

Устойчивость равновесия в модели лечения рака химиотерапией

И.Р. Усеинова¹

¹Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Московское шоссе 34А, Самара, Россия, 443086

Аннотация. В настоящей работе рассматривается математическая модель лечения рака химиотерапией. Найдено положение равновесия системы, а так же исследована его устойчивость. Для численного решения используется пакет прикладных программ MATLAB.

1. Введение

Исследования по лечению рака являются основополагающими для улучшения результатов для людей, пораженных этим заболеванием [1]. Эти усилия включают разработку более эффективных и менее токсичных методов лечения [2], таких как целенаправленная терапия, иммунотерапия и противораковые вакцины, а также совершенствование методов лечения, которые существуют в течение десятилетий, такие как химиотерапия, лучевая терапия и хирургия.

Одной из основных форм лечения является химиотерапия, которая включает в себя инъекцию в организм человека лекарственных препаратов. Попадая в организм, они останавливают или замедляют рост раковых клеток. Однако, химиотерапия не только убивает быстрорастущие раковые клетки, но и убивает или замедляет рост здоровых клеток, которые быстро растут и делятся. Изучение в области улучшения химиотерапевтических препаратов, которые будут минимизировать влияние на здоровые клетки, продолжается и сейчас [2].

Относительно недавно начались исследования по моделированию лечения рака с использованием математических или компьютерных моделей [3-8]. Математически химиотерапию рака можно рассматривать как динамическую модель, описывающую связь между нормальными и раковыми клетками. Существуют труды, в которых рассматриваются взаимодействие рака на весь организм или локальную его часть [9-12]. Однако, во многих случаях рак распространяется с одного участка на другой через кровоток или лимфатические системы. Такие процессы известны как метастазы [13]. Экспериментальные данные показывают, что метастаз является избирательным по органам человека. Так, наиболее распространенными метастатическими участками являются печень, лёгкие и мозг [14].

В данной работе будет рассматриваться динамическая модель, состоящая из шести дифференциальных уравнений, которые представляют взаимодействие между нормальными и раковыми клетками на первичном и вторичном участках, учитывая метастаз.

2. Модель

При моделировании системы принимаются во внимание взаимодействие нормальных и раковых клеток, а так же влияние химиопрепарата. Учитывается процесс образования метастазов в результате распространения рака от первичного участка опухоли.

$$\left\{ \begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= \alpha_1 x_1(t) \left(1 - \frac{x_1(t)}{K_1} \right) - q_1 x_1(t) x_2(t) - \frac{p_1 x_1(t) y(t)}{a_1 + x_1(t)}, \\ \dot{x}_2(t) &= \alpha_2 x_2(t) \left(1 - \frac{x_2(t)}{K_2} \right) - q_2 x_1(t) x_2(t) - \frac{p_2 x_2(t) y(t)}{a_2 + x_2(t)} - \delta x_2(t), \\ \dot{y}(t) &= \Delta - \left[\xi + \frac{c_1 x_1(t)}{\alpha_1 + x_1(t)} + \frac{c_2 x_2(t)}{\alpha_2 + x_2(t)} \right] y(t), \\ \dot{u}_1(t) &= \beta_1 u_1(t) \left(1 - \frac{u_1(t)}{L_1} \right) - r_1 u_1(t) u_2(t) - \frac{s_1 u_1(t) z(t)}{b_1 + u_1(t)}, \\ \dot{u}_2(t) &= \beta_2 u_2(t) \left(1 - \frac{u_2(t)}{L_2} \right) - r_2 u_1(t) u_2(t) - \frac{s_2 u_2(t) z(t)}{b_2 + u_2(t)} + \varepsilon \delta x_2(t - \tau), \\ \dot{z}(t) &= \Phi - \left[\eta + \frac{d_1 u_1(t)}{b_1 + u_1(t)} + \frac{d_2 u_2(t)}{b_2 + u_2(t)} \right] z(t), \\ x_1(0) &= x_{1_0} > 0, x_2(0) = x_{2_0} \geq 0, y(0) = y_0 \geq 0, u_1(0) = u_{1_0} > 0, u_2(0) = u_{2_0} \geq 0, z(0) = z_0 \geq 0, -\tau \leq t \leq 0, \end{aligned} \right. \quad (1)$$

где x_1 – это концентрация нормальных клеток на первичном участке;

x_2 – это концентрация раковых клеток на первичном участке;

y – это концентрация химиопрепарата на первичном участке;

u_1 – это концентрация нормальных клеток на вторичном участке;

u_2 – это концентрация раковых клеток на вторичном участке;

z – это концентрация химиопрепарата на вторичном участке;

В частности,

- α_i , $i = 1, 2$, являются коэффициентами рождаемости нормальных и раковых клеток для малых концентраций на первичном участке;
- K_i , $i = 1, 2$, являются соответствующими пропускными способностями;
- q_i , $i = 1, 2$, коэффициенты конкуренции между x_1 и x_2 ;
- p_i , $i = 1, 2$, являются коэффициентами хищничества y по x_i ;
- a_i , $i = 1, 2$, определяет скорость, при которой x_i , в отсутствие конкуренции и хищничества, достигает пропускной способности;
- Δ представляет собой непрерывную скорость инфузии химиотерапии на первичном участке;
- ξ это скорость вымывания химиотерапевтического препарата на этом участке;
- c_i , $i = 1, 2$, являются комбинированными ставками химиотерапевтического препарата с клетками и, следовательно, они пропорциональны p_i , $i = 1, 2$

Для вторичного участка используются параметры β_i , L_i , r_i , s_i , b_i , Φ , η , d_i , $i = 1, 2$, соответственно.

Более того,

- δ это скорость, при которой рак покидает первичный участок;
- τ временная задержка в эффекте метастаз;
- ε , $0 < \varepsilon < 1$, является долей раковых клеток, которые достигают и взаимодействуют на вторичном участке после выхода с первичного.

3. Отсутствие лечения

В данном разделе рассмотрим частную модель системы (1). Для этого будем рассматривать систему (2), в которой отсутствует концентрация химиотерапевтического препарата на первичном и вторичном участках.

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = \alpha_1 x_1(t) \left(1 - \frac{x_1(t)}{K_1}\right) - q_1 x_1(t) x_2(t), \\ \dot{x}_2(t) = \alpha_2 x_2(t) \left(1 - \frac{x_2(t)}{K_2}\right) - q_2 x_1(t) x_2(t) - \delta x_2(t), \\ \dot{u}_1(t) = \beta_1 u_1(t) \left(1 - \frac{u_1(t)}{L_1}\right) - r_1 u_1(t) u_2(t), \\ \dot{u}_2(t) = \beta_2 u_2(t) \left(1 - \frac{u_2(t)}{L_2}\right) - r_2 u_1(t) u_2(t) + \varepsilon \delta x_2(t - \tau), \end{cases} \quad (2)$$

$$x_1(0) = x_{1_0} > 0, x_2(0) = x_{2_0} \geq 0, u_1(0) = u_{1_0} > 0, u_2(0) = u_{2_0} \geq 0.$$

3.1 Положение равновесия

Численно исследуем систему (2) в положении равновесия, т.е. найдём точку покоя $(x_{1_0}, x_{2_0}, u_{1_0}, u_{2_0})$.

Используя встроенную функцию *fsolve* среды MATLAB и параметры таблицы 1, рассчитаем точку покоя.

Таблица 1. Параметры системы.

α_1	α_2	β_1	β_2	K_1	K_2	L_1	L_2	q_1	q_2	r_1	r_2	δ	ε	τ
1.5	10	2	12	1460	2100	1750	2300	0.0075	0.005	0.002	0.001	0.1	0.0001	0

Учитывая параметры таблицы (1), точка покоя системы (2) принимает вид: $(x_{1_0}, x_{2_0}, u_{1_0}, u_{2_0}) = (1460, 0, 1750, 0) = (K_1, 0, L_1, 0)$.

3.2 Исследование модели на устойчивость

Матрица Якоби для точки $(x_{1_0}, x_{2_0}, u_{1_0}, u_{2_0})$ будет выглядеть следующим образом:

$$J = \begin{pmatrix} \alpha_1 \left(1 - \frac{2x_1}{K_1}\right) - q_1 x_2 & -q_1 x_1 & 0 & 0 \\ -q_2 x_2 & \alpha_2 \left(1 - \frac{2x_2}{K_2}\right) - q_2 x_1 - \delta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1 \left(1 - \frac{2u_1}{L_1}\right) - r_1 u_2 & -r_1 u_1 \\ 0 & \varepsilon \delta e^{-\tau \lambda} & -r_2 u_2 & \beta_2 \left(1 - \frac{2u_2}{L_2}\right) - r_2 u_1 \end{pmatrix} \quad (3)$$

Можно заметить, что локальный анализ устойчивости вокруг положения равновесия не зависит от времени задержки τ .

Проведем анализ положения равновесия в точке $(K_1, 0, L_1, 0)$. Найдем собственные значения матрицы (3). Они будут равны:

$$\begin{cases} \lambda_1 = \alpha_1, \\ \lambda_2 = \alpha_2 - q_2 K_1 - \delta, \\ \lambda_3 = -\beta_1, \\ \lambda_4 = \beta_2 - r_2 L_1. \end{cases} \quad (4)$$

Для того чтобы раковые клетки преобладали над нормальными достаточно наложить следующие условия:

$$\begin{cases} \alpha_2 - \delta > q_2 K_1, \\ \beta_2 > r_2 L_1. \end{cases} \quad (5)$$

При $\alpha_2 > \delta$ точка $(K_1, 0, L_1, 0)$ носит гиперболический характер и является неустойчивой седловой точкой равновесия.

3.3. Численные результаты решения

Для выполнения численного моделирования системы (2) будем учитывать следующие условия:

- $\alpha_2 > \delta$;
- условие (5) (достаточное условие для гипотезы рака);
- $\alpha_2 > \alpha_1$ и $\beta_2 > \beta_1$ (раковые клетки растут быстрее, чем нормальные);
- $\varepsilon \ll 1$ (только несколько клеток обладают способностью образовывать метастазы);
- $K_1 \leq K_2$ и $L_1 \leq L_2$ (несущая способность раковых клеток может быть больше, чем несущая способность нормальных клеток).

Также начальные условия таковы, что

- $x_{1_0} > x_{2_0}$;
- $u_{2_0} = 0$

Все эти условия так же будут удовлетворены в случае лечения.

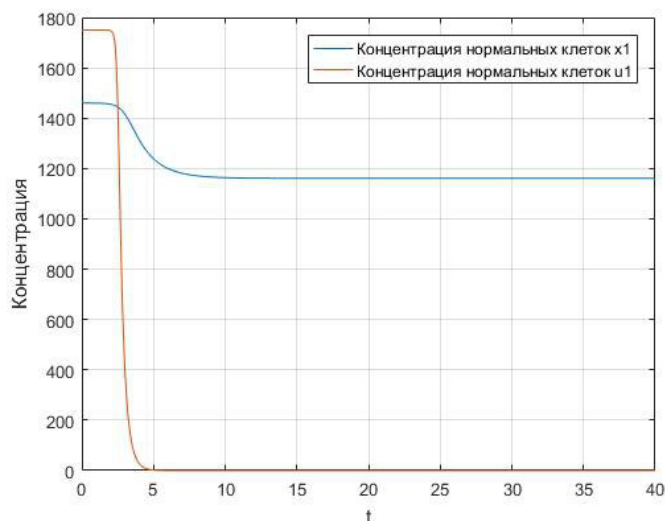


Рисунок 1. Численное решение системы (2) для случая концентрации нормальных клеток на первичном и вторичном участках.

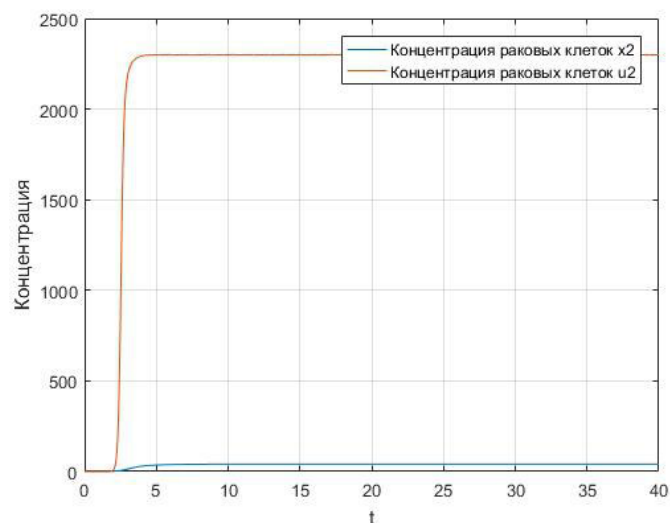


Рисунок 2. Численное решение системы (2) для случая концентрации раковых клеток на первичном и вторичном участках.

4. Заключение

В работе рассмотрена динамическая модель лечения рака химиотерапией, в которой отсутствует концентрация химиотерапевтического препарата на первичном и вторичном участках. Найдено состояние равновесия системы и исследована его устойчивость. Проведены численные эксперименты, иллюстрирующие результаты проведенного исследования.

5. Благодарности

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках программы повышения конкурентоспособности Самарского университета (2013-2020).

6. Литература

- [1] Кэссиди, Д. Термины и определения – экспериментальные методы лечения рака. Справочник по онкологии / Д. Кэссиди, Д. Биссет, Р.А.Дж. Спенс, М. Пэйн. – ГЭОТАР: Медиа. – 2010. – 512 с.
- [2] Dorr, R.T. Cancer Chemotherapy Handbook: Reference Book / R.T. Dorr, D.D. VonHoff. – Connecticut, 1994.
- [3] Dibrov, B.F. Mathematical model of cancer chemotherapy. Periodic schedules of phasespecific cytotoxic-agent administration increasing the selectivity of therapy / B.F. Dibrov, A.M. Zhabotinsky, Yu.A. Neyfakh, M.P. Orlova, L.I. Churikova // Mathematical Biosciences. – 1985. – P. 1-31.
- [4] Eisen, M. Mathematical Models in Cell Biology and Cancer Chemotherapy / M. Eisen. –Berlin Heidelberg: Springer, 1979. – Vol. 30. – 431 p.
- [5] Martin, R.B. Optimal control drug scheduling of cancer chemotherapy / R.B. Martin, // Automatica. – 1992. – P. 1113-1123.
- [6] Murray, J.M. Optimal drug regimens in cancer chemotherapy for single drugs that block progression through the cell cycle / J.M. Murray // Mathematical Biosciences. – 1994. – P. 183-193.
- [7] Swan, G.W. Role of optimal control in cancer chemotherapy / G.W. Swan // Mathematical Biosciences. – 1990. – P. 237- 284.
- [8] Swierniak, A. Cell cycle as an object of control / A. Swierniak // Journal of Biological Systems. – 1995. – P. 41-54.
- [9] Eisen, M. Mathematical Models in Cell Biology and Cancer Chemotherapy / M. Eisen. – Berlin: Springer-Verlag, 1979. – Vol. 30.
- [10] Nani, F.K. Modeling and simulation of chemotherapy of haematological and gynaecological cancers / F.K. Nani, M.N. Oguztoreli // IMA J. Math. Appl. Med. Biol. –1999. – Vol. 16(1) . – P. 39-91.
- [11] Nani, F.K. A mathematical model of cancer treatment by chemotherapy / F.K. Nani, H.I. Freedman. – Preprint.
- [12] Nani, F.K. A mathematical model of cancer treatment by immunotherapy / F.K. Nani, H.I. Freedman // Math. Biosci. – 2000. – P. 159-199.
- [13] Evans, C.W. The Metastatic Cell, Behaviour and Biochemistry / C.W. Evans. – London: Chapman and Hall, 1991.
- [14] Kaiser, H.E. Pattern of metastasis, In Cancer Growth and Progression, Metastasis, Dissemination / H.E. Kaiser, E. Gorelik. – Dordrecht: Kluwer Academic, 1989. – P. 21-31.

Stability of equilibria of cancer treatment by chemotherapy model

I.R. Useinova¹

¹Samara National Research University, Moskovskoe Shosse 34A, Samara, Russia, 443086

Abstract. In this paper we, consider a mathematical model of cancer treatment by chemotherapy. Found the equilibrium position of the system and studied its stability. For the numerical solution uses the software package MATLAB.

Keywords: equilibria, chemotherapy model, stability.