

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
АМУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
(ФГБОУ ВО «АмГУ»)

Институт компьютерных и инженерных наук
Кафедра математического анализа и моделирования
Направление подготовки: 01.04.02 – «Прикладная математика и информатика»
Направленность (профиль) образовательной программы – «Математическое и программное обеспечение информационных систем»

УТВЕРЖДАЮ
И.о. зав. кафедрой

Н.Н. Максимова
«_____» _____ 2025 г.

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на тему: «Численное моделирование динамики развития хронического лимфолейкоза»

Исполнитель
студент группы 31010м

(подпись, дата) Пань Лисинь

Научный руководитель
доцент, канд. физ.-мат. наук

(подпись, дата) Н.Н. Максимова

Руководитель научного
содержания программы
магистратуры
доцент, канд. физ.-мат. наук

(подпись, дата) Н.Н. Максимова

Нормоконтроль
ассистент

(подпись, дата) В.О. Салмиянов

Рецензент
доцент, канд. тех. наук

(подпись, дата) Л.В. Никифорова

Благовещенск 2025

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
АМУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
(ФГБОУ ВО «АмГУ»)

Институт компьютерных и инженерных наук
Кафедра математического анализа и моделирования

УТВЕРЖДАЮ
И.о. зав. кафедрой
_____ Н.Н. Максимова
«_____» _____ 2025 г.

З А Д А Н И Е

К магистерской диссертации студента Пань Лисинь

1. Тема магистерской диссертации: Численное моделирование динамики развития хронического лимфолейкоза.
(утверждена приказом от 24.01.2025 г. № 162-уч)
2. Срок сдачи студентом законченной проекта: 24 июня 2025 года.
3. Исходные данные к магистерской диссертации: медицинские клинические данные и параметры литературы, данные основных исследований, вычислительные инструменты — MATLAB, экспериментальные наборы данных, источники биологических параметров.
4. Содержание выпускной квалификационной работы (перечень подлежащих разработке вопросов): методология математического моделирования, основы моделирования онкологических заболеваний, расширение и оптимизация модели динамики хронического лимфолейкоза, анализ параметров и моделирование, изучение отсроченных эффектов, вычислительные эксперименты по планам лечения.
5. Перечень материалов приложения (наличие чертежей, таблиц, графиков, схем, программных продуктов, иллюстративного материала и т.п.): листинги вычислительных программ.
6. Консультанты по магистерской диссертации: рецензент – Никифорова Л.В.,

доцент, и.о. заведующего кафедрой информационной безопасности, ФГБОУ ВО «АмГУ», канд. техн. наук, доцент; нормоконтроль – Салмиянов В.О., ассистент.

7. Дата выдачи задания: 03.02.2025 г.

Руководитель магистерской диссертации: Максимова Надежда Николаевна, доцент, канд. физ.-мат. наук, доцент

Задание принял к исполнению (03.02.2025): _____ Пань Лисинь.

РЕФЕРАТ

Магистерская диссертация содержит 93 с., 77 рисунков, 5 таблиц, 5 приложений, 67 источников.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ, МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ, ОБЫКНОВЕННЫЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ, ОТСРОЧЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ, ОПТИМИЗАЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ, ИММУНОТЕРАПИЯ, ППП MATLAB

В работе изучается динамический механизм развития хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и математическое моделирование стратегии его лечения. Объединяя биологические механизмы с теорией нелинейной динамики, построена и проверена динамическая математическая модель ХЛЛ, основанная на обыкновенных дифференциальных уравнениях (ОДЕ).

Целью магистерской диссертации является изучение и моделирование механизма динамического ответа заболевания в условиях химиотерапии, иммунотерапии и смешанного лечения, а также оптимизация персонализированных планов лечения с помощью численных экспериментов.

Для достижения цели были поставлены ряд задач:

- исследовать медицинские клинические данные и литературы;
- построить математическую модель динамики ХЛЛ;
- построить модели для химиотерапии, иммунотерапии и комбинированной терапии и описать количественную связь между дозой препарата, циклом препарата и динамикой клеток;
- использовать встроенные инструменты (ode45 и dde23) в программном обеспечении MATLAB для выполнения численного моделирования и проверки устойчивости модели;

- расширить модель до дифференциальных уравнений с задержкой (DDE) для изучения влияния эффектов временного запаздывания на периодичность заболевания;

- с помощью вычислительных экспериментов определить минимальное количество курсов химиотерапии, объем инфузии иммунных клеток и порог синергического эффекта смешанной терапии, необходимые для излечения при различных начальных условиях.

Метод исследования основан на теории динамических систем, биоматематическом моделировании и вычислительной биологии. На основе вычислительных экспериментов в MATLAB был разработан инструмент моделирования лечения в MATLAB (Приложения А-Г), а также разработаны виртуальные эксперименты и прогнозирование рисков клинических сценариев.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	9
1 Методология математического моделирования	14
1.1 Понятие математической модели	14
1.1.1 Определение математической модели	15
1.1.2 Создание математических моделей	16
1.1.3 Области применения математических моделей	19
1.1.4 Идеальная модель и реалистичная модель	19
1.2 Классификация математических моделей	20
1.2.1 Классификация математических моделей	20
1.2.2 Детерминированные и стохастические модели	20
1.2.3 Дискретные и непрерывные модели	21
1.2.4 Линейные и нелинейные модели	22
1.2.5 Типы моделей в динамических системах	22
1.3 Математические модели биологии	23
1.3.1 Модели открытых систем и стационарных состояний	23
1.3.2 Модель саморегулирующегося динамического равновесия	24
1.3.3 Аллометрическая модель	25
1.3.4 Модель роста Берталанфи	25
1.4 Программные средства для исследования математических моделей	26
2 Основы моделирования онкологических заболеваний	28
2.1 Введение в хронический лимфолейкоз	28
2.1.1 Медицинские аспекты лимфолейкоза	28
2.1.2 Клинические особенности и диагностика	29
2.1.3 Методы лечения лимфолейкоза	30
2.2 Подходы к моделированию онкозаболеваний	31
2.2.1 Роль математических моделей в исследовании раковых заболеваний	31
2.2.2 Обзор современных математических моделей лимфолейкоза	31

3 Математическая модель динамики хронического лимфолейкоза	34
3.1 Концептуальная постановка задачи	34
3.2 Математическая постановка задачи	34
2.3 Модель при отсутствии лечения	36
3.4 Вычислительные эксперименты с моделью при отсутствии лечения	37
3.5 Вычислительные эксперименты с моделью при иммунотерапии	42
3.6 Вычислительные эксперименты с моделью при химио-лечении	48
3.7 Вычислительные эксперименты с моделью при смешанной терапии	53
4 Математическая модель динамики лимфолейкоза с учетом запаздывания	58
4.1 Учет временных эффектов в развитии болезни	58
4.2 Математическая модель с учетом запаздывания в динамике роста раковых клеток	60
4.3 Вычислительные эксперименты при наличии запаздывания	61
4.3.1 Динамика лимфолейкоза при отсутствии лечения	61
4.3.2 Динамика лимфолейкоза при монокимиотерапии	63
4.3.3 Динамика лимфолейкоза при химиотерапии в совокупности с иммунотерапией	67
Заключение	71
Библиографический список	72
Приложение А Листинг вычислительной программы «Модель при отсут- ствии решения»	80
Приложение Б Листинг вычислительной программы «Модель при иммуно- терапии»	84
Приложение В Листинг вычислительной программы «Модель при химио- терапии»	86
Приложение Г Листинг вычислительной программы «Модель при смешан- ной терапии»	87

ВВЕДЕНИЕ

Моделирование динамики онкологических заболеваний можно проводить разными способами – разные исследователи в своих работах используют как детерминированные динамические модели, так и модели с элементами неопределенности, такие как клеточные автоматы. Преимуществами алгоритмов клеточных автоматов является биоадекватность модели, так как она алгоритмически описывает поведение опухоли во времени, и описание геометрического распространения опухоли [1].

Приложения теории игр, в основе которых лежит изучение стратегических взаимодействий, также имеют место в моделировании онкозаболеваний. Эволюционная теория игр может помочь понять такие признаки рака, как самодостаточность в отношении сигналов пролиферации клеток, неоангиогенез и метастазирование, так как они зависят от частотных взаимодействий между раковыми клетками в общем или между раковыми клетками и стромой [2].

Наиболее частым подходом к моделированию онкологий являются дифференциальные уравнения или уравнения в частных производных. Модели, основанные на начально-краевых задачах, позволяют учитывать пространственную неоднородность, ориентационную структуру ткани, жесткость ткани и её деформируемость. Благодаря этому при выстраивании стратегии лечения появляется возможность понимать сложную пространственную протяженность опухоли и её связь с сосудистой системой [3].

Математические модели новообразований, основанные на клональной концепции, в которых учитывается рост делящихся опухолевых клеток, ответ иммунной системы и лекарственная терапия, основываются на задаче Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) [4]. Обыкновенные дифференциальные уравнения фокусируются на общих принципах рака, пренебрегая второстепенными биологическими аспектами, а также позволяют выявить сложное взаимодействие опухоли и иммунитета.

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) является одним из наиболее распространенных типов лейкемии, отличающимся накоплением зрелых лимфоцитов в крови и других лимфатических тканях. В настоящее время научное сообщество активно исследует динамику прогрессирования данного заболевания, чтобы разработать актуальные стратегии диагностики, прогнозирования и эффективного лечения.

Современные исследования в области ХЛЛ все больше уделяют внимание математическим моделям, которые помогают установить основные принципы и закономерности динамики заболевания. Математические модели позволяют проводить виртуальные эксперименты, а также предсказывать различные сценарии развития заболевания и эффективность различных лечебных стратегий. Благодаря этому, они играют критическую роль в оптимизации протоколов лечения и в оценке риска прогрессирования заболевания.

Объектом данного научного исследования является динамика онкологического заболевания (ХЛЛ), предметом исследования – математическая модель динамики ХЛЛ, основанная на задаче Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений.

Целью работы является построение и исследование математической модели динамики хронического лимфоцитарного лейкоза.

Для достижения цели при прохождении производственной практики (научно-исследовательской работы) в третьем семестре были поставлены следующие **задачи**:

- использовать аппарат обыкновенных дифференциальных уравнений для описания динамической модели заболевания при химиотерапии на основе начальных условий;
- подобрать химиотерапевтический препарат и дозировку, составить план химиотерапии, провести расчетные эксперименты;
- отследить динамику изменений раковых и здоровых клеток исходя из исходных условий и количества курсов химиотерапии;

- провести вычислительные эксперименты при разном количестве курсов химиотерапии, чтобы наблюдать, при каком числе пациент выздоравливает;
- изучить модели при наличии разных курсов химиотерапии и провести вычислительные эксперименты при разных начальных условиях;
- выступить с докладом по теме работы на научном семинаре;
- подготовить материалы к публикации.

Научная новизна и практическая значимость

Научная новизна данной работы заключается в разработке и анализе математической модели динамики хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) на основе системы обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ). В данной статье представлены гибридные схемы и стратегии лечения, сочетающие химиотерапию и иммунотерапию. Кроме того, в данной статье также проверялось влияние различных начальных условий, количества циклов лечения и схем лечения на прогрессирование заболевания, что указывает на то, что состояние иммунной системы имеет важное значение для лечения.

Практическая значимость данного исследования заключается в том, что построенная математическая модель может служить теоретической основой для персонализированного лечения хронического лимфолейкоза. С помощью виртуальных испытаний можно прогнозировать эффективность различных вариантов лечения, чтобы оптимизировать варианты лечения, снизить токсичность препаратов и побочные эффекты, а также улучшить показатели выживаемости пациентов. Внедрение этой модели поможет снизить затраты и риски реальных клинических испытаний и обеспечит научную основу для прецизионной медицины и долгосрочного мониторинга заболеваний.

Структура работы

Статья состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы и приложения.

- В первой главе представлены основные понятия математических моделей, методов классификации и биологических приложений, а также широко используемое программное обеспечение для моделирования (такое как MATLAB

и Python), что закладывает методологическую основу для дальнейших исследований.

- Во второй главе представлены базовые знания о моделировании рака, включая медицинские характеристики, клиническую диагностику и статус лечения хронического лимфолейкоза, анализируются преимущества и недостатки существующих методов моделирования рака (таких как ODE и модели стохастических процессов), а также дается обзор современной математической модели ХЛЛ.

- В третьей главе строится математическая модель динамики хронического лимфолейкоза на основе системы для ОДУ, описываются кинетические уравнения нелечения, иммунотерапии, химиотерапии и комбинированной терапии, а также используется MATLAB для численного моделирования и анализа фазовых диаграмм для проверки влияния различных начальных условий и количества циклов лечения на течение заболевания. результаты.

- В четвертой главе строится модель динамики лимфоцитов с временной задержкой, вводятся элементы временной задержки, обсуждается влияние временных эффектов развития заболевания на динамику модели и проверяется чувствительность параметров временной задержки с помощью вычислительных экспериментов.

Заключение содержит основные результаты исследования и фактическую ценность модели, а также определяет направление будущих исследований (например, введение дополнительных биологических параметров, оптимизация комбинированных стратегий лечения и т.д.).

По результатам работы опубликовано две работы (в сборнике трудов и в сборнике материалов научной конференции) [65-66], подготовлена статья для публикации в журнале «Вестник Амурского государственного университета» [67].

Результаты работы докладывались на следующих научных мероприятиях:

- научно-методические семинары кафедры математического анализа и моделирования;

- XXXIII научная конференция «День науки» (Амурский государственный университет, 2024 г.);
- XXXIV научная конференция «День науки» (Амурский государственный университет, 2025 г.);
- XI Международная научная конференция «Математическое и компьютерное моделирование» (Омский государственный университет, 2024 г.).

1 МЕТОДОЛОГИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Математическое моделирование – это процесс использования математического языка для абстрагирования, обобщения и решения реальных проблем. Оно включает в себя не только применение математических теорий, но и множество других связей, таких как понимание проблемы, выдвижение предположений, построение моделей, решение проблем, их анализ, тестирование и применение. В этой главе подробно обсуждается методология математического моделирования в четырех аспектах: концепция математических моделей, классификация математических моделей, математические модели в биологии и программное обеспечение для изучения математических моделей.

1.1 Понятие математической модели

Математическая модель – это научная или инженерная модель, построенная с использованием математической логики и математического языка. Это абстрактное выражение конкретной системы или явления в действительности, раскрывающее главным образом внутренние законы и характеристики системы. Это математическая структура, выраженная в общей или приближительной форме с помощью математического языка и связанная со свойствами или количественными отношениями определенной системы вещей. Содержание, выражаемое математической моделью, может быть количественным или качественным, но, как правило, оно должно быть выражено количественно. Математические модели являются мощными инструментами для изучения и понимания законов движения систем. Он широко используется в различных областях, таких как физика, экономика и биология.

Характеристики математических моделей: достоверность, полнота, простота, практичность и легкая адаптация к изменениям. Идеальная математическая модель должна отражать все важные характеристики системы и может быть решена математическими методами. При создании математической модели необходимо уточнить цель моделирования, собрать необходимую информацию,

уточнить характеристики объекта, сделать упрощения и условные допущения, основанные на характеристиках реальной системы и цели моделирования.

1.1.1 Определение математической модели

Математическую модель можно определить, как формальное описание, состоящее из переменных, параметров, функций, уравнений и ограничений. Переменные представляют собой величины, которые могут изменяться в системе (например, время и температура), в то время как параметры представляют собой фиксированные величины внутри системы (например, гравитационная постоянная), которые обычно определяются экспериментально или путем наблюдения. Функции представляют собой функции, описывающие отношения между переменными (например, линейные функции и экспоненциальные функции). Уравнение – это математическое выражение (например, дифференциальное уравнение), используемое для описания математической связи между переменными и параметрами. Ограничение представляет собой условие, которое ограничивает значение переменной или параметра (например, ограничение ресурсов). Например, простую линейную модель можно выразить как $y = ax + b$. В этом случае y – зависимая переменная, x – независимая переменная, а a и b – параметры [27].

Модель – это абстрактное представление объекта реального мира, которое может быть физической моделью, концептуальной моделью или математической моделью. Математическая модель – это количественное описание объекта реального мира с использованием математических инструментов. Реальный объект – это фактическое явление или система, которые модель пытается объяснить. Математические модели помогают людям понимать и анализировать сложные системы путем упрощения и абстрагирования объектов реального мира [28].

Основные сферы применения математических моделей включают прогнозирование, оптимизацию, анализ и моделирование [29]:

- Прогнозирование: предвосхищение будущих действий или результатов (например, прогнозы погоды).

- Оптимизация: поиск оптимального решения (распределение ресурсов и т. д.).

- Анализ: Понимание внутренних механизмов системы.

- Моделирование: моделирование поведения сложных систем (например, финансовых рынков).

1.1.2 Создание математических моделей

Для создания математических моделей можно использовать как количественные, так и качественные данные. Количественные данные относятся к измеримым числовым данным (например, температура, цена), тогда как качественные данные относятся к описательным данным (например, удовлетворенность пользователя, уровень риска) [28].

Построение математической модели обычно включает следующие этапы: определение проблемы, формулирование гипотезы, построение модели, параметризация и калибровка, активация и проверка, применение и оптимизация [30].

- Определение проблемы: четко определите свои цели и область исследования.

- Выдвижение гипотез: упрощение объектов реального мира и выдвижение гипотез.

- Построение модели: выбор переменных, параметров и уравнений.

- Параметризация и калибровка: определение параметров путем эксперимента или наблюдения.

- Проверка и валидация: проверка соответствия модели реальным данным.

- Приложения и оптимизация: использование моделей для решения реальных задач.

Определение объекта моделирования является первым шагом в математическом моделировании, и его главная цель – прояснить предмет и область исследования. Основные этапы и методы моделирования распознавания объектов следующие [30]:

– Четкие цели исследования: определите цель вашего моделирования, например, прогнозирование, оптимизация, анализ или имитация. Уточните проблему, которую необходимо решить, или научный вопрос, на который необходимо ответить.

– Определите границы системы: определите область действия системы, включая то, что следует включить в модель, а что можно игнорировать.

– Определите ключевые переменные и параметры: определите переменные (например, температуру, размер популяции) и параметры (например, скорость роста, коэффициент сопротивления) системы, которые оказывают существенное влияние на цель. Важность этих переменных и параметров определяется на основе литературных исследований или экспериментальных данных.

– Проанализируйте динамическое поведение системы. Изучите входы, выходы и внутренние механизмы системы.

– Упрощение и абстрагирование: сложные объекты реального мира преобразуются в управляемые математические модели посредством допущений и упрощений.

– Проверка рациональности объектов: проверка рациональности и осуществимости моделирования объектов путем обсуждений с экспертами в предметной области или посредством предварительного анализа данных.

Сам процесс формализации – это процесс преобразования реальной проблемы в математическое представление. Обычно используемые методы включают в себя [27]:

– Определение переменных и параметров: количественное определение ключевых элементов фактического процесса как переменных (например, время, температура) и параметров (например, гравитационная постоянная, коэффициент трения).

– Создавайте математические связи: используйте уравнения, функции или неравенства для описания связей между переменными.

– Выберите подходящий математический инструмент: выберите математический инструмент в соответствии с характером проблемы, например, диффе-

ренциальные уравнения, теория вероятности и статистики, теория оптимизации, теория графов и т. д.

- Введите ограничения: добавьте ограничения, отражающие пределы реальных процессов (ограниченные ресурсы, законы физики и т. д.).

- Используйте методы, основанные на данных: используйте экспериментальные или наблюдательные данные для определения параметров модели или проверки модели.

- Пошаговое моделирование: начните с простой модели и постепенно увеличивайте ее сложность.

- Проверка и настройка: проверьте точность модели с помощью экспериментов или реальных данных и настройте модель на основе результатов.

Вышеуказанные методы позволяют эффективно идентифицировать объекты моделирования и формализовать реальные процессы в математические модели.

С точки зрения параметризации и калибровки модели, параметризация – это процесс определения значений параметров модели посредством экспериментов или наблюдений, а калибровка – это процесс корректировки параметров таким образом, чтобы выходные данные модели соответствовали фактическим данным [31]. Предположения математических моделей обычно основаны на упрощенных условиях реальных объектов (например, предположение о нормальности) и имеют определенные ограничения (например, чрезмерное упрощение и ошибки в данных), которые могут повлиять на точность модели [28].

При оценке модели ее надежность можно оценить по согласованности модели в различных условиях, а эффективность модели можно оценить по согласованности выходных данных модели с реальными данными [27].

Проверка и верификация модели могут быть достигнуты путем проверки того, что модель соответствует целям проектирования, а также путем тестирования того, что модель соответствует реальным данным [31].

1.1.3 Области применения математических моделей

Математические модели широко используются в таких областях, как физика, экономика, экология, медицина и инженерия [29]. В физике математические модели используются для объяснения природных явлений (например, законы движения Ньютона). В экономике математические модели используются для анализа поведения рынка (например, модели спроса и предложения). В экологии математические модели используются для изучения динамики экосистем (например, модели «хищник-жертва»). В медицине математические модели используются для моделирования передачи заболеваний (например, модели SIR). В машиностроении математические модели используются для оптимизации конструкций (например, модели строительной механики).

Вот некоторые известные математические модели:

- Модель CIR: стохастические дифференциальные уравнения для моделирования процентной ставки.
- Логистическое уравнение: математическая модель, описывающая рост населения.
- Модель прогнозирования погоды: численная модель, основанная на динамике жидкости и термодинамике [29].

1.1.4 Идеальная модель и реалистичная модель

Идеализированные модели и реалистичные модели – это два различных типа моделей в математическом моделировании, которые существенно различаются по своим предположениям, сложности и сфере применения. Основные различия между идеальными и реалистичными моделями заключаются в степени упрощения, сложности, масштабе и практичности допущений. Идеальные модели подходят для теоретических исследований и обучения, тогда как реалистичные модели лучше подходят для решения реальных проблем. При реальном моделировании необходимо начинать с идеальной модели и постепенно вводить реалистичные элементы для повышения точности и практичности модели [30].

1.2 Классификация математических моделей

Математические модели играют центральную роль в биологических исследованиях. В этой главе мы обсуждаем классификацию моделей, детермини-

рованные и вероятностные модели, дискретные и непрерывные модели, линейные и нелинейные модели и модели динамических систем, а также иллюстрируем применение этих моделей на биологических примерах.

1.2.1 Классификация математических моделей

Математические модели можно классифицировать по типам переменных, временной непрерывности и математической структуре [30]:

- Детерминированные или вероятностные модели: следует ли включать случайные элементы.
- Дискретные и непрерывные модели: определены ли переменные в дискретной или непрерывной области.
- Линейные и нелинейные модели: удовлетворяют ли отношения между переменными принципу суперпозиции.
- Статические и динамические модели: следует ли учитывать временную эволюцию.

Например, Logistic уравнение роста населения – классифицируется как детерминированная динамическая модель. Модели генетических мутаций на основе цепей Маркова классифицируются как дискретные случайные модели. Система обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающая динамику вируса HIV, подразделяется на непрерывные, динамические и нелинейные модели.

1.2.2 Детерминированные и стохастические модели

Распространенный метод классификации заключается в разделении математических моделей на детерминированные и вероятностные.

- Детерминированная модель: Детерминированная модель – это модель, в которой будущее состояние системы полностью определяется начальными условиями и детерминированными правилами. Например, Logistic уравнение:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K} \right).$$

Это уравнение описывает рост популяции в условиях ограниченности ресурсов (где N – численность популяции, а K – пропускная способность окружающей среды).

– Случайные модели: Случайные модели вводят случайные переменные (шум, стохастические события и т. д.) для отражения неопределенности системы. Например, вероятностные модели экспрессии генов используют основное химическое уравнение (Chemical Master Equation) для описания случайных колебаний mRNA и белков [29].

1.2.3 Дискретные и непрерывные модели

– Дискретная модель: Дискретная модель – это модель, в которой переменные принимают значения в дискретных точках времени или пространства. Дискретные модели часто выражаются в терминах разностных уравнений, таких как популяционная модель Ricker:

$$N_{t+1} = N_t e^{r(1-N_t/K)}.$$

Эта модель успешно предсказала циклические колебания тихоокеанского лосося [32].

– Непрерывная модель: Непрерывная модель – это модель, в которой переменные непрерывно изменяются во времени или пространстве. Непрерывные модели в основном основаны на дифференциальных уравнениях, таких как модель проводимости Hodgkin-Huxley-нейрона:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \nabla^2 u.$$

Эта модель имитирует диффузию молекул в биологических тканях [27].

1.2.4 Линейные и нелинейные модели

– Линейная модель: Линейная модель – это модель, в которой связь между переменными удовлетворяет принципу суперпозиции посредством линейной комбинации. Например, модель равновесия Hardy-Weinberg:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1.$$

Эта модель описывает линейную зависимость частот аллелей (при отсутствии эволюционного давления) [33].

– Нелинейные модели: Нелинейные модели – это модели, которые демонстрируют нелинейные взаимодействия (Произведения, экспоненциальные отношения и т.д.) между переменными и, следовательно, демонстрируют сложную динамику. Например, модель хищник-жертва Lotka-Volterra:

$$\frac{dN}{dt} = rN - aNP, \frac{dP}{dt} = baNP - mP.$$

В этой модели N – число жертв, а P – число хищников [33].

1.2.5 Типы моделей в динамических системах

Модели динамических систем описывают эволюцию системы с течением времени с помощью дифференциальных или разностных уравнений [29]:

– Обыкновенные дифференциальные уравнения (ODE): широко используются в моделировании физиологических ритмов, например, в модели инфекционных заболеваний SIR [29]:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI, \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I, \frac{dR}{dt} = \gamma I.$$

– Уравнения в частных производных (PDE): описывают пространственно неоднородные системы, такие как уравнения Fisher-KPP:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + ru \left(1 - \frac{u}{K} \right).$$

Это уравнение моделирует инвазивную диффузию видов в космосе [29].

– Разностное уравнение: математическое уравнение, описывающее, как переменные изменяются в дискретные моменты времени (например, годы или поколения), часто используемое для моделирования систем, демонстрирующих прерывистую эволюцию во времени. Например, модель Ricker выглядит так:

$$N_{t+1} = N_t e^{r(1-N_t/K)}.$$

Эта модель описывает дискретную динамику поколений популяций рыб [29].

Математические модели в биологии раскрывают законы на многих уровнях – от молекул до экосистем – посредством абстракции и количественной оценки. Для конкретных биологических масштабов и явлений используются различные типы моделей. Детерминированные модели дают четкие прогнозы, в то время как вероятностные модели характеризуют реальный шум. Дискретные и непрерывные модели применимы соответственно в разных временных и пространственных масштабах. Нелинейная динамика объясняет суть биологической сложности. Эти биоматематические модели играют важную роль в понимании метаболизма, роста и регуляторных механизмов организмов и обеспечивают мощную поддержку биологическим исследованиям и приложениям.

1.3 Математические модели биологии

Математические модели также играют важную роль в биологии. В этой главе описываются некоторые распространённые биологические математические модели.

1.3.1 Модели открытых систем и стационарных состояний

Эти модели используются для описания того, как входы и выходы материи и энергии в организме достигают равновесия, в то время как ключевые внутренние переменные (такие как температура, pH и концентрация ионов) остаются относительно постоянными. Это состояние называется гомеостазом и помогает нам понять, как организмы поддерживают стабильность и метаболический баланс во внутренней среде [34]. Ниже приводится описание этих моделей, их математическая структура и параметры:

- Описание: Используется для описания состояния, в котором поступление и выведение веществ в живом организме динамически сбалансированы [35].

- Математическая постановка: Предположим, что скорость изменения концентрации вещества C равна разнице между скоростью входа и скоростью выхода:

$$\frac{dC}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot C .$$

В стационарном состоянии ($\frac{dC}{dt} = 0$) и решение имеет вид:

$$C_{\text{устойчивое состояние}} = \frac{k_{in}}{k_{out}}.$$

– Параметр: k_{in} представляет собой константу скорости ввода материала (т.е. ввод за единицу времени) [35]. k_{out} представляет собой константу скорости производства вещества (т.е. скорость метаболизма на единицу концентрации) [35].

1.3.2 Модель саморегулирующегося динамического равновесия

Эта модель используется для объяснения того, как организмы восстанавливают равновесие с помощью механизмов саморегуляции, сталкиваясь с внешними возмущениями. Эта модель очень эффективна для объяснения феномена саморегуляции организмов [34].

– Описание: Организмы используют отрицательную обратную связь для реагирования на внешние возмущения и восстановления гомеостаза (например, терморегуляции) [36].

– Математическая конфигурация: динамические уравнения описывают процесс восстановления после отклонений от значения конфигурации:

$$\frac{dT}{dt} = -k \cdot (T - T_{set}).$$

Решение приближается к устойчивому состоянию экспоненциально:

$$T(t) = T_{set} + (T_0 - T_{set}) \cdot e^{-kt}.$$

– Параметры: T_{set} представляет собой заданную температуру (например, 37°C для млекопитающих) [36]; k представляет собой константу скорости корректировки (отражающую скорость восстановления) [36].

1.3.3 Аллометрическая модель

Эти модели используются для объяснения нелинейных изменений определенных признаков (например, скорости метаболизма) при изменении размера

или веса тела. Эта модель помогает нам понять взаимосвязь между расходом энергии и размером тела организмов [34].

– Описание: Нелинейная зависимость между скоростью метаболизма и размером тела (например, закон Клейбера) [37].

– Математическая конфигурация:

Уравнение аллометрического роста:

$$Y = a \cdot M^b .$$

– Параметры: Y представляет собой скорость метаболизма (т. е. потребление кислорода за единицу времени). M обозначает вес или объем. a представляет собой пропорциональную константу (которая варьируется в зависимости от вида), а b представляет собой пропорциональный показатель (обычно $b \approx 0,75$) [37].

1.3.4 Модель роста Берталанфи

Эта модель объясняет, как организм растет с течением времени на основе его метаболических процессов. Эти модели помогают объяснить закономерности роста различных организмов и предсказать тенденции роста в определенных условиях [34].

– Описание: Модель роста организма, основанная на метаболических процессах [38].

– Математическая конфигурация:

Дифференциальное уравнение, описывающее скорость роста, имеет вид:

$$\frac{dW}{dt} = \eta \cdot W^d - k \cdot W .$$

Интегральная форма имеет вид:

$$W(t) = \left(\frac{\eta}{k} + \left(W_0^{1-d} - \frac{\eta}{k} \right) e^{-(1-d)kt} \right)^{\frac{1}{1-d}} .$$

– Параметры: W представляет собой массу тела. η представляет собой константу скорости синтеза. k представляет собой константу скорости распада.

d представляет собой метаболический индекс (обычно $d = \frac{2}{3}$) [38].

Эти биологические математические модели играют важную роль в понимании метаболизма, роста и регуляторных механизмов организмов и обеспечивают мощную поддержку биологическим исследованиям и приложениям.

1.4 Программные средства для исследования математических моделей

В процессе изучения математических моделей незаменимую роль играют различные программные средства. К наиболее часто используемым программным средствам математического моделирования относятся:

- MATLAB: MATLAB – мощное программное обеспечение для математических вычислений. Это язык высокого уровня, широко используемый в научных вычислениях, анализе данных, обработке сигналов и других областях. Он мощный и подходит для различных математических моделей и численных вычислений. Он предоставляет множество математических функций и графических возможностей, поддерживает определяемые пользователем функции и алгоритмы и является идеальным инструментом для математического моделирования и имитации [30].

- Python: Python – мощный и простой в изучении язык программирования с богатыми библиотеками математических и научных вычислений (например, NumPy, Matplotlib, Pandas). Эти библиотеки предоставляют разнообразные математические функции и алгоритмы, подходящие для эффективных математических вычислений и анализа данных [31].

- Язык R: Язык R – это язык программирования, специально разработанный для статистического анализа и визуализации данных. В основном он используется для статистического анализа и построения графиков. Он обладает богатыми статистическими и графическими функциями, помогающими пользователям выполнять сложные задачи анализа и визуализации данных. Язык R широко используется в таких областях, как биоинформатика и финансовый анализ, и является мощным вспомогательным инструментом для анализа данных и математического моделирования [32].

– SPSS: SPSS – это мощное программное обеспечение для статистического анализа, которое предоставляет множество методов статистического анализа и графических возможностей. Он включает в себя такие функции, как описательная статистика, сравнение средних значений и линейные сравнения, что делает его пригодным для различных задач статистического анализа [33].

– LINGO: LINGO – это математическое программное обеспечение, используемое для решения задач оптимизации. Он имеет мощный язык моделирования и может использоваться для решения задач линейного и нелинейного программирования. Это широко используемое программное обеспечение на соревнованиях по математическому моделированию [34].

Каждый из этих программных инструментов имеет свои уникальные характеристики и подходит для различных сценариев и требований математического моделирования.

Математическое моделирование является важным научным методом и инструментом. Абстрагировать реальные проблемы в математические модели, решать и анализировать их с использованием математических теорий и методов, а также предлагать решения реальных проблем. В этой главе мы подробно изучим методологию математического моделирования с четырех аспектов. Понятие математических моделей, классификация математических моделей, математические модели в биологии, программные средства для исследования математических моделей. Введение и анализ в этой главе помогут нам лучше понять основные принципы и методы математического моделирования, а также предоставят полезные справочные материалы и рекомендации для практического применения.

2 ОСНОВЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

2.1 Введение в хронический лимфолейкоз

2.1.1 Медицинские аспекты лимфолейкоза

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – это гематологическое злокачественное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией зрелых В-лимфоцитов в периферической крови, костном мозге и лимфоидных тканях, на долю которого приходится около 30% всех случаев лейкемии [44]. Его патогенез тесно связан с генетическими аномалиями, включая хромосомные делеции (del(13q), del(17p) и т. д.) и генетические мутации (TP53, NOTCH1 и т. д.), а также аномальной активацией сигнального пути рецептора В-клеток и несбалансированной регуляцией хемокинов (ось CXCL12/CXCR4 и т. д.) в микроокружении опухоли [45].

Диагностика ХЛЛ основана на характерном иммунофенотипе. Другими словами, лейкозные клетки обычно экспрессируют CD5, CD23 и CD20 (слабоположительные), но не экспрессируют CD10 и FMC7. Это комбинация маркеров, которая отличает его от других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний [46]. Клинически примерно у 40% пациентов на момент постановки диагноза симптомы отсутствуют (стадия 0 по шкале Rai), проявляясь общими симптомами, такими как лимфоцитоз, лимфаденопатия и утомляемость. На более поздних стадиях могут возникнуть гепатоспленомегалия и осложнения, связанные с иммунодефицитом [47]. В последние годы применение технологий секвенирования нового поколения значительно улучшило частоту обнаружения генетических мутаций высокого риска (например, TP53 и SF3B1), связанных с быстрым прогрессированием заболевания и устойчивостью к таргетной терапии [48]. Варианты лечения включают химиотерапию и иммунотерапию, при этом конкретный план должен разрабатываться с учетом индивидуальных обстоятельств пациента.

Маркеры клеточной поверхности ХЛЛ обычно слабоположительны для CD5+, CD23+ и CD20, что играет важную роль в дифференциальной диагностике.

ке [46]. Хотя эти клетки морфологически напоминают зрелые лимфоциты, они иммунологически незрелые и функционально аномальные. Все ХЛЛ возникают из В-клеток, а причина и патогенез до сих пор неясны. Клетки ХЛЛ избегают апоптоза и аномально накапливаются в костном мозге, лимфатических узлах и селезенке, что в конечном итоге приводит к иммунодефициту [49]. ХЛЛ является наиболее распространенным лейкозом у взрослых в западных странах, но реже встречается в странах Юго-Восточной Азии.

2.1.2 Клинические особенности и диагностика

ХЛЛ чаще встречается у пациентов старше 50 лет, соотношение мужчин и женщин составляет примерно 2:1. Начало заболевания медленное и обычно не вызывает никаких симптомов. У многих пациентов заболевание выявляется во время плановых медицинских осмотров или при посещении больницы по поводу других заболеваний. Люди с этим заболеванием могут вначале чувствовать слабость и усталость, затем у них может возникнуть потеря аппетита, потеря веса, небольшая лихорадка и ночная потливость. У 60–80 процентов пациентов наблюдается увеличение лимфатических узлов, чаще всего расположенных на голове и шее, над ключицей, в подмышечных впадинах и в паху. Увеличенные лимфатические узлы обычно безболезненны, умеренно плотные и не имеют спаек. По мере прогрессирования заболевания они могут постепенно увеличиваться в размерах или сливаться. КТ может показать увеличенные лимфатические узлы средостения, забрюшинные и брыжеечные. Увеличенные лимфатические узлы могут сдавливать трахею, верхнюю полую вену, желчный проток или мочеточник, вызывая соответствующие симптомы. Более чем у половины пациентов наблюдалась легкая или умеренная спленомегалия, увеличение печени обычно было незначительным, а боли в груди встречались редко. Неизлечимо больные пациенты могут страдать от анемии, тромбоцитопении и гранулоцитопении и часто подвержены инфекционным осложнениям.

Диагностика ХЛЛ основывается главным образом на клинических симптомах, исследовании периферической крови и костного мозга, а также на иммунологических фенотипических характеристиках. Приблизительно 40% пациен-

тов на момент постановки диагноза находятся на стадии 0 по шкале Rai [47]. Диагностические критерии требуют количества В-клеток в периферической крови $\geq 5 \times 10^9 / L$ и иммунофенотипического подтверждения с помощью точной цитометрии [50]. В последнее время применение технологии секвенирования нового поколения (NGS) значительно улучшило частоту обнаружения генетических мутаций, таких как TP53 и NOTCH1, связанных с прогрессированием заболевания и устойчивостью к лекарственным препаратам [48].

2.1.3 Методы лечения лимфолейкоза

Лечение ХЛЛ в основном включает химиотерапию, лучевую терапию, иммунотерапию и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Химиотерапия является основным методом лечения лейкемии и действует путем уничтожения лейкозных клеток. К наиболее часто используемым противораковым препаратам относятся флударабин и циклофосфамид. Лучевая терапия в основном применяется для облегчения местных симптомов, таких как увеличение лимфатических узлов, оказывающее давление на окружающие ткани. Иммунотерапия включает терапию моноклональными антителами, такими как ритуксимаб, и более новые виды иммунотерапии, такие как терапия CAR-T-клетками. Для некоторых молодых, здоровых пациентов трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может быть эффективным вариантом лечения [51].

Стратегии лечения ХЛЛ определяются стадией (стадия Rai или Бине) и стратификацией генетического риска.

- Химиоиммунотерапия: флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб (режим FCR) позволила достичь полной ремиссии у 60% молодых пациентов с низким риском [52].

- Таргетная терапия: ингибиторы ВТК (например, ибрутиниб) и ингибиторы BCL-2 (например, венетоклакс) значительно улучшили прогноз у пациентов с высоким риском, увеличив 5-летнюю выживаемость до 85% [53].

- Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: рекомендуется пациентам с высоким риском рецидива, например, с мутациями TP53 [54].

2.2 Подходы к моделированию онкозаболеваний

Математические модели играют важную роль в исследованиях рака. Создавая математические модели, мы можем моделировать развитие, прогрессирование и лечение рака, что может помочь нам глубже понять его биологические механизмы. Математические модели помогают предсказать прогрессирование рака и прогноз, а также служат основой для разработки индивидуальных планов лечения. Кроме того, математические модели можно использовать для оценки эффективности различных стратегий лечения, оптимизации планов лечения и улучшения результатов лечения [55].

2.2.1 Роль математических моделей в исследовании раковых заболеваний

Математические модели количественно оценивают динамику роста опухоли и реакцию на лекарственные препараты, предоставляя инструменты для механистического анализа и прогнозирования эффективности. Например:

- Обыкновенные дифференциальные уравнения (ОДУ): моделируют динамический баланс между пролиферацией клеток ХЛЛ и апоптозом и выявляют влияние факторов микроокружения (например, CXCL12) на прогрессирование заболевания [56].

- Модель случайного процесса: описывает стохастический процесс накопления мутаций лекарственной устойчивости и объясняет механизм рецидива после таргетной терапии [57].

- Индивидуальные модели (ABM): объединяет межклеточные взаимодействия и пространственную гетерогенность для прогнозирования моделей метастазирования в лимфатических узлах [58].

2.2.2 Обзор современных математических моделей лимфолейкоза

Лейкоз представляет собой «глобальное» заболевание костного мозга, поэтому пространственные эффекты, которые позволяют учитывать уравнения в частных производных, как правило игнорируются. Математические модели, описывающие заболевания крови, обычно базируются на обыкновенных дифференциальных уравнениях с соответствующими начальными условиями.

При ХЛЛ наблюдается снижение иммунной активности, которая возникает из-за угнетения функций тканей иммунной системы путем поражения иммуноглобулинов (антител) в результате длительной борьбы с патологическим процессом. Для описания взаимодействия концентраций здоровых и раковых клеток в [10] была предложена модель конкуренции Лотки – Вольтерры с задачей минимизации функционала, представляющего собой взвешенную разность концентраций раковых и здоровых клеток в конечный момент времени некоторого периода лечения. Таким образом, работа [10] демонстрирует применение теории оптимального управления в случае заболеваний, связанных с раком крови.

По мере пролиферации клеток ХЛЛ в костном мозге, клетки могут либо мигрировать в периферическую кровь, а затем в лимфатические узлы, либо остаться в костном мозге. Модель, приведенная в [11] состоит из 6 дифференциальных и 23 алгебраических уравнений. Она учитывает каждый из наиболее значимых очагов заболевания, позволяет рассчитать скорость миграции как пролиферативных, так и непролиферативных клеток между пораженными тканями и обеспечивает основу для прогнозирования динамики ХЛЛ в отсутствии лечения.

Развитие раковой опухоли носит сложный характер и включает в себя взаимодействие многих типов клеток. Сама опухоль не является однородной; нормальная ткань, лимфоциты, макрофаги и другие типы клеток либо растут в месте опухоли, либо рекрутируются в опухоль посредством хемотаксиса. Системы дифференциальных уравнений описывают динамику межвидового взаимодействия, где под разными видами подразумеваются разные типы клеток, такие как опухолевые, Т-лимфоциты, НК-клетки (естественные киллеры) и так далее [12]. В качестве неизвестных выступают функции, обозначающие количество (или концентрацию) клеток. Левая часть дифференциальных уравнений – это скорость изменения количества (концентрации) клеток, правая часть дифференциальных уравнений – слагаемые, описывающие элементарные факторы внутри- и межклеточных отношений [13].

В работе [14] рассматривается задача, основанная на математической модели роста популяции клеток по закону Гомперца, для решения которой используется принцип максимума Понтрягина и метод штрафных функций. Большинство моделей строятся в предположении, что лейкемические (иногда и – здоровые) клетки растут как логистическая функция Ферхюльста [12, 15-18], при этом учитывается, что рост раковых клеток стимулирует выработку иммунных клеток, а также, что взаимодействие между здоровыми и раковыми клетками оказывает негативное влияние на все популяции.

При проведении химиотерапии вводится токсичный препарат, который уничтожает все типы клеток в той или иной степени, что изменяет взаимодействие между клеточными популяциями. Уравнение, отвечающее за химиотерапевтическое лечение, в большинстве работ представляет собой ОДУ относительно количества химиотерапевтического препарата в кровотоке. При этом зависимость влияния лекарства на популяцию клеток может описываться либо линейной [19], логарифмически-линейной [18] или логарифмически-квадратичной зависимостью [17], либо соответствовать гипотезе логарифмического уничтожения [18, 20-22].

Иммунотерапия, напротив, негативно влияет только на рост опухолевых клеток, при этом положительно влияет на рост иммунных клеток. Иммунотерапия учитывается в моделях введением в правую часть уравнения, описывающего динамику изменения здоровых клеток, слагаемого в виде кусочно-заданной функции (функции Дирака) [12, 17].

3 МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДИНАМИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

3.1 Концептуальная постановка задачи

Модель динамики хронического лимфолейкоза при наличии медикаментозного лечения, направленного на уничтожение опухоли и укрепление иммунитета, представлена в [23]. В данной модели рассматривается взаимодействие между опухолевыми В-лимфоцитами и здоровыми Т-лимфоцитами в следующих предположениях:

- опухолевые клетки растут в соответствии с законом Гопмерца;
- несмотря на наличие рака, иммунные клетки естественным образом вырабатываются организмом и естественным образом умирают по экспоненциальному закону;
- взаимодействие между раковыми и иммунными клетками оказывает на них негативное влияние, скорость которого пропорциональна количеству встреч между клетками;
- раковые клетки стимулируют выработку новых иммунных клеток со скоростью рекрутирования, которая насыщается после определенного количества раковых клеток;
- фармакодинамика химиотерапевтического препарата соответствует гипотезе логарифмического уничтожения, но с реакцией насыщения препаратом по Михаэлису – Ментен;
- препарат выводится из организма в соответствии с кинетикой первого порядка.

3.2 Математическая постановка задачи

Модель, описывающая динамику заболевания в условиях химио- и иммунотечения, представляется системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln \frac{N_a}{N} - c_1 NI - \frac{\mu NQ}{a + Q}, \\ \frac{dI}{dt} = s(t) + s_0 - gI + \frac{\rho NI}{\gamma + N} - c_2 NI - \frac{\delta IQ}{b + Q}, \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q, \end{cases} \quad (3.1)$$

где $N = N(t)$ – количество опухолевых клеток (клеток), $I = I(t)$ – количество «здоровых» иммунных клеток (клеток), $Q = Q(t)$ – количество химиотерапевтического препарата в кровотоке (мг), $q(t)$ и $s(t)$ – функции, отвечающие за химио- и иммунотерапию соответственно. Все параметры модели положительные, их описание представлено в табл. 3.1.

Таблица 3.1 – Описание параметров модели

Параметр	Описание
N_a	предельно возможное число больных клеток
r	скорость роста (репликации) раковых клеток
c_1, c_2	коэффициенты взаимодействия между раковыми и иммунными клетками, влияющие соответственно на раковые и иммунные популяции
s_0	естественный приток иммунных клеток к месту взаимодействия
g	естественная скорость гибели иммунных клеток
ρ	скорость производства иммунных клеток, стимулированных раком
γ	количество раковых клеток, при котором ответ иммунной системы составляет половину от его максимального значения
μ, δ	показатели смертности клеток от действия химиопрепарата на раковые и иммунные клетки соответственно
a, b	количество препарата, при котором такие эффекты составляют половину его максимума в каждой клеточной популяции

Параметр	Описание
λ	скорость вымывания химиотерапевтического препарата $(\lambda = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$, где $t_{1/2}$ – период полувыведения препарата)

По классу неопределенности модель классифицируется как детерминированная, по фактору времени – как динамическая, по виду математического оператора – как нелинейная.

Необходимые для решения задачи Коши начальные условия следующие: $N(0) = N_0 > 0$, $I(0) = I_0 \geq 0$ и $Q(0) = 0$, $t \in [0, T]$.

Зависящие от времени функции $q(t)$ и $s(t)$ являются кусочно-заданными, так как описывают периодическое введение, которое имеет следующий вид:

$$f(t) = \begin{cases} f_i > 0, & p \cdot (i-1) \leq t < m + p \cdot (i-1), \\ 0, & m + p \cdot (i-1) \leq t < p \cdot i, \end{cases}$$

где f_i – доза лекарства (мг/день) или количество клеток в i -м курсе терапии, m – количество дней введения лекарства или иммунных клеток, p – количество дней (период) одного курса терапии (дни введения и дни перерыва), $i = 1, 2, \dots$ – количество курсов терапии.

3.3 Модель при отсутствии лечения

Модель, описывающая динамику заболевания при отсутствии лечения, принимает вид:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln \frac{N_a}{N} - c_1 NI, \\ \frac{dI}{dt} = s_0 - gI + \frac{\rho NI}{\gamma + N} - c_2 NI, \end{cases} \quad (3.2)$$

$t \in [0, T]$, при начальных условиях $N(0) = N_0 > 0$, $I(0) = I_0 \geq 0$.

Точки покоя для (3.2) (при $dN / dt = 0$, $dI / dt = 0$) определяются системой алгебраических уравнений

$$\begin{cases} rN \ln \frac{N_a}{N} - c_1 NI = 0, \\ s_0 - gI + \frac{\rho NI}{\gamma + N} - c_2 NI = 0, \end{cases} \quad \text{или} \quad \begin{cases} N \left(r \ln \frac{N_a}{N} - c_1 I \right) = 0, \\ s_0 - gI + \frac{\rho NI}{\gamma + N} - c_2 NI = 0. \end{cases}$$

Поскольку N не может быть равно нулю, то данная система имеет точки покоя, первые координаты которых являются решением системы

$$\begin{cases} I = \frac{r}{c_1} \ln \frac{N_a}{N}, \\ s_0 - gI + \frac{\rho NI}{\gamma + N} - c_2 NI = 0. \end{cases} \quad (3.3)$$

Подставив первое выражение во второе, получим уравнение

$$s_0 - \frac{gr}{c_1} \ln \frac{N_a}{N} + \frac{\rho N}{\gamma + N} \frac{r}{c_1} \ln \frac{N_a}{N} - \frac{c_2 r}{c_1} N \ln \frac{N_a}{N} = 0, \quad (3.4)$$

которое является нелинейным. Каждое его положительное решение N^* , удовлетворяющее условию $N^* \leq N_a$, определяет точку покоя $\left(N^*, \frac{r}{c_1} \ln \frac{N_a}{N^*} \right)$, при котором болезнь либо прогрессирует, либо переходит в хроническое состояние, неопасное для жизни пациента. Очевидно, что для каждого набора параметров каждое такое решение будет различным.

3.4 Вычислительные эксперименты с моделью при отсутствии решения

Будем проводить вычисления для набора параметров, представленных в таблице 3.2. График функции, стоящей в левой части уравнения (3.4), изображен на рис. 3.1 (в логарифмическом масштабе по оси абсцисс, ППП MATLAB). Видно, что имеются три нуля функции на промежутках $[10^5, 10^6]$, $[10^{10}, 10^{11}]$ и $[10^{11}, 10^{12}]$. С помощью встроенной в ППП MATLAB функции *fzero()* находим приближенные значения нулей функции – $N_1^* \approx 1.3894 \cdot 10^5$, $N_2^* \approx 3.8463 \cdot 10^{10}$ и $N_3^* \approx 8.2833 \cdot 10^{11}$. Тогда получим три следующие точки покоя системы (1) –

$$(N_1^*, I_1^*) \approx (1.3894 \cdot 10^5, 3.0000 \cdot 10^5) \quad , \quad (N_2^*, I_2^*) \approx (3.8463 \cdot 10^{10}, 6.1903 \cdot 10^7) \quad \text{и} \\ (N_3^*, I_3^*) \approx (8.2833 \cdot 10^{11}, 3.5785 \cdot 10^6).$$

Таблица 3.2 – Значения параметров модели

Параметр	Значение	Единица измерения
N_a	10^{12}	клеток
r	$0.95 \cdot 10^{-2}$	1/день
c_1	$5 \cdot 10^{-10}$	1/(клеток · день)
c_2	$1 \cdot 10^{-13}$	1/(клеток · день)
s_0	$3 \cdot 10^5$	клеток/день
g	10^{-3}	1/день
ρ	10^{-12}	1/день
γ	10^2	клеток

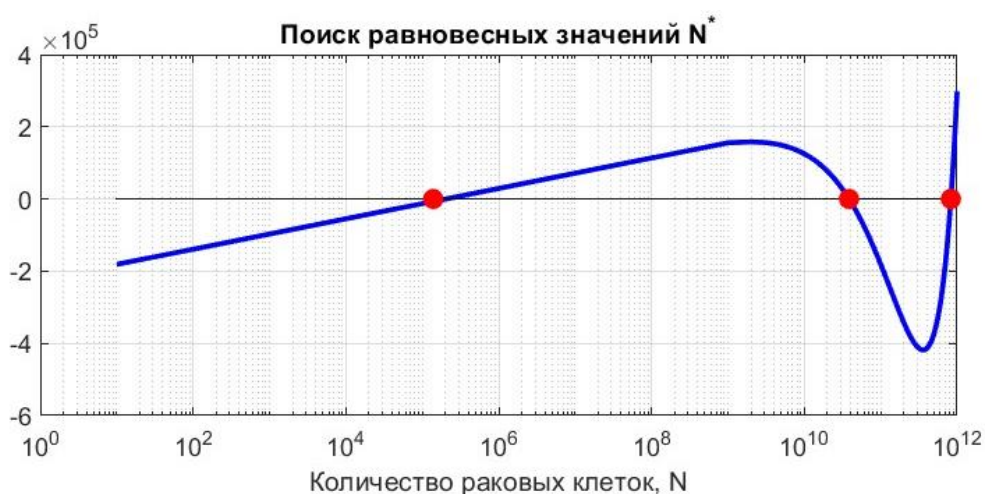


Рисунок 3.1 – Локализация корней уравнения (3.4)

Анализ показывает, что точки (N_1^*, I_1^*) и (N_3^*, I_3^*) являются устойчивыми узлами, а (N_2^*, I_2^*) – неустойчивым узлом.

Будем варьировать начальные условия для N_0 и I_0 и построим фазовые портреты получаемых при этом решений. Пусть $N_0 = 10^i$ ($i = 1, 2, \dots, 11$), $I_0 = 10^j$ ($j = 3, 4, \dots, 9$). Численное решение системы (3.2) при соответствующих

начальных условиях выполняется встроенной в ППП MATLAB функцией $ode45()$. Из построенного графика видно, что при различных сочетаниях начальных условий решение системы (3.2) приближается к одной из двух точек (N_1^*, I_1^*) или (N_3^*, I_3^*) .

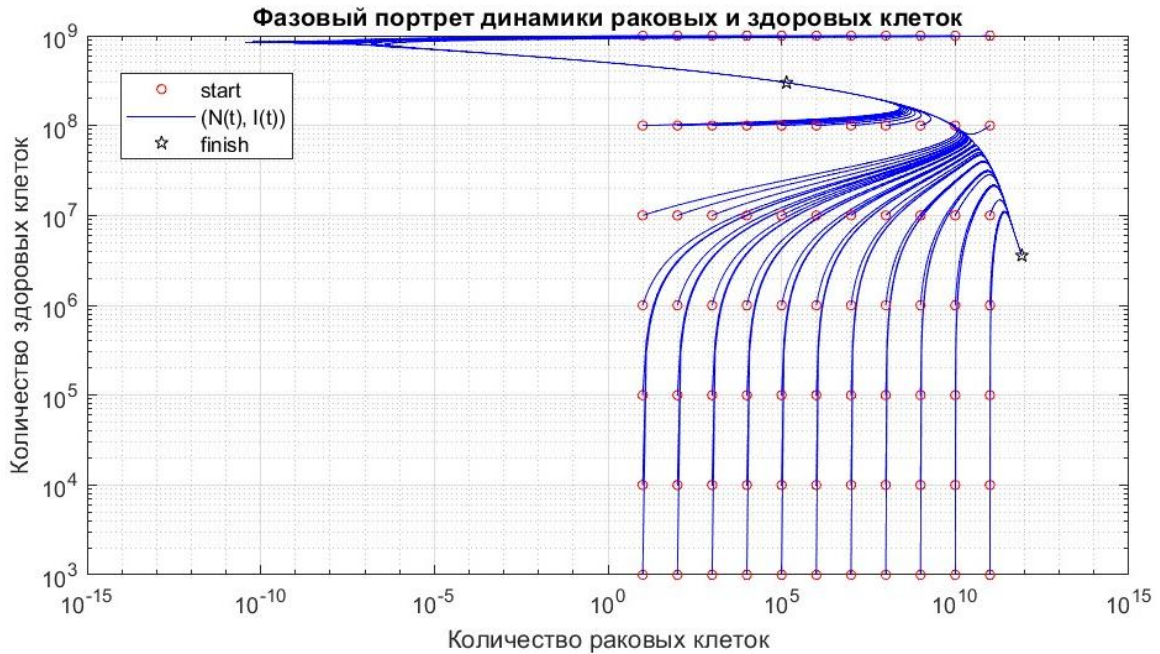


Рисунок 3.2 – Фазовые портреты решений системы (3.2) при различных начальных условиях

Если варьировать начальные условия вблизи точки (N_2^*, I_2^*) ($N_0 = i \cdot 10^{10}$ ($i = 1, 2, \dots, 8$), $I_0 = j \cdot 10^{10}$ ($j = 2, 3, \dots, 9$)), то количество раковых клеток сначала резко приближается к нулевым значениям, а затем решение сходится к точке (N_1^*, I_1^*) (рис. 3.3).

Графики получаемых решения при различных начальных условиях представлены на рис. 3.4-3.6 (в логарифмической шкале по оси ординат). Анализ полученных результатов (рис. 3.4-3.5) подтверждает, что состояние иммунной системы значительно влияет на излечение болезни. Так, при значительно большом количестве раковых клеток и здоровых клеток, иммунного ответа организма хватает на самостоятельное выздоровление (рис. 3.4; в этом случае система

приходит в равновесное состояние, соответствующее точке (N_1^*, I_1^*) . При малом количестве иммунных клеток даже незначительное увеличение раковых вызывает негативные последствия, и болезнь прогрессирует (рис. 3.5; система приходит в равновесное состояние, соответствующее точке (N_3^*, I_3^*)).

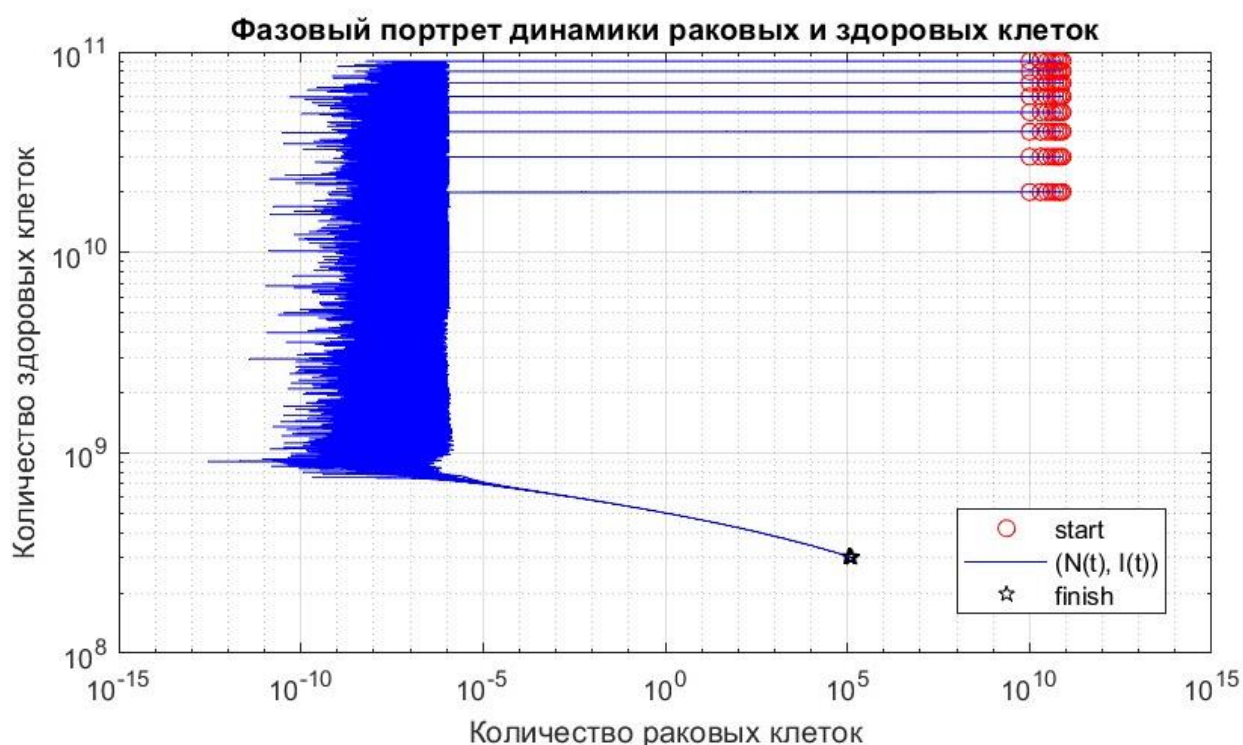
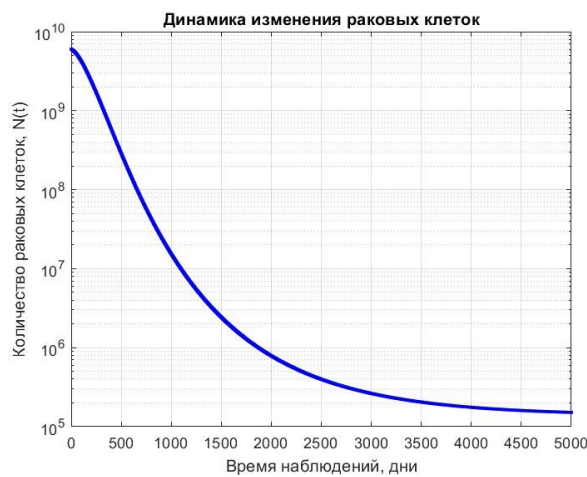
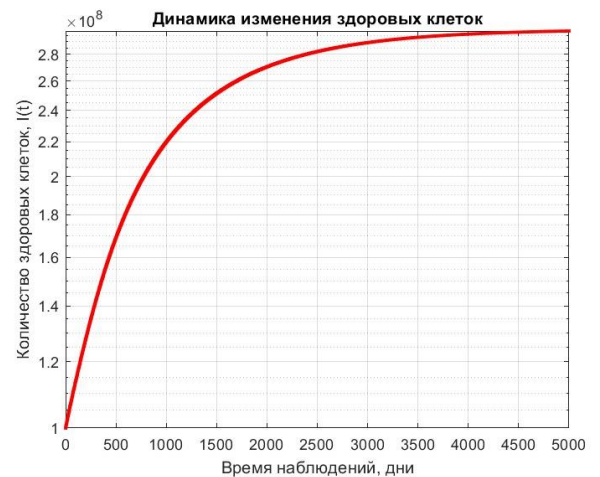


Рисунок 3.3 – Фазовые портреты решений системы (3.2) при начальных условиях вблизи неустойчивого узла

Если выбирать начальные условия вблизи точки покоя (N_2^*, I_2^*) , то за счет сильного иммунного ответа количество раковых клеток резко уменьшается, однако это влечет уменьшение здоровых клеток в течение большого временного промежутка (около 4000 дней); по прошествии этого времени количество больных клеток вновь начинает расти, а система приходит в равновесное состояние, соответствующее точке (N_1^*, I_1^*) (рис. 3.6). Это подтверждает тот факт, что пациентам с ХЛЛ после выздоровления требуется долговременное наблюдение за общим состоянием, чтоб предотвратить рецидив заболевания.

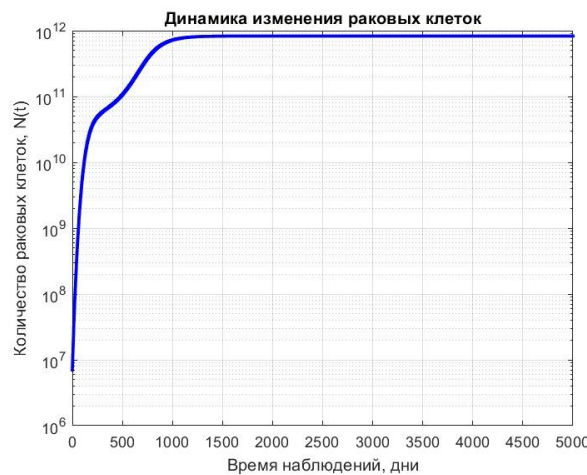


а

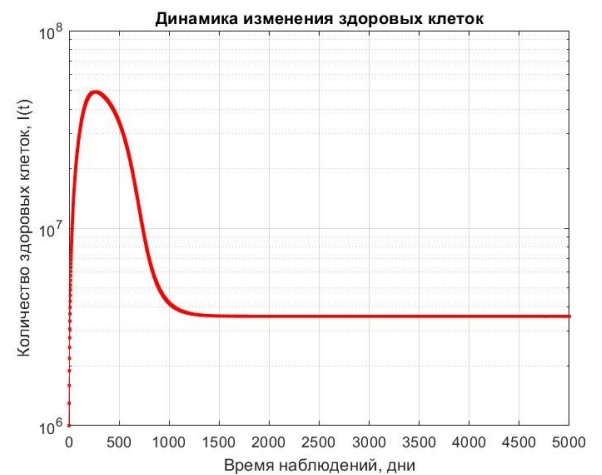


б

Рисунок 3.4 – Динамика развития лимфолейкоза без лечения
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 6 \cdot 10^9$ раковых клеток, $I(0) = 10^8$ здоровых клеток



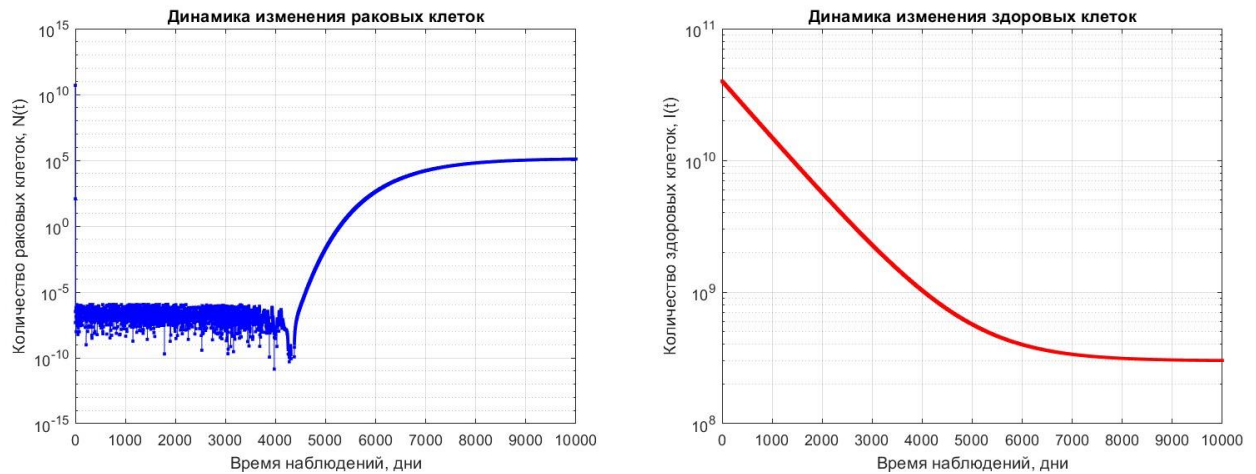
а



б

Рисунок 3.5 – Динамика развития лимфолейкоза без лечения
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 7 \cdot 10^6$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток

Стоит также отметить, что состояние (N_1^*, I_1^*) не означает полное излечение болезни. В этом случае болезнь приходит в некоторое стабильное состояние, когда применяется тактика выжидательного наблюдения.



a
б

Рисунок 3.6 – Динамика развития лимфолейкоза без лечения
 (*a* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
 при $N(0) = 5 \cdot 10^{10}$ раковых клеток, $I(0) = 4 \cdot 10^{10}$ здоровых клеток

3.5 Вычислительные эксперименты с моделью при иммунотерапии

Математическая модель, описывающая динамику заболевания в условиях только иммуно-лечения, представляется системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln \frac{N_a}{N} - c_1 NI, \\ \frac{dI}{dt} = s(t) + s_0 - gI + \frac{\rho NI}{\gamma + N} - c_2 NI. \end{cases} \quad (3.5)$$

Необходимые для решения задачи Коши начальные условия следующие:
 $N(0) = N_0 > 0$, $I(0) = I_0 \geq 0$, $t \in [0, T]$.

Наиболее перспективным направлением лечения является онкологическая иммунотерапия, основная идея которой заключается в усилении иммунного ответа, повышении способности иммунной системы распознавать опухолевые клетки и преодолении существующей опухолевой иммуносупрессии. Она включает такие подходы, как ингибиторы контрольных точек, противоопухолевые вакцины, моноклональные антитела, цитокины и адоптивную клеточную терапию. Адоптивная клеточная терапия стала прорывным направлением в лечении ряда гематологических опухолей. В основе данного вида иммунотерапии лежит создание опухоль-специфичных цитотоксических лимфоцитов [24], полученных

из периферической крови донора (аутологичный способ) или самого пациента (аллогенный способ), внесения трансгена лабораторным путем и дальнейшее введение полученных клеток больному. Преимуществом адоптивной иммунотерапии является возможность экспансии лимфоцитов и оказания на них определенного влияния, исключая иммуносупрессивную функцию опухолевой среды [25].

В качестве иммунотерапии был выбран метод адоптивной иммунотерапии, а именно аутологичный перенос Т-лимфоцитов, подверженных культивации и генетической модификации *in vitro*. Согласно [26] введение суспензионных иммунных клеток вводится на 3, 5, 7, 9 и 11 (и далее) дни в лечения количестве от 2 до 10 млн.

Тем самым, функция, описывающая иммунотерапию, может быть представлена в следующем виде

$$s(t) = \begin{cases} s_* > 0, & p \cdot (i-1) \leq t < m + p \cdot (i-1), \\ 0, & m + p \cdot (i-1) \leq t < p \cdot i, \end{cases}$$

где s_* – количество клеток в i -м курсе терапии (примем, что $s_* = 6 \cdot 10^6$),

m – количество дней введения иммунных клеток ($m = 1$),

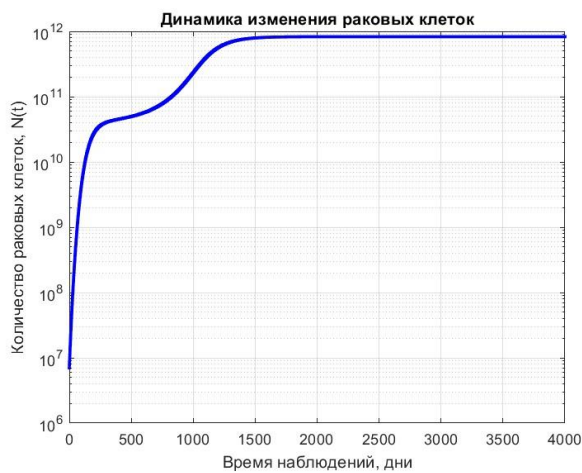
p – количество дней (период) одного курса терапии (дни введения и дни перерыва; $p = 2$),

$i = 1, 2, \dots$ – количество курсов терапии.

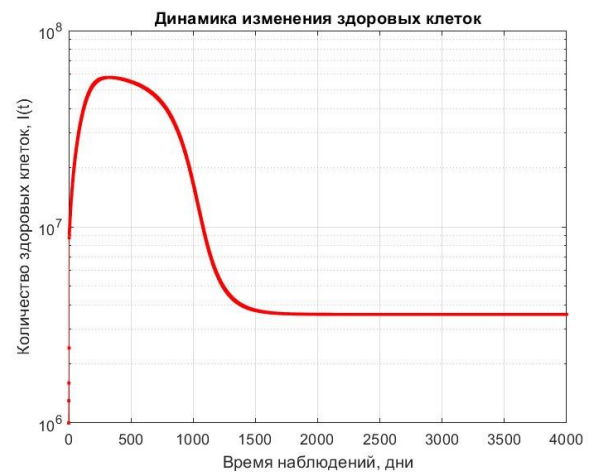
Проведем вычислительные эксперименты. Будем наблюдать за динамикой изменения раковых и здоровых клеток в зависимости от начальных условий и количества курсов иммунотерапии.

Будем выбирать начальные условия таким образом, чтобы они оказывались негативными для пациента (т.е. если болезнь прогрессирует).

На рис. 3.7 и 3.8 представлены результаты вычислений с начальными условиями $N(0) = 7 \cdot 10^6$, $I(0) = 10^6$ (эти начальные условия выбраны из результатов расчетов, представленных на рис. 3.5, т.е. в случае, если болезнь прогрессирует). При заданных параметрах и начальных условиях оказывается, что 1 курс иммунотерапии мало, а 2 и более – достаточно для излечения.

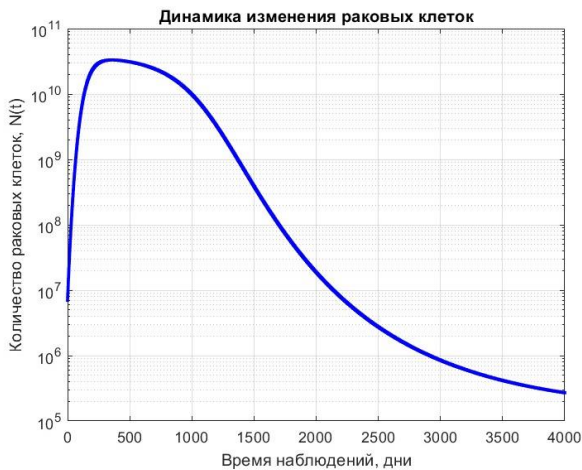


a

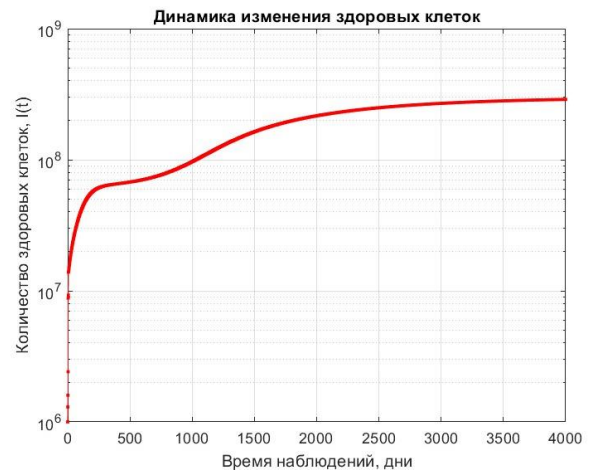


б

Рисунок 3.7 – Динамика развития лимфолейкоза при иммунотерапии
(*a* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 7 \cdot 10^6$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток, 1 курс терапии



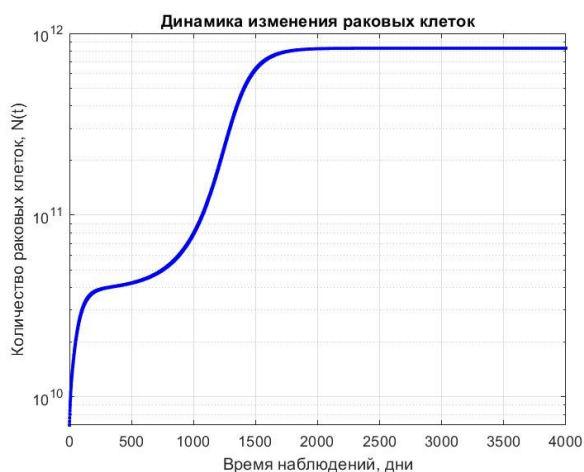
a



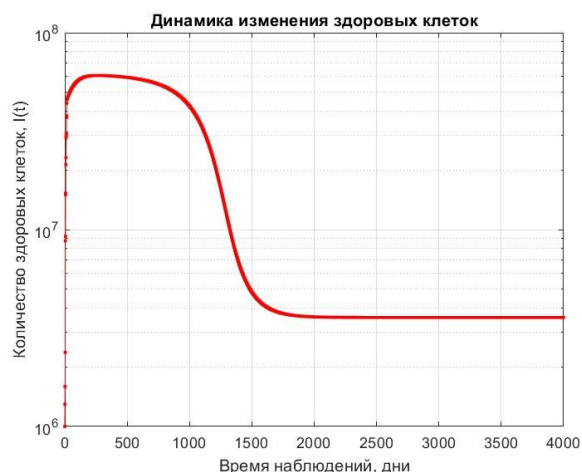
б

Рисунок 3.8 – Динамика развития лимфолейкоза при иммунотерапии
(*a* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 7 \cdot 10^6$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток, 2 курса терапии

Увеличим значительно количество раковых клеток в начальный момент и проведем расчеты. На рис. 3.9 и 3.10 представлены результаты вычислений с начальными условиями $N(0) = 7 \cdot 10^9$, $I(0) = 10^6$ (т.е. в случае, если болезнь также прогрессирует). При заданных параметрах и начальных условиях оказывается, что 8 курсов иммунотерапии мало, а 9 и более – достаточно для излечения.

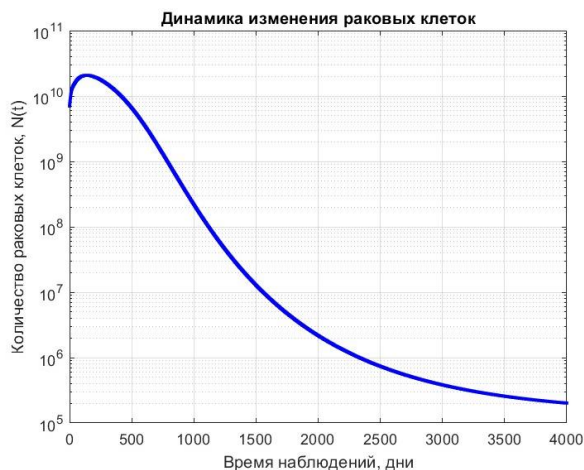


а

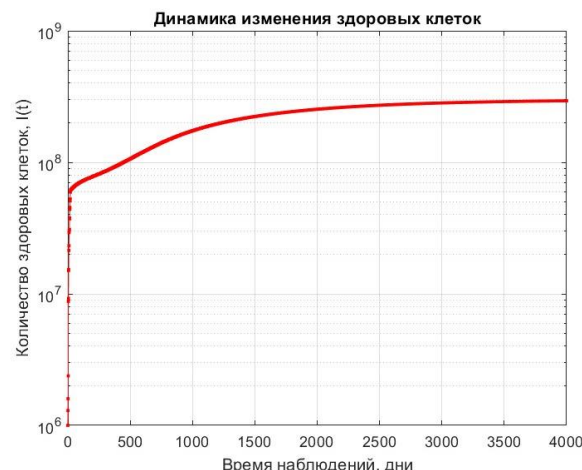


б

Рисунок 3.9 – Динамика развития лимфолейкоза при иммунотерапии
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 7 \cdot 10^9$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток, 8 курсов терапии



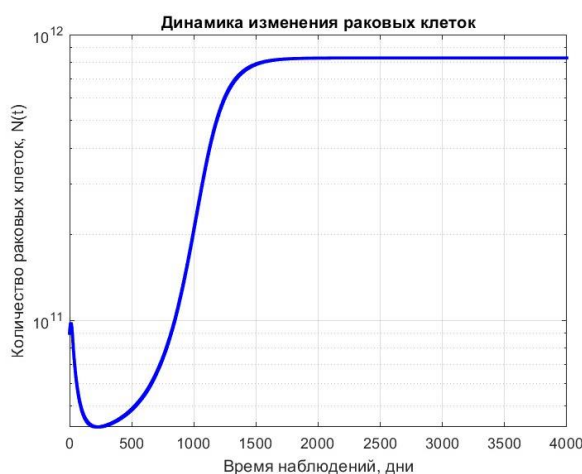
а



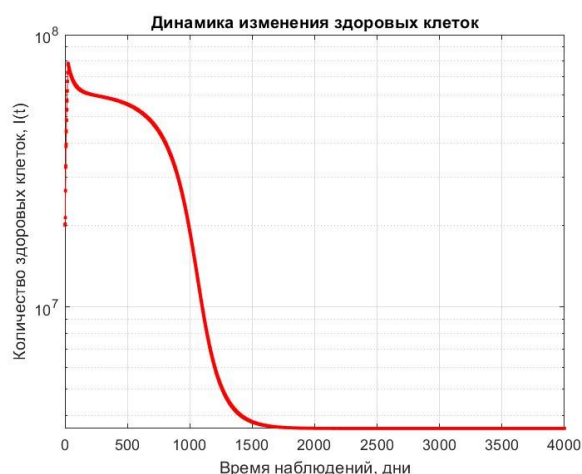
б

Рисунок 3.10 – Динамика развития лимфолейкоза при иммунотерапии
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 7 \cdot 10^9$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток, 9 курсов терапии

На рис. 3.11 и 3.12 представлены результаты вычислений с начальными условиями $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$, $I(0) = 2 \cdot 10^7$. При заданных параметрах и начальных условиях оказывается, что 11 курсов иммунотерапии мало, а 12 и более – достаточно для излечения.

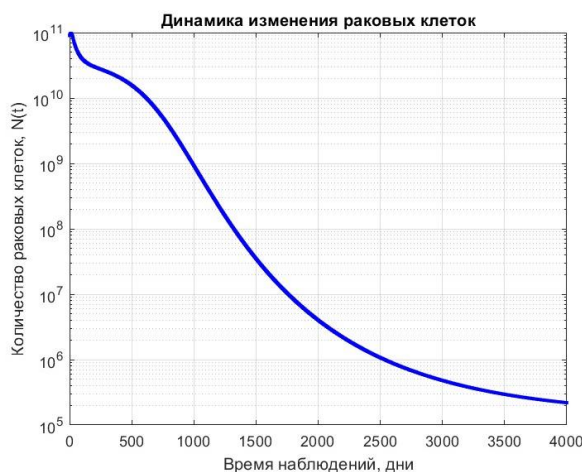


а

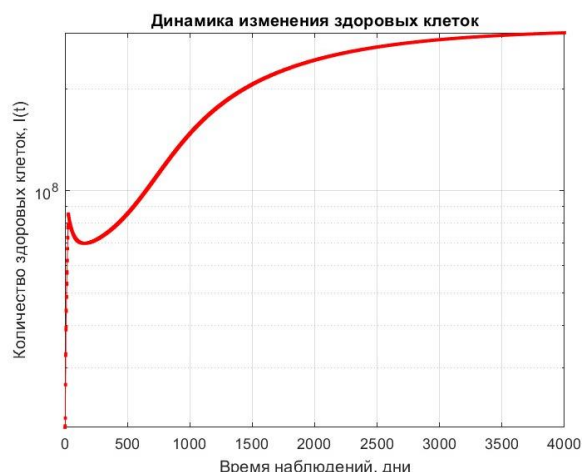


б

Рисунок 3.11 – Динамика развития лимфолейкоза при иммунотерапии (*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки) при $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$ раковых клеток, $I(0) = 2 \cdot 10^7$ здоровых клеток, 11 курсов терапии



а



б

Рисунок 3.12 – Динамика развития лимфолейкоза при иммунотерапии (*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки) при $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$ раковых клеток, $I(0) = 2 \cdot 10^7$ здоровых клеток, 12 курсов терапии

Для этого случая построим графики решений для первых 100 дней наблюдений (рис. 3.13 и 3.14). Из полученных рисунков видим, что в первые дни течение болезни не сильно отличается при 11 и 12 курсов иммунотерапии (есть незначительные отклонения в динамике здоровых клеток, обусловленные наличием еще одно курса терапии). Но если значительно продолжить период моделирования, то динамика болезни сильно отличается. Это подтверждает медицинские данные, что за онкологическими больными требуется длительное по

времени наблюдения (с периодической сдачей анализов и корректировкой лечения).

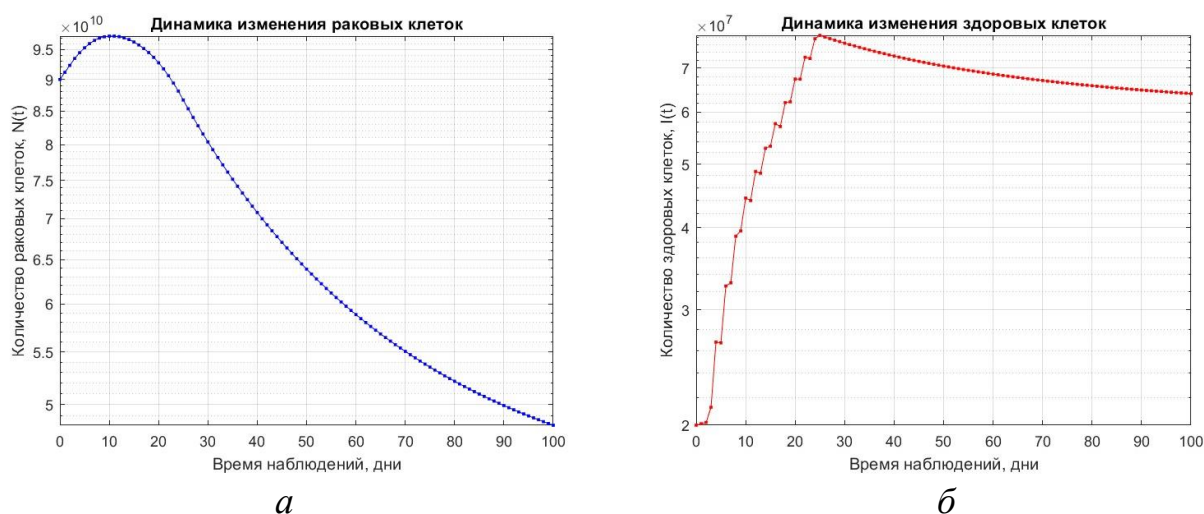


Рисунок 3.13 – Динамика развития лимфолейкоза при иммунотерапии (*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки), 100 дней моделирования, при $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$ раковых клеток, $I(0) = 2 \cdot 10^7$ здоровых клеток, 11 курсов терапии

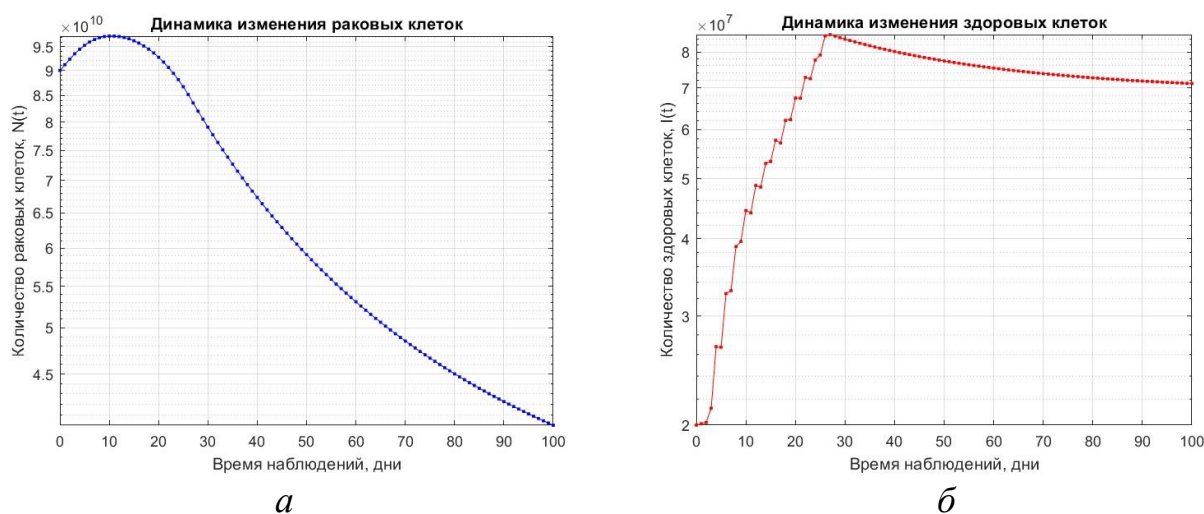


Рисунок 3.14 – Динамика развития лимфолейкоза при иммунотерапии (*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки), 100 дней моделирования, при $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$ раковых клеток, $I(0) = 2 \cdot 10^7$ здоровых клеток, 12 курсов терапии

Кроме того, на рис. 3.11 обнаруживается следующий факт. Первое время после прекращения иммунотерапии количество больных клеток продолжает уменьшаться, но при этом уменьшается количество здоровых клеток. В какой-то момент времени (примерно на 200 день) иммунного ответа организма недостаточно, и болезнь вновь прогрессирует.

3.6 Вычислительные эксперименты с моделью при химио-лечении

Модель, описывающая динамику заболевания в условиях химиотерапии, представляется системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln \frac{N_a}{N} - c_1 NI - \frac{\mu NQ}{a + Q}, \\ \frac{dI}{dt} = s_0 - gI + \frac{\rho NI}{\gamma + N} - c_2 NI - \frac{\delta IQ}{b + Q}, \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q. \end{cases} \quad (3.6)$$

Необходимые для решения задачи Коши начальные условия следующие: $N(0) = N_0 > 0$, $I(0) = I_0 \geq 0$ и $Q(0) = 0$.

В системе (3.6) функция $q(t)$ отвечает за проводимое химио-лечение. Она также, как и функция иммунотерапии (определена в п. 3.5), является кусочно-постоянной.

В качестве химиотерапевтического препарата был выбран препарат циклофосфамид. Согласно рекомендациям [7] имеется следующая схема лечения: 250 (мг/день)/м² (миллиграмм на квадратный метр поверхности тела в день) в течение первых трех дней, длительность курса составляет 28 дней. Согласно инструкции к препарату период полувыведения составляет от 3 до 12 часов и зависит от особенностей организма. Для вычисления разовой дозы был установлен гипотетический пациент ростом 1,8 м и весом 85 кг.

Учитывая принятый ранее рост и вес пациента, получаем, что поверхность тела для гипотетического пациента составляет 2,06 м². Тогда необходимая суточная доза химиотерапевтического препарата составляет $q_* = 2,06 \cdot 250 = 515$ мг/день. Период полувыведения препарата (для расчета коэффициента λ по таблице 3.1) примем $t_{1/2} = 11.5$ (часов) или $t_{1/2} = 11.5 / 24$ (дня). Тогда функция химио-лечения примет следующий вид:

$$q(t) = \begin{cases} q_* > 0, & p \cdot (i-1) \leq t < m + p \cdot (i-1), \\ 0, & m + p \cdot (i-1) \leq t < p \cdot i, \end{cases}$$

где q_* – суточная доза препарата в i -м курсе терапии ($q_* = 515$),

m – количество дней введения препарата ($m = 3$),

p – количество дней (период) одного курса терапии (дни введения и дни перерыва; $p = 28$),

$i = 1, 2, \dots$ – количество курсов терапии.

Параметры, используемые в модели и соответствующие данному препарату, представлены в таблице 3.3 [23].

Таблица 3.3 – Значения параметров модели, отвечающих за химиотерапию

Параметр и значение	Единица измерения	Описание
$\gamma = 10^2$	клеток	количество раковых клеток, при котором ответ иммунной системы составляет половину от его максимального значения
$\mu = 8$	1/день	показатели смертности клеток от действия химиопрепарата на раковые и иммунные клетки соответственно
$\delta = 10^4$	1/день	
$a = 2 \cdot 10^3$	мг	количество препарата, при котором такие эффекты составляют половину его максимума в каждой клеточной популяции
$b = 5 \cdot 10^6$	мг	

Проведем вычислительные эксперименты. Положим, что скорость роста раковых клеток принимает значение $r = 0.95 \cdot 10^{-2}$ (1/день). Период моделирования составляет 5000 дней (такой большой промежуток необходим для понимания картины болезни после окончания лечения). Будем наблюдать за динамикой изменения раковых и здоровых клеток в зависимости от начальных условий и количества курсов иммунотерапии. Будем выбирать начальные условия таким образом, чтобы они оказывались негативными для пациента (т.е. если болезнь прогрессирует).

На рис. 3.15 и 3.16 представлены результаты вычислений с начальными условиями $N(0) = 7 \cdot 10^6$, $I(0) = 10^6$. При заданных параметрах и начальных условиях оказывается, что 4 курсов химиотерапии мало, а 5 и более – достаточно для

излечения. В обоих случаях в период лечения количество раковых и здоровых клеток существенно уменьшается, и после окончания происходит резкое увеличение количества клеток обеих популяций, затем – период стабилизации (от 500 до 1000 дней). Тем не менее в первом случае (рис 3.15) количество раковых клеток медленно растет, количество здоровых – медленно убывает, и после 1500 дней от начала наблюдения болезнь переходит в активную фазу. На рис. 3.16 наблюдается противоположная ситуация – примерно после 1200 дней болезнь идет на спад, и пациент переходит в стадию ремиссии.

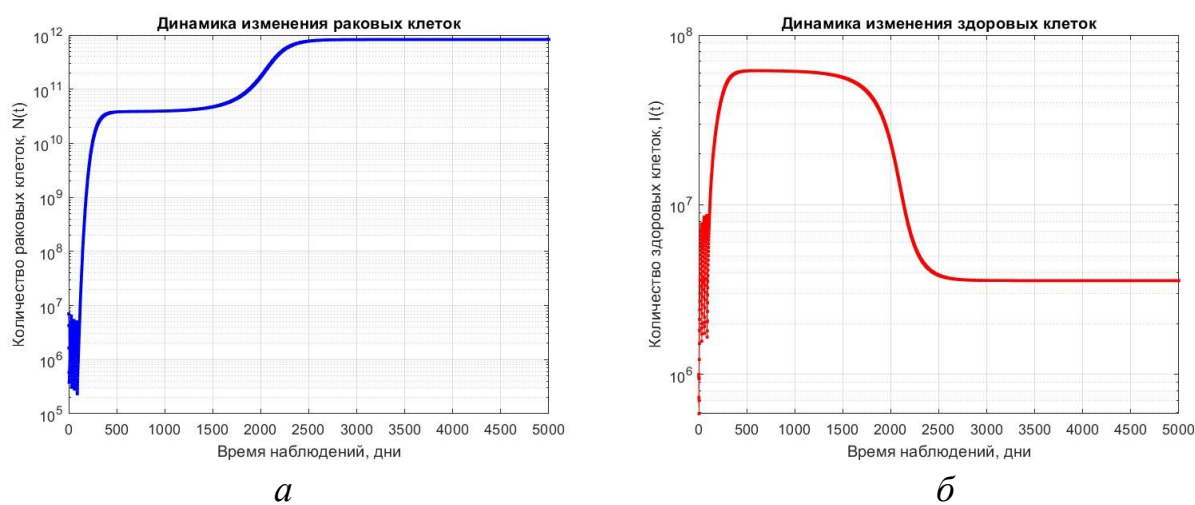


Рисунок 3.15 – Динамика развития лимфолейкоза при химиотерапии
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 7 \cdot 10^6$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток,
4 курса химиотерапии

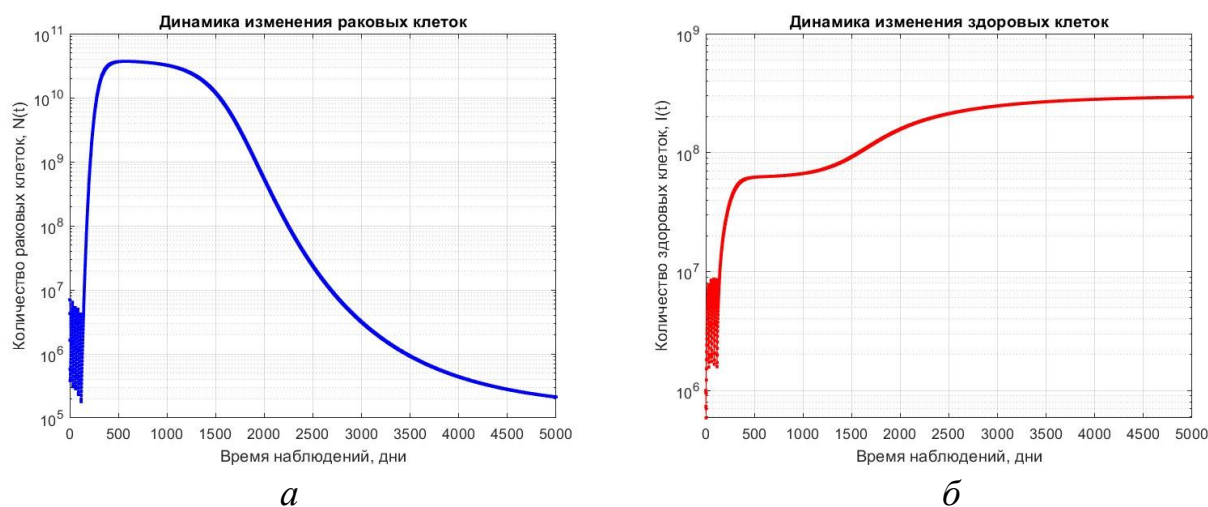


Рисунок 3.16 – Динамика развития лимфолейкоза при химиотерапии
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 7 \cdot 10^6$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток,

5 курсов химиотерапии

Увеличим значительно количество раковых клеток в начальный момент и проведем расчеты. На рис. 3.17 и 3.18 представлены результаты вычислений с начальными условиями $N(0) = 7 \cdot 10^9$, $I(0) = 10^6$. При заданных параметрах и начальных условиях оказывается, что 11 курсов химиотерапии мало, а 12 и более – достаточно для излечения. Динамика развития болезни схожа с ситуацией на рис. 3.15 и 3.16, однако требуется большее количество курсов химиотерапии из-за большего количества раковых клеток в начальный момент.

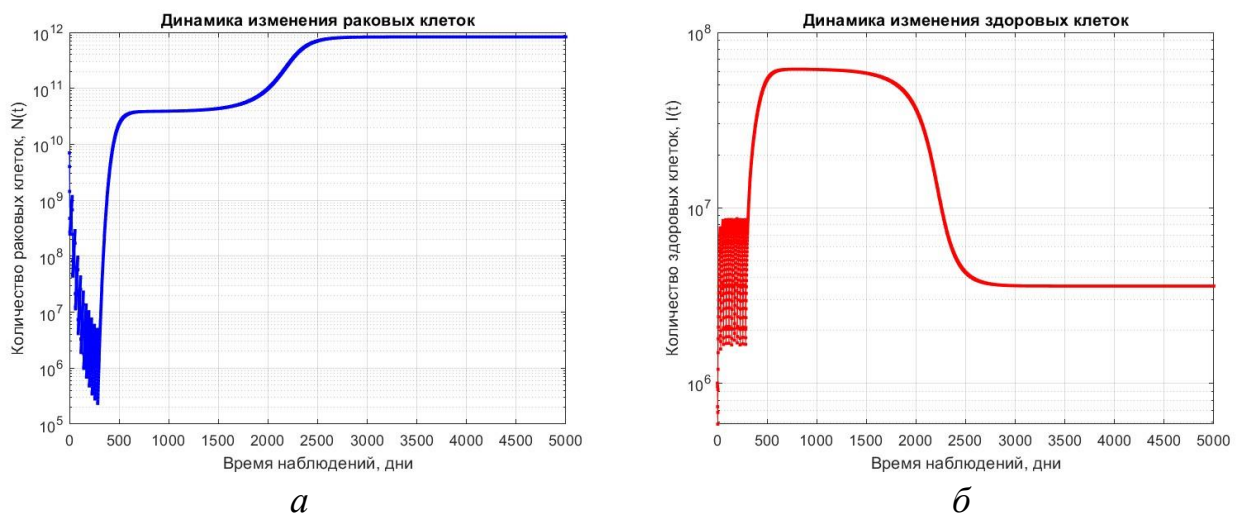


Рисунок 3.17 – Динамика развития лимфолейкоза при химиотерапии
(*a* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 7 \cdot 10^9$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток,
11 курсов химиотерапии

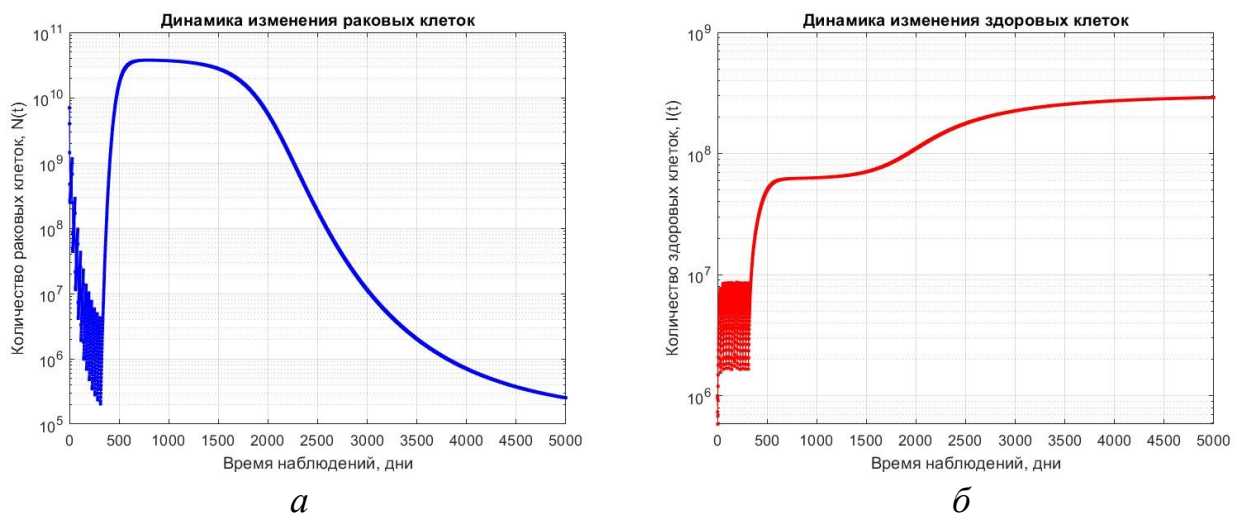


Рисунок 3.18 – Динамика развития лимфолейкоза при химиотерапии
(*a* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 7 \cdot 10^9$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток,

12 курсов химиотерапии

Аналогичная картина получается при начальных условиях $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$, $I(0) = 2 \cdot 10^7$. На рис. 3.19 и 3.20 представлены результаты таких вычислений. При заданных параметрах и начальных условиях оказывается, что 11 курсов химиотерапии мало, а 12 и более – достаточно для излечения.

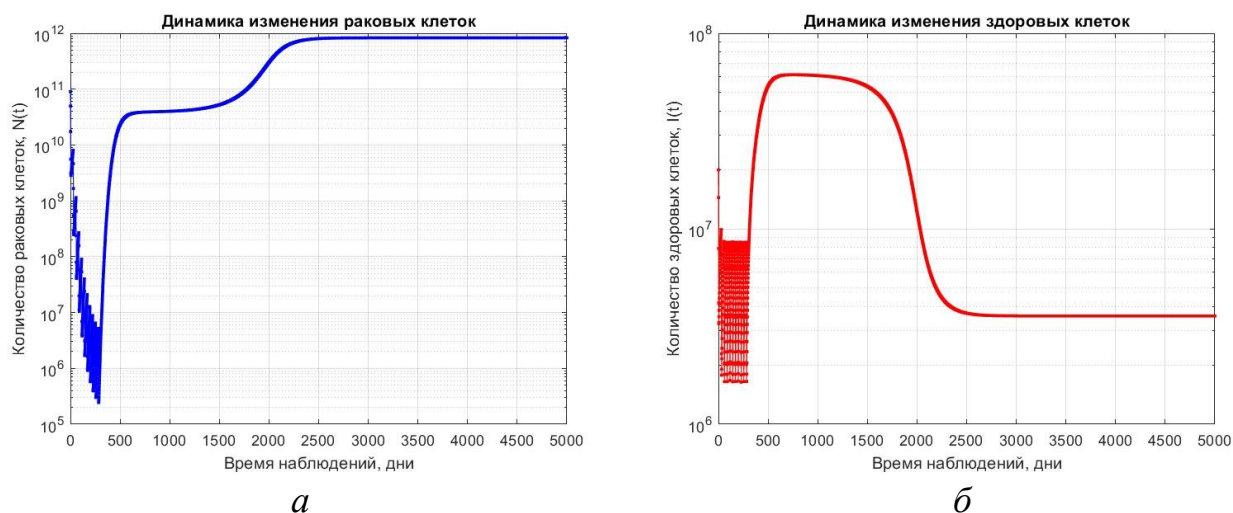


Рисунок 3.19 – Динамика развития лимфолейкоза при химиотерапии
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$ раковых клеток, $I(0) = 2 \cdot 10^7$ здоровых клеток,
11 курсов химиотерапии

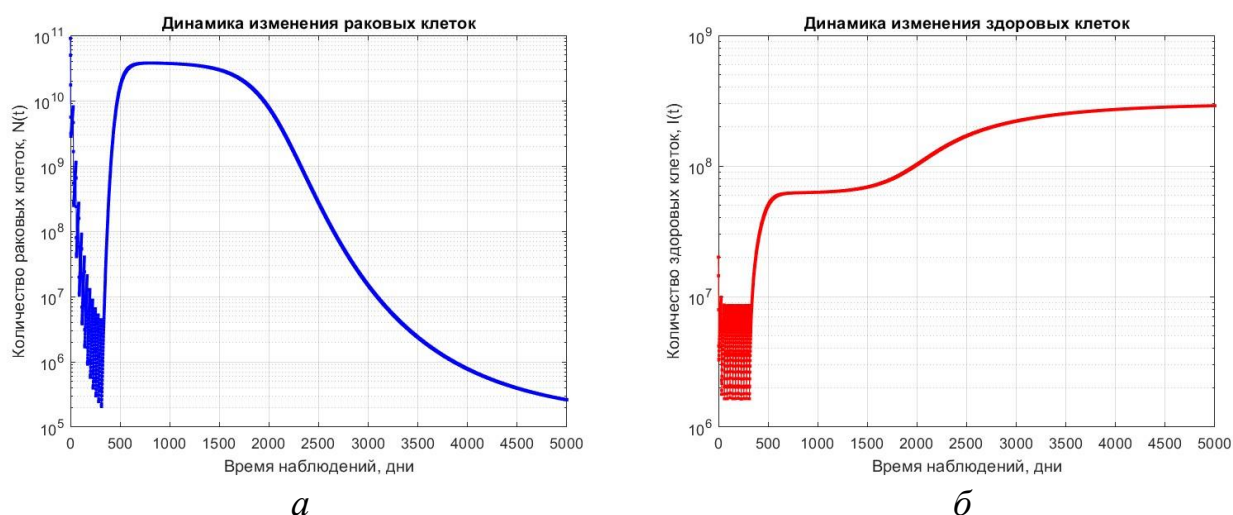


Рисунок 3.20 – Динамика развития лимфолейкоза при химиотерапии
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$ раковых клеток, $I(0) = 2 \cdot 10^7$ здоровых клеток,
12 курсов химиотерапии

Следует понимать, что химиопрепараты действуют на быстро делящиеся клетки, включая раковые, но также могут повреждать здоровые ткани и органы. Это приводит к ряду побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, потеря аппетита, выпадение волос, снижение иммунитета и другие. Кроме того, некоторые химиотерапевтические препараты могут вызывать долгосрочные побочные эффекты, такие как повреждение сердца, почек и печени. Также стоит отметить, что химиотерапия может вызывать вторичные опухоли. Это связано с тем, что некоторые химиотерапевтические препараты обладают мутагенными свойствами и могут способствовать развитию новых опухолей. Комбинированная терапия, включающая химиопрепараты и иммунопрепараты, становится всё более распространённой практикой в лечении различных видов рака, включая лимфолейкоза.

3.7 Вычислительные эксперименты с моделью при смешанной терапии

Модель гибридной терапии объединяет кинетические механизмы химиотерапии и иммунотерапии. Модель, описывающая динамику заболевания в условиях гибридной терапии, представлена системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln \frac{N_a}{N} - c_1 NI - \frac{\mu NQ}{a+Q}, \\ \frac{dI}{dt} = s(t) + s_0 - gI + \frac{\rho NI}{\gamma + N} - c_2 NI - \frac{\delta IQ}{b+Q}, \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q. \end{cases}$$

Необходимые для решения задачи Коши начальные условия следующие: $N(0) = N_0 > 0$, $I(0) = I_0 \geq 0$ и $Q(0) = 0$.

В этой системе функции $s(t)$ и $q(t)$ являются кусочными функциями иммунотерапии и химиотерапии, описывающими режим инфузии иммунных клеток и введения лекарств соответственно (определения см. в пунктах 3.5 и 3.6).

Будем выбирать начальные условия таким образом, чтобы они оказывались негативными для пациента (т.е. если болезнь прогрессирует). Вычисли-

тельные эксперименты проведем для трех наборов начальных условий (табл. 3.4). Для таких начальных условий в ходе вычислительных экспериментов были получены количество курсов лечения (отдельно при иммунотерапии и отдельно при химиотерапии), необходимых для излечения пациентов. Эти данные также отображены в табл. 3.4.

Период моделирования составляет 5000 дней (такой большой промежуток необходим для понимания картины болезни после окончания лечения). Будем наблюдать за динамикой изменения раковых и здоровых клеток в зависимости от начальных условий и количества курсов лечения.

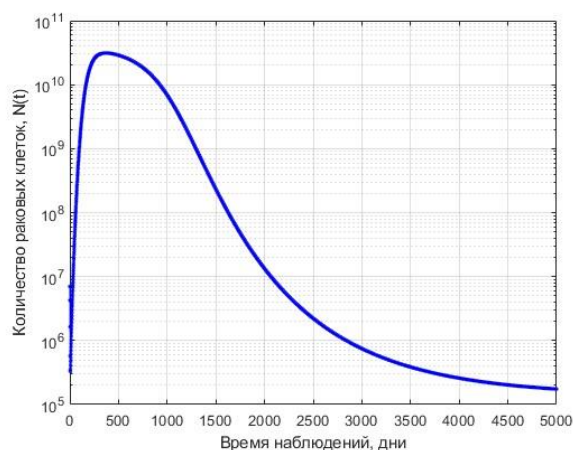
Таблица 3.4 – Задание начальных условий

Номер задачи	Начальные условия	Минимальное количество курсов при моно-лечении	
		Иммунотерапия	Химиотерапия
Задача 1	$N(0) = 7 \cdot 10^6, I(0) = 10^6$	2	5
Задача 2	$N(0) = 7 \cdot 10^9, I(0) = 10^6$	9	12
Задача 3	$N(0) = 9 \cdot 10^{10}, I(0) = 2 \cdot 10^7$	12	12

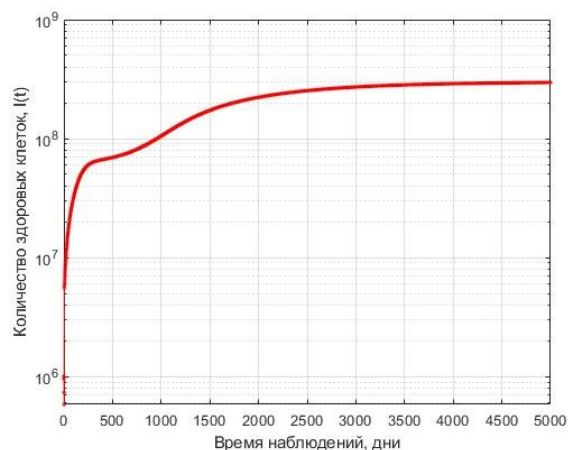
Визуализации полученных решений (в логарифмической шкале) представлены на рис. 3.21-3.25. Для каждого варианта начальных данных будем определять оптимальное сочетание курсов химио- и иммунотерапии, необходимое для излечения пациента. Результаты соответствующих расчетов представлены в табл. 3.5. Очевидно, такие результаты объясняются агрессивным воздействием на организм химиопрепарата; для восстановления требуется большее количество иммунных клеток. Одним из вариантов решения такой проблемы может стать изменение программы иммунотерапии – восстановительный курс следует начинать одновременно или сразу после химиолечения.

Таблица 3.5 – Минимальное количество курсов химио – и иммунотерапии при сочетании видов лечения

Номер задачи	Начальные условия	Химиотерапия	Иммунотерапия
Задача 1	$N(0) = 7 \cdot 10^6, I(0) = 10^6$	1	1
		2	1
		3	2
		4	2
Задача 2	$N(0) = 7 \cdot 10^9, I(0) = 10^6$	1	4
		2	15
		3	23
		4	32
		5	43
		6	46
		7	46
		8	42
		9	30
		10	16
		11	1
Задача 3	$N(0) = 9 \cdot 10^{10}, I(0) = 2 \cdot 10^7$	1	6
		2	16
		3	28
		4	35
		5	46
		6	57
		7	60
		8	60
		9	57
		10	35
		11	9

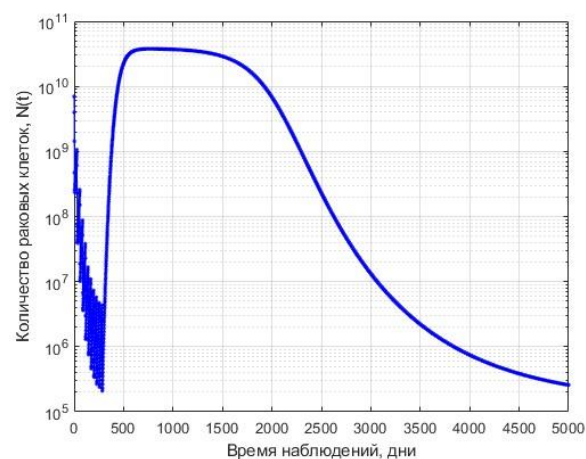


a

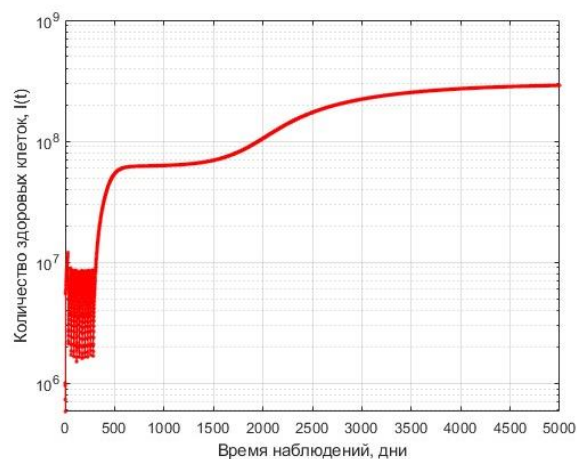


б

Рисунок 3.21 – Динамика развития лимфолейкоза при иммуно- и химиотерапии
(*a* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки), задача 1:
1 курс химиотерапии, 1 курс иммунотерапии

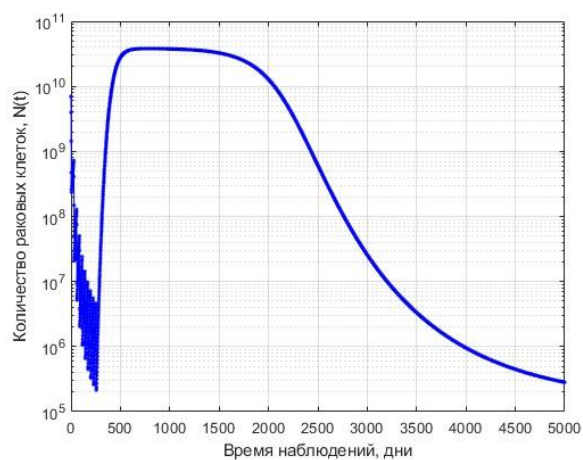


a

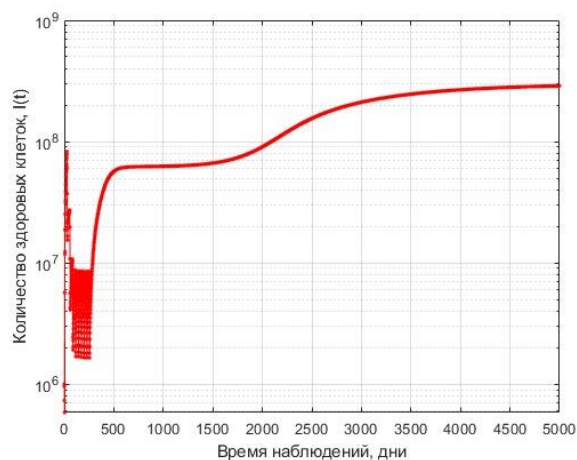


б

Рисунок 3.22 – Динамика развития лимфолейкоза при иммуно- и химиотерапии
(*a* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки), задача 2:
11 курсов химиотерапии, 1 курс иммунотерапии



a



б

Рисунок 3.23 – Динамика развития лимфолейкоза при иммуно- и химиотерапии
(*a* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки), задача 2:
10 курсов химиотерапии, 16 курсов иммунотерапии

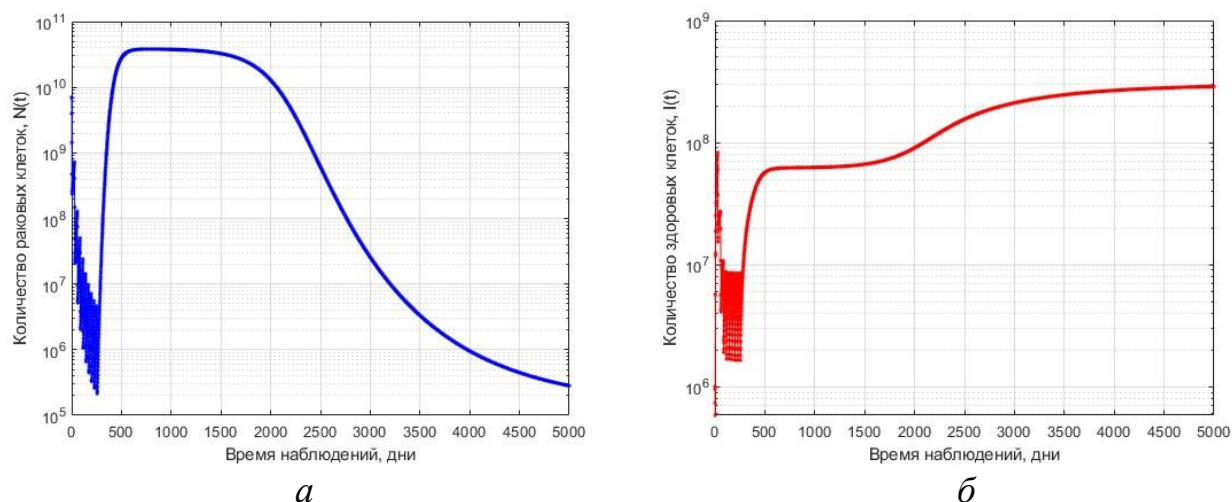


Рисунок 3.24 – Динамика развития лимфолейкоза при иммуно- и химиотерапии (*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки), задача 3:
11 курсов химиотерапии, 9 курсов иммунотерапии

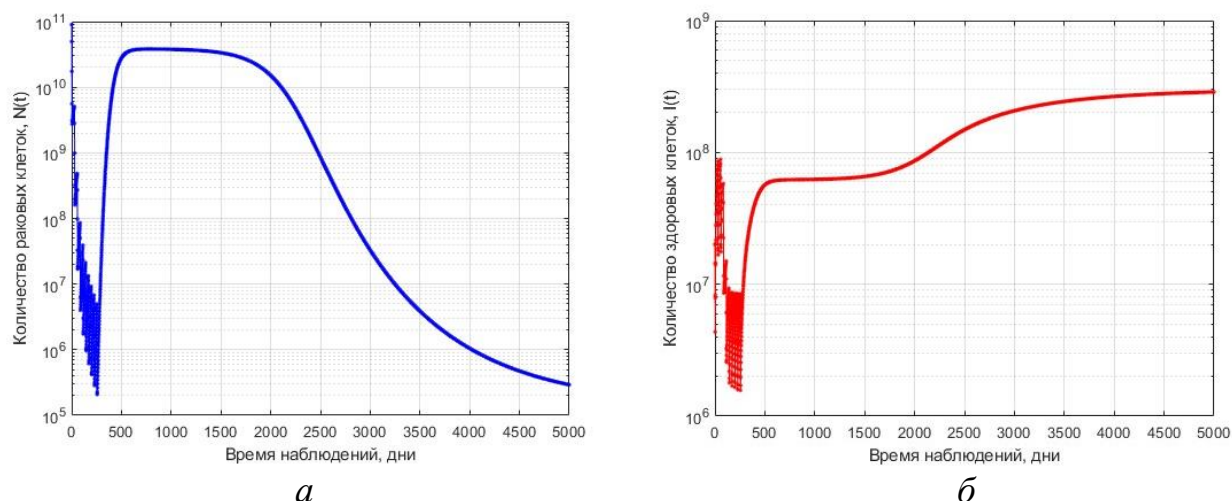


Рисунок 3.25 – Динамика развития лимфолейкоза при иммуно- и химиотерапии (*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки), задача 3:
10 курсов химиотерапии, 35 курсов иммунотерапии

Вычислительные эксперименты с моделями смешанной терапии показали, что попеременное применение химиотерапии и иммунотерапии может значительно повысить эффективность за счет синергического эффекта, одновременно устраняя недостатки отдельных методов лечения. В будущих исследованиях необходимо дополнительно оптимизировать сроки и дозировку введения, чтобы сбалансировать эффективность и токсичность и предоставить теоретическую поддержку персонализированному клиническому лечению.

4 МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДИНАМИКИ ЛИМФОЛЕЙКОЗА С УЧЕТОМ ЗАПАЗДЫВАНИЯ

4.1 Учет временных эффектов в развитии болезни

Временная регуляция биологических систем происходит на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях, и ее динамическая природа напрямую влияет на траекторию развития заболевания.

Биологические системы характеризуются сложной организацией, где множество взаимосвязанных процессов протекают на различных временных масштабах. Время играет ключевую роль в регуляции функций живых организмов: от молекулярных реакций до поведения целых органов и систем. Например, циркадные ритмы определяют суточную динамику метаболизма, иммунного ответа и гормональной активности [59]. На уровне клеток временные задержки возникают в процессах транскрипции и трансляции генов, а также в сигнальных путях, что может существенно влиять на их функционирование [60]. Кроме того, временная организация биологических процессов проявляется в циклических изменениях популяций клеток, таких как деление, дифференцировка и апоптоз. Эти механизмы подчеркивают важность учета временных факторов при изучении нормальных и патологических состояний организма.

При моделировании заболеваний, особенно хронических, таких как лимфолейкоз, учет временной динамики становится критически важным. Многие патологические процессы развиваются не мгновенно, а с задержками, которые обусловлены биологическими особенностями системы. Например, пролиферация злокачественных клеток, их взаимодействие с иммунной системой и ответ на терапию происходят с различными временными лагами. Это создает сложные динамические паттерны, которые могут существенно отличаться от упрощенных представлений о линейном развитии болезни. Невключение этих временных эффектов в модели может привести к неправильной интерпретации данных и неэффективным стратегиям лечения.

Примером учета запаздывания является модель иммунного ответа при вирусных инфекциях, где время между заражением клетки и выделением новых вирусных частиц (латентный период) оказывает значительное влияние на динамику инфекции [61]. Аналогично, при моделировании раковых заболеваний запаздывание может быть связано с временем, необходимым для активации иммунных клеток или адаптации опухолевых клеток к изменяющимся условиям среды [62]. В случае лимфолейкоза временные задержки могут быть обусловлены циклами деления опухолевых клеток, временем их взаимодействия с иммунной системой и периодом ответа на терапию.

Для формализации временных эффектов в биологических процессах широко используются математические модели, основанные на обыкновенных дифференциальных уравнениях (ОДУ). Эти уравнения позволяют описывать изменение состояния системы во времени через скорости изменения переменных. Однако классические ОДУ не всегда способны учитывать временные задержки, которые естественным образом возникают в биологии. Для этого применяются уравнения с запаздыванием (Delay Differential Equations, DDE), которые включают временные лаги в виде параметров. Такие модели позволяют более точно описать динамику взаимодействия клеточных популяций, например, при лимфолейкозе, где важны временные аспекты пролиферации опухолевых клеток и ответа иммунной системы.

Примером успешного применения DDE является модель динамики ВИЧ-инфекции, где запаздывание учитывает время между заражением клетки и началом продукции вируса [63]. Другой пример – моделирование динамики гормональных систем, таких как ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, где временные лаги связаны с секрецией и транспортировкой гормонов [64]. Использование DDE обеспечивает возможность анализа не только текущих состояний системы, но и её истории, что значительно повышает адекватность моделирования реальных биологических процессов.

Таким образом, учет временных эффектов в развитии болезни позволяет глубже понять механизмы патологии и разработать более точные математиче-

ские модели. В данной главе рассматривается математическая модель динамики лимфолейкоза с учетом запаздывания, которая основана на уравнениях с временным лагом. Эта модель направлена на исследование влияния временных эффектов на прогрессию заболевания и поиск оптимальных стратегий терапии.

4.2 Математическая модель с учетом запаздывания в динамике роста раковых клеток

Наблюдения за онкологическими пациентами показывают, что у некоторых больных симптомы могут рецидивировать, такая периодичность может быть обусловлена клеточным циклом. Для объяснения колебательных явлений в экологии и динамике клеточных популяций вводится дифференциальное уравнение с запаздывающим аргументом. Модификация модели (3.1) с учетом запаздывания в росте раковых клетках представляется следующей системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = rN \ln \frac{N_a}{N_{-\tau}} - c_1 NI - \frac{\mu NQ}{a + Q}, \\ \frac{dI}{dt} = s(t) + s_0 - gI + \frac{\rho NI}{\gamma + N} - c_2 NI - \frac{\delta IQ}{b + Q}, \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q, \end{cases} \quad (4.1)$$

где $N_{-\tau} = N(t - \tau)$ – количество опухолевых клеток в момент времени $(t - \tau)$, τ – параметр запаздывания.

Проведем вычислительные эксперименты с целью выявления влияния значения параметра запаздывания на динамику заболевания при наличии и отсутствии лечения. Все параметры модели оставим прежними (см. гл. 3). Исследование будем проводить для всех трех случаев задания начальных условий (см. табл. 3.4) при лечении, а при отсутствии лечения дополнительно исследуем динамику при начальных условиях $N(0) = 6 \cdot 10^9$, $I(0) = 10^8$ (когда болезнь не прогрессирует, рис. 3.4). Численное решение системы (4.1) при соответствующих начальных условиях выполняется встроенной в ППП MATLAB функцией $dde23()$. Установим также следующие значения параметра запаздывания: $\tau = 5$, 14 и 45 дней.

4.3 Вычислительные эксперименты при наличии запаздывания

4.3.1 Динамика лимфолейкоза при отсутствии лечения

Проведем вычислительные эксперименты для четырех наборов начальных условий. Для этих начальных условий вычислительные эксперименты позволили определить динамику развития раковых и здоровых клеток у пациента без лечения. Период моделирования составляет 5000 дней.

На рисунках 4.1–4.4 показаны визуализации решений, полученных для четырех начальных условий.

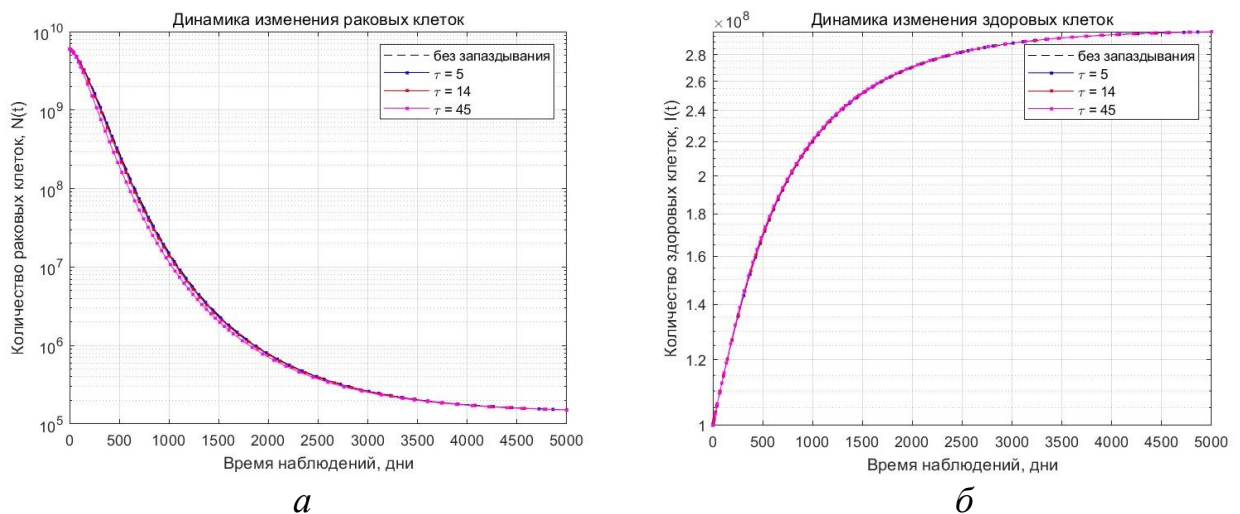


Рисунок 4.1 – Динамика развития лимфолейкоза при отсутствии лечения
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки),
при $N(0) = 6 \cdot 10^9$ раковых клеток, $I(0) = 10^8$ здоровых клеток

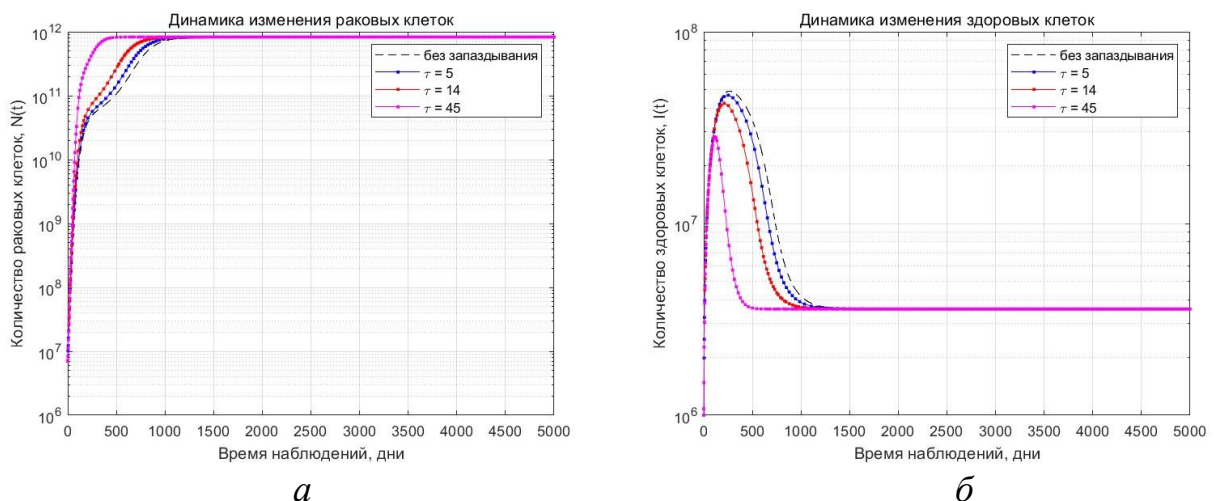


Рисунок 4.2 – Динамика развития лимфолейкоза при отсутствии лечения
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки),
при $N(0) = 7 \cdot 10^6$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток

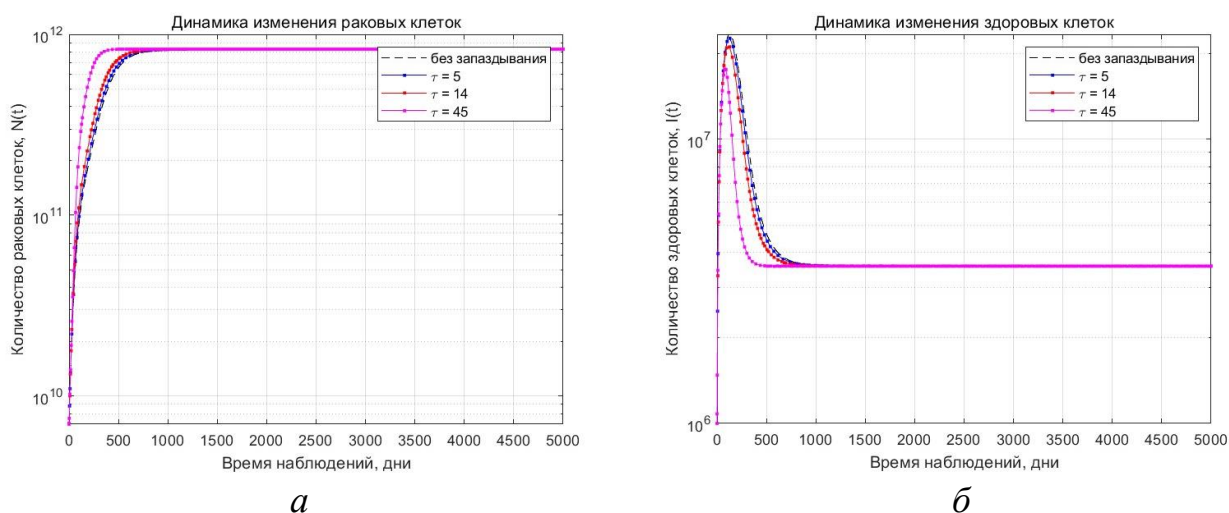


Рисунок 4.3 – Динамика развития лимфолейкоза при отсутствии лечения
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки),
при $N(0) = 7 \cdot 10^9$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток

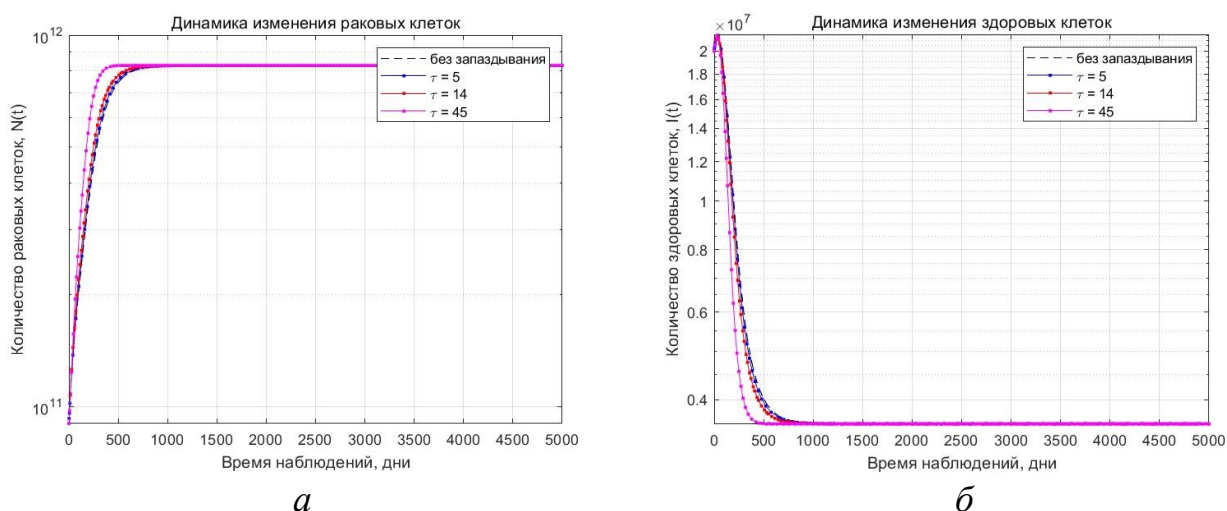


Рисунок 4.4 – Динамика развития лимфолейкоза при отсутствии лечения
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки),
при $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$ раковых клеток, $I(0) = 2 \cdot 10^7$ здоровых клеток

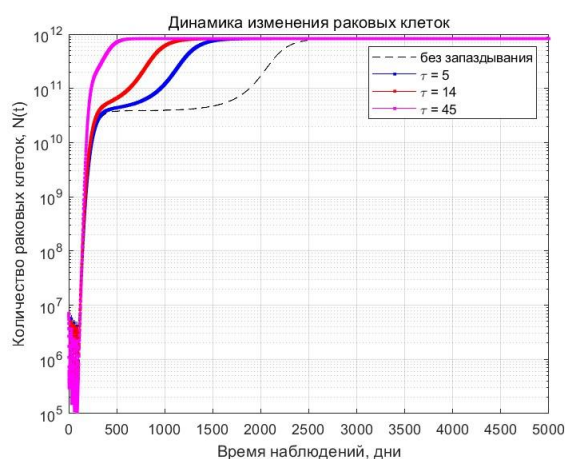
Из графиков видно, что при отсутствии лечения для всех случаев задания начальных условий наличие или отсутствие эффекта запаздывание не оказывает влияния на исход заболевания. При начальных условиях $N(0) = 6 \cdot 10^9$, $I(0) = 10^8$ (рис. 4.1) организм самостоятельно справляется с болезнью; хоть и имеются незначительные отклонения в динамике процесса. При неблагоприятных исходных данных (рис. 4.2-4.4) заболевание прогрессирует; кроме того, имеет место прямая связь с величиной параметра запаздывания и скоростью развития болезни – чем больше параметр τ , тем выше быстрее растет количество раковых кле-

ток, а при отсутствии запаздывания процесс протекает медленнее. При этом на рис. 4.2, 4.3 имеет место ситуация, что количество здоровых клеток в какой-то момент времени принимает некоторое максимальное значение; и тут есть связь – чем выше значение параметра запаздывание, тем ниже это максимальное значение (при отсутствии запаздывания это значение самое большое); однако, рост раковых клеток продолжается, болезнь прогрессирует, количество здоровых клеток начинает снижаться.

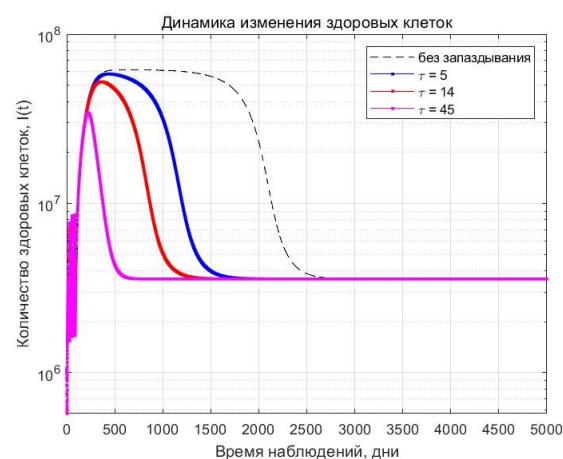
4.3.2 Динамика лимфолейкоза при монокимиотерапии

Для изучения влияния параметра задержки τ на эффективность химиотерапии одним препаратом мы выбрали три набора различных начальных условий для численного моделирования. Зафиксировав дозу химиотерапии $q(t)$ и скорость выведения препарата λ (см. параметры в п. 3.7), сравнивали динамические различия в эффективности выведения опухолевых клеток и восстановлении иммунной системы при трех условиях задержки $\tau = 5, 14$ и 45 дней.

На рисунках 4.5 и 4.6 показаны результаты расчетов для начальных условий $N(0) = 7 \cdot 10^7$, $I(0) = 10^6$. Как видно из изображений, при небольшом исходном количестве опухолей увеличение τ значительно увеличивает время лечения. Однако при $\tau = 5$ дней (рисунки 4.5, 4.6) количество раковых клеток медленно увеличивалось, а количество здоровых клеток медленно уменьшалось. Через 1500 дней после начала наблюдения раковые клетки и здоровые клетки достигли определенного равновесного состояния. Однако при $\tau = 14$ дней количество раковых клеток увеличивалось быстрее, чем при $\tau = 5$ дней при том же курсе лечения, а количество здоровых клеток уменьшалось быстрее. При $\tau = 45$ дней количество раковых клеток быстро увеличивается после снижения, а количество здоровых клеток быстро уменьшается, пока не достигнет устойчивого состояния (700 дней).

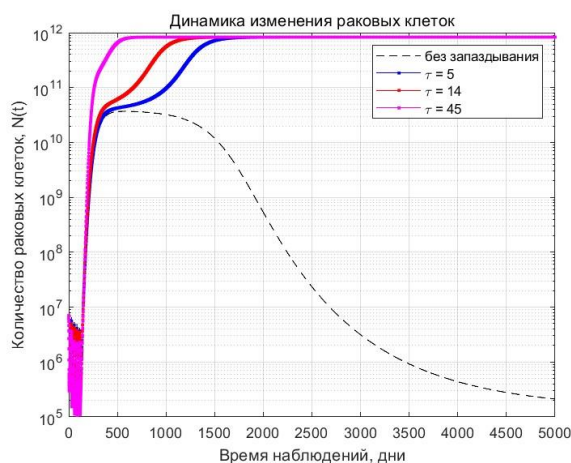


а

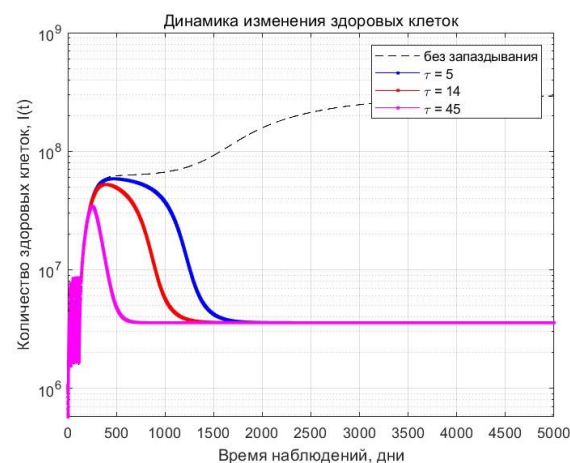


б

Рисунок 4.5 – Динамика лимфолейкоза при монохимиотерапии
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 7 \cdot 10^6$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток,
4 курса химиотерапии



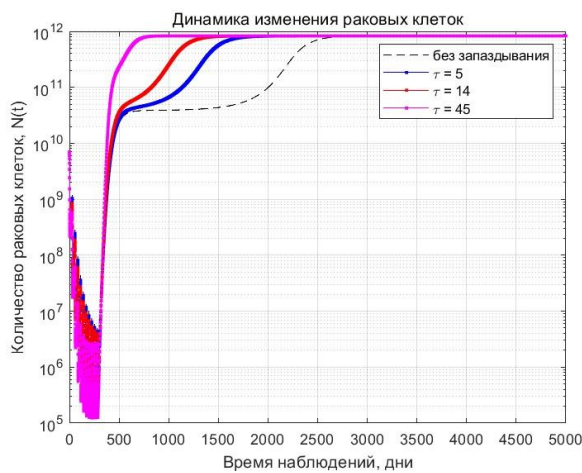
а



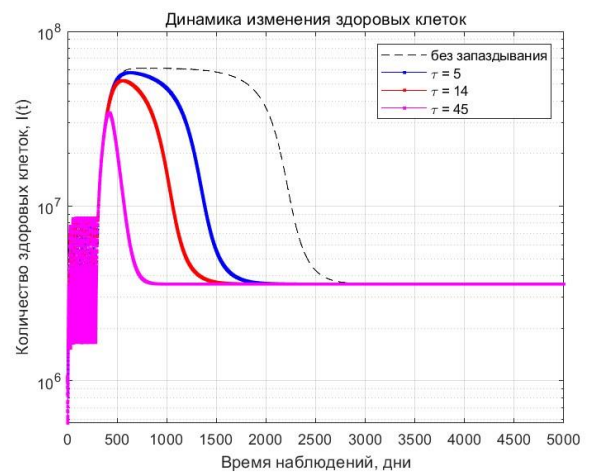
б

Рисунок 4.6 – Динамика лимфолейкоза при монохимиотерапии
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 7 \cdot 10^6$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток,
5 курсов химиотерапии

Мы увеличили количество раковых клеток для вычислительных экспериментов. На рисунках 4.7–4.10 показаны результаты расчетов при большом количестве опухолей ($N(0) = 7 \cdot 10^9$, $I(0) = 10^6$). На изображениях видно, что при большом количестве опухолей влияние τ на порог лечения более очевидно. Динамика прогрессирования заболевания аналогична представленной на рисунках 4.5 и 4.6, но поскольку в начале раковых клеток больше, требуется больше курсов химиотерапии.

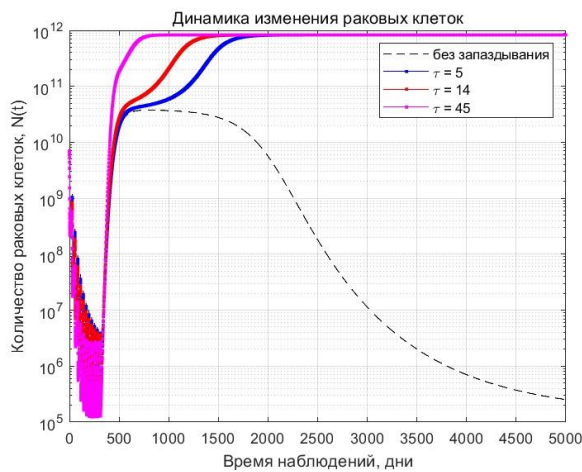


а

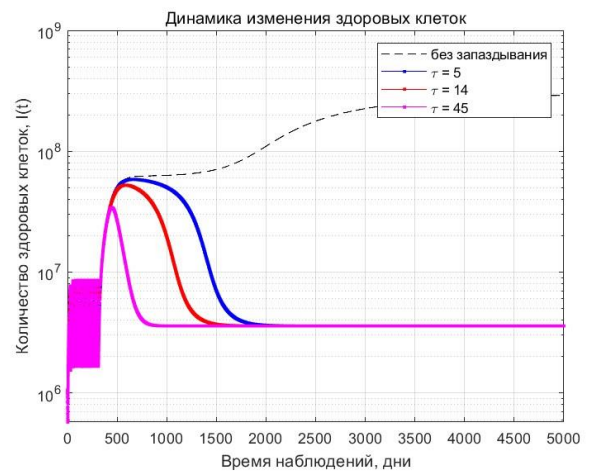


б

Рисунок 4.7 – Динамика лимфолейкоза при монохимиотерапии
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 7 \cdot 10^9$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток,
11 курсов химиотерапии



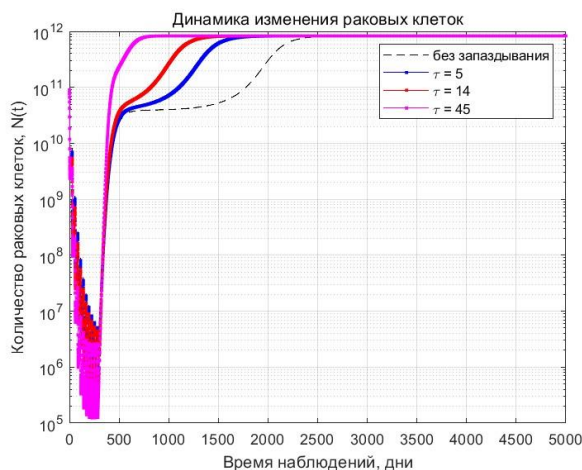
а



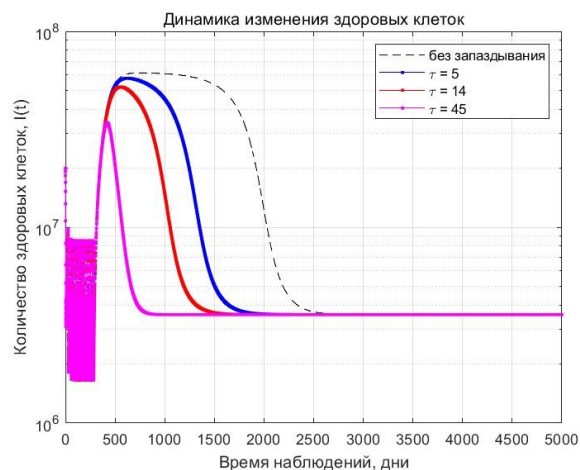
б

Рисунок 4.8 – Динамика лимфолейкоза при монохимиотерапии
(*а* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 7 \cdot 10^9$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток,
12 курсов химиотерапии

На рисунках 4.5 и 4.6 показаны результаты расчетов для начальных условий $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$, $I(0) = 2 \cdot 10^7$. Как видно из изображений, по мере увеличения количества первичных раковых клеток увеличивается и количество курсов химиотерапии, необходимых для излечения, влияние τ на лечение становится более очевидным, а количество иммунных клеток снижается вторично после лечения, что отражает накопление токсичности препарата, вызванное задержкой.

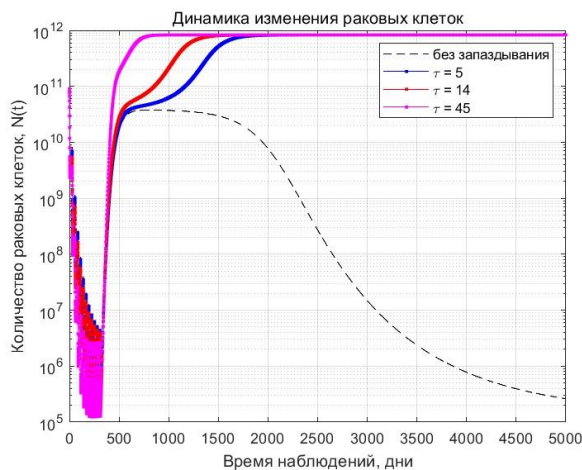


a

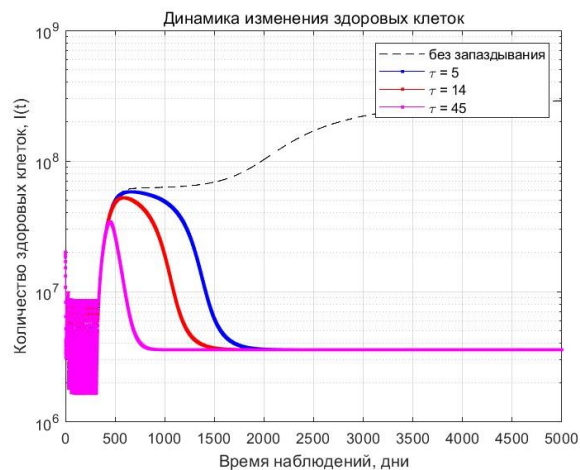


б

Рисунок 4.9 – Динамика лимфолейкоза при монокимиотерапии
(*a* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$ раковых клеток, $I(0) = 2 \cdot 10^7$ здоровых клеток,
11 курсов химиотерапии



a



б

Рисунок 4.10 – Динамика лимфолейкоза при монокимиотерапии
(*a* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки)
при $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$ раковых клеток, $I(0) = 2 \cdot 10^7$ здоровых клеток,
12 курсов химиотерапии

Результаты эксперимента показывают, что чем меньше параметр задержки, тем меньше требуется курсов химиотерапии; Напротив, чем больше параметр задержки, тем больше курсов необходимо для преодоления замедленной эффективности, вызванной задержкой. Для пациентов с большими параметрами задержки необходимо продлить цикл химиотерапии или увеличить дозу, чтобы избежать рецидива заболевания из-за длительных интервалов лечения.

4.3.3 Динамика лимфолейкоза при химиотерапии в совокупности с иммунотерапией

В схемах комбинированной терапии параметр задержки τ влияет на динамику развития заболевания. Комбинированная схема лечения химиотерапией и иммунотерапией устанавливалась в соответствии с различными исходными условиями, а также изучалось нелинейное влияние τ на синергический эффект лечения.

При начальных условиях $N(0) = 7 \cdot 10^7$ и $I(0) = 10^6$ система с $\tau = 5$ дней (рисунок 4.11 – рисунок 4.12) демонстрирует значительный синергетический эффект. Один курс химиотерапии в сочетании с одним курсом иммунотерапии может привести к уменьшению размера опухоли. При $\tau = 5$ дней изменения в раковых клетках и иммунных клетках точно синхронизированы с состоянием без задержки. При увеличении τ до 14 дней при той же схеме лечения наблюдалась обратная ситуация. При $\tau = 45$ дней изменение было более очевидным, а скорость снижения числа раковых клеток при $\tau = 5$ дней была значительно выше, чем при $\tau = 45$ дней.

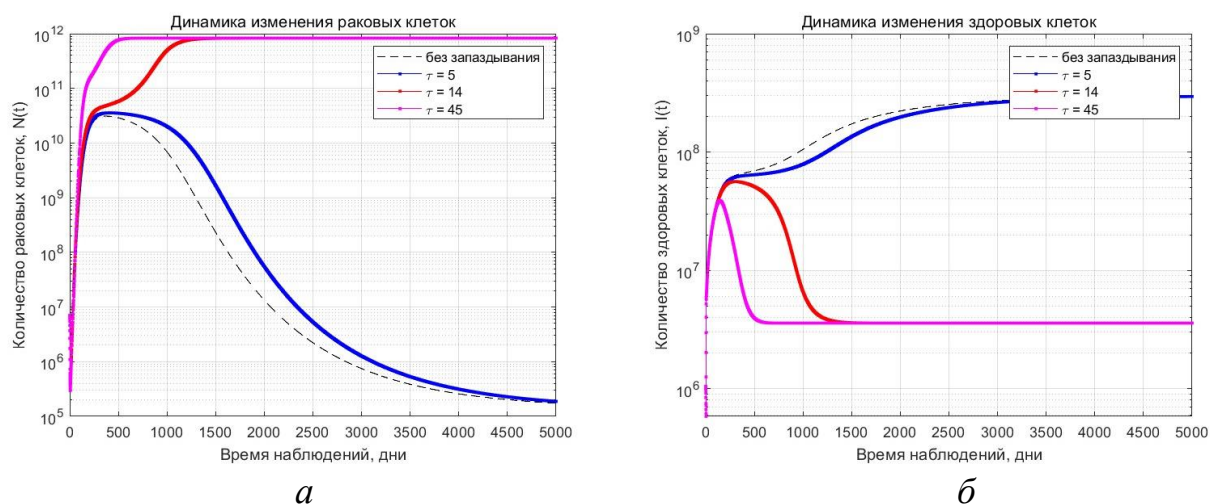
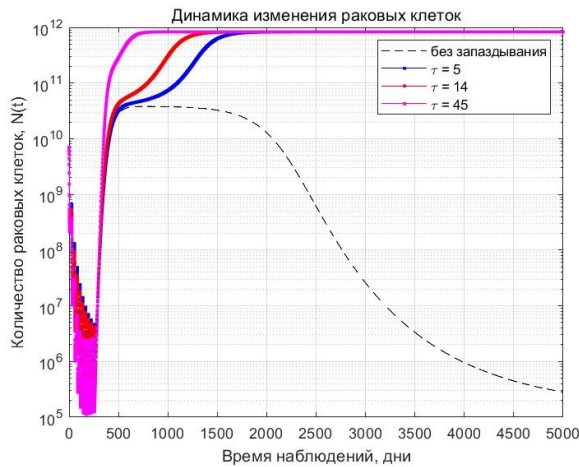
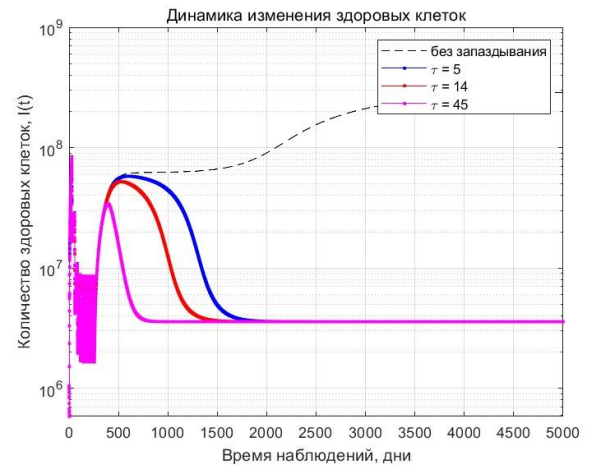


Рисунок 4.11 – Динамика лимфолейкоза при химиотерапии в совокупности с иммунотерапией

(a – раковые клетки, b – здоровые клетки),
при $N(0) = 7 \cdot 10^6$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток,
1 курс химиотерапии, 1 курс иммунотерапии



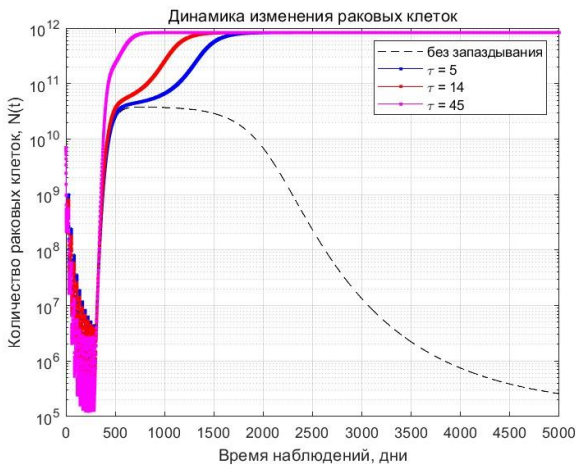
a



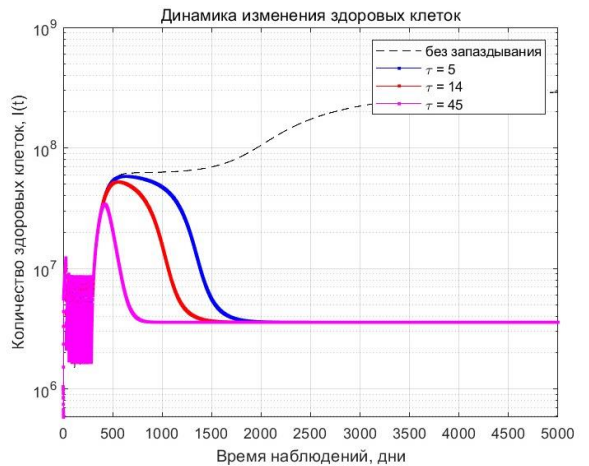
б

Рисунок 4.12 – Динамика лимфолейкоза при химиотерапии в совокупности с иммунотерапией

(*a* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки),
при $N(0) = 7 \cdot 10^9$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток,
10 курсов химиотерапии, 16 курс иммунотерапии



a



б

Рисунок 4.13 – Динамика лимфолейкоза при химиотерапии в совокупности с иммунотерапией

(*a* – раковые клетки, *б* – здоровые клетки),
при $N(0) = 7 \cdot 10^9$ раковых клеток, $I(0) = 10^6$ здоровых клеток,
11 курсов химиотерапии, 1 курсов иммунотерапии

Вычислительные эксперименты с начальными условиями $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$, $I(0) = 2 \cdot 10^7$ показывают, что τ играет решающую роль в оптимизации стратегии лечения. При $\tau = 45$ для устойчивого снижения количества раковых клеток требуется 35 курсов иммунотерапии (рисунок 4.14), тогда как при $\tau = 5$ дней требуется всего 9 курсов иммунотерапии (рисунок 4.15)

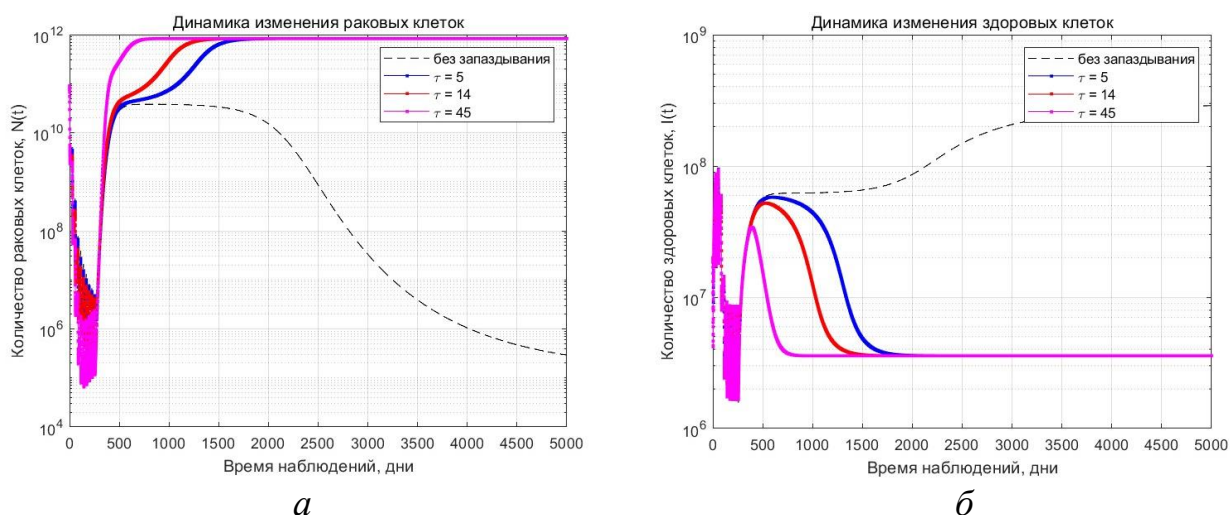


Рисунок 4.14 – Динамика лимфолейкоза при химиотерапии в совокупности с иммунотерапией

(a – раковые клетки, b – здоровые клетки),
при $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$ раковых клеток, $I(0) = 2 \cdot 10^7$ здоровых клеток,
10 курсов химиотерапии, 35 курсов иммунотерапии

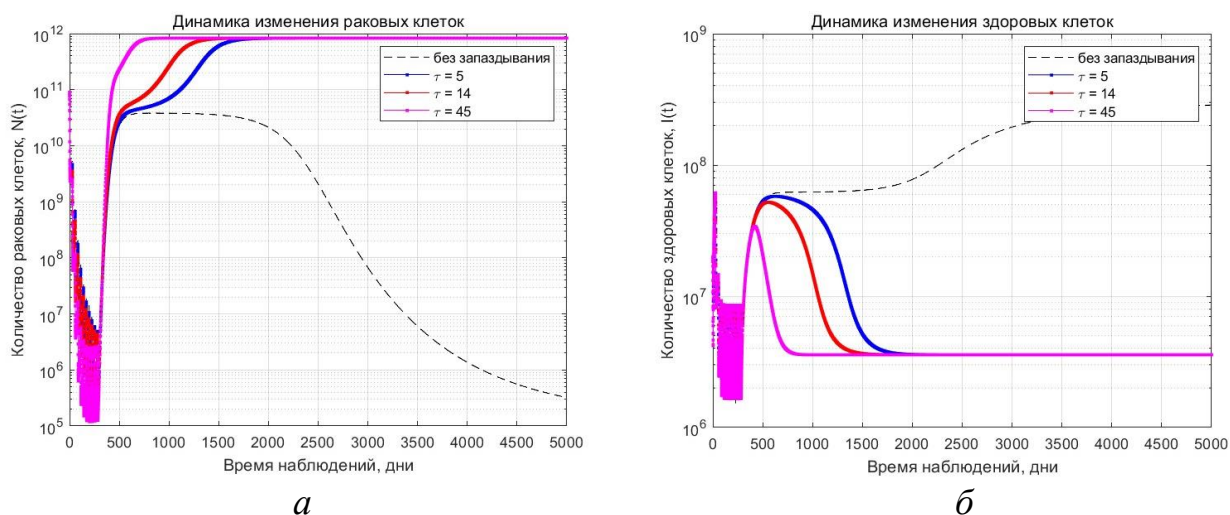


Рисунок 4.15 – Динамика лимфолейкоза при химиотерапии в совокупности с иммунотерапией

(a – раковые клетки, b – здоровые клетки),
при $N(0) = 9 \cdot 10^{10}$ раковых клеток, $I(0) = 2 \cdot 10^7$ здоровых клеток,
11 курсов химиотерапии, 9 курсов иммунотерапии

Следует отметить, что при длительном сроке задержки $\tau = 45$ дней необходимо сбалансировать разницу во времени между токсичностью химиотерапии и активацией иммунной системы, чтобы избежать возможности того, что здоровые клетки не смогут восстановиться из-за постоянного повреждения химиотерапией.

Параметр τ по сути количественно определяет задержку в клеточном цикле и время активации иммунной системы. Установка параметров длительной задержки может соответствовать пациентам со сложной опухолевой средой, низким иммунитетом или плохой чувствительностью к препаратам. Объединив модель DDE с параметром τ , можно прогнозировать состояние заболевания у разных пациентов и разрабатывать различные планы лечения для индивидуального подхода. Однако следует отметить, что следует избегать недостаточного или чрезмерного лечения из-за игнорирования отсроченного эффекта. Дальнейшие исследования должны способствовать дальнейшей оптимизации сроков лечения, предотвращению рецидивов и предоставлению теоретической поддержки персонализированному клиническому лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании основное внимание уделяется динамике заболевания хроническим лимфолейкозом. На основе обыкновенных дифференциальных уравнений и дифференциальных уравнений с запаздыванием построена динамическая математическая модель хронического лимфолейкоза. Проведено исследование модели при отсутствии лечения на предмет поиска устойчивых решений. Осуществлен анализ динамики течения заболевания при отсутствии лечения, иммунотерапии, химиотерапии и смешанных режимах лечения, а также изучалось влияние эффекта задержки (в росте раковых клеток) на рецидив заболевания и эффективность лечения. Благодаря объединению теоретических выводов с численным моделированием была выявлена ключевая роль статуса иммунной системы, стратегии лечения и сроков на прогноз заболевания, что обеспечило научную основу для клинического персонализированного лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1 Калиничева, М. М. Моделирование роста опухолей эпителиальных тканей с использованием алгоритмов клеточных автоматов / М. М. Калиничева, В. В. Котин, Е. М. Писаренко // Альманах клинической медицины. – 2008. – №17-1. – С. 179-182.
- 2 Archetti, M. Cooperation among cancer cells: applying game theory to cancer / M. Archetti, K. J. Pienta – Режим доступа: https://ueaeprints.uea.ac.uk/id/eprint/70289/1/MS_revised_clean.pdf
- 3 Hillen, T. Partial Differential Equations in Cancer Modelling / T. Hillen, R. Gatenby, P. Hinow – 2015. – Режим доступа: <https://www.birs.ca/workshops/2015/15w5072/report15w5072.pdf>
- 4 Гончарова, А. Б. Математическая модель онкогенеза в концепции раковых стволовых клеток. Моделирование, оптимизация и информационные технологии / А. Б. Гончарова, Е. П. Колпак, Д. А. Бучина – 2021. – Режим доступа: <https://moitvivi.ru/ru/journal/pdf?id=889>
- 5 Справочник терапевта: в 2 т. / Н. П. Бочков [и др.] ; под ред. Н. Р. Палеева. – М.: Медицина, 1995. – Т. 2. – 752 с.
- 6 Хронический лимфолейкоз: моногр. / В. В. Войцеховский [и др.]. – Благовещенск: Изд-во ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздрава России, 2015. – 178 с.
- 7 Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов: Клинические рекомендации. – 2020. – Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/134>.
- 8 Павлова, А. А. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы / А. А. Павлова, М. А. Масчан, В. Б. Пономарев // Онкогематология. – 2017. – № 1. – С. 17-32.

9 Шамова, Т. В. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет / Т. В. Шамова, А. О. Ситковская, Л. Н. Ващенко, Э. Э. Кечеджиева // Южно-Российский онкологический журнал. – 2020. – С. 43-59.

10 Григоренко, Н. Л. Оптимальные стратегии лечения раковых заболеваний в математической модели конкуренции Лотки – Вольтерры / Н. Л. Григоренко, Е. Н. Хайлов, Э. В. Григорьева, А. Д. Клименкова // Труды института математики и механики УрО РАН. – 2020. – № 1. – С. 71-88.

11 A Personalized Framework for Dynamic Modeling of Disease Trajectories in Chronic Lymphocytic Leukemia / S. Savvopoulos [et al.] // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2016. – № 11. – P. 2396-2404.

12 Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy [Электронный ресурс] / L. D. Pillis [et al.]. // Computational and Mathematical Methods in Medicine, 10. – 2009. – № 3. – pp. 165–184. – Режим доступа: https://www.emis.de/journals/HOA/CMMM/Volume10_3/571494.pdf.

13 Братусь, А. С. Динамические системы и модели биологии / А. С. Братусь, А. С. Новожилов, А. П. Платонов. – М.: Физматлит, 2010. – 400 с.

14 Братусь, А. С. Оптимальное управление в математической модели терапии лейкемии с фазовыми ограничениями / А. С. Братусь, А. С. Гончаров, Й. Т. Тодоров. // Вестник московского университета. Серия 15: вычислительная математика и кибернетика. – 2012. – № 4. – С. 25а-29.

15 Classical mathematical models for prediction of response to chemotherapy and immunotherapy [Электронный ресурс] / N. Ghaffari Laleh [et al.]. // PLoS Comput Biol, 18. – 2022. – № 2. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009822>.

16 Mathematical modeling of leukemia chemotherapy in bone marrow [Электронный ресурс] / A. Niño-López [et al.]. // Mathematical Modelling of Natural Phenomena. – 2022. – Режим доступа: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2211.13547>.

17 De Pillis, L.G. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach / L. G. De Pillis, A. Radunskaya. // Journal of Theoretical Medicine. – 2001. – pp. 79–100.

18 Modeling dynamics and alternative treatment strategies in acute promyelocytic leukemia [Электронный ресурс] / G. H. Yoshinari [et al.]. // PloS ONE, 14. – 2019. – № 8. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221011>.

19 Mathematical models of leukaemia and its treatment: a review [Электронный ресурс] / S. Chulián [et al.]. // SeMA Journal. – 2022. – №79. – pp. 441-486. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s40324-022-00296-z>.

20 Gardner, Sh. N. A Mechanistic, Predictive Model of Dose-Response Curves for Cell Cycle Phase-specific and -nonspecific Drugs / Sh. N. Gardner. // Cancer research, 60 – 2000. – № 5. – pp. 1417-1425.

21 Nave, O. A mathematical model for treatment using chemo-immunotherapy [Электронный ресурс] / O. Nave. // Heliyon, 8. – 2022. – № 4. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09288>.

22 Mathematical Modeling and Analysis of Tumor Chemotherapy [Электронный ресурс] / Ge Song [et al.]. // Symmetry, 14. – 2022. – № 4. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/sym14040704>.

23 Rodrigues, D. S. A mathematical model for chemoimmunotherapy of chronic lymphocytic leukemia / D.S. Rodrigues, P.F.A. Mancera, T. Carvalho, L.F. Gonçalves // Applied Mathematics and Computation. – 2019. – № 349. – P. 118–133.

24 Павлова, А. А. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы / А. А. Павлова, М. А. Масчан, В. Б. Пономарев // Онкогематология. – 2017. – № 1. – С. 17-32.

25 Шамова, Т. В. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет / Т. В. Шамова, А. О. Ситковская, Л. Н. Ващенко, Э. Э. Кечеджиева // Южно-Российский онкологический журнал. – 2020. – С. 43-59.

26 Адоптивная иммунотерапия [Электронный ресурс] // ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России: офиц. сайт. – Режим доступа: <https://new.nmicr.ru/pacientam/metody-diagnostiki-i-lechenija/adoptivnaja-immunoterapija/>

- 27 Bender, E.A. An Introduction to Mathematical Modeling. – Mineola, NY: Dover Publications, 2000. – X с.
- 28 Aris, R. Mathematical Modelling Techniques. – New York, NY: Dover Publications, 1999. – X с.
- 29 Murray, J.D. Mathematical Biology: I. An Introduction. – New York, NY: Springer, 2002. – X с.
- 30 Giordano, F.R., Weir, M.D., Fox, W.P. A First Course in Mathematical Modeling. – Pacific Grove, CA: Brooks/Cole, 2003. – X с.
- 31 Higham, D.J., Higham, N.J. MATLAB Guide. – Philadelphia, PA: SIAM, 2005. – X с.
- 32 Otto, S.P., Day, T. A Biologist's Guide to Mathematical Modeling. – Princeton: Princeton University Press, 2007. – X с.
- 33 Edelstein-Keshet, L. Mathematical Models in Biology. – Philadelphia, PA: SIAM, 2005. – X с.
- 34 李志林, 郭建英 生物数学模型的构建与应用. – 北京: 科学出版社, 2022. – С. 55-78 (Ли Чжилин, Го Цзяньин. Построение и применение биологических математических моделей. – Пекин: Science Press, 2022. – С. 55–78.)
- 35 Cannon, W.B. The Wisdom of the Body. – New York: W.W. Norton & Company, 1932. – X с.
- 36 Wiener, N. Cybernetics: Or Control and Communication in the Animal and the Machine. – Cambridge, MA: MIT Press, 1948. – X с.
- 37 Kleiber, M. Body size and metabolism // Hilgardia. – 1932. – № 6–11. – С. 315–353.
- 38 Bertalanffy, L. von. Quantitative laws in metabolism and growth // The Quarterly Review of Biology. – 1957. – Т. 32, № 3. – С. 217–231.
- 39 王梓坤 数学建模基础. – 北京: 高等教育出版社, 2020(Ван Цзыкунь. Основы математического моделирования. – Пекин: Higher Education Press, 2020. – X с.)
- 40 翟世臣, 张良均 Python 数据分析与挖掘实战. – 北京: 人民邮电出版社, 2022. – С. 5–18. (Чжай Шичэнь, Чжан Лянцзюнь. Практика анализа и добычи

данных на языке Python. – Пекин: Posts and Telecommunications Press, 2022. – С. 5–18.)

41 Маликов, А. П. Основные возможности языка программирования R и его применение в анализе данных / А. П. Маликов, П. М. Низовцев, А. А. Сквородин // Трансформация экономики и управления: новые вызовы и перспективы: сборник статей XIII Международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 14–15 декабря 2023 года. – Санкт-Петербург: ООО "Скифия-принт", 2024. – С. 280-285.

42 张文彤 SPSS 统计分析基础教程. – 3-е изд. – 北京: 高等教育出版社, 2017(Чжан Вэньтун. SPSS Основы статистического анализа. – 3-е изд. – Пекин: Higher Education Press, 2017. – X с.)

43 Гольдштейн, А. Л. Моделирование в LINGO / А. Л. Гольдштейн // Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Электротехника, информационные технологии, системы управления. – 2016. – № 18. – С. 25-38.

44 Hallek, M., et al. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment // Blood. – 2018. – Т. 131, № 25. – С. 2745–2760.

45 Döhner, H., et al. Genetic mechanisms in chronic lymphocytic leukemia // The New England Journal of Medicine. – 2015. – Т. 373, № 10. – С. 929–938.

46 Swerdlow, S.H., et al. (Ред.) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. – 4-е изд. – Lyon: IARC Press, 2017. – 432 с.

47 Rai, K.R., et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia // Blood. – 1975. – Т. 46, № 2. – С. 219–234.

48 Landau, D.A., et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia // Cell. – 2013. – Т. 152, № 4. – С. 714–726.

49 Chiorazzi, N., et al. Chronic lymphocytic leukemia: origins, mechanisms, and therapeutic strategies // New England Journal of Medicine. – 2005. – Т. 352, № 8. – С. 804–815.

50 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. – Version 3.2023. – 2023.

51 张之南, 沈悌 血液病诊断及疗效标准. – 北京: 科学出版社, 2007. (Чжан Чжинань, Шэнь Ти. Стандарты диагностики и оценки эффективности лечения заболеваний крови. – Пекин: Science Press, 2007. – X с.)

52 Fischer, K., et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a phase 3 randomised controlled trial // *The Lancet Oncology*. – 2016. – Т. 17, № 7. – С. 928–942.

53 Byrd, J.C., et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Т. 369, № 1. – С. 32–42.

54 Dreger, P., и др. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: an update of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the German CLL Study Group (GCLLSG) recommendations // *Blood*. – 2020. – Т. 136, № 10. – С. 1117–1130.

55 Byrne, H.M., Alarcon, T., Owen, M.R., et al. Mathematical modelling of cancer: the next generation // *European Journal of Cancer*. – 2017. – Т. 53, № 8. – С. 160–168.

56 Mitelman, J., et al. Modeling clonal evolution in cancer // *PLOS Computational Biology*. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. e1006902.

57 Kimmel, M., et al. Modeling the emergence of drug resistance in cancer // *Journal of Theoretical Biology*. – 2015. – Т. 382. – С. 77–86.

58 Zhang, J., et al. An agent- based model of cancer growth and invasion // *Cancer Research*. – 2021. – Т. 81, № 12. – С. 3324–3335.

59 Takahashi, J.S. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease / J.S. Takahashi, H.K. Hong, C.H. Ko, E.L. McDearmon // *Nat Rev Genet*, 2008. – V. 9(10). – P. 764–775.

60 Chen, W. Classic and contemporary approaches to modeling biochemical reactions / W. Chen, M. Niepel, P. Sorger // *Genes & development*, 2010. – V. 24(17). – P. 1861-75.

61 Perelson, A. Mathematical Analysis Of Hiv-1 Dynamics In Vivo / A. Perelson, P. Nelson // *SIAM Review*, 1999. – V. 41(1).

62 Eftimie, R. Interactions Between the Immune System and Cancer: A Brief Review of Non-spatial Mathematical Models / R. Eftimie, J.L. Bramson, D.J.D. Earn // *Bull. Math. Biol.*, 2011. – V.73. – P. 2-32.

63 Nelson, P.W. Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection / P.W. Nelson, A.S. Perelson // *Mathematical Biosciences*, 2002. – V. 179(1). – P. 73-94.

64 Bairagi, N. Variability in the secretion of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone and cortisol and understandability of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dynamics--a mathematical study based on clinical evidence / N. Bairagi, S. Chatterjee, J. Chattopadhyay // *Mathematical medicine and biology: a journal of the IMA*, 2008. – V. 25(1). – P. 37–63.

Публикации по результатам научного исследования

65 Пань, Лисинь. Математическая модель динамики хронического лимфолейкоза: устойчивые решения при отсутствии лечения / Лисинь Пань, Н.Н. Максимова // *Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики: сборник трудов Международной научной конференции, Воронеж, 4–6 декабря 2023 г.* – Воронеж: Издательство «Научно-исследовательские публикации», 2024. – С. 542-549.

66 Пань, Лисинь. Моделирование влияния иммунотерапии на динамику хронического лимфолейкоза / Лисинь Пань, Н.Н. Максимова // *Математическое и компьютерное моделирование: сборник материалов XI Международной научной конференции, посвященной памяти В.А. Романькова (Омск, 15 марта 2024 г.)* / [отв. за вып. И. П. Бесценный]. – Омск: Издательство Омского государственного университета, 2024. – С. 85-87.

67 Пань, Лисинь. Моделирование динамики хронического лимфолейкоза при лекарственной терапии / Н.Н. Максимова, Лисинь Пань // Вестник АмГУ. – 2025. – № 109. – С. 8-14.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Листинг вычислительной программы «Модель при отсутствии решения»

```
function f=fun_zero(N) %функции правых частей системы ОДУ

global r Na c1 c2 rho gamma g s0

%функция
%N - количество раковых клеток неопластические В-лимфоциты)

f = s0 - g*r/c1*log(Na./N) + rho*r/c1*N./(gamma+N).*log(Na./N) - c2*r/c1*N.*log(Na./N);

function Zero_fun_N
clc; clear all;
global r Na c1 c2 rho gamma g s0

%инициализация параметров
r = 0.95*10^(-2); %скорость роста раковых клеток, 1/день
Na = 10^12; %предельно возможное число больных клеток, клеток
c1 = 5*10^(-10); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
c2 = 1*10^(-13); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
rho = 10^(-12); %скорость выработки иммунных клеток, стимулируемых раком, 1/день
gamma = 10^2; %количество раковых клеток, на которые реагирует иммунная система,
составляет половину от ее максимального, клеток
g = 10^(-3); %естественная смертность иммунных клеток, 1/день
s0 = 3*10^5; %естественный приток иммунных клеток к месту взаимодействия, кле-
ток/день

N = 10:(10^9):Na; %разбиение сетки
f = fun_zero(N);
b1 = zeros(length(N));

figure(1)
semilogx(N, f, 'b', N, b1, 'k')
grid on
xlabel('Количество раковых клеток, N')
title('Поиск равновесных значений N^*')

[N1, val1] = fzero('fun_zero', [10^5 10^6]);
[N2, val2] = fzero('fun_zero', [10^10 10^11]);
[N3, val3] = fzero('fun_zero', [10^11 10^12]);

hold on
semilogx(N1, val1, 'ro', N2, val2, 'ro', N3, val3, 'ro')

disp('Первая точка покоя, (N_1, I_1)')
N1 = N1
I1 = r/c1*log(Na./N1)

disp('Вторая точка покоя, (N_2, I_2)')
N2 = N2
I2 = r/c1*log(Na./N2)

disp('Третья точка покоя, (N_3, I_3)')
N3 = N3
```

```

I3 = r/c1*log(Na./N3)

function Model_simple_faz
clc; clear all;

global r Na c1 c2 rho gamma g s0

%инициализация параметров
r = 0.95*10^(-2); %скорость роста раковых клеток, 1/день
Na = 10^12; %предельно возможное число больных клеток, клеток
c1 = 5*10^(-10); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
c2 = 1*10^(-13); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
rho = 10^(-12); %скорость выработки иммунных клеток, стимулируемых раком, 1/день
gamma = 10^2; %количество раковых клеток, на которые реагирует иммунная система,
составляет половину от ее максимального, клеток
g = 10^(-3); %естественная смертность иммунных клеток, 1/день
s0 = 3*10^5; %естественный приток иммунных клеток к месту взаимодействия, кле-
ток/день

T = 10000; %время моделирования, дни
dt = 1; %шаг аппроксимации
t = 0:dt:T; %разбиение сетки
p = size(t);

%варианты начальных условий
%Рисунок 3.2
%N = [10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7 10^8 10^9 10^10 10^11];
%I = [10^3 10^4 10^5 10^6 10^7 10^8 10^9];

%Рисунок 3.3
N = [10^10 2*10^10 3*10^10 4*10^10 5*10^10 6*10^10 7*10^10 8*10^10];
I = [2*10^10 3*10^10 4*10^10 5*10^10 6*10^10 7*10^10 8*10^10 9*10^10];

figure()

for i=1:length(N)
    for j =1:length(I)
        N0 = N(i);
        I0 = I(j);

        %решение встроенным методом ode45
        [t, Y] = ode45('func', t, [N0; I0]);
        Y = Y';

        loglog(Y(1,1), Y(2,1), 'ro', Y(1,:), Y(2,:), 'b', Y(1,end), Y(2,end), 'kp')

        hold on
    end;
end;

grid on
xlabel('Количество раковых клеток')
ylabel('Количество здоровых клеток')
%legend('(N(t), I(t))')
legend('start', '(N(t), I(t))', 'finish')
title('Фазовый портрет динамики раковых и здоровых клеток')

```

```

function f=func(t, Y) %функции правых частей системы ОДУ

global r Na c1 c2 rho gamma g s0

%система уравнений:
%N = Y(1) - количество раковых клеток неопластические В-лимфоциты)
%I = Y(2) - количество иммунных клеток по I ("здоровые" Т-лимфоциты)
f(1,1) = r*Y(1)*log(Na/Y(1))-c1*Y(1)*Y(2);
f(2,1) = s0-g*Y(2)+rho*Y(1)*Y(2)/(gamma+Y(1))-c2*Y(1)*Y(2);

function Model_simple
clc; clear all;

global r Na c1 c2 rho gamma g s0

%инициализация параметров
r = 0.95*10^(-2); %скорость роста раковых клеток, 1/день
Na = 10^12; %предельно возможное число больных клеток, клеток
c1 = 5*10^(-10); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
c2 = 1*10^(-13); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
rho = 10^(-12); %скорость выработки иммунных клеток, стимулируемых раком, 1/день
gamma = 10^2; %количество раковых клеток, на которые реагирует иммунная система,
составляет половину от ее максимального, клеток
g = 10^(-3); %естественная смертность иммунных клеток, 1/день
s0 = 3*10^5; %естественный приток иммунных клеток к месту взаимодействия, кле-
ток/день

%начальные условия
N0 = 5*10^10;
I0 = 4*10^10;

T = 10000; %время моделирования, дни
dt = 1; %шаг аппроксимации
t=0:dt:T; %разбиение сетки
p=size(t);
%решение встроенным методом ode45
[t, Y] = ode45('func', t, [N0; I0]);
Y = Y';

figure(1)
semilogy(t, Y(1,:), 'b.-')
grid on
xlabel('Время наблюдений, дни')
ylabel('Количество раковых клеток, N(t)')
%legend('')
title('Динамика изменения раковых клеток')

figure(2)
semilogy(t, Y(2,:), 'r.-')
grid on
xlabel('Время наблюдений, дни')
ylabel('Количество здоровых клеток, I(t)')
%legend('')
title('Динамика изменения здоровых клеток')

% figure(3)
% loglog(Y(1,:), Y(2,:), 'g.-', Y(1,1), Y(2,1), 'ro')

```

```
% grid on
% xlabel('Количество раковых клеток, N')
% ylabel('Количество здоровых клеток, I')
% title('Фазовый портрет динамики раковых и здоровых клеток')
% text(Y(1,1), Y(2,1), 'start')
```

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Листинг вычислительной программы «Модель при иммунотерапии»

```
function s = s_immuno(t) %адоптивная трансплантация иммунных клеток
global k %количество курсов иммунотерапии
s0_imuno = 6*10^6; %иммунотерапевтическая доза
d = 2; %период курса
tau = 1; %период лечения
s = 0;
for i=1:k
    if (t>=3+d*(i-1))&&(t<3+tau+d*(i-1))
        s = s0_imuno;
    end
end

function f=func_immuno(t, Y) %функции правых частей системы ОДУ

global r Na c1 c2 rho gamma g s0

%система уравнений:
%N = Y(1) - количество раковых клеток неопластические В-лимфоциты)
%I = Y(2) - количество иммунных клеток по I ("здоровые" Т-лимфоциты)
f(1,1) = r*Y(1)*log(Na/Y(1)) - c1*Y(1)*Y(2);
f(2,1) = s_immuno(t) + s0 - g*Y(2) + rho*Y(1)*Y(2)/(gamma+Y(1)) - c2*Y(1)*Y(2);

function Model_immuno
clc; clear all;

global r Na c1 c2 rho gamma g s0 k

%инициализация параметров
r = 0.95*10^(-2); %скорость роста раковых клеток, 1/день
Na = 10^12; %предельно возможное число больных клеток, клеток
c1 = 5*10^(-10); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
c2 = 1*10^(-13); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
rho = 10^(-12); %скорость выработки иммунных клеток, стимулируемых раком, 1/день
gamma = 10^2; %количество раковых клеток, на которые реагирует иммунная система,
составляет половину от ее максимального, клеток
g = 10^(-3); %естественная смертность иммунных клеток, 1/день
s0 = 3*10^5; %естественный приток иммунных клеток к месту взаимодействия, кле-
ток/день

k = 14; %количество курсов иммунотерапии

%начальные условия
N0 = 9*10^10;
I0 = 2*10^7;

T = 1000; %время моделирования, дни
dt = 1; %шаг аппроксимации
t=0:dt:T; %разбиение сетки
p=size(t);
%решение встроенным методом ode45
[t, Y] = ode45('func_immuno', t, [N0; I0]);
```

```

Y = Y';

figure(1)
semilogy(t, Y(1,:), 'b.-')
grid on
xlabel('Время наблюдений, дни')
ylabel('Количество раковых клеток, N(t)')
%legend('')
title('Динамика изменения раковых клеток')

figure(2)
semilogy(t, Y(2,:), 'r.-')
grid on
xlabel('Время наблюдений, дни')
ylabel('Количество здоровых клеток, I(t)')
%legend('')
title('Динамика изменения здоровых клеток')
%
% figure(3)
% loglog(Y(1,:), Y(2,:), 'g.-', Y(1,1), Y(2,1), 'ro')
% grid on
% xlabel('Количество раковых клеток, N')
% ylabel('Количество здоровых клеток, I')
% title('Фазовый портрет динамики раковых и здоровых клеток')
% text(Y(1,1), Y(2,1), 'start')

```

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Листинг вычислительной программы «Модель при химиотерапии»

```
function f=func_chemotherapy(t, Y) %функции правых частей системы ОДУ

global r Na c1 c2 rho gamma g s0 mu delta lambda a b

%система уравнений:
%N - Y(1) - количество раковых клеток неопластические В-лимфоциты)
%I - Y(2) - количество иммунных клеток по I ("здоровые" Т-лимфоциты)
%Q - Y(3) - количество химиотерапевтического препарата в кровотоке

f(1,1) = r*Y(1)*log(Na/Y(1)) - c1*Y(1)*Y(2) - mu*Y(1)*Y(3)/(a+Y(3));
%f(1,1) = r*Y(1)*(1-Y(1)/Na) - c1*Y(1)*Y(2) - mu*Y(1)*Y(3)/(a+Y(3));
f(2,1) = s0 - g*Y(2) + rho*Y(1)*Y(2)/(gamma+Y(1)) - c2*Y(1)*Y(2) - del-
ta*Y(2)*Y(3)/(b+Y(3));
f(3,1) = qq(t)-lambda*Y(3);

function qu=qq(t) %химиотерапевтический инфузионный поток
global qi k_chemo
% Монотерапия циклофосфамид
p = 28; %период курса
m = 3; %период лечения
qu = 0;
for i=1:k_chemo
    if (t>=0+p*(i-1))&&(t<m+p*(i-1))
        qu = qi;
    end
end
end

function Model_chemotherapy
clc; clear;

global r Na c1 c2 rho gamma g s0 mu delta lambda a b qi k_chemo

%инициализация параметров
r = 0.95*10^(-2); %скорость роста раковых клеток, 1/день
Na = 10^12; %предельно возможное число больных клеток, клеток
c1 = 5*10^(-10); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
c2 = 1*10^(-13); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
rho = 10^(-12); %скорость выработки иммунных клеток, стимулируемых раком, 1/день
gamma = 10^2; %количество раковых клеток, на которые реагирует иммунная система, состав-
ляет половину от ее максимального, клеток
g = 10^(-3); %естественная смертность иммунных клеток, 1/день
s0 = 3*10^5; %естественный приток иммунных клеток к месту взаимодействия, клеток/день
mu = 8; %показатель смертности раковых клеток от химиопрепарата, 1/день
delta = 10^4; %показатель смертности иммунных клеток от химиопрепарата, 1/день
lambda = log(2)/(11.5/24); %скорость вымывания цикла химиопрепаратом, 1/день
a = 2*10^3; %количество препарата, при котором эффекты составляют половину его максимума
в каждой клеточной популяции, мг
b = 5*10^6; %количество препарата, при котором эффекты составляют половину его максимума
в каждой клеточной популяции, мг

qi = 515; %мг
```

```
k_chemo = 12; %количество курсов химиотерапии - изменяемая
```

```
%начальные условия
```

```
N0 = 9*10^10;
```

```
I0 = 2*10^7;
```

```
Q0 = 0;
```

```
T = 5000; %время моделирования, дни
```

```
dt = 1; %шаг аппроксимации
```

```
t=0:dt:T; %разбиение сетки
```

```
p=size(t);
```

```
%решение встроенным методом ode45
```

```
[t, Y] = ode45('func_chemotherapy', t, [N0; I0; Q0]);
```

```
Y = Y';
```

```
%визуализация решения
```

```
figure(1)
```

```
semilogy(t, Y(1,:), 'b.-')
```

```
%plot(t, log10(Y(1,:)), 'b.-')
```

```
grid on
```

```
xlabel('Время наблюдений, дни')
```

```
ylabel('Количество раковых клеток, N(t)')
```

```
%legend('')
```

```
title('Динамика изменения раковых клеток')
```

```
figure(2)
```

```
semilogy(t, Y(2,:), 'r.-')
```

```
%plot(t, log10(Y(2,:)), 'b.-')
```

```
grid on
```

```
xlabel('Время наблюдений, дни')
```

```
ylabel('Количество здоровых клеток, I(t)')
```

```
%legend('')
```

```
title('Динамика изменения здоровых клеток')
```

```
% figure(3)
```

```
% plot(t(1:(k_chemo+1)*28), Y(3,1:(k_chemo+1)*28), 'g')
```

```
% grid on
```

```
% xlabel('Время наблюдений, дни')
```

```
% ylabel('Концентрация химиопрепарата, Q(t)')
```

```
% title('Динамика изменения химиопрепарата в кровотоке')
```

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Листинг вычислительной программы «Модель при смешанной терапии»

```
function f = func_chemo_immuno_therapy(t, Y) %функции правых частей системы ОДУ

global r Na c1 c2 rho gamma g s0 mu delta lambda a b

%система уравнений:
%N - Y(1) - количество раковых клеток неопластические В-лимфоциты)
%I - Y(2) - количество иммунных клеток по I ("здоровые" Т-лимфоциты)
%Q - Y(3) - количество химиотерапевтического препарата в кровотоке

f(1,1) = r*Y(1)*log(Na/Y(1)) - c1*Y(1)*Y(2) - mu*Y(1)*Y(3)/(a+Y(3));
%f(1,1) = r*Y(1)*(1-Y(1)/Na) - c1*Y(1)*Y(2) - mu*Y(1)*Y(3)/(a+Y(3));
f(2,1) = s_immuno(t) + s0 - g*Y(2) + rho*Y(1)*Y(2)/(gamma+Y(1)) - c2*Y(1)*Y(2) - del-
ta*Y(2)*Y(3)/(b+Y(3));
f(3,1) = qq(t) - lambda*Y(3);

function s = s_immuno(t) %адоптивная трансплантация иммунных кле-ток
global k Dimmuno
d = 2; %период курса
tau = 1; %период лечения
s = 0;
for i=1:k
    if (t>=3+d*(i-1))&&(t<3+tau+d*(i-1))
        s = Dimmuno;
    end
end

function qu=qq(t) %химиотерапевтический инфузионный поток
global qi k_chemo
% Монотерапия циклофосфамид
p = 28; %период курса
m = 3; %период лечения
qu = 0;
for i=1:k_chemo
    if (t>=0+p*(i-1))&&(t<m+p*(i-1))
        qu = qi;
    end
end
End

function f=func_immuno(t, Y) %функции правых частей системы ОДУ
%инициализация параметров
r = 0.95*10^(-2); %скорость роста раковых клеток, 1/день
Na = 10^12; %предельно возможное число больных клеток, клеток
c1 = 5*10^(-10); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
c2 = 1*10^(-13); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
rho = 10^(-12); %скорость выработки иммунных клеток, стимулируемых раком, 1/день
gamma = 10^2; %количество раковых клеток, на которые реагирует иммунная система, состав-
ляет половину от ее максимального, клеток
g = 10^(-3); %естественная смертность иммунных клеток, 1/день
s0 = 3*10^5; %естественный приток иммунных клеток к месту взаимодействия, клеток/день
%система уравнений:
%N - количество раковых клеток неопластические В-лимфоциты)
%I - количество иммунных клеток ("здоровые" Т-лимфоциты)
f(1,1) = r*Y(1)*log(Na/Y(1))-c1*Y(1)*Y(2);
```

```

f(2,1) = s_immuno(t)+s0-g*Y(2)+rho*Y(1)*Y(2)/(gamma+Y(1))-c2*Y(1)*Y(2);

function Model_chemo_immuno_therapy
clc; clear;

global r Na c1 c2 rho gamma g s0 mu delta lambda a b qi k_chemo Dimmuno k

%инициализация параметров
r = 0.95*10^(-2); %скорость роста раковых клеток, 1/день
Na = 10^12; %предельно возможное число больных клеток, клеток
c1 = 5*10^(-10); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
c2 = 1*10^(-13); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
rho = 10^(-12); %скорость выработки иммунных клеток, стимулируемых раком, 1/день
gamma = 10^2; %количество раковых клеток, на которые реагирует иммунная система, состав-
ляет половину от ее максимального, клеток
g = 10^(-3); %естественная смертность иммунных клеток, 1/день
s0 = 3*10^5; %естественный приток иммунных клеток к месту взаимодействия, клеток/день
mu = 8; %показатель смертности раковых клеток от химиопрепарата, 1/день
delta = 10^4; %показатель смертности иммунных клеток от химиопрепарата, 1/день
lambda = log(2)/(11.5/24); %скорость вымывания цикла химиопрепаратом, 1/день
a = 2*10^3; %количество препарата, при котором эффекты составляют половину его максимума
в каждой клеточной популяции, мг
b = 5*10^6; %количество препарата, при котором эффекты составляют половину его максимума
в каждой клеточной популяции, мг

qi = 515; %мг
k_chemo = 11; %количество курсов химиотерапии - изменяемая

Dimmuno = 6*10^6; %иммунотерапевтическая доза
k = 1; %количество курсов иммунотерапии - изменяемая

%начальные условия
N0 = 7*10^9;
I0 = 1*10^6;
Q0 = 0;

T = 5000; %время моделирования, дни
dt = 1; %шаг аппроксимации
t=0:dt:T; %разбиение сетки
p=size(t);

%решение встроенным методом ode45
[t, Y] = ode45('func_chemo_immuno_therapy', t, [N0; I0; Q0]);
Y = Y';

%визуализация решения

figure(1)
semilogy(t, Y(1,:), 'b.-')
%plot(t, log10(Y(1,:)), 'b.-')
grid on
xlabel('Время наблюдений, дни')
ylabel('Количество раковых клеток, N(t)')
%legend('')
%title('Динамика изменения раковых клеток')

figure(2)
semilogy(t, Y(2,:), 'r.-')
%plot(t, log10(Y(2,:)), 'b.-')
grid on

```

```

xlabel('Время наблюдений, дни')
ylabel('Количество здоровых клеток,  $I(t)$ ')
%legend('')
%title('Динамика изменения здоровых клеток')

% figure(3)
% plot(t(1:(k_chemo+1)*28), Y(3,1:(k_chemo+1)*28), 'g')
% grid on
% xlabel('Время наблюдений, дни')
% ylabel('Концентрация химиопрепарата,  $Q(t)$ ')
% title('Динамика изменения химиопрепарата в кровотоке')

```

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Листинг вычислительной программы «Модель с эффектом запаздывания»

```
function f = func_chemo_immuno_therapy(t, Y) %функции правых частей системы ОДУ

global r Na c1 c2 rho gamma g s0 mu delta lambda a b

%система уравнений:
%N - Y(1) - количество раковых клеток неопластические В-лимфоциты)
%I - Y(2) - количество иммунных клеток по I ("здоровые" Т-лимфоциты)
%Q - Y(3) - количество химиотерапевтического препарата в кровотоке

f(1,1) = r*Y(1)*log(Na/Y(1)) - c1*Y(1)*Y(2) - mu*Y(1)*Y(3)/(a+Y(3));
%f(1,1) = r*Y(1)*(1-Y(1)/Na) - c1*Y(1)*Y(2) - mu*Y(1)*Y(3)/(a+Y(3));
f(2,1) = s_immuno(t) + s0 - g*Y(2) + rho*Y(1)*Y(2)/(gamma+Y(1)) - c2*Y(1)*Y(2) - del-
ta*Y(2)*Y(3)/(b+Y(3));
f(3,1) = qq(t) - lambda*Y(3);

function f = func_chemo_immuno_therapy_delay(t, Y, Z) %функции правых частей системы ОДУ

global r Na c1 c2 rho gamma g s0 mu delta lambda a b

%система уравнений:
%N - Y(1) - количество раковых клеток неопластические В-лимфоциты)
%I - Y(2) - количество иммунных клеток по I ("здоровые" Т-лимфоциты)
%Q - Y(3) - количество химиотерапевтического препарата в кровотоке

f(1,1) = r*Y(1)*log(Na/Z(1)) - c1*Y(1)*Y(2) - mu*Y(1)*Y(3)/(a+Y(3));
%f(1,1) = r*Y(1)*(1-Y(1)/Na) - c1*Y(1)*Y(2) - mu*Y(1)*Y(3)/(a+Y(3));
f(2,1) = s_immuno(t) + s0 - g*Y(2) + rho*Y(1)*Y(2)/(gamma+Y(1)) - c2*Y(1)*Y(2) - del-
ta*Y(2)*Y(3)/(b+Y(3));
f(3,1) = qq(t) - lambda*Y(3);

function s = s_immuno(t) %адоптивная трансплантация иммунных кле-ток
global k Dimmuno
d = 2; %период курса
tau = 1; %период лечения
s = 0;
for i=1:k
if (t>=3+d*(i-1))&&(t<3+tau+d*(i-1))
s = Dimmuno;
end
end

function qu=qq(t) %химиотерапевтический инфузионный поток
global qi k_chemo
% Монотерапия циклофосфамид
p = 28; %период курса
m = 3; %период лечения
qu = 0;
for i=1:k_chemo
if (t>=0+p*(i-1))&&(t<m+p*(i-1))
qu = qi;
end
end
end

function H = Hist(t)
% вектор предыстории – считаем предысторию постоянной
```

```

global N0 I0 Q0
H = [N0; I0; Q0];

function Model_chemo_immuno_therapy_delay
clc; clear;

global r Na c1 c2 rho gamma g s0 mu delta lambda a b qi k_chemo Dimmuno k N0 I0
Q0

%инициализация параметров
r = 0.95*10^(-2); %скорость роста раковых клеток, 1/день
Na = 10^12; %предельно возможное число больных клеток, клеток
c1 = 5*10^(-10); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
c2 = 1*10^(-13); %коэффициент взаимодействия между раковыми и иммунными клетками,
1/(клеток*день)
rho = 10^(-12); %скорость выработки иммунных клеток, стимулируемых раком, 1/день
gamma = 10^2; %количество раковых клеток, на которые реагирует иммунная система,
составляет половину от ее максимального, клеток
g = 10^(-3); %естественная смертность иммунных клеток, 1/день
s0 = 3*10^5; %естественный приток иммунных клеток к месту взаимодействия, кле-
ток/день
mu = 8; %показатель смертности раковых клеток от химиопрепарата, 1/день
delta = 10^4; %показатель смертности иммунных клеток от химиопрепарата, 1/день
lambda = log(2)/(11.5/24); %скорость вымывания цикла химиопрепаратом, 1/день
a = 2*10^3; %количество препарата, при котором эффекты составляют половину его
максимума в каждой клеточной популяции, мг
b = 5*10^6; %количество препарата, при котором эффекты составляют половину его
максимума в каждой клеточной популяции, мг

qi = 515; %мг
k_chemo = 0; %количество курсов химиотерапии - изменяемая

Dimmuno = 6*10^6; %иммунотерапевтическая доза
k = 0; %количество курсов иммунотерапии - изменяемая

%начальные условия
N0 = 7*10^7;
I0 = 1*10^6;
Q0 = 0;

T = 5000; %время моделирования, дни
dt = 1; %шаг аппроксимации
t=0:dt:T; %разбиение сетки
p=size(t);

%решение встроенным методом ode45
[t, Y] = ode45('func_chemo_immuno_therapy', t, [N0; I0; Q0]);

```

```
Y = Y';
```

```
%встроенный метод dde23
```

```
tau1 = 5;  
sol1 = dde23('func_chemo_immuno_therapy_delay', tau1, 'Hist', [0:1:T]);  
tau2 = 14;  
sol2 = dde23('func_chemo_immuno_therapy_delay', tau2, 'Hist', [0:1:T]);  
tau3 = 45;  
sol3 = dde23('func_chemo_immuno_therapy_delay', tau3, 'Hist', [0:1:T]);
```

```
%визуализация решения
```

```
figure(1)  
semilogy(t, Y(1, :), 'k--', sol1.x, sol1.y(1, :), 'b.-', sol2.x, sol2.y(1, :), 'r.-',  
sol3.x, sol3.y(1, :), 'm.-')  
grid on  
xlabel('Время наблюдений, дни')  
ylabel('Количество раковых клеток, N(t)')  
legend('без запаздывания', '\tau = 5', '\tau = 14', '\tau = 45')  
title('Динамика изменения раковых клеток')  
figure(2)  
semilogy(t, Y(2, :), 'k--', sol1.x, sol1.y(2, :), 'b.-', sol2.x, sol2.y(2, :), 'r.-',  
sol3.x, sol3.y(2, :), 'm.-')  
grid on  
xlabel('Время наблюдений, дни')  
ylabel('Количество здоровых клеток, I(t)')  
legend('без запаздывания', '\tau = 5', '\tau = 14', '\tau = 45')  
title('Динамика изменения здоровых клеток')
```