

ОПТИМАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ СОЧЕТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ И ОНКОЛИТИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ТЕРАПИЙ В МОДЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Е. Н. Хайлов, Э. В. Григорьева

Московский государственный университет, Москва, Россия

Техасский женский университет, Дентон, США

khailov@cs.msu.su, egrigorieva@twu.edu

Онкологические заболевания являются глобальной проблемой. Остроту ей придают повсеместный рост заболеваемости и особенно рост смертности. В настоящее время перспективным направлением в терапии рака является вирусотерапия, которая заключается в использовании для лечения онкологических заболеваний вирусов, специфически поражающих раковые клетки. Существует несколько механизмов поражения раковых клеток онколитическими вирусами:

- (а) многократная репликация вируса внутри раковой клетки, приводящая к ее гибели;
- (б) выработка цитотоксичного протеина, повреждающего раковые клетки;
- (в) стимуляция иммунной системы организма пациента в связи с воспалительным процессом, порожденным вирусом.

Математическому моделированию вирусотерапии, а также поиску эффективных протоколов ее применения посвящены работы [1–4]. В них предложены и изучены математические модели, подобные модели “хищник–жертва” Лотки–Вольтерры [5], которые описывают взаимодействие неинфицированных и инфицированных онколитическим вирусом раковых клеток и учитывают первый из перечисленных механизмов их поражения. Настоящий доклад продолжает и развивает исследования в этом направлении.

Рассмотрим на заданном отрезке времени $[0, T]$, являющемся периодом лечения ракового заболевания, нелинейную управляемую систему дифференциальных уравнений

$$\begin{cases} x'(t) = r_1 x(t)(1 - x(t) - y(t)) - v(t)x(t)y(t), \\ y'(t) = r_2 y(t)(1 - x(t) - y(t)) + v(t)x(t)y(t) - aw(t)y(t), \\ x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0; \quad x_0, y_0 > 0, \quad x_0 + y_0 \leq 1, \end{cases} \quad (1)$$

которая описывает взаимодействие неинфицированных и инфицированных онколитическим вирусом раковых клеток. В этой системе $x(t)$ — концентрация неинфицированных, а $y(t)$ — концентрация инфицированных раковых клеток, x_0 и y_0 — соответствующие начальные условия. Здесь r_1, r_2, a — заданные положительные параметры, причем $r_1 > r_2$. Также система (1) содержит управляющие функции $v(t)$ и $w(t)$, подчиненные ограничениям

$$0 \leq v_{\min} \leq v(t) \leq 1, \quad 0 \leq w(t) \leq w_{\max} \leq 1, \quad (2)$$

где $v_{\min}$ и $w_{\max}$ — заданные положительные константы. Управление $v(t)$ задает эффективность лекарственной терапии в блокировании вирусной инфекции, а

управление $w(t)$ отражает эффективность уничтожения инфицированных раковых клеток. Под множеством допустимых управлений Ω_T мы понимаем всевозможные пары $(v(t), w(t))$ измеримых по Лебегу функций $v(t)$ и $w(t)$, которые при почти всех $t \in [0, T]$ удовлетворяют ограничениям (2).

Введем множество $\Lambda = \{(x, y) : 0 < x < 1, 0 < y < 1\}$. Тогда для произвольной допустимой пары управлений $(v(t), w(t))$ соответствующее решение $(x(t), y(t))$ системы (1) определено на всем отрезке $[0, T]$ и удовлетворяет включению

$$(x(t), y(t)) \in \Lambda, \quad t \in [0, T]. \quad (3)$$

Для системы (1) на множестве допустимых управлений Ω_T мы рассмотрим задачу минимизации целевой функции

$$J(v, w) = x(T) + y(T), \quad (4)$$

которая представляет собой сумму концентраций неинфицированных и инфицированных раковых клеток в конечный момент T периода лечения $[0, T]$.

Согласно [6], включение (3) гарантирует существование в задаче минимизации (4) оптимальных управлений $v_*(t)$ и $w_*(t)$, а также отвечающего им оптимального решения $(x_*(t), y_*(t))$ системы (1). Для их анализа применим принцип максимума Понтрягина [7]. Тогда существует такая вектор-функция $\phi(t) = (\phi_1(t), \phi_2(t))$, что

- $\phi(t)$ является нетривиальным решением сопряженной системы

$$\begin{cases} \phi_1'(t) = r_1 x_*(t) \phi_1(t) + (r_2 - v_*(t)) x_*(t) \phi_2(t), \\ \phi_2'(t) = (r_1 + v_*(t)) y_*(t) \phi_1(t) + r_2 y_*(t) \phi_2(t), \\ \phi_1(T) = x_*(T), \quad \phi_2(T) = y_*(T); \end{cases} \quad (5)$$

- управления $v_*(t)$ и $w_*(t)$ удовлетворяют соотношениям

$$v_*(t) = \begin{cases} 1 & \text{при } L_v(t) > 0, \\ \text{любое } v \in [v_{\min}, 1] & \text{при } L_v(t) = 0, \\ v_{\min} & \text{при } L_v(t) < 0, \end{cases} \quad (6)$$

$$w_*(t) = \begin{cases} w_{\max} & \text{при } L_w(t) > 0, \\ \text{любое } w \in [0, w_{\max}] & \text{при } L_w(t) = 0, \\ 0 & \text{при } L_w(t) < 0, \end{cases} \quad (7)$$

в которых функции

$$L_v(t) = y_*(t) \phi_1(t) - x_*(t) \phi_2(t), \quad L_w(t) = \phi_2(t) \quad (8)$$

являются функциями переключений. Они описывают с помощью формул (6) и (7) поведение управлений $v_*(t)$ и $w_*(t)$.

Анализ системы (5) и соотношений (6)–(8) показывает, что

- управления $v_*(t)$ и $w_*(t)$ имеют релейный вид и переключаются между соответствующими значениями $v_{\min}$, 1 и 0, $w_{\max}$. При этом управления имеют одинаковую оценку m числа переключений, которая задается формулой

$$m = \left\lceil \frac{2T}{\pi} \sqrt{(r_1 + 1)((r_1 - r_2) + aw_{\max})e^{(r_1 + 4r_2 + aw_{\max} + 1)T}} \right\rceil + 1,$$

где через $[\theta]$ обозначена целая часть положительного числа θ ;

- к концу T отрезка времени $[0, T]$ примыкает интервал, на котором управления $v_*(t)$ и $w_*(t)$ принимают соответствующие максимальные значения 1 и $w_{\max}$;
- переключение значений управлений $v_*(t)$ и $w_*(t)$ не происходит одновременно. Если в момент времени $t_v \in (0, T)$ осуществляется переключение значений управления $v_*(t)$, то при $w_*(t_v) = w_{\max}$ это переключение происходит с 1 на $v_{\min}$, а при $w_*(t_v) = 0$ такое переключение происходит, наоборот, с $v_{\min}$ на 1. Если же в момент времени $t_w \in (0, T)$ осуществляется переключение значений управления $w_*(t)$, то при $v_*(t_w) = 1$ это переключение происходит с 0 на $w_{\max}$, а при $v_*(t_w) = v_{\min}$ такое переключение происходит, наоборот, с $w_{\max}$ на 0.

В докладе представлены и подробно обсуждаются результаты численных расчетов решения задачи минимизации (4), выполненные в среде VOCOP-2.0.5.

Список литературы

1. Wodarz D. Viruses as antitumor weapons: defining conditions for tumor remission // Cancer Research. 2001. V. 61, No. 8. P. 3501–3507.
2. Novozhilov A.S., Berezovskaya F.S., Koonin E.V., Karev G.P. Mathematical modeling of tumor therapy with oncolytic viruses: regimes with complete tumor elimination within the framework of deterministic models // Biol. Direct. 2006. V. 1, No. 6. P. 1–18.
3. Agarwal M., Bhadauria A.S. Mathematical modeling and analysis of tumor therapy with oncolytic virus // Appl. Math. 2011. V. 2. P. 131–140.
4. Laaroussi A.A., El hia M., Rachik M. Combining a drug therapy and oncolytic virotherapy to treat cancer: an optimal control approach // Int. J. Comput. Sci. Iss. 2013. V. 10, Issue 4, No. 1. P. 74–80.
5. Братусь А.С., Новожиллов А.С., Платонов А.П. Динамические системы и модели биологии. М.: Физматлит, 2010.
6. Ли Э.Б., Маркус Л. Основы теории оптимального управления. М.: Наука, 1972.
7. Понтрягин Л.С., Болтянский В.Г., Гамкрелидзе Р.В., Мищенко Е.Ф. Математическая теория оптимальных процессов. М.: Наука, 1983.