

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ РОСТУ ПУХЛИНИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ Й ОПТИМАЛЬНЕ КЕРУВАННЯ ЛІКУВАННЯМ З УРАХУВАННЯМ ВПЛИВУ ГЛЮКОЗИ ТА ЕСТРОГЕНУ

М. Щербатий, А. Новоставський

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Університетська 1, Львів, 79007, Україна,
e-mail: mykhaylo.shcherbatyy@lnu.edu.ua,
andrii.novostavskyi@lnu.edu.ua*

Розглянуто математичну модель росту пухлини молочної залози з урахуванням впливу глюкози й естрогену на взаємодію нормальних, пухлинних та імунних клітин. Модель зображена у вигляді задачі Коші для системи звичайних диференціальних рівнянь і описує динаміку концентрації естрогену, процеси трансформації нормальних клітин у злоякісні під впливом метаболічних чинників.

Доведено невід'ємність і обмеженість розв'язків, що підтверджує біологічну коректність моделі. Отримано аналітичні вирази для точок рівноваги та проведено їхнє дослідження на стійкість шляхом лінеаризації системи в околі точок рівноваги й аналізу власних чисел матриці Якобі. Для заданих значень параметрів визначено типи рівноважних станів та їхні властивості.

Чисельні експерименти підтвердили, що підвищення рівнів глюкози та естрогену стимулює ріст пухлинних клітин і пригнічує імунну відповідь. У зв'язку з цим сформульовано задачу оптимального керування, в якій керуючі впливи спрямовані на регулювання рівнів глюкози й естрогену шляхом їх інгібування та блокування, відповідно, з метою мінімізації пухлинного навантаження з урахуванням вартості терапії. Критерій оптимізації враховує концентрацію пухлинних клітин і витрати на терапевтичні впливи, що дає змогу встановити компроміс між ефективністю лікування та інтенсивністю втручання. Для розв'язання задачі застосовано принцип максимуму Понтрягіна. Отримані результати демонструють, що оптимальні стратегії керування, засновані на інгібуванні глюкози та блокуванні естрогену, забезпечують ефективне зниження пухлинної популяції зі збереженням нормальних та імунних клітин.

Ключові слова: математична модель пухлинного росту, рак молочної залози, глюкоза, естроген, точки рівноваги, стійкість, оптимальне керування, принцип максимуму Понтрягіна.

1. ВСТУП

Рак молочної залози – найпоширеніше онкологічне захворювання серед жінок у світі, та в Україні. За даними IARC GLOBOCAN 2022, оприлюдненими у 2024 році, в Україні було зареєстровано понад 18 тисяч нових випадків цього захворювання [1]. Висока поширеність і смертність від раку молочної залози зумовлюють необхідність розробки нових підходів до дослідження його динаміки та лікування.

У цьому контексті математичне моделювання є потужним інструментом для аналізу складних біологічних процесів. Класичні роботи з моделювання пухлинного росту продемонстрували ефективність використання диференціальних рівнянь для опису динаміки клітинних популяцій [2–4]. Ці моделі дають змогу враховувати взаємодію пухлинних та імунних клітин, затримки у відповіді імунної системи та інші біологічні чинники, що робить їх цінним інструментом для теоретичних і прикладних досліджень.

Крім якісного аналізу, важливим напрямом є оптимізація терапевтичних стратегій. Використання методів оптимального керування дає змогу визначати ефективні режими лікування з урахуванням обмежень на дозування препаратів і мінімізації побічних ефектів [5, 6]. Підтверджено, що оптимізаційні підходи допомагають значно знизити пухлинне навантаження при збереженні нормальних та імунних клітин. У [7] проаналізовано, як поєднання математичних і клінічних знань може допомогти визначити оптимальні схеми лікування для пацієнтів з раковими захворюваннями.

Сучасні дослідження приділяють значну увагу ролі метаболічних і гормональних чинників у розвитку раку молочної залози. Підвищений рівень глюкози стимулює проліферацію пухлинних клітин [8, 9], тоді як естроген відіграє важливу роль у регуляції їх росту [10, 11]. Врахування цих чинників у математичних моделях дає змогу точніше описати реальні біологічні процеси та підвищує адекватність прогнозів. У [6, 12, 13] продемонстровано ефективність комбінованого аналізу динаміки клітин та оптимального керування лікуванням.

Мета нашої праці дослідити динаміку росту раку молочної залози з урахуванням одночасного впливу глюкози та естрогену на процес перебігу захворювання. На основі відповідної математичної моделі проводиться аналіз рівноважних станів та їхньої стійкості, а також формулюється і розв'язується задача оптимального керування, спрямована на зменшення пухлинного навантаження та збільшення чисельності нормальних і імунних клітин. Отримані результати можуть бути використані для подальшого розвитку персоналізованих стратегій лікування.

2. МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ РОСТУ ПУХЛИНИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З УРАХУВАННЯМ ВПЛИВУ ГЛЮКОЗИ ТА ЕСТРОГЕНУ

У цьому дослідженні розглянуто модифіковану математичну модель, що ґрунтується на працях [8–10] з урахуванням впливу глюкози та естрогену. Модель описує динаміку росту клітинної популяції при раку молочної залози та інтегрує взаємодію чотирьох ключових компонентів: нормальних клітин грудної залози $N(t)$, пухлинних клітин $T(t)$, імунних клітин $M(t)$ та гормону естрогену $E(t)$. Особливостями моделі є врахування негативного впливу надлишкової глюкози та естрогену на імунну відповідь і прогресування пухлини, а також механізм перетворення нормальних клітин у злоякісні.

Далі детально розглянемо отримання рівнянь моделі, що описують динаміку кожного компонента системи.

Ріст здорових клітин молочної залози моделюється логістичним законом з урахуванням обмеженого простору

$$\frac{dN}{dt} = N(\alpha_1 - \mu_1 N - \varphi_1 T) - e_1 N E,$$

де α_1 – швидкість росту нормальних клітин; μ_1 – швидкість природної смертності нормальних клітин; φ_1 – коефіцієнт втрат нормальних клітин унаслідок конкуренції з пухлинними клітинами; e_1 – швидкість пошкодження та трансформації нормальних клітин унаслідок дії естрогену.

Пухлинні клітини характеризуються швидкою проліферацією та здатністю пригнічувати інші типи клітин. Їхня динаміка описується рівнянням

$$\frac{dT}{dt} = T(\alpha_2 - \mu_2 T) + gT - \gamma_1 M T + e_2 N E,$$

де α_2 – швидкість росту пухлинних клітин; μ_2 – швидкість природної смертності пухлинних клітин; g – коефіцієнт посилення росту пухлинних клітин під впливом глюкози; γ_1 – коефіцієнт ефективності імунних клітин у боротьбі з пухлинними клітинами; e_2 – ефективна швидкість переходу пошкоджених клітин у пухлинні з урахуванням протипухлинної імунної відповіді.

Імунна система відіграє важливу роль у пригніченні пухлини, однак її функціонування залежить від рівня глюкози та гормонального фону

$$\frac{dM}{dt} = s + \frac{\rho MT}{\omega + T} - \gamma_2 MT - gM - \mu_3 M - e_3 ME.$$

Тут s – швидкість утворення імунних клітин; ρ – коефіцієнт активації імунної відповіді під впливом пухлинних клітин; ω – параметр насичення імунної відповіді; γ_2 – коефіцієнт втрат імунних клітин унаслідок взаємодії з пухлинними клітинами; g – коефіцієнт пригнічення імунної функції під впливом глюкози; μ_3 – швидкість природної смертності імунних клітин; e_3 – коефіцієнт пригнічення імунної відповіді під дією естрогену.

Естроген – гормон, що регулює розвиток грудної тканини, але у надлишку може провокувати розвиток пухлинних процесів. Зміна в часі його концентрації задається рівнянням

$$\frac{dE}{dt} = \Pi - \theta E,$$

де Π – швидкість надходження естрогену; θ – швидкість його природного виведення з організму.

Повна система рівнянь з урахуванням глюкози та естрогену набула вигляду

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = N(\alpha_1 - \mu_1 N - \varphi_1 T) - e_1 NE, \\ \frac{dT}{dt} = T(\alpha_2 - \mu_2 T) + gT - \gamma_1 MT + e_2 NE, \\ \frac{dM}{dt} = s + \frac{\rho MT}{\omega + T} - \gamma_2 MT - gM - \mu_3 M - e_3 ME, \\ \frac{dE}{dt} = \Pi - \theta E. \end{cases} \quad (1)$$

Система рівнянь (1) розглядається на часовому інтервалі $[t_0, t_f] = [0, t_f]$ і в початковий момент часу доповнюється початковими умовами

$$N(0) = N_0, \quad T(0) = T_0, \quad M(0) = M_0, \quad E(0) = E_0.$$

З огляду на біологічний зміст моделі її параметри та початкові умови є невід’ємними.

3. ЯКІСНИЙ АНАЛІЗ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ

У цьому розділі доведено існування та невід’ємність розв’язків моделі (1). Отримано аналітичні вирази для точок рівноваги (стаціонарних точок) різних типів. Стійкість цих точок досліджується шляхом лінеаризації системи й аналізу матриці Якобі [14], [15] з подальшою чисельною перевіркою результатів.

3.1. НЕВІД'ЄМНІСТЬ ТА ОБМЕЖЕНІСТЬ РОЗВ'ЯЗКІВ

Доведемо, що розв'язки моделі (1) є невід'ємними й обмеженими, що забезпечує її біологічну коректність.

Теорема 1. *Моделі (1) має єдиний розв'язок, який залишається в додатній та обмеженій області $\Omega \subset \mathbb{R}_+^4$ для всіх $t \geq 0$.*

Доведення. Права частина системи (1) є неперервно диференційованою, тому за теоремою існування та єдиності розв'язок існує і єдиний для всіх $t \geq 0$ [14].

Невід'ємність. Спочатку доведемо, що $E(t) \geq 0$. Частковий розв'язок, який задовольняє відповідну початкову умову, можна подати в аналітичному вигляді

$$E(t) = \frac{\Pi}{\theta} (1 - e^{-\theta t}) + E_0 e^{-\theta t}.$$

Звідси випливає, невід'ємність $E(t)$ для всіх $t \geq 0$.

Продемонструємо невід'ємність розв'язку $N(t)$. Припустимо, що існує момент часу в який функція $N(t)$ набуває від'ємного значення

$$r_0 = \inf\{t > 0: N(t) < 0\}.$$

Тоді $N(r_0) = 0$ і функція $N(t)$ переходить з додатного значення через нуль і стає від'ємною. Звідси випливає, що

$$\left. \frac{dN}{dt} \right|_{t=r_0} < 0.$$

З першого рівняння системи (1) маємо

$$\left. \frac{dN}{dt} \right|_{t=r_0} = N(r_0)(\alpha_1 - \mu_1 N(r_0) - \varphi_1 T(r_0)) - e_1 N(r_0) E(r_0) = 0,$$

що є суперечністю. Отже, $N(t) \geq 0$ для всіх $t \geq 0$.

З врахуванням невід'ємності $N(t)$, $E(t)$, аналогічно як для $N(t)$ послідовно доводиться невід'ємність $T(t)$ і $M(t)$. У підсумку отримуємо, що

$$N(t), T(t), M(t), E(t) \geq 0 \quad \text{для всіх } t \geq 0.$$

Обмеженість. З огляду на обмеженість ресурсів системи існує стала $V > 0$ така, що

$$N(t) + T(t) + M(t) + E(t) \leq V.$$

Тоді, враховуючи невід'ємність компонент, кожна з функцій $N(t)$, $T(t)$, $M(t)$ та $E(t)$ є обмеженою зверху при $t \geq 0$.

Отже, розв'язок системи (1) залишається в області $\Omega \subset \mathbb{R}_+^4$ для всіх $t \geq 0$. $\square$

3.2. ТОЧКИ РІВНОВАГИ

Щоб знайти точки рівноваги $\xi^* = (N^*, T^*, M^*, E^*)$ для математичної моделі (1), необхідно розв'язати систему рівнянь, що виникає у разі занулення всіх похідних, тобто прирівняти праві частини рівнянь до нуля [14]

$$\frac{dN}{dt} = \frac{dT}{dt} = \frac{dM}{dt} = \frac{dE}{dt} = 0.$$

Отже, маємо таку систему алгебричних рівнянь для знаходження точок рівноваги

$$\begin{cases} N(\alpha_1 - \mu_1 N - \varphi_1 T) - e_1 NE = 0, \\ T(\alpha_2 - \mu_2 T) + gT - \gamma_1 MT + e_2 NE = 0, \\ s + \frac{\rho MT}{\omega + T} - \gamma_2 MT - gM - \mu_3 M - e_3 ME = 0, \\ \Pi - \theta E = 0. \end{cases} \quad (2)$$

З останнього рівняння системи (2) безпосередньо отримуємо

$$E^* = \frac{\Pi}{\theta}, \quad \Pi > 0, \quad \theta > 0. \quad (3)$$

Підставляючи це значення у перші три рівняння, одержуємо зменшену систему для змінних N, T, M . На підставі аналізу можна виділити кілька типів точок рівноваги (стаціонарних точок).

Тривіальна точка рівноваги (стан вимирання). У випадку тривіальної точки рівноваги $N^* = 0, T^* = 0, M^* > 0, E^* > 0$. З третього рівняння отримуємо

$$s - M(g + \mu_3 + e_3 E^*) = 0.$$

З цієї рівності знаходимо

$$M^* = \frac{s}{g + \mu_3 + e_3 E^*}.$$

Отже, тривіальна точка рівноваги має вигляд

$$\xi_d = \left(0, 0, \frac{s}{g + \mu_3 + e_3 E^*}, E^* \right).$$

Цей стан характеризується відсутністю нормальних і пухлинних клітин.

Точка рівноваги без нормальних клітин. Розглянемо стан системи, в якому

$$N^* = 0, \quad T^* > 0, \quad M^* > 0, \quad E^* > 0.$$

Тоді система рівнянь для стаціонарного стану зводиться до вигляду

$$\begin{cases} T^*(\alpha_2 - \mu_2 T^* + g - \gamma_1 M^*) = 0, \\ s + \frac{\rho M^* T^*}{\omega + T^*} - M^*(\gamma_2 T^* + g + \mu_3 + e_3 E^*) = 0. \end{cases} \quad (4)$$

Оскільки $T^* > 0$, то з першого рівняння отримуємо

$$\alpha_2 - \mu_2 T^* + g - \gamma_1 M^* = 0.$$

Виразимо з нього T^*

$$T^* = \frac{\alpha_2 + g - \gamma_1 M^*}{\mu_2}. \quad (5)$$

Підставляючи цей вираз у друге рівняння системи (4), отримуємо нелінійне рівняння стосовно M^*

$$s + \frac{\rho M^* T^*}{\omega + T^*} - M^* (\gamma_2 T^* + g + \mu_3 + e_3 E^*) = 0. \quad (6)$$

У загальному випадку складно знайти аналітичний розв'язок рівняння (6). Тому для конкретних значень параметрів моделі значення M^* визначається чисельно, після чого обчислюється T^* згідно з (5). Для чисельного розв'язування рівняння (6) можна використати функції `vpasolve` (MATLAB) або `nsolve` (Python, бібліотека `sympy`).

Отже, точка рівноваги без нормальних клітин має вигляд

$$\xi_t = (N^*, T^*, M^*, E^*) = (0, T^*, M^*, E^*).$$

З біологічного погляду така рівновага відповідає ситуації, коли нормальні клітини повністю витіснені пухлинними.

Співіснуюча точка рівноваги. Розглянемо стаціонарний стан, у якому всі компоненти системи додатні

$$N^* > 0, \quad T^* > 0, \quad M^* > 0, \quad E^* > 0.$$

З першого рівняння системи (2) маємо

$$N^* = \frac{\alpha_1 - \varphi_1 T^* - e_1 E^*}{\mu_1}. \quad (7)$$

З другого рівняння знаходимо вираз для M^* через T^*

$$M^* = \frac{T^* (\alpha_2 - \mu_2 T^* + g) + e_2 N^* E^*}{\gamma_1 T^*}. \quad (8)$$

Підставляючи вираз для N^* у (8), отримуємо

$$M^*(T^*) = \frac{T^* (\alpha_2 - \mu_2 T^* + g) + \frac{e_2 E^*}{\mu_1} (\alpha_1 - \varphi_1 T^* - e_1 E^*)}{\gamma_1 T^*}.$$

Підставимо отриманий вираз $M^*(T^*)$ у третє рівняння

$$s + \frac{\rho T^*}{\omega + T^*} M^*(T^*) - (\gamma_2 T^* + g + \mu_3 + e_3 E^*) M^*(T^*) = 0. \quad (9)$$

Отже, отримуємо одне нелінійне рівняння (9) стосовно T^* . Рівняння (9) визначає стаціонарне значення T^* і, зазвичай, розв'язується чисельно для заданих значень параметрів моделі.

Після знаходження T^* інші компоненти рівноваги обчислюються за формулами (3), (7), (8).

Отже, співіснуюча точка рівноваги $\xi_c = (N^*, T^*, M^*, E^*)$ визначається на підставі послідовності наведених вище обчислень та відповідає стану, в якому всі популяції наявні одночасно,

3.3. СТІЙКІСТЬ ТОЧОК РІВНОВАГИ

Для аналізу стійкості точок рівноваги система диференціальних рівнянь (1) лінеаризується в околі кожної точки рівноваги. Обчислюються часткові похідні від правої частини кожного рівняння системи за всіма змінними, що дає змогу побудувати матрицю Якобі. Для системи (1) матриця Якобі в точці $\xi = (N, T, M, E)$ має вигляд

$$J(\xi) = \begin{pmatrix} \alpha_1 - 2\mu_1 N - \varphi_1 T - e_1 E & -\varphi_1 N & 0 & -e_1 N \\ e_2 E & \alpha_2 - 2\mu_2 T - \gamma_1 M + g & -\gamma_1 T & e_2 N \\ 0 & \frac{\rho M \omega}{(\omega + T)^2} - \gamma_2 M & \frac{\rho T}{\omega + T} - \gamma_2 T - g - \mu_3 - e_3 E - e_3 M \\ 0 & 0 & 0 & -\theta \end{pmatrix}$$

Для кожної точки рівноваги $\xi^* = (N^*, T^*, M^*, E^*)$ обчислюються власні числа матриці Якобі. На основі цих власних чисел робляться висновки про стійкість розв'язків в околі цієї точки рівноваги. Розв'язок лінеаризованої системи є стійким за Ляпуновим, якщо всі власні числа матриці Якобі мають недодатні дійсні частини; у випадку, якщо всі вони від'ємні, то розв'язок буде асимптотично стійким, а якщо хоча б одне з власних чисел додатне – нестійким [14], [15].

У наступному розділі для конкретних значень параметрів моделі знайдено точки рівноваги та проведено числовий аналіз їхньої стійкості на основі власних чисел матриці Якобі.

4. ЧИСЕЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ

У цьому розділі наведено результати чисельного дослідження динаміки концентрацій нормальних клітин N , пухлинних клітин T , імунних клітин M і рівня естрогену E . Концентрації клітинних популяцій визначено як кількість клітин на одиницю маси ураженої тканини, тоді як концентрацію естрогену – як масу речовини на одиницю об'єму біологічної рідини.

Чисельні експерименти спрямовано на аналіз часової еволюції системи, дослідження стійкості стаціонарних станів та оцінку впливу глюкози на динаміку клітинних популяцій. На зображених нижче графіках по вертикальній осі відкладено концентрації компонентів системи, а по горизонтальній – час t (у добах). Усі обчислення проводили на часовому інтервалі тривалістю $t_f = 25$ діб.

Для чисельного розв'язання системи звичайних диференціальних рівнянь використано метод Рунге–Кутти четвертого порядку [16, 17], реалізований мовою програмування Python.

4.1. ЧИСЕЛЬНА РЕАЛІЗАЦІЯ ТА АНАЛІЗ БАЗОВОЇ ДИНАМІКИ

Числові значення параметрів моделі (1) обрано на підставі досліджень, наведених у [8–12]. Значення параметрів, використаних у симуляціях, задано такими:

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 0.7, & \alpha_2 &= 0.9, & \mu_1 &= 0.3, & \mu_2 &= 0.7, \\ \gamma_1 &= 0.4, & \gamma_2 &= 0.29, & s &= 0.4, & \rho &= 0.3, \\ \omega &= 0.3, & g &= 0.3, & \mu_3 &= 0.5, & \Pi &= 0.1, \\ \theta &= 1, & e_1 &= 0.1, & e_2 &= 0.2, & e_3 &= 0.1. \end{aligned}$$

Початкові значення концентрацій клітин та рівня естрогену становлять

$$N(0) = 1.0, \quad T(0) = 0.001, \quad M(0) = 1.2, \quad E(0) = 0.5.$$

На рис. 1 зображено часову динаміку концентрацій клітин та естрогену для двох значень параметра швидкості руйнування здорових клітин пухлинними: $\varphi_1 = 0.8$ та $\varphi_1 = 0.3$.

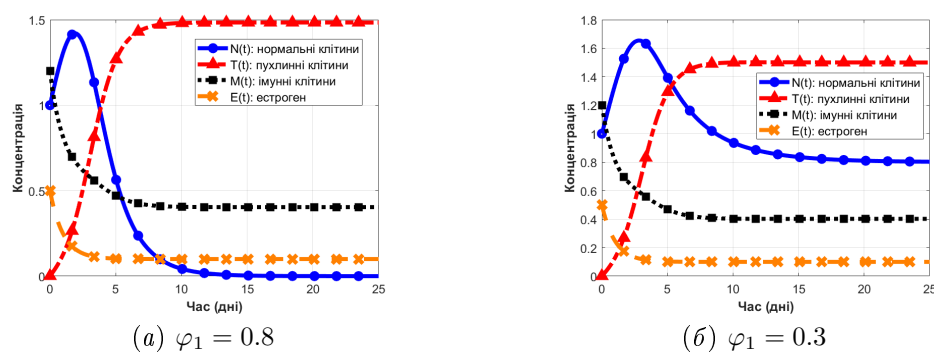


Рис. 1. Динаміка концентрацій N , T , M та E для різних значень параметра φ_1

Як показано на рис. 1,а, при $\varphi_1 = 0.8$ значення всіх компонент з плином часу стабілізуються, при цьому нормальні клітини вимирають. Така поведінка характерна для точки рівноваги без нормальних клітин. Згідно з рис. 1,б, для $\varphi_1 = 0.3$ система демонструє поведінку, характерну для співіснуючої точки рівноваги (значення всіх компонент відмінні від нуля). Як і в попередньому випадку, з часом рівень кожного типу клітин і естрогену прямує до певного стаціонарного значення. Така поведінка розв'язків у обох випадках характерна для стійкого вузла.

4.2. ЧИСЕЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТОЧОК РІВНОВАГИ ТА ЇХНЯ СТІЙКІСТЬ

Після підстановки числових значень параметрів точки рівноваги визначаються як розв'язки системи алгебричних рівнянь, отриманої прирівнюванням правих частин для математичної моделі (1) до нуля. Для чисельного знаходження розв'язків використано функцію `vpasolve` пакета MATLAB.

Знайдемо точки рівноваги системи (1) та проведемо їхній якісний аналіз для двох різних значень параметра швидкості руйнування здорових клітин пухлинними клітинами: $\varphi_1 = 0.8$ та $\varphi_1 = 0.3$.

Значення параметра швидкості руйнування здорових клітин пухлинними клітинами: $\varphi_1 = 0.8$. У цьому випадку отримано дві точки рівноваги з невід'ємними координатами.

Одна з точок рівноваги має координати

$$N^* = 0, \quad T^* = 1.4836, \quad M^* = 0.40376, \quad E^* = 0.1.$$

Матриця Якобі в цій точці та відповідні власні числа мають вигляд

$$J = \begin{pmatrix} -0.4969 & 0 & 0 & 0 \\ 0.0200 & -1.0385 & -0.5934 & 0 \\ 0 & -0.1057 & -0.9907 & -0.0404 \\ 0 & 0 & 0 & -1.0000 \end{pmatrix},$$

$$\lambda_1 = -0.7630, \quad \lambda_2 = -1.2661, \quad \lambda_3 = -0.4969, \quad \lambda_4 = -1.0000.$$

Оскільки всі власні числа є дійсними та від'ємними, то ця точка рівноваги є асимптотично стійкою. Вона відповідає виродженому стаціонарному стану системи, що характеризується відсутністю популяції нормальних клітин. Це узгоджується з результатами чисельного моделювання (рис. 1,а), де розв'язки системи з часом прямують до відповідного стаціонарного стану.

Інша точка рівноваги

$$N^* = 0, \quad T^* = 0, \quad M^* = 0.49383, \quad E^* = 0.1$$

є нестійкою. Для цієї точки спектр матриці Якобі містить додатні власні значення, що зумовлює її нестійкість.

Значення параметра швидкості руйнування здорових клітин пухлинними клітинами: $\varphi_1 = 0.3$. У цьому випадку отримано три точки рівноваги з невід'ємними координатами.

Проаналізуємо на стійкість таку точку рівноваги:

$$N^* = 0.8002, \quad T^* = 1.4998, \quad M^* = 0.40203, \quad E^* = 0.1.$$

Для дослідження її стійкості обчислимо матрицю Якобі в цій точці

$$J = \begin{pmatrix} -0.2401 & -0.2401 & 0 & -0.0800 \\ 0.0200 & -1.0605 & -0.5999 & 0.1600 \\ 0 & -0.1054 & -0.9949 & -0.0402 \\ 0 & 0 & 0 & -1.0000 \end{pmatrix}.$$

Знаходимо власні числа цієї матриці

$$\lambda_1 = -0.2466, \quad \lambda_2 = -1.2787, \quad \lambda_3 = -0.7701, \quad \lambda_4 = -1.0000.$$

Усі власні числа мають від'ємні дійсні частини, що свідчить про асимптотичну стійкість цієї точки рівноваги. Вона відповідає стаціонарному режиму співіснування всіх компонент системи. Це підтверджується результатами чисельного моделювання (рис. 1,б), де траєкторії розв'язків прямують до відповідних стаціонарних значень.

Інші точки рівноваги

$$N^* = 0, \quad T^* = 1.4836, \quad M^* = 0.40376, \quad E^* = 0.1,$$

$$N^* = 0, \quad T^* = 0, \quad M^* = 0.49383, \quad E^* = 0.1$$

є нестійкими. Для кожної з цих точок спектр матриці Якобі містить додатні власні значення, що зумовлює їхню нестійкість.

4.3. Вплив глюкози на динаміку клітинних популяцій

Один із важливих чинників, що впливає на розвиток пухлинного процесу, є рівень глюкози в організмі. У межах запропонованої моделі цей вплив враховується через параметр g , який описує інтенсивність постійного надходження глюкози. Зміна цього параметра дає змогу дослідити, як метаболічні умови середовища впливають на взаємодію між нормальними, пухлинними й імунними клітинами.

На рис. 2 зображено динаміку концентрацій нормальних (N), пухлинних (T) та імунних (M) клітин для різної інтенсивності надходження глюкози в організм. Усі числові значення параметрів моделі, за винятком параметра g , який варіювався в ході чисельного експерименту, наведено вище в підпункті 4.1. Значення параметра φ_1 вибрано таким, що дорівнює 0.3 ($\varphi_1 = 0.3$) і відповідає співіснуючій точці рівноваги (значення всіх компонент відмінні від нуля). Ця стаціонарна точка є асимптотично стійкою.

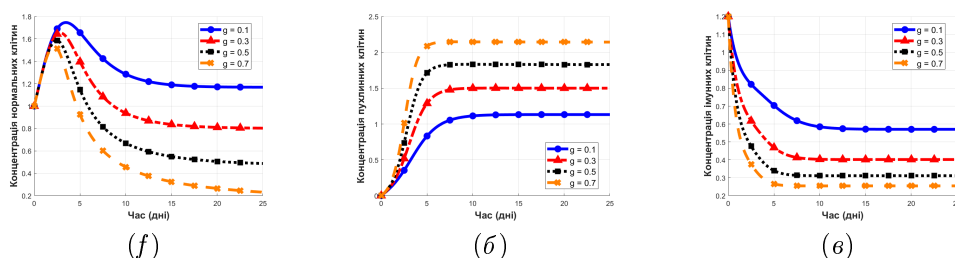


Рис. 2. Динаміка концентрацій нормальних (а), пухлинних (б) та імунних (в) клітин для різної інтенсивності постійного надходження глюкози в організм

Чисельні експерименти підтвердили, що зі зростанням рівня глюкози в організмі відбувається суттєва активація росту пухлинних клітин. Як видно з рис. 2, підвищене надходження глюкози створює сприятливі умови для розвитку раку молочної залози, водночас знижуючи ефективність природних механізмів контролю проліферації злоякісних клітин.

Крім того, зі збільшенням інтенсивності глюкозного потоку спостерігається пригнічення активності імунних клітин і зменшення кількості нормальних клітин. Це свідчить про загальне послаблення захисних функцій організму та порушення балансу між клітинними популяціями, що сприяє прогресуванню пухлинного процесу.

5. ЗАДАЧА ОПТИМАЛЬНОГО КЕРУВАННЯ ЛІКУВАННЯМ

У цьому розділі сформульовано задачу оптимального керування дозуванням препаратів, які зменшують вплив глюкози та естрогену на розвиток пухлини. Наведено необхідні умови оптимальності на підставі принципу максимуму Понтрягіна та описано чисельну процедуру знаходження оптимальних керувань [18], [19].

5.1. ФОРМУЛЮВАННЯ ЗАДАЧІ ОПТИМАЛЬНОГО КЕРУВАННЯ

На основі чисельного моделювання з'ясовано, що стримування росту пухлинних клітин досягається завдяки обмеженню доступності глюкози та пригніченню дії естрогену. Тому вводяться керування $u_1(t)$ та $u_2(t)$, $t \in [t_0, t_f]$, де t_f – фіксований момент часу, які задовольняють обмеження

$$0 \leq u_1(t) \leq 1, \quad 0 \leq u_2(t) \leq 1. \quad (10)$$

Тут $u_1(t)$ – інтенсивність інгібування глюкози; $u_2(t)$ – ступінь блокади естрогену.

З урахуванням керувань система (1) набуває вигляду

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = N(\alpha_1 - \mu_1 N - \varphi_1 T) - (1 - u_2(t))e_1 N E, \\ \frac{dT}{dt} = T(\alpha_2 - \mu_2 T) + (1 - u_1(t))gT - \gamma_1 M T + (1 - u_2(t))e_2 N E, \\ \frac{dM}{dt} = s + \frac{\rho M T}{\omega + T} - \gamma_2 M T - (1 - u_1(t))gM - \mu_3 M - (1 - u_2(t))e_3 M E, \\ \frac{dE}{dt} = (1 - u_2(t))\Pi - \theta E. \end{cases} \quad (11)$$

Початкові умови мають вигляд

$$N(0) = N_0, \quad T(0) = T_0, \quad M(0) = M_0, \quad E(0) = E_0. \quad (12)$$

Мета керування – мінімізація пухлинного навантаження з урахуванням витрат на терапію протягом заданого проміжку часу $[0, t_f]$. Критерій оптимізації задається у вигляді

$$J(u_1, u_2) = \int_0^{t_f} (AT^2(t) + Bu_1^2(t) + Cu_2^2(t)) dt, \quad (13)$$

де $A, B, C > 0$ – вагові коефіцієнти.

Коефіцієнт A визначає відносну важливість мінімізації популяції пухлинних клітин, тоді як коефіцієнти B та C характеризують “вартість” відповідних терапевтичних заходів: інгібування глюкози та блокування естрогену. Змінюючи значення цих коефіцієнтів, можна визначити баланс між ефективністю лікування та інтенсивністю терапії. Квадратична залежність від змінних керування у функціоналі дає змогу штрафувати високі рівні дозування та забезпечує опуклість функціонала, що є важливим для гарантування єдиності оптимального розв’язку.

Задача оптимального керування полягає у визначенні стратегій $u_1^*(t)$ та $u_2^*(t)$, що забезпечують мінімізацію функціонала (13) за обмежень (10) для системи, що описується задачею Коші (11)–(12).

5.2. НЕОБХІДНІ УМОВИ ОПТИМАЛЬНОСТІ (ПРИНЦИП МАКСИМУМУ ПОНТРЯГІНА)

Введемо спряжені змінні $\lambda_1(t)$, $\lambda_2(t)$, $\lambda_3(t)$, $\lambda_4(t)$, які відповідають основним змінним $N(t)$, $T(t)$, $M(t)$, $E(t)$.

Гамільтоніан задачі подамо у вигляді [18]

$$H = -AT^2 - Bu_1^2 - Cu_2^2 + \lambda_1 \frac{dN}{dt} + \lambda_2 \frac{dT}{dt} + \lambda_3 \frac{dM}{dt} + \lambda_4 \frac{dE}{dt}. \quad (14)$$

Спряжена система визначається рівняннями

$$\frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial N}, \quad \frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial T}, \quad \frac{d\lambda_3}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial M}, \quad \frac{d\lambda_4}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial E}. \quad (15)$$

Після обчислення відповідних частинних похідних у (15) отримуємо спряжену систему диференціальних рівнянь

$$\begin{cases} \frac{d\lambda_1}{dt} = \lambda_1 (2\mu_1 N - \alpha_1 + \varphi_1 T + (1 - u_2)e_1 E) - \lambda_2(1 - u_2)e_2 E, \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = 2AT + \lambda_1 \varphi_1 N - \lambda_2 (\alpha_2 - 2\mu_2 T - \gamma_1 M + (1 - u_1)g) - \lambda_3 \left(\frac{\rho M \omega}{(\omega + T)^2} - \gamma_2 M \right), \\ \frac{d\lambda_3}{dt} = \lambda_2 \gamma_1 T - \lambda_3 \left(\frac{\rho T}{\omega + T} - \gamma_2 T - (1 - u_1)g - \mu_3 - (1 - u_2)e_3 E \right), \\ \frac{d\lambda_4}{dt} = \lambda_1(1 - u_2)e_1 N - \lambda_2(1 - u_2)e_2 N + \lambda_3(1 - u_2)e_3 M + \lambda_4 \theta. \end{cases}$$

з умовами трансверсальності

$$\lambda_i(t_f) = 0, \quad i = 1, 2, 3, 4.$$

З умови максимуму Гамільтоніана (14)

$$\frac{\partial H}{\partial u_1} = 0, \quad \frac{\partial H}{\partial u_2} = 0,$$

отримуємо вирази для оптимальних керувань

$$\begin{aligned} \hat{u}_1 &= -\frac{1}{2B} (\lambda_2 g T - \lambda_3 g M), \\ \hat{u}_2 &= -\frac{1}{2C} (-\lambda_1 e_1 N E + \lambda_2 e_2 N E - \lambda_3 e_3 M E + \lambda_4 \Pi). \end{aligned}$$

З урахуванням обмежень (10) оптимальні керування мають вигляд

$$u_i^*(t) = \min\{1, \max\{0, \hat{u}_i(t)\}\}, \quad i = 1, 2.$$

Для чисельного розв'язання двоточної крайової задачі, отриманої з принципу максимуму Понтрягіна, використано класичний метод прямо-зворотного інтегрування (forward-backward sweep method) [19]. На кожній ітерації виконується інтегрування системи стану вперед у часі та спряженої системи у зворотному напрямі з подальшим оновленням керувань. Для підвищення стійкості ітераційного процесу застосовано релаксацію, що є стандартним прийомом у чисельній реалізації такого методу. Ітераційний процес зупиняється у разі виконання критерію збіжності

$$\max \left(\|u_1^{(k+1)} - u_1^{(k)}\|_\infty, \|u_2^{(k+1)} - u_2^{(k)}\|_\infty \right) < \varepsilon,$$

де $\varepsilon > 0$ – задана точність.

5.3. РЕЗУЛЬТАТИ ОПТИМАЛЬНОГО КЕРУВАННЯ

Під час розв'язування задачі оптимального керування значення параметрів моделі та початкові умови обирали такими, як у підпункті 4.1. Параметр φ_1 прийнято таким, що дорівнює 0.3 і відповідає співіснуючій стаціонарній точці. Значення параметра g , який характеризує посилення росту пухлини під впливом глюкози, вибрали рівним $g = 0.3$.

Вагові коефіцієнти, що входять до функціонала оптимізації (13), обрали такими:

$$A = 1.0, \quad B = 0.4, \quad C = 0.4.$$

Початкові наближення для функцій керування обрані нульовими, що відповідає відсутності керування

$$u_1^{(0)}(t) = 0, \quad u_2^{(0)}(t) = 0, \quad t \in [t_0, t_f].$$

На рис. 3 показано динаміку оптимальних керувань, яка демонструє інтенсивність застосування терапевтичних впливів упродовж усього інтервалу лікування. На рис. 4 зображено динаміку концентрацій нормальних, пухлинних та імунних клітин за умов застосування оптимального керування. Як видно з рис. 4 та рис. 1, *b* використання керувань приводить до зниження пухлинного навантаження та покращення динаміки нормальних і імунних клітин.

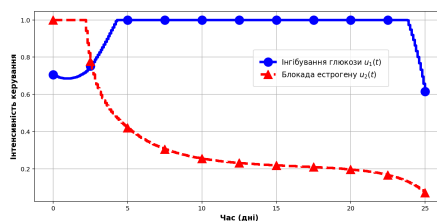


Рис. 3. Динаміка оптимальних керувань

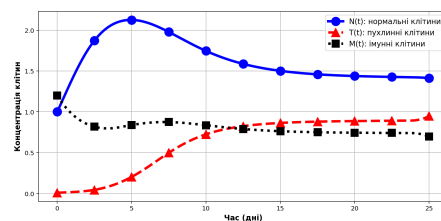


Рис. 4. Динаміка концентрацій клітин у разі оптимального керування

В результаті розв'язування задачі оптимального керування значення критерію оптимізації (13) зменшилось із 49.33 до 24.52, тобто приблизно на 50 % порівняно з початковим значенням.

Отже, результати чисельного розв'язування задачі оптимального керування продемонстрували, що запропонована стратегія лікування ефективна: вона забезпечує зменшення значення критерію оптимізації, істотне зниження пухлинного навантаження та поліпшення динаміки нормальних і імунних клітин. Це підтверджує доцільність використання комбінованого керування, спрямованого на пригнічення впливу глюкози та естрогену.

6. ВИСНОВКИ

Досліджено математичну модель росту пухлинних клітин із врахуванням впливу глюкози та естрогену. Модель описується системою звичайних диференціальних рівнянь, що відображає взаємодію між нормальними, пухлинними й імунними клітинами в динаміці.

Аналітичний аналіз охоплює знаходження точок рівноваги та дослідження їх стійкості. Чисельні дослідження були проведені для вивчення впливу параметрів на поведінку системи. Результати показали, що підвищення рівнів глюкози та естрогену сприяє росту пухлини, тоді як імунна відповідь пригнічується.

Окрема увага приділялася задачі оптимального керування, яка дає змогу підібрати лікувальну стратегію з урахуванням мінімізації кількості пухлинних клітин та вартості лікування. Було застосовано принцип максимуму Понтрягіна, який реалізовано у вигляді програмного коду на мові Python. Отримані результати продемонстрували, що оптимальне керування, яке передбачає пригнічення надходження глюкози та блокування дії естрогену, значно зменшує пухлинне навантаження та водночас зберігає нормальні та імунні клітини на прийнятному рівні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. International Agency for Research on Cancer. Ukraine fact sheet. Global Cancer Observatory: Cancer Today. – 2024. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://gco.iarc.fr/media/globocan/factsheets/populations/804-ukraine-fact-sheet.pdf>
2. Kuznetsov V. A. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis / V. A. Kuznetsov, I. A. Makalkin, M. A. Taylor, A. S. Perelson // *Bulletin of Mathematical Biology*. – 1994. – Vol. 56, № 2. – P. 295–321. – [Електронний ресурс]. – DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02460644>.
3. Bellomo N. On the foundations of cancer modelling: selected topics, speculations, and perspectives / N. Bellomo, N. K. Li, P. K. Maini // *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*. – 2008. – Vol. 18, № 4. – P. 593–646. – [Електронний ресурс]. – DOI: <https://doi.org/10.1142/S0218202508002796>.
4. Villasana M. A delay differential equation model for tumor growth / M. Villasana, A. Radunskaya // *Journal of Mathematical Biology*. – 2003. – Vol. 47. – P. 270–294. – [Електронний ресурс]. – DOI: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00285-003-0211-0>.
5. Das A. Stability analysis of a targeted chemotherapy-cancer model / A. Das, K. Dehingia, N. Ray, H. K. Sarmah // *Mathematical Modelling and Control*. – 2023. – Vol. 3, № 2. – P. 116–126. – [Електронний ресурс]. – DOI: <https://www.aimspress.com/article/doi/10.3934/mmc.2023011>.
6. Schättler H. Optimal Control for Mathematical Models of Cancer Therapies / H. Schättler, U. Ledzewicz // Springer. – 2015. – [Електронний ресурс]. – DOI: <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2972-6>.
7. Mathur D. Optimizing the future: how mathematical models inform treatment schedules for cancer / D. Mathur, E. Barnett, H. I. Scher, J. B. Xavier // *Trends Cancer*. – 2022. – Vol. 8, № 6. – P. 506–516. – [Електронний ресурс]. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tre-can.2022.02.005>.
8. Alblowy A. H. Role of Glucose Risk Factors on Human Breast Cancer: A Nonlinear Dynamical Model Evaluation / A. H. Alblowy, N. Maan, S. A. Alharbi. // *Mathematics*. – 2022. – Vol. 10, № 19. – 3640. – [Електронний ресурс]. – DOI: <https://www.mdpi.com/2227-7390/10/19/3640>.
9. Aamer Z. Evaluation of the Dynamics of Psychological Panic Factor, Glucose Risk and Estrogen Effects on Breast Cancer Model / Z. Aamer, S. Jawad, B. Batiha, A. H. Ali, F. Ghanim, A. A. Lupas // *Computation*. – 2024. – Vol. 12. – 160. – [Електронний ресурс]. – DOI: <https://doi.org/10.3390/computation12080160>.
10. Mufudza C. Assessing the Effects of Estrogen on the Dynamics of Breast Cancer / C. Mufudza, W. Sorofa, E. T. Chiyaka // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 473572. – [Електронний ресурс]. – DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2012/473572>.

11. Alnahdi A. S. Fractional-Order Mathematical Modeling of Breast Cancer: Comparing Adaptive Immune Responses and Estrogen Dynamics with Experimental Data / A. S. Alnahdi, M. Idrees // Int. J. Anal. Appl. – 2024. – Vol. 22. – 199. – [Електронний ресурс]. – DOI: <https://doi.org/10.28924/2291-8639-22-2024-199>.
12. Oke S. I. Optimal Control Analysis of a Mathematical Model for Breast Cancer / S. I. Oke, M. B. Matadi, S. S. Xulu // Math. Comput. Appl. – 2018. – Vol. 23 (2). – 21. – DOI: <https://doi.org/0.3390/mca23020021>.
13. Akil H. Mathematical Optimization of Breast Cancer Treatments: Analyzing Control Strategies for Hormone Therapy, Ketogenic Diet and Immunotherapy / H. Akil, N. I. Fatmi, K. Hattaf // J. Math. Comput. Sci. – 2025. – Vol. 15. – 9. – [Електронний ресурс]. – DOI: <https://doi.org/10.28919/jmcs/9420>.
14. Meiss J. D. Differential Dynamical Systems / J. D. Meiss. – Philadelphia: SIAM, 2007. – [Електронний ресурс]. DOI: <https://epubs.siam.org/doi/book/10.1137/1.9780898718232>.
15. Пічкур В. В. Теорія динамічних систем / В. В. Пічкур, О. В. Капустян, В. В. Собчук. – Луцьк: Вежа-Друк, 2020. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://mechmat.knu.ua/wp-content/uploads/2023/01/teoriia_dynamichnykh_system_kapustianov_pichkurvv_sobchukvv.pdf
16. Hairer E. Solving Ordinary Differential Equations I: Nonstiff Problems / E. Hairer, S. P. Nørsett, G. Wanner. – Berlin: Springer-Verlag, 1987. – [Електронний ресурс]. – DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-540-78862-1>.
17. Іванків К. С. Математичне моделювання біологічних та еколого-економічних процесів / К. С. Іванків, М. В. Щербатий. – Львів: Видавничий центр ЛНУ імені Івана Франка, 2005.
18. Pontryagin L. S. Mathematical Theory of Optimal Processes / L. S. Pontryagin. – Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 1987. – [Електронний ресурс]. – DOI: <https://doi.org/10.1201/9780203749319>.
19. Lenhart S. Optimal Control Applied to Biological Models / S. Lenhart, J. T. Workman. – Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2007. – [Електронний ресурс]. – DOI: <https://doi.org/10.1201/9781420011418>.

Стаття: надійшла до редколегії 18.02.2026

доопрацьована 04.03.2026

прийнята до друку 16.03.2026

MATHEMATICAL MODELING OF BREAST TUMOR GROWTH AND OPTIMAL CONTROL OF TREATMENT CONSIDERING THE EFFECTS OF GLUCOSE AND ESTROGEN

M. Shcherbatyy, A. Novostavskyi

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
1, Universytetska str., 79007, Lviv, Ukraine,
e-mail: mykhaylo.shcherbatyy@lnu.edu.ua,
andrii.novostavskyi@lnu.edu.ua*

This paper considers a mathematical model of breast cancer tumor growth that accounts for the influence of glucose and estrogen on the interaction between normal, tumor, and immune cells. The model is formulated as an initial value problem for a system of ordinary differential equations and describes the dynamics of estrogen concentration and the processes of normal cell transformation into malignant ones under the influence of metabolic factors.

The non-negativity and boundedness of the solutions are proven, confirming the biological consistency of the model. Analytical expressions for the equilibrium points are obtained, and their stability is investigated through the linearization of the system around each equilibrium point and the analysis of the eigenvalues of the Jacobian matrix. For given parameter values, the types of equilibrium states and their properties are determined.

Numerical experiments demonstrated that elevated levels of glucose and estrogen stimulate the growth of tumor cells and suppress the immune response. In this regard, an optimal control problem is formulated, where control actions are aimed at regulating glucose and estrogen levels through their inhibition and blockade, respectively, to minimize the tumor burden while considering the cost of therapy. The optimization criterion takes into account both tumor cell concentration and the cost of therapeutic interventions, allowing for a trade-off between treatment efficacy and intervention intensity. Pontryagin's Maximum Principle is applied to solve the problem. The results obtained demonstrate that optimal control strategies, based on glucose inhibition and estrogen blockade, provide an effective reduction in the tumor population while preserving normal and immune cells.

Key words: tumor growth model, breast cancer, glucose, estrogen, equilibrium points, stability, optimal control, Pontryagin maximum principle.