

Коваленко Светланы Юрьевны

«Выбор стратегий терапии в математических моделях
взаимодействия лекарства с клетками и вирусами»,

представленной на соискание ученой степени кандидата физико-
математических наук по специальности 05.13.18 - Математическое
моделирование, численные методы и комплексы программ.

Изучение математических моделей терапии вирусов и клеток является актуальной задачей математического моделирования. В диссертации изучается ряд математических моделей, которые описывают взаимодействие лекарственных средств с клетками и вирусами. Ставится задача поиска оптимальных стратегий терапии (лечения). Под стратегией понимаются режим и доза принимаемого лекарства. Важной особенностью задачи является тот факт, что лекарственное средство, уничтожая больные клетки, подвергает также уничтожению здоровые клетки. Поэтому, естественно, возникает задача о выборе такой стратегии терапии, при которой количество больных и здоровых клеток находилось бы на уровне, приемлемом для жизнедеятельности пациента в течение максимального времени. Следует так же учитывать, что вследствие токсичности, можно использовать лишь ограниченное количество лекарственного средства. С математической точки зрения, поставленные задачи являются задачами оптимального управления с фазовыми ограничениями.

В первой главе диссертации рассматривается распределённая математическая модель роста злокачественных клеток, в которой учитывается два фактора; концентрация раковых клеток и концентрация лекарственного средства.

Первое уравнение системы описывает распределенную динамику числа злокачественных клеток с учетом нелинейного закона их роста, нелинейной диффузии лекарственного средства и нелинейного взаимодействия лекарственного средства с клетками опухоли.

Фармокинетическое уравнение описывает динамику концентрации лекарственного средства. На суммарное количество лекарственного средства наложено ограничение.

Аналитически найдена нижняя оценка оптимального значения функционала, который представляет суммарное количество злокачественных клеток в конце процесса. Верхняя оценка получена численно. Полученные результаты показывают, что наиболее эффективной является стратегия лечения с управляющей функцией типа дельта-функции. Кроме этого, важным фактором, существенно влияющим на развитие процесса, является нелинейность диффузии, которая характеризует степень агрессивности опухоли.

Во второй главе рассмотрена распределённая математическая модель, которая учитывает, как концентрацию числа раковых клеток, так и концентрацию числа здоровых клеток, и концентрацию лекарственного средства, которое негативно влияет на оба типа клеток. В модели учитывается возможность конкурентного взаимодействия между больными и здоровыми клетками. В качестве управляющей функции рассматривается, так называемый, класс простых стратегий управления: управляющая функция принимает фиксированное значение в течение времени активной терапии и равно нулю в течение времени релаксации.

Вводится определение области выживаемости в виде ограничений на суммарное число больных клеток (оценка сверху) и суммарное число здоровых клеток (оценка снизу). Рассматривается следующая задача: среди всех управляющих функций из класса простых стратегий терапии найти такую стратегию, при которой время пребывания фазовой траектории в области выживаемости будет максимальным. Отметим, что особый интерес представляют периодические стратегии, применение которых обеспечивает существование фазовой траектории, не выходящей за границы области выживаемости. Существование таких стратегий выявляет потенциальную возможность перевода заболевания в хроническую форму.

Аналитическим путем доказан ряд утверждений о поведении распределенной системы. Основные результаты получены численно с помощью алгоритма, позволяющего осуществлять поиск программного

управления. В результате моделирования были выявлены следующие свойства системы.

Отношение времени релаксации ко времени активной терапии, а также само время активной терапии являются существенными параметрами процесса. Уменьшение этого отношения приводит к нарушению ограничения на здоровые клетки, увеличение --- ограничения на больные клетки. Оптимальное значение этого отношения равно 2.6 позволяет фазовой траектории находиться максимально возможное время внутри области выживаемости, причем значение этого отношения не зависит от величины времени активной терапии. Суммарный ресурс лекарственного средства играет большую роль. Так, например, для достаточно больших значений величины этого ресурса существуют режимы, при которых может происходить стабилизация процесса вне пределов области выживаемости.

В третьей главе диссертационной работы рассмотрена 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.

Представленная в этой главе математическая модель отражает ситуацию, когда лекарственное средство, уничтожая основной вирус, способствует появлению резистентных к этому средству мутировавших клонов, не менее опасных, чем основной. В работе рассмотрена задача синтеза оптимального управления, т.е. управления с обратной связью. Для достижения поставленной цели ищется гладкое решение задачи Коши для нелинейного уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана. Приводится метод, позволяющий находить гладкие решения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана, который заключается в построении, так называемых, «псевдорешений», соответствующие двум граничным значениям управляющей функции. В результате проведенного исследования было построено гладкое решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана и найдена в фазовом пространстве гиперповерхность, на которой происходит переключение управляющей функции, т.е. решена задача синтеза оптимального управления.

За время работы над диссертацией С.Ю. Коваленко проявила себя, как талантливый и трудолюбивый исследователь. Ей принадлежит большая часть

аналитических результатов о нижних оценках функционала качества (глава 1 и 2), а также все результаты численных исследований рассматриваемых задач, включая проверку гладкости решения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана (глава 3). Следует также отметить, что С.Ю. Коваленко успешно преодолела ряд значительных трудностей, связанных с решением задач оптимизации с фазовыми ограничениями.

Считаю, что С.Ю. Коваленко является сложившимся исследователем в области математического моделирования и применения численных методов и заслуживает присуждения ей степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 - Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Доктор физико-математических наук, профессор

А.С. Братусь

