

Выбор стратегий терапии в математических моделях взаимодействия лекарства с клетками и вирусами

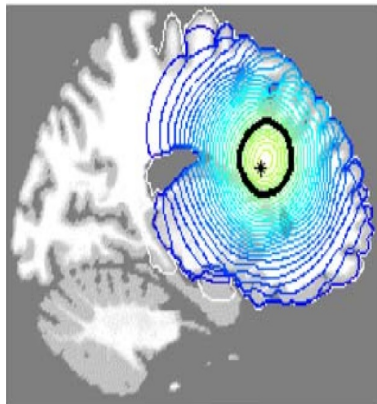
докладчик: С.Ю.Коваленко

научный руководитель: д.ф.-м.наук профессор А. С. Братусь

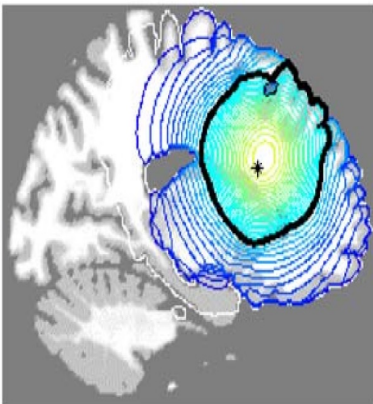
I. Оценка качества терапии в распределенной нелинейной модели роста злокачественных клеток

Глиомы

Diagnosis



Death



K.Swanson et al., Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion, 2003

Постановка задачи

c — концентрация больных клеток, h — концентрация лекарства, $t \in [0, T]$.

$$\begin{cases} \frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = \rho c(x,t)(1 - \beta \ln c(x,t)) + A_\alpha c(x,t) - kc(x,t)g(h), \\ \frac{\partial h(x,t)}{\partial t} = -\gamma h(x,t) + A_{\alpha_h} h(x,t) + u(x,t). \end{cases}$$

$$A_\alpha c(x,t) := \sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} (D(x)(c(x,t))^{2\alpha} \cdot \frac{\partial c(x,t)}{\partial x_i}), \quad G(h) = \frac{kh}{1+h};$$

$$A_{\alpha_h} h(x,t) := d_h \sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} ((h(x,t))^{\alpha_h} \cdot \frac{\partial h(x,t)}{\partial x_i})$$

$$c(x,0) = c_0(x), \quad h(x,0) = 0;$$

Краевые условия Неймана ИЛИ Дирихле

Задача управления

c — концентрация больных клеток, h — концентрация лекарства, $t \in [0, T]$.

$$u(x, t) = \chi_D(x)u(t),$$

$$0 \leq u_s(t) \leq q \quad (\text{ограничение на разовую дозу})$$

$$\int_0^T \int_D h(x, t) dx dt \leq Q_0; \quad (\text{ограничение на общую дозу лечения})$$

$$\Phi(u, T) = \int_D \ln c(x, T) dx =: \overline{\ln c(T)} \longrightarrow \inf$$

Основная идея

$\Phi(T)$ — ограничение критерия снизу (полученное
аналитически)

$\overline{\Phi(u, T)}$ — ограничение критерия сверху (полученное численно)

$$\underline{\Phi(T)} \leq \Phi(u^*, T) \leq \overline{\Phi(u, T)}$$

Неравенство Йенсена

Для вогнутой функции:

$$f\left(\int_D \lambda(x)u(x) dx\right) \geq \int_D \lambda(x)f(u(x)) dx;$$

$$\int_D \lambda(x) dx = 1; \lambda(x) \geq 0.$$

$$\overline{G(h)} \leq SG\left(\frac{\bar{h}(t)}{S}\right) \leq Sf\left(\frac{mq}{S\gamma}\right).$$

$$\lambda(x) = \frac{1}{S}$$

Формула Гаусса-Остроградского

$$\text{Оценка } \int_D \frac{A_\alpha c(x, t)}{c(x, t)} dx :$$

$$\int_D \frac{A_\alpha c(x, t)}{c(x, t)} dx = \sum_{i=1}^2 \int_D \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D c^{2\alpha-1} \frac{\partial c}{\partial x_i} \right) dx + \sum_{i=1}^2 \int_D D c^{2\alpha-2} \left(\frac{\partial c}{\partial x_i} \right)^2 dx.$$

$$\sum_{i=1}^2 \int_D \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D c^{2\alpha-1} \frac{\partial c}{\partial x_i} \right) dx = \sum_{i=1}^2 \int_\Gamma D c^{2\alpha-1} \frac{\partial c}{\partial x_i} \cos(n, x_i) ds = 0$$

1. $\frac{\partial c(x, t)}{\partial n} \Big|_{\Gamma \times (0, T]} = 0$
2. $c(x, t) \Big|_{\Gamma \times (0, T]} = 0 \Rightarrow \alpha > \frac{1}{2}.$

Неравенства Фридрикса и Пуанкаре

$$\text{Оценка } \int_D \frac{A_\alpha c(x, t)}{c(x, t)} dx = \sum_{i=1}^2 \int_D D c^{2\alpha-2} \left(\frac{\partial c}{\partial x_i} \right)^2 dx \geq 0$$

$$u \in W_1^2(D) : \int_D u^2(x) dx \leq c_1 \sum_{i=1}^2 \int_D \left(\frac{\partial u}{\partial x_i} \right)^2 dx + c_2 \int_\Gamma u^2(s) ds$$

Для случая $c(x, t)|_{\Gamma \times (0, T]} = 0$:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^2 \int_D D c^{2\alpha-2} \left(\frac{\partial c}{\partial x_i} \right)^2 dx &\geq \frac{D_g}{\alpha^2} \sum_{i=1}^2 \int_D \left(\frac{\partial c^\alpha}{\partial x_i} \right)^2 dx \geq \frac{D_g}{\alpha^2 c_1} \int_D c^{2\alpha} dx \geq \\ &\geq \frac{D_g}{S c_1 \alpha^2} \left(\int_D c^\alpha dx \right)^2 \geq \frac{D_g}{S c_1 \alpha^2} (\overline{\ln c})^2 \end{aligned}$$

Нижняя оценка для производной

- ▶ для краевых условий Неймана и Дирихле верно:

$$\frac{d\overline{\ln c}}{dt} \geq S(\rho - G(\frac{mk}{S\gamma})) - \rho\beta\overline{\ln(c)},$$

- ▶ для краевых условий Неймана, если $\alpha > \frac{1}{2}$, (c_1 — константа из неравенства Фридриха, зависящая от области интегрирования), верно:

$$\frac{d\overline{\ln c}}{dt} \geq S(\rho - G(\frac{mk}{S\gamma})) - \rho\beta\overline{\ln(c)} + \frac{D_g}{c_1 S \alpha^2} \left(\overline{\ln(c)} \right)^2.$$

Нижняя оценка функционала для краевых условий Неймана и Дирихле

Для краевых условий (??) и (??) — с условием $\alpha > \frac{1}{2}$, верна нижняя оценка для критерия:

$$\Phi(u, T) \geq \frac{S(\rho - G(\frac{mk}{S_\gamma}))}{\rho\beta} \left(1 - e^{-\rho\beta T}\right) + \overline{\ln c_0} e^{-\rho\beta T}.$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \Phi(u, T) \geq \frac{S(\rho - G(\frac{mk}{S_\gamma}))}{\rho\beta}.$$

Класс кусочно-постоянных управлений

$$h(x, t) = \sum_{k=0}^{\infty} \left(\int_0^t e^{-(\gamma + d\lambda_k)(t-\tau)} \sum_{s=1}^m \Psi_k(x_s) u_s(\tau) d\tau \right) \Psi_k(x)$$

$$Q_0 = \int_D \int_T h(x, t) dx dt = \int_0^T \int_0^t e^{-\gamma(t-\tau)} \sum_{s=1}^m u_s(\tau) d\tau \Rightarrow$$

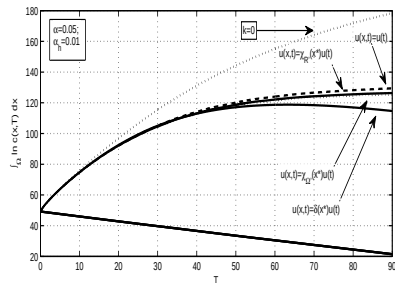
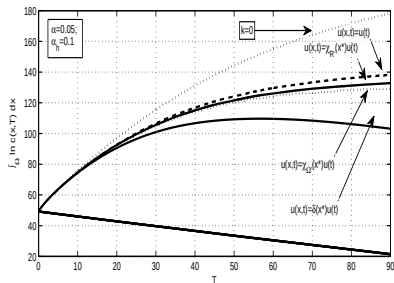
$$Q_0 = \sum_{i=1}^N u_i Q_i \frac{1}{\gamma^2}.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} Q_1 = R + R_1^+ (R_2^- + \dots + R_N^-); \\ Q_2 = R + R_2^+ (R_3^- + \dots + R_N^-); \\ \dots \\ Q_N = R. \end{array} \right. \quad \text{где} \quad \begin{array}{l} R = \gamma \tilde{\delta} t - 1 + e^{-\gamma \tilde{\delta} t}; \\ R_l^- = (e^{\gamma \tilde{\delta} t} - 1) e^{-\gamma T_l}; \\ R_l^+ = (e^{\gamma \tilde{\delta} t} - 1) e^{+\gamma T_{l-1}}. \end{array}$$

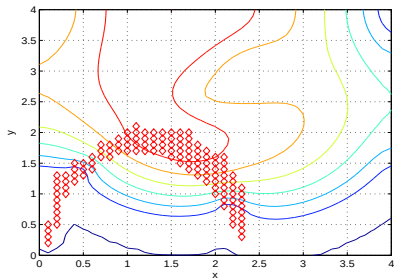
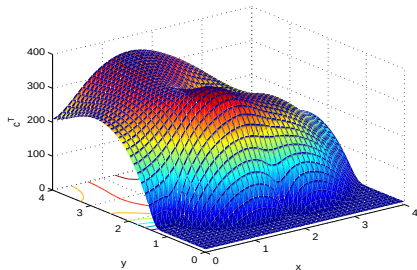
$$u_i \in \left[0, \min \left\{ q, \frac{Q_0}{Q_i \gamma^2} \right\} \right]$$

$$\text{вариация управления: } \delta u = (\delta u_1 \dots \delta u_N) : \sum_{i=1}^N \delta u_i Q_i = 0.$$

Графики оценок: слева $\alpha_h = 0.1$., справа $\alpha_h = 0.01$.



Линии уровня c^T . $u(x, t) = \chi_R(x, x^*)u(t)$



Выводы

1. Для управления типа δ -функции оценки наиболее близко проходят друг к другу
2. Параметр k не влияет на то, насколько близки оценки
3. То, насколько близки оценки, зависит от параметров α и α_h

II. Задача выживаемости в распределенной математической модели терапии глиомы

Задача выживаемости в распределенной математической модели терапии глиомы: математическая модель

$$\begin{aligned}\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} &= f_1(c(x,t)) + \nabla (d_c(x)\nabla c(x,t)) - k_1 c(x,t)g(h), \\ \frac{\partial n(x,t)}{\partial t} &= f_2(n(x,t)) + d_n \Delta n(x,t) - k_2 n(x,t)g(h) - \alpha \varphi(c,n), \\ \frac{\partial h(x,t)}{\partial t} &= -\gamma h(x,t) + d_h \Delta h(x,t) + u(x,t).\end{aligned}$$

Начальные условия:

$$c(x,0) = c_0(x) > 0, \quad n(x,0) = n_0(x), \quad h(x,0) = h_0(x);$$

Граничные условия Неймана.

Определение функций терапии, лечения, конкуренции



$$g(h) = \frac{h}{a_0 + h}, \quad a_0 > 0$$

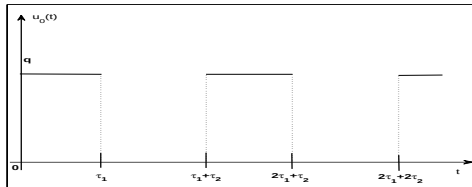


$$\varphi(c, n) = \frac{c(x, t)n(x, t)}{b_0 + c(x, t)}, \quad b_0 > 0$$

- ▶ $u(x, t)$ — управление

Множество простых стратегий (Σ)

1. $u(x, t) = \chi(x)u_0(t),$



$$\chi(x) = \begin{cases} 1, & x \in D_0 \subset D \\ 0, & x \notin D_0 \end{cases}$$

2. $u(x, t) = \delta(x - x_0)u_0(t),$ если $D_0 \equiv x_0$

3. $u(x, t) = u_0(t),$ если $D_0 \equiv D$

с

$$0 \leq u_0(t) \leq q$$

Область выживаемости Ω

$$\mathcal{N} > 0, \mathcal{C} > 0$$

-

$$\int_D \ln n(x, t) dx \geq \mathcal{N}, \forall t \geq 0,$$

-

$$\int_D \ln c(x, t) dx \leq \mathcal{C}, \forall t \geq 0$$

Постановка задачи

Найти $u(x, t) \in \Sigma$:

-

$$T_{\Omega} \longrightarrow \max$$

-

$$\int_0^{T_{\Omega}} \int_D h(x, t) dx dt \leq Q, \quad Q > 0$$

Теорема: Предварительные оценки средних значений

Обозначим

$$\overline{c_0} := \frac{S}{\rho_1 \beta_1} \left(\rho_1 - \frac{k_1 q}{S \gamma + q} \right), \quad \overline{n_0} := \frac{S}{\rho_2 \beta_2} \left(\rho_2 - \alpha - \frac{k_2 q}{S \gamma + q} \right)$$

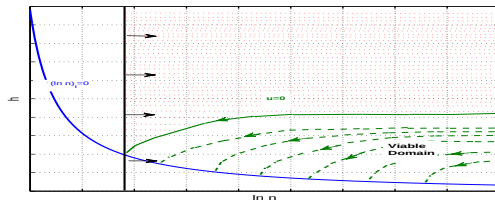
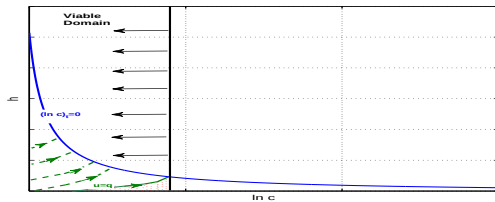
- ▶ Если $\mathcal{C} < \overline{c_0}$, тогда для любой стратегии будет нарушено условие

$$\overline{c(t)} \leq \mathcal{C},$$

- ▶ Если $\mathcal{N} < \overline{n_0}$, тогда для любой стратегии будет выполнено условие

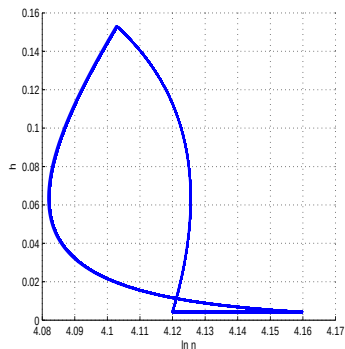
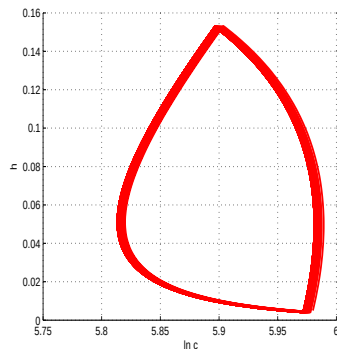
$$\overline{n(t)} \geq \mathcal{N}.$$

Сосредоточенная модель: свойство инерции



Периодический режим:

$k_1 = 0.105$; $k_2 = 0.054$; $q = 0.071$; $\tau_1 = 3.4$; $\tau_2 = 12$.



Теорема: Устойчивость пространственно однородного положения равновесия

Положение равновесия для сосредоточенной системы $A_u(\bar{c}_u, \bar{n}_u, h_u)$:

$$\bar{c}_u = \frac{1}{\beta_1}(1 - \kappa_1 g(h_u)), \quad \bar{n}_u = \frac{1}{\beta_2}(1 - \kappa_2 g(h_u)) - \frac{\alpha}{\beta_1 \rho_2} l(\bar{c}_u), \quad h_u = \frac{u}{\gamma}$$

Если

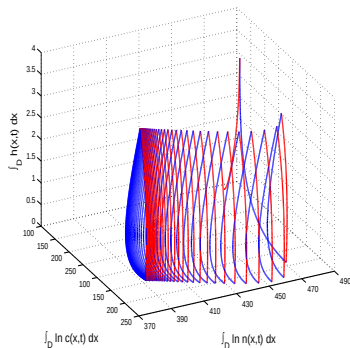
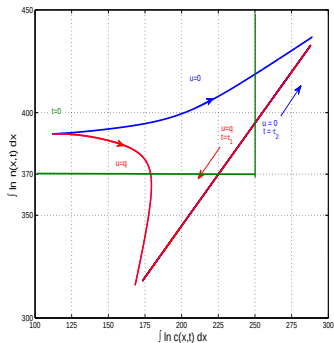
1. Функции $c(x, t), n(x, t), h(x, t) \leq 0$ гладкие по $t \geq 0$.
2. Для любого $t \geq 0$ $c(x, t), n(x, t), h(x, t) \in W_2^2(D)$ по $x \in D$. Here $W_2^2(D)$.
3. $u(x, t) = u$ параметр, $d_c(x) = d$, $x \in D$, $0 \leq u \leq q$.

Тогда A_u будет асимптотически устойчивым для распределенной модели в пространстве $W_2^2(D)$ при всех значениях $0 \leq u \leq q$.

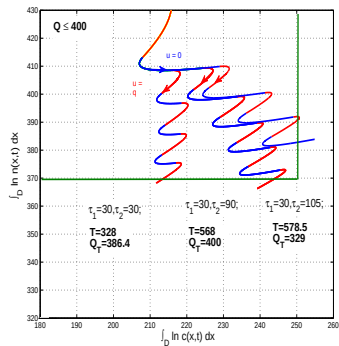
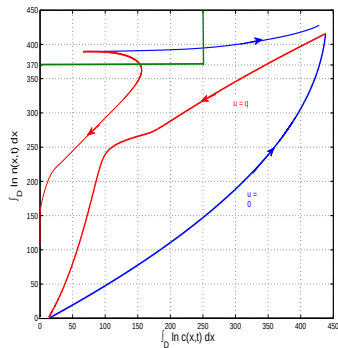
Неизвестные параметры: α , k_1 , k_2 , q , Q

параметр	значение
D_g	$1.3 \times 10^{-3} \text{ см}^2/\text{день}$
D_w	$5 \times 10^{-3} \text{ см}^2/\text{день}$
d_h	$0.386 \times 10^{-2} \text{ см}^2/\text{день}$
d_n	$1.0 \times 10^{-3} \text{ см}^2/\text{день}$
γ_h	0.0347 день^{-1}
k_1	0.36 день^{-1}
ρ_1	0.012 день^{-1}
β_1	0.0819 шт^{-1}
k_2	0.15 день^{-1}
ρ_2	0.006 день^{-1}
β_2	0.0869 шт^{-1}
α	0.001 день^{-1}
S_D	$6 \times 6 \text{ см}^2$

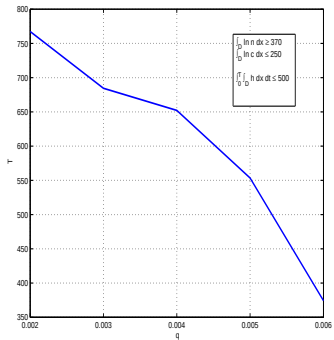
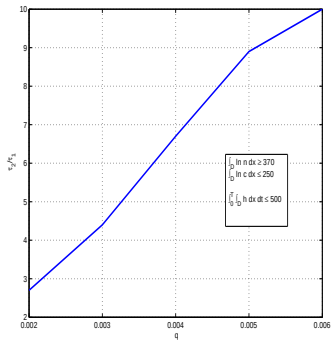
Существование цикла в области выживаемости:
 $q = 0.008$, $\tau_1 = 15$, $\tau_2 = 110$, $H = 128$.



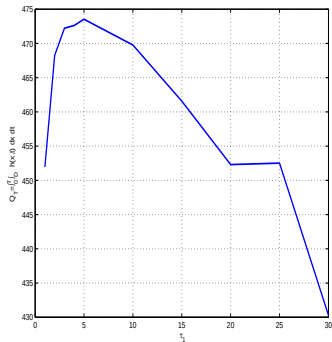
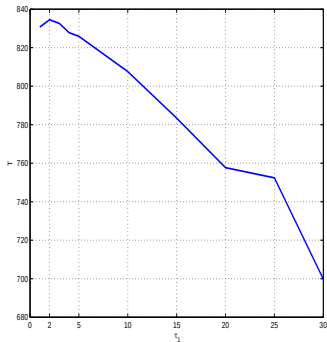
Существование цикла в области выживаемости



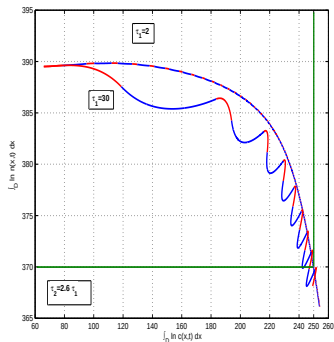
Для $q = 0.002$ оптимальное соотношение $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$



Если $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$ И $q = 0.002$, оптимальное значение $\tau_1 = 2$



Если $\frac{\tau_2}{\tau_1} = 2.6$ И $q = 0.002$, оптимальное значение $\tau_1 = 2$



Выводы

1. Для сосредоточенного аналога исходной распределенной системы по строгому приведенному в приложении алгоритму можно найти все неизвестные, необходимые для нахождения циклической траектории в области выживаемости. Ключевую роль в алгоритме играют изоклины системы.
2. Принципиальную возможность существования циклической траектории в области выживания можно определить на предварительном этапе исследования до основного моделирования системы. Ключевую роль в алгоритме играют неподвижные точки системы, которые являются устойчивыми, что существенно упрощает дальнейший анализ.
3. Соотношение $\frac{\tau_2}{\tau_1}$ определяет то, в какой окрестности области выживаемости будут нарушены её границы. Самой выгодной областью нарушения границы признана окрестность угла области выживаемости. Тем не менее, на время выживания и на расход лекарства существенно влияют абсолютное значение τ_1 (при заданной фиксированной величине разовой дозы q).

III. Гладкое решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана в математической модели оптимальной терапии вирусных инфекций

Постановка задачи

$$\begin{cases} \dot{u}_1 &= \lambda_1 - \gamma_1 u_1 - \alpha_1 u_1 f_1(h), & u_1(0) = u_1^0; \\ \dot{u}_2 &= \lambda_2 + \alpha_3 f_3(h) - \gamma_2 u_2 - \alpha_2 u_2 f_2(h), & u_2(0) = u_2^0; \\ \dot{h} &= -\gamma_3 h + W, & h(0) = h^0. \end{cases}$$

$$f_3(h) = \frac{h^2}{A + h^2}, \quad A > 0; \quad f_1(h) = f_2(h) = \frac{h}{B + h}, \quad B > 0.$$

$\alpha_1 f_1(h) > \alpha_2 f_2(h)$ — лекарство активнее воздействует с u_1

$$\frac{\lambda_1}{\gamma_1} > \frac{\lambda_2}{\gamma_2} \text{ — основной вирус доминирует, если } h = 0$$

Задача: для любого состояния системы

$t = \bar{t}$, $u_1 = \bar{u}_1$, $u_2 = \bar{u}_2$, $h = \bar{h}$, найти

$$W^*(t, u_1, u_2, h) : 0 \leq W^*(t) \leq R,$$

$$\Phi(T) = u_1^2 + \epsilon u_2^2 \rightarrow \inf$$

Функция Гамильтона-Якоби-Беллмана

$S(\tau, u_1, u_2, h)$ — функция Беллмана ($\tau = T - t$)

$$\frac{\partial S}{\partial \tau} = \frac{\partial S}{\partial u_1} (\lambda_1 - \gamma_1 u_1 - \alpha_1 u_1 f_1(h)) + \frac{\partial S}{\partial u_2} (\lambda_2 + \alpha_3 f_3(h) - \gamma_2 u_2 - \alpha_2 u_2 f_2(h)) - \\ - \frac{\partial S}{\partial h} \gamma_3 h + \inf_{w \in [0, R]} \left(\frac{\partial S}{\partial h} w \right)$$

с начальными данными на плоскости $\tau = 0$ ($t = T$):

$$S(u_1, u_2, h, \tau = 0) = (u_1)^2 + \epsilon(u_2)^2.$$

Отсюда

$$W = \begin{cases} R, & \text{если } \frac{\partial S}{\partial h}(u_1, u_2, h, \tau) < 0; \\ 0, & \text{если } \frac{\partial S}{\partial h}(u_1, u_2, h, \tau) > 0; \\ \text{любое из } [0, R], & \text{если } \frac{\partial S}{\partial h}(u_1, u_2, h, \tau) = 0. \end{cases}$$

Псевдорешения уравнения ГЯБ

Псевдорешением уравнения ГЯБ, соответствующему управлению $W = R$, называется функция $S^R(u_1, u_2, h, \tau)$, которая является решением задачи ГЯБ с $W(t) = R$ в области

$$D_R = \{u_1, u_2, h, \tau : \frac{\partial S^R}{\partial h}(u_1, u_2, h, \tau) < 0\}.$$

Псевдорешением уравнения ГЯБ, соответствующему управлению $W = 0$, называется функция $S^0(u_1, u_2, h, \tau)$, которая является решением задачи ГЯБ с $W(t) = 0$ в области

$$D_0 = \{u_1, u_2, h, \tau : \frac{\partial S^0}{\partial h}(u_1, u_2, h, \tau) > 0\}.$$

Характеристики представляют трёхмерные гиперповерхности в пространстве переменных (τ, h, u_1, u_2) , которые состоят из траекторий динамической системы с управлением $W = R$ или $W = 0$.

Границы областей D_R и D_0 обозначим через γ_R и γ_0 соответственно.

Границы γ_R и γ_0 совпадают лишь при $\tau = 0$

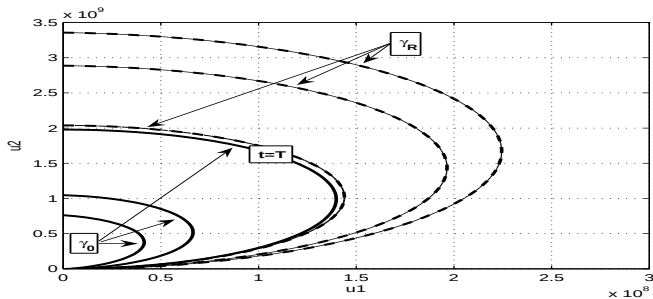
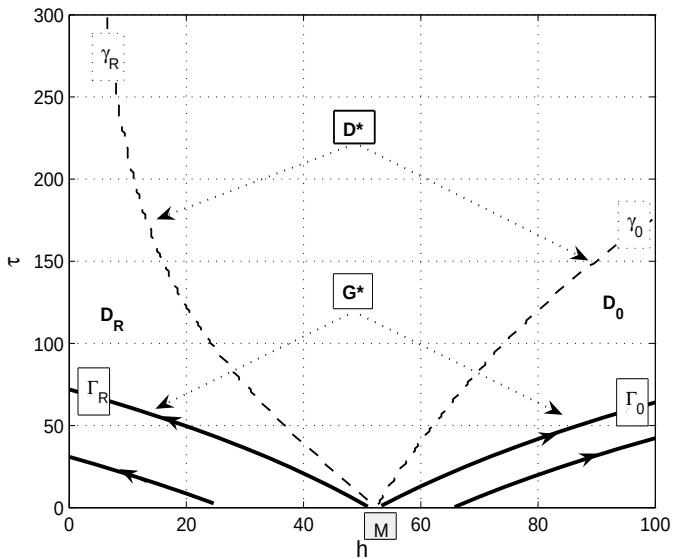


Рис.: Динамика границ γ_R и γ_0 .

$$\frac{\alpha_1}{\alpha_2} u_1^2 + \epsilon \left(u_2 - \frac{1}{2} \frac{\alpha_3}{\alpha_2} \frac{(f_3)'_h}{(f_2)'_h} \right)^2 = \epsilon \left(\frac{1}{2} \frac{\alpha_3}{\alpha_2} \frac{(f_3)'_h}{(f_2)'_h} \right)^2.$$

Области D_R и D_0 не занимают всё фазовое пространство, поэтому существует область D^* , такая что объединение областей D_R , D_0 и D^* представляет всё фазовое пространство.

Характеристики функций S^R, S^0 и границы γ_R, γ_0



Особый режим управления

Задача не может быть решена с помощью только активных и пассивных характеристик, стартующих с терминального множества $\tau = 0$, поскольку эти характеристики ни при каких условиях не могут заполнить область G^* . Для отыскания особого режима управления составим

Гамильтониан системы:

$$H(\psi_1, \psi_2, \psi_3, u_1, u_2, h, W) = \psi_1 (\lambda_1 - \gamma_1 u_1 - \alpha_1 u_1 f_1(h)) + \psi_2 (\lambda_2 + \alpha_3 f_3(h) - \gamma_2 u_2 - \alpha_2 u_2 f_2(h)) + \psi_3 (-\gamma_3 h + W).$$

$$\begin{cases} \dot{\psi}_1 = -\frac{\partial H}{\partial u_1} = \psi_1 (\lambda_1 + \alpha_1 f_1(h)) \\ \dot{\psi}_2 = -\frac{\partial H}{\partial u_2} = \psi_2 (\lambda_2 + \alpha_2 f_2(h)) \\ \dot{\psi}_3 = -\frac{\partial H}{\partial h} = \psi_1 \alpha_1 u_1 f_1'(h) + \psi_2 (\alpha_2 u_2 f_2'(h) - \alpha_3 f_3'(h)) + \psi_3 \gamma_3, \end{cases} \quad \begin{cases} \psi_1^T = -2u_1 \\ \psi_2^T = -2u_2 \\ \psi_3^T = 0. \end{cases}$$

Если W^* — оптимальное управление, то $\inf_{W \in [0, R]} (H(\psi_1, \psi_2, \psi_3, u_1, u_2, h, W)) = H(\psi_1, \psi_2, \psi_3, u_1, u_2, h, W^*)$.

Откуда

$$W^* = \begin{cases} R, & \text{где } \psi_3 > 0; \\ 0, & \text{где } \psi_3 < 0; \end{cases}$$

Если W^{**} — особое оптимальное управление, то
$$\begin{cases} \psi_3 = 0, \\ \frac{d\psi_3}{dt} = 0, \\ \frac{d^2\psi_3}{dt^2} = 0, \\ \dots \end{cases}$$

Синтез управления

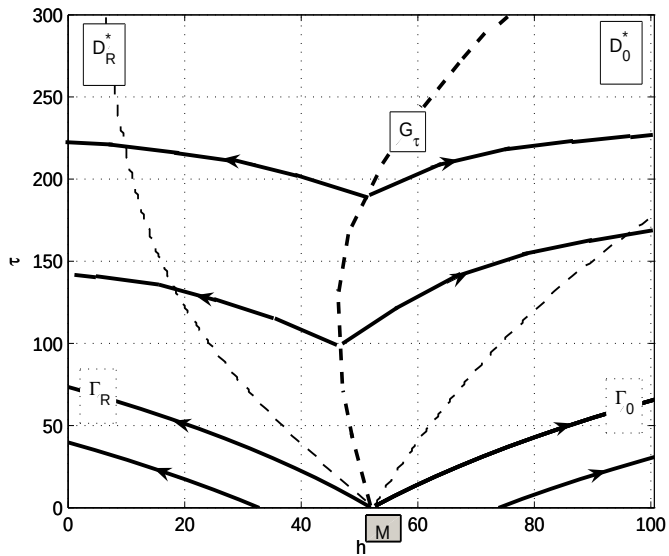
$$W^{**} = \gamma_3 h - \frac{(\frac{\alpha_3 f'_3(h) - \alpha_2 f'(h) u_2}{u_1}) \lambda_1 + \alpha_2 f'(h) (\alpha_3 f_3(h) + \lambda_2) - \alpha_3 f'_3(h) (\gamma_2 + f(h) \alpha_2)}{\alpha_3 (\frac{f''(h) f'_3(h)}{f'(h)} - f''_3(h))}.$$

$$G_0 : G(u_1, u_2, h, \tau = 0) = \frac{\alpha_1}{\alpha_2} u_1^2 + \epsilon \left(u_2 - \frac{1}{2} \frac{\alpha_3}{\alpha_2} \frac{(f)'_h}{(f_2)'_h} \right)^2 - \epsilon \left(\frac{1}{2} \frac{\alpha_3}{\alpha_2} \frac{(f)'_h}{(f_2)'_h} \right)^2 = 0.$$

Определим синтез оптимального управления равенством:

$$W^* = \begin{cases} R, & \text{в подпространстве } D_R^*; \\ 0, & \text{в подпространстве } D_0^*; \\ W^{**}, & \text{на гиперповерхности } G_\tau. \end{cases}$$

Граница переключения G_T .



Оптимальное управление.

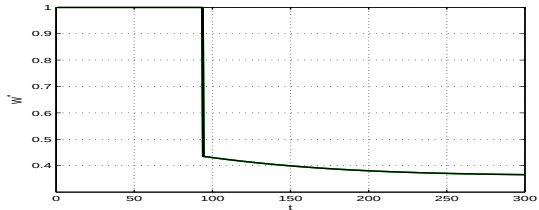


Рис.: Начальные условия: $u_1^0 = 10^8$; $u_2^0 = 10^6$; $h^0 = 0$; Коэффициент приоритета: $\epsilon = \frac{1}{5}$.

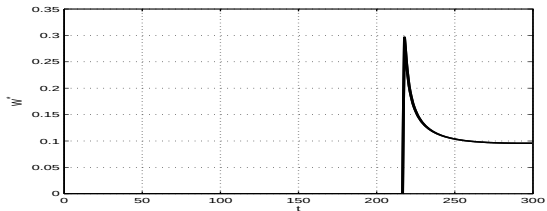


Рис.: Начальные условия: $u_1^0 = 10^6$; $u_2^0 = 10^8$; $h^0 = 0$; Коэффициент приоритета: $\epsilon = 1$.

Выводы

1. В рассматриваемой модели, в зависимости от начальных условий, оптимальная терапия разбивается на два этапа: этап интенсивной терапии или релаксации и последующий этап, характеризующийся введением «компромиссной» дозы лекарственного средства, определяемой особым управлением W^{**} .
2. Постороенная функция является гладкой функцией и удовлетворяет уравнению Гамильтона-Якоби-Беллмана.

Выводы

1. Братусь А. С., Зайчик С. Ю. Гладкое решение уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана в математической модели оптимальной терапии вирусных инфекций // Дифференциальные уравнения т. **46** (2010), №11, с. 1571—1583
2. A. S. Bratus, E. Fimmel, S. Yu. Kovalenko. On accessing quality of therapy in non-linear distributed mathematical models for brain tumor growth dynamics // Mathematical Biosciences (сдана в печать)
3. S. Yu. Kovalenko, A. S. Bratus, E. Fimmel. On viable therapy strategy for a mathematical spatial cancer model describing the dynamics of the malignant and healthy cells // Nonlinear Analysis: Real world applications (готовится, чтобы сдать в печать)
4. Коваленко С. Ю., Братусь А. С. Задача выживаемости в распределённой математической модели терапии глиомы // Компьютерные исследования и моделирование (сдана в печать)