

УДК 519.635.8

Д.т.н, професор Молчанов О.А., магістрант Терещенко І.О.

Національний технічний університету України
«Київський політехнічний інститут»

**ВІДНОВЛЕННЯ ПРОЦЕСУ ПРОТІКАННЯ
ОНКОЗАХВОРЮВАННЯ
ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ТОЧКОВИХ ВИМІРЮВАНЬ У
ЛОКАЛЬНИХ ОБЛАСТЯХ**

Abstract

Alexander A. Molchanov, prof.; Igor A. Tereshchenko, m. stud.

Cancer's process evolution recovering based on results of measurements in points of local domain

This paper concerns the problem of recovering cancer's process evolution with the use of limited amount of measurements. Solution of the problem includes development of approximate finite dimensional mathematical model of the process and application of the filtering algorithms.

Вступ

Смертність від злоякісних утворень займає одне з перших місць у розвинених країнах, тому дослідження росту й прогресії ракових пухлини методами математичного моделювання носять не тільки теоретичне, але й важливе практичне значення [1].

Сьогодні у моделюванні використовуються багатовимірні рівняння в частинних похідних, що включають різні члени переносу, а також вплив хімічної й механічної гетерогенності тканини, у якій відбувається ріст пухлини [1, 2].

Масивні пухлини ростуть у тканині як компактний об'єкт, практично повністю витісняючи або вбиваючи нормальні клітини організму. При математичному моделюванні пухлин цього типу звичайно для опису концентрації клітин (трансформованих і нормальних) використовують рівняння гіперболічного й еліптичного типів [2].

Пухлини інвазивного типу, наприклад гліоми, характеризуються великою площею ураження тканини й малою відносною щільністю злоякісних клітин. Для опису розподілу такого типу використовують рівняння параболічного типу, найчастіше – відоме рівняння Фішера [2].

Постановка задачі

Модель росту та інвазії пухлини може бути представлена у наступному вигляді [2]:

$$\begin{cases} \frac{\partial n}{\partial t} = Bn(1-n) - P(S)n + \nabla(D_n(1-n)\nabla n) - (\nabla n, \nabla\varphi), \\ \frac{\partial m}{\partial t} = P(S)n - mBn - \nabla(D_n m \nabla n) - (\nabla m, \nabla\varphi), \\ \frac{\partial S}{\partial t} = \frac{kS}{S+S^*}n + D_S \Delta S, \\ \Delta\varphi = Bn. \end{cases} \quad (1)$$

де $n(t, x, y)$ та $m(t, x, y)$ відповідно щільності клітин пухлини, що діляться та перебувають у спокої; $S(t, x, y)$ - концентрація поживних речовин; S^* - значення критичної концентрації, $\varphi(t, x, y)$ - потенціал, що визначає поле швидкостей конвективних потоків [1,2]; D_n - коефіцієнт випадкової рухливості активних клітин; B - швидкість ділення клітини; D_S - коефіцієнт випадкової зміни концентрації поживних речовин; $P(S)$ - функція, що визначає перехід від мігруючої фази до ділення [1,2]: $P(S) = aB \frac{(1 - \text{th}(\varepsilon(S - S^*)))}{2}$, a, k та ε - параметри для регулювання переходу.

Система розв'язувалась у квадратній області Ω з урахуванням наступних граничних умов:

$$\begin{cases} n|_U = m|_U = 0, \\ S|_\infty = \varphi|_\infty = 0, \\ \nabla n|_I = \nabla m|_I = \nabla S|_I = \nabla\varphi|_I = 0 \end{cases} \quad (2)$$

де I - границі області при $x=0$ та $y=0$, а U - границі що залишились. У якості джерел поживних речовин було вибрано декілька точок, де $S = \text{const}$. Початкові значення $n(t_0, x, y)$ та $m(t_0, x, y)$ - невідомі.

Вважатимемо, що в дискретний момент часу $t_k = k \cdot \Delta t$ (Δt - інтервал дискретизації по часу) у точці з координатами (x, y) робиться вимір та знаходяться значення $n(t_k, x, y)$ та $m(t_k, x, y)$. Вважатимемо що у колі з радіусом ε :

$$L_k = \{r = (x, y) : x^2 + y^2 \leq \varepsilon^2\} \quad (3)$$

значення функцій $n(t, x, y)$ та $m(t, x, y)$ не змінюються.

Задача полягає у побудові оцінок $\hat{n}_k = \hat{n}(t_k, x, y)$ та $\hat{m}_k = \hat{m}(t_k, x, y)$, для розв'язку $n_k = n(t_k, x, y)$ та $m_k = m(t_k, x, y)$ відповідно рівняння (1) з використанням результатів вимірів (3) таких, що

$$\|n_k - \hat{n}_k\| \rightarrow 0 \text{ та } \|m_k - \hat{m}_k\| \rightarrow 0 \text{ при } k \rightarrow \infty. \quad (4)$$

Розв'язок задачі

Розв'язок задачі передбачається здійснити у декілька етапів. На першому етапі з використанням методу скінченних елементів (МСЕ) [3] побудувати скінченновимірну модель у вигляді системи звичайних диференціальних рівнянь, що апроксимує розв'язок рівняння (1) з необхідною точністю. На другому - записати отримані рівняння в дискретному часі. При цьому вимірювання (3) будуть давати інформацію про значення вектора стану отриманої системи. На третьому - використовувати метод спостереження з використанням еліпсоїдів [4], щоб продовжити вектор стану системи. Коротко розглянемо ці етапи.

У відповідності з методом кінцевих елементів [3] будемо шукати наближений розв'язок (1) у вигляді:

$$\begin{aligned} \tilde{n}(t, x, y) &= \sum_i n_i(t) N_i(x, y) \\ \tilde{m}(t, x, y) &= \sum_i m_i(t) N_i(x, y) \\ \tilde{S}(t, x, y) &= \sum_i S_i(t) N_i(x, y) \\ \tilde{\varphi}(t, x, y) &= \sum_i \varphi_i(t) N_i(x, y), \end{aligned} \quad (5)$$

де i - номер вузла, $N_i(x, y)$ - відмінна від нуля лише на елементах, до складу яких входить i -ий вузол, в цьому вузлі $N_i(x_i, y_i) = 1$. $N_i(x, y)$ - лінійна на елементі та має скінчений носій відносно всієї області визначення [3]. Підставимо (5) в (1) та отримаємо систему для визначення коефіцієнтів, яку у векторному вигляді можна записати так:

$$\begin{pmatrix} \dot{n} \\ \dot{m} \\ \dot{S} \end{pmatrix} = A(\varphi) \begin{pmatrix} n \\ m \\ S \end{pmatrix} \quad (6)$$

де вектори $n = (n_1, \dots, n_N)^T$, $m = (m_1, \dots, m_N)^T$, $\varphi = (\varphi_1, \dots, \varphi_N)^T$ та $S = (S_1, \dots, S_N)^T$.

Рівнянню (6) відповідає наступне рівняння у дискретному часі [4]

$$x_{k+1} = \bar{A} x_k, \quad k = 0, 1, \dots,$$

де $x_k = x(t_k)$, матриця \bar{A} будується на основі матриці A та інтервалу дискретизації Δt [4].

Коло L_k за умовою задачі перетинає область Ω і, відповідно, сітку розбиття (ребра та вершини). Нехай всередині L_k міститься множина вершин $\{i\}$. Це означає, що можна отримати інформацію про значення коефіцієнтів розвинення $n_{\{i\}}(t_k)$, $m_{\{i\}}(t_k)$ та $S_{\{i\}}(t_k)$.

Отже, маємо вектор значень спостережуваної системи. Для такого випадку найбільш підходить метод спостереження з використанням еліпсоїдів [4]. Таким чином відбувається побудова оцінок $\hat{n}_k = \hat{n}(t_k, x, y)$ та $\hat{m}_k = \hat{m}(t_k, x, y)$, для розв'язку $n_k = n(t_k, x, y)$ та $m_k = m(t_k, x, y)$ відповідно.

Висновки

В результаті розв'язку поставленої задачі були створені алгоритми спостереження з використанням результатів точкових вимірювань для просторово-часового відновлення процесу протікання онкозахворювання. Зроблено аналітичний огляд методів чисельного розв'язання диференційних рівнянь та розроблено певні їх модифікації.

Підібрано оптимальні методи спостереження вектора стану для систем великої розмірності. Проведено пробні розрахунки на основі розроблених чисельних схем. Отримані результати засвідчили про правильність і коректність розроблених алгоритмів.

Розроблені в результаті математичні методи, алгоритми і програми будуть використані при розробці аналогічних засобів відновлення просторової картини протікання процесів, що описуються більш складними і більш адекватними рівняннями.

Література

1. Ribba B., Colin T. A multiscale mathematical model of cancer, and its use in analyzing irradiation therapies // *Theoretical Biology and Medical Modelling* 2006, 3:7 doi:10.1186/1742-4682-3-7.
2. Kolobov A. V., Polezhaev A. A., Solyanyk G. I. Stability of tumour shape in pre-angiogenic stage of growth depends on the migration capacity of cancer cells // *Mathematical Modelling & Computing in Biology and Medicine* / Ed. V. Capasso. Bologna: Progetto Leonardo, 2003. P. 603–609.
3. O.C. Zienkiewicz, R.L. Taylor. The Finite Element Method. Fifth edition. Volume 3: Fluid Dynamics.– Butterworth-Heinemann, Oxford, 2000.– 795с.
4. Черноусько Ф. Л. Оценивание фазового состояния динамических систем. М.: Наука, 1988. – 320 с.