

ЧИСЛЕН АНАЛИЗ НА МАТЕМАТИЧЕСКИ МОДЕЛ, ИЗПОЛЗВАН В МЕДИЦИНАТА

Бояна Гъркова

Югозападен университет "Неофит Рилски"

2700, гр. Благоевград, big@swu.bg

ABSTRACT:

The paper is devoted to analysis of a mathematical model used in medicine for the description of the migration of cancer cells in an organism. The investigated mathematical model is a system of three partial differential equations. A numerical experiment using a method based on finite differences has been performed. The results are analyzed from the point of their use in medicine.

Keywords: Mathematical modeling, Computer simulations, Cancer.

I. Въведение

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, често те довеждат до нови резултати и задачи 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. Разглеждането на реалността посредством абстрактни обекти, явяващи се модели, с висока степен на точност, е същността на математическото моделиране.

Математическото моделиране на изучавания обект позволява честото несполучливо експериментиране с реалния обект да бъде заменено с целенасочено изследване посредством математически модел, позволяващо експериментът да бъде извършен върху модела с помощта на компютърна програма. Така математиката от средство за пресмятане се превръща в необходим метод на съвременните изследвания, като на определени етапи е единственото средство за разкриване вътрешните свойства на разглежданите обекти. Математиката се развива, обхващайки нови явления, подобряват се методите ѝ и се утвърждават нейните принципи. Докато природните науки изучават света и неговата същност, то математиката иска да знае какъв би могъл да бъде той, като често подтиква към търсене на неизвестни явления, но такива, които могат да бъдат прогнозирани от нея. Математиката е източник на нови идеи и предположения, като обикновено за извършването на изчисленията е необходимо да се използват компютри и подходящи компютърни програми. В някои области на изследване естественият експеримент е забранен, в някои случаи дори опасен, а в други просто е невъзможен. Изчислителният експеримент за разлика от естествения позволява да се събират резултати, получени от изследването на група задачи.

Посредством математически модели могат да бъдат предсказани неизвестни за изследователя процеси и явления. В тази статия експериментираме с математически модел, използван в медицината. В основата на моделирането в тази област са системите диференциални уравнения. Един от най-важните инструменти за провеждането на изследвания в биологията на всички нива на структурната организация на живите организми е математическото моделиране, което се основава на апарата на динамичните системи. Ако поведението на изучаван обект се характеризира с постоянни изменения, за моделирането им често се използват диференциалните уравнения. Една от причините, обуславящи използването на изчислителните методи в медицината, е липсата на достатъчно количество експериментални данни и неконтролируеми условия. 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.

II. Математически модел

Моделът, върху който ще приложим изследванията си се използва в медицината. Чрез него се изследват 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.

Ще направим числен анализ на следния математически модел от тип реакция-дифузия-хемотаксис, предложен от предложен от Chaplain и др.:

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

като чрез неизвестната функция $n = n(x; t)$ означаваме плътността на раковите клетки, $f = f(x; t)$ представлява плътността на извънклетъчния матрикс (за който ще използваме съкращението ECM), а $m = m(x; t)$ - концентрацията на ензимите, разграждащи матрикса (които накратко ще означаваме с MDE). Те са зависими от променливата x , която представлява разстоянието до центъра на тумора, и принадлежи на интервала от тъкан $\Omega = [0, 1]$. С t означаваме времето. Останалите параметри в модела имат следните значения: коефициентите на дифузия d_n и d_m характеризират случайното движение съответно на раковите клетки и MDE, коефициентът на хемотаксис χ - движението на раковите клетки към по-висока концентрация на MDE, μ_1 характеризира степента на размножаване на раковите клетки, η - степента на унищожаване на ECM посредством MDE, μ_2 - степента на възобновяване на ECM, α - производството на MDE от раковите клетки и β - скоростта на разграждане на MDE. Считаме, че тези параметри са неотрицателни.

Допълваме системата със следните гранични условия:

$$(2) \quad \frac{\partial n}{\partial x}(x, t) = \frac{\gamma}{d_n} n(x, t) \frac{\partial m}{\partial x}(x, t), \frac{\partial m}{\partial x}(x, t) = 0, x = 0, 1,$$

и начални условия

$$(3) \quad n(x, 0) = n_0(x), f(x, 0) = f_0(x), m(x, 0) = m_0(x).$$

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

Моделът, описан от уравненията (1)-(3), анализираме числено и решаваме посредством метода на крайните разлики. Общата постановка на метода се основава на диференчните схеми за апроксимация на производни. Определя се мрежа от пространствени точки $\bar{\omega}_h = \{x_i = ih, i = 0, \dots, N\}$ в интервала $[0, 1]$, където N е естествено число и $h = 1/N$, както и

времени точки в интервала $[0, T]$, означени с $t^{k+1} = t^k + \tau_k$, $k = 0, 1, 2, \dots$, $t^0 = 0$. Извършваме апроксимация на третото уравнение за функцията m по следния начин:

$$(4) \quad \frac{m_i^{k+1} - m_i^k}{\tau} = d_m m_{xx,i}^{k+1} + \alpha n_i^k - \beta m_i^{k+1}, \quad i = 1, \dots, N-1,$$

което дава:

$$(5) \quad \left(\frac{1}{\tau} + 2 \frac{d_m}{h^2} + \beta \right) m_i^{k+1} - \frac{d_m}{h^2} (m_{i-1}^{k+1} + m_{i+1}^{k+1}) = \frac{1}{\tau} m_i^k + \alpha n_i^k, \quad i = 1, \dots, N-1$$

Тук m_i^k е приближението на функцията $m(x, t)$ в точката (x_i, t^k) . Граничните условия се апроксимират по следния начин:

$$(6) \quad \left(\frac{1}{\tau} + 2 \frac{d_m}{h^2} + \beta \right) m_0^{k+1} - \frac{2d_m}{h^2} m_1^{k+1} = \frac{1}{\tau} m_0^k + \alpha n_0^k, \quad i = 0$$

$$(7) \quad -\frac{2d_m}{h^2} m_{N-1}^{k+1} + \left(\frac{1}{\tau} + 2 \frac{d_m}{h^2} + \beta \right) m_N^{k+1} = \frac{1}{\tau} m_N^k + \alpha n_N^k, \quad i = N$$

Може да се покаже, че алгебричната система (5)-(7) има единствено неотрицателно решение по отношение на неизвестните m_i^{k+1} , $i = 0, \dots, N$, независимо от стойностите на параметрите на схемата. Апроксимираме и второто уравнение по отношение на f :

$$\frac{f_i^{k+1} - f_i^k}{\tau} = -\eta m_i^k f_i^{k+1} + \mu_2 [f_i^k (1 - n_i^k - f_i^k)^+ - f_i^{k+1} (1 - n_i^k - f_i^k)^-], \quad i = 0, \dots, N$$

където за произволна стойност на f_i^k на функцията f

$$f^+ = \max\{0, f\}, \quad f^- = \max\{0, -f\} \Rightarrow f = f^+ - f^- \Rightarrow$$

$$(8) \quad f_i^{k+1} = \frac{f_i^k [1 + \tau \mu_2 (1 - n_i^k - f_i^k)^+]}{1 + \tau [\eta m_i^{k+1} + \mu_2 (1 - n_i^k - f_i^k)^-]}, \quad i = 0, \dots, N$$

$\frac{\partial n}{\partial x}$ също е получена по метода на крайните разлики като са взети приближени стойности от различни

времени слоеве. Това довежда до безусловно положителната схема за n_i^{k+1} , $i = 0, \dots, N$:

$$\frac{n_i^{k+1} - n_i^k}{\tau} = d_n \frac{n_{i+1}^{k+1} - 2n_i^{k+1} + n_{i-1}^{k+1}}{h^2} - \gamma \frac{\partial}{\partial x} \left(n \frac{\partial m}{\partial x} \right)_i^{k+1} + M_i^+ - M_i^-, \quad i = 1, \dots, N-1$$

където

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(n \frac{\partial m}{\partial x} \right)_i^k = \frac{n_i^{k+1} - n_{i-1}^{k+1}}{h} (m_{x,i}^k)^+ - \frac{n_{i+1}^k - n_i^{k+1}}{h} (m_{x,i}^k)^- + n_i^{k+1} (m_{xx,i}^k)^+ - n_i^k (m_{xx,i}^k)^-,$$

$$M_i^+ = \mu_1 n_i^k (1 - n_i^k - f_i^{k+1})^+, \quad M_i^- = \mu_1 n_i^{k+1} (1 - n_i^k - f_i^{k+1})^-,$$

$$m_{xx,i}^k = \frac{m_{i+1}^k - 2m_i^k + m_{i-1}^k}{h^2}$$

Подобни уравнения се получават и в граничните точки на интервала.

III. Числени резултати

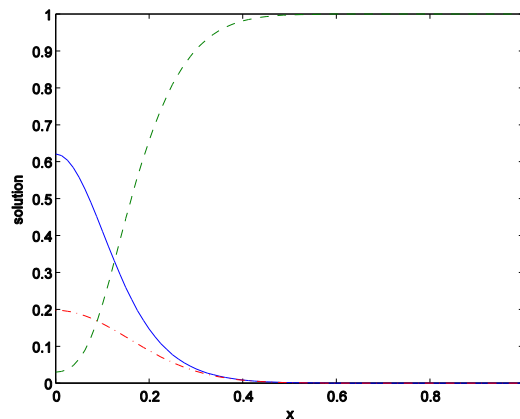
Описаната по-горе система алгебрични уравнения е решена с помощта на пакета Matlab. Използваме следните начални условия:

$$n(x,0) = \exp\left(\frac{-x^2}{\varepsilon}\right), f(x,0) = 1 - n(x,0), m(x,0) = 0.5n(x,0), \forall x \in [0,1].$$

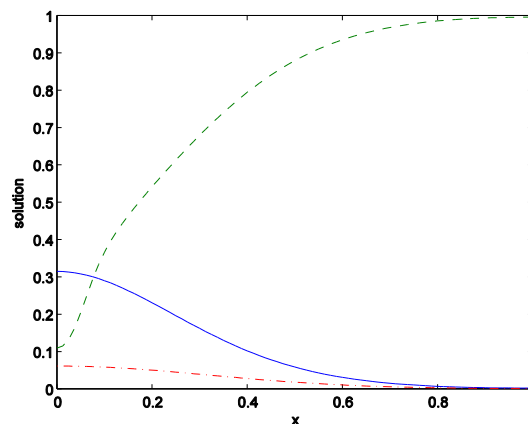
Целта на числените експерименти тук е да се изследва ролята на параметъра α , характеризиращ степента на производството на MDE от раковите клетки. Ролята на параметъра μ_2 - степента на възобновяване на ЕСМ е изследвана в статията [3].

Задаваме следните стойности на параметрите на модела: $\beta = 0.15$, $\chi = 0.05$, $\eta = 10$, $d_n = 0.01$, $d_m = 0.01$, $\mu_1 = 0.1$, $\mu_2 = 2.5$, $\varepsilon = 0.01$, $N = 80$ и различни стойности на параметъра α .

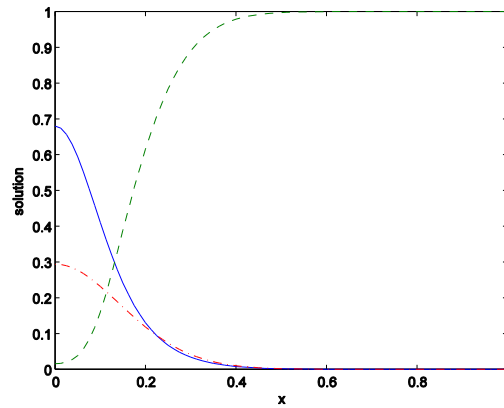
На фигури (1)-(2) са представени получените решения за плътностите на раковите клетки, ЕСМ и концентрацията на MDE във време $t = 1$ и $t = 5$ за стойност $\alpha = 0.01$, а на фигури (3)-(4) - за стойност $\alpha = 0.2$.



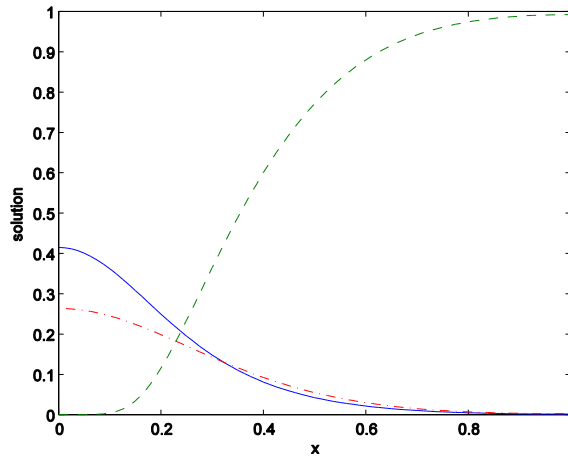
Фиг. 1. Стойности на плътността на раковите клетки (плътна линия), плътността на ЕСМ (прекъсната линия), и концентрацията на MDE (пунктир). Решения за стойност на параметъра $\alpha = 0.01$ във време $t = 1$.



Фиг. 2. Стойности на плътността на раковите клетки (плътна линия), плътността на ЕСМ (прекъсната линия), и концентрацията на MDE (пунктир). Решения за стойност на параметъра $\alpha = 0.01$ във време $t = 5$.



Фиг. 3. Стойности на плътността на раковите клетки (плътна линия), плътността на ЕСМ (прекъсната линия), и концентрацията на МДЕ (пунктир). Решения за стойност на параметъра $\alpha = 0.2$ във време $t = 1$.



Фиг. 4. Стойности на плътността на раковите клетки (плътна линия), плътността на ЕСМ (прекъсната линия), и концентрацията на МДЕ (пунктир). Решения за стойност на параметъра $\alpha = 0.2$ във време $t = 5$.

Получените резултати показват, че при по-високи стойности на производство на МДЕ (Фиг. (3)-(4)) раковите клетки съумяват да унищожат извънклетъчния матрикс, разположен наоколо и да увеличат своята плътност.

Тези резултати са в съгласие с медицинските наблюдения.

IV. Литература

1. Anderson, A., Chaplain, M., Newman, E., Steele, R., Thompson, A. (2000) Mathematical modeling of tumour invasion and metastasis, *Journal of Theoretical Medicine* 2, 129-154.
2. Chaplain, M., Anderson, A. (2003) Mathematical modelling of tissue invasion and metastasis. In: *Cancer modelling and simulation*. Preziosi, L. (ed.), Boca Raton; FL: Chapman & Hall/CRC, 269-297.
3. Kolev, M., Garkova, B. (2012) The impact of the reestablishment of extracellular matrix on cancer invasion, in: *Proceedings of the 18-th Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine*, Krynica Morska, Poland, 65-70.