



ЮГОЗАПАДЕН УНИВЕРСИТЕТ „НЕОФИТ РИЛСКИ”
Природо-математически факултет
Катедра „Математика”

Бояна Иванова Гъркова

ЧИСЛЕНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА МАТЕМАТИЧЕСКИ
МОДЕЛИ, ОПИСВАЩИ РАЗВИТИЕ НА РАКОВИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на образователна и
научна степен „доктор” в област на висше образование

4. Природни науки, математика и информатика,
професионално направление 4.5. Математика,
докторска програма: Математическо моделиране и
приложение на математиката

Научен ръководител: Доц. д-р Михаил Колев

Благоевград
2015

Дисертационният труд се състои от увод, четири глави, заключение, библиография и списък с публикации по темата. Библиографската справка съдържа 134 заглавия, от които 3 на български език, 3 на руски език, 124 на английски език и 4 източници от Интернет. Общият обем на дисертацията е 139 страници. Размерът на страницата е във формат А4.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на разширено заседание на катедра „Математика“ към Природо-математически факултет при Югозападен университет „Неофит Рилски“ - Благоевград, състояло се на 27.05.2015 г.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на
.....от.....часа в зала.....
.....

Състав на научното жури:

1. Проф. дбн Юли Занев
2. Проф. дмн Йорданка Иванова
3. Проф. дмн Светослав Марков
4. Проф. дмн Георги Тотков
5. Доц. д-р Михаил Колев

СЪДЪРЖАНИЕ

Обща характеристика на дисертационния труд

Актуалност на темата	4
Цел и задачи на дисертационния труд	5
Предмет на изследване	6
Методи за изследване	6
Апробация	7

Съдържание на дисертационния труд:

УВОД.....	8
1. Литературен обзор, посветен на математическите модели, описващи развитие на ракови заболявания	9
2. Математически методи, използвани за числено решаване и изследване на математическите модели	11
3. Кратки биологични бележки, необходими за по-доброто разбиране на предложените математически модели, описващи развитие на ракови заболявания	24
4. Числено изследване на математически модели, описващи развитие на ракови заболявания	26
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПРИНОСИ	37
Библиография	39
Публикации по темата на дисертационния труд	41
Декларация за оригиналност	43

ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Актуалност на темата

Математическото моделиране и експерименталната обработка на данните посредством компютри са ключови подходи, които се използват при научни изследвания в приложните и фундаменталните науки. Освен това, те често довеждат до формулирането на нови задачи и получаването на нови резултати в научните проучвания. Една от областите, в които приложението на изчислителните методи е наложително, е биологията, тъй като предмет на изследването ѝ често са обекти, при които е трудно, а при някои от случаите дори невъзможно да се експериментира. Това обуславя като значим подход на научните изследователи да бъде приложено математическото моделиране [2], [4], [6]. Разглеждането на реалността посредством абстрактни обекти, явяващи се модели, с висока степен на точност, е същността на математическото моделиране.

Посредством математически модели могат да бъдат предсказани неизвестни за изследователя процеси и явления. Затова ще експериментираме с математически модели, които могат да бъдат използвани в медицината и по-конкретно свързани с ракови заболявания. Една от причините,

обуславящи използването на изчислителните методи в медицината, е липсата на достатъчно количество експериментални данни. Комплицираността на биологичните процеси и характеризиращите поведението им математически модели налагат използването на компютри не само за обработка на данни, но и за началото на компютърен експеримент, който да замени често невъзможен или изключително скъп естествен експеримент, което прави работата актуална.

Цел и задачи на дисертационния труд

Целта на дисертационния труд е числено изследване на математически модели, описващи развитие на ракови заболявания.

За постигане на целта са поставени следните задачи:

1. Изследване и анализ на литературата, свързана с математическите модели, описващи развитие на ракови заболявания.
2. Изучаване и изследване на математическите методи, използвани за приближено решаване на математическите модели.
3. Изучаване на биологичните понятия и процеси, свързани с математическите модели за ракови заболявания.

4. Числено изследване на математически модели за солидни тумори.
5. Създаване на компютърни програми за числено решаване на математическите модели и визуализация на получените резултати.
6. Изследване влиянието на параметрите на математическите модели чрез числено анализиране.

Предмет на изследването са математически модели, описващи развитието на ракови заболявания.

Методи за изследване

За изпълнението на поставените задачи са използвани методи на математическото моделиране, мрежови методи за решаване на частни диференциални уравнения, като към тях са разгледани апроксимиране на частни производни; сходимост, устойчивост и оценка на грешката на диференчна схема; построяване и решаване на диференчна схема; явни и неявни диференчни схеми, а също така и нестандартни диференчни схеми. Проведените изследвания са осъществени със софтуерния пакет Matlab.

Апробация

Резултатите получени в дисертацията са докладвани на следните конференции:

1. SCIENTIFIC ANNIVERSARY CONFERENCE "30 years Higher Medical Education", May 2012, Stara Zagora, Bulgaria.
2. Fifth Conference on Numerical Analysis and Applications - NAA '12, June 2012, Lozenetz, Bulgaria.
3. XVIII National Conference Applications of Mathematics in Biology and Medicine, September 23–27, 2012, Krynica Morska, Poland.
4. XXIII International Scientific Conference of The Union of Scientistis in Stara Zagora - "Challenges for scientists in relation of the new program for science and innovation of EU "HORIZON 2020", June 2013, "Mini Maritza Iztok", Starozagorski mineralni bani, Bulgaria.
5. Fifth International Scientific Conference - FMNS – 2013, 12-16 June 2013, Blagoevgrad, Bulgaria.
6. 19-th National Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine, 2013, Jastrzebia Gora, Poland.
7. Sixth Conference on Finite Difference Methods: Theory and Applications, June 18 - 23, 2014, Lozenetz, Bulgaria.

СЪДЪРЖАНИЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

УВОД

Математическото моделиране на изучавания обект позволява честото несполучливо експериметиране с реалния обект да бъде заменено с целенасочено изследване посредством математически модел, позволяващо експериментът да бъде извършен върху модела с помощта на компютърна програма [6]. Затова ще експериментираме с математически модели, които могат да бъдат използвани в медицината и по-конкретно, свързани с ракови заболявания. Откриването на рака на по-ранен етап е от решаващо значение за успешното му лечение. Ракът прогресира, когато клетките в дадена част на тялото започнат да растат неконтролируемо. Всички видове рак започват с неконтролируем растеж на раковите клетки. За разлика от нормалните клетки, раковите клетки се характеризират с бързо размножаване и разпространение между тъканите. Раковите заболявания се делят на доброкачествени и злокачествени. Ще съсредоточим изследванията си върху конкретен тип злокачествени тумори – солидни тумори. В основата на моделирането в тази област са системите диференциални уравнения. В основата на моделирането в тази област са системите диференциални уравнения. Ако

поведението на изучаван обект се характеризира с постоянни изменения, за моделирането им често се използват именно диференциалните уравнения.

1. Литературен обзор, посветен на математическите модели, описващи развитие на ракови заболявания

В първа глава е направен подробен литературен обзор на базата на който можем да разделим разработваните до момента математически модели, описващи развитие на ракови заболявания, на няколко типа:

1. Пространствени модели – разглеждат геометричната структура на тумора и са изключително точни (прецизни) при сравнение с реални данни. Използват се най-често за описание на инвазия на тумори.
2. Физиологично структурирани модели – използват се, когато клетъчните популации са твърде разнородни. Субпопулациите могат да се различават по физиологични характеристики.
3. Непрекъснати модели – използват се при наличието на твърде голяма популация (тази големина е трудно да се определи).
4. Агент-базирани модели – описват развитието на клетъчната популация въз основа на описанието на съдбата на всяка отделна клетка и взаимоотношенията ѝ

със съседни клетки. Тези модели изискват голямо изчислително време.

5. Детерминирани и стохастични модели.

6. Феноменологични модели – модели на молекулярно ниво и механистични – на по-горни нива на наблюдение.

След направен литературен обзор по темата, може да се установи, че:

1. Съставени са голям брой прости математически модели, които не изискват голям набор от медицински данни и наблюдения, но са ограничени откъм потенциал за прогнозиране.

2. Моделирането на ракови заболявания може да бъде разделено на две основни части – моделиране при липса на лечение и описание на ефектите от лечението.

3. Голяма част от моделите не разглеждат възможността за лекарствена резистентност.

4. Важно явление е появата на метастази, което е разглеждано в сравнително малък брой публикации.

5. Присъствието на имунен компонент в математическите модели е от съществено значение за получаване на клинично наблюдавани явления, като туморна латентност, колебания в размера на тумора и спонтанна регресия на тумора.

6. Необходимо е моделите да бъдат адаптирани към еволюцията на биологичната тъкан, здрава или заболяла.
7. Оказва се, че голяма част от разработените модели не касаят определен тип тумори, а са по-скоро свързани с моделиране на тумор в общия случай.
8. Моделите описващи солиден тумор, предлагат по-добро съответствие между техните резултати и медицински данни за тумори.

2. Математически методи, използвани за числено решаване и изследване на математическите модели

В тази глава са разгледани предметът и основните идеи на математическото моделиране и е представен стандартния алгоритъм за построяване и изследване на математически модел. Приведени са примери от литературата, имащи за цел да илюстрират използваните подходи.

За решаването на моделните задачи, включени в този дисертационен труд използваме диференчни методи [1],[3],[4],[16]. Същността на теорията на диференчните схеми е построяване на диференчна схема и изследване на априорните характеристики на качеството на схемата, което преди всичко се свежда до изучаване на апроксимацията, устойчивостта и точността на схемата. Основаната причина за тяхното използване е решаването на получените

диференчни уравнения с помощта на директни или итерационни методи, избрани по различни съображения за икономичност на изчислителния алгоритъм. Направена е класификация на задачите, следвайки изложението в [3].

Нека общият вид на едно линейно частно диференциално уравнение

$$(2.1) \quad L(u) = A(x, y) \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + 2B(x, y) \frac{\partial^2 u}{\partial x \partial y} + C(x, y) \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + D(x, y) \frac{\partial u}{\partial x} + E(x, y) \frac{\partial u}{\partial y} + F(x, y)u = f(x, y).$$

Изразът

$$(2.2) \quad \Delta(x, y) = B^2(x, y) - A(x, y)C(x, y)$$

се нарича дискриминанта на това уравнение. В зависимост от знака на дискриминантата, уравненията се разделят на три типа: елиптично, хиперболично и параболично. Разгледани са първа, втора и трета гранична задача за всяко едно от тях [3]. Основната идея на мрежовите методи за решаване на уравнения на две променливи е следната. В равнината се построява мрежа от точки. Частните производни на неизвестната функция u във всяка вътрешна точка от мрежата се изразяват приближено чрез стойностите на функцията u в разглежданата точка и някои от съседните ѝ. По този начин уравнението (2.1) се замества приближено в

разглежданата точка с линейно уравнение относно стойностите на u в точките от мрежата. По съответен начин се апроксимират граничните и/или началните условия. Чрез решаване на получената система линейни алгебрични уравнения се получават приближено стойностите на функцията u в точките от мрежата.

Мрежовите методи за решаване на частни диференциални уравнения, въпреки че са известни отдавна, добиват голямо значение след появата на компютрите. Причината за това е следната: при тези методи като правило, за да се постигне задоволителна точност, трябва да се вземе гъста мрежа от точки в равнината, което от своя страна води до системи линейни алгебрични уравнения с брой на неизвестните от порядъка на десетки хиляди. Ясно е, че без използването на компютърна техника решаването на такива уравнения е невъзможно. За решаването на системите линейни алгебрични уравнения, които се получават при мрежовите методи за решаване на частни диференциални уравнения, са разработени и продължават да се разработват специални методи [1], [14], [16].

Към тази глава е разгледано и апроксимирането на частните производни чрез стойностите на функцията в дадена мрежа от точки.

Ще се спрем на сходимост, устойчивост и оценка на грешката при мрежовите методи [1],[6],[16].

Нека е дадена линейната диференциална задача:

$$(2.3) \quad Lu = f(x), x \in G$$

$$(2.4) \quad lu = \mu(x), x \in \Gamma, \bar{G} = G \cup \Gamma$$

където $u(x)$, $f(x)$ и $\mu(x)$ са елементи на нормираното пространство H с норма $\|\cdot\|$, а L и l са линейни диференциални оператори, действащи от H в H [1], [6]. Уравнение (2.3) дава общия вид на основните диференциални уравнения, а (2.4) – началните и граничните условия на разглежданата задача. Предполага се, че решението на задачата (2.3)-(2.4) съществува и е единствено.

На тази задача се съпоставя диференчната задача

$$(2.5) \quad L_h y_h = \varphi_h, x \in \omega_h,$$

$$(2.6) \quad l_h y_h = \tilde{\mu}_h, x \in \gamma_h, \bar{\omega}_h = \omega_h \cup \gamma_h,$$

където $\bar{\omega}_h$ е мрежата от точки, въведена в областта $\bar{G}$, функциите y_h , φ_h и $\tilde{\mu}_h$ са мрежови функции, принадлежащи на нормираното пространство H_h с норма $\|\cdot\|_h$, а L_h и l_h са линейни диференчни оператори $H_h \rightarrow H_h$. Решението на задачата (2.5)-(2.6) зависи от

стъпката на мрежата h като параметър. Ако мрежата е неравномерна, то под h трябва да се разбира векторът $h = (h_1, h_2, \dots, h_N)$ с компоненти разстоянията между всеки две точки от мрежата. Ако областта G е многомерна и $x = (x_1, x_2, \dots, x_p)$, то $h = (h_1, h_2, \dots, h_p)$, ако мрежата ω_h е равномерна по всеки от аргументите $x_1, x_2, \dots, x_p$.

Пространството H може да се изобрази в пространството H_h с помощта на някакъв проектор P , т.е. на функцията $u \in H$ се съпоставя $u_h \in H_h$, $u_h = Pu$. Тогава $y_h - u_h \in H_h$ и близостта им се оценява с $\|y_h - u_h\|_h$. Предполага се, че H и H_h са нормирани пространства. Ако в H е въведена някаква норма (най-често ще се използват C и L_2 -нормите), то в H_h се въвежда мрежов аналог на нормата в H , като при това е естествено да се иска $\|\cdot\|_h$ да апроксимира $\|\cdot\|$ в следния смисъл:

$$\lim_{\|h\| \rightarrow 0} \|u_h\|_h = \|u\|, u \in H.$$

Това условие се нарича условие на съгласуваност на нормите в H и H_h [1], [16]. Тук под $\|h\|$ се разбира аналог

на C -нормата, т.е. $\|h\| = \max_i h_i$ или $\|h\| = (\sum h_i^2)^{1/2}$, което е аналог на L_2 -нормата. Ако в H е въведена C -нормата [6], т.е.

$$\|u\|_C = \max_{x \in \bar{G}} |u(x)|$$

аналог на C -нормата в H_h е

$$\|y_h\|_C = \max_{x \in \bar{\omega}_h} |y_h(x)|.$$

Мрежов аналог на L_2 -нормата

$$\|u\|_{L_2} = \left(\int_{\bar{\omega}} u^2(x) dx \right)^{1/2}$$

е например

$$\|y_h\|_{L_2} = \left(\sum_{\omega_h} h y^2(x) \right)^{1/2}.$$

Определение: Под грешка на диференчната схема (2.5)-(2.6) се разбира мрежовата функция [1]

$$(2.7) \quad z_h = y_h - u_h.$$

Задачата, която удовлетворява грешката z_h се намира след като се използва равенството $y_h = z_h + u_h$ (виж (2.7)) и се замести в задачата (2.5)-(2.6):

$$\begin{aligned} L_h z_h &= \varphi_h - L_h u_h, \\ l_h z_h &= \tilde{\mu}_h - l_h u_h. \end{aligned}$$

Определение: Под грешка на апроксимация на диференциалното уравнение (2.3) с диференчното уравнение (2.5), пресметната за точното решение на диференциалното уравнение (2.3), се разбира мрежовата функция [1]

$$\psi_h = \varphi_h - L_h u_h.$$

Аналогично се дефинира и грешка на апроксимация на граничното условие (2.4) с диференчното условие (2.6), а именно

$$v_h = \tilde{\mu}_h - l_h u_h.$$

Ако се разглеждат тези грешки в конкретна точка от мрежата, се говори за локална грешка на апроксимацията [6].

Грешката ψ_h може да се представи и по друг начин:

$$\begin{aligned} \psi_h &= \varphi_h - L_h u_h = \varphi_h - L_h u_h + (Lu - f)_h = \\ &= \varphi_h - f_h + (Lu)_h - L_h u_h = \psi_h^{(1)} + \psi_h^{(2)}, \end{aligned}$$

където изразът $\psi_h^{(1)} = \varphi_h - f_h$ е грешката на апроксимация на дясната част на уравнение (2.3), а изразът $\psi_h^{(2)} = (Lu)_h - L_h u_h$ е грешката на апроксимация на диференциалния оператор L с диференчния оператор L_h .

Трябва да се отбележи, че при дефинирането на понятието грешка на апроксимацията навсякъде се използва точното решение на диференциалната задача (2.3)-(2.4). Грешката на апроксимацията понякога се дефинира за произволна функция v , $v \in V$, където V е класът на достатъчно гладките функции.

Определение: Ако $\|\psi_h^{(2)}\|_h \rightarrow 0$ при $\|h\| \rightarrow 0$, се казва, че диференциалният оператор L_h апроксимира диференциалния оператор L . Ако $\|\psi_h^{(2)}\|_h = O(\|h\|^m)$, се казва, че апроксимацията на L с L_h е от m -ти ред ($m > 0$) [1].

Определение: Казва се, че диференчната схема (2.5)-(2.6) има n -ти ред на апроксимация, ако $\|\psi_h\|_h = O(\|h\|^n)$ и $\|v_h\|_h = O(\|h\|^n)$ [1].

Определение: Казва се, че диференчната схема (2.5)-(2.6) е сходяща, т.е. решението на диференчната задача (2.5)-(2.6) е сходящо към решението на диференциалната задача (2.3)-(2.4), ако $\|z_h\|_h = \|y_h - u_h\|_h \rightarrow 0$ при $\|h\| \rightarrow 0$. Ако $\|z_h\| = O(\|h\|^n)$, се казва, че диференчната задача (2.5)-(2.6) е

сходяща със скорост $O(\|h\|^n)$ или, че има n -ти ред на точност [1].

Определение: Казва се, че диференчната задача (2.5)-(2.6) е коректно поставена, ако за всички достатъчно малки h , $\|h\| \leq h_0$:

- решението y_h съществува и е единствено за всички входни данни φ_h и $\tilde{\mu}_h$ от някакъв допустим клас;

- решението y_h непрекъснато зависи от φ_h и $\tilde{\mu}_h$, като тази зависимост е равномерна относно h . Последното означава, че съществуват константи $M > 0$, $N > 0$, независещи от h , и такива, че за всички достатъчно малки h , $\|h\| \leq h_0$, е в сила неравенството

$$\|\bar{y}_h - y_h\|_h \leq M \|\bar{\varphi}_h - \varphi_h\|_h + N \|\bar{\mu}_h - \tilde{\mu}_h\|_h,$$

където y_h е решение на задачата (2.5)-(2.6), а $\bar{y}_h$ - на задачата (2.5)-(2.6), но с входни данни $\bar{\varphi}$ и $\bar{\mu}$ вместо φ_h и $\tilde{\mu}$. Това свойство се нарича устойчивост на диференчната схема по входни данни [1].

Трябва да се отбележи, че ако y_h е решение на задачата (2.5)-(2.6), то y_h , φ_h и $\tilde{\mu}_h$ зависят от h както от параметър. Изменяйки h , се получава редица от входни

данни $\{\varphi_h, \tilde{u}_h\}$ и редица от решения $\{y_h\}$. Следователно се разглежда не една диференчна задача, а семейство задачи, зависещи от параметъра h . Понятието коректност се въвежда за семейство диференчни схеми при $\|h\| \rightarrow 0$.

Връзката между понятията апроксимация, устойчивост и сходимост дава следната теорема.

Теорема на Лакс: Ако задачата (2.5)-(2.6) е коректно поставена и апроксимира задача (2.3)-(2.4), то тя е сходяща, като при това скоростта на сходимост се определя от реда на апроксимация [6].

Разглеждаме и построяване на диференчна схема и решаване на диференчна схема.

На практика, за да се получи задоволителна точност за решаването, трябва да бъде използван много голям брой възли, често от порядъка на хиляди. Това означава, че получената система линейни алгебрични уравнения ще има от порядъка на хиляди неизвестни. Ясно е, че обикновените методи за решаване на системи линейни алгебрични уравнения (като методът на Гаус) са неприложими.

Тъй като системата линейни алгебрични уравнения е твърде специална – във всеки ред има само няколко различни от нула коефициенти освен диагоналния, за

решаването ѝ се прилагат различни специални методи. Повечето такива методи са итерационни. Спрели сме се само на метода на простата итерация и метода на Зайдел.

Към тази глава е включен и принцип за максимума, който може да се използва за доказване на устойчивост на задачите от този тип.

Разгледани са и явна и неявна диференчна схема и е направена съпоставка между тях. Трябва да се отбележат съществените разлики между тях. За да бъде устойчива първата от тях се изисква ограничение на стъпката τ . Втората, неявната диференчна схема остава устойчива при произволни съотношения на h и τ .

Схеми, които са устойчиви за всяко h и τ се наричат абсолютно устойчиви [1].

Последният параграф от втора глава описва нестандартни диференчни схеми. Разгледали сме основните правила за построяване на нестандартни диференчни схеми за диференциални уравнения, следвайки [14].

1. Дефинирана е концепцията за точна диференчна схема.
2. Приведена е теорема, с която се доказва, че всички обикновени диференциални уравнения имат единствена точна диференчна схема. Основното следствие от тази

теорема е, че такива схеми не допускат възникването на числена неустойчивост.

3. Използвайки тази теорема, са конструирани точни диференчни схеми за обикновени диференциални уравнения и частни диференциални уравнения.

4. От тези резултати са формулирани набор от заключения при съставяне на нестандартни диференчни схеми.

Като примери за точни диференчни схеми са разгледани логистично уравнение и уравнение от типа „адвекция-реакция”.

Изводи при нестандартен подход на моделиране (съставяне на нестандартни диференчни схеми)

След направените наблюдения и предвид разгледаните примери, могат да бъдат направени някои важни изводи:

(1*) Основно изискване на точните диференчни схеми е нелинейните изрази да бъдат моделирани по нелокален начин. Както беше посочено в примера с логистичното уравнение, там стойността на y^2 се изчислява в два различни възела от мрежата

$$y^2 \rightarrow y_{k+1}y_k .$$

Подобна е и ситуацията при нелинейният израз u^2 в уравнението „реакция-адвекция“, който е моделиран чрез израза

$$u^2 \rightarrow u_{m-1}^k u_m^{k+1}$$

като на u^2 съответстват два различни възела от мрежата относно пространството и два различни възела от мрежата относно времето.

По този начин, такива привидно тривиални модификации при моделирането на нелинейните членове могат да доведат до значителни промени в поведението на решението на диференчните уравнения.

(2*) Може да се отбележи също, че знаменателите на дискретните производни са по-сложни от тези, които се използват при стандартния подход на моделиране. Например, при разгледаното логистично уравнение, след дискретизация се получи:

$$\frac{dy}{dt} \rightarrow \frac{y_{k+1} - y_k}{\frac{e^{\lambda_1 h} - 1}{\lambda_1}}.$$

В този случай, функцията в знаменателя зависи от два параметъра - λ_1 и стъпката $h = \Delta t$.

(3*) При дискретизацията на частни диференциални уравнения, може да съществува функционална зависимост

между различните размери на стъпката. При нелинейното, „реакция-адвекция” уравнение, необходимото ограничение е $\Delta t = \Delta x$.

(4*) Друг важен извод за частните диференциални уравнения е, че при апроксимиране на първата производна е сполучливо да се приложи явен метод на Ойлер за дискретизацията на производната относно времевата променлива и неявен метод на Ойлер за производната относно пространствената променлива.

(5*) Вижда се, че редът на дискретните производни в точните диференчни схеми винаги е равен на реда на производните в съответното диференциално уравнение.

3. Кратки биологични бележки, необходими за по-доброто разбиране на предложените математически модели, описващи развитие на ракови заболявания

Към глава 3 са приведени общи сведения за раковите заболявания и възникването им [5].

Етапи на развитие на раковите заболявания

Раковите клетки се държат като независими клетки, които растат без контрол. Туморите нарастват в серия от етапи [5]. Първият етап се нарича хиперплазия, което означава, че са произведени твърде много клетки, получени от неконтролирано клетъчно делене. Тези клетки изглеждат

нормално, но в тях са настъпили промени, които водят до известна загуба на контрол на растежа. Вторият етап е дисплазия, в резултат от по-нататъшния растеж, придружен от необичайни промени в клетките. На този етап микроскопското наблюдение вече е в състояние да установи аномалността на модифицираните клетки [17]. Третият етап е свързан с допълнителни промени, които довеждат до по-нататъшна трансформация на модифицираните клетки, които имат потенциала да се разпространяват в по-широка площ на тъканите. Тези клетки започват да губят първоначалната си функция; такива клетки се наричат анапластични [17]. На този етап, тъй като туморът все още се намира в първоначалното си местоположение и още не е инвазивен, той не се смята за злокачествен – той е все още само потенциално злокачествен. Последният етап се случва, когато клетките в тумора метастазират, което означава, че те могат да нахлуят в околните тъкани, включително в кръвния поток, и да се разпространят в други тъкани, органи и части на организма. Теорията за метастазите предполага, че раковите клетки се откъсват от първичния тумор, придвижват се чрез кръвоносната и лимфната система и се прикрепват към други органи, където образуват вторични тумори. Процесът се определя като неконтролируем, характеризиращ се с мутирани, „злокачествени” и

променящи се клетки, действащи самоволно срещу нормалния ред и организация на организма. Това е най-сериозният стадий на тумора, но не всички тумори прогресират до този етап [15].

Разгледани са видове ракови заболявания и техните особености, като са разделени на доброкачествени и злокачествени.

Освен това са описани и основните понятия от биологията, които използваме в математическите модели: протеолиза и извънклетъчен матрикс, и механизми на движението на клетки и ензими.

В процеса на инвазия или метастазиране, туморните клетки се сблъскват с различни фактори, които могат да повлияят на тяхната насочена миграция. Тези фактори могат да предизвикат насочено движение на туморни клетки чрез два механизма, наречени хемотаксис и хаптотаксис, а тяхното случайно движение се нарича дифузия (хемокинеза).

4. Числено изследване на математически модели, описващи развитие на ракови заболявания

Използвайки понятията от Глава 3 и математическите подходи от Глава 2, тук изследваме математически модели, описващи развитието на ракови заболявания. Тези модели представляват различни варианти

на модели, предложени от Chaplain и др. автори, [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13]. Ще съсредоточим изследванията си върху един конкретен тип злокачествени тумори – солидни тумори.

4.1. Базов опростен математически модел, описващ инвазията на ракови клетки в организма [1]

Разглеждаме едномерен базов модел от типа „реакция-дифузия-хемотаксис”, представляващ система от частни диференциални уравнения. Описали сме неговата структура и параметри. След което сме съставили диференчна схема за решаването му. За численото решаване е съставена компютърна програма на софтуерния пакет Matlab. Проведени са различни експерименти с помощта на тази програма, след което сме сравнили получените резултати с тези от медицински наблюдения.

Базовият математически модел е следният:

$$(4.1) \quad \frac{\partial n}{\partial t} = d_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \chi \frac{\partial}{\partial x} \left(n \frac{\partial m}{\partial x} \right),$$

$$(4.2) \quad \frac{\partial f}{\partial t} = -\eta m f,$$

$$(4.3) \quad \frac{\partial m}{\partial t} = d_m \frac{\partial^2 m}{\partial x^2} + \alpha n - \beta m.$$

Да опишем означенията на модела, като разгледаме уравненията последователно.

В уравнение (4.1) чрез неизвестната функция $n = n(x, t)$, означаваме плътността на раковите клетки. Функцията $f = f(x, t)$ от уравнение (4.2), представлява плътността на извънклетъчния матрикс (за който по-нататък ще използваме съкращението *ECM* - от англ. Extracellular Matrix). В уравнение (4.3) чрез неизвестната функция $m = m(x, t)$ означаваме концентрацията на ензимите, разграждащи матрикса (която накратко ще записваме с *MDE* - от англ. Matrix Degradative Enzymes). Тези функции зависят от променливата x , която представлява разстоянието до центъра на тумора и принадлежи на интервала от тъкан $\Omega = [0, 1]$, както и от времето t . Останалите параметри са описани в следващата таблица.

d_n	Коефициент на дифузия (4.1)	Характеризира случайното движение на раковите клетки
d_m	Коефициент на дифузия (4.3)	Характеризира случайното движение на <i>MDE</i>
χ	Коефициент на хемотаксис (4.1)	Движението на раковите клетки към висока концентрация на <i>MDE</i>
η	Ур. (4.2)	Степента на унищожаване на <i>ECM</i> посредством <i>MDE</i>

α	Ур. (4.3)	Производството на <i>MDE</i> от раковите клетки
β	Ур. (4.3)	Скоростта на разграждане на <i>MDE</i>

Таблица 4.1. Описание на параметрите в модела

Считаме, че тези параметри са неотрицателни.

Системата е допълнена с гранични и начални условия.

Ръководейки се от *in vitro* експериментални протоколи, при които инвазията се извършва в рамките на една изолирана система [7], [8], ще предполагаме, че не съществува поток от ракови клетки и разграждащи ензими в краищата на интервала $\Omega = [0,1]$.

Граничните условия са представени чрез следните равенства:

$$(4.4) \quad \frac{\partial n}{\partial x}(x,t) = \frac{\chi}{d_n} n(x,t) \frac{\partial m}{\partial x}(x,t) \text{ при } x=0 \text{ и } x=1$$

и

$$(4.5) \quad \frac{\partial m}{\partial x}(x,t) = 0 \text{ при } x=0 \text{ и } x=1.$$

Следвайки [7], [8], предполагаме, че първоначално около центъра на тумора е образувано струпване (кълъстер) на ракови клетки, които са проникнали много малко в

извънклетъчния матрикс, като останалото пространство е заето само от матрикса. Приемаме, че първоначалната концентрация на *MDE* е пропорционална на началната плътност на тумора. Отчитайки тези предположения, за време $t = 0$, получаваме, като начални условия, равенствата:

$$\begin{aligned}
 n(x, 0) &= \exp\left(\frac{-x^2}{\varepsilon}\right), \\
 f(x, 0) &= 1 - \frac{1}{2} \exp\left(\frac{-x^2}{\varepsilon}\right), \\
 m(x, 0) &= \frac{1}{2} \exp\left(\frac{-x^2}{\varepsilon}\right),
 \end{aligned}
 \tag{4.6}$$

за $x \in [0, 1]$ и $\varepsilon = 0.01$.

Извършена е пространствена дискретизация на модела.

Моделът описан с уравнения (4.1)-(4.6), анализираме числено с помощта на метода на крайните разлики. Както е посочено в глава 2, при него се прилагат диференчните схеми за апроксимация на производните. По този начин решаването на диференциалните уравнения се свежда до

решаване на системи от алгебрични уравнения, чиито особености зависят от конкретните параметри на задачата.

Числените експерименти са направени с помощта на компютърна програма, реализирана на софтуерния пакет Matlab. Програмата се състои от три външни функции и една главна програма. След задаване на стойностите на параметрите, които са част от главната програма, преди да стартира изпълнението ѝ, се извикват тези три функции. Тези функции изчисляват началните условия (4.6). След получаването им преминаваме към решаването на диференчната задача, следвайки алгоритъма, описан в раздел 4.1.2. и представен схематично по-долу на фиг. 4.2. Като резултат програмата извежда графика на трите функции $n = n(x, t)$, $f = f(x, t)$ и $m = m(x, t)$, съответно плътността на раковите клетки, ECM и концентрацията на MDE . На базата на графики, получени при различни стойности на някои от параметрите, могат да се направят изводи относно развитието на раковото заболяване.

4.2. Разширен математически модел (хемотаксис), описващ инвазията на ракови клетки в организма [II], [III], [IV], [V]

В този раздел разглеждаме опростена версия на по-общ модел, предложен от Chaplain и др. [7], разработен впоследствие и в други работи [8].

Описание на модела:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial n}{\partial t} &= d_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \chi \frac{\partial}{\partial x} \left(n \frac{\partial m}{\partial x} \right) + \mu_1 n (1 - n - f), \\
 (4.7) \quad \frac{\partial f}{\partial t} &= -\eta m f + \mu_2 f (1 - n - f), \\
 \frac{\partial m}{\partial t} &= d_m \frac{\partial^2 m}{\partial x^2} + \alpha n - \beta m.
 \end{aligned}$$

В долната таблица 4.2 е представена структура на процесите, които описват всяко едно от събираемите в уравненията, съставлящи системата.

$d_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}$	Дифузия на раковите клетки
$\chi \frac{\partial}{\partial x} \left(n \frac{\partial m}{\partial x} \right)$	Хемотаксис на раковите клетки
$\mu_1 n (1 - n - f)$	Пролиферация на раковите клетки

ηmf	Разрушаване на <i>ECM</i>
$\mu_2 f(1-n-f)$	Възстановяване на <i>ECM</i>
$d_m \frac{\partial^2 m}{\partial x^2}$	Дифузия на <i>MDE</i>
αn	Производство на <i>MDE</i>
βm	Разпад на <i>MDE</i>

Таблица 4.2. Описание на процесите

Тук означенията са подобни на тези при базовия модел. В първото уравнение от системата (4.14) чрез неизвестната функция $n = n(x, t)$ означаваме плътността на раковите клетки. Функцията $f = f(x, t)$ от второто уравнение представлява плътността на извънклетъчния матрикс (*ECM*). В третото уравнение чрез неизвестната функция $m = m(x, t)$ означаваме концентрацията на ензимите, разграждащи матрикса (*MDE*). Тези функции зависят от променливата x , която представлява разстоянието до центъра на тумора и принадлежи на интервала от тъкан $\Omega = [0, 1]$, както и от времето t . Останалите параметри са описани в следващата таблица.

d_n	Коефициент на дифузия	Характеризира случайното движение на раковите клетки
d_m	Коефициент на дифузия	Характеризира случайното движение на <i>MDE</i>
χ	Коефициент на хемотаксис	Движението на раковите клетки към висока концентрация на <i>MDE</i>
η		Степента на унищожаване на <i>ECM</i> посредством <i>MDE</i>
α		Производството на <i>MDE</i> от раковите клетки
μ_1		Степента на размножаване на раковите клетки
μ_2		Степента на възобновяване на <i>ECM</i>
β		Скотостта на разграждане на <i>MDE</i>

Таблица 4.3. Описание на параметрите на разширения модел

Считаме, че тези параметри са неотрицателни.

Допълваме системата от гранични и начални условия.

Граничните условия са следните:

$$(4.8) \quad \frac{\partial n}{\partial x}(x, t) = \frac{\chi}{d_n} n(x, t) \frac{\partial m}{\partial x}(x, t)$$

$$\frac{\partial m}{\partial x}(x, t) = 0$$

при $x = 0$ и при $x = 1$, съответно в границите на интервала $\Omega = [0, 1]$, получаваме:

$$\frac{\partial n}{\partial t}(0, t) = \frac{\chi}{d_n} n(0, t) \frac{\partial m}{\partial x}(0, t), \quad \frac{\partial m}{\partial x}(0, t) = 0,$$

$$\frac{\partial n}{\partial t}(1, t) = \frac{\chi}{d_n} n(1, t) \frac{\partial m}{\partial x}(1, t), \quad \frac{\partial m}{\partial x}(1, t) = 0.$$

Началните условия са:

$$n(x, 0) = n_0(x), \quad f(x, 0) = f_0(x), \quad m(x, 0) = m_0(x),$$

където, ще предполагаме, че функциите $n_0(x)$, $f_0(x)$ и $m_0(x)$ са неотрицателни и не са навсякъде нулеви.

Направена е пространствена дискретизация на модела. И са извършени 4 числени експеримента с този модел, единият от които показва оценка на грешката и скорост на сходимост.

Имайки предвид предимствата на нестандартните схеми сме предложили нестандартен подход за решаване на модела 4.2.

Освен тези два модела са разгледани и други техни модификации. Посочени са други два алтернативни модели подобни на моделите от раздел 4.1. и 4.2. Тези модели разглеждат механизма на хаптотаксис за разлика от описаните досега модели на хемотаксис. Те са анализирани например в [11], [12].

Проведените експерименти водят до следните изводи:

- Концентрацията на *MDE* играе ключова роля при разпространението на раковите клетки. При високи концентрации, туморът не е в състояние да нахлуе в други тъкани
- При ниски стойности на μ_1 получаваме ниска пролиферация на раковите клетки, което означава, че *ECM* ще бъде в състояние да се пребори и плътността на раковите клетки да започне да намалява. И обратно при високи стойности на μ_1 популацията от ракови клетки е в състояние да нахлуе в здравата тъкан, което може да доведе до появата на метастази.
- При сравнение между резултати без възобновяване и тези с възобновяване на *ECM*, стигаме до извода, че способността на организма на

възпроизведе (възобнови) разрушения *ECM* може да бъде от изключителна важност за ограничаване на разпространението на раковите клетки.

- При по-високи стойности на производство на *MDE* раковите клетки съумяват да унищожат извънклетъчния матрикс, разположен наоколо и да увеличат своята плътност.

Тези резултати са в съгласие с медицински наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПРИНОСИ

Можем да заключим, че за изпълнение на поставените цел и задачи на дисертационния труд са извършени теоретични и симулационни изследвания. В резултат на това са постигнати следните основни резултати.

1. Изследвана и анализирана е обширна литература, посветена на математическите модели, описващи развитие на ракови заболявания.

2. Направени са числени експерименти с математически модели, описващи развитието на ракови заболявания и са създадени програми за визуализация на резултатите.

Научно-приложни приноси:

1. Изследвани са математически методи, използвани за приближено решаване на математическите модели за развитие на раковите заболявания. В частност са изучени и приложени мрежови методи за решаване на системи от частни диференциални уравнения, построени са явни и неявни диференчни схеми, а също така и нестандартни диференчни схеми. Изучени са основните биологични понятия и процеси, свързани с раковите заболявания.

2. Анализирани са математически модели за солидни тумори и е проведено числено изследване върху тях, като са създадени алгоритми и компютърни програми за числено решаване на математическите модели и визуализация на получените резултати.

3. Извършено е сравнение между различни числени подходи (стандартни и нестандартни диференчни схеми)

4. Изследвано е влиянието на основните параметри на математическите модели, чрез числено анализиране.

Библиография

- [1] Годунов С.К., В.С. Рябенский, Разностные схемы – введение в теорию, Главная редакция физико-математической литературы изд-ва «Наука», Москва, 1977.
- [2] Марков Св., Математическо моделиране, Наука и изкуство, София, 1977.
- [3] Сендов Б., В. Попов, Числени методи – втора част, Наука и изкуство, София, 1978.
- [4] Сендов Б., Р. Малеев, С. Марков, С. Ташев, Математика за биолози, София, 1991.
- [5] Угляница К.Н., Н.Г. Луд, Н.К. Угляница, Общая онкология, Гродно, 2007.
- [6] Черногорова Т., Теория на диференчните схеми, www.fmi.uni-sofia.bg/econtent/tds.pdf
- [7] Chaplain M.A.J., G. Lolas, Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: the role of the urokinase plasminogen activation system, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences 15 (11), 2005, p. 1685 - 1734
- [8] Chaplain M.A.J., G. Lolas, Mathematical modelling of cancer invasion of tissue: dynamic heterogeneity, Networks and heterogeneous media, American Institute of Mathematical Sciences 1 (3), 2006, p. 399 – 439
- [9] Gerisch A., M. A. J. Chaplain, Robust numerical methods for taxis-diffusion-reaction systems: Applications to biomedical problems, Mathematical and Computer Modelling 43 (1-2), 2006, p. 49-75.
- [10] Kolev M., B. Zubik-Kowal. Numerical solutions for a model of tissue invasion and migration of tumor cells. Comput. Math.

Methods Med. 2011, Article ID 452320, 16 pages, 2011,
doi:10.1155/2011/452320.

- [11]** Kolev M., M. Koleva, L. Vulkov, Positivity preserving numerical methods for haptotaxis models, BGSIAM'11 Proceedings of the 6-th Annual Meeting of the Bulgarian Section of SIAM, 2011, Sofia, Bulgaria, p. 68-73.
- [12]** Kolev M., M. Koleva, L. Vulkov, Two positivity preserving flux limited, second-order numerical methods for a haptotaxis model, Numerical Methods for Partial Differential Equations, DOI 10.1002/num.21748 vol. 29 (4), 2013, p. 1121-1148.
- [13]** Lolas G., Mathematical modelling of proteolysis and cancer cell invasion of tissue, Lecture Notes in Mathematics 1872, 2006, p. 77–129.
- [14]** Mickens R.E., Nonstandard Finite Difference Models of Differential Equations, World Scientific Publishing, 1994, p. 68-90.
- [15]** Schneider K., Counseling about cancer: Strategies for genetic counseling, Second Edition, New York, 2001.
- [16]** Samarskii A., The Theory of Difference Schemes, Marcel Dekker Inc., 2001
- [17]** <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries> - National Cancer Institute: Dictionaries.

Публикации по темата на дисертационния труд

[I] Garkova B., M. Kolev, *On a mathematical model of cancer invasion of tissue*, Trakia Journal of Sciences,(21-22 May 2012, Stara Zagora, Bulgaria)

[II] Garkova B., M. Kolev, *The impact of the reestablishment at extracellular matrix on cancer invasion*, Proceedings of Conference, Krynica Morska, 23rd–27th September 2012

[III] Гъркова Б., *Числен анализ на математически модел, използван в медицината*, Международното научно on-line списание „Наука и технологии”с ISSN № 1314-4111 The XXIII International Scientific Conference of The Union of Scientistis in Stara Zagora - "Challenges for scientists in relation of the new program for science and innovation of EU "HORIZON 2020" (June 2013, "Mini Maritza Iztok", Starozagorski mineralni bani, Bulgaria)

[IV] Garkova B., *On a mathematical model of cancer invasion, Mathematics and natural sciences*, Proceedings of the Fifth International Scientific Conference - FMNS - 2013 (12-16 June 2013), Volume 1: Mathematics and informatics, p. 141 – 146.

[V] Kolev M., B. Garkova, *Numerical implementation of reaction-diffusion-chemotaxis model of cancer invasion using a nonstandard finite difference method*, Proceedings of the 19-th

National Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine, 2013, Jastrzebia Gora, Poland, pp. 60-65.

[VI] Kolev M., B. Garkova, *On a new non-standard finite-difference method for solving a model of cancer invasion*, Proceedings of the 20-th National Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine, 2014, Lockow, Poland, pp. 58-63.

[VII] Kolev M., Ana Markovska, Boiana Garkova, *Numerical Investigation of Adaptive Immune Response to Viral Infection*, Lecture Notes in Computer Science V. 9045, Springer, 2015, p. 242 – 250 (impact factor: 0.51).

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ОРИГИНАЛНОСТ

Декларирам, че настоящата дисертация съдържа оригинални резултати, получени при проведени от мен научни изследвания (с подкрепата и съдействието на моят научен ръководител). Резултатите, които са получени, описани и/или публикувани от други учени, са надлежно и подробно описани в раздел „Библиография.”

Настоящата дисертация не е използвана за придобиване на научна степен в друго висше училище, университет или научен институт.

Подпис:

/Б. Гъркова/