

УДК: 519.8

Задача выживаемости в распределенной математической модели терапии глиомы

С. Ю. Коваленко^{1,a}, А. С. Братусь^{2,b}

¹Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России,
Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

²Московский государственный университет,
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, стр. 526, 2-й уч.к., ВМиК

E-mail: ^azaylanka@gmail.com, ^bapplmath1miit@yandex.ru

*Получено 15 сентября 2013 г.,
после доработки 24 октября 2013 г.*

В работе предложена распределенная математическая модель терапии глиомы, поставлена задача выживаемости, которую можно рассматривать как частный случай задачи оптимального управления. Найдены периодические режимы для соответствующей сосредоточенной задачи, также найдены периодические режимы в распределенной задаче. Предложен алгоритм поиска циклических режимов, приведены примеры результатов моделирования.

Ключевые слова: задача выживаемости, глиома, циклический режим терапии

The Task of Search Viable Therapy Strategy for a Mathematical Spatial Cancer Model

S. Yu. Kovalenko¹, A. S. Bratus²

¹*Federal Science and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, 28 Orehovuy boulevard,
Moscow, 115682, Russia*

²*Moscow State University, Leninskie goru 1/526, Moscow, 119991, Russia*

Abstract. — This paper is devoted to the analysis of the partial mathematical model describing the process of growth and spread of malignant and normal cells under the influence of chemotherapy. We found the periodic therapy regime, conditions the existence of this regime and suggest the search algorithm of this regime. This paper also includes the examples of simulation and the set of parameter values.

Keywords: viable task, glioma, periodic therapy regime

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. 749–765 (Russian).

Введение

Глиомы составляют около половины диагностируемых первичных опухолей мозга. Астроцитомы, развивающиеся в результате патологического деления клеток глии, являются наиболее распространенными видами глиом. Они подразделяются на несколько категорий: собственно астроцитомы (наименее агрессивные), анапластические астроцитомы (промежуточная стадия) и глиобластомы (наиболее агрессивные). Степень опухоли указывает на уровень злокачественности и основывается на уровне нарушения функционирования и формы клеток, наблюдаемом под микроскопом. Обнаружение опухоли сейчас производят методами компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. К сожалению, часто после обнаружения опухоли врачам остается слишком мало времени для того, чтобы излечить это заболевание. Существуют различные методы лечения глиом. Это химиотерапия, радиационная терапия и хирургическое вмешательство. Даже при обширном хирургическом удалении ткани за пределами хорошо видимой границы опухоли происходит регенерация на краю области резекции. Экспериментаторы и теоретики уверены, что за регенерацию опухоли после хирургической операции ответственны клетки, заселившие удаленные участки нервной системы. К химио- и радиотерапии с течением времени клетки опухоли могут приобретать свойство резистентности.

Тем не менее изучение математических моделей, позволяющих прогнозировать развитие болезни под воздействием лекарства, а также позволяющих выбрать оптимальный режим лечения, является весьма востребованным.

Перечислим особенности развития глиом, которые повторяются в опытах, в клинике, используются при построении математических моделей:

1. Подвижность раковых клеток в серой и белой областях мозга различны. Серое вещество состоит из тел нейронов и глиальных клеток, контролирующей активность мозга. Например, кора мозга представляет собой оболочку, состоящую из серого вещества. Белое вещество представляет собой миелиновые отростки аксонов нейронов, расположенных во внутренних областях мозга в виде тяжей. Согласно оценкам параметров [Shilbergeld, Chicoine, 1997], экспериментальные результаты говорят о том, что коэффициент диффузии в белом веществе в 2–100 раз больше, чем в сером.
2. Глиомы чрезвычайно инвазивны, то есть проникают в окружающие ткани так, что часто бывает невозможно провести четкую границу между областью поражения раком и областью, пока не потревоженной. Регенерация на краю области резекции всегда в конечном итоге приводит к летальному исходу [Matsukado, McCarthy, Kernohan, 1961]. Эксперименты показывают [Shilbergeld, Chicoine, 1997], что через семь дней после имплантации опухоли в мозг крысы клетки глиомы можно было обнаружить по всей нервной системе. Это говорит о высокой степени диффузности глиом.
3. Глиомы часто бывают гетерогенными опухолями. Химиотерапия убивает клетки, подверженные ее влиянию, но не может повлиять на клетки, устойчивые к этому виду терапии. Последнее означает, что когда один тип клеток, подверженный лечению, вымирает, другой получает возможность доминировать.

Следует отметить, что в силу сложности решения задач управления множество математических моделей, в которых решение может быть получено с помощью аналитических методов, ограниченно достаточно простыми моделями небольшой размерности [Братусь, Чумерина, 2008]. Ситуация еще более усложняется в случае распределенных (пространственных) моделей, так как эти задачи не попадают в классы изученных моделей управления распределенных систем [Аввакумов, Киселев, Орлов, 1995], [Аввакумов, Киселев, 2006], [Фурсиков, 1999].

В примерах монографий [Murray, Vol. 2, 2002] и ряде других работ [Swanson, Alvord, Murray, 2003] рассматриваются математические модели терапевтического воздействия на больные клетки с целью минимизации их суммарного количества. При этом в некоторых из них не рассматривается динамика изменения терапевтического средства, а эффект терапии описывается прямым включением дополнительных слагаемых в уравнения, описывающие динамику численности клеток.

В данной работе рассматривается распределенная математическая модель терапии глиомы. В модель включено описание динамики числа больных и здоровых клеток, а также отдельное уравнение для описания динамики количества терапевтического средства, используемого в процессе терапии. Задана область Ω в фазовом пространстве, ограниченная сверху по количеству больных клеток и снизу по количеству здоровых клеток. Предполагается, что фазовая точка в начальный момент времени находится внутри области Ω . Выход фазовой точки за пределы этой области является недопустимым. Далее область Ω будем называть областью выживаемости. Пусть T_Ω — время выхода фазовой точки на границу области Ω .

В работе определяется множество допустимых стратегий лечения и ставится следующая задача: найти такую стратегию терапии из множества допустимых стратегий, при реализации которой значения фазовых переменных остаются внутри области Ω в течение максимально возможного времени.

Особый интерес представляют циклические режимы терапии, состоящие из двух фаз: периода активной терапии и периода релаксации, в результате воздействия которых фазовая траектория системы представляет замкнутую траекторию, целиком содержащуюся в области Ω .

Постановка задачи

Пусть $c(x, t)$ и $n(x, t)$ — плотности в точке $x \in D$, $D \subset \mathbb{R}^2$, в момент времени t раковых клеток и здоровых клеток соответственно, $h(x, t)$ — концентрация лекарственного средства в точке $x \in D$ в момент времени t . Рассмотрим следующую начально-краевую задачу:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c(x, t)}{\partial t} &= f_1(c(x, t)) + \nabla(d_c(x)\nabla c(x, t)) - k_1 c(x, t)G(h), \\ \frac{\partial n(x, t)}{\partial t} &= f_2(n(x, t)) + d_n \Delta n(x, t) - k_2 n(x, t)G(h) - l_1 F(c, n), \\ \frac{\partial h(x, t)}{\partial t} &= -\gamma h(x, t) + d_h \Delta h(x, t) + u(t). \end{aligned} \quad (1)$$

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

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

Коэффициент диффузии зависит от пространственной переменной x :

$$d_c(x) = \begin{cases} d_g, & \text{если } x \text{ лежит в серой области,} \\ d_w, & \text{если } x \text{ лежит в белой области.} \end{cases}$$

Таким образом, в модели учитывается первое свойство глиом из перечисленных ранее. Функции $f_1(c(x, t))$ и $f_2(n(x, t))$ задают закон пролиферации (размножения) больных и здоровых клеток. В данной работе мы используем закон Гомперца (логарифмический)

$$f_i(v) = \rho_i v (1 - \beta_i \ln v), \quad v \geq 0$$

по следующей причине: для закона Гомперца изменение скорости роста при $\nu = 0$ является бесконечной, то есть при моделировании оказывается достаточно большой, чтобы описать стремительный рост таких инвазивных опухолей, какими являются глиомы. Кроме того закон Гомперца демонстрирует свойство насыщения, то есть конечного предела при $\nu \rightarrow \infty$.

Предполагается также, что $c(x, t) \geq 1$, $n(x, t) \geq 1$ для любого $x \in D$. Это позволяет учесть второе характеристическое свойство глиом.

Монотонно возрастающая функция $G(h)$ описывает влияние концентрации терапевтического средства на рост клеток (функция терапии). Далее полагаем, что эта функция определена следующим образом:

$$G(h) = \frac{h}{a_0 + h}, \quad a_0 > 0, \quad a_0 - \text{константа.}$$

Функция $F(c, n)$ описывает эффект влияния концентрации больных клеток на популяцию здоровых клеток. Полагаем, что

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

γ и d_h — коэффициенты диссипации и диффузии лекарства, $u(t)$ — функция управления, характеризующая изменение концентрации лекарственного средства в точке $x \in D$ за единицу времени. Далее полагаем, что

$$0 \leq u \leq q, \quad q > 0, \quad q - \text{константа.} \quad (3)$$

Управление не зависит от пространственной переменной, то есть является равномерно распределенным по пространству. Среди множества управляющих функций, удовлетворяющих ограничению (3), выделим класс периодических функций с периодом T :

$$u(t) = \begin{cases} q, & Tk \leq t \leq Tk + \tau_1; \\ 0, & Tk + \tau_1 \leq t \leq Tk + \tau_1 + \tau_2 = T(k + 1), \quad k \in \mathbb{N}. \end{cases} \quad (4)$$

Кроме того, зададим ограничение на суммарное количество используемого терапевтического средства:

$$\int_0^{T_\Omega} \int_D h(x, t) dx dt \leq Q, \quad (5)$$

здесь Q — параметр.

Определим множество допустимых управлений Π : управление $u(t)$ является допустимым программным управлением, если оно удовлетворяет условиям (3), (4), (5).

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

$$\int_D \ln n(x, t) dx \geq n^*; \quad \int_D \ln c(x, t) dx \leq c^*, \quad (6)$$

здесь n^* , c^* — заранее заданные величины.

Как уже отмечалось ранее, особый интерес вызывают те простые стратегии терапии, периодическое применение которых обеспечивает существование цикла внутри области выживаемости Ω .

Рассмотрим следующую задачу: среди всех управляющих функций из класса Π найти такую, при которой время T_Ω попадания фазовой траектории (c, n, h) на границу области выживаемости Ω будет максимальным:

$$T_\Omega \rightarrow \max.$$

Для дальнейшего аналитического исследования нам будет удобно ввести логарифмическую замену переменных. В рамках возможных значений величин $\ln c(x, t)$, $\ln n(x, t)$, $\int_D \ln n(x, t) dx$, $\int_D \ln c(x, t) dx$ для численного моделирования такой замены достаточно, поскольку разброс значений не оказывается слишком большим. Мы не производим обезразмеривание величин также потому, что ориентируемся на экспериментальные данные, такие как средняя продолжительность жизни пациента, динамика размера опухоли, предельные допустимые количества больных и здоровых клеток, полученные из клинических исследований.

Анализ фазового портрета сосредоточенной модели

Сначала исследуем динамику модели без учета пространственного явления диффузии.

Устойчивость неподвижных точек

Пусть $c(t)$ — количество раковых клеток, $n(t)$ — количество здоровых клеток, $h(t)$ — количество лекарства. Рассмотрим сосредоточенную модель, подобную системе (1), но без диффузионных членов:

$$\begin{cases} \frac{dc(t)}{dt} = \rho_1 c(t)(1 - \beta_1 \ln c(t)) - k_1 c(t) \frac{h(t)}{1 + h(t)}, \\ \frac{dn(t)}{dt} = \rho_2 n(t)(1 - \beta_2 \ln n(t)) - k_2 n(t) \frac{h(t)}{1 + h(t)} - l_1 \frac{c(t)n(t)}{l_2 + n(t)}, \\ \frac{dh(t)}{dt} = -\gamma h(t) + u(t). \end{cases} \quad (7)$$

Разделим первое и второе уравнение системы на c и n соответственно, обозначим $C(t) = \ln c(t)$, $N(t) = \ln n(t)$ и перепишем систему (7) в следующем виде:

$$\begin{cases} \frac{dC(t)}{dt} = \rho_1(1 - \beta_1 C(t)) - k_1 \frac{h(t)}{1 + h(t)}, \\ \frac{dN(t)}{dt} = \rho_2(1 - \beta_2 N(t)) - k_2 \frac{h(t)}{1 + h(t)} - l_1 \frac{e^{C(t)}}{l_2 + e^{C(t)}}, \\ \frac{dh(t)}{dt} = -\gamma h(t) + u(t). \end{cases} \quad (8)$$

Еще упростим модель, положив $l_1 = 0$:

$$\begin{cases} \frac{dC(t)}{dt} = \rho_1(1 - \beta_1 C(t)) - k_1 \frac{h(t)}{1 + h(t)}, \\ \frac{dN(t)}{dt} = \rho_2(1 - \beta_2 N(t)) - k_2 \frac{h(t)}{1 + h(t)}, \\ \frac{dh(t)}{dt} = -\gamma h(t) + u(t). \end{cases} \quad (9)$$

Область выживаемости Ω определим следующим образом:

$$N(t) = \ln(n(t)) \geq N^*; C(t) = \ln(c(t)) \leq C^*. \quad (10)$$

Класс допустимых управлений Π остается неизменным за исключением условия (5):

$$\int_0^{T_\Omega} h(x, t) dt \leq Q. \quad (11)$$

При постоянном управлении $u(t) = q$ существует только одна неподвижная точка систем (8), (9) $A_q : (h^*, x^*, y^*)$ и она устойчива. Для системы (9) координаты неподвижной точки выглядят следующим образом:

$$h^* = \frac{q}{\gamma}, \quad x^* = \frac{1}{\beta_1} - \frac{k_1}{\beta_1} \frac{q}{\gamma + q}, \quad y^* = \frac{1}{\beta_2} - \frac{k_2}{\beta_2} \frac{q}{\gamma + q}.$$

Для неподвижной точки системы (8) изменится только координата y^* :

$$y^* = \frac{1}{\beta_2} - \frac{k_2}{\beta_2} \frac{q}{\gamma + q} - l_1 \frac{e^{x^*}}{l_2 + e^{x^*}}.$$

Матрица Якоби обеих систем выглядит следующим образом:

$$J = \begin{pmatrix} -\rho_1 \beta_1 & 0 & -k_1 f_1(h^*) \\ -l_1 f_2(x^*) & -\rho_2 \beta_2 & -k_2 f_1(h^*) \\ 0 & 0 & -\gamma \end{pmatrix}.$$

Таким образом, все три собственных числа всегда будут отрицательными, а значит неподвижные точки устойчивыми:

$$\lambda_1 = -\rho_1 \beta_1, \quad \lambda_2 = -\rho_2 \beta_2, \quad \lambda_3 = -\gamma.$$

Рассмотрим неподвижную точку A_1 при $u(t) = 0$, и неподвижную точку A_2 при $u(t) = q$. Периодические режимы очевидно возможны, если область выживаемости включает в себя обе неподвижные точки и получается подойти достаточно близко к этим точкам (время лечения τ_1 является разрешенным с медицинской точки зрения). Но если $A_1 \in \Omega$, задача теряет смысл, поскольку $T_\Omega = \infty$ и решение очевидно: $u(t) = 0$. Если же область выживаемости не включает в себя неподвижную точку пассивного управления, лечение становится необходимым.

Менять режим прямо на границе не всегда будет возможно, поскольку скорость переменной, по которой происходит нарушение границы области выживаемости, может не поменять знак сразу. Рассмотрим систему (9), для C и N определим, где в пространстве происходит смена знака производных по времени.

Кривые, определенные условиями $\frac{dC}{dt} = 0$, $\frac{dN}{dt} = 0$, представляют собой гиперболы, над которыми лежит область положительной производной, под — отрицательной, нас интересует только положительный ортанд:

$$h(C) = -1 + \frac{k_1}{\rho_1 \beta_1} \frac{1}{\frac{k_1 - \rho_1}{\rho_1 \beta_1} + C},$$

$$h(N) = -1 + \frac{k_2}{\rho_2 \beta_2} \frac{1}{\frac{k_2 - \rho_2}{\rho_2 \beta_2} + N}.$$

Для системы (8) изменится уравнение второй кривой:

$$h(N) = -1 + \frac{k_2}{\rho_2 \beta_2} \frac{1}{\frac{k_2 - \rho_2}{\rho_2 \beta_2} + \frac{l_1}{\rho_2 \beta_2} \frac{e^C}{l_2 + e^C} + N},$$

но дополнительное слагаемое в знаменателе $\frac{l_1}{\rho_2 \beta_2} \frac{e^C}{l_2 + e^C} \leq \frac{l_1}{\rho_2 \beta_2}$ не изменяет фазовый портрет системы, в зависимости от координаты x немного сдвигая гиперболу. Поэтому далее ради ясности рисунков и простоты вычислений будем рассматривать систему (9). Для системы (8) с небольшими поправками все дальнейшие расчеты и алгоритмы применимы.

Инерция системы при переключении управления. Границы переключения управления

На рисунке 1 для первого и второго уравнения системы (9) изображены участки гипербол $h(C)$, $h(N)$, на которых $\frac{dC}{dt} = 0$, $\frac{dN}{dt} = 0$ соответственно. Назовем эти кривые l_C , l_N соответственно. Вертикальной линией показана возможная граница области выживаемости. Для раковых клеток $C(t)$ область лежит левее границы, для здоровых клеток $N(t)$ область лежит правее границы. Назовем границы Γ_C , Γ_N соответственно.

Инерцией здоровых клеток будем называть ситуацию, которая наблюдается, когда при переключении управления с активного ($u = q > 0$) на пассивное ($u = 0$) скорость изменения количественной величины здоровых клеток $N(t)$ продолжает уменьшаться. Аналогично инерцией больных клеток будем называть ситуацию, которая наблюдается, когда при переключении управления с пассивного ($u = 0$) на активное ($u = q > 0$) скорость изменения количественной величины больных клеток $C(t)$ продолжает увеличиваться.

Как видно из рисунка 1, если при приближении к границе Γ_C фазовая точка будет находиться выше кривой l_C , то инерции больных клеток не будет. Также не будет инерции здоровых клеток, если при приближении к границе Γ_N фазовая точка будет находиться ниже кривой l_N . Если же не выполняются эти условия, необходимо найти истинный момент переключения управления. На рисунке 1 кривые пересечения границ Γ_C , Γ_N с поверхностями l_C , l_N названы соответственно F_C , F_N (в проекциях рисунка они выглядят, как точки).

Какая траектория с максимальным управлением ($u = q$) ведет фазовую точку к цели F_C и какая траектория с минимальным управлением ($u = 0$) ведет фазовую точку к цели F_N ? Эти траектории находятся численно запуском системы в обратном времени из точек кривых F_C и F_N — найденные траектории образуют поверхности, обозначенные на рисунке 1 как ξ_C , ξ_N .

Итак, ξ_N — поверхность, состоящая из траекторий с $u = 0$, которые касаются границы Γ_N . Все траектории, расположенные под ней с $u = 0$, не пересекают Γ_N . Траектории, расположенные под ней с $u = q$, пересекают ξ_N , при этом необходимо поменять управление на $u = 0$. Область пространства, заключенную между поверхностями Γ_N и ξ_N , обозначим как S_N . Траектории, расположенные над ξ_N , в любом случае нарушают ограничение на здоровые клетки, таким образом, область пространства, расположенная над ξ_N , является недопустимой: фазовая точка, оказавшись в ней, обязательно покинет область выживаемости.

Аналогично, ξ_C — поверхность, состоящая из траекторий с $u = q$, которые касаются границы Γ_C . Траектории, расположенные над ней с $u = q$, не пересекают Γ_C . Траектории, расположенные под ней с $u = 0$, пересекают ξ_C , при этом необходимо поменять управление на $u = q$. Область пространства, заключенную между поверхностями Γ_C и ξ_C , обозначим как S_C . Все траектории, расположенные под ξ_C , в любом случае нарушают ограничение на больные клетки, таким образом, область пространства, расположенная под ξ_C , является недопустимой: фазовая точка, оказавшись в ней, обязательно покинет область выживаемости.

Таким образом, граница переключения с пассивного управления на активное состоит из поверхности ξ_C , кривой F_C и границы Γ_C , расположенной над F_C — обозначим ее как S_q .

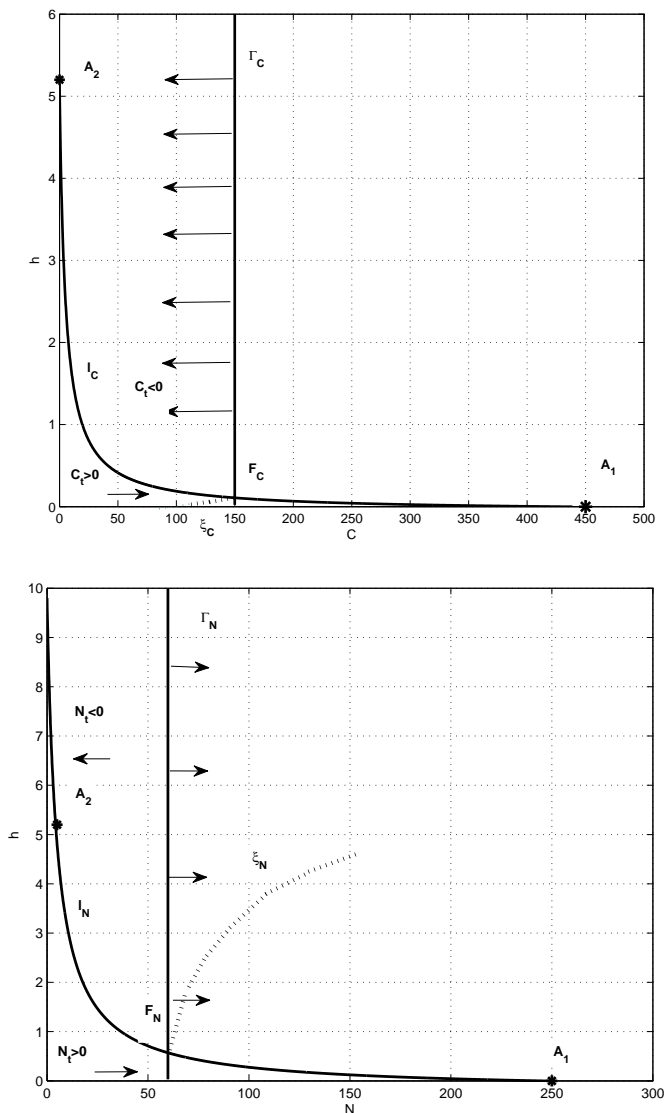


Рис. 1. Пусть: $k_1 > \rho_1, k_2 > \rho_2$. Вертикальная линия — граница области выживаемости: Γ_C и Γ_N . Для раковых клеток $C(t)$ область выживаемости лежит левее границы, для здоровых клеток $N(t)$ — правее границы. $l_C = C, N, h : \frac{dC}{dt} = 0, l_N = C, N, h : \frac{dN}{dt} = 0$. A_1 — неподвижная точка системы, при $u = 0$; A_2 — неподвижная точка системы, при $u = q$. $F_C = l_C \cap \Gamma_C$; $F_N = l_N \cap \Gamma_N$. Граница переключения с пассивного управления на активное $S_q = \{C, N, h : \xi_C \cup F_C \cup (\{C, N, h : \frac{dC}{dt} < 0\} \cap \Gamma_C)\}$. Граница переключения с активного управления на пассивное $S_0 = \{C, N, h : \xi_N \cup F_N \cup (\{C, N, h : \frac{dN}{dt} > 0\} \cap \Gamma_N)\}$

Граница переключения с активного управления на пассивное состоит из поверхности ξ_N , кривой F_N и границы Γ_N , расположенной под F_N , — обозначим ее как S_0 .

Стратегия, которая позволяет оставаться фазовой точке в области выживаемости описывается следующим образом:

$$\begin{aligned}
 u &= q, \text{ если } x \in S_q, \\
 u &= 0, \text{ если } x \in S_0, \\
 u &\text{ — любое, если } x \in D \setminus (S_0 \cup S_q).
 \end{aligned}
 \tag{12}$$

Если свести количество переключений к минимуму, получится следующая стратегия:

$$\begin{aligned} u &= q, & \text{если } x \in S_q \cup S_C, \\ u &= 0, & \text{если } x \in S_0 \cup S_N. \end{aligned} \quad (13)$$

Возможна или нет такая стратегия, зависит от того, как располагаются относительно друг другу поверхности и полупространства. От этого же зависит, позволит ли указанная стратегия получить устойчивый цикл. В случае, когда цикл существует в области выживаемости, стратегия (13) демонстрирует устойчивый относительно сдвигов начальной точки цикл. В противном случае время нахождения фазовой точки в области выживаемости будет ограничено.

Простые оптимальные стратегии управления для сосредоточенной системы

Итак, рассмотрим случай, когда область выживаемости не включает в себя неподвижную точку пассивного управления A_1 , тогда задача распадается на два случая:

1. Задача с одним ограничением: $A_2 \in \Omega$, $A_1 \notin \Omega$.
2. Задача с двумя ограничениями: $A_2 \notin \Omega$, $A_1 \notin \Omega$.

Задача с одним ограничением

Поскольку в окрестность точки A_2 можно попасть только при постоянном максимально возможном управлении $u = q$, случай, когда $A_2 \in \Omega$, означает, что сколько бы лекарства не было использовано, ограничение на количество здоровых клеток никогда нарушено не будет. В связи с этим уравнение на здоровые клетки можно не рассматривать, поскольку остальные уравнения системы не зависят от него.

Задача для первого случая поставим следующим образом.

Для системы

$$\begin{cases} \frac{dC(t)}{dt} = \rho_1(1 - \beta_1 C(t)) - k_1 \frac{h(t)}{1 + h(t)}, \\ \frac{dh(t)}{dt} = -\gamma h(t) + u(t), \end{cases} \quad (14)$$

заданы фазовые ограничения: $C(t) < C^*$.

Необходимо найти такие циклические режимы управления из множества Π , чтобы максимизировать время нахождения фазовой точки в области выживаемости:

$$T_\Omega \longrightarrow \max.$$

Перейдем к безразмерным величинам, поделив обе части первого уравнения на $C(t_0)k_1$, обе части второго уравнения на $h(t_0)\gamma$. Переобозначим переменные: $C(t) := \frac{C(t)}{k_1 C(t_0)}$, $\rho_1 := \frac{\rho}{k_1 C(t_0)}$, $\beta_1 := \frac{\beta_1 \rho_1}{k_1}$, $a := \frac{1}{h(t_0)}$, $h(t) := \frac{g(t)}{\gamma q}$, $C^* := \frac{C^*}{k_1 C(t_0)}$, $u(t) := \frac{u(t)}{\gamma q}$. Получим систему:

$$\begin{cases} \frac{dC(t)}{dt} = \rho_1 - \beta_1 C(t) - \frac{h(t)}{a + h(t)}, \\ \frac{dh(t)}{dt} = -h(t) + u(t), \end{cases} \quad (15)$$

Начальную точку определим на границе S_q , которая задает зависимость между $C_0 = C(0)$ и $h_0 = h(0)$. По условиям задачи после применения лекарства $u = q$ в течение времени τ_1 ,

координаты фазовой точки становятся $C_1 = C(\tau_1)$ и $h_1 = h(\tau_1)$. Затем по прошествии времени τ_2 , в течение которого лечения не происходит ($u = 0$), фазовая точка должна вернуться в прежнее положение: $C_2 = C(\tau_1 + \tau_2) = C_0$ или по крайней мере в точку $C_2 < C_0$ одновременно с $h_2 = h(\tau_1 + \tau_2) = h_0$.

Итак, требуется найти такие q , τ_1 , τ_2 , C_0 , h_0 , чтобы

1. выполнялось условие квазипериодичности: $C_2 \leq C_0$, $h_2 = h_0$;
2. выполнялось условие минимизации критерия: $\int_0^{\tau_1} h(t) dt + \int_{\tau_1}^{\tau_2} h(t) dt \rightarrow \min$.

Выполнить указанные условия возможно только в случае существования цикла внутри области выживаемости. Алгоритм 1, приведенный в приложении, рассматривает также траектории, периодичные только по h , с уменьшением переменной C . Таким образом, время T_Ω оказывается ограниченным благодаря условию минимизации критерия. Когда интегральное ограничение на используемое лекарство Q (5) достаточно большое, а ограничение на разовую дозу q (3) достаточно маленькое, что соответствует реальным значениям параметров, именно такая стратегия будет давать максимальное время выживаемости, что показывает численное моделирование.

Для моделирования была использована система (15). Алгоритм 1 (см. приложение) позволил получить следующий результат: $\tau_1 = 0.3660$, $\tau_2 = 1.5617$, $q = 0.1$, $H = 0.0085$, $h_0 = h_2 = 0.0494$, $C_0 = 6.0000$, $C_2 = 5.9974$.

Иллюстрацией к полученным данным является рисунок 2.

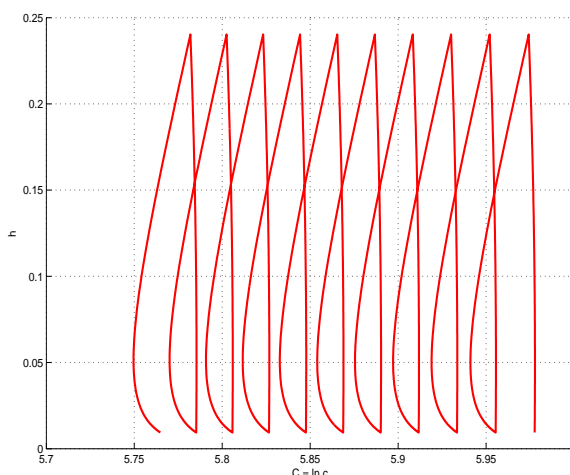


Рис. 2. Почти периодический режим с небольшим улучшением по координате $C = \ln c$. Граница допустимой области проходит по $C = 6$. В этом случае за цикл набирается $H = 0.0085$. Параметры лечения: $q = 0.1$, $\tau_1 = 0.3660$, $\tau_2 = 1.5617$

Задача с двумя ограничениями

Задача для второго случая формулируется следующим образом.

Для системы

$$\begin{cases} \frac{dC(t)}{dt} = \rho_1(1 - \beta_1 C(t)) - k_1 \frac{h(t)}{1 + h(t)}, \\ \frac{dN(t)}{dt} = \rho_2(1 - \beta_2 N(t)) - k_2 \frac{h(t)}{1 + h(t)}, \\ \frac{dh(t)}{dt} = -\gamma h(t) + u(t). \end{cases} \quad (16)$$

заданы фазовые ограничения:

$$C(t) < C^*,$$

$$N(t) > N^*.$$

Необходимо найти такие периодические режимы управления из множества Π , чтобы максимизировать время нахождения фазовой точки в области выживаемости:

$$T_\Omega \longrightarrow \max.$$

Перейдем к безразмерным величинам, поделив обе части первого уравнения на $C(t_0)k_1$, обе части второго уравнения на $N(t_0)k_2$, обе части третьего уравнения на $h(t_0)\gamma$. Переобозначим переменные: $C(t) := \frac{C(t)}{k_1 C(t_0)}$, $\rho_1 := \frac{\rho}{k_1 C(t_0)}$, $\beta_1 := \frac{\beta_1 \rho_1}{k_1}$, $N(t) := \frac{N(t)}{k_2 N(t_0)}$, $\rho_2 := \frac{\rho}{k_2 N(t_0)}$, $\beta_2 := \frac{\beta_2 \rho_2}{k_2}$, $a := \frac{1}{h(t_0)}$, $h(t) := \frac{g(t)}{\gamma q}$, $C^* := \frac{C^*}{k_1 C(t_0)}$, $N^* := \frac{N^*}{k_2 N(t_0)}$, $u(t) := \frac{u(t)}{\gamma q}$. Получим систему

$$\begin{cases} \frac{dC(t)}{dt} = \rho_1 - \beta_1 C(t) - \frac{h(t)}{a + h(t)}, \\ \frac{dN(t)}{dt} = \rho_2 - \beta_2 N(t) - \frac{h(t)}{a + h(t)}, \\ \frac{dh(t)}{dt} = -h(t) + u(t), \end{cases} \quad (17)$$

Начальную точку определим на границе S_q , которая задает зависимость между $C_0 = C(0)$ и $h_0 = h(0)$. По условиям задачи после применения лекарства $u = q$ в течение времени τ_1 , координаты фазовой точки становятся $C_1 = C(\tau_1)$, $h_1 = h(\tau_1)$ и $N_1 = N(\tau_1)$.

Пусть $(C_1, N_1, h_1) \in S_q$.

Затем по прошествии времени τ_2 , в течение которого лечения не происходит ($u = 0$), фазовая точка должна вернуться в прежнее положение: $C_2 = C(\tau_1 + \tau_2) = C_0$ или по крайней мере в точку $C_2 < C_0$ одновременно с $h_2 = h(\tau_1 + \tau_2) = h_0$ и с $N_2 = h(\tau_1 + \tau_2) = N_0$.

Итак, требуется найти такие $q, \tau_1, \tau_2, C_0, h_0, N_0$, чтобы

1. выполнялось условие на левой границе: $(C_1, N_1, h_1) \in S_0$,
2. выполнялось условие на правой границе: $(C_0, N_0, h_0) \in S_q$,
3. выполнялось условие квазипериодичности: $C_2 \leq C_0$, $h_2 = h_0$, $N_2 = N_0$,
4. выполнялось условие минимизации критерия: $\int_0^{\tau_1} h(t) dt + \int_{\tau_1}^{\tau_2} h(t) dt \longrightarrow \min.$

Аналогично первому случаю выполнить все указанные условия оказывается возможным только в случае существования цикла внутри области выживаемости. Алгоритм 2, приведенный в приложении, рассматривает также траектории, периодичные только по h и N , с уменьшением переменной N . Таким образом, время T_Ω оказывается ограниченным благодаря условию минимизации критерия. Когда интегральное ограничение на лекарство Q (5) достаточно большое, а ограничение на разовую дозу q (3) достаточно маленькое, что соответствует реальным значениям параметров, именно такая стратегия будет давать максимальное время выживаемости, что показывает численное моделирование.

На интервале $q = [0.1, 1]$ алгоритм 2 (см. приложение) позволил получить следующий результат: $\tau_1 = 3.4$, $\tau_2 = 12$, $q = 0.07$, $H = 0.0424$, $h_0 = h_2 = 0.005$, $C_0 = 5.985$, $C_2 = 5.984$, $N_0 = N_2 = 4.12$.

Иллюстрацией к этим данным является рисунок 3.

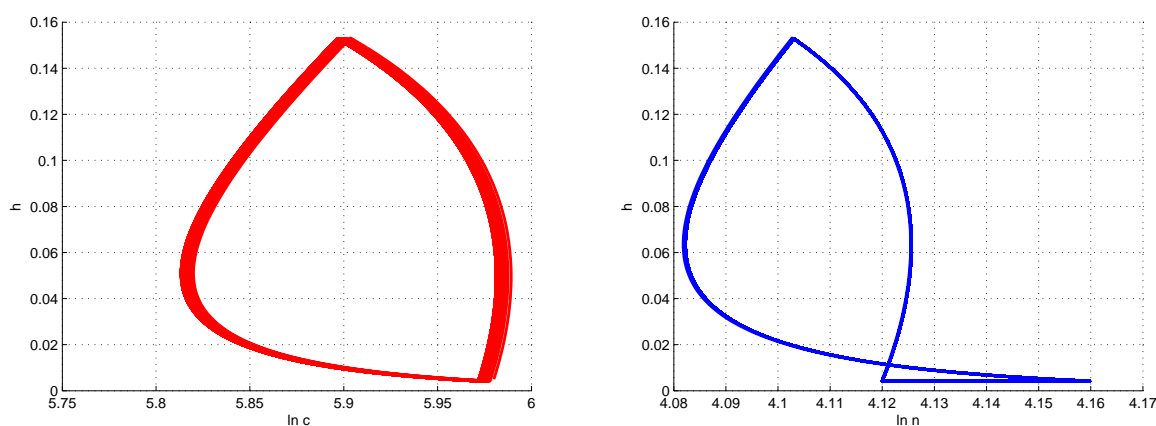


Рис. 3. Почти периодический режим с небольшим улучшением по координате $C = \ln c$. Граница допустимой области проходит по $\bar{c} = 6$, $\bar{n} = 4$. В этом случае за цикл набирается $H = 0.0430$, параметры лечения: $q = 0.071$, $\tau_1 = 3.4$, $\tau_2 = 12$. Если ограничить общее количество лекарства как $H = 1$, количество циклов в области выживаемости составит 23

Простые оптимальные стратегии управления в распределенной системе

Положим в системе (1) $u(t) = u = const$. Неподвижная точка системы (7) A_u является неподвижной точкой системы (1). При этом, как показывают результаты моделирования и анализ собственных функций в пространстве Соболева $W_2^2(D)$, для системы (1) она оказывается асимптотически устойчивой.

Вопрос принципиальной возможности существования циклической траектории внутри области выживаемости решается с помощью обнаружения неподвижной точки A_u при $u = 0$ и неподвижной точки A_u при $u = q$.

Задаем любую начальную точку $(c(x, t_0) \leq 1, n(x, t_0) \leq 1, h(x, t_0) = 0)$, пересчитываем ее координаты в осях $\int_D \ln c(x, t) dx \times \int_D \ln n(x, t) dx \times h$. Просчитываем траекторию системы (1) с заданным заранее управлением $u = q$ до тех пор, пока за один шаг времени изменение положения фазовой точки не окажется меньше заранее выбранной небольшой величины ϵ . Полученную конечную точку траектории назовем F_q .

Далее от полученной точки F_q , продолжая численно интегрировать систему (1), строим траекторию, положив $u = 0$ до тех пор, пока за один шаг времени изменение положения фазовой точки не окажется меньше ϵ . Переключаем управление на $u = q$ — возвращаемся в ϵ -окрестность точки F_q .

Заметим, что этот процесс можно начинать от начальной точки при $u = 0$, аналогичным образом находить точку F_0 , и далее, переключая управление, следовать описанному алгоритму. В осях $\int_D \ln c(x,t) dx \times \int_D \ln n(x,t) dx$ получается периодическая траектория. Полученный цикл будем называть большим циклом. Если какая-то область, заключенная внутри построенного большого цикла, входит в область выживаемости Ω , то можно говорить о том, что с релейным управлением периодическая траектория существует в области выживаемости. То есть можно так подобрать времена переключения, чтобы фазовая точка не пересекала границы области Ω . Найденный таким образом цикл будем называть малым циклом.

На рисунке 4 слева изображен случай, когда большой цикл частично попадает в область выживаемости.

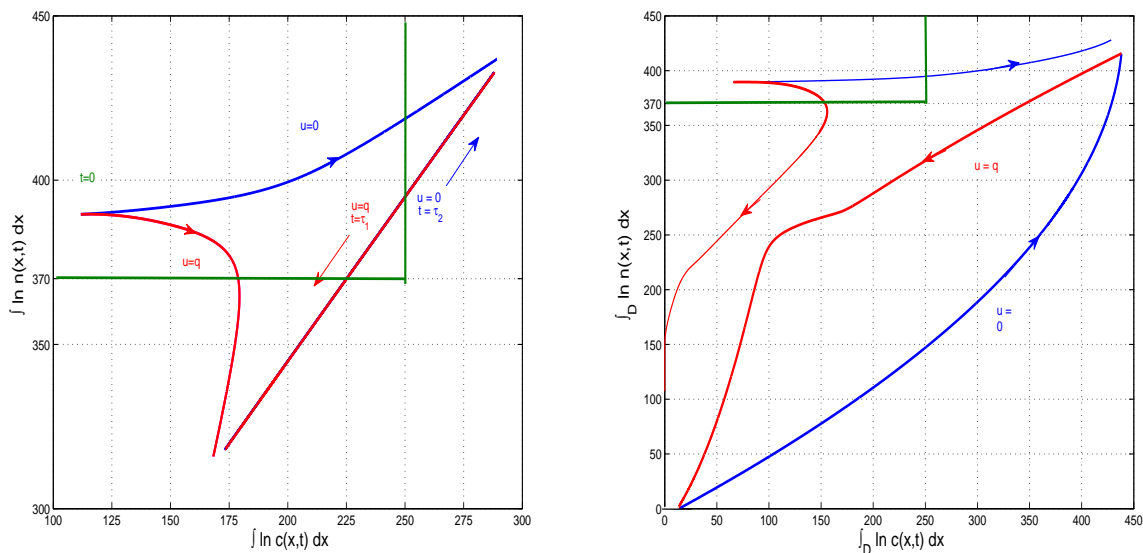


Рис. 4. Слева: большой цикл на рисунке слева в проекции на плоскость $\int_D \ln c dx \times \int_D \ln n dx$ выглядит как отрезок. На правом рисунке показан результат моделирования: $\tau_1 = 15$ дней, $\tau_2 = 110$ дней, $q = 0.008$. Границы области выживаемости: $c^* = 250$, $n^* = 370$. Справа: большой цикл не попадает в области выживаемости. Для нахождения оптимального соотношения в этом случае $\frac{\tau_2}{\tau_1}$ используется перебор

На рисунке 4 справа изображен случай, когда большой цикл лежит ниже области выживаемости, и управления, удерживающего фазовую точку в области выживаемости, не существует. В этом случае для подбора оптимальных значений $\frac{\tau_2}{\tau_1}$ должен использоваться перебор. Перебор значений $\frac{\tau_2}{\tau_1}$ осуществляется при фиксированном значении τ_1 .

Для моделирования системы (1) были использованы следующие значения параметров:

- параметр диффузии раковых клеток в серой области: $D_g = 1.3 \times 10^{-3}$ см²/день [Swanson, Alvord, Murray, 2003],
- параметр диффузии раковых клеток в белой области: $D_w = 5 \times 10^{-3}$ см²/день [Swanson, Alvord, Murray, 2003],

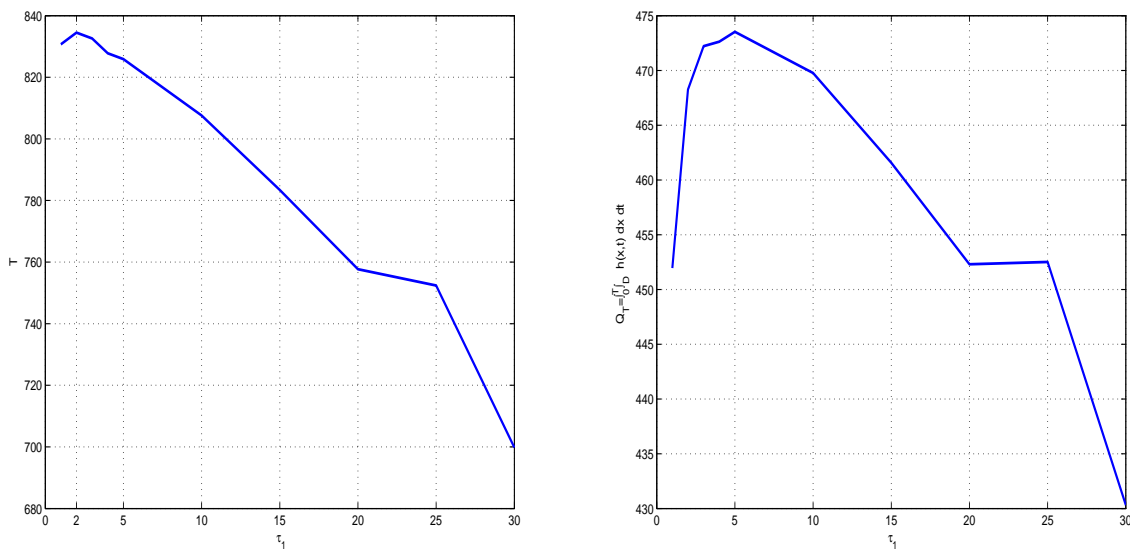


Рис. 5. Зависимость времени выживания T и расхода лекарства Q_T от τ_1 при условии, что $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$

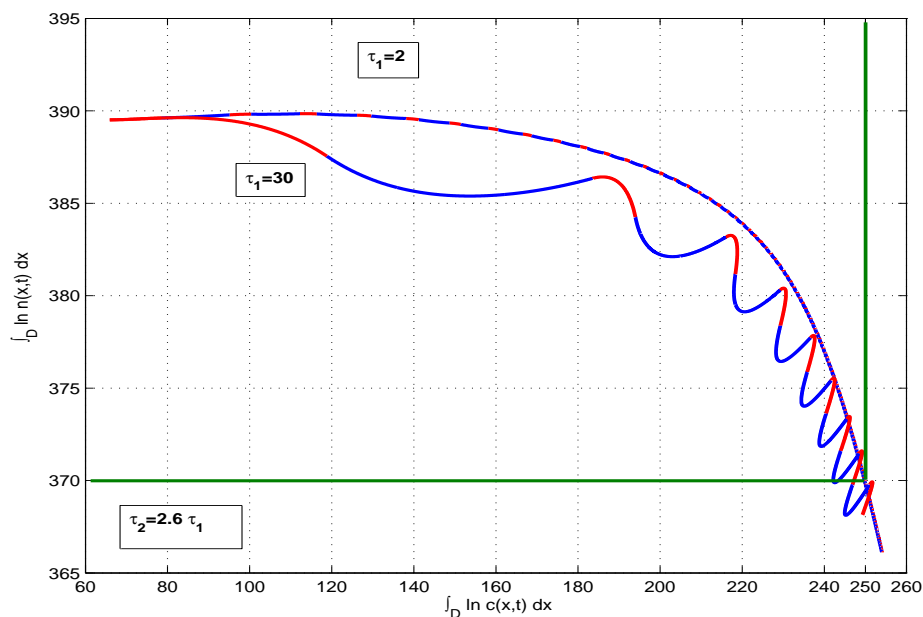


Рис. 6. Отношение $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$ по крайней мере на непродолжительном отрезке времени определяет характер траектории оси спирали без зависимости от абсолютных величин τ_1 и τ_2 . Здесь $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$. Траектории попадают в «угол» области Ω

- параметр диффузии здоровых клеток: $d_n = 1.0 \times 10^{-3}$ см²/день,
- параметр диффузии для лекарства: $d_h = 3.86 \times 10^{-3}$ см²/день,
- параметр пролиферации для раковых клеток: $\rho_1 = 1.2 \times 10^{-2}$ день⁻¹ [Murray, Vol. 2, 2002],

- параметр насыщения для раковых клеток: $\beta_1 = 8.19 \times 10^{-2}$ шт $^{-1}$ [Murray, Vol. 2, 2002],
- параметр пролиферации для здоровых клеток: $\rho_2 = 6 \times 10^{-3}$ день $^{-1}$,
- параметр насыщения для здоровых клеток: $\beta_2 = 8.69 \times 10^{-2}$ шт $^{-1}$,
- параметр лекарственного воздействия на здоровые клетки: $k_2 = 1.5 \times 10^{-1}$ день $^{-1}$ [Murray, Vol. 2, 2002],
- параметр лекарственного воздействия на больные клетки: $k_1 = 3.6 \times 10^{-1}$ день $^{-1}$ [Murray, Vol. 2, 2002],
- параметр конкуренции: $\alpha = 0.001$ день $^{-1}$,
- разовая доза: $q = 2 \times 10^{-3}$ мг/день,
- интегральное ограничение на лекарство: $Q = 500$ мг,
- время активного лечения: $\tau_1 = 30$ дней,
- площадь области: $S = 25$ см 2 .

С указанными значениями параметров и с границами $c^* = 250$, $n^* = 370$ оптимальное соотношение для времен лечения и релаксации найдено и равно: $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$. При этом траектория стремится в угол с координатами (c^*, n^*) . Отношение $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$ по крайней мере на непродолжительном отрезке времени определяет характер траектории оси спирали без зависимости от абсолютных величин τ_1 и τ_2 (см. рис. 6). Время пребывания фазовой точки в области выживания при этом равно $T \approx 700$. Расход лекарства при этом составил $Q_T = \int_0^T \int_D h(x, t) dx dt = 467.2 \leq 500$.

Зафиксируем отношение времен: $\tau_2 = \tau_1 \chi$, где $\chi = 2.6$. На рисунке 5 показано, как меняется время выживания T и расход лекарства Q_T при изменении τ_1 . Максимум времени выживания достигается при $\tau_1 = 2$ дня. При этом расход лекарства $Q_T \leq 500$.

Выводы

Из проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Для сосредоточенного аналога исходной распределенной системы по строгому приведенному в приложении алгоритму можно найти все неизвестные, необходимые для нахождения циклической траектории в области выживаемости. Ключевую роль в алгоритме играют изоклины системы.
2. Принципиальную возможность существования циклической траектории в области выживания можно определить на предварительном этапе исследования до основного моделирования системы. Ключевую роль в алгоритме играют неподвижные точки системы, которые являются устойчивыми, что существенно упрощает дальнейший анализ.
3. Соотношение $\frac{\tau_2}{\tau_1}$ определяет то, в какой окрестности области выживаемости будут нарушены ее границы. Самой выгодной областью нарушения границы признана окрестность угла области выживаемости. Тем не менее, на время выживания и на расход лекарства существенно влияют абсолютное значение τ_1 (при заданной фиксированной величине разовой дозы q).

Приложение

Алгоритм 1

Алгоритм 1 используется для решения задачи с одним ограничением.

Применим условие

$$\begin{aligned} h_0 &= h_2 = h_1 e^{-\gamma\tau_2}, \\ h_1 &= h_0 e^{-\gamma\tau_1} + \frac{q}{\gamma} (1 - e^{-\gamma\tau_1}), \end{aligned}$$

распишем минимизируемый критерий:

$$H(\tau_1, q) = \int_0^{\tau_1} h(t) dt + \int_{\tau_1}^{\tau_2} h(t) dt = (e^{-\gamma\tau_1} - 1)(e^{-\gamma\tau_1}(\gamma h_0 - q) + q) + q\gamma\tau_1.$$

Алгоритм нахождения траектории внутри области выживаемости:

1. С выбранным заранее шагом в цикле перебрать допустимые значения (C_0, h_0) , определяющие кривую S_q .
2. Для каждого значения (C_0, h_0) составить матрицу: $\bar{q} \times \bar{\tau}_1$, где \bar{q} — вектор возможных значений дозы лекарства, $\bar{\tau}_1$ — вектор возможных интервалов лечения, и для каждого значения матрицы посчитать $H(\tau_1, q)$ — получить матрицу $H(\bar{\tau}_1, \bar{q})$.
3. Далее, для каждого элемента матрицы $H(\bar{\tau}_1, \bar{q})$ посчитать соответствующее значение $\tau_2 = -\frac{1}{\gamma} \ln\left(\frac{h_0}{h_0 e^{-\gamma\tau_1} + \frac{q}{\gamma}(1 - e^{-\gamma\tau_1})}\right)$.
4. Также, зная $\tau_1, \tau_2, h_0, C_0, q$, для каждого элемента матрицы посчитать C_1, C_2 .
5. Выбрать те элементы матрицы, для которых по крайней мере $C_2 \leq C_0$.
6. Из оставшихся выбрать тот элемент матрицы $H(\bar{\tau}_1, \bar{q})$, который минимален. Ему соответствуют $\tau_1, \tau_2, h_0, C_0, q$. Они и являются решением задачи.

Получаемый режим не обязательно будет периодическим, а именно, по переменной, описывающей концентрацию раковых клеток, может наблюдаться улучшение. Он будет периодическим по переменной h .

Алгоритм 2

Алгоритм 2 используется для решения задачи с двумя ограничениями.

Выражение для функции цены остается таким же, что и в первом случае:

$$H(\tau_1, q) = \int_0^{\tau_1} h(t) dt + \int_{\tau_1}^{\tau_2} h(t) dt = (e^{-\gamma\tau_1} - 1)(e^{-\gamma\tau_1}(\gamma h_0 - q) + q) + q\gamma\tau_1.$$

Алгоритм нахождения траектории внутри области выживаемости:

1. С выбранным заранее шагом в цикле перебрать допустимые значения (C_0, h_0) , определяющие кривую S_q .
2. Определить разрешенный диапазон для y_0 . Составить вектор возможных значений для N_0 : $\bar{N}_0 = \{\delta N_0, 2\delta N_0 \dots N_0\}$, где δN_0 — заранее выбранный шаг.

3. Составить вектор возможных значений для q : $\bar{q} = \{\delta q, 2\delta q \dots q\}$, где δq — заранее выбранный шаг. Составить матрицу $\bar{q} \times \bar{N}_0$
4. Для каждого значения (C_0, h_0) для каждого элемента матрицы $\bar{q} \times \bar{N}_0$ определить τ_1 из условия $(C_1, N_1, h_1) \in S_q$. Кроме этого окажутся определены значения C_1, N_1, h_1 .
5. Для каждого элемента матрицы посчитать $H(\tau_1(N_0), q)$ — получить матрицу $H(\bar{N}_0, \bar{q})$.
6. Далее для каждого элемента матрицы $H(\bar{y}_0, \bar{q})$ посчитать соответствующее значение $\tau_2 = -\frac{1}{\gamma} \ln \left(\frac{h_0}{h_0 e^{-\gamma \tau_1} + \frac{\gamma}{2} (1 - e^{-\gamma \tau_1})} \right)$.
7. Также, зная $\tau_1, \tau_2, h_0, C_0, q, N_0$, для каждого элемента матрицы посчитать N_2, C_2 .
8. Выбрать те элементы матрицы, для которых по крайней мере $C_2 \leq C_0$ и $N_2 \geq y_0$.
9. Из оставшихся выбрать тот элемент матрицы $H(\bar{y}_0, \bar{q})$, который минимален. Ему соответствуют $\tau_1, \tau_2, h_0, C_0, N_0, q$. Они и являются решением задачи.
10. Если на шаге 8 выбранное множество оказалось пустым, выбрать те элементы матрицы, для которых, по крайней мере, $C_2 \leq C_0$, а затем $|N_2 - N_0|$ будет минимальным.

Список литературы

- Авакумов С. Н., Киселев Ю. Н.* Некоторые алгоритмы оптимального управления. Управление, устойчивость и обратные задачи динамики // Сборник научных трудов, Тр. ИММ УрО РАН. — 2006. — 12, № 2. — С. 3–17.
- Авакумов С. Н., Киселев Ю. Н., Орлов М. В.* Методы решения задач оптимального управления на основе принципа максимума Понтрягина // Труды МИРАН им. В.А. Стеклова. — 199. — Т. 211. — С. 3–31.
- Братусь А. С., Чумерина Е. С.* Синтез оптимального управления в задаче выбора лекарственного воздействия на растущую опухоль // Журнал Вычислительной Математики и Математической Физики. — 2008. — Т. 48, № 6. — С. 946–966.
- Фурсиков А. В.* Оптимальное управление распределенными системами. Теория и приложения // Научная книга. — Новосибирск, 1999. (Университетская серия. Т. 5.)
- Matsukado Y., McCarthy C. S., Kernohan J. W.* The Growth of glioblastoma multiforme (asytrocytomas, grades 3 and 4) in neurosurgical practice // J. Neuwsurg. — 1961. — Vol. 18. — P. 636–644.
- Murray D.* Mathematical Biology, Vol. 2: Spatial Models and Biomedical Applications// Springer, 3. Edition.
- Swanson K. R., Alvord E. C., Murray Jr., J. D.* Virtual Resection of Gliomas: Effect of Extent of Resection on Recurrence // Mathematical and Computer Modelling. — 2003. — Vol. 37, no. 11. — P. 1177–1190.
- Shilbergeld D. L., Chicoine M. R.* Isolation and Characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain // J. Neuwsurg. — 1997. — Vol. 86. — P. 525–531.