

УДК: 519.8

Задача выживаемости для математической модели терапии глиомы с учетом гематоэнцефалического барьера

С. Ю. Коваленко^{1,a}, Г. М. Юсубалиева^{2,b}

¹Федеральный научно-клинический центр ФМБА России,
лаборатория биоинформатики и молекулярного моделирования,
115682, Россия, Ореховый бульвар, д. 28

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,
119992, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: ^a zaylanka@gmail.com, ^b kakonya@gmail.com

Получено 21.10.2017, после доработки — 30.11.2017.

Принято к публикации 11.12.2017.

В статье предлагается математическая модель терапии глиомы с учетом гематоэнцефалического барьера, радиотерапии и терапии антителами. Проведена оценка параметров по экспериментальным данным, а также оценка влияния значений параметров на эффективность лечения и прогноз болезни. Исследованы возможные варианты последовательного применения радиотерапии и воздействия антител. Комбинированное применение радиотерапии с внутривенным введением *mab Cx43* приводит к потенцированию терапевтического эффекта при глиоме. Радиотерапия должна предшествовать химиотерапии, поскольку радиовоздействие уменьшает барьерную функцию эндотелиальных клеток. Эндотелиальные клетки сосудов мозга плотно прилегают друг к другу. Между их стенками образуются так называемые плотные контакты, роль которых в обеспечении ГЭБ состоит в том, что они предотвращают проникновение в ткань мозга различных нежелательных веществ из кровеносного русла. Плотные контакты между эндотелиальными клетками блокируют межклеточный пассивный транспорт.

Математическая модель состоит из непрерывной части и дискретной. Экспериментальные данные объема глиомы показывают следующую интересную динамику: после прекращения радиовоздействия рост опухоли не возобновляется сразу же, а существует некоторый промежуток времени, в течение которого глиома не растет. Клетки глиомы разделены на две группы. Первая группа — живые клетки, делящиеся с максимально возможной скоростью. Вторая группа — клетки, пострадавшие от радиации. В качестве показателя здоровья системы гематоэнцефалического барьера выбрано отношение количества клеток ГЭБ в текущий момент к количеству клеток в состоянии покоя, то есть в среднем здоровом состоянии.

Непрерывная часть модели включает в себя описание деления обоих типов клеток глиомы, восстановления клеток ГЭБ, а также динамику лекарственного средства. Уменьшение количества хорошо функционирующих клеток ГЭБ облегчает проникновение лекарственного средства к клеткам мозга, то есть усиливает действие лекарства. При этом скорость деления клеток глиомы не увеличивается, поскольку ограничена не дефицитом питательных веществ, доступных клеткам, а внутренними механизмами клетки. Дискретная часть математической модели включает в себя оператор радиовоздействия, который применяется к показателю ГЭБ и к глиомам клеткам.

В рамках математической модели лечения раковой опухоли (глиомы) решается задача оптимального управления с фазовыми ограничениями. Состояние пациента описывается двумя переменными: объемом опухоли и состоянием ГЭБ. Фазовые ограничения очерчивают некоторую область в пространстве этих показателей, которую мы называем областью выживаемости. Наша задача заключается в поиске таких стратегий лечения, которые минимизируют время лечения, максимизируют время отдыха пациента и при этом позволяют показателям состояния не выходить за разрешенные пределы. Поскольку задача выживаемости состоит в максимизации времени жизни пациента, то ищутся именно такие стратегии лечения, которые возвращают показатели в исходное положение (и мы видим на графиках периодические траектории). Периодические траектории говорят о том, что смертельно опасная болезнь переведена в разряд хронических.

Ключевые слова: задача выживаемости, терапия глиом, математическая модель гематоэнцефалического барьера
Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-31-00515.

UDC: 519.8

Survival task for the mathematical model of glioma therapy with blood-brain barrier

S. Yu. Kovalenko^{1,a}, G. M. Yusubalieva^{2,b}

¹Federal Scientific and Clinical Center of FMBA of Russia,
Laboratory of Bioinformatics and Molecular Modeling,
Orehovuy boulevard 28, 115682, Russia

²First Moscow State Sechenov Medical University,
Trubetskaya st. 8/2, Moscow, 119992, Russia

E-mail: ^a zaylanka@gmail.com, ^b kakonya@gmail.com

Received 21.10.2017, after completion — 30.11.2017.

Accepted for publication 11.12.2017.

The paper proposes a mathematical model for the therapy of glioma, taking into account the blood-brain barrier, radiotherapy and antibody therapy. The parameters were estimated from experimental data and the evaluation of the effect of parameter values on the effectiveness of treatment and the prognosis of the disease were obtained. The possible variants of sequential use of radiotherapy and the effect of antibodies have been explored. The combined use of radiotherapy with intravenous administration of *mab Cx43* leads to a potentiation of the therapeutic effect in glioma.

Radiotherapy must precede chemotherapy, as radio exposure reduces the barrier function of endothelial cells. Endothelial cells of the brain vessels fit tightly to each other. Between their walls are formed so-called tight contacts, whose role in the provision of BBB is that they prevent the penetration into the brain tissue of various undesirable substances from the bloodstream. Dense contacts between endothelial cells block the intercellular passive transport.

The mathematical model consists of a continuous part and a discrete one. Experimental data on the volume of glioma show the following interesting dynamics: after cessation of radio exposure, tumor growth does not resume immediately, but there is some time interval during which glioma does not grow. Glioma cells are divided into two groups. The first group is living cells that divide as fast as possible. The second group is cells affected by radiation. As a measure of the health of the blood-brain barrier system, the ratios of the number of BBB cells at the current moment to the number of cells at rest, that is, on average healthy state, are chosen.

The continuous part of the model includes a description of the division of both types of glioma cells, the recovery of BBB cells, and the dynamics of the drug. Reducing the number of well-functioning BBB cells facilitates the penetration of the drug to brain cells, that is, enhances the action of the drug. At the same time, the rate of division of glioma cells does not increase, since it is limited not by the deficiency of nutrients available to cells, but by the internal mechanisms of the cell. The discrete part of the mathematical model includes the operator of radio interaction, which is applied to the indicator of BBB and to glial cells.

Within the framework of the mathematical model of treatment of a cancer tumor (glioma), the problem of optimal control with phase constraints is solved. The patient's condition is described by two variables: the volume of the tumor and the condition of the BBB. The phase constraints delineate a certain area in the space of these indicators, which we call the survival area. Our task is to find such treatment strategies that minimize the time of treatment, maximize the patient's rest time, and at the same time allow state indicators not to exceed the permitted limits. Since the task of survival is to maximize the patient's lifespan, it is precisely such treatment strategies that return the indicators to their original position (and we see periodic trajectories on the graphs). Periodic trajectories indicate that the deadly disease is translated into a chronic one.

Keywords: the viability task, glioma therapy, mathematical model of the blood-brain barrier

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 113–123 (Russian).

This work was supported RFBR grant No. 16-31-00515.

Введение

Глиомы составляют около половины диагностируемых первичных опухолей мозга. 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 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. 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, поскольку позволяет подобрать наиболее оптимальную стратегию терапии.

Радиотерапию начинают в сроки от 2 до 4 недель после операции, и стандартным режимом является облучение ложа удаленной опухоли вместе с небольшой областью вокруг (2 см). При этом объем мозга, облучаемый в высоких суммарных дозах, должен быть максимально уменьшен. Результат радиовоздействия зависит от степени злокачественности опухоли [Rockne et al., 2010; Konukoglu et al., 2009; Bondiau et al., 2008]. Время воздействия сравнительно мало: 10 минут. Поэтому в математические модели добавляется оператор, отражающий поражающее воздействие радиоизлучения на клетки, который действует в заданные моменты времени, мгновенно уменьшая концентрацию клеток.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) выполняет функцию фильтра, через который в мозг поступают питательные вещества и выводятся продукты жизнедеятельности. Циркулирующие в крови возможные токсины, клеточные и гуморальные факторы иммунной системы не должны проникать через барьер. С одной стороны, ГЭБ играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза мозга, с другой — осложняет лечение некоторых заболеваний центральной нервной системы по причине сложно организованного доступа к очагам болезни. Основным элементом структуры ГЭБ являются эндотелиальные клетки. Эндотелиальные клетки сосудов мозга плотно прилегают друг к другу. Между их стенками образуются так называемые плотные контакты, роль которых в обеспечении ГЭБ состоит в том, что они предотвращают проникновение в ткань мозга различных нежелательных веществ из кровеносного русла. Плотные контакты между эндотелиальными клетками блокируют межклеточный пассивный транспорт. При этом блокируется транспорт веществ как из кровеносного русла в ткань мозга, так и в обратном направлении — из мозга в кровь. При радиовоздействии целостность контактов нарушается и функция ГЭБ угнетается. Это позволяет уменьшать дозу (или концентрацию) химиотерапии с сохранением необходимого терапевтического воздействия на глиому.

В работе [Yusubalieva et al., 2015] были получены результаты, показывающие, что сочетание радиотерапии и моноклональных антител (*mab Cx43*) может затормозить развитие опухоли и существенно продлить жизнь, улучшив ее качество.

На базе ФГБУ ГНЦССП им. В. П. Сербского Минздравсоцразвития России были проведены эксперименты по терапевтическому воздействию моноклональных антител на глиому крыс в комбинации с радиотерапией опухоли. Физически глиобластома была смоделирована на крысах с помощью внутримозговой стереотаксической имплантации клеток глиомы. Эксперимент состоял в оценке эффективности различных методов терапевтического воздействия на глиомы крыс, а именно: радиотерапии при различной интенсивности облучения, химиотерапии (темозоломида) и иммуноглобулинов (моноклональных антител).

Основной результат эксперимента состоял в том, что комбинированное применение радиотерапии с внутривенным введением препарата *tab Cx43* приводит к потенцированию терапевтического эффекта при глиоме.

В настоящей работе делается попытка описать полученные результаты математически. Создание достоверной математической модели терапии глиомы позволит, во-первых, охватить весь объем возможных вариантов комбинаций терапевтического воздействия, во-вторых, решить задачу оптимального управления, подобрав наилучшую стратегию лечения, останавливающую рост опухоли. Предложенная математическая модель продолжает наши работы [Bratus et al., 2014; Bratus et al., 2015]. При построении математической модели и идентификации параметров учитывалось состояние экспериментальных групп крыс, а именно объем гомы в определенные моменты времени и срок жизни животного.

Математическая модель терапии глиомы

В математическую модель включено описание динамики числа больных клеток и клеток, образующих ГЭБ, динамики количества терапевтического средства, используемого в процессе терапии, и оператора, описывающего радиовоздействие.

Математическая модель состоит из непрерывной части и дискретной. Дискретная часть описывает эффект радиоактивного воздействия. Экспериментальные данные объема глиомы показывают следующую интересную динамику: после прекращения радиовоздействия рост опухоли не возобновляется сразу же, а существует некоторый промежуток времени, в течение которого глиома не растет. Поэтому было решено клетки глиомы разделить на две группы. В связи с этим клетки глиомы были разделены на два типа. Первое множество составили клетки глиомы, перенесшие радиацию и способные к дальнейшему делению (x). Ко второму типу (z) относятся клетки, поврежденные радиоактивным воздействием и не способные к размножению. После прекращения радиооблучения некоторое непродолжительное время количество клеток второго типа большее, чем количество клеток, порожденных от первого типа, и поэтому общий объем глиомы уменьшается.

Оператор радиоактивного воздействия выбран самый простой, с линейной зависимостью от дозы, поскольку дозы облучения небольшие, и членами большего порядка можно пренебречь: $S_1 = e^{-\alpha_1 r}$.

В качестве показателя здоровья системы гематоэнцефалического барьера выбрано отношение количества клеток ГЭБ в текущий момент к количеству клеток в состоянии покоя, то есть в среднем здоровом состоянии: $B \leq 1$. На эти клетки также оказывает воздействие радиоактивное облучение: $S_2 = e^{-\alpha_2 r}$.

$$\begin{cases} x_j = S_1 x_{j-1}, \\ z_j = z_{j-1} + (1 - S_1) x_{j-1}, B_j = S_2 B_{j-1}. \end{cases} \quad (1)$$

Глиомы крыс представляют собой объемное тело, в котором живые клетки, делящиеся настолько активно, что не успевают подрасти, находятся на его поверхности. Внутри опухоли находится некротическое ядро. При моделировании мы рассматривали опухоль как шар с радиусом a_r , со средней плотностью глиомной ткани ρ . На некротическое ядро не оказывает влияние ни радиация, ни химиотерапия.

Объем глиомы V определяется общим количеством клеток. Запишем площадь поверхности глиомного шара: $S = 4\pi a_r^2 = \rho(x + z)$. Выразим отсюда a_r и подставим в формулу объема шара: $V = \frac{4}{3} \pi a_r^3$. Получим

$$V = \left(\rho \frac{x + z}{\pi} \right)^{\frac{3}{2}} \frac{\pi}{6}.$$

Непрерывная часть модели включает в себя описание деления обоих типов клеток глиомы, восстановления клеток ГЭБ, а также динамику лекарственного средства h .

Первая группа x — живые клетки, делящиеся с максимально возможной скоростью c . Лекарственное средство h уменьшает количество клеток x пропорционально своей концентрации с коэффициентом пропорциональности d и обратно пропорционально состоянию клеток ГЭБ.

Вторая группа z — клетки, пострадавшие от радиации. После нескольких делений k они погибают вместе со своим потомством.

Мы предполагаем, что B всегда строго положительно. Причем $1 \leq B \leq B^*$, где B^* — показатель наилучшего возможного состояния ГЭБ. Кроме того, мы предполагаем, что клетки ГЭБ восстанавливаются по логистическому закону.

В уравнении, описывающем динамику лекарственного средства, коэффициент диссипации — γ , а функция инъекций препарата $H = \sum_{i=1}^N \delta(t - t_i)h^*$.

Уменьшение количества хорошо функционирующих клеток ГЭБ облегчает проникновение лекарственного средства к клеткам мозга, то есть усиливает действие лекарства. При этом скорость деления клеток глиомы c не увеличивается, поскольку и так была на максимально высоком уровне и ограничена не питательными веществами, доступными клеткам, а внутренними механизмами клетки.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = cx - dhx \frac{1}{B}, \\ \frac{dz}{dt} = -cz \frac{1}{k}, \\ \frac{dB}{dt} = \sigma B(\epsilon - B) - \omega B, \\ \frac{dh}{dt} = -\gamma h + H. \end{cases} \quad (2)$$

Начальные условия следующие:

$$x(0) = x_0, \quad z(0) = 0, \quad B(0) = 1, \quad h = 0.$$

Таблица 1 содержит значения всех параметров математической модели. График использования радиотерапии в математической модели повторяет экспериментальный режим: 9 воздействий по 4 Гр. Радиовоздействие начинается на шестые сутки после инвазии (144-й час) и продолжается 9 дней (до 360-го часа). Лекарственное химическое воздействие начинается с 21-го дня (с 504-го часа). На рис. 1, 2 показана динамика объема глиомы и показателя состояния ГЭБ, полученная при моделировании терапии глиомы (1)–(2).

Радиотерапия должна предшествовать химиотерапии, поскольку радиовоздействие уменьшает барьерную функцию эндотелиальных клеток. Эндотелиальные клетки сосудов мозга плотно прилегают друг к другу. Между их стенками образуются так называемые плотные контакты, роль которых в обеспечении ГЭБ состоит в том, что они предотвращают проникновение в ткань мозга различных нежелательных веществ из кровеносного русла. Плотные контакты между эндотелиальными клетками блокируют межклеточный пассивный транспорт. При этом блокируется транспорт веществ как из кровеносного русла в ткань мозга, так и в обратном направлении — из мозга в кровь. При радиовоздействии целостность контактов нарушается и функция ГЭБ угнетается. Это позволяет уменьшать дозу (или концентрацию) химиотерапии с сохранением необходимого терапевтического воздействия на глиому. Поскольку $B \leq 1$, второй член уравнения для клеток глиомы (x) в системе (2) описывает увеличение эффективности химиотерапии после радиовоздействия.

Таблица 1. Параметры математической модели

Параметр	Обозначение	Значение	Источник
скорость роста числа клеток глиомы	c	$5 \times 10^{-3} \text{ ч}^{-1}$	[Murray, 2003]
через сколько циклов деления клетка, поврежденная радиацией, погибает	k	24	[Galochkina et al., 2015]
эффективность химической терапии	d	$0.01 \text{ мг} \cdot \text{ч}^{-1}$	оценено методом МП
скорость гибели клеток ГЭБ	ω	0.023 ч^{-1}	оценено методом МП
σ — скорость размножения клеток ГЭБ ϵ — необходимое количество здоровых клеток, обеспечивающих стабильный уровень ГЭБ	$\sigma\epsilon - \omega$	0.023 ч^{-1}	оценено методом МП
скорость диссипации химиотерапии	γ	0.01 ч^{-1}	[Bratus et al., 2014]
доза разовой дозы химиотерапии	H	1 мг	оценено методом МП
степень воздействия радиации на ткань	α_1	0.06	[Galochkina et al., 2015]
степень воздействия радиации на ткань	α_2	0.02	оценено методом МП
уровень радиации	r	4	[Galochkina et al., 2015]
плотность глиомной ткани	ρ	10^5 шт/мм	[Murray, 2003]

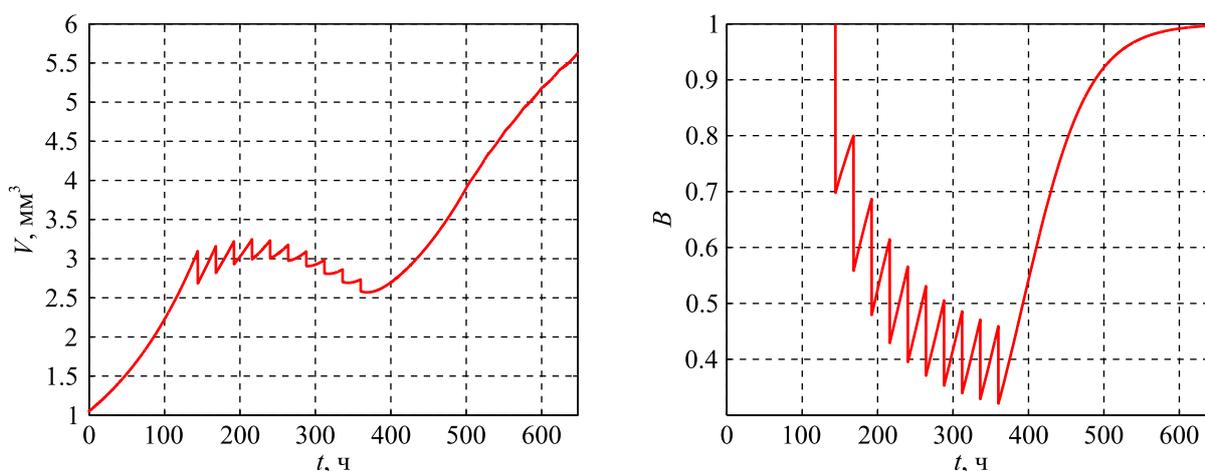


Рис. 1. Динамика объема глиомы (слева) и показателя состояния ГЭБ (справа). Радиовоздействие начинается на шестые сутки после инвазии (144-й час по оси абсцисс) и продолжается 9 дней (до 360-го часа по оси абсцисс). Лекарственное химическое воздействие начинается с 21-го дня (с 504-го часа по оси абсцисс)

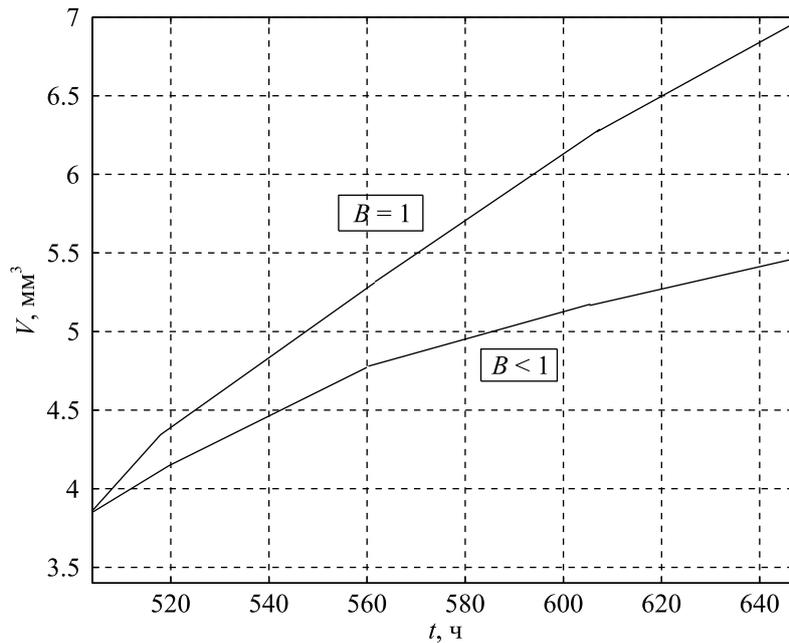


Рис. 2. Сравнительная динамика объема глиомы во время применения химиотерапии: без предварительного радиолечения (верхний график) и с предварительным радиовоздействием. Нижний график отражает ситуацию, когда перед применением химиотерапии ($t \geq 504$) крыса получила дозу радиоактивного облучения ($144 \leq t \leq 360$). Верхний график отражает ситуацию, когда химиотерапия проводилась одна ($t \geq 504$). При этом на ГЭБ влияния оказано не было, поэтому $B = 1$. Угол наклона нижнего графика заметно больше угла наклона верхнего графика, то есть химиотерапия действует эффективнее в первом случае

Оптимизационная задача выживаемости

Сформулируем задачу выживаемости. Определим область выживаемости как область в фазовом пространстве $V \times B$, ограниченную двумя неравенствами:

$$\begin{cases} V(t) \leq V^* \\ B(t) \geq B^*. \end{cases} \quad (3)$$

Неравенства означают, что состояние ГЭБ не должно быть хуже определенного уровня, а объем глиомы не должен превышать верхний предел.

Терапия в себя включает радиотерапию длительностью t_R , возможный отдых продолжительностью t_{W1} , химиотерапию длительностью t_{CH} и отдых продолжительностью t_{W2} .

Из всего множества режимов терапии выделим периодические режимы, то есть такое управление, при котором фазовая точка в пространстве $V \times t$ из начальной точки O спустя время $t_R + t_{W1} + t_{CH} + t_{W2}$ попадает в точку O_1 из ϵ -окрестности точки O . Расстояние между точками $\rho(O, O_1) \leq \epsilon$.

Оптимальными режимами терапии назовем те периодические режимы, для которых

$$\frac{t_R + t_{CH}}{t_{W1} + t_{W2}} \rightarrow \min$$

и для всей траектории в пространстве $V \times t$ выполняются неравенства (3).

Решением задачи выживаемости являются указанные оптимальные режимы терапии.

Алгоритм и примеры реализации

Пусть заданы начальные значения количества раковых клеток x_0 .

$$z_0 = 0, \quad h_0 = 0, \quad B = 1.$$

Обозначим начальную точку в пространстве $V \times B$ как A , а фазовую точку, в которой траектория окажется спустя некоторое время T , — как B . T — величина возможного периода.

Поскольку один цикл лечения может быть сколь угодно сложен, мы ограничимся наиболее простыми вариантами, когда

$$T = t_R + t_{W1} + t_{CH} + t_{W2}, \quad (4)$$

$$T = t_R + t_{W1} + t_{CH} + t_R + t_{W1} + t_{CH} + t_{W2}. \quad (5)$$

При этом сразу учтем, что радиотерапия должна предшествовать химиотерапии.

1. Методом наискорейшего спуска находятся значения t_R , t_{W1} , t_{CH} , t_{W2} , при которых расстояние между точками A , B в пространстве $V \times B$ минимально (рис. 3). Из полученного множества выбираем те значения интервалов, при которых $\frac{t_R + t_{CH}}{t_{W1} + t_{W2}}$ минимально. При этом полученная при найденных значениях интервалов терапии траектория может выходить за границы выживаемости. Если этого не происходит, то задача решена (рис. 4). Если нет, переходим к следующему пункту.
2. При достижении границы $V = V^*$ прекращаем применение лучевой терапии. То есть уменьшаем значение t_R так, чтобы $V(t_R) = V^*$. После чего немедленно включаем химиотерапию.

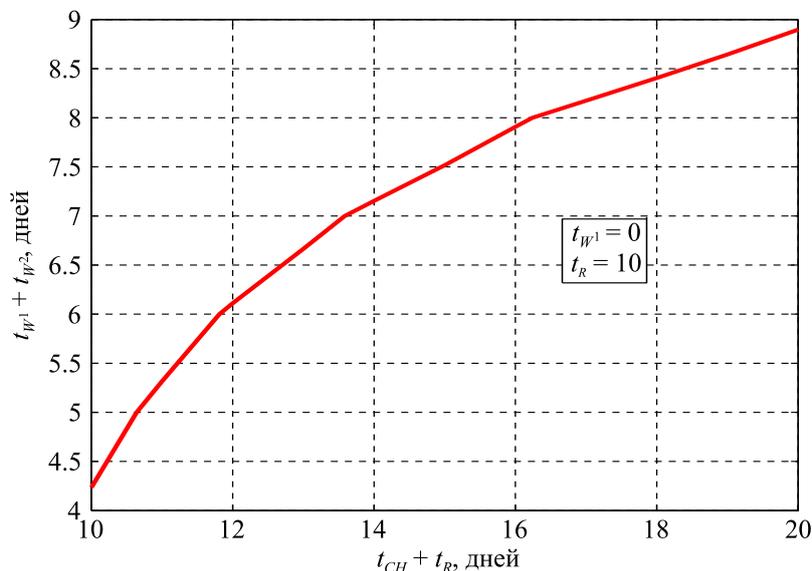


Рис. 3. Минимум функции расстояния между фазовыми точками A , B в пространстве $V \times B$, где A — состояние системы в начальный момент времени, а B — в момент времени $t_R + t_{W1} + t_{CH} + t_{W2}$. В данном случае показана проекция гиперповерхности из пространства $t_R \times t_{CH} \times t_{W1} \times t_{W2}$ на плоскость $t_{CH} \times t_{W2}$ со сдвигом по оси абсцисс на величину $t_R = 10$ дней, а по оси ординат — на величину $t_{W1} = 0$ дней, чтобы легко было видеть точку на этой поверхности, для которой $\frac{t_R + t_{CH}}{t_{W1} + t_{W2}}$ минимально. Это точка, где угол наклона графика к оси абсцисс минимален: $t_R + t_{CH} = 16.1$, $t_{W1} + t_{W2} = 8$ дней

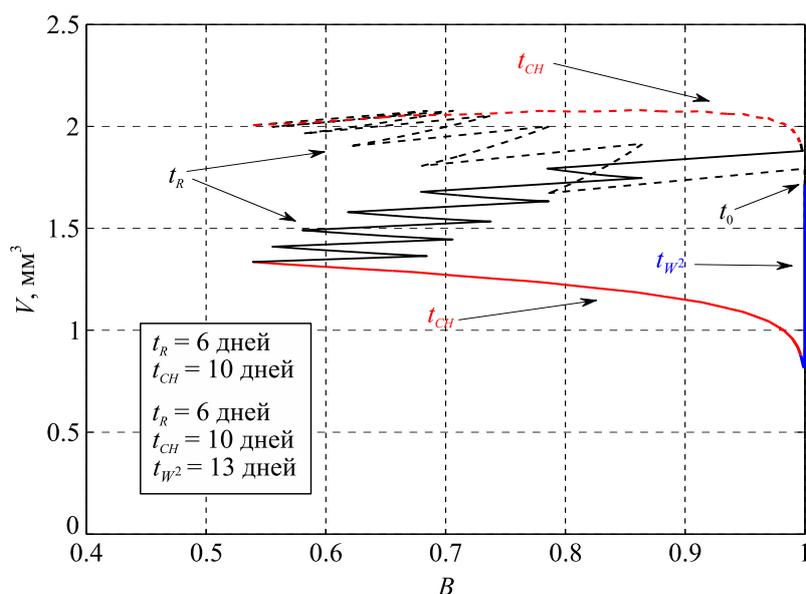


Рис. 5. Оптимальный периодический режим лечения, при котором отношение $\frac{t_R + t_{CH}}{t_{W1} + t_{W2}}$ минимально и фазовая траектория лежит внутри области выживаемости. То есть найдена такая стратегия терапии, при которой состояние пациента стабильно, а отношение времени лечения ко времени отдыха минимально. При этом показатели состояния пациента не выходят за допустимые границы: $B \geq 0.54$, $V \leq 2.1$ мм³. В данном случае оптимальный режим был найден для вида периода: $T = t_R + t_{CH} + t_R + t_{CH} + t_{W2}$. (Здесь $t_{W1} = 0$.) На рисунке показана начальная точка (t_0). Черным цветом показана фазовая траектория, полученная при моделировании радиовоздействия продолжительностью t_R дней. Красный цвет ассоциирован с периодом химиотерапии продолжительностью t_{CH} дней, синий цвет — с периодом отдыха от терапии продолжительностью t_{W2} дней. Пунктиром прорисована траектория, полученная для первых интервалов радио- и химиотерапии (6 и 10 дней соответственно). Траектория дальнейшего лечения, связанного со второй чередой радио- и химиовоздействий (6 и 10 дней соответственно) и отдыха (13 дней), показана сплошной линией. Цветная версия рисунка доступна на сайте журнала

входит в определение функции влияния химиотерапии на клетки глиомы. Но из-за того, что состояние ГЭБ не должно быть хуже определенного предела, возникает дилемма: с одной стороны, ухудшение состояния ГЭБ ведет к усилению действия лекарства, с другой — ГЭБ не должен сильно пострадать. Дилемма разрешается очевидным образом: можно с помощью радиотерапии удерживать ГЭБ на минимально возможном уровне, чередуя радиотерапию с химическим воздействием. Подобная стратегия лечения является абсолютно неприемлемой, поскольку трудно реализуема. Организм не может выдержать слишком частые и большие дозы радиации.

Поэтому было сужено множество возможных стратегий лечения, а именно: ограничились стратегиями, которые включают в себя не только фазу радиовоздействия и химиовоздействия, а также фазу отдыха, необходимую для исправления всевозможных побочных эффектов от лечения.

Рассматривались стратегии, которые переводят болезнь в хроническую форму, то есть не дают опухоли расти больше заданного ограничения, что соответствует задаче выживаемости. То есть при известном поддерживающем лечении параметры состояния пациента (в данном случае состояние ГЭБ и объем опухоли) находятся в допустимой области — области выживаемости — неограниченно долго.

Среди оставшегося, достаточно разнообразного, множества стратегий лечения оптимальными были названы те стратегии, которые позволяли пациенту находиться в фазе отдыха максимально долго относительно фаз лечения.

В данной работе поиск оптимального курса лечения проведен численно. Алгоритм описан, он основан на методе наискорейшего спуска и на простом переборе полученных режимов. Тем не менее строго математически оптимальность полученных стратегий не доказана, это требует дальнейших исследований.

Эксперимент на крысах показал, что предварительная радиотерапия повышает эффективность последующей химиотерапии. На базе математической модели были получены простые режимы терапии, которые позволяют показателям состояния пациента не ухудшаться. Мы считаем, что благодаря оптимально подобранной поддерживающей терапии можно, во-первых, снизить лекарственную нагрузку на организм, во-вторых, поддерживать состояние пациента на приемлемом уровне, а значит, продлить жизнь и улучшить ее качество в случае, когда полное излечение невозможно.

Список литературы (References)

- Bondiau P. Y. et al.* Biocomputing: numerical simulation of glioblastoma growth using diffusion tensor imaging // *Phys. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 53. — P. 879–893.
- Bratus A. S., Fimmel E., Kovalenko S. Yu.* On accessing quality of therapy in non-linear distributed mathematical models for brain tumor growth dynamics // *Mathematical Biosciences.* — 2014. — Vol. 248. — P. 88–96.
- Galochkina T., Bratus A., Perez-Garcia V.M.* Optimal radiation fractionation for low-grade gliomas: Insights from a mathematical model // *Mathematical Biosciences.* — 2015. — Vol. 267. — P. 1–9.
- Murray J. D.* *Mathematical Biology. II. Spatial Models and Biomedical Applications.* — Springer, 2003.
- Bratus A. S., Kovalenko S. Yu., Fimmel E.* On viable therapy strategy for a mathematical spatial cancer model describing the dynamics of the malignant and healthy cells // *Mathematical Biosciences and Engineering.* — 2015. — Vol. 12, No. 1. — P. 163–183.
- Konukoglu E. et al.* Extrapolating glioma invasion margin in brain magnetic resonance images: suggesting new irradiation margins // *Med. Image Anal.* — 2010. — Vol. 14. — P. 111–125.
- Rockne R. et al.* Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo: a mathematical modeling approach // *Phys. Med. Biol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 3271–3285.
- Yusubalieva G. M. et al.* Blood–Brain Barrier Permeability in Healthy Rats and Rats with Experimental C6 Glioma after Fractionated Radiotherapy of the Brain // *Problems of Neurosurgery Named After N. N. Burdenko.* — 2015. — Vol. 79, No. 3. — P. 12–23.