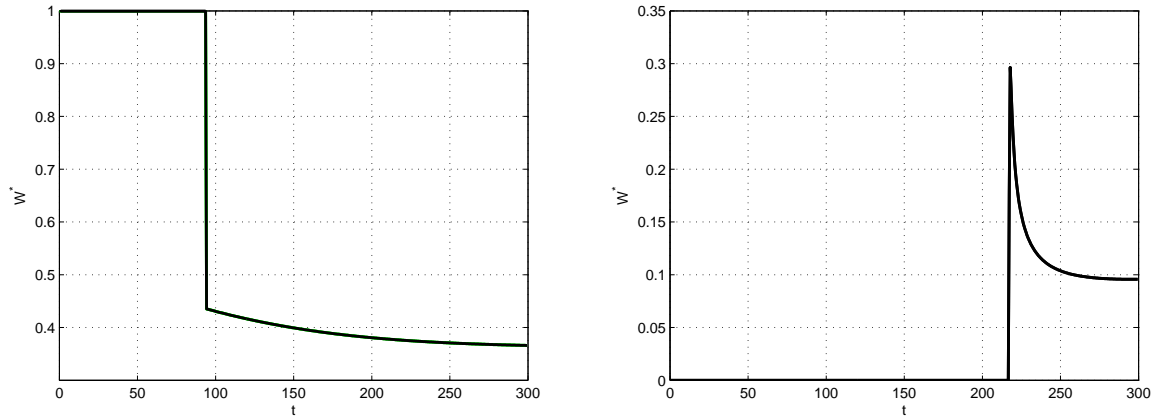


Рис. 7: Оптимальное управление. На рисунке справа заданы начальные условия: $u_1^0 = 10^6$; $u_2^0 = 10^8$; $h^0 = 0$; $\epsilon = 1$. На начало лечения приходится фаза активного лечения ($W^* = 1$). На рисунке слева заданы начальные условия: $u_1^0 = 10^8$; $u_2^0 = 10^6$; $h^0 = 0$; $\epsilon = \frac{1}{5}$. В этом случае начальное положение фазовой точки располагается в зоне пассивного лечения ($W^* = 0$). В случае, когда фазовая точка достигает поверхности переключения, оптимальной будет стратегия, удерживающая фазовую точку на этой поверхности.

Таким образом, для каждого момента времени можно указать гиперповерхность в фазовом пространстве, которое разбивает всё пространство на два множества: активного управления и покоя. Если фазовая точка находится в первом множестве, то производится активное введение лекарственного средства на максимально возможном уровне. Если же фазовая точка попадает во второе множество, то управляющее воздействие равно нулю. То есть, задача синтеза оптимального управления заключается в отслеживании положения фазовой траектории системы по отношению к указанной гиперплоскости.

Работы автора по теме диссертации

1. *Братусь А. С., Зайчик С. Ю.* Гладкое решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана в математической модели оптимальной терапии вирусных инфекций // Дифференциальные уравнения. т. **46** (2010), №11, с. 1571—1583
2. *Коваленко С. Ю., Братусь А. С.* Задача выживаемости в распределённой математической модели терапии глиомы // Компьютерные исследования и моделирование. т. **5** (2013), №4, с. 749—765
3. *A. S. Bratus, E. Fimmel, S. Yu. Kovalenko.* On accessing quality of therapy in non-linear distributed mathematical models for brain tumor growth dynamics // Mathematical Biosciences. Vol. **248**, February, 2014, p. 88—96
4. *Коваленко С. Ю., Братусь А. С.* Оценки критерия оптимальности в задаче моделирования терапии глиом // Математическая биология и биоинформатика. т. **9** (2014), №1, с. 20—32

Тезисы докладов автора по теме диссертации

1. *Зайчик С. Ю.* Синтез оптимального управления в математической модели терапии вирусных инфекций // Тезисы конференции «Ломоносов-2010» с. 48
2. *Братусь А. С., Фиммель Е., Зайчик С. Ю.* Оценка качества терапии в нелинейной распределённой модели роста злокачественных клеток // Тезисы конференции «Математика. Компьютер. Образование-2012»
3. *Коваленко С. Ю., Братусь А. С.* Задача оптимального управления с фазовыми ограничениями в распределённой нелинейной модели роста злокачественных клеток // Тезисы конференции «Математика. Компьютер. Образование-2014»