

Міністерство освіти та науки України  
Львівський національний університет  
імені Івана Франка

Факультет прикладної математики та інформатики  
Кафедра прикладної математики

Магістерська робота  
Оптимальне керування ростом ракової пухлини за  
допомогою медикаментозного лікування

Виконала: студентка групи ПМППМ-22

спеціальності

113 - прикладна математика

\_\_\_\_\_ Коваліско О.І.

Керівник \_\_\_\_\_ Щербатий М.В.

Рецензент \_\_\_\_\_

# Зміст

<b>Вступ</b>	<b>3</b>
<b>1 Математична модель росту солідної пухлини</b>	<b>5</b>
1.1. Опис моделі та її компоненти . . . . .	5
1.2. Аналіз взаємодії між компонентами . . . . .	7
<b>2 Аналіз динаміки росту пухлини</b>	<b>9</b>
2.1. Чисельне розв'язання моделі . . . . .	9
2.2. Аналіз стійкості розв'язку . . . . .	10
2.2.1. Аналіз рівноваги. . . . .	10
2.2.2. Аналіз стійкості . . . . .	12
2.3. Аналіз поведінки розв'язку при зміні параметрів моделі .	16
<b>3 Оптимальне керування ростом пухлини</b>	<b>20</b>
3.1. Постановка задачі оптимального керування . . . . .	20
3.2. Чисельне розв'язання задачі оптимального керування . .	22
<b>4 Аналіз результатів</b>	<b>24</b>
<b>Висновки</b>	<b>32</b>
<b>Список літератури</b>	<b>34</b>
<b>Додатки</b>	<b>35</b>

## Вступ

Раком називається група захворювань, що характеризуються неконтрольованим ростом і поширенням аномальних клітин в організмі.

Рак може виникнути в будь-якій частині тіла та поширюватися на інші ділянки, що ускладнює лікування. Захворюваність на рак зростає в усьому світі: за оцінками, у 2020 році було зареєстровано 19,3 мільйона нових випадків і 10 мільйонів смертей, пов'язаних із раком [1]. В Україні рак є серйозною проблемою охорони здоров'я: за оцінками, зареєстровано 150 000 нових випадків і 91 000 випадків, пов'язаних із раком смертей у 2020 р. Найпоширенішими онкологічними захворюваннями в Україні є рак легень, молочної залози та колоректальний рак [2]. Хоча існує кілька доступних варіантів лікування, враховуючи хірургічне втручання, променеву терапію та хімієтерапію, вони можуть мати ряд обмежень та побічні ефекти, які можуть вплинути на загальну якість життя пацієнтів [3]. Таким чином, існує постійна потреба в розробці більш ефективних та персоналізованих стратегій лікування, які можуть покращити результати лікування пацієнтів.

Теорія оптимального керування — це математичний підхід, який можна застосувати для розробки ефективних стратегій лікування раку. Цей підхід забезпечує кількісну основу для розробки оптимальних методів лікування, які можуть оптимізувати клінічні результати шляхом пошуку найкращих контрольних входних даних, таких як дозування ліків, враховуючи при цьому будь-які обмеження, такі як токсичність ліків

і загальний стан здоров'я пацієнта [4].

В рамках даної роботи досліджується проблема керування ростом ракової пухлини за допомогою медикаментозного лікування.

Метою цієї роботи є розробка оптимальної стратегії керування дозуванням медикаментозних препаратів з метою досягнення максимального зниження чисельності ракових клітин. Для досягнення цієї мети буде застосовано теорію оптимального керування та математичну модель росту солідної пухлини. В рамках роботи буде розроблено програму для дослідження динаміки росту пухлини та розв'язування задачі оптимального керування.

Ця робота може бути корисною для лікарів та медичних дослідників, що працюють у галузі онкології, а також для студентів та викладачів, які вивчають теорію оптимального керування та диференціальні рівняння.

## Розділ 1

# Математична модель росту солідної пухлини

### 1.1. Опис моделі та її компоненти

Розглянемо математичну модель солідної пухлини:

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = \mu_1 y_1 - \mu_1 y_1 y_3 - \gamma_1 y_1 y_3 - f_1(t) y_1; \\ \frac{dy_2}{dt} = \mu_2 y_2 (1 - y_2) - \mu_2 y_2 y_3 - \gamma_2 y_1 y_2 - \gamma_3 y_2 y_3; \\ \frac{dy_3}{dt} = (\gamma_2 y_1 y_2 + \gamma_1 y_1 y_3 + \gamma_3 y_2 y_3) (1 - y_3) - f_3(t) y_3. \end{cases} \quad (1.1)$$

Дана математична модель описує динаміку зміни відносної частки трьох типів клітин: ракових, здорових та відмерлих. Модель складається з трьох диференціальних рівнянь, які описують зміну відносної частки кожного типу клітин у часі. Позначимо відносну частку ракових клітин, здорових клітин та відмерлих клітин відповідно як  $y_1$ ,  $y_2$  та  $y_3$ .

Перше диференціальне рівняння описує зміну відносної частки ракових клітин у часі, де:

- $\frac{dy_1}{dt}$  – швидкість зміни відносної частки ракових клітин у часі;
- $\mu_1 y_1$  – швидкість поділу ракових клітин;
- $\mu_1 y_1 y_3$  – швидкість витіснення ракових клітин відмерлими кліти-

нами;

- $\gamma_1 y_1 y_3$  – швидкість інгібування ракових клітин відмерлими клітинами;
- $f_1(t) y_1$  - функція, що описує вплив зовнішніх факторів на відносну частку ракових клітин у часі.

Друге диференціальне рівняння описує зміну відносної частки здорових клітин у часі, де:

- $\frac{dy_2}{dt}$  - швидкість зміни відносної частки здорових клітин у часі;
- $\mu_2 y_2 (1 - y_2)$  – швидкість зміни відносної частки здорових клітин;
- $\mu_2 y_2 y_3$  – швидкість витіснення здорових клітин відмерлими;
- $\gamma_2 y_1 y_2$  – швидкість інгібування здорових клітин раковими;
- $\gamma_3 y_2 y_3$  – швидкість інгібування здорових клітин відмерлими.

Третє диференціальне рівняння описує зміну відносної частки відмерлих клітин у часі, де:

- Швидкість, з якою збільшується відносна частка відмерлих клітин пропорційна наступному:  
 $(\gamma_2 y_1 y_2 + \gamma_1 y_1 y_3 + \gamma_3 y_2 y_3) (1 - y_3)$  ;
- $(1 - y_3)$  - відображає те, що заповнення функціонального простору, який займають відмерлі клітини, відбувається за принципом: чим більше він наповнений, тим повільніше відбувається заповнення;

Варто зазначити, що в системі (1.1):

- $\mu_1, \mu_2, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$  – додатні константи, що характеризують швидкість реакцій;
- $f_1 = f_1(t)$  та  $f_3 = f_3(t)$  – невід’ємні функції, що описують надходження хімічних препаратів, що впливають на швидкість росту ракових клітин і на швидкість накопичення відмерлих.

## 1.2. Аналіз взаємодії між компонентами

Аналіз взаємодії між компонентами допомагає зрозуміти, як зміна однієї компоненти впливає на інші компоненти. У моделі росту солідної пухлини, ми можемо проаналізувати взаємодію між компонентами  $y_1$ ,  $y_2$  та  $y_3$ . Компоненти  $y_1$  та  $y_3$  взаємодіють через дві кількісні характеристики:  $\gamma_1$  та  $\gamma_3$ . Параметр  $\gamma_1$  відповідає за взаємодію між раковими та відмерлими клітинами, тоді як  $\gamma_3$  відповідає за вплив хімічного препарату на відносну частку відмерлих клітин. Якщо  $\gamma_1$  і  $\gamma_3$  зростають, то відносна частка відмерлих клітин збільшується, що може призвести до сповільнення росту солідної пухлини.

Компонент  $y_2$  взаємодіє з  $y_1$  та  $y_3$  через параметри  $\gamma_2$  та  $\gamma_3$ . Параметр  $\gamma_2$  відповідає за взаємодію між раковими та здоровими клітинами, тоді як  $\gamma_3$  відповідає за вплив хімічного препарату на відносну частку відмерлих клітин. Якщо  $\gamma_2$  зростає, то це може призвести до зниження відносної частки здорових клітин, що може знизити ефективність імунної системи в боротьбі з раковими клітинами. Крім того, якщо  $\gamma_3$  зростає, то це може зменшити відносну частку відмерлих клітин, що може спричинити прискорення росту солідної пухлини.

Компонент  $f_1(t)$  взаємодіє з  $y_1$  через параметр  $\mu_1$ , що відповідає за швидкість росту ракових клітин. Якщо  $f_1(t)$  зростає, то це може призвести до збільшення швидкості росту ракових клітин, що може прискорити

ріст солідної пухлини. Компонент  $f_3(t)$  взаємодіє з  $y_3$  через параметр  $\gamma_3$ , що відповідає за відносну частку відмерлих клітин. Якщо  $f_3(t)$  зростає, то це може призвести до збільшення відносної частки відмерлих клітин, що може спричинити сповільнення росту солідної пухлини. Загалом, аналіз взаємодії між компонентами моделі росту солідної пухлини дозволяє зрозуміти, як зміна одного параметра може вплинути на інші параметри, що допомагає зрозуміти механізм росту пухлини та розробляти стратегії лікування.

Як початкові умови момент часу  $t_0 = 0$  будемо розглядати:

$$\begin{aligned}y_1(t_0) &= y_{01}, \\y_2(t_0) &= 1, \\y_3(t_0) &= 0,\end{aligned}\tag{1.2}$$

де  $y_{01}$  – мала величина. Ці початкові умови означають, що в початковий момент часу в функціональному просторі здорових клітин (відмерлі клітини відсутні) виникає невелика відносна частка ракових клітин.



## Розділ 2

### Аналіз динаміки росту пухлини

#### 2.1. Чисельне розв'язання моделі

Для знаходження розв'язку системи диференціальних рівнянь (1.1) використано середовище MATLAB. Зокрема, застосовано вбудовану функцію `ode45` [5]. Функція `ode45` використовує методи Рунге-Кутта 4-го та 5-го порядків точності. Один із можливих форматів виклику даної функції представлено нижче:

$$[t, y] = \text{ode45}(@\text{odefunc}, \text{tspan}, y_0) \quad (2.1)$$

Для системи диференціальних рівнянь (1.1)  $t, y$  - вектори, що містять значення змінних відповідно до часу  $t$ ,  $\text{tspan}$  - це вектор, що позначає часовий проміжок,  $y_0$  - вектор початкових значень змінних  $y_1, y_2, y_3$ , а функція  $\text{odefunc}$  - це функція, що описує систему диференціальних (1.1). Для побудови графіків, що описують динаміку росту солідної пухлини було використано вбудовану функцію математичного пакета MATLAB `plot`.

Програмну реалізацію чисельного розв'язку системи диференціальних рівнянь (1.1) див. Додаток 1.

Графік динаміки росту ракової пухлини з початковими умовами (1.2),

де  $y_0 = 0.01$ , а також значеннями констант:  $\mu_1 = 0.7$ ,  $\mu_2 = 0.7$ ,  $\gamma_1 = 0.4$ ,  $\gamma_2 = 0.5$ ,  $\gamma_3 = 0.1$  при  $f_1 = 0$  та  $f_3 = 0$  наведено на Рис.2.1.

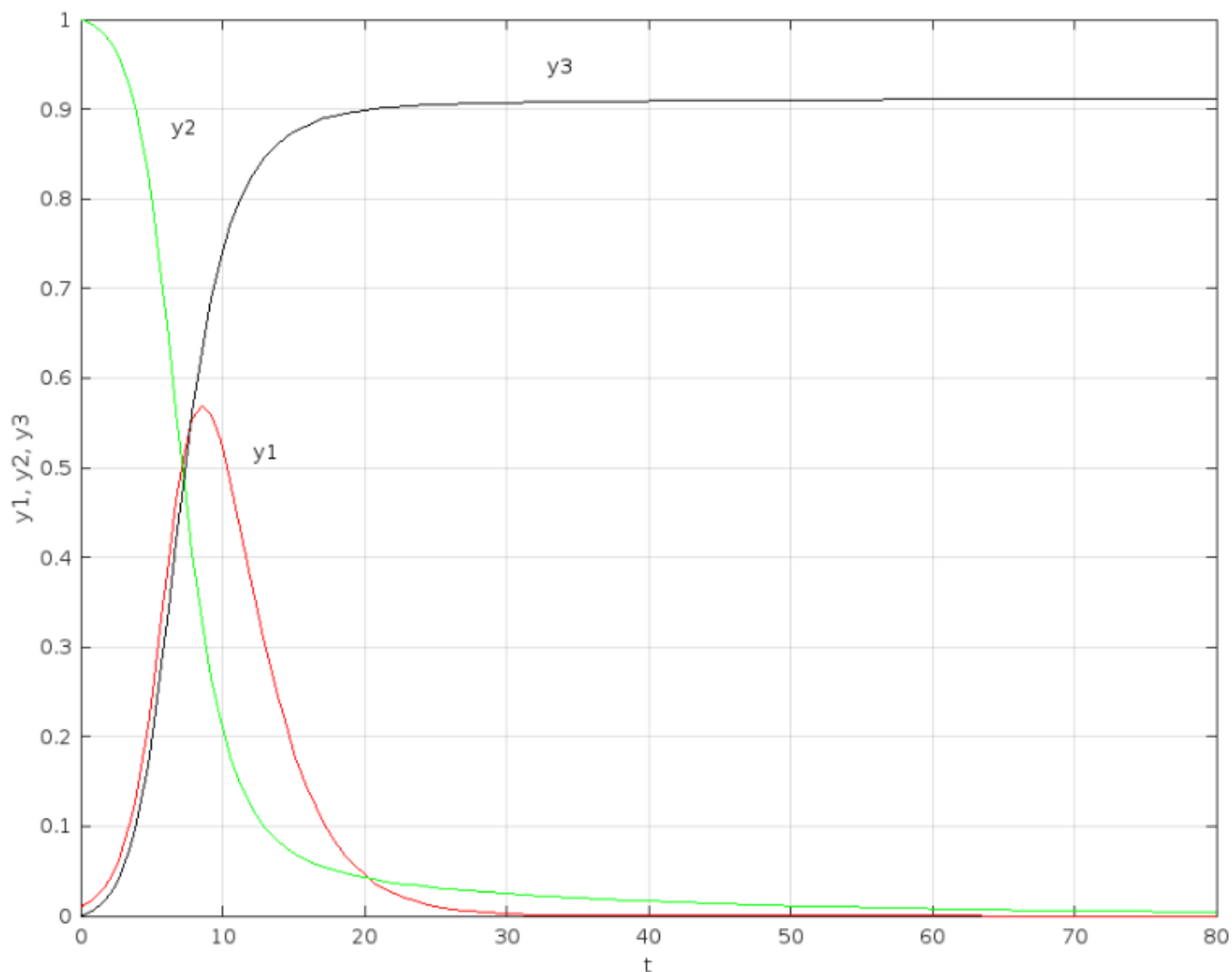


Рис. 2.1: Динаміка зміни відносної частки ракових ( $y_1$ ), здорових ( $y_2$ ) та відмерлих ( $y_3$ ) клітин в часі при  $f_1 = 0$ ,  $f_3 = 0$ .

## 2.2. Аналіз стійкості розв'язку

### 2.2.1. Аналіз рівноваги.

Аналіз рівноваги є важливим аспектом моделювання росту ракової пухлини та медикаментозного лікування. Рівноваги представляють стаціонарні стани в моделі, коли розмір пухлини залишається постійним, і

розуміння стабільності та розташування цих рівноваг може дати розуміння довгострокової поведінки пухлини.

Для отримання рівноваги системи (1.1) необхідно розв'язати систему рівнянь:

$$\begin{cases} \mu_1 y_1 - \mu_1 y_1 y_3 - \gamma_1 y_1 y_3 - f_1(t) y_1 = 0; \\ \mu_2 y_2 (1 - y_2) - \mu_2 y_2 y_3 - \gamma_2 y_1 y_2 - \gamma_3 y_2 y_3 = 0; \\ (\gamma_2 y_1 y_2 + \gamma_1 y_1 y_3 + \gamma_3 y_2 y_3) (1 - y_3) - f_3(t) y_3 = 0. \end{cases} \quad (2.2)$$

### Точки рівноваги без урахування медикаментозного втручання

Для аналізу динаміки системи без керування ( $f_1(t) = f_3(t) = 0$ ), знайдемо рівноваги системи (1.1). Система (2.2) має три стаціонарні точки:  $M_1(0; 1; 0)$ ,  $M_2(0; 0; 1)$ ,  $M_3(0; 0; a)$ , де  $a$  будь-яке число. Слід зазначити, що стаціонарна точка  $M_3$  має фізичний зміст лише при  $a = 1$ .

### Точки рівноваги з урахуванням медикаментозного втручання

Розглянемо систему (2.2) врахувавши, що  $f_1(t) = \alpha_1 = const$  та  $f_3(t) = \alpha_3 = const$  (при чому  $\alpha_1 > 0$  і  $\alpha_3 > 0$ ), отримаємо:

$$\begin{cases} y_1(\mu_1(1 - y_3) - \gamma_1 y_3 - \alpha_1) = 0; \\ y_2(\mu_2(1 - y_2 - y_3) - \gamma_2 y_1 - \gamma_3 y_3) = 0; \\ (\gamma_2 y_1 y_2 + \gamma_1 y_1 y_3 + \gamma_3 y_2 y_3) (1 - y_3) - \alpha_3 y_3 = 0. \end{cases} \quad (2.3)$$

За умови  $\alpha_1 > \mu_1$ , перше рівняння системи (2.3) розв'язне при  $y_1 = 0$ .

За умови  $\alpha_3 > \gamma_3$ , перше рівняння системи (2.3) розв'язне при  $y_3 = 0$ .

Отже, отримаємо стаціонарну точку  $A(0; 1; 0)$ .

### 2.2.2. Аналіз стійкості

Дослідження стійкості розв'язків системи диференціальних рівнянь є важливим етапом аналізу моделі, оскільки воно дозволяє визначити, які значення параметрів призводять до стійкої поведінки системи. Якщо стаціонарна точка є асимптотично стійкою, то це означає, що при малих збуреннях вихідної точки системи поведінка розв'язку буде стійкою.

Наприклад, у випадку системи диференціальних рівнянь (1.1), якщо власні значення матриці Якобі в околі стаціонарної точки мають дійсну частину і всі вони є від'ємними, то стаціонарна точка є асимптотично стійкою. Це означає, що якщо вихідна точка системи диференціальних рівнянь знаходиться досить близько до цієї точки, то з часом вона буде наближатись до неї, і розв'язок системи буде стійким.

Таким чином, дослідження стійкості розв'язків диференціальних рівнянь дозволяє визначити, які значення параметрів призводять до стійкої поведінки системи та дозволяє розуміти, як модель буде поводитись в різних умовах.

При дослідженні стійкості системи диференціальних рівнянь можна використовувати метод лінеаризації [6]. Цей метод полягає у заміні нелінійних функцій лінійними апроксимаціями, які відображають поведінку системи в околі стаціонарної точки. Для цього використовуються методи теорії диференціальних рівнянь та аналізу. В результаті, отримуємо систему лінійних диференціальних рівнянь. Для лінійної системи диференціальних рівнянь використаємо теорію власних значень та власних векторів для визначення стійкості системи.

Отже, знайдемо матрицю Якобі:

$$J((y_1, y_1, y_3)) = \begin{bmatrix} J_{11} & J_{12} & J_{13} \\ J_{21} & J_{22} & J_{23} \\ J_{31} & J_{32} & J_{33} \end{bmatrix} \quad (2.4)$$

де

$$J_{11} = \mu_1(1 - y_3) - \gamma_1 y_3 - \alpha_1;$$

$$J_{12} = 0;$$

$$J_{13} = y_1(-\mu_1 - \gamma_1);$$

$$J_{21} = -\gamma_2 y_2;$$

$$J_{22} = \mu_2(1 - 2y_2 - y_3) - \gamma_2 y_1 - \gamma_3 y_3;$$

$$J_{23} = y_2(-\mu_2 - \gamma_3);$$

$$J_{31} = (\gamma_2 y_2 + \gamma_1 y_3)(1 - y_3);$$

$$J_{32} = (\gamma_2 y_1 + \gamma_3 y_3)(1 - y_3);$$

$$J_{33} = (\gamma_1 y_1 + \gamma_3 y_2)(1 - y_3) - (\gamma_2 y_1 y_2 + \gamma_1 y_1 y_3 + \gamma_3 y_2 y_3) - \alpha_3.$$

### **Аналіз стійкості без урахування медикаментозного втручання**

В точці  $M_1(0; 1; 0)$ , що є стаціонарною для системи (1.1), матриця Якобі матиме вигляд:

$$J = \begin{bmatrix} \mu_1 & 0 & 0 \\ -\gamma_2 & -\mu_2 & -\mu_2 - \gamma_3 \\ \gamma_2 & 0 & \gamma_3 \end{bmatrix} \quad (2.5)$$

Знайдемо власні значення цієї матриці. Для цього розв'яжемо характеристичне рівняння:

$$\begin{vmatrix} \mu_1 - \lambda & 0 & 0 \\ -\gamma_2 & -\mu_2 - \lambda & -\mu_2 - \gamma_3 \\ \gamma_2 & 0 & \gamma_3 - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (2.6)$$

Для (2.6) отримаємо корені характеристичного рівняння:

$$\lambda_1 = \mu_1;$$

$$\lambda_2 = -\mu_2;$$

$$\lambda_3 = \gamma_3.$$

Оскільки  $\mu_1, \mu_2$  та  $\mu_3$  - додатні сталі, то  $\lambda_1 > 0$ ,  $\lambda_2 < 0$  і  $\lambda_3 > 0$ . Отже, стаціонарна точка  $M_1(0; 1; 0)$  є нестійкою.

Розглянемо точку  $M_2(0; 0; 1)$ , що є стаціонарною для системи (1.1). Розглянемо поведінку системи в околі цієї стаціонарної точки. Нехай  $\delta y_1$ ,  $\delta y_2$ ,  $\delta y_3$  - малі відхилення від розв'язку системи рівнянь (1.1) при  $f_1(t) = f_3(t) = 0$  в околі стаціонарної точки  $M_2$ . Отримаємо систему рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{d\delta y_1}{dt} = -\gamma_1 \delta y_1, \\ \frac{d\delta y_2}{dt} = -\gamma_3 \delta y_2, \\ \frac{d\delta y_3}{dt} = -(\gamma_1 \delta y_1 + \gamma_3 \delta y_2) \delta y_2. \end{cases} \quad (2.7)$$

Для отримання розв'язків системи диференціальних рівнянь (2.7) необхідно розв'язати кожне рівняння окремо і після цього поєднати отримані розв'язки. Система (2.7) містить три диференціальних рівняння, що залежать від змінних  $\delta y_1$ ,  $\delta y_2$  і  $\delta y_3$ .

Перше рівняння системи (2.7) є лінійним диференціальним рівнянням першого порядку зі сталими коефіцієнтами. Розв'язком цього рівняння

є:

$$\delta y_1(t) = \delta y_1(0)e^{-\gamma_1 t}, \text{ де } \delta y_1(0) - \text{початкова умова.}$$

Друге рівняння системи (2.7) також є лінійним диференціальним рівнянням першого порядку зі сталими коефіцієнтами. Його розв'язок має вигляд:

$$\delta y_2(t) = \delta y_2(0)e^{-\gamma_3 t}, \text{ де } \delta y_2(0) - \text{початкова умова.}$$

Третє рівняння системи (2.7) є неоднорідним диференціальним рівнянням. Розв'язок цього рівняння має наступний вигляд:

$$\delta y_3 = \delta y_3(0)e^{-\delta y_1(t) + \delta y_2(t) - \delta y_1(0) - \delta y_2(0)}.$$

На основі отриманих розв'язків можна зробити деякі висновки про стійкість стаціонарної точки  $M_2(0, 0, 1)$ . Зрозуміло, що при  $\delta y_1(0) = 0$  і  $\delta y_2(0) = 0$ , всі компоненти розв'язку  $\delta y_1$ ,  $\delta y_2$  і  $\delta y_3$  будуть рівні нулю, що відповідає стаціонарній точці  $M_2(0, 0, 1)$ .

Оскільки  $\delta y_1(0) > 0$  і  $\delta y_2(0) > 0$  враховуючи фізичний зміст задачі, то розв'язок  $\delta y_1(t)$  та  $\delta y_2(t)$  спадатимуть експоненційно з часом через множники  $e^{-\gamma_1 t}$  та  $e^{-\gamma_3 t}$  відповідно. Слід зауважити, що  $\gamma_1 > 0$  та  $\gamma_3 > 0$ , отже, обидва множники будуть меншими за одиницю, і розв'язки  $\delta y_1(t)$  та  $\delta y_2(t)$  будуть збігатися до 0 при  $t \rightarrow \infty$ .

Розв'язок  $\delta y_3(t)$  залежить від  $\delta y_1(t)$  та  $\delta y_2(t)$ . Аналізуючи розв'язок третього рівняння системи (2.7) можна зробити висновок, що  $\delta y_3(t)$  зменшуватиметься з часом через множник  $e^{-\delta y_1(t) + \delta y_2(t) - \delta y_1(0) - \delta y_2(0)}$ . З огляду на те, що  $\delta y_1(t)$  та  $\delta y_2(t)$  спадають експоненційно, можна очікувати, що  $\delta y_3(t)$  також буде спадати експоненційно та прямувати до 0 при  $t \rightarrow \infty$ .

Отже, на основі отриманих розв'язків та їх аналізу можна зробити висновок, що стаціонарна точка  $M_2(0, 0, 1)$  є стійкою, оскільки всі компоненти розв'язку збігаються до 0 при  $t \rightarrow \infty$ .

## Аналіз стійкості з урахуванням медикаментозного втручання

Знайдемо матрицю Якобі у точці рівноваги  $A(0; 1; 0)$ :

$$J = \begin{bmatrix} \mu_1 - \alpha_1 & 0 & 0 \\ -\gamma_2 & -\mu_2 & -\mu_2 - \gamma_3 \\ \gamma_2 & 0 & \gamma_3 - \alpha_3 \end{bmatrix} \quad (2.8)$$

Знайдемо власні значення матриці (2.8). Для цього розв'яжемо характеристичне рівняння:

$$\begin{vmatrix} \mu_1 - \alpha_1 - \lambda & 0 & 0 \\ -\gamma_2 & -\mu_2 - \lambda & -\mu_2 - \gamma_3 \\ \gamma_2 & 0 & \gamma_3 - \alpha_3 - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (2.9)$$

Для (2.9) отримаємо корені характеристичного рівняння:

$$\lambda_1 = \mu_1 - \alpha_1;$$

$$\lambda_2 = -\mu_2;$$

$$\lambda_3 = \gamma_3 - \alpha_3.$$

Оскільки  $\mu_1, \mu_2$  та  $\mu_3$  - додатні сталі, а також  $\alpha_1 > \mu_1, \alpha_3 > \gamma_3$ , то  $\lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0$  і  $\lambda_3 < 0$ . Отже, Усі власні значення мають від'ємну дійсну частину, тому стаціонарна точка  $A(0; 1; 0)$  є асимптотично стійкою.

### 2.3. Аналіз поведінки розв'язку при зміні параметрів моделі

Зміна значень параметрів  $\mu_1, \mu_2, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$  відображає різні сценарії динаміки росту пухлини. Таблиця 1 відображає залежність розв'язків системи від значень параметрів  $\mu_1, \mu_2, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$  за відсутності медикаментозного лікування ( $f_1 = 0, f_3 = 0$ ), з початковими умовами (1.2),  $y_1(t_0) = 0.01$  та при початкових значеннях констант  $\mu_1 = 0.7, \mu_2 = 0.7$ ,



$\gamma_1 = 0.4, \gamma_2 = 0.5, \gamma_3 = 0.2$  на часовому проміжку  $t \in [0; 250]$

Табл. 2.1: Чисельний розв'язок задачі (1.1) при різних значеннях констант  $\mu_1, \mu_2, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$

Значення констант	Найбільша концентрація ракових клітин $(t, y_1)$	Самознищення здорових клітин $(t, y_2)$	Самознищення відмерлих клітин $(t, y_3)$
$\mu_1 = 0.9$	7.5520; 0.7780	54.9750; 0	38.4090; 0.9370
0.8	8.0710; 0.6378	63.2980; 0	41.7380; 0.9204
0.7	8.3480; 0.5055	76.4210; 0	76.4210; 0.9000
0.6	8.9640; 0.3813	94.2300; 0	88.1250; 0.8760
0.5	9.8490; 0.2707	123.8220; 0	105.8220; 0.8524
$\mu_2 = 0.9$	8.3490; 0.5047	85.4620; 0	63.2890; 0.9019
0.8	8.3490; 0.5051	79.7490; 0	72.1300 0.9008
0.7	8.3480; 0.5055	76.4210; 0	76.4210; 0.9000
0.6	8.3470; 0.5059	71.3040; 0	60.9040; 0.8989
0.5	8.3470; 0.5064	66.6110; 0	51.3910; 0.8978
$\gamma_1 = 0.6$	7.3540; 0.3662	105.1170; 0	85.1990; 0.8656
0.5	7.8390; 0.4238	91.9670; 0	78.5380; 0.8803
0.4	8.3480; 0.5055	76.4210; 0	76.4210; 0.9000
0.3	9.6660; 0.6346	58.3400; 0	43.9670; 0.9249
0.2	11.1350; 0.8881	35.4250; 0	55.2290; 0.9569
$\gamma_2 = 0.7$	8.1250; 0.3923	82.9540; 0	63.3820; 0.8816
0.6	8.2610; 0.4413	79.8490; 0	63.3990; 0.8901
0.5	8.3480; 0.5055	76.4210; 0	76.4210; 0.9000
0.4	8.5350; 0.5951	70.9410; 0	58.8310; 0.9116
0.3	8.7270; 0.7291	66.2300; 0	45.3720; 0.9257
$\gamma_3 = 0.4$	8.3950; 0.3872	37.8750; 0	42.8200; 0.8762
0.3	8.1020; 0.4449	49.2410; 0	49.2410; 0.89
0.2	8.3480; 0.5055	76.4210; 0	76.4210; 0.9000
0.1	8.5580; 0.5698	225.9490; 0	234.8590; 0.9130

Проаналізувавши Табл. 2.1, отримаємо такі висновки:

1. Збільшення значення константи  $\mu_1$  призводить до скорочення часу, необхідного для досягнення максимальної відносної частки ракових клітин, тобто розвитку пухлини. Час, протягом якого відбувається процес апоптозу (програмованої клітинної смерті), зменшується для відмерлих та здорових клітин. Це призводить до прискорення росту пухлини.

2. Якщо збільшується значення константи  $\mu_2$ , то час, за який відбувається апоптоз (смерть) здорових клітин, збільшується. Однак, час, необхідний для досягнення найбільшої відносної частки ракових клітин, майже не змінюється, так само як і концентрація ракових клітин. На початку час, необхідний для апоптозу відмерлих клітин, збільшується, але коли досягає певного значення константи  $\mu_2$ , починає зменшуватись.

Такі зміни пов'язані зі зміною значення константи  $\mu_2$ , яка впливає на швидкість росту здорових клітин, їхню смерть, а також на швидкість росту ракових клітин і накопичення відмерлих.

3. Зі збільшенням значення константи  $\gamma_1$  в даній моделі росту солідної пухлини, час, необхідний для досягнення найбільшої відносної частки ракових клітин, зменшується, тобто пухлина буде рости швидше. Однак, це призведе до зменшення відносної частки саме ракових клітин, що може здатися парадоксальним, але пояснюється тим, що зі збільшенням  $\gamma_1$  зростає швидкість вимирання ракових клітин.

Крім того, час, за який відбувається апоптоз (програмована смерть клітин) відмерлих та здорових клітин, збільшується. Це означає, що клітини, які могли би бути здоровими, також будуть вмирати швидше, що може загострити стан пухлини та ускладнити лікування.

Отже, збільшення  $\gamma_1$  може призвести до швидшого росту пухлини, зменшення відносної частки ракових клітин та загострення стану пухлини через швидке вимирання клітин.

4. Якщо збільшувати значення константи  $\gamma_2$ , то час, необхідний для досягнення максимальної відносної частки ракових клітин, зменшуватиметься. Крім того, час, за який відбувається апоптоз здорових клітин, збільшуватиметься, що може призвести до збільшення відносної частки здорових клітин. Щодо відмерлих клітин, то спочатку збільшення константи  $\gamma_2$  призводить до збільшення часу апоптозу, але після досягнення певного значення константи  $\gamma_2$  час апоптозу починає зменшуватись.

Наслідки такого зменшення часу досягнення максимальної відносної частки ракових клітин можуть бути як позитивними, так і негативними. З одного боку, швидший ріст пухлини може призвести до раннього виявлення та більш ефективного лікування. З іншого боку, швидший ріст може призвести до більш агресивної форми раку та зниження ефективності лікування. Крім того, збільшення часу апоптозу здорових клітин може мати негативний вплив на здоров'я людини, оскільки це може призвести до зниження функції деяких органів та систем.

5. Зі збільшенням значення константи  $\gamma_3$ , час, необхідний для апоптозу здорових та відмерлих клітин, зменшується. Це означає, що клітини швидше вмирають, що може бути корисним при лікуванні раку. Крім того, час, необхідний для досягнення максимальної відносної частки клітин, повільно зменшується, що також може мати позитивний вплив на лікування раку. Відносна частка ракових клітин також поступово зменшується, що є хорошим результатом лікування.

## Розділ 3

### Оптимальне керування ростом пухлини

У цьому розділі досліджується задача оптимального керування для системи (1.1), що описує динаміку росту солідної пухлини. Задача оптимального керування полягає в знаходженні оптимального способу керування дозуванням хімічними препаратами, що впливають на ріст і поширення ракових клітин та відмерлих клітин з метою мінімізації відносної частки ракових клітин або максимізації здорових.

#### 3.1. Постановка задачі оптимального керування

Розглянемо математичну модель (1.1). Позначимо надходження хіміотерапевтичного препарату як

$$f_1(t) = f_1 = \text{const} \text{ і } f_3(t) = f_3 = \text{const},$$

$$\text{Функція керування: } u(t) = [f_1 f_3]^T$$

#### Формулювання задачі оптимального керування

Метою є знаходження оптимального керування  $u(t)$ , що мінімізує функціонал  $\psi_0(u)$  на множині допустимих керувань  $u(t)$ , з урахуванням

диференційної системи обмежень (3.1).

$$c(y, u) = \begin{pmatrix} \begin{cases} y_1' - \mu_1 y_1 + \mu_1 y_1 y_3 + \gamma_1 y_1 y_3 + f_1 y_1 \\ y_2' - \mu_2 y_2 (1 - y_2) + \mu_2 y_2 y_3 + \gamma_2 y_1 y_2 + \gamma_3 y_2 y_3 \\ y_3' - (\gamma_2 y_1 y_2 + \gamma_1 y_1 y_3 + \gamma_3 y_2 y_3) (1 - y_3) + f_3 y_3 \\ y_1(t_0) - y_{01} \\ y_2(t_0) - y_{02} \\ y_3(t_0) - y_{03} \end{cases} \\ \end{pmatrix} = 0 \quad (3.1)$$

$$u(t) = [f_1, f_3]^T$$

$$u^- \leq u(t) \leq u^+$$

$$y = [y_1, y_2, y_3]^T \in Y$$

$$\psi_0(u) = \tilde{\psi}_0(u, y) = y_1(T) \text{ або } \psi_0(u) = \tilde{\psi}_0(u, y) = -y_2(T)$$

Керування  $u(t)$  є складовою функції  $c(y, u)$ , яка визначає залежність зміни вектора стану  $y(t)$  від керування  $u(t)$ .

Допустимі значення керування обмежені  $u^- \leq u(t) \leq u^+$ , де  $u^-$  і  $u^+$  - нижня та верхня межі допустимих значень керування. Для даної задачі маємо дві функції мети:

1. Відносна частка ракових клітин, яка залишиться в солідній пухлині в кінці часового інтервалу, тобто функція:

$$\psi_0(u) = y_1(T)$$

де  $T$  - кінцевий часовий момент,  $y_1(T)$  - відносна частка ракових клітин в солідній пухлині в кінці часового інтервалу, яка залежить від функцій  $f_1$  та  $f_3$ .

2. Відносна частка здорових клітин, яка залишиться в солідній пухлині в кінці часового інтервалу, тобто функція:

$$\psi_0(u) = -y_2(T)$$

де  $T$  - кінцевий часовий момент,  $y_2(T)$  - відносна частка здорових клітин в солідній пухлині в кінці часового інтервалу, що залежить від функцій  $f_1$  та  $f_3$ . Оскільки вирішується задача мінімізації, а як функцію мети обрано відносну частку здорових клітин в кінцевий момент часу  $T$ , то перед функцією мети необхідно додати знак мінус, щоб досягти оптимального результату. Цей підхід дозволить досягти найкращого рішення у розв'язання даної задачі.

### 3.2. Чисельне розв'язання задачі оптимального керування

Чисельне розв'язання задачі оптимального керування є важливим інструментом для дослідження поведінки системи та знаходження оптимального керування. Цей метод базується на використанні комп'ютерів та програмних засобів, зокрема метод внутрішньої точки, який є ефективним методом для розв'язання задач оптимального керування.

Для використання чисельного методу необхідно задати функцію обмежень та початкове наближення для керування. Початкове наближення відіграє важливу роль у збіжності методу та якості отриманого розв'язку.

У даній роботі задача оптимального керування розв'язана за допомогою функції `fmincon`, яка є вбудованою функцією в MATLAB для розв'язання задач нелінійної оптимізації з обмеженнями. Цей метод базується на методі внутрішньої точки та використовує алгоритм активних множників для обробки обмежень.

Основна ідея методу внутрішньої точки полягає у тому, щоб замінити вхідну задачу оптимізації на послідовність внутрішніх задач без обмежень, які можуть бути розв'язані ефективніше. Для цього вводиться поняття штрафної функції, яка враховує обмеження, і знаходяться її мінімальні значення з допомогою алгоритму активних множників [7].

Для успішного використання чисельних методів необхідно правильно задати функцію обмежень та початкове наближення для керування. Для цього можна використовувати результати аналітичного або чисельного розв'язку задачі з простішими умовами [8].

У даній роботі було продемонстровано, як функція `fmincon` в MATLAB може бути використана для розв'язання задачі оптимального керування з обмеженнями. Метод внутрішньої точки, на якому базується ця функція, є ефективним інструментом для розв'язання задач оптимізації. При цьому важливо правильно задати функцію обмежень та початкове наближення для керування, щоб забезпечити збіжність методу та отримати якісний розв'язок.

Програмну реалізацію чисельного розв'язку задачі оптимального керування наведено в Додатку 3.

## Розділ 4

### Аналіз результатів

У даному розділі представлені чисельні результати дослідження динаміки росту пухлини при використанні критеріїв мети:

1. максимальна відносна частка здорових клітин в кінцевий момент часу;
2. мінімальна відносна частка ракових клітин в кінцевий момент часу.

Для дослідження було використано програму реалізовану за допомогою MATLAB (див. Додаток 2).

Дослідження проводилось з однаковими початковими умовами для двох критеріїв мети:

$$y_1 = 0.01, y_2 = 1, y_3 = 0,$$

$$\mu_1 = 0.7, \mu_2 = 0.7, \gamma_1 = 0.4, \gamma_2 = 0.5 \text{ та } \gamma_3 = 0.2$$

$$t \in [0; 250]$$

Обмеження на функцію керування:  $lb = 0; ub = 1$ .

Результати досліджень представлені за допомогою графіків і таблиць. На графіках зображено залежність відносної частки здорових, ракових та відмерлих клітин від часу для різних оптимальних значень параметрів  $f_1, f_3$ .

В таблицях представлені дані, що відображають відносна частка ракових, здорових та відмерлих клітин в момент часу, коли досягається



критерій мети при різних оптимальних значеннях  $f_1, f_3$ .

## Максимізація здорових клітин

В таблиці (4.1) приведено результати експериментів, де використовувалися функції керування  $f_1$  та  $f_3$ , а критерієм мети було максимізувати відносну частку здорових клітин. Для кожного експерименту в таблиці (4.1) вказані початкові наближення та оптимальні значення функцій  $f_1$  та  $f_3$ , момент часу  $t^*$ , коли вперше досягається максимальне значення відносної частки здорових клітин, а також відносна частка ракових, здорових та відмерлих клітин в цей момент часу.

Ця таблиця допомагає зрозуміти, як змінюється відносна частка клітин в момент часу, коли досягається найбільше значення  $y_2$  в залежності від значень функцій керування  $f_1$  та  $f_3$ .

Табл. 4.1: Відносна частка  $y_1, y_2, y_3$  в момент часу  $t^*$  при оптимальних значеннях  $f_1, f_3$

Початкове наближення та оптимальне значення $f_1$	Початкове наближення та оптимальне значення $f_3$	Момент часу $t^*$ , коли досягається найбільше значення $y_2$	Відносна частка $y_1$ в момент часу $t^*$ , $y_1(t^*)$	Відносна частка $y_2$ в момент часу $t^*$ , $y_2(t^*)$	Відносна частка $y_3$ в момент часу $t^*$ , $y_3(t^*)$
0; 0.7380	0; 0.4773	42.87	0	1	0
0.4; 0.7363	0.00001; 0.3365	0.74	0	1	0
0.8; 0.7744	0; 0.4677	27.39	0	1	0
0; 0.7315	0.1; 0.4272	52.60	0	1	0
0; 0.7389	0.2; 0.4850	42.50	0	1	0
0; 0.7256	0.3; 0.4825	62.01	0	1	0
0.4; 0.7456	0.1; 0.1	42.47	0	1	0
0.4; 0.7984	0.2; 0.2924	38.85	0	1	0
0.4; 0.7456	0.3; 0.4182	42.47	0	1	0
0.8; 0.7436	0.1; 0.4796	40.27	0	1	0
0.8; 0.7377	0.2; 0.4864	43.89	0	1	0
0.8; 0.7456	0.3; 0.4182	42.47	0	1	0

З таблиці (4.1) бачимо, що в усіх випадках оптимальні значення функції  $f_1$  та  $f_3$  забезпечують максимальне значення відносної частки здорових клітин  $y_2$ .

Детальний аналіз показав, що відносна частка ракових клітин  $y_1$  в момент часу  $t^*$  залишається на нульовому рівні, що свідчить про успішність більшості запропонованих в таблиці (4.1) оптимальних розв'язків. Також, відносна частка відмерлих клітин  $y_3$  залишається на мінімальному рівні.

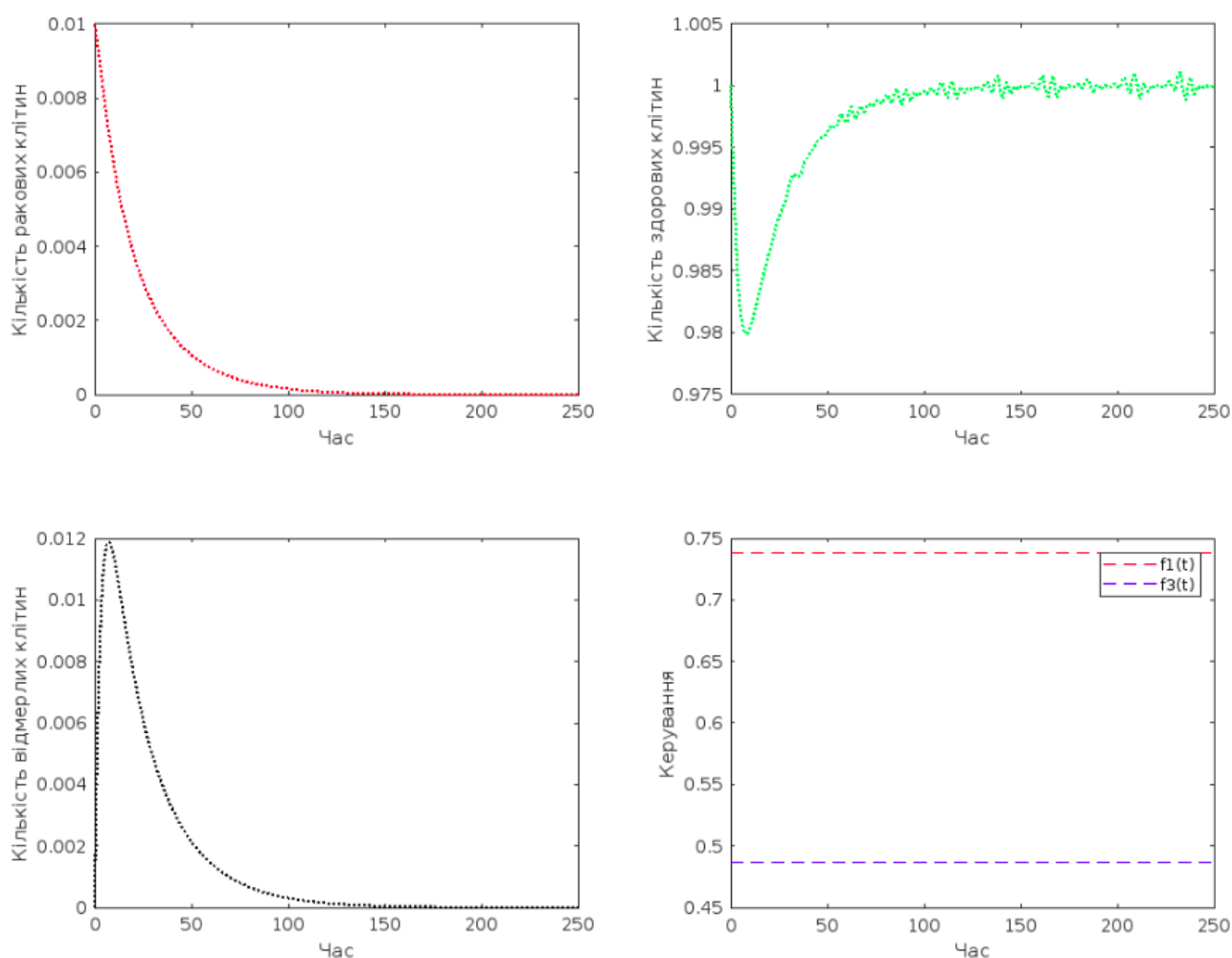


Рис. 4.1: Динаміка зміни відносної частки клітин в часі при  $f_1 = 0.7377$ ,  $f_3 = 0.4864$

На Рис.4.2 зображена динаміка зміни відносної частки трьох типів клітин - здорових, ракових та відмерлих - у залежності від часу при оптимальних значеннях функцій  $f_1 = 0.7377$  і  $f_3 = 0.4864$ .

За перші декілька одиниць часу спостерігається зменшення відносної частки здорових клітин. Проте, після цього їх концентрація зростає. Це пов'язано з тим, що відбувається процес оновлення клітин, і після деякого часу більше нових здорових клітин починає утворюватися, що призводить до збільшення їх відносної частки.

Водночас концентрація ракових клітин зменшується до нуля. Це свідчить про те, що лікування, що було встановлено оптимальним, призвело до зменшення розмноження ракових клітин і вивело їх повністю з організму.

Відносна частка відмерлих клітин спочатку збільшується, що пов'язано з ефектом лікування, який вбиває більше клітин, в тому числі й здорових. Але потім їх концентрація починає зменшуватися, що пов'язано з тим, що процес розмноження клітин уповільнюється, що в свою чергу призводить до зменшення відносної частки відмерлих клітин. Отже, лікування при оптимальних значеннях функцій  $f_1 = 0.7377$  і  $f_3 = 0.4864$  є ефективним.

## Мінімізація ракових клітин

Таблиця (4.2) містить результати дослідження динаміки зміни здорових, ракових та відмерлих клітин при оптимальних значеннях функцій  $f_1$  та  $f_3$ . Вона включає дані про оптимальні значення функцій  $f_1$  та  $f_3$ , момент часу  $t^*$ , коли досягається найменше значення  $y_1$  - відносна частка ракових клітин, а також відносна частка ракових, здорових та відмерлих клітин в момент часу  $t^*$ . Критерієм мети для знаходження оптимальних значень функцій  $f_1$  та  $f_3$  є мінімізація відносної частки ракових клітин.

Табл. 4.2: Концентрація  $y_1, y_2, y_3$  в момент часу  $t^*$  при оптимальних значеннях  $f_1, f_3$

Початкове наближен- ня та оптимальне значення $f_1$	Початкове наближен- ня та оптимальне значення $f_3$	Момент часу $t^*$ , коли досягається найменше значення $y_1$	Відносна частка ракових клітин в момент часу $t^*$ $y_1(t^*)$	Відносна частка здорових клітин в момент часу $t^*$ $y_2(t^*)$	Відносна частка відмерлих клітин в момент часу $t^*$ $y_3(t^*)$
0; 0.7557	0; 0.5563	11.53	0	0.99 ↑	0.01 ↓
0.4; 0.7554	0; 0.4826	11.38	0	0.98 ↑	0.01 ↓
0.8; 0.8	0; 0.45	6.94	0	0.98 ↑	0.01 ↓
0; 0.7550	0.1; 0.5003	10.74	0	0.98 ↑	0.01 ↓
0; 0.6383	0.2; 0.1534	27.96	0	0.83 ↑	0.13 ↓
0; 0.7554	0.3 0.4897	11.11	0	0.98 ↑	0.01 ↓
0.4; 0.7550	0.1; 0.5023	11.49	0	0.98 ↑	0.01 ↓
0.4; 0.6424	0.2; 0.1550	26.6	0	0.84	0.13 ↓
0.4; 0.7556	0.3; 0.5112	11.18	0	0.98 ↑	0.01 ↓
0.8; 0.8	0.1; 0.1	6.83	0	0.96 ↓	0.03 ↑
0.8; 0.8	0.2; 0.2	6.82	0	0.96 ↑	0.03 ↓
0.8; 0.8	0.3; 0.3	7.14	0	0.98 ↑	0.02 ↓

Проаналізувавши таблицю (4.2) можна зробити висновок, що в момент часу  $t^*$  відносна частка ракових клітин  $y_1$  дорівнює 0, тобто оптимальні значення функцій  $f_1$  та  $f_3$  дійсно призводять до мінімізації відносної частки ракових клітин. Крім того, відносна частка здорових клітин  $y_2$  в момент часу  $t^*$  майже завжди зростає, тоді як відносна частка відмерлих клітин  $y_3$  майже завжди зменшується, що також свідчить про

ефективність використання оптимальних значень функцій для мінімізації відносної частки ракових клітин.

Отже, таблиця демонструє, що застосування оптимальних значень функцій  $f_1$  та  $f_3$  може бути ефективним методом мінімізації відносної частки ракових клітин, що має важливі наслідки для лікування раку.

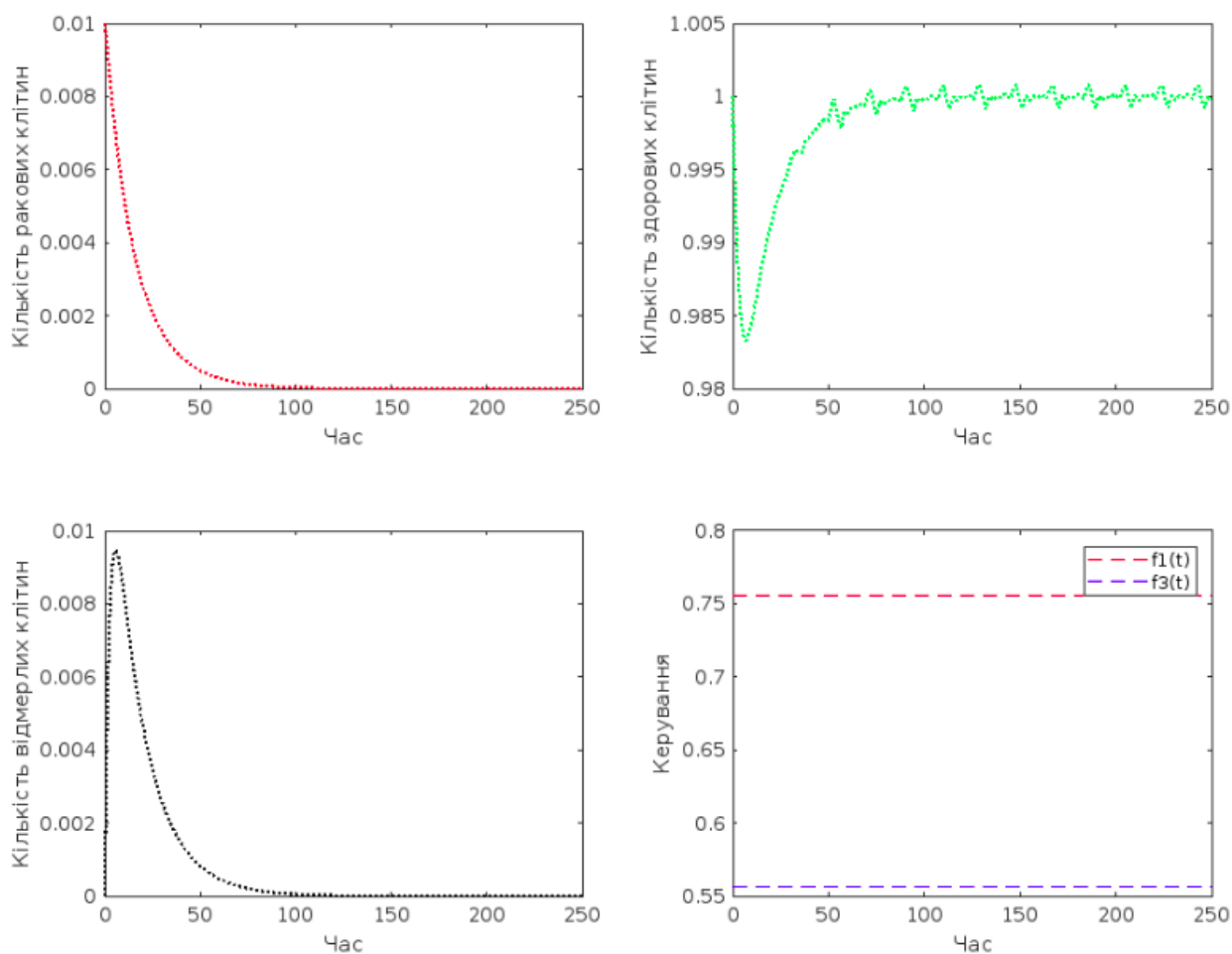


Рис. 4.2: Динаміка зміни відносної частки клітин в часі при  $f_1 = 0.7557$ ,  $f_3 = 0.5563$

На Рис.4.3. показано, як змінюється концентрація трьох типів клітин - здорових, ракових та відмерлих - залежно від часу при оптимальних значеннях функцій  $f_1 = 0.7557$  і  $f_3 = 0.5563$ . Початково концентрація здорових клітин зменшується, але після деякого часу їх концентра-

ція знову зростає через процес оновлення клітин. Концентрація ракових клітин зменшується до нуля, що свідчить про успіх лікування. Відносна частка відмерлих клітин спочатку збільшується через ефект лікування, але потім починає зменшуватися, оскільки процес розмноження клітин уповільнюється, що свідчить про ефективність лікування при оптимальних значеннях функцій  $f_1 = 0.7557$ ,  $f_3 = 0.5563$ .

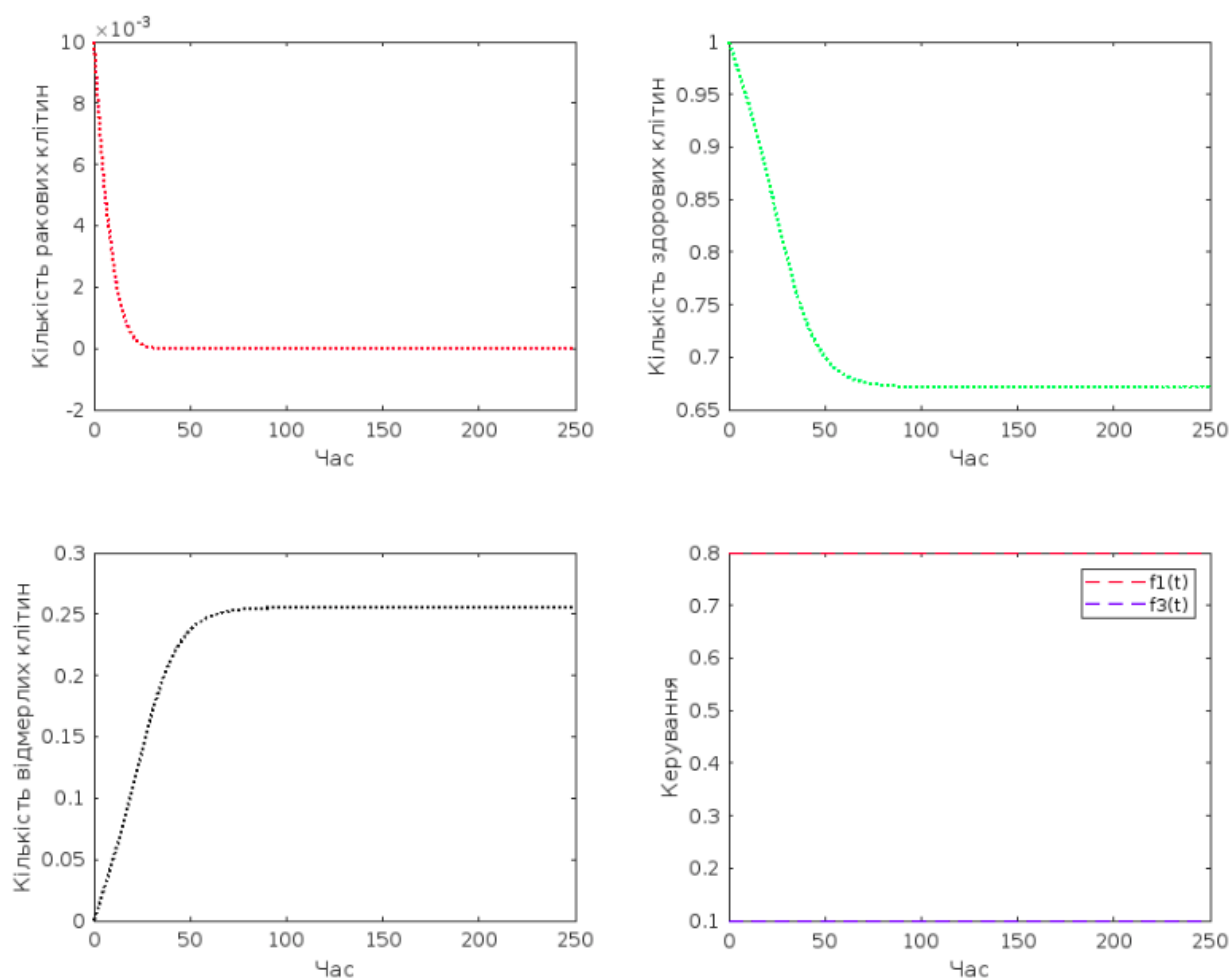


Рис. 4.3: Динаміка зміни відносної частки клітин в часі при  $f_1 = 0.8$ ,  $f_3 = 0.1$

На Рис.4.4 зображено залежність відносної частки трьох типів клітин - здорових, ракових та відмерлих - від часу. Оптимальні значення функцій  $f_1 = 0.8$  і  $f_3 = 0.1$  показують, що процес лікування ефектив-

ний. Проте, здорові клітини поступово зменшуються до нуля, що є показником несприятливого впливу лікування. Концентрація ракових клітин також зменшується до нуля, що свідчить про успішність лікування. Водночас концентрація відмерлих клітин збільшується та зупиняється на позначці 0.26. Це може бути пов'язано з тим, що процес розмноження клітин уповільнюється, що призводить до зменшення відносної частки відмерлих клітин. В цілому, графік підтверджує ефективність лікування при оптимальних значеннях функцій  $f_1 = 0.8$  і  $f_3 = 0.1$ , хоча він також вказує на потенційні небажані ефекти лікування на здорові клітини.

## Висновки

У даній роботі було розглянуто задачу оптимального керування ростом ракової пухлини за допомогою медикаментозного лікування. Для цього було досліджено математичну модель росту солідної пухлини (1.1), що враховує три типи клітин: здорові, ракові та відмерлі.

Також досліджувалась динаміка росту пухлини при заданні різних значень констант, що характеризують швидкість реакцій. Дослідження показали, що без медикаментозного лікування рано чи пізно відбудеться витіснення нормальних клітин раковими. Тому призначення необхідної програми лікування та визначення стадії процесу на момент встановлення діагнозу є дуже важливими.

В результаті чисельного розв'язання задачі оптимального керування було знайдено, що кращі оптимальні значення критеріїв мети досягаються за умови мінімізації ракових клітин.

Отримані результати є важливими, оскільки вони розширюють знання про можливості медикаментозного лікування раку. Практична цінність результатів полягає в можливості їх використання в клінічній практиці при лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

На основі дослідження можна рекомендувати використання оптимального режиму лікування з медикаментами  $f_1$  та  $f_2$  для досягнення кращих результатів у лікуванні раку, забезпечуючи максимальний захист здорових клітин та мінімізацію ракових. Крім того, результати можуть бути використані для подальшого дослідження та розробки нових



методів лікування ракових захворювань.

У процесі роботи було проведено аналіз літературних джерел з теорії оптимального керування. Було досліджено математичну модель росту солідної пухлини та розв'язано задачу оптимального керування з метою мінімізації відносної частки ракових клітин, а також максимізації здорових клітин.

Для розв'язання задачі було застосовано математичний пакет MATLAB. Було проведено чисельні експерименти з різними початковими значеннями функцій керування.

Отже, подальше дослідження даної теми може сприяти розробці нових методів лікування ракових захворювань та поліпшенню якості життя пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

## Список літератури

- [1] World Health Organization. Cancer fact sheet [Electronic resource]. - Available at:  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [2] International Agency for Research on Cancer. Ukraine Fact Sheet. [Electronic resource]. – Available at:  
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/804-ukraine-fact-sheets.pdf>
- [3] Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell./ Weinberg RA - 2011. - 144(5):646–674.
- [4] Lenhart S. Optimal control applied to biological models. / Workman J. T. - 2007. - 90-92 pp.
- [5] MATLAB: ode45 function. MathWorks.[Electronic resource]. – Available at:  
<https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/ode45.html>
- [6] Luenberger D. G. Introduction to Dynamic Systems: Theory, Models, and Applications. Wiley. - 1979. - 316-356 pp.
- [7] Nocedal J. Numerical Optimization/ Wright S.J. -2006.
- [8] Boyd S. and Convex Optimization/Vandenberghe L. - 2004.

# Додатки

## Додаток 1

Лістинг 4.1: Код програми

---

```
function F = odefun(t,y)
mu_1=0.7;
mu_2=0.7;
hamma_1=0.4;
hamma_2=0.5;
hamma_3=0.1;
f1=0;
f2=0;
F =[mu_1*y(1)-mu_1*y(1)*y(3)-hamma_1*y(1)*y(3)-f1*y(1);
    mu_2*y(2)*(1-y(2))-mu_2*y(2)*y(3)-hamma_2*y(1)*y(2)-hamma_3*y(2)*y(3);
    (hamma_2*y(1)*y(2)+hamma_1*y(1)*y(3)+hamma_3*y(2)*y(3))*(1-y(3))-f2*y(3)];
end
```

---

Лістинг 4.2: Код програми

---

```
tspan = [0 250];
y0=[0.01,1,0];
[t,y]=ode45(@odefun,tspan,y0)
plot(t,y(:,1),'r-'); grid on;
xlabel({'t'})
ylabel('y1, y2, y3');
hold on;
plot(t,y(:,2),'g-');
plot(t,y(:,3),'black-');
varNames = {'t','y1','y2','y3'};
gtext('y1'); gtext('y2'); gtext('y3')
T=table(round(t,3),round(y(:,1),4),round(y(:,2),4),round(y(:,3),4),...
```

```
'VariableNames', varNames);  
uitable('Data', T{:, :}, 'ColumnName', T.Properties.VariableNames, ...  
        'RowName', T.Properties.RowNames, 'Units', 'Normalized', 'Position', [0, 1, 1, 1]);
```

---

## Додаток 2

### Лістинг 4.3: Код програми

---

```
y0 = [0.01; 1; 0];
tspan = [0, 250];
J = @(f) tumor_objective(tspan, y0, f);
u0=[0 0];

options = optimoptions('fmincon', 'Display', 'iter');
[f] = fmincon(J, u0, [], [], [], [], [0 0], [1 1], nonlcon, options);

[t,y] = ode45(@(t,y) tumor_ode(t, y, f), tspan, y0);

subplot(2,2,1);
plot(t,y(:,1), '-r', 'LineWidth', 1.5, 'LineStyle', ':');
xlabel('Час');
ylabel('Кількість_ракових_клітин');

subplot(2,2,2);
plot(t,y(:,2), '-g', 'LineWidth', 1.5, 'LineStyle', ':');
xlabel('Час');
ylabel('Кількість_здорових_клітин');

subplot(2,2,3);
plot(t,y(:,3), '-black', 'LineWidth', 1.5, 'LineStyle', ':');
xlabel('Час');
ylabel('Кількість_відмерлих_клітин');

subplot(2,2,4);
plot(t, f(1)*ones(size(t)), '-r');
hold on;
plot(t, f(2)*ones(size(t)), '-b');
xlabel('Час');
ylabel('Керування');
legend('f1(t)', 'f3(t)');
varNames = {'t', 'y1', 'y2', 'y3'};
T=table(round(t,2), round(y(:,1),2), round(y(:,2),2), round(y(:,3),2), ...
'VariableNames', varNames);
```

```

uitable('Data',T{:,:},'ColumnName',T.Properties.VariableNames,...
        'RowName',T.Properties.RowNames,'Units','Normalized','Position',[0,1,1,1]);
disp('Оптимальні значення f1(t), f3(t)');
disp(f);

function dydt = tumor_ode(t, y, f)

mu_1=0.7;
mu_2=0.7;
hamma_1=0.4;
hamma_2=0.5;
hamma_3=0.2;

dydt = [
    mu_1*y(1)-mu_1*y(1)*y(3)-hamma_1*y(1)*y(3)-f(1)*y(1);
    mu_2*y(2)*(1-y(2))-mu_2*y(2)*y(3)-hamma_2*y(1)*y(2)-hamma_3*y(2)*y(3);
    (hamma_2*y(1)*y(2)+hamma_1*y(1)*y(3)+hamma_3*y(2)*y(3))*(1-y(3))-f(2)*y(3)
];

end

function J = tumor_objective(tspan, y0, f)
[t,y] = ode45(@(t,y) tumor_ode(t, y, f), tspan, y0);
% J = -y(end,2);
J=y(end,1);

end

```

---