

УДК 517.977.58

ОДНОФАЗНА ЗАДАЧА СТЕФАНА ДЛЯ ОПТИМАЛЬНОГО ТОЧКОВОГО КЕРУВАННЯ АДРЕСНОЮ ДОСТАВКОЮ ЛІКІВ ДО ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

Л. Д. КАРАБІН, Д. А. КЛЮШИН, Н. І. ЛЯШКО

РЕЗЮМЕ. В роботі досліджується задача оптимального керування переносом ліків з точкових джерел у злоякісній пухлині з вільною межею. Здійснено модифікацію моделі Чакрабарті-Хансона, побудовано варіаційний метод та обчислювальний алгоритм для моделювання процесу лікування та визначення розмірів пухлини. Враховано можливість обрання терміну лікування та кількості введених ліків.

ВСТУП

Адресна доставка ліків (англ. targeted drug delivery) — спрямований транспорт лікарської речовини до заданої області організму, органу або клітини. Для адекватного моделювання та керування процесом адресної доставки ліків до пухлини необхідно створювати нові та удосконалювати існуючі моделі. Ці задачі досліджувалися, наприклад, в роботах Jan [1], Jang et al. [2], Baxter і Jain [3–6], Lankelma et al. [7], Ward і King [8], Tzafirri et al. [9], Kaowumpai et al. [10], Chakrabarty і Hanson [11], а також Ключина та ін. [12–15]. Зокрема, в роботі [15] досліджено модель точкового оптимального керування доставкою ліків до злоякісних пухлин, що є модифікацією моделі Чакрабарті-Хансона і побудовано обчислювальний алгоритм для моделювання впливу введених мікрогранул на пухлину. Втім, ця модель не враховує те, що пухлина постійно змінює свій розмір, зростаючи за рахунок проліферації та зменшуючись під впливом ліків. Це вимагає нового уточнення моделі введенням вільної межі та її дослідження. Серед робіт, виконаних у цьому напрямку, слід назвати роботи Bazaliy і Friedman [16–19].

1. ОДНОФАЗНА ЗАДАЧА СТЕФАНА

Задачі з вільною межею виникають при описі багатьох фізичних явищ. Наприклад, розглянемо тонку пластинку льоду на інтервалі $a \leq x < \infty$ і припустимо, що температура льоду всюди дорівнює 0, а в точці підтримується на рівні $T > 0$. Тоді лід почне танути і у кожен інтервал часу вода займатиме проміжок $a \leq x < s(t)$, тобто отримаємо класичний варіант

задачі Стефана:

$$\begin{aligned} \alpha^2 u_{xx} - u_t &= 0, \quad x \in [a, s(t)], \quad t > 0, \\ u(a, t) &= T, \quad t > 0, \\ u(s(t), t) &= 0, \quad t > 0. \end{aligned} \quad (1)$$

Тут α — певна константа, відмінна від 0, а $s(t)$ — вільна межа, що раніше не задавалася. Тим не менше задається додаткова умова на кривій $x = s(t)$, а саме: закон збереження енергії, що має вигляд

$$\frac{ds(t)}{dt} = -ku_x(s(t), t), \quad t > 0, \quad (2)$$

де k — певна додатня константа. Задача (1), (2) називається однофазною задачею Стефана [20]. Ми використовуємо її для побудови моделі Чакрабарті-Хансона із вільною межею.

2. МОДИФІКОВАНА МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ЧАКРАБАРТІ-ХАНСОНА

Нехай $Y = (Y_1(x, t), Y_2(x, t), Y_3(x, t))^T$ — вектор стану системи, де x значена в області $\Omega(t)$ з невідомою вільною межею $\Gamma(t)$, $t \in [0, T]$. Компоненти вектора стану: $Y_1(x, t)$ — відносна густина ракових клітин; $Y_2(x, t)$ — відносна густина здорових клітин; $Y_3(x, t)$ — концентрація ліків.

Відносна густина ракових клітин $Y_1(x, t)$ задовольняє дифузійному рівнянню, що враховує змагання за ресурси із здоровими клітинами

$$\frac{\partial Y_1}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 Y_1}{\partial x^2} + a_1 g_1(Y_1) Y_1 - (b_{1,2} Y_2 + b_{1,3} Y_3) Y_1, \quad (3)$$

де $a_1 g_1(Y_1)$ — темп зростання хворих клітин; $g_1(Y_1) Y_1$ зростає експоненціально, тобто $g_1(Y_1) = 1$; a_1 — внутрішній темп зростання хворих клітин; k_1 — максимальний об'єм хворих клітин; $b_{1,2}$ — темп смерті хворих клітин через змагання за ресурси із нормальними клітинами; $b_{1,3} Y_3$ — темп смерті хворих клітин через дію ліків; D_1 — коефіцієнт дифузії ракових клітин.

Конкуруюче рівняння для густини здорових клітин $Y_2(x, t)$ є подібним з аналогічними коефіцієнтами

$$\frac{\partial Y_2}{\partial t} = D_2 \frac{\partial^2 Y_2}{\partial x^2} + a_2 g_2(Y_2) Y_2 - (b_{2,1} Y_1 + b_{2,3} Y_3) Y_2, \quad (4)$$

де $a_2 g_2(Y_2)$ — темп зростання здорових клітин; $g_2(Y_2) Y_2$ зростає експоненціально, тобто $g_2(Y_2) = 1$; a_2 — внутрішній темп зростання здорових клітин; k_2 — максимальний об'єм здорових клітин; $b_{2,1}$ — темп смерті здорових клітин через змагання за ресурси із хворими клітинами; $b_{2,3} Y_3$ — темп смерті здорових клітин через дію ліків; D_2 — коефіцієнт дифузії для здорових клітин.

Концентрація ліків також має дифузійну поведінку, проте враховує ще реабсорбацію, за яку відповідає коефіцієнт a_3 . Нехай $u = u(x, t)$ позначатиме кількість ліків, введених у пухлину, і буде функцією точкового

керування. Тоді

$$u = \sum_{i=1}^{NC} C_i \delta(x - x_i), \quad (5)$$

де x_i — точки, в які введено ліки; NC — кількість цих точок; C_i — відповідна інтенсивність ліків у точках x_i .

Рівняння для концентрації ліків Y_3 має вигляд

$$\frac{\partial Y_3}{\partial t} = D_3 \frac{\partial^2 Y_3}{\partial x^2} + a_3 g_3(Y_3) Y_3 + u, \quad (6)$$

де D_3 — коефіцієнт дифузії ліків; $g_3(Y_3) = -1$ — темп реабсорбції.

Початкові умови для вектора стану задамо як

$$Y |_{t=0} = Y_0(x), \quad x \in \Omega(t). \quad (7)$$

Крайові умови розглянемо у вигляді однорідних умов Неймана

$$-D \frac{\partial Y}{\partial x} |_{x \in \Gamma} = 0, \quad t \in [0, T], \quad (8)$$

де D — матриця коефіцієнтів дифузії.

Незважаючи на те, що межа $\Gamma(t)$ невідома, потрібно задати на ній закон збереження енергії [20]

$$\frac{d\Gamma(t)}{dt} = k \frac{\partial Y_1}{\partial x}, \quad t \in [0, T], \quad (9)$$

де $k > 0$ — невід'ємний коефіцієнт.

Задамо початкові умови на вільну межу

$$\Gamma(0) = \{l_1(0); l_2(0)\} = \{a; b\}. \quad (10)$$

Функціонал якості обираємо як квадратичну форму поточних та кінцевих витрат

$$J(Y, U) = \frac{1}{2} \int_0^T \int_{\Omega(t)} (r_1 Y_1^2 + s_3 (u - u_0)^2) dx dt + \frac{1}{2} \int_{\Omega(T)} (q_1 Y_1^2 |_{t=T} + q_3 Y_3^2 |_{t=T}) dx, \quad (11)$$

де $r_1 > 0$ — коефіцієнт накладних витрат, пов'язаних з пухлиною; $s_3 > 0$ — коефіцієнт витрат на доставку ліків; u_0 — обмеження на керування, яке зберігає певні фізичні обмеження на кількість ліків, що може бути введена; $q_1 > 0, q_3 > 0$ — відповідні кінцеві витрати.

Задача полягає у мінімізації функціонала якості, враховуючи функцію керування u та шукаючи на кожному кроці вільну межу $\Gamma(t)$.

Запишемо побудовану модель у векторній формі

$$\frac{\partial Y}{\partial t} = D \frac{\partial^2 Y}{\partial x^2} + (A(Y) + B(Y))Y + U, \quad (12)$$

$$\text{де } D = \begin{pmatrix} D_1 & 0 & 0 \\ 0 & D_2 & 0 \\ 0 & 0 & D_3 \end{pmatrix}, A(Y) = \begin{pmatrix} a_1 g_1(Y_1) & 0 & 0 \\ 0 & a_2 g_2(Y_2) & 0 \\ 0 & 0 & a_3 g_3(Y_3) \end{pmatrix},$$

$$U = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ u(x, t) \end{pmatrix}, B(Y) = \begin{pmatrix} -(b_{1,2}Y_2 + b_{1,3}Y_3) & 0 & 0 \\ 0 & -(b_{2,1}Y_1 + b_{2,3}Y_3) & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Функціонал якості у векторній формі має вигляд

$$J(Y, U) = \frac{1}{2} \int_0^T \int_{\Omega(t)} (Y^T R Y + (U - U_0)^T S (U - U_0)) dx dt +$$

$$+ \frac{1}{2} \int_{\Omega(T)} ((Y^T Q Y) |_{t=T}) dx, \quad (13)$$

де

$$R = \begin{pmatrix} r_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, S = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & s_3 \end{pmatrix}, Q = \begin{pmatrix} q_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q_3 \end{pmatrix}, U_0 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ u_0 \end{pmatrix}.$$

Умови на вільну межу (9) запишемо як

$$\frac{d\Gamma(t)}{dt} = K \frac{\partial Y}{\partial x}, \quad t \in [0, T], \quad (14)$$

$$\text{де } K = \begin{pmatrix} k & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Початкові (7), (10) та крайові умови (8) залишаємо без змін.

3. ВАРІАЦІЙНИЙ МЕТОД

Введемо вектори множників Лагранжа, $\phi = (\xi, \eta, \chi, \lambda)$, де $\xi = \xi(x, t)$, $\eta = \eta(x, t)$, $\chi = \chi(x)$, $\lambda = \lambda(t)$, щоб включити до функціоналу рівняння стану, крайові умови, початкові умови та умову на вільну межу. Запишемо функціонал Лагранжа

$$L(Y, U, \Omega, \Phi) = J(Y, U) + \Phi^T F(Y, U) = \frac{1}{2} \int_0^T \int_{\Omega(t)} (Y^T R Y + (U - U_0)^T \times$$

$$\times S (U - U_0)) dx dt + \frac{1}{2} \int_{\Omega(T)} (Y^T Q Y) |_{t=T} dx +$$

$$+ \int_0^T \int_{\Omega(t)} \xi^T \left(\frac{\partial Y}{\partial t} - D \frac{\partial^2 Y}{\partial x^2} - (A(Y) + B(Y)) Y - U \right) dx dt +$$

$$+ \int_0^T \int_{\Gamma(t)} \eta^T \left(-D \frac{\partial Y}{\partial x} |_{x \in \Gamma(t)} \right) d\Gamma dt + \int_{\Omega(t)} \chi^T (Y - Y_0) |_{t=0} dx +$$

$$+ \int_0^T \int_{\Gamma(t)} \lambda^T \left(\Gamma dt - K \frac{\partial Y}{\partial x} |_{x \in \Gamma(t)} \right) d\Gamma dt.$$

Спрямовуючи перші варіації ξ, η, χ, λ до нуля та враховуючи довільність $\tilde{\xi}, \tilde{\eta}, \tilde{\chi}, \tilde{\lambda}$, отримаємо рівняння стану (12), початкові (7) та крайові умови (8) й умови на вільну межу (14).

Спрямуємо першу варіацію L відносно Y до 0. Враховуючи симетричність матриці R та скалярного добутку $Y^T \tilde{Y}$, діагональність матриць $A(Y), B(Y)$, користуючись формулою Тейлора та теоремою Гріна, враховуючи елементарні перетворення та довільність \tilde{Y} , отримаємо допоміжні рівняння

$$\int_{\Omega} (\Phi \nabla^2 \Psi - \Psi \nabla^2 \Phi) dx = \int_{\Gamma} (\Phi \frac{\partial \Phi}{\partial n} - \Psi \frac{\partial \Phi}{\partial n}) d\Gamma, \quad (15)$$

$$RY = \frac{\partial \xi}{\partial t} + \frac{\partial^2 D\xi}{\partial^2 x} + (A(Y) + B(Y))\xi + \\ + tr(\nabla_Y[A(Y)] * \xi(Y)^T) + tr(\nabla_Y[B(Y)] * \xi(Y)^T), \quad (16)$$

$$\xi + QY = 0, \quad t = T, \quad (17)$$

$$\frac{\partial D\xi}{\partial x} = 0, \quad x \in \Gamma, \quad t \in [0, T]. \quad (18)$$

Рівняння для η, χ, λ нас не цікавлять, оскільки для знаходження керування потрібно лише ξ . Для отримання оптимальних умов на керування використовуємо аналогічні міркування. У першій варіації спрямовуємо U до 0. Оскільки \tilde{U} довільне, то отримуємо

$$U = U_0 + S^{-1}\xi. \quad (19)$$

4. ОБЧИСЛЮВАЛЬНИЙ МЕТОД

Для розв'язку векторних рівнянь використаємо метод розчеплення, тобто значення Y_1^{j+1} шукатимемо за Y_2^j та Y_3^j ($Y_1^{j+1} = f(Y_2^j, Y_3^j)$). Відповідно знайшовши Y_1^{j+1} для пошуку Y_2^{j+1} використовуємо закономірність $Y_2^{j+1} = f(Y_1^{j+1}, Y_3^j)$, аналогічно $Y_3^{j+1} = f(Y_1^{j+1}, Y_2^{j+1})$, де j — номер шару по часу різничевої сітки. У допоміжному рівнянні нас цікавитиме лише третя координата ξ_3 вектора ξ , тому що тільки вона використовується для знаходження інтенсивностей керування C_i .

Зважаючи на сферичну симетрію пухлини, розглядатимемо одновимірну задачу, тому вільну межу подамо у вигляді: $\Gamma = l_1(t); l_2(t)$. Таким чином, отримуємо чотири крайових задачі для знаходження Y_1, Y_2, Y_3, ξ_3 , рівняння для інтенсивностей точкового керування та умови на вільну межу:

$$\frac{\partial Y_1}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 Y_1}{\partial x^2} + (a_1 - b_{1,2}Y_2 - b_{1,3}Y_3)Y_1, \\ D_1 \frac{\partial Y_1}{\partial x} \Big|_{x=l_1(t)} = 0, \quad -D_1 \frac{\partial Y_1}{\partial x} \Big|_{x=l_2(t)} = 0, \quad t \in [0, T], \quad (20) \\ Y_1 \Big|_{t=0} = Y_1^0(x), \quad x \in \Omega(t);$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial Y_2}{\partial t} &= D_2 \frac{\partial^2 Y_2}{\partial x^2} + (a_2 - b_{2,1}Y_1 - b_{2,3}Y_3)Y_2, \\ D_2 \frac{\partial Y_2}{\partial x} \Big|_{x=l_1(t)} &= 0, -D_2 \frac{\partial Y_2}{\partial x} \Big|_{x=l_2(t)} = 0, \quad t \in [0, T], \\ Y_2 \Big|_{t=0} &= Y_2^0(x), \quad x \in \Omega(t); \end{aligned} \quad (21)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial Y_3}{\partial t} &= D_3 \frac{\partial^2 Y_3}{\partial x^2} - a_3 Y_3 + u, \\ D_3 \frac{\partial Y_3}{\partial x} \Big|_{x=l_1(t)} &= 0, -D_3 \frac{\partial Y_3}{\partial x} \Big|_{x=l_2(t)} = 0, \quad t \in [0, T], \\ Y_3 \Big|_{t=0} &= Y_3^0(x), \quad x \in \Omega(t); \end{aligned} \quad (22)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial \xi_3}{\partial t} &= -D_3 \frac{\partial^2 \xi_3}{\partial x^2} + a_3 \xi_3, \\ -D_3 \frac{\partial \xi_3}{\partial x} \Big|_{x=l_1(t)} &= 0, D_3 \frac{\partial \xi_3}{\partial x} \Big|_{x=l_2(t)} = 0, \quad t \in [0, T], \\ Y_3 \Big|_{t=T} &= -q_3 Y_3 \Big|_{t=T}, \quad x \in \Omega(t); \end{aligned} \quad (23)$$

$$u = \sum_{i=1}^{NC} C_i \delta(x - x_i) = u_0 + \frac{\xi_3}{s_3}. \quad (24)$$

Введемо рівномірну сітку $\bar{w}_{h\tau} = \bar{w}_h \times \bar{w}_\tau$ з кроком по простору h та по часу τ , $x \in [l_1(t), l_2(t)]$, $t \in [0, T]$,

$$\begin{aligned} \bar{w}_h &= \{x : x = x_i = l_1(t) + ih, i = \overline{0, N}, Nh + l_1(t) = l_2(t)\}, \\ \bar{w}_\tau &= \{t : t = x_j = j\tau, j = \overline{0, M}, N\tau = T\}. \end{aligned}$$

Для кожної із чотирьох задач (–) побудуємо різницеву схему інтегро-інтерполяційним методом. Розглядатимемо схему з ваговим коефіцієнтом $\sigma \in [0, 1]$. Інтегруючи кожне рівняння по проміжках $[t_j, t_{j+1}]$, $[x_{i-\frac{1}{2}}, x_{i+\frac{1}{2}}]$, а для різницевого еквівалентів крайових умов на лівому та правому кінцях відрізка по проміжках $[t_j, t_{j+1}]$, $[l_1(t), l_1(t) + \frac{h}{2}]$ та $[t_j, t_{j+1}]$, $[l_2(t) - \frac{h}{2}, l_2(t)]$, знаходимо різницеві схеми, а потім і системи лінійних алгебраїчних рівнянь для кожної із задач.

Важливим є те що різницева схема для ξ_3 розв'язується за кроком по часу назад, тобто за $(j+1)$ -м шаром шукаємо j -й. Також, якщо в i -й комірці потрібно знайти інтенсивність C , то шукатимемо її за формулою

$$C^{j+1} = u_{0,i} + \frac{p_i^{j+1}}{s_3}. \quad (25)$$

Зупинимося на знаходженні схеми для знаходження вільної межі $\Gamma(t)$, що складається з точок $l_1(t), l_2(t)$. Проінтегруємо (9) по проміжках $[t_j, t_{j+1}]$, $[l_1(t), l_1(t) + h]$ та $[l_2(t) - h, l_2(t)]$. Отримаємо

$$\frac{1}{h\tau} \int_{l_2(t)-\frac{h}{2}}^{l_2(t)} \int_{t_j}^{t_{j+1}} \frac{dl_2(t)}{dt} dx dt = -\frac{k}{h\tau} \int_{l_2(t)-\frac{h}{2}}^{l_2(t)} \int_{t_j}^{t_{j+1}} \frac{\partial Y_1}{\partial x} dx dt,$$

$$\frac{1}{h} \int_{l_2(t)-\frac{h}{2}}^{l_2(t)} \frac{l_2(t_{j+1}) - l_2(t_j)}{\tau} dx = -\frac{k}{h\tau} \int_{t_j}^{t_{j+1}} (Y_1(l_2(t)) - Y_1(l_2(t) - \frac{h}{2})) dt,$$

$$l_{2,t}^j = -\frac{k}{h} (Y_{1,N} - Y_{1,N-1}). \quad (26)$$

Аналогічно, отримаємо

$$l_{1,t}^j = \frac{k}{h} (Y_{1,1} - Y_{1,0}). \quad (27)$$

Відповідно рівняння для знаходження вільної межі на кожному наступному кроці знаходимо згідно (26), (27) формули

$$l_1^{j+1} = l_1^j + \frac{k}{h\tau} (Y_{1,1}^j - Y_{1,0}^j), \quad (28)$$

$$l_2^{j+1} = l_2^j + \frac{k}{h\tau} (Y_{1,N-1}^j - Y_{1,N}^j). \quad (29)$$

5. РЕЗУЛЬТАТИ ОБЧИСЛЮВАЛЬНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

Для побудови чисельного експерименту надамо значення усім невідомим параметрам та функціям [11]. Діагональна матриця дифузії має вигляд $D = [4, 2 \times 10^{-3}, 1 \times 10^{-15}, 0, 22] \text{ cm}^2$ на добу; коефіцієнти витрат: $r_1 = q_1 = q_3 = 0, 1, s_3 = 0, 2$; коефіцієнти, що відповідають за темпи росту: $a = [1, 2 \times 10^{-2}, 6 \times 10^{-7}, 11, 3]$ на добу; коефіцієнти взаємовпливу між клітинами та ліками: $b_{1,2} = b_{2,1} = b_{2,3} = 1, 0 \times 10^{-4}, b_{1,3} = 0, 5$. Ваговий коефіцієнт σ у різницькій схемі оберемо як $\sigma = \frac{1}{2}$ (отримаємо схему Кранка-Ніколсона із точністю апроксимації $o(h^2 + \tau^2)$). Коефіцієнт k , що фігурує в умовах, накладених на вільну межу, дорівнює 6000.

Початковим станам надаємо таких значень: $Y_1(x, 0) = Y_1^0(x) = w \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-m)^2}{2\sigma^2}}$, де $w = 0, 001, m = 0, 0, \sigma^2 = 0, 02$, тобто $Y_1 \sim N(0; 0, 02)$; $Y_2(x, 0) = Y_2^0(x) = \text{const} \frac{1}{b-a}$, де, наприклад, $\text{const} = 0, 02$, тобто Y_2 рівномірно розподілений; $Y_3(x, 0) = Y_3^0(x) = 0$; $u_0(x) = w_1 \frac{1}{\sigma_1\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-m_1)^2}{2\sigma_1^2}}$, $w_1 = 0, 001, m = 0, 0, \sigma_1^2 = 0, 02$, тобто $u_0 \sim N(0; 0, 02)$; $l_1(0) = 0, l_2(0) = 1$ — початкові значення вільної межі злоякісної пухлини. Результати обчислюваного експерименту представимо у вигляді табл. 1, де T — час, вимірюваний у добах, NC — кількість рівномірно розподілених гранул з ліками, $Y_{1,max}(0)$ — максимальне значення відносної густини хворих клітин на відріжку $x \in \Omega(0)$ при $t = 0$, $Y_{1,max}(T)$ — максимальне значення відносної густини хворих клітин на відріжку $x \in \Omega(T)$ при $t = T$, $\Omega(0)$ — межа пухлини при $t = 0$; $\Omega(T)$ — межа пухлини при $t = T$.

Аналізуючи результати табл. 1, бачимо, що лікування протягом двох днів із щоденною дозою у 4 гранули дає практичне знешкодження пухлини: її розміри зменшуються у 10 раз, а відносної густини у 500. Лікування ж у перший день дає практично непомітне зменшення розмірів пухлини, зате більшою кількістю введених ліків можна отримати значне зменшення щільності злоякісних клітин, проте при цьому більше постраждають здорові клітини.

Таблиця 1. Результати обчислювального експерименту.

№	T	NC	$Y_1(max, 0)$	$Y_1(max, T)$	$\Omega(0)$	$\Omega(T)$
1	1	1	0,00282	0,00165	[0; 1]	[0,00509; 0,99492]
2	1	4	0,00282	0,00160	[0; 1]	[0,00496; 0,99530]
3	1	40	0,00282	0,00082	[0; 1]	[0,00387; 0,99801]
4	2	1	0,00282	0,00104	[0; 1]	[0,278; 0,721]
5	2	4	0,00282	0,000005	[0; 1]	[0,45; 0,54]

6. ВИСНОВКИ

В роботі сформульовано однофазну задачу Стефана для модифікованої моделі Чакрабарті-Хансона доставки ліків до злоякісних пухлин із точковим керуванням. Варіаційним методом знайдено рівняння стану, допоміжні рівняння, оптимальні умови на керування та невідому рухому межу, побудовано обчислюваний метод розв'язку поставленої задачі. Змодельовано процес дії цитостатиків на злоякісну пухлину, експериментально визначено оптимальний термін та кількість ліків, необхідних для лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Jan R. K. Transport of molecules, particles and cells in solid tumors / R. K. Jan // Annual Review of Biomedical Engineering. — 1999. — V. 1. — P. 241–263.
2. Jang S. H. Drug delivery and transport in solid tumors / S. H. Jang, M. G. Lu, D. Wientjes, J. L. S. Au // Pharmaceutical Research. — 2003. — V. 20. — P. 1337–1350.
3. Baxter L. T. Transport of fluid and macromolecules in tumours. I. Role of interstitial pressure and convection / L. T. Baxter, R. K. Jain // Macrovascular research. — 1989. — V. 37. — P. 77–104.
4. Baxter L. T. Transport of fluid and macromolecules in tumours. II. Role of heterogeneous perfusion and lymphatics / L. T. Baxter, R. K. Jain // Macrovascular research. — 1990. — V. 40. — P. 246–263.
5. Baxter L. T. Transport of fluid and macromolecules in tumours. III. Role of binding and metabolism / L. T. Baxter, R. K. Jain // Macrovascular research. — 1991 — V. 41. — P. 5–23.
6. Baxter L. T. Transport of fluid and macromolecules in tumours. IV. A macroscopic model of a perivascular distribution / L. T. Baxter, R. K. Jain // Macrovascular research. — 1991. — V. 41. — P. 252–272.

7. Lankelma J. A mathematical model of drug transport in human breast cancer / J. Lankelma, R. F. Luque, H. Dekker et al. // *Macrovascular research*. — 1999. — V. 59. — P. 149–161.
8. Ward J. P. Mathematical modelling of drug transport in tumor multicell spheroids and monolayer cultures / J. P. Ward, J. R. King // *Mathematical Biosciences*. — 2003. — № 2. — P. 177–207.
9. Tzafiriri A. R. Mathematical modeling and optimization of drug delivery from intratumorally injected microspheres / A. R. Tzafiriri, E. I. Lerner, M. Flashner-Barak et al. // *Clinical Cancer Research*. — 2005. — V. 11. — P. 826–834.
10. Kaowumpai W. Development of a mathematical model for doxorubicin controlled release system using Pluronic gel for breast cancer [Text] / W. Kaowumpai, W. Koopiruck, K. Viravaidya // *Biomedical Engineerings: Abstracts of the 2nd International Symposium*. — Bangkok, 2006. — P. 65–70.
11. Chakrabarty S. P. Optimal control of drug delivery to brain tumors for a distributed parameters model / S.P. Chakrabarty, F.V. Hanson // *Proceedings of American Control Conference*. — 2005. — P. 973–978.
12. Ляшко Н. И. Математическое моделирование и оптимизация внутриопухолевого распределения лекарств / Н. И. Ляшко, Д. А., Ключин, Ю. Н. Онопчук // *Кибернетика и системный анализ*. — 2007. — № 6. — P. 147–154.
13. Ляшко С. І. Математичне моделювання конвективного переносу цитостатиків усередині ракової пухлини / С. І. Ляшко, Н. І. Ляшко, Д. А. Ключин // *Доповіді НАН України*. — 2008. — №2. — P. 30–35.
14. Ключин Д.А. Варіаційний підхід до моделювання і оптимізації розподілу ліків і раковій пухлині / Д. А. Ключин, Н. І. Ляшко, С. І. Ляшко та ін. // *Журн. обчисл. та прикл. матем.* — 2010. — № 1. — С. 1–6.
15. Карабін Л.Д. Оптимальне точкове керування переносом цитостатиків у злоякісній пухлині / Л. Д. Карабін, Д. А. Ключин // *Журн. обчисл. та прикл. матем.* — 2012. — № 2. — С. 10–23.
16. Bazaliy V.V. A free boundary problem for an elliptic-parabolic system: an application to a model of tumor growth / V.V. Bazaliy, A. Friedman // *Communication PDE*. — 2003. — 28. — № 3–4. — P. 627–675.
17. Bazaliy V.V. The Hele-Shaw problem with surface tension in a half plane: A model problem / V.V. Bazaliy, A. Friedman // *Journal of Differential Equations*. — 2005. — V. 216. — P. 387–438.
18. Bazaliy V. V. Global existence and asymptotic stability for an elliptic-parabolic free boundary problem: an application to a model of tumor growth / V. V. Bazaliy, A. Friedman // *Indiana Univ. Math. J.* — 2003. — 5. — № 5. — P. 1265–1304.
19. Friedman A. Free boundary problems arising in tumor models // *Rend. Mat. Acc. Lincei* — 2004. — S. 9. — V. 15. — P. 161–168.
20. Фридман А. Уравнения с частными производными параболического типа / А. Фридман. — М.: Мир, 1968. — 428 с.

ФАКУЛЬТЕТ КІБЕРНЕТИКИ, КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА, вул. ВОЛОДИМИРСЬКА, 64, КИЇВ, 01601, УКРАЇНА.

Надійшла 11.07.2013