

**ОПТИМАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В МАТЕМАТИЧЕСКОЙ
МОДЕЛИ РАКА ПРОСТАТЫ С УЧЕТОМ РАЗВИТИЯ
МЕТАСТАЗНЫХ КЛЕТОК**

Пименова Диана Вячеславовна

Студент магистратуры

Факультет ВМК МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: lina5254@yandex.ru

Научный руководитель — Братусь Александр Сергеевич

Рак предстательной железы — одно из наиболее распространённых злокачественных образований у мужчин. В рамках работы было проведено исследование математической модели этого заболевания с учетом личных особенностей организма и метастазных раковых клеток (на основе статьи [2]). Обозначим E — здоровые клетки, N — раковые, M — метастазные, резистентные к лечению, h — количество химиотерапевтического средства.

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= \mu_E(A_E, A_{E_t}, h)E \left(1 - \frac{E}{E_0}\right) - \delta_E(A_E, A_{E_t})E, \\ \frac{dN}{dt} &= (1 - \alpha_{mut})prolif_N(h) - \delta_N(A_N, A_{N_t})N, \\ \frac{dM}{dt} &= prolif_M(h) - \delta_M(A_M, A_{M_t})M + \alpha_{mut}prolif_N(h), \\ \frac{dh}{dt} &= -\gamma h + u(t), 0 < h(t) < H.\end{aligned}$$

Скорость роста клеток зависит, как от биологических факторов, так и от количества применяемого лекарственного средства.

Лекарство влияет на скорость роста клеток таким образом, где для каждого вида клеток свои коэффициенты:

$$\mu(A, A_t, h) = \mu_0 \left(1 - \frac{kh}{h+1}\right).$$

Значение μ_{E_0} считаем на основе биологических параметров.

$$\mu_{E_0} = q_1^E \frac{A_E^2}{(q_2^E)^2 + (A_E)^2} + q_1^E t \frac{A_{E_t}^2}{(q_2^E t)^2 + (A_{E_t})^2},$$

$$\frac{dT_i}{dt} = f(T_s) - \lambda_t T_i - \beta_T \frac{T_i}{K_T + T_i} - k_f^T R_i T_i + k_r^T A_{it}, T_S = a_{T_S} t^2 + b_{T_S} t + c_{T_S},$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \alpha_{R_i} - \lambda_{R_i} R_i - k_f^D R_i D_i + k_R^D A_i - k_f^T R_i T_i + k_r^T A_{it},$$

$$\frac{dD_i}{dt} = \beta_T \frac{T_i}{K_T + T_i} - \lambda_D D_i - k_f^D R_i D_i + k_r^D A_i,$$

$$\frac{dA_i}{dt} = -\lambda_{A_i} A_i + k_f^D R_i D_i - k_r^D A_i,$$

$$\frac{dA_{it}}{dt} = -\lambda_{A_{it}} A_{it} + k_f^T R_i T_i - k_r^T A_{it}.$$

Суммарно получаем более 15 уравнений для системы.

Введем новую переменную, которая будет отвечать за общее количество раковых клеток в организме $Z(t) = M(t) + N(t)$.

Поставим задачу выбора стратегии лечения с целью минимизации числа больных клеток:

$$J(u) = Z(t) \rightarrow \min_h, h = const, h \leq h_{max}.$$

Теорема 1. Для задачи минимизации числа раковых клеток оптимальное управление примет вид $h^*(t) = h_{max}$

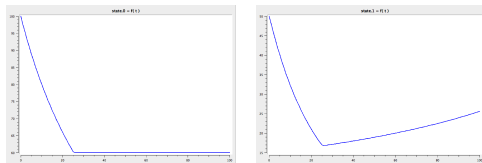
Доказательство опирается на принцип максимума Понтрягина с дальнейшим анализом функций сопряженных переменных.

Основным недостатком такого похода к выбору стратегии лечения является то, что в некоторый момент времени количество здоровых клеток становится критически низким. Поэтому необходимо рассмотреть задачу, в которой минимальное значение количества здоровых клеток ограничено E_{lim} , с управлением $h(t)$ из класса кусочно постоянных функций.

$$J(u) = Z(t) \rightarrow \min_h, E(t) > E_{lim}.$$

А также была исследована динамика поведения числа здоровых и раковых клеток при использовании различных доз лекарственного средства.

Иллюстрации



Слева динамика здоровых клеток, справа динамика раковых клеток

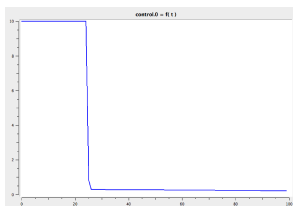
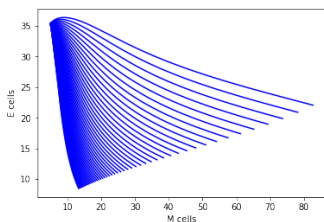


График лечения.



Динамика здоровых и резистентных клеток при различных значениях лечения.

Литература

1. Антипов А. В. Братусь А. С. Математическая модель оптимальной стратегии химиотерапии с учетом динамики числа клеток неоднородной опухоли. // Computational Mathematics and Mathematical Physics, 2009.
2. Jaina H. V., Clintonb S. K., Bhinderb A., Friedman A. Mathematical modeling of prostate cancer progression in response to androgen ablation therapy // PNAS, USA, 2011.