

## СИСТЕМНИЙ АНАЛІЗ

УДК 519.6

doi: 10.30970/vam.2023.31.00000

### ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ СКІНЧЕННИХ РІЗНИЦЬ ДЛЯ ЧИСЕЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОБЛЕМИ РОСТУ РАКОВОЇ ПУХЛИНИ

Л. Дяконок, Ст. Красічинський

Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Університетська 1, Львів, 79000  
e-mail: [liliya.dyakonuk@lnu.edu.ua](mailto:liliya.dyakonuk@lnu.edu.ua), [thekrasich@gmail.com](mailto:thekrasich@gmail.com)

Розглянуто використання математичного моделювання у дослідженні росту ракових пухлин. Основну увагу приділено чисельному дослідженню математичної моделі Шерратта-Чаплена, яка описується як початково-крайова задача для системи нелінійних диференціальних рівнянь. Також автори зазначають, що існують різні підходи для моделювання процесу та подають статті та літературу, які їх описують. Для чисельного розв'язку цієї задачі застосовується метод скінченних різниць. Наголошено на важливості розуміння процесів, що відбуваються у ракових пухлинах, та потребу в розробці ефективних методів їх лікування. В розділі про формулювання моделі автори описують різні типи клітин і формулюють проблему за допомогою диференціальних рівнянь. Розкривається значення дослідження раку та ролі обчислювальної математики у цій галузі, зокрема, використання математичного моделювання для прогнозування зміни розміру ракових клітин. Детально розглянуто припущення та умови, яке використовують у моделі, зокрема, вплив насичення пухлини поживними речовинами та взаємодію різних типів клітин. Чисельна реалізація моделі відбувається за допомогою пакета OCTAVE, де зазначено використані функції та параметри, такі як концентрація нутрієнтів, а також розкривається застосування методу скінченних різниць для дискретизації. Результати надані у вигляді графіків, які ілюструють динаміку розподілу щільності різних типів клітин у пухлині з часом. Ці графіки візуалізують як проліферуючі, спокійні та некротичні клітини взаємодіють і розвиваються у межах області пухлини. Виконано аналіз відносних похибок, які подані у вигляді таблиць для різних часових та просторових кроків. У виновку підсумовуються результати дослідження та обговорюються недоліки методу скінченних різниць у складних геометричних областях і важливість розвитку математичних моделей для розуміння та лікування раку.

*Ключові слова:* рак, ракові клітини, моделювання росту ракових пухлин, математична модель Шерратта-Чаплена.

#### 1. ВСТУП

Ракові пухлини є однією з найбільш важливих і актуальних проблем сучасної медицини. Кожен рік у світі понад 9 мільйонів осіб помирає від раку, що також створює значне соціальне й економічне навантаження на суспільство. У наш час дослідження раку отримують свій імпульс завдяки співпраці в межах багатьох наукових дисциплін. Багато вчених працюють над проблемою раку, вносячи свій вклад у боротьбу з цією хворобою. Серед них можна виділити імена таких вчених, як М. Чаплен [1, 2], Г. Ендерлінг, А. Андерсон, В. Крістіні [3–5], А. Фрідман [6] та багатьох інших, їхні дослідження стали ключовими для вивчення раку та розробки нових методів лікування.

Сучасна комп'ютерна математика відкриває нові можливості в дослідженні раку. Застосування математичного моделювання допомагає у прогнозуванні поширення ракових клітин, де враховуються такі фактори: стратегії діагностики та лікування, міжклітинні взаємодії та імунні відгуки. Для моделювання зазвичай використовують два підходи: перший ґрунтується на побудові математичних моделей на підставі задачі Коші, другий – передбачає розв'язування початково-крайових задач на підставі диференціальних операторів. Можна описати переваги та недоліки кожного з методів.

Перевага математичних моделей на підставі задачі Коші полягає у гнучкості, цей підхід дає змогу створювати деталізовані моделі, враховуючи різні фізіологічні та біохімічні процеси, які відбуваються в ракових клітинах. Можна врахувати різні параметри й умови для моделювання росту та поширення пухлини, що також дає підстави отримати більше інформації про динаміку ракового процесу та ефективність потенційних терапевтичних стратегій. Недоліком цього підходу є те, що моделі, побудовані на підставі задачі Коші, часто використовують спрощені припущення та апроксимації, щоб забезпечити аналітичні або чисельні розв'язки. Це може спричинити недостатню точність і втрату деталей. Також підхід не враховує просторовий розподіл клітин або фізичну структуру пухлини.

Проте перший підхід допомагає швидше, простіше розв'язувати проблему. Ми досліджували модель, яку запропонував Шерратт і Чаплен [1]. Вона ґрунтується на диференціальних рівняннях з частковими похідними, які описують ріст, рух і смерть пухлини, що супроводжується потоком нутрієнтів до неї. Для її розв'язування використовуємо метод скінченних різниць.

Плюси другого підходу базуються на врахуванні просторової структури пухлини та розподілу клітин, у зв'язку з чим можна моделювати дифузію, розчинення та інші процеси, які відбуваються в просторі.

Недоліки цього підходу полягають у складності розв'язання такого виду задач та залежності моделей від експериментальних даних щодо розміру пухлини, просторових властивостей та інших параметрів, отримання яких є нетривіальною задачею.

## 2. ФОРМУЛЮВАННЯ ЗАДАЧІ

Спочатку дамо означення різним видам клітин і розглянемо їх схематично.

- Проліферувальна клітина – це клітина, яка активно розмножується шляхом ділення. У контексті раку, проліферуючі клітини відіграють ключову роль у необмеженому рості та поширенні пухлини. Вони втрачають здатність до нормального регулювання клітинного циклу та можуть продовжувати ділитись без обмежень, що сприяє накопиченню аномальних клітин і утворенню пухлини.
- Спокійна клітина – це клітина, яка не розмножується або робить це повільно в організмі. Вона перебуває в стані бездіяльності та виконує свої функції без інтенсивного ділення.
- Некротична клітина – це клітина, що втрачає свою життєздатність і не може виконувати свої функції. У контексті ракової пухлини, некроз може виникати внаслідок недостатнього постачання крові та поживних речовин до пухлини або через швидке зростання клітин.

Позначимо щільність проліферувальних, спокійних і некротичних клітин, відповідно:  $p(x, t)$ ,  $q(x, t)$ ,  $n(x, t)$ , де параметр  $t$  це час і параметр  $x$  – координата простору.

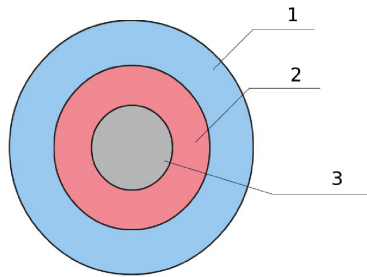


Рис. 1. Схематичне зображення пухлини: 1 – проліферувальний шар; 2 – шар спокійних клітин; 3 – некротичне ядро

Щільне середовище характеризується високою концентрацією фіброзного матеріалу, глікопротеїнів та інших елементів. Це може утруднювати рух клітин і взаємодію з довколишніми структурами. Крім того, щільне середовище може створювати механічний тиск на клітини пухлини, що сприяє змінам у їхній морфології та функції. У цих середовищах рух клітини обмежений і це явище іменується контактним гальмуванням міграції. Припущено, що популяції клітин мають однако-ву здатність до руху, тому умови руху проліферувальних і спокійних клітин задано як

$$\frac{d}{dx} \left( \frac{p}{p+q} \frac{d(p+q)}{dx} \right).$$

У моделі визначено, що проліферувальні клітини ростуть із швидкістю, яка обмежена загальною популяцією пухлини. Проліферувальна клітина може стати спокійною зі швидкістю, що буде залежати від концентрації  $c(x, t)$  поживних речовин. Спокійні клітини відмирають з певною швидкістю, що залежить від  $c(x, t)$ .

Процес росту описується системою диференціальних рівнянь (1)

$$\begin{cases} \frac{dp}{dt} = \frac{d}{dx} \left( \frac{p}{p+q} \frac{d(p+q)}{dx} \right) + g(c)p(1-p-q-n) - f(c)p, \\ \frac{dq}{dt} = \frac{d}{dx} \left( \frac{q}{p+q} \frac{d(p+q)}{dx} \right) + f(c)p - h(c)q, \\ \frac{dn}{dt} = h(c)q. \end{cases} \quad (1)$$

Тут спрощено процес розглядається в одновимірній просторовій області. Область є обмеженою деяким інтервалом на осі  $x$ , наприклад, від 0 до  $L$ , де  $L$  – довжина пухлини. Модель потребує заданих функцій  $f(c)$ ,  $g(c)$  та  $h(c)$ . Також задаються початкові умови та граничні умови. Вважаємо, що при  $t = 0$  виконуються співвідношення

$$q(x, 0) = 0, \quad n(x, 0) = 0, \quad p(x, 0) = e^{0.1x}. \quad (2)$$

Також приймемо, що концентрація у всіх точках дорівнює одиниці.

Припустимо, що на границі виконуються умови

$$\frac{dp}{dx} = 0, \quad \frac{dq}{dx} = 0, \quad \frac{dn}{dx} = 0. \quad (3)$$

Значимо, що у випадку щільної популяції  $g(0) = 1$ , а функції  $f$  та  $g$  є спадними функціями, що прямують до нуля. Функція концентрації  $c$  прямує до  $+\infty$ , коли  $g$  – зростаюча функція.

Вважатимемо, що швидкість клітин, які переходять у спокійний стан, є вищою, ніж швидкість клітин, які відмирають, тобто  $f(c) > h(c)$ . Концентрацію поживних речовин можна задати у формі, яку запропонував Шерратт і Чаплен [1]

$$c = \frac{c_0}{\gamma + p} (1 - \alpha(p + q + n)),$$

де  $\alpha, \gamma$  – це константи, що відповідають швидкості поділу та рівню апоптозу, відповідно.

Отже, математична модель цієї задачі може бути описана рівняннями (1), початковими умовами (2) та граничними умовами (3)

Для її розв'язування застосуємо метод скінченних різниць. Для дискретизації розв'язку використаємо пряму скінченну різницю для часової змінної та центральну різницю – для просторової змінної.

У підсумку отримаємо

$$p_i^{j+1} = p_i^j + \Delta t [w_i^j + g(c_i^j) p_i^j (1 - p_i^j - q_i^j - n_i^j) - f(c_i^j) p_i^j],$$

$$q_i^{j+1} = q_i^j + \Delta t [v_i^j + f(c_i^j) p_i^j - h(c_i^j) q_i^j],$$

$$n_i^{j+1} = n_i^j + \Delta t [h(c_i^j) q_i^j],$$

$$c_i^j = \frac{\gamma}{\gamma + p_i^j} [1 - \alpha(p_i^j + q_i^j + n_i^j)],$$

де введені позначення

$$w_i^j = \frac{(p_{i+1}^j - p_{i-1}^j) r_i^j (r_{i+1}^j - r_{i-1}^j) + 4 p_i^j r_i^j (r_{i+1}^j - 2 r_i^j + r_{i-1}^j) - p_i^j (r_{i+1}^j - r_{i-1}^j)^2}{4 (\Delta x)^2 (r_i^j)^2},$$

$$v_i^j = \frac{(q_{i+1}^j - q_{i-1}^j) r_i^j (r_{i+1}^j - r_{i-1}^j) + 4 q_i^j r_i^j (r_{i+1}^j - 2 r_i^j + r_{i-1}^j) - q_i^j (r_{i+1}^j - r_{i-1}^j)^2}{4 (\Delta x)^2 (r_i^j)^2},$$

$$r_i^j = p_i^j + q_i^j.$$

У наведених вище кінцево-різницевоїх рівняннях  $\Delta t$  і  $\Delta x$  належать до часових кроків і просторових інтервалів, а верхній індекс для залежних змінних свідчить про часовий рівень і просторову позицію.

### 3. ЧИСЕЛЬНА РЕАЛІЗАЦІЯ

Для чисельної реалізації створено програмний застосунок з використанням пакета OUSTAVE.

З'ясуємо, як будуть отримані числові розв'язки за умовою, що в описаній моделі ми оберемо функції

$$f(c) = (1 - \tanh(4c - 2))/2$$

і

$$h(c) = f(c)/2,$$

як доведено у [8]. Для  $g(c)$  задаємо  $g(c) = \beta e^{\beta c}$  з  $\beta = 0.5$ .

Зазначене припущення про функцію концентрації  $c(x, t) = 1$  може бути зумовлене конкретними припущеннями, прийнятими авторами при початковому  $x$ , що дорівнює нулю і прямує до нескінченності. З погляду реалізації не можна допустити, щоб  $x \rightarrow \infty$ . Тому нам потрібно вибрати достатньо велике значення  $x$ . Після експериментів з різними значеннями було виявлено, що  $x = 205$  є достатнім для того, щоб досліджувати закономірності зміни густини клітин.

#### 3.1. ЧИСЕЛЬНІ ЕКСПЕРИМЕНТИ

Для отримання результатів було використано метод скінченних різниць, який є чисельним методом розв'язку диференціальних рівнянь, що базується на заміні диференціальних операторів різницевиими операторами, інтегралів – сумами, а неперервних функцій – функціями дискретного аргументу. Заміна спочатку приводить до нелінійних алгебричних рівнянь, які згодом зводяться до системи лінійних рівнянь.

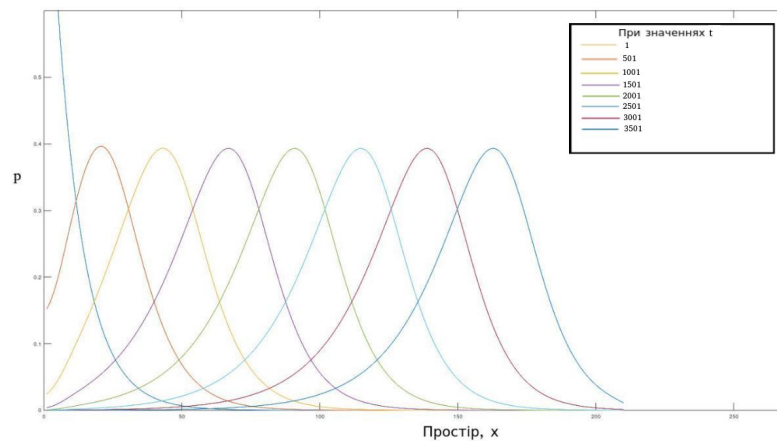


Рис. 2. Графік розподілу щільності проліферувальних клітин

Задача розв'язується для набору функцій  $f$ ,  $g$  і  $h$ , при заданих початкових і граничних значень, які описано вище. Значення параметрів можна змінювати для спостереження та аналізу їхнього впливу на результати моделювання. Через обмеженість обсягу роботи наведено лише один набір результатів (з  $\alpha = 0.9$ ,  $\beta = 0.5$  і  $\gamma = 10$ ) і подано у вигляді графіків, як зображено на рис. 2:

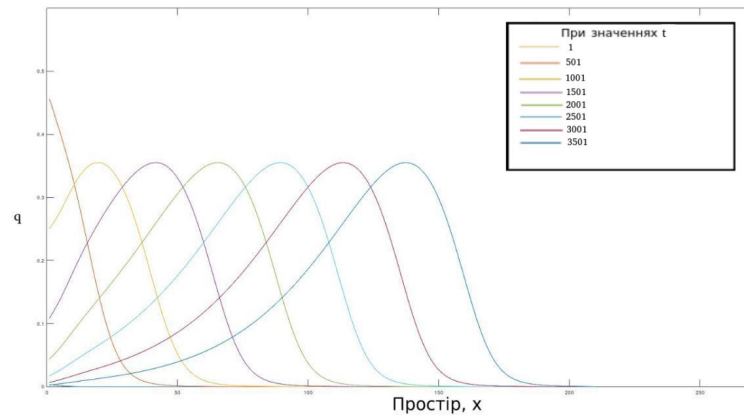


Рис. 3. Графік розподілу щільності спокійних клітин

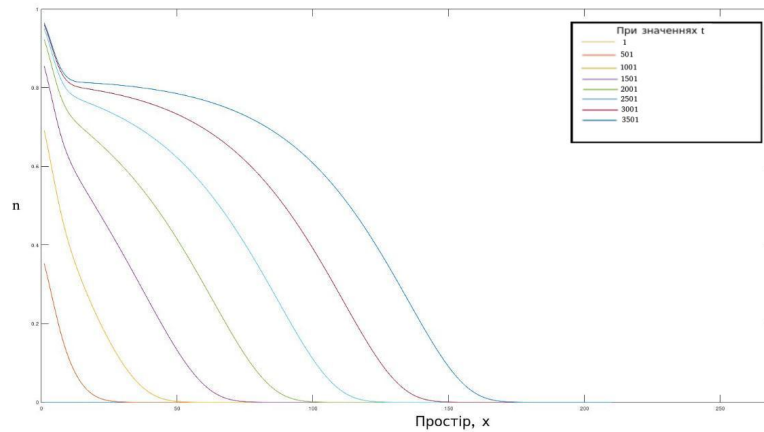


Рис. 4. Графік розподілу щільності некротичних клітин

З графіків видно, що збільшення щільності проліферувальних клітин, супроводжується відповідною кількістю спокійних клітин зі збільшенням часу. Можна спостерігати, що некротичні клітини спочатку зосереджені в ядрі, а з часом починають розсіюватися до периферії пухлини. Попри накопичення некротичних клітин, регресії пухлини не спостерігається. Це очікувано, оскільки модель не обмежує або недостатньо обмежує потік нутрієнтів. Ці результати збігаються з практичними даними в [8]. З недоліків можна зазначити, що поточна модель, так і результати експерименту не повідомляють про граничний об'єм сфероїда та не враховують ефектів лікування, контролю росту пухлини. Графічні результати, зображені на рисунках, демонструють відмінності в розвитку пухлинних субпопуляцій проліферувальних, спокійних і некротичних клітин. Продовжуючи аналіз моделі, варіюючи коефіцієнт поживних речовин  $\alpha$ , можна вибрати менше значення  $\alpha$  (наприклад,  $\alpha = 0.5$ ) для подання підвищеного доступу до поживних речовин, тоді спостерігається

вищий і швидший ріст живих клітин протягом більш тривалого періоду.

Надамо таблиці порохованих значень відносних похибок у точці  $x$ , зі зменшенням зафіксованого кроку по часу вдвічі.

У табл. 1 наведемо результати для  $\Delta t = 0.01$ .

Таблиця 1

Випадок  $\Delta t = 0.01$

x	P	Q	N
1	1.5302e-13	4.8615e-07	0.96691
2	1.8341e-11	7.0828e-07	0.95031
3	2.4252e-11	9.3413e-07	0.93029

Для  $\Delta t = 0.005$  результати подано в табл. 2.

Таблиця 2

Випадок  $\Delta t = 0.005$

x	P	Q	N
1	1.5289e-13	4.7719e-07	0.96687
2	1.82467e-11	6.9319e-07	0.95024
3	2.3117e-11	9.1797e-07	0.93018

У табл. 3 продемонстровано відносні похибки у відсотках для випадку  $\Delta x = 0.005$ .

Таблиця 3

Відносні похибки у відсотках для випадку  $\Delta x = 0.005$

x	$\Delta P$	$\Delta Q$	$\Delta N$
1	7	1.8	0.004
2	5	2.1	0.007
3	4.7	1.7	0.011

Таблиці містять пороховані значення відносних похибок за фіксованого інтервалу часу  $t$ , зі зменшенням просторового кроку вдвічі.

У табл. 4 наведено результати для  $\Delta x = 1$ .

Таблиця 4

Випадок  $\Delta x = 1$

t	P	Q	N
0.01	0.89978	0.016782	3.9422e-05
0.02	0.80766	0.014444	3.22e-05
0.03	0.73302	0.012113	2.4985e-05

У табл. 5 подано результати для  $\Delta x = 0.5$ .

Таблиця 5

Випадок  $\Delta x = 0.5$

t	P	Q	N
0.01	0.89728	0.016729	3.9318e-05
0.02	0.80214	0.014431	3.12e-05
0.03	0.7291	0.012095	2.4881e-05

У табл. 6 продемонстровано відносні похибки для  $\Delta x = 0.5$ .

Таблиця 6

Відносні похибки для  $\Delta x = 0.5$

t	$\Delta P$	$\Delta Q$	$\Delta N$
0.01	0.003	0.003	0.003
0.02	0.007	0.001	0.031
0.03	0.005	0.0014	0.004

#### 4. ВИСНОВКИ

Продемонстровано чисельне дослідження росту ракової пухлини, що описується моделлю, яку запропонували Шерратт і Чаплен [1]. Чисельний розв'язок отриманий за допомогою скінченнорізницевого чисельного методу по часовій і по просторовій координаті. Проведені числові експерименти, що реалізують цей підхід в середовищі OSTAVER. Отримані результати засвідчують, що запропонована схема на практиці є збіжною та може бути використана для цього типу задач, однак для узагальнення отриманих результатів потрібно довести це теоретично, що автори



надіються виконати в майбутньому, а також поширити запропонований підхід на двовимірну область.

Варто наголосити, що відомий той факт, що метод скінченних різниць має гіршу точність у разі використання в областях зі складною геометричною формою, ніж метод скінченних елементів і метод граничних елементів. Тому, враховуючи, що форма областей може бути різною, метод має обмежену можливість застосування. Але отримані результати можуть бути використані як тестові для порівняння і верифікації складніших методів.

Безумовно, що розвиток математичних моделей у цій галузі дуже важливий для розуміння механізмів раку, розробки ефективних методів лікування та вдосконалення систем діагностики, що сприяє поліпшенню глобального здоров'я та якості життя. Отримані результати можуть бути цікаві і для дослідження різних способів опису математичних моделей для подальшого їх удосконалення та узгодження з реальними даними. Вважаємо, що з погляду розвитку чисельних методів та їх застосування задача цікава та багатогранна, адже у загальному випадку області дослідження неоднорідні, зі складною геометрією та неоднорідною структурою, а також можуть бути гетерогенними. Кожен з цих аспектів зокрема вже має свої виклики в галузі чисельного моделювання, а в сукупності всіх варіантів є не достатньо вивченою проблемою в теоретичному та в практичному напрямі.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Sherratt J.A. A new mathematical model for avascular tumour growth / J.A. Sherratt, M.A. Chaplain // *Journal of Mathematical Biology*. – 2001. – Vol. 43. – P. 291–312.
2. Byrne H. Free boundary value problems associated with the growth and development of multicellular spheroids / H.H. Byrne, M.A. Chaplain // *Eur. J. Appl. Math.* – 1997. – Vol. 8. – P. 639–658.
3. Cristini V. Multiscale Modeling of Cancer an Integrated Experimental and Mathematical Modeling Approach / V. Cristini, J. Lowengrub. – New-York: Cambridge University Press, 2010. – 278 p.
4. Cristini V. Nonlinear simulation of tumor growth / V. Cristini, J. Lowengrub, Q. Nie // *J. Math. Biol.* – 2003. – 46. – P. 191–224.
5. Cristini V. Exploring Cell Migration Mechanisms in Cancer / V. Cristini, G. Migliaccio, R. Ferraro, Z. Wang, P. Dogra, S. Caserta // *From Wound Healing Assays to Cellular Automata Models*.
6. Friedman A. Analysis of a mathematical model for the growth of tumors / A. Friedman, F. Reitich // *J. Math. Biol.* – 1999. – Vol. 38. – P. 262–284.
7. Byrne H. Growth of non necrotic tumors in the presence and absence of inhibitors / H. Byrne, M. Chaplain // *Mathl Biosci.* – 1995. – P. 151–181.
8. Keng-Cheng A. Analysis of a Tumor Growth Model with MATLAB. // *Electronic Proceedings of the 14th Asian Technology Conference in Beijing, China*. – December 17–21, 2009. – [https://atcm.mathandtech.org/EP2009/papers\\_invited/2812009\\_17198.pdf](https://atcm.mathandtech.org/EP2009/papers_invited/2812009_17198.pdf)

*Стаття: надійшла до редколегії 13.09.2023*

*доопрацьована 04.10.2023*

*прийнята до друку 25.10.2023*

**USING THE FINITE DIFFERENCE METHOD  
FOR NUMERICAL INVESTIGATION  
OF CANCER TUMOR GROWTH PROBLEM**

**L. Diakoniuk, S. Krasichynskyi**

*Ivan Franko National University of Lviv,  
1, Universytetska str., Lviv, 79000, Ukraine  
e-mail: [liliya.dyakonyuk@lnu.edu.ua](mailto:liliya.dyakonyuk@lnu.edu.ua), [thekrasich@gmail.com](mailto:thekrasich@gmail.com)*

In the article, the use of mathematical modeling in the study of the growth of cancer tumors is considered. Particular attention is given to the numerical study of the Sherratt-Chaplain mathematical model, which is described as an initial-boundary value problem for a system of nonlinear differential equations. The authors also note that there are various approaches to modeling the process and refer to articles and literature that describe them. The finite difference method is applied to solve this problem numerically. The importance of understanding the processes occurring in cancer tumors and the need to develop effective methods of their treatment are emphasized. In the section on model formulation, the authors describe different types of cells and formulate the problem using differential equations. The significance of cancer research and the role of computational mathematics in this field are revealed, in particular, the use of mathematical modeling to predict changes in the size of cancer cells. The assumptions and conditions used in the model are detailed, including the effect of tumor nutrient saturation and the interaction of different cell types. The numerical implementation of the model is carried out using the OCTAVE package, where the used functions and parameters are indicated, such as nutrient concentration, and the application of the finite difference method for discretization is disclosed. The results are provided in the form of graphs illustrating the dynamics of the distribution of different cell types' density in the tumor over time. These graphs visualize how proliferating, quiescent, and necrotic cells interact and develop within the tumor area. An analysis of relative errors is performed, presented in tables for different time and space steps. In the conclusion, the research results are summarized, and the drawbacks of the finite difference method in complex geometric areas are discussed, as well as the importance of developing mathematical models for understanding and treating cancer.

*Key words:* cancer, cancer cells, modeling of cancer tumor growth, Sherratt-Chaplain mathematical model.