

Г. Б. ЖҰМАН, Б. К. ШУПЕЕВА*, А. Т. ҚАШҚЫНБАЕВ

Назарбаев Университет, Астана, Казахстан

СУЩЕСТВОВАНИЕ РЕШЕНИЯ БЕГУЩЕЙ ВОЛНЫ ДЛЯ МОДЕЛИ МУЛЬТИФОРМНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ С ФУНКЦИЕЙ РОСТА ГОМПЕРЦА

Исследована математическая модель мультиформной глиобластомы с функцией роста Гомперца. Модель типа Фишера-Колмогорова содержит зависящий от плотности член диффузии, таксис и функцию роста и учитывает свойства мультиформной глиобластомы. Исследовано аналитическое решение типа бегущей волны и найдено условие его существования. Численные решения для нахождения оптимальных значений параметров модели выполнены в Matlab с использованием симплексного алгоритма Нелдера-Мида. Результаты моделирования сопоставлены и сравнены с экспериментальными данными, приведенными в работе Штейн и др. [1].

Ключевые слова: мультиформная глиобластома, функция роста Гомперца, уравнение типа реакция-диффузия, решение бегущей волны.

Введение. По данным *Cancer Today* [2], рак является самым смертельным заболеванием, на долю которого приходится около 9,96 миллиона случаев смерти, что составляет почти 52% всех случаев в 2020 году во всем мире. Злокачественный рак головного мозга – один из самых агрессивных форм онкологических заболеваний [3]. Малоизвестно, что 81% опухолей головного мозга формируются глиомами [4] и 47% всех глиомных заболеваний составляют случаи глиом четвертой степени, такие как мультиформная глиобластома (МГБ) [5]. МГБ является одним из наиболее распространенных и агрессивных видов рака головного мозга, который растет и формируется в течение трех месяцев [6]. Ввиду того, что клетки МГБ интенсивно пролиферируют и мигрируют, МГБ плохо поддается лечению. Однако различные характеристики глиом позволяют прогнозировать стадию их роста и инвазивные свойства, а математические модели помогают визуализировать поведение этих признаков.

Модифицированной формой первой модели МГБ является уравнение Фишера [7-8], известное как экологическая модель логистически растущей популяции с простой фиковской диффузией

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \rho u \left(1 - \frac{u}{u_m} \right),$$

где u – плотность клеток, ρ – собственная скорость, u_m – несущая способность, D – скорость диффузии клеток.

В 2007 году Штейн и др. [1] проанализировали модель инвазивных сфероидов опухоли глиобластомы, сосредоточив внимание на инвазивных клетках в трехмерном пространстве, и создали модель, хорошо соответствующую экспериментальным данным. Их математическая модель, которая разделяет клетки МГБ на пролиферирующие и мигрирующие, была создана на основе экспериментальных данных *in vitro*.

* E-mail корреспондирующего автора: bibinur.shupeyeva@nu.edu.kz

Сама модель Штейна сложна для анализа решения методом бегущей волны и потому чаще используется другая версия модели для одномерного случая, представленная в работе [9] в виде

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot \left(D \left(\frac{u}{u_m} \right) \nabla u \right) - \text{sgn}(x) v_i \nabla \cdot u + g(u),$$

где $v_i > 0$ - скорость, при которой клетки мигрируют.

По сравнению с [1], авторы рассматривали ядро опухоли с инвазивными клетками, а диффузию зависящей от плотности и удовлетворяющей следующим условиям:

- $D(u)$ – непрерывная и дифференцируемая функция;
- $D(u)$ – положительная и убывающая функция при $u \geq 0$.

Диффузионная функция, использованная в [9-10], имеет вид

$$D_1 - \frac{D_2 u^n}{a^n + u^n},$$

где D_1, D_2, a, n есть некоторые параметры и $D_1 \geq D_2, n \geq 1, a > 0$. Параметр n показывает, насколько сильно уменьшается функция диффузии, а параметр a определяет плотность клеток u , обеспечивающую движение с половинной максимальной скоростью.

Основываясь на исследованиях в [9-10], нами рассмотрены вопросы: как быстро растет опухоль и как она распространяется за определенный промежуток времени. Так, рассмотрено уравнение типа реакция-диффузия и проанализировано решение методом бегущей волны для построенной модели и определено условие его существования. Так, модель

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = \underbrace{\nabla \cdot \left(D \left(\frac{u}{u_m} \right) \nabla u \right)}_{\text{диффузия}} - \underbrace{\text{sign}(x) v_i \nabla \cdot u}_{\text{таксис}} + \underbrace{\rho u \ln \left(\frac{u_m}{u + \alpha} \right)}_{\text{функция роста}}. \quad (1)$$

содержит диффузию, зависящую от плотности, таксис и функцию роста Гомперца, которая в нашем случае модифицируется. Было добавлено некоторое значение $\alpha > 0$ для обеспечения максимальной скорости роста и сохранения биологического смысла.

Аналитический метод.

Анализ скорости бегущей волны. В одномерных декартовых координатах уравнение (1) имеет вид

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{1}{u_m} D' \left(\frac{u}{u_m} \right) \left(\frac{\partial u}{\partial x} \right)^2 + D \left(\frac{u}{u_m} \right) \left(\frac{\partial u}{\partial x} \right)^2 + \rho u \ln \left(\frac{u_m}{u + \alpha} \right) - v_i \frac{\partial u}{\partial x} \quad (2)$$

Подстановка $\rho t \mapsto t, x \sqrt{\rho} \mapsto x, \frac{u}{u_m} \mapsto u, \frac{\alpha}{u_m} \mapsto \alpha$ и нового параметра $p = \frac{v_i}{\sqrt{\rho}}$ в уравнение (2) ведет к эквивалентному уравнению

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D(u) \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + D'(u) \left(\frac{\partial u}{\partial x} \right)^2 - p \frac{\partial u}{\partial x} - u \ln(u + \alpha). \quad (3)$$

Согласно [8], уравнение бегущей волны представлено в виде

$$u(x, t) = h(x - ct) := h(y), \tag{4}$$

где c – скорость волны, h определена на $(-\infty, +\infty)$ и удовлетворяет граничным условиям

$$\lim_{y \rightarrow -\infty} h(y) = 1 \text{ и } \lim_{y \rightarrow \infty} h(y) = 0. \tag{5}$$

Рассмотрим решение дифференциального уравнения, представляющее собой волну с постоянным профилем (4) и скоростью c . Волновое решение должно удовлетворять уравнению

$$D(h(y))h''(y) + (c - p)h'(y) + D'(h(y))(h'(y))^2 - h(y)\ln(h(y) + \alpha) = 0. \tag{6}$$

Полагая $k = dh/dk$, уравнение (6) преобразуется в систему обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка

$$h' = k, \tag{7}$$

$$k' = -\frac{1}{D(h)}((c - p)k + D'(h)k^2 - h\ln(h + \alpha)),$$

которая имеет следующие неподвижные точки: $(0, 0)$ и $(1 - \alpha, 0)$ при $\alpha \in (0, 1)$.

Вычислив матрицу Якоби путем линеаризации системы (7) вокруг неподвижных точек, выявлено, что точка $(0, 0)$ является устойчивым узлом, а точка $(1 - \alpha, 0)$ имеет тип седло. Также получено условие для минимальной скорости бегущей волны:

$$c \geq c_{\min} = p + 2\sqrt{-\ln(\alpha)D(0)}. \tag{8}$$

Лемма. Пусть Ω будет открытой областью, ограниченная следующими линиями $\{(h, k) : 0 \leq h \leq 1 - \alpha, k = 0\}$, $\{(h, k) : 0 \leq h \leq 1 - \alpha, k = \lambda_1 h\}$ и $\{(h, k) : h = 1 - \alpha, \lambda_1 \leq k \leq 0\}$.

Данная область Ω является положительно инвариантной.

Доказательство данной Леммы можно провести путем классического исследования поведения векторов нормали к линиям сторон данной области.

Теорема. Для уравнения (3) диффузии, зависящей от плотности, решение бегущей волны в виде (4), которое удовлетворяет граничным условиям

$$u(x, t) \rightarrow 1 \text{ при } x \rightarrow -\infty \text{ и } u(x, t) \rightarrow 0 \text{ при } x \rightarrow \infty \text{ и где } 0 < u(x, t) < 1,$$

орбита которых соединяет стационарные состояния $u = 0$, $u = 1 - \alpha$ существует тогда и только тогда, когда выполняется условие (8).

Доказательство. Сначала покажем, что неустойчивое многообразие седловой точки $(h, k) = (1 - \alpha, 0)$ всегда имеет непустое пересечение с Ω . Рассмотрим k -изоклины, удовлетворяющие уравнению $D'(h)k^2 + (c - p)k - h\ln(h + \alpha) = 0$ Корни уравнения:

$$k_{\pm}(h) = \frac{1}{2D'(h)}\left(- (c - p) \pm \sqrt{(c - p)^2 + 4D'(h)h\ln(h + \alpha)}\right).$$

Поскольку $c > p$, наклон изоклины k_{+} в точке $h = 1 - \alpha$ равен $k'_{+}(1 - \alpha) = \frac{4(D'(h))^2 h}{c - p} > 0$

а собственный вектор линеаризованной системы, соответствующий положительному собственному значению в седловой точке $(1 - \alpha, 0)$ есть

$$\eta = \left(1, \frac{1}{2} \left(\frac{p-c}{D(1-\alpha)} + \frac{\sqrt{(p-c)^2 + 4(1-\alpha)D(1-\alpha)}}{D(1-\alpha)} \right) \right)^T.$$

Легко заметить, что $\sqrt{\frac{(p-c)^2}{D^2(1-\alpha)} + \frac{4(1-\alpha)}{D(1-\alpha)}} < \frac{p-c}{D(1-\alpha)} + \frac{2(1-\alpha)}{p-c}$. Следовательно,

$$\frac{1}{2} \left(\frac{p-c}{D(1-\alpha)} + \frac{\sqrt{(p-c)^2 + 4(1-\alpha)D(1-\alpha)}}{D(1-\alpha)} \right) < \frac{p-c}{D(1-\alpha)} + \frac{1-\alpha}{p-c} < k'_+(1-\alpha).$$

Из вышеприведенного анализа заключаем, что наклон собственного вектора η меньше, чем $k'_+(1-\alpha)$. Кроме того, траектория, которая выходит из $(1-\alpha, 0)$ в отрицательном направлении k , имеет касательный вектор η в точке $(1-\alpha, 0)$. Следовательно, эти траектории выходят из $(1-\alpha, 0)$ выше k_+ . Тогда $k_+(h)$ вблизи $h = 1-\alpha$ содержится в Ω и поля направлений на кривой k_+ горизонтальны в отрицательном направлении h . Таким образом, неустойчивое многообразие седла в точке $(1-\alpha, 0)$ все время находится в положительно инвариантной области Ω . Кроме того, предельное множество соответствующей орбиты также находится в Ω . Поскольку $h' = k \leq 0$ в пределах Ω и в этой положительно инвариантной области нет неподвижных точек системы (7), то по теореме Пуанкаре–Бендиксона следует, что периодических орбит внутри Ω не существует. Совокупность предельных множеств должно содержаться на границе Ω , поэтому - предельным множеством является $(0,0)$. Следовательно, существует гетероклиническая орбита, соединяющая точки равновесия $(h, k) = (0, 0)$ и $(h, k) = (1-\alpha, 0)$, когда минимальная скорость волны c_{min} удовлетворена, что означает существование решения бегущей волны.

Анализ профиля волны. Анализ профиля волны был выполнен на основе метода разложения для сингулярно возмущенных задач в [11].

Траектории, определяемые уравнением (9) на фазовой плоскости, имеют вид

$$\frac{dk}{dh} = \frac{1}{k} \left(-\frac{1}{D(h)} ((c-p)k + D'(h)k^2 - h \ln(h+\alpha)) \right) \quad (9)$$

Пусть $k \equiv \frac{1}{c}\eta$ и $\varepsilon \equiv \frac{1}{c}$, тогда уравнение (9) эквивалентно следующему

$$\varepsilon^2 \eta \frac{d\eta}{dh} = -\frac{1}{D(h)} (\eta - \varepsilon p \eta + \varepsilon^2 D'(h) \eta^2 - h \ln(h+\alpha)) \quad (10)$$

Уравнение (10) является сингулярно возмущенным уравнением и обычная теория возмущений неприменима. Поэтому, мы игнорируем все члены выше первого порядка в ε и используем метод разложения, представив степенной ряд по ε , который начинается с члена ε^{-1} вместо обычного ε^0

$$\eta - \varepsilon p \eta - h \ln(h + \alpha) = 0 \tag{11}$$

где

$$\eta(h, \varepsilon) = \varepsilon^{-1} \eta_{-1}(h) + \eta_0(h) + \varepsilon \eta_1(h) + \varepsilon^2 \eta_2(h) + \dots \tag{12}$$

Если мы подставим (12) в уравнение (11) и сопоставим степени ε , то получим

$$(1 - \varepsilon p)(\varepsilon^{-1} \eta_{-1}(h) + \eta_0(h) + \varepsilon \eta_1(h) + \varepsilon^2 \eta_2(h) + \dots) - h \ln(h + \alpha) = 0.$$

Отсюда следует, что гетероклиническая кривая принимает вид

$$\eta(h) = h \ln(h + \alpha) + \varepsilon p h \ln(h + \alpha) + \varepsilon^2 p^2 h \ln(h + \alpha) + \dots,$$

что также можно записать в исходных переменных h и k как

$$k(h) = \varepsilon \ln(h + \alpha) + \varepsilon^2 p h \ln(h + \alpha) + \varepsilon^3 p^2 h \ln(h + \alpha) + \dots \tag{13}$$

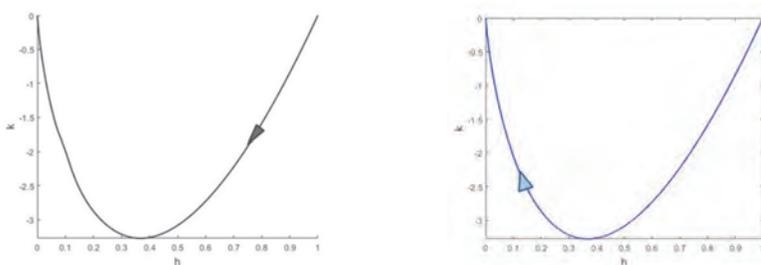


Рисунок 1 – Черная кривая представляет собой гетероклиническую связь исходной системы (7) с оптимальными параметрами (14). Синяя кривая представляет аппроксимированную гетероклиническую связь (13) с оптимальными параметрами (14).

Численный метод. В этом разделе демонстрируются результаты расчетов по модели и их сравнение с экспериментальными данными, полученными в [1]. Опухолевые клетки могут перемещаться по большой пространственной области, но опухоль не существует на границах из-за граничных условий, которое математически означает, что при $x = \pm 1$ см, то $u(x, t) = 0$. Поскольку опухоль симметрична, из-за этих граничных условий нам достаточно рассмотреть только половину области от $x = 0$ до $x = 1$. Как предполагается в [1], мы также считаем, что плотность клеток составляет 95% от $u_m = 4,2 \times 10^8$ клеток/см³ для начального радиуса ядра опухоли 210 мкм и ноль в других местах.

Наша модель имеет семь параметров: $D_1, D_2, a, n, p, v_p, \alpha$. Основываясь на исследованиях в [9-10], мы используем ту же функцию ошибок, которую стремимся минимизировать

$$Error = \left(\sum_{i=1}^M \frac{|u_{data}(3, x_i) - u_{model}(3, x_i)|}{u_{data}(3, x_i)} + \sum_{t=1}^N \frac{|r_{data}(t) - r_{model}(t)|}{r_{data}(t)} \right) \cdot \frac{1}{N + M - (q + 1)},$$

где

- $N = 7$ – общее количество дней, для которых существуют данные о радиусах инвазии,

- $M = 17$ – общее количество плотностей клеток на третий день эксперимента и
- $q = 7$ – количество параметров, которые были оптимизированы.

Первая сумма функции ошибок сравнивает точки экспериментальных данных x_i плотности клеток на 3-й день и точки данных модели, а вторая сумма сравнивает радиусы инвазии экспериментальных данных и модели.

Исходные параметры, которые были использованы:

$$D_1 = 1.3685 \times 10^{-4} \frac{\text{см}^2}{\text{сут}}, D_2 = 1.3645 \times 10^{-4} \frac{\text{см}^2}{\text{сут}}, a = 0.0972 \frac{\text{клеток}}{\text{см}^2},$$

$$n = 4.7966, \rho = \frac{0.1421}{\text{сут}}, v_i = 8.7174 \times 10^{-4} \frac{\text{см}^2}{\text{сут}}, \alpha = 1.0165 \times 10^{-10}$$

Соответствующие расчетные параметры приведены ниже:

$$D_1 = 1.3685 \times 10^{-4} \frac{\text{см}^2}{\text{сут}}, D_2 = 1.3642 \times 10^{-4} \frac{\text{см}^2}{\text{сут}}, a = 0.1002 \frac{\text{клеток}}{\text{см}^2},$$

$$n = 7.4941, \rho = \frac{0.1442}{\text{сут}}, v_i = 6.4526 \times 10^{-11} \frac{\text{см}}{\text{сут}}, \alpha = 1.0048 \times 10^{-10} \tag{14}$$

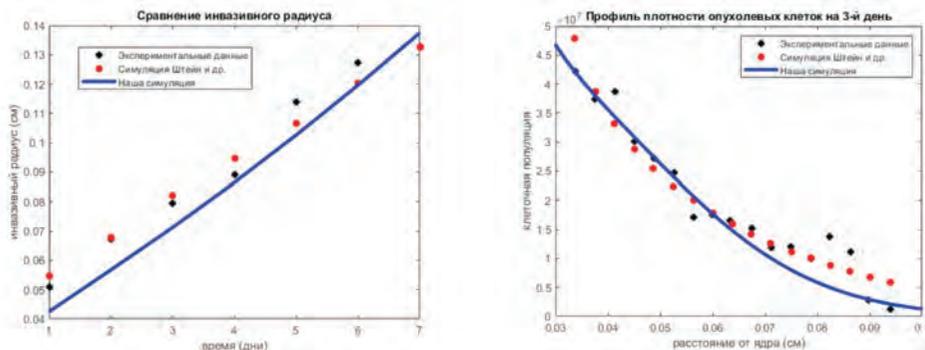


Рисунок 2 – Численное решение модели диффузионной глиобластомы, зависящей от плотности (1) с оптимизированными значениями параметров (14), по сравнению с экспериментальными данными Штейн и др. [1] и их моделированием.

Результаты и их обсуждение. Мы проанализировали зависящее от плотности уравнение реакции-диффузии с модифицированной функцией роста Гомперца (чтобы иметь биологический смысл и предотвратить числовые ошибки, к части $\ln(u)$ было добавлено некоторое значение α , обеспечивающее максимальную скорость роста). Путем анализа на фазовой плоскости и численного моделирования мы нашли условие существования решения бегущей волны, которое утверждает, что если выполняется минимальная скорость волны (8), то решение с бегущей волной существует. Путем анализа профиля волны мы нашли аппроксимированную гетероклиническую связь, которая фактически совпадает со связью, полученной с помощью численного моделирования (рис. 1). В качестве ε выбрана величина, обратная минимальной скорости волны, где $c_{min} = 0,1123$ см/сут. Это описывает точность модели, а также численные результаты. С помощью численного моделирования мы нашли оптимальные параме-

тры модели МГБ Гомперца. Из рисунка 2 можно сделать вывод, что существует незначительное расхождение между экспериментальными данными и нашим моделированием, что означает, что модель Гомперца хорошо соответствует экспериментальным данным. Графики хорошо показывают, что наша одномерная модель так же точна, как и трехмерная модель Штейна и др. Данный вывод основан на данных расположения клеточных плотностей, которое указывает на успешную фиксацию клеток ядра опухоли и мигрирующих клеток. Кроме того, общая ошибка для модели МГБ Гомперца, полученная с помощью численного моделирования, была больше, чем в случае [9], что составляет 0,21, и меньше, чем в случае [10], что составляет 0,2337.

Заключение. Модель, представленная в [9], упрощает моделирование мультиформной глиобластомы, что также ускоряет численные расчеты и упрощает анализ. Выполнен анализ фазовой плоскости, анализ профиля волны и найдено условие минимума скорости волны. Доказано существование инвариантной треугольной области и показано с применением теоремы Пуанкаре-Бендиксона, что в этой области нет периодических орбит. Также эти анализы совпадают друг с другом, что свидетельствует о их правильности. При численном моделировании мы использовали симплекс-метод Нелдера-Мида для нахождения оптимальных параметров модели, с помощью которых рассчитывается минимальная скорость волны. Кроме того, с использованием этих оптимальных параметров строятся гетероклинические связи.

Принимая во внимание всю исследовательскую работу, которая была представлена выше, а также сравнивая эти результаты с другими исследовательскими работами, можно сделать вывод, что функция Гомперца хорошо соответствует экспериментальным данным так же, как и логистическая модель и модель с функцией роста Бернулли.

Благодарности: данное исследование финансируется Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, грант AP08052345 («Математические модели пролиферации глиобластомы»).

ЛИТЕРАТУРА

1 Stein A. M., Demuth T., Mobley D., Berens M., Sander L. M. (2007). A mathematical model of glioblastoma tumor spheroid invasion in a three-dimensional in vitro experiment. *Biophysical journal*, 92(1), 356-365.

2 Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020, (accessed February 2021). url: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

3 Marie S.K.N., Shinjo S.M.O. (2011). Metabolism and brain cancer. *Clinics*, 66, 33-43.

4 Ostrom Q. T., Bauchet L., Davis F. G., Deltour I., Fisher J. L., Langer C. E., Barnholtz-Sloan J. S. (2014). The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-oncology*, 16(7), 896-913.

5 Aldape K. D., Okcu M. F., Bondy M. L., Wrensch M. (2003). Molecular epidemiology of glioblastoma. *The Cancer Journal*, 9(2), 99-106.

6 Cvetkoivč-Dožič D., Skender-Gazibara M., Dožič S. (2004). Morphological and molecular features of diffuse infiltrating astrocytoma. *Arch Oncol*, 12, 38-39.

7 Swanson K.R., Bridge C., Murray J. D., Alvord Jr E.C. (2003). Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the neurological sciences*, 216(1), 1-10.

8 Murray J. D. (2001). *Mathematical biology II: spatial models and biomedical applications* (Vol. 3). New York: Springer.

9 Stepien T. L., Rutter E. M., Kuang, Y. (2015). A data-motivated density-dependent diffusion model of in vitro glioblastoma growth. *Mathematical Biosciences & Engineering*, 12(6), 1157.

10 Kashkynbayev A., Amanbek Y., Shupeyeva B., Kuang, Y. (2020). Existence of traveling wave solutions to data-driven glioblastoma multiforme growth models with density-dependent diffusion.

11 Nayfeh A. H. (2008). *Perturbation methods*. John Wiley & Sons.

Г. Б. ЖҰМАН, Б. Қ. ШӨПЕЕВА, А. Т. ҚАШҚЫНБАЕВ

Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан

ГОМПЕРЦ ӨСУ ФУНКЦИЯСЫ БАР ГЛИОБЛАСТОМА МУЛЬТИФОРМАЛЫ МОДЕЛІНЕ АРНАЛҒАН ЖЫЛЖЫМАЛЫ ТОЛҚЫНДЫҚ ШЕШІМНІҢ БОЛУЫ

Бұл мақала мидың агрессивті қатерлі ісігінің моделін – модификацияланған гомперциялық өсу функциясы бар мультиформалы глиобластоманы зерттейді. Фишер-Колмогоров типті модельде тығыздыққа тәуелді диффузия термині, таксис және глиобластома мультиформасының қасиеттерін ескеретін өсу функциясы бар. Аналитикалық әдіс арқылы берілген мультиформалы глиобластома моделінің қозғалмалы толқындық шешімін зерттеп, бар болу шартын табады. Сандық есептеулер модель параметрлерінің оңтайлы мәндерін табу үшін Matlab-тағы симплекс Nelder-Mead алгоритмі арқылы орындалады. Модельдеу нәтижелері Штейн және басқалардың [1] жұмысында келтірілген эксперименттік деректермен салыстырылады.

Түйін сөздер: мультиформалы глиобластома, Гомперц өсу функциясы, реакциялы-диффузиялық теңдеу, жылжымалы толқындық шешім.

G. ZHUMAN, B. SHUPEYEVA, A. KASHKYNBAYEV

Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan

EXISTENCE OF A TRAVELING WAVE SOLUTION TO GLIOBLASTOMA MULTIFORME MODEL WITH GOMPERTZ GROWTH FUNCTION

A mathematical model of glioblastoma multiforme with the Gompertz growth function is analyzed. The Fisher-Kolmogorov type model contains a density-dependent diffusion term, taxis and growth function and considers the properties of glioblastoma multiforme. An analytical solution by the traveling wave method is investigated and the condition for its existence is found. Numerical solutions in Matlab to find the optimal values of the model parameters are performed using the simplex Nelder-Mead algorithm. The simulation results are compared with the experimental data, which is given in the work of Stein et al. [1].

Key words: glioblastoma multiforme, Gompertz growth function, reaction-diffusion equation, traveling wave solution.