

doi: 10.17586/2226-1494-2021-21-4-599-605

УДК 519.8, 62.50

Математическое моделирование оптимальной онкотерапии злокачественных опухолей

Игорь Анатольевич Наркевич¹, Екатерина Воиславовна Милованович²,
 Ольга Валерьевна Слита³✉, Владимир Юрьевич Тертычный-Даури⁴

^{1,2} Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация

^{2,3,4} Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация

¹ igor.narkevich@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>

² milovanovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9069-8574>

³ o-slita@yandex.ru✉, <https://orcid.org/0000-0001-7119-3629>

⁴ tertychny-dauri@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4671-7659>

Аннотация

Предмет исследования. Предложена математическая модель оптимального лечения злокачественных новообразований. Новообразование рассматривается как объект с распределенными параметрами. Выполнен анализ схемы онкотерапии с использованием системы дифференциальных уравнений в частных производных параболического типа. **Метод.** Представлено решение поставленной задачи с помощью аппарата беллмановской оптимизации и метода корректируемых параметров. **Основные результаты.** Получен закон оптимального управления режимом онкотерапии. Построена схема формирования оптимальной по Беллману стратегии регулирования параметров управления и динамических параметров, при которой с течением времени гарантировано выполнение целевых условий. Работоспособность рассмотренного метода продемонстрирована на одномерном модельном примере. Представлен критерий оптимизации, который отображает общие затраты системы управления процессом онкологического лечения. Численное моделирование показало эффективность предложенной процедуры оптимального алгоритма выбора лечения. **Практическая значимость.** Результаты работы могут найти применение в современной клинической практике на этапе прогностического выбора наиболее эффективной стратегии лечения.

Ключевые слова

оптимальное регулирование, объект с распределенными параметрами, онкотерапия, диффузионный процесс, функционал качества

Ссылка для цитирования: Наркевич И.А., Милованович Е.В., Слита О.В., Тертычный-Даури В.Ю. Математическое моделирование оптимальной онкотерапии злокачественных опухолей // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2021. Т. 21, № 4. С. 599–605. doi: 10.17586/2226-1494-2021-21-4-599-605

Mathematical modeling of an optimal oncoterapy for malignant tumors

Igor A. Narkevich¹, Ekaterina V. Milovanovich², Olga V. Slita³✉, Vladimir Yu. Tertychny-Dauri⁴

^{1,2} Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

^{2,3,4} ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation

¹ igor.narkevich@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>

² milovanovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9069-8574>

³ o-slita@yandex.ru✉, <https://orcid.org/0000-0001-7119-3629>

⁴ tertychny-dauri@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4671-7659>

Abstract

The paper presents a mathematical model of the optimal treatment for malignant neoplasms. The neoplasm is considered as a distributed parameter object. The scheme for an optimal oncotherapy using a system of partial differential equations of parabolic type is analyzed. The authors propose a solution to the problem using Bellman optimization and the method of adjustable parameters. The optimal control law of the oncotherapy mode is derived. The main results include a scheme for the formation of the Bellman optimal strategy for regulation of control parameters and dynamic parameters, under which the target conditions are guaranteed over time. The work describes an optimization criterion that reflects the total costs of the control system for the oncological treatment. Simulation results demonstrate the efficiency of the optimal control of treatment process. The results of this work can be used in modern clinical practice at the stage of predictive selection of the most effective treatment strategy.

Keywords

optimal control, distributed-parameters plant, oncotherapy, diffusion process, quality functional

For citation: Narkevich I.A., Milovanovich E.V., Slita O.V., Tertychny-Dauri V.Yu. Mathematical modeling of an optimal oncotherapy for malignant tumors. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2021, vol. 21, no. 4, pp. 599–605 (in Russian). doi: 10.17586/2226-1494-2021-21-4-599-605

Введение

Проблема борьбы с онкологическими заболеваниями на протяжении многих десятилетий является одной из самых важных в медицине. В силу того, что злокачественные опухоли — одна из наиболее частых причин смертности, их математическое моделирование приобретает важное практическое и прикладное значение.

В лечении онкологических заболеваний в последние годы достигнуты значительные успехи. Появляются новые эффективные препараты, современные технологии лечения и профилактики злокачественных опухолей. Достижения есть и в программах ранней диагностики заболеваний. Несмотря на явный прогресс в лечении и диагностике, рост числа пациентов с онкологическими заболеваниями не удается остановить. С целью эффективного решения задач защиты населения следует предпринимать действенные меры профилактики и лечения, включая разработку методов математического моделирования для оценки прогноза течения онкологических заболеваний при применении различных схем лечения.

В работе рассмотрена математическая модель оптимального управления лечением злокачественных новообразований. При математическом моделировании в онкологии, представленная модель обладает общими признаками, которые лишены детальных описаний.

Представлена современная динамическая диффузионная модель терапии злокачественных опухолей. Моделирование стало продолжением физико-математических описаний онкологических процессов, происходящих в человеческом организме, которые предпринимались еще в середине прошлого века.

В данном случае математическое моделирование выполняет роль важного вспомогательного теоретического и прогностического указания на возможную стратегию принятия мер в лечении тех или иных онкологических заболеваний.

Для построения оптимальной модели лечения онкологических заболеваний воспользуемся результатами работ [1–4], в которые авторы добавили важные целевые признаки. Данные работы не содержат точные оптимальные решения при выборе способов онкотерапии, а лишь указывают подходы, ориентиры и оценки для «оптимальных» процедур лечения без строгого решения оптимизационных уравнений в рамках известных теорий Понтрягина, Беллмана и др.

Рассмотрим математическую модель лечения раковой опухоли [1], в которой производится учет раковых (делящихся) клеток и концентрации лекарственного препарата. В данной модели приняты следующие обозначения: $c(x, t)$ — плотность раковых клеток в точке $x \in \Omega$ и $h(x, t)$ — концентрация лекарственного препарата в точке $x \in \Omega$ в момент времени t . Предположим, что Ω — ограниченная область в R^3 с гладкой границей Γ . Рассмотрим следующую систему двух дифференциальных уравнений в частных производных:

$$\begin{cases} \frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = f[c(x, t)] + A_\alpha c(x, t) - kc(x, t)B(h), \\ \frac{\partial h(x, t)}{\partial t} = -\gamma h(x, t) + A_{\alpha h} h(x, t) + u(x, t), \end{cases} \quad (1)$$

где $t \in (0; t_1]$, $x \in \Omega$ с заданными начальными условиями

$$c(x, 0) = c_0(x) > 0; h(x, 0) = 0$$

и краевыми условиями

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial n} \Big|_\Gamma = 0; \quad \frac{\partial h(x, t)}{\partial n} \Big|_\Gamma = 0,$$

где n — внешняя нормаль к области Ω ; γ — коэффициент диссипации лекарства; k — некоторый числовой коэффициент, соответствующий выбранному лекарственному препарату.

Таким образом, предполагается, что в начальный момент времени $t = 0$ распределение раковых клеток известно и задано функцией $c_0(x) > 0$. На границе Γ считается, что раковых клеток нет или нет их движения.

Первое уравнение системы (1) задает динамику числа раковых клеток. В этом уравнении первое слагаемое справа описывает рост числа клеток, а второе слагаемое — процесс диффузии злокачественных клеток, в котором коэффициент диффузии пропорционален их количеству в степени 2α , третье слагаемое описывает процесс разрушения клеток под воздействием лекарственного препарата. Оператор A_α — оператор диффузии, задаваемый формулой:

$$A_\alpha c(x, t) = \sum_{k=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_k} [D(x)c(x, t)^{2\alpha} \frac{\partial c(x, t)}{\partial x_k}],$$

где параметр α задает степень нелинейности диффузии, которая определяется степенью подвижности раковых клеток; x_k — соответствующая пространственная

координата. Функция коэффициента диффузии $D(x)$ принимает различные числовые значения в зависимости от того или иного участка области Ω . Функция $B(h)$ — функция терапии, характеризующая интенсивность воздействия лекарственного препарата на злокачественные клетки.

Второе уравнение системы (1) описывает динамику количественного изменения лекарственного средства и снижения его концентрации из-за взаимодействия со злокачественными клетками. Оператор A_{ah} определяет диффузию лекарства и задается следующим образом:

$$A_{ah}h(x, t) = d_n \sum_{k=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_k} [h(x, t)^{\alpha_n} \frac{\partial h(x, t)}{\partial x_k}].$$

При $\alpha_n = 0$ диффузия лекарства:

$$A_{ah}h(x, t) = d_n \Delta h(x, t),$$

где d_n — коэффициент диффузии; Δ — оператор Лапласа.

Функция управления $u(x, t)$ характеризует изменение концентрации лекарства в точке $x \in \Omega$ за единицу времени; $u \in U$; U — множество допустимых стратегий.

Постановка задачи оптимальной онкотерапии

Рассмотрим опухоль как некоторый конечный физический объем (среду, область, тело) X . При введении препарата в опухоль начинает происходить процесс поглощения препарата ее клетками, т. е. изменяются количества лекарственного препарата и клеток опухоли — происходит нестационарный диффузионный процесс. Для его описания используем систему двух скалярных уравнений [5] следующего вида, широко применяемую при описании объектов с распределенными параметрами:

$$\frac{\partial q_i(x, t)}{\partial t} = \tau_i(x) \left[\sum_{k=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_k} \left(\beta_i(x) \frac{\partial q_i(x, t)}{\partial x_k} \right) + u_i(x, t) \right], \quad (2)$$

где $q_i(x, t)$, $i = 1, 2$, $x \in X \in R^3$, $t \in [0; t_1]$; $\tau_i(x) > 0$ — динамический параметр, характеризующий физические свойства области X (например, плотность, теплопроводность, температура); $\beta_i(x)$ — коэффициент диффузии; $u_i(x, t)$ — управление, в общем случае это плотность (интенсивность, мощность) источников возбуждаемого процесса, т. е. количество соответствующего вещества, выделяемого (или потребляемого) единицей объема в единицу времени. С уравнениями вида (2) можно подробнее ознакомиться в работах [6–11].

В данной работе для удобства, в целях обеспечения возможности асимптотической стабилизации процесса, принято $t_1 = \infty$.

Сравним системы уравнений (1) и (2). Для описания процесса онкотерапии обозначим в системе уравнений (2):

$$q_1(x, t) = c(x, t), \quad q_2(x, t) = h(x, t).$$

Кроме того, $u_1(x, t)$ — воздействие, характеризующее влияние лекарственного препарата на раковые клетки, $u_2(x, t)$ — воздействие, описывающее изменение плотности лекарственного препарата в точке области X в момент времени t .

В силу одинаковой структуры уравнений (2) при $i = 1, 2$ в дальнейшем исключим для простоты записи индекс i у скалярных функций $u_i(x, t)$, $q_i(x, t)$, $\beta_i(x)$, $\tau_i(x)$ полагая при этом, что данные функции непрерывны, дифференцируемы по своим переменным ($q(x, t)$ — дважды). Предположим, что параметр $\tau(x)$ имеет слабую неоднородность в области X :

$$\frac{\partial \tau(x)}{\partial x} = \tau_x(x) \approx 0.$$

Для обеспечения оптимальной стабилизации решения уравнений (2) необходимо сформировать обратную связь по $q(x, t)$. При этом требуется воздействие на распределенное «онколечебное» поле в рассматриваемом физическом объеме X . Должен быть выполнен определенный критерий качества, характеризующий меру отклонения распределения онкотерапии данной области $q(x, t)$ от заданного (желаемого, программного) режима онколечения $q(x, t) = 0$. Целевая функция $q(x, t)$ стремится к нулю покомпонентно с течением времени.

Запишем уравнение (2) в виде:

$$\frac{\partial q}{\partial t} = \tau[(\nabla \beta, \nabla q) + \beta \Delta q] + \tau u, \quad (3)$$

где $\nabla = \left(\frac{\partial}{\partial x_1}, \frac{\partial}{\partial x_2}, \frac{\partial}{\partial x_3} \right)^T$ — оператор Гамильтона частного дифференцирования по пространственным компонентам вектора $\mathbf{x} = (x_1, x_2, x_3)^T \in X$, $\Delta = \nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2}{\partial x_2^2} + \frac{\partial^2}{\partial x_3^2}$ — оператор Лапласа, $(\nabla \beta, \nabla q)$ — скалярное произведение векторов $\nabla \beta$ и ∇q .

Выполним воздействие на онколечебный процесс посредством изменения режима онкотерапии внутри самой области X и на ее границе S . С этой целью необходимо организовать надлежащую доставку лекарственного препарата, т. е. обеспечить его желаемую оптимальную концентрацию $q_2(x, t) = h(x, t)$, уничтожающую раковые клетки и уменьшающую их концентрацию $q_1(x, t) = c(x, t)$, $\mathbf{x} \in X$.

Пусть при этом выполнено граничное условие, накладываемое на систему (2):

$$\beta \frac{\partial q}{\partial n} |_{\mathbf{x} \in S} = \alpha (u_s - q_s) |_{\mathbf{x} \in S}, \quad (4)$$

где индексы $i = 1, 2$ скалярных функций $q(x, t)$ и $u(x, t)$ опущены; n — внешняя нормаль к поверхности S , ограничивающей область X ; $\alpha = \alpha(x)$ — коэффициент онколечебной отдачи (затухания, диссипации); $u_s = u(x, t)$, $q_s = q(x, t)$, $\mathbf{x} \in S$.

Предположим, что допустимые в некотором множестве U управления $u(x, t)$ и $u_s(x, t)$ являются непрерывными функциями пространственной координаты $\mathbf{x} = (x_1, x_2, x_3)^T \in X$, S и времени $t \in [0, \infty)$, а решение $q(x, t)$ — дважды непрерывно дифференцируемая по $\mathbf{x} \in X, S$ и непрерывно дифференцируемая по $t \geq 0$ скалярная функция.

Для оценки близости текущего распределения онкотерапии области X к ее заданному нулевому значению получим следующий целевой функционал качества:

$$J = \int_0^{\infty} W(t) dt \rightarrow \min_{(u, u_s) \in U}, \quad (5)$$

где

$$W(t) = \int_X [\mu(x)q^2(x, t) + r_1(x, t, \tau)u^2(x, t)] dx + \int_S [r_2(s, \tau, t)q_s^2(s, t) + r_3(s, t, \tau)u_s^2(s, t)] ds,$$

$\mathbf{x} = s \in S$. Здесь $\mu(x), r_j(x, t, \tau) > 0, j = 1, 2, 3$ — заданные положительные функции $\forall \mathbf{x} \in X, \forall \mathbf{x} = s \in S$. Предположим, что линейно-мультипликативная зависимость $r_j(x, t, \tau)$ от параметра $\tau(x)$:

$$r_1(x, t, \tau) = \eta(x, t)\tau(x), r_2(s, t, \tau) = \omega(s, t)\tau(s), r_3(s, t, \tau) = \lambda(s, t)\tau(s).$$

Функционал (5) показывает общие затраты системы управления на осуществление данного регулируемого процесса.

Метод решения. Основные результаты

Закон изменения онкотерапии с помощью параметров управления (u_0, u_{s0}) , обеспечивающий выполнение критерия (5), назовем оптимальным. Для его определения воспользуемся методами динамического программирования и корректируемых параметров [12–16]. Функцию Беллмана V зададим в виде:

$$V(t) = \int_X \varphi(x)q^2(x, t) dx, \quad V|_{t \rightarrow \infty} = 0, \quad (6)$$

где $\varphi(x) > 0$ — заданная положительная функция $\forall \mathbf{x} \in X$.

Теорема. Для регулируемого процесса онкотерапии (2) и (3) с граничными условиями (4) целевое условие (5) достигается при оптимальном законе регулирования параметров (u_0, u_{s0}) :

$$u_0(x, t) = -\frac{\varphi(x)}{\eta(x, t)}q(x, t), \quad \mathbf{x} \in X, \quad (7)$$

$$u_{s0}(s, t) = -\frac{\varphi(s)\alpha(s)}{\lambda(s, t)}q_s(s, t), \quad s \in S. \quad (8)$$

Доказательство.

Воспользуемся уравнениями (2) и (3) для вычисления $\frac{dV}{dt}$. Получим:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= 2 \int_X \varphi(x)q(x, t) \frac{\partial q(x, t)}{\partial t} dx = \\ &= 2 \int_X \varphi(x)q(x, t)\tau(x)[(\Delta\beta(x)\nabla q(x, t)) + \\ &\quad + \beta(x)\Delta q(x, t) + u(x, t)] dx. \end{aligned} \quad (9)$$

В соотношении (9) применим теорему Грина из векторного анализа, связывающую интегралы по телу X и ограничивающую его поверхности S для произвольных скалярных функций Φ и Ψ через нормальную производную $\frac{\partial}{\partial n}$:

$$\int_X (\nabla\Phi, \nabla\Psi) dx + \int_X \Phi\Delta\Psi dx = \int_S \Phi \frac{\partial\Psi}{\partial n} ds, \quad (10)$$

где $\left(\frac{\partial\Psi}{\partial n}\right) ds \equiv (ds, \nabla)\Psi$. В случае если функция Φ представляет собой произведение двух функций $\Phi = \gamma\delta$, вместо уравнения (10) будем иметь:

$$\begin{aligned} \int_X (\nabla\delta, \nabla\Psi) dx + \int_X \delta(\nabla\gamma, \nabla\Psi) dx + \int_X \gamma\delta\Delta\Psi dx = \\ = \int_S \gamma\delta \frac{\partial\Psi}{\partial n} ds, \end{aligned}$$

получим следующий модифицированный вариант теоремы Грина:

$$\begin{aligned} \int_X \gamma(\nabla\delta, \nabla\Psi) dx + \int_X \gamma\delta\Delta\Psi dx = \\ = \int_S \gamma\delta \frac{\partial\Psi}{\partial n} ds - \int_X \delta(\nabla\gamma, \nabla\Psi) dx. \end{aligned} \quad (11)$$

Сравним первые два слагаемые в правой части выражения (9) с левой частью уравнения (11), где $\gamma(x, t) \equiv \varphi(x)q(x, t)\tau(x), \delta(x) \equiv \beta(x), \Psi(x, t) = q(x, t)$.

Отсюда имеем в соотношении (9), согласно уравнению (11) и с учетом того, что $\tau_x(x) \approx 0$

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{dV}{dt} &= \int_X \varphi(s)q_s(s, t)\tau(s)\beta(s) \frac{\partial q_s(s, t)}{\partial n} ds - \\ &- \int_X \tau(x)[\beta(x)(\nabla(\varphi(x)q(x, t)), \nabla q(x, t)) - \\ &- \varphi(x)q(x, t)u(x, t)] dx, \end{aligned} \quad (12)$$

где $\left(\frac{\partial}{\partial n}\right)_s \equiv \sum_{k=1}^3 \frac{\partial}{\partial s_k} \cos n, s_k, s = (s_1, s_2, s_3)^* \in S$.

На данном этапе доказательства воспользуемся граничным условием (4). Тогда в соответствии с (12) запишем:

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{dV}{dt} &= \int_X \tau(x)[\varphi(x)q(x, t)u(x, t) - \\ &- \beta(x)(\nabla(\varphi(x)q(x, t)), \nabla q(x, t))] dx + \\ &+ \int_S \varphi(s)q_s(s, t)\tau(s)\alpha(s)[u_s(s, t) - q_s(s, t)] ds. \end{aligned} \quad (13)$$

Далее, подставляя выражение (13) в уравнение Беллмана для функционала (5):

$$\min_{(u, u_s) \in U} \left(\frac{dV}{dt} + W(t) \right) = 0 \quad (14)$$

получим

$$\begin{aligned} \min_{(u, u_s) \in U} \left\{ 2 \int_X \varphi(x)q(x, t)\tau(x)u(x, t) dx - \right. \\ - 2 \int_X \beta(x)\tau(x)(\nabla(\varphi(x)q(x, t)), \nabla q(x, t)) dx + \\ + \int_S \varphi(s)q_s(s, t)\tau(s)\alpha(s)[u_s(s, t) - q_s(s, t)] ds + \\ + \int_X [\mu(x)q^2(x, t) + \eta(x, t)\tau(x)u^2(x, t)] dx + \\ \left. + \int_S [\omega(s, t)\tau(s)q_s^2(s, t) + \lambda(s, t)\tau(s)u_s^2(s, t)] ds \right\} = 0, \end{aligned}$$

откуда найдем оптимальные распределенные объемный и поверхностный законы регулирования параметров u_0 (7) и u_{s0} (8) соответственно. Теорема доказана.

Замечание. Если параметры управления u и u_s зависят от времени t , т. е. распределены равномерно соответственно по области X и по поверхности S , то из формул (7) и (8) можно найти сосредоточенные оптимальные параметры:

$$u_{0*}(t) = \int_X u_0(x, t) dx = - \int_X \frac{\varphi(x)}{\eta(x, t)} q(x, t) dx,$$

$$u_{s0*}(t) = \int_S u_{s0}(s, t) ds = - \int_S \frac{\varphi(s)\alpha(s)}{\lambda(s, t)} q_s(s, t) ds.$$

Найденные выражения для u_0 (7) и u_{s0} (8) подставим в уравнение Беллмана (14). После простых преобразований получим:

$$\int_X [\mu(x) - \frac{\varphi^2(x)}{\eta(x, t)} \tau(x)] q^2(x, t) dx - 2 \int_X \beta(x) \tau(x) (\nabla(\varphi(x)q(x, t)), \nabla q(x, t)) dx +$$

$$+ \int_S [\omega(s) - \frac{\varphi^2(s)\alpha^2(s)}{\lambda(s, t)} - 2\varphi(s)\alpha(s)] \tau(s) q^2(s, t) ds = 0. \quad (15)$$

В уравнении (15) выберем граничные значения функции $\lambda(s, t)$ так, чтобы квадратная скобка в последнем интеграле была равна нулю для любых $\tau(s)$ и $q_s(s, t)$, т. е. положим

$$\lambda(s, t) = \frac{\varphi^2(s)\alpha^2(s)}{\omega(s) - 2\varphi(s)\alpha(s)}, \quad (16)$$

где $\omega(s) > 2\varphi(s)\alpha(s)$, а $\lambda(s, t)$ — одна из функций в целевом функционале (5).

Пользуясь граничными условиями (16), уравнение (15) можно привести к виду

$$[\mu(x) - \frac{\varphi^2(x)}{\eta(x, t)} \tau(x)] q^2(x, t) - 2\beta(x) \tau(x) (\nabla(\varphi(x)q(x, t)), \nabla q(x, t)) = 0. \quad (17)$$

Из соотношения (17) найдем формулу для вычисления динамического параметра $\tau(x)$ в зависимости от других функций

$$\tau(x) = \frac{\mu(x)q^2(x, t)}{\xi(x, t)}, \quad (18)$$

где $\xi(x, t) = \frac{\varphi^2(x)q^2(x, t)}{\eta(x, t)} + 2\beta(x)[\varphi(x)\|\nabla q(x, t)\|^2 + q(x, t)(\nabla\varphi(x), \nabla q(x, t))]$.

В том случае, когда параметр $\tau(x)$ является неизвестной функцией x , для его нахождения необходимо воспользоваться сходящимся адаптивным алгоритмом оценивания, выбрав, например, интегральное уравнение вида:

$$\bar{\tau}(x, t) - \tau(x) + \nu \int_0^t [\bar{\tau}(x, z) - \tau(x)] dz = a, \quad (19)$$

где $a = \bar{\tau}(x, 0) - \tau(x)$, $\nu > 0$, $t \in [0; \infty)$ с решением $\bar{\tau}(x, t) = \tau(x) + ae^{-\nu t} \rightarrow \tau(x)$ при $t \rightarrow \infty$. При этом следует вместо $\tau(x)$ подставить найденное значение $\tau(x)$ (18) в уравнение (19).

Так как минимальное значение функционала качества (5) при выбранном оптимальном законе регу-

лирования параметров (u_0, u_{s0}) равно нулю, то, в силу положительной определенности всех весовых и подинтегральных функций, следует сходимость с течением времени онколечебного процесса также к нулю: $q(x, t) \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$.

Пример

Рассмотрим одномерный вариант задачи оптимального параметрического распределенного регулирования режима онкотерапии вдоль прямой на отрезке $[0; l]$ оси Ox .

Применим разработанную схему синтеза предполагая, что регулирование осуществляется только на левом конце отрезка $x = s = 0$. Используем граничное управление с соответствующим изменением процесса онкотерапии на этом конце отрезка:

$$u_s(s, t) = u_s(0, t) = u_s(t). \quad (20)$$

Предположим, что лекарственный препарат вводится однократно в начальный момент времени в точке на границе опухоли.

Изучаемый процесс $q(x, t)$ удовлетворяет однородному диффузионному уравнению

$$\frac{\partial q(x, t)}{\partial t} = \tau \frac{\partial^2 q(x, t)}{\partial x^2}, \quad (21)$$

где $\tau > 0$ — постоянный, неизвестный, но выбираемый (вычисляемый) динамический параметр. Пусть $u(x, t) \equiv 0$, $\forall x \in X \cup S$ а граничные значения выберем:

$$q(0, t) = u_s(t), \quad q(l, t) = 0. \quad (22)$$

Получим на левом конце свободное условие: функция $u_s(t)$ не задана и определяется в процессе оптимальной параметрической настройки, а на правом конце — фиксированное нулевое значение онкотерапии.

В функционале качества (5), который требуется минимизировать для $u_s \in U, t \geq 0$, зададим

$$W(t) = \int_0^l \mu(x)q^2(x, t) dx + \tau \lambda(t)u_s^2(t), \quad (23)$$

где $\mu(x), \lambda(t) > 0$ — некоторые заданные положительные гладкие скалярные функции соответствующих аргументов.

Функцию Беллмана V определим с помощью соотношения (6) по правилу:

$$V(t) = \int_0^l \varphi(x)q^2(x, t) dx, \quad V|_{t \rightarrow \infty} = 0, \quad \varphi(x) > 0 \quad \forall x \in [0; l].$$

Найдем выражение для $\frac{dV}{dt}$, используя уравнение (21) и условия (20), (22):

$$\frac{dV}{dt} = 2 \int_0^l \varphi(x)q(x, t) \frac{\partial q(x, t)}{\partial t} dx =$$

$$= 2\tau \int_0^l \varphi(x)q(x, t) \frac{\partial^2 q(x, t)}{\partial x^2} dx =$$

$$= 2\tau \int_0^l \varphi(x)q(x, t) dp(x, t) = -2\tau \varphi(0)u_s(t)p(0, t) -$$

$$- 2\tau \int_0^l p(x, t) \left[\frac{d\varphi(x)}{dx} q(x, t) + \varphi(x)p(x, t) \right] dx,$$

где обозначим

$$p(x, t) \equiv \frac{\partial q(x, t)}{\partial x}, \quad p(0, t) = \frac{\partial q(x, t)}{\partial x} \Big|_{x=0} = 0.$$

При подстановке соотношений (23) и (24) в уравнение Беллмана, получим:

$$\begin{aligned} & \min_{u_s \in U} \{-2\tau\varphi(0)u_s(t)p(0, t) - \\ & - 2\tau \int_0^l p(x, t) \left[\frac{d\varphi(x)}{dx} q(x, t) + \varphi(x)p(x, t) \right] dx + \\ & + \int_0^l \mu(x)q^2(x, t) dx + \tau\lambda(t)u_s^2(t)\} = 0. \end{aligned} \quad (25)$$

Найдем закон оптимального регулирования параметра управления $u_{s0}(t)$:

$$u_{s0}(t) = \frac{\varphi(0)p(0, t)}{\lambda(t)}. \quad (26)$$

Далее воспользуемся методом динамического программирования.

С учетом $u_{s0}(t)$ (26), в уравнении Беллмана (25) получим

$$\begin{aligned} & \int_0^l \left\{ \mu(x)q^2(x, t) - 2\tau p(x, t) \left[\frac{d\varphi(x)}{dx} q(x, t) + \varphi(x)p(x, t) \right] - \right. \\ & \left. - \frac{\tau\varphi^2(0)p^2(0, t)}{l\lambda(t)} \right\} dx = 0, \end{aligned}$$

что приводит к выражению (18) для τ , где

$$\begin{aligned} \xi(x, t) = & 2p(x, t) \left[\frac{d\varphi(x)}{dx} q(x, t) + \varphi(x)p(x, t) \right] + \\ & + \frac{\varphi^2(0)p^2(0, t)}{l\lambda(t)}. \end{aligned} \quad (27)$$

Соответствующий сходящийся закон вычисления параметра τ с помощью алгоритма адаптации формирования оценок $\bar{\tau}(x, t)$ можно найти, если в уравнение (19) подставить вместо τ соотношения (18) и (27). Тогда вместе с зависимостью $u_{s0}(t)$ (26) получим замкнутую систему оптимального параметрического регулирования процесса распределения онкотерапии вдоль отрезка, которая обеспечит асимптотическую стабилизацию нулевого решения уравнения (21).

Для численного моделирования процесса $q(x, t)$ в уравнении (21) с условиями (20), (22), (23) выберем следующие значения: $\tau = 0,5$, $\lambda = e^{-0,1t}$, $\mu = e^{-0,5t}$.

На рис. 1 показано, как переменная $q(x, t)$ изменяется в зависимости от времени и пространственной координаты. Под переменной q понимаются два происходящих одновременно процесса — процесс изменения количества клеток опухоли и процесс изменения количества лекарственного препарата. На опухоль подается управление (вводится некоторое количество лекарственного средства). После этого начинается процесс поглощения препарата клетками опухоли. С течением времени количество лекарственного препарата и клеток опухоли уменьшаются.

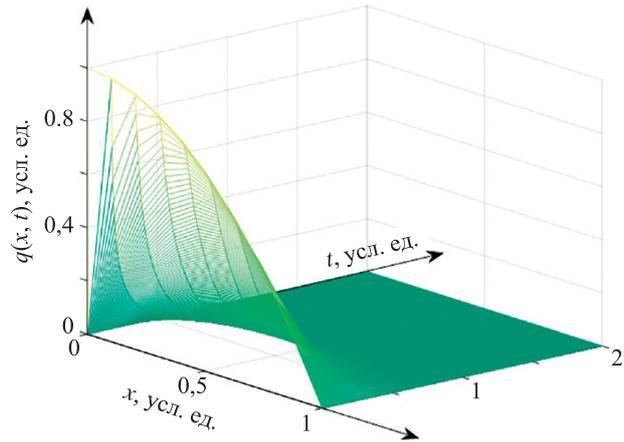


Рис. 1. График изменения $q(x, t)$ в зависимости от линейной координаты x и времени t

Fig. 1. The graph of $q(x, t)$ changes depending on the linear coordinate x and time t

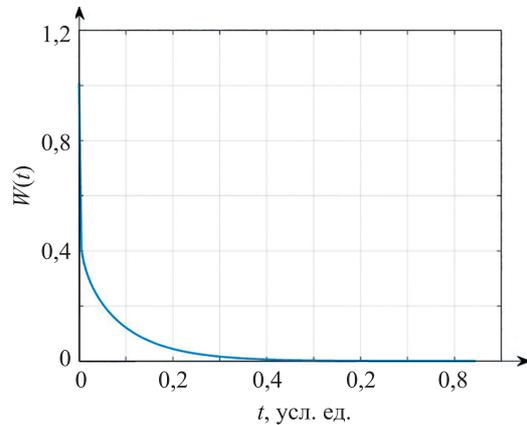


Рис. 2. График зависимости функционала $W(t)$ от времени

Fig. 2. The graph of functional $W(t)$ time dependence

Результаты моделирования представлены на рис. 2, которые показывают, что целевое условие — минимизация функционала (минимизация затраченного на лечение количества лекарственного препарата) — выполняется.

Заключение

В работе предложен алгоритм оптимального регулирования режима онкотерапии злокачественных опухолей с использованием аппарата дифференциальных уравнений в частных производных параболического типа и методов динамического программирования и корректируемых параметров. Проведенное численное моделирование подтверждает выводы теоретического анализа. Полученные результаты могут найти применение в медицинской практике на этапе прогнозирования выбора наиболее эффективной стратегии лечения.

Литература

1. Коваленко С.Ю., Братусь А.С. Оценки критерия оптимальности в задаче моделирования терапии глиом // Математическая биология и биоинформатика. 2014. Т. 9. № 1. С. 20–32. <https://doi.org/10.17537/2014.9.20>
2. Murray J.D. *Mathematical Biology II. Spatial Models and Biomedical Applications*. NY: Springer-Verlag, 2003. 814 p.
3. Shilbergeld D.L., Chicoine M.R. Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain // *Journal of Neurosurgery*. 1997. V. 86. N 3. P. 525–531. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.86.3.0525>
4. Swanson K.R., Alvord E.C., Murray J.D. Virtual resection of gliomas: effect of extent of resection on recurrence // *Mathematical and Computer Modelling*. 2003. V. 37. N 11. P. 1177–1190. [https://doi.org/10.1016/S0895-7177\(03\)00129-8](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(03)00129-8)
5. Бутковский А.Г., Пустыльников Л.М. Теория подвижного управления системами с распределенными параметрами. М.: Наука, 1980. 384 с.
6. Толстых В.К. О применении градиентного метода к задачам оптимизации систем с распределенными параметрами // Журнал вычислительной математики и математической физики. 1986. Т. 26. № 1. С. 137–140.
7. Лионс Ж.-А. Оптимальное управление системами, описываемыми уравнениями с частными производными. М.: Мир, 1972. 414 с.
8. Бутковский А.Г. Методы управления системами с распределенными параметрами. М.: Наука, 1975. 568 с.
9. Сиразетдинов Т.К. Оптимизация систем с распределенными параметрами. М.: Наука, 1977. 479 с.
10. Дегтярев Г.Л. Об оптимальном управлении распределенными процессами с движущейся границей // Автоматика и телемеханика. 1972. № 10. С. 44–50.
11. Осипов Ю.С., Кряжмский А.В., Охезин С.П. Задачи управления в системах с распределенными параметрами // Динамика управляемых систем. Новосибирск: Наука, 1979. С. 199–208.
12. Тертычный-Даури В.Ю. Оптимальная стабилизация адаптивных динамических систем с распределенными параметрами. I // Дифференциальные уравнения. 2001. Т. 37. № 8. С. 1096–1107.
13. Тертычный-Даури В.Ю. Оптимальная стабилизация адаптивных динамических систем с распределенными параметрами. II // Дифференциальные уравнения. 2001. Т. 37. № 11. С. 1542–1556.
14. Тертычный-Даури В.Ю. Условные вариационные задачи управления для систем с распределенными параметрами // Автоматика и телемеханика. 2008. № 11. С. 62–81.
15. Тертычный-Даури В.Ю. Галамех. Т. 1. Адаптивная механика. М.: Физматлит, 2019. 544 с.
16. Тертычный-Даури В.Ю. Галамех. Т. 6. Математическая механика. М.: Физматлит, 2019. 592 с.

Авторы

Наркевич Игорь Анатольевич — доктор фармацевтических наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация, [sc 6603650545](https://orcid.org/0000-0002-5483-6626), <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>, igor.narkevich@pharmintotech.com

Милованович Екатерина Воиславовна — кандидат технических наук, доцент, доцент, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация; заведующий кафедрой, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация, [sc 57193453414](https://orcid.org/0000-0002-9069-8574), <https://orcid.org/0000-0002-9069-8574>, milovanovich@mail.ru

Слита Ольга Валерьевна — кандидат технических наук, доцент, доцент, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, [sc 16242570700](https://orcid.org/0000-0001-7119-3629), <https://orcid.org/0000-0001-7119-3629>, o-slita@yandex.ru

Тертычный-Даури Владимир Юрьевич — доктор физико-математических наук, профессор, старший преподаватель, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, [sc 8980267000](https://orcid.org/0000-0003-4671-7659), <https://orcid.org/0000-0003-4671-7659>, tertychny-dauri@mail.ru

References

1. Kovalenko S.Yu., Bratus' A.S. Up and down estimate of therapy quality in non-linear distributed mathematical glioma model. *Mathematical Biology and Bioinformatics*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 20–32. (in Russian). <https://doi.org/10.17537/2014.9.20>
2. Murray J.D. *Mathematical Biology II. Spatial Models and Biomedical Applications*. NY: Springer-Verlag, 2003. 814 p.
3. Shilbergeld D.L., Chicoine M.R. Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *Journal of Neurosurgery*, 1997, vol. 86, no. 3, pp. 525–531. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.86.3.0525>
4. Swanson K.R., Alvord E.C., Murray J.D. Virtual resection of gliomas: effect of extent of resection on recurrence. *Mathematical and Computer Modelling*, 2003, vol. 37, no. 11, pp. 1177–1190. [https://doi.org/10.1016/S0895-7177\(03\)00129-8](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(03)00129-8)
5. Butkovskii A.G., Pustyl'nikov L.M. *Theory of Mobile Control for Systems with Distributed Parameters*. Moscow, Nauka Publ., 1980, 384 p. (in Russian)
6. Tolstykh V.K. Application of the gradient method to problems of optimizing systems with distributed parameters. *USSR Computational Mathematics and Mathematical Physics*, 1986, vol. 26, no. 1, pp. 86–88. [https://doi.org/10.1016/0041-5553\(86\)90186-2](https://doi.org/10.1016/0041-5553(86)90186-2)
7. Lions J.-L. *Contrôle optimal de systèmes gouvernés par des équations aux dérivées partielles*. Dunod, 1968, 426 p.
8. Butkovskii A.G. *Methods of Control for Systems with Distributed Parameters*. Moscow, Nauka Publ., 1975, 568 p. (in Russian)
9. Sirazetdinov T.K. *Optimization of Systems with Distributed Parameters*. Moscow, Nauka Publ., 1977, 479 p. (in Russian)
10. Degtyarev G.L. Optimal control of distributed processes with a moving boundary. *Automation and Remote Control*, 1972, vol. 33, no. 10, pp. 1600–1605.
11. Osipov Iu.S., Kriazhinskii A.V., Okhezyn S.P. Control problems in systems with distributed parameters. *Dynamics of Control Systems*, Novosibirsk, Nauka Publ., 1979, pp. 199–208. (in Russian)
12. Tertychny-Dauri V.Yu. Optimal stabilization of adaptive dynamical systems with distributed parameters: I. *Differential Equations*, 2001, vol. 37, no. 8, pp. 1148–1159. <https://doi.org/10.1023/A:1012475603732>
13. Tertychny-Dauri V.Yu. Optimal stabilization of adaptive dynamical systems with distributed parameters: II. *Differential Equations*, 2001, vol. 37, no. 11, pp. 1618–1626. <https://doi.org/10.1023/A:1017925001127>
14. Tertychny-Dauri V.Yu. Conditional variational problems of control for distributed-parameter systems. *Automation and Remote Control*, 2008, vol. 69, no. 11, pp. 1873–1891. <https://doi.org/10.1134/S0005117908110040>
15. Tertychny-Dauri V.Yu. *Galamech. Vol. 1. Adaptive Mechanics*. Moscow, Fizmatlit Publ., 2019, 544 p. (in Russian)
16. Tertychny-Dauri V.Yu. *Galamech. Vol. 6. Mathematical Mechanics*. Moscow, Fizmatlit Publ., 2019, 592 p. (in Russian)

Authors

Igor A. Narkevich — D.Sc., Professor, Rector, Head of Chair, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, 197376, Russian Federation, [sc 6603650545](https://orcid.org/0000-0002-5483-6626), <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>, igor.narkevich@pharmintotech.com

Ekaterina V. Milovanovich — PhD, Associate Professor, Associate Professor, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation; Head of Chair, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, 197376, Russian Federation, [sc 57193453414](https://orcid.org/0000-0002-9069-8574), <https://orcid.org/0000-0002-9069-8574>, milovanovich@mail.ru

Olga V. Slita — PhD, Associate Professor, Associate Professor, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, [sc 16242570700](https://orcid.org/0000-0001-7119-3629), <https://orcid.org/0000-0001-7119-3629>, o-slita@yandex.ru

Vladimir Yu. Tertychny-Dauri — D.Sc., Professor, Senior Lecturer, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, [sc 8980267000](https://orcid.org/0000-0003-4671-7659), <https://orcid.org/0000-0003-4671-7659>, tertychny-dauri@mail.ru