

Отзыв официального оппонента
на диссертацию **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

В диссертации С.Ю. Коваленко «Выбор стратегий терапии в математических моделях взаимодействия лекарства с клетками и вирусами» исследуются важные и актуальные проблемы борьбы с раковыми и вирусными заболеваниями.

Во введение представлен обзор работ по математическому моделированию раковых и вирусных заболеваний и по теме поиска оптимальных стратегий терапии.

Первая глава диссертации посвящена изучению математической модели лечения раковой опухоли, имеющей вид двух системы уравнений диффузии с аддитивным управлением. Эта система описывает изменение концентрации раковых клеток и лекарства в заданной ограниченной области. На скорость наложены геометрические и структурны ограничения, также присутствует интегральное ограничение на общее количество лекарства. Рассматривается задача оптимального управления системой с целью минимизации количества раковых клеток в рассматриваемой области в заданный момент времени. В работе получена аналитическая оценка снизу для минимального значения функционала. Оценка сверху была получена численно. Также численно получены значения функционала для трех разных видов управляющей функции (стратегии управления), проведено сравнение их эффективности.

Во второй главе продолжено рассмотрение математической модели из первой главы, усложненной предположением о воздействии терапии не только

на раковые клетки, но и на здоровые. В качестве стратегий рассматриваются периодические кусочно-постоянные функции специального вида. Требуется найти стратегию терапии, позволяющую максимальное время удерживать состояние системы в области выживаемости, заданной интегральными ограничениями на количество здоровых и раковых клеток. На общее количество лекарства в области наложено интегральное ограничение. Таким образом, в этой главе рассматривается задача оптимального управления с фазовыми ограничениями для системы уравнений диффузии.

В диссертации получены соотношения для параметров задачи (начальных условий, коэффициентов системы, размеров области выживаемости): 1) при которых не существует стратегий, удерживающих траекторию управляемой системы внутри фазовых ограничений; 2) при которых всегда будет выполнено ограничение по количеству здоровых клеток. Проведено численное исследование задачи при разных соотношениях параметров с целью нахождения стратегии терапии (периодической релейного типа), порождающей траекторию системы, не выходящую за границы области выживаемости на заданном отрезке времени. Вопрос существования таких стратегий представляет особый интерес, поскольку позволяет перевести болезнь в хроническую форму.

В третьей главе рассматривается математическая модель лечения вирусных инфекций. Модель учитывает мутагенное воздействие лекарства, приводящее к образованию новых подвидов вируса, устойчивых к лечению. Рассматривается нелинейная управляемая система ОДУ третьего порядка. Ставится задача оптимального управления с целью минимизации количества как исходного вида вируса, так и его подвидов. Решение ищется в классе управлений с обратной связью.

Для построения управления рассматривается задача Коши для уравнения

Гамильтона—Якоби—Беллмана, решением которого является функция цены (функция оптимального результата). Используя классические и сингулярные характеристики задачи Коши, сконструирована гладкая функция и показано, что она является решением задачи Коши. Проведены численные построения функции цены при конкретных значениях параметров задачи. С помощью функции цены построена универсальная обратная связь (оптимальный синтез), т.е. стратегия управления, определяемая тем обстоятельством, попадает ли текущее состояние системы в область, покрываемую классическими характеристиками или сингулярными. Разработан пакет программ в среде Matlab, позволяющий визуализировать структуру решения задачи Коши, а также оптимальные стратегии управления системой при заданных параметрах задачи и начальных значениях.

В связи с быстрым развитием в настоящее время медицинских и биологических технологий вопросы приложения результатов теории оптимального управления в медицине являются актуальными. Достоинством диссертации С.Ю. Коваленко, посвященной исследованию математических моделей лечения раковых и вирусных заболеваний, является то, что в них используются как классические методы теории оптимального управления, так и современные подходы, основанные на решении задачи Коши для уравнения Гамильтона—Якоби—Беллмана с помощью аппарата классических и сингулярных характеристик.

В диссертации имеются незначительные неточности и опечатки. Так, на стр. 31 используется параметр k_1 , смысл которого неясен (возможно, имелся в виду уровень вирусной активности k); на стр. 33 использован символ d_q вместо символа d_g и т.п. Отмеченные редакционные недочеты не влияют на достоверность и новизну полученных результатов.

Основные результаты работы приведены с полными доказательствами и

являются обоснованными. Результаты работы хорошо проиллюстрированы.

Считаю, что диссертация «Выбор стратегий терапии в математических моделях взаимодействия лекарства с клетками и вирусами» удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 05.13.18 – математическое моделирование, численные методы и комплексы программ, а С.Ю. Коваленко заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук.

Научный сотрудник отдела динамических систем
ИММ УрО РАН

кандидат физико-математических наук

тел: +7(343)362-81-76

e-mail: tokmantsev@imm.uran.ru

 /Т.Б. Токманцев/

«11» апреля 2014 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт математики и механики им. Н.Н.Красовского
Уральского отделения Российской академии наук (ИММ УрО РАН)
620990, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 16.
тел: +7 (343) 374-83-32

Подпись Т.Б. Токманцева

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ИММ УрО РАН
кандидат физико-математических наук



 /О.Н. Ульянов/