

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

БАЛЫКИНА Юлия Ефимовна

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы
и комплексы программ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Санкт-Петербург
2013

Работа выполнена на кафедре вычислительных методов механики деформируемого тела факультета прикладной математики – процессов управления Санкт-Петербургского государственного университета

Научный руководитель: доктор физико-математических наук, профессор
Колпак Евгений Петрович

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук, профессор
Александров Александр Юрьевич (Санкт-Петербургский государственный университет, ф-т ПМ-ПУ)

доктор технических наук, профессор
Голоскоков Дмитрий Петрович (Государственный университет морского и речного флота имени адмирала С.О. Макарова, ф-т информационных технологий)

Ведущая организация: Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации РАН

Защита состоится “18” декабря 2013 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.212.232.50 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук при Санкт-Петербургском государственном университете по адресу: 198504, Санкт-Петербург, Петродворец, Университетский пр., д. 35, факультет ПМ-ПУ СПбГУ, ауд. 327 (Зал Ученого Совета).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке им. Горького Санкт-Петербургского государственного университета по адресу: 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9. Автореферат размещен на сайте www.spbu.ru.

Автореферат разослан “__” _____ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор физ.-мат. наук, профессор

Г.И. Курбатова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Щитовидная железа – небольшой орган в организме человека и млекопитающих животных, несущий основную функциональную нагрузку, связанную с развитием организма. Выделяемые ею гормоны способствуют его росту и регулируют скорость протекания биохимических реакций.

Нарушение работы щитовидной железы и, как следствие, обменных процессов в организме, ведет к возникновению различных йододефицитных заболеваний во всех возрастных группах. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время около 30% населения планеты имеет тот или иной паталогический процесс в щитовидной железе, а более 0.5% страдает умственной отсталостью вследствие дефицита йода.

Проводить изучение функции щитовидной железы в реальных условиях довольно сложно. Выходом может служить имитационное моделирование: исследуемая система заменяется теоретической моделью, с достаточной точностью описывающей реальную систему, в которой проводят эксперименты с целью получения новых данных. В дополнение к этому, адекватная модель позволяет наметить пути создания новых методов диагностики и лечения заболеваний; спланировать лечение как по материальным, так и по временным ресурсам. В литературных источниках публикуется много моделей по эпидемиям. Широко освещены в литературе модели некоторых заболеваний – в том числе, малярии, онкологических процессов, сахарного диабета. Имеются модели, описывающие работу отдельных органов в организме. Что касается щитовидной железы, следует отметить работы Danziger L., Elmergreen G.L., DiStefano, Dietrich и Degon. При этом все они касаются йодного обмена в организме в целом и не акцентируются на работе самой железы. В качестве математического аппарата во всех моделях используется аппарат обыкновенных дифференциальных уравнений. Постановок задач в терминах частных производных в моделях щитовидной железы на сегодняшний день не встречалось. В отечественной литературе математические модели функционирования щитовидной железы на клеточном уровне фактически отсутствуют. Также практически отсутствуют математические модели планирования лечения нарушений функции щитовидной железы.

Цель работы состояла в разработке математических моделей функционирования щитовидной железы с учетом возможных нарушений ее работы, моделей генерации ее тканей и математических моделей планирования лечения.

Достоверность результатов и методы исследования. Достоверность результатов обеспечивается строгой физической постановкой задач и применяемыми корректными математическими методами, сравнением полученных результатов с аналитическими и численными исследованиями

других авторов. Разработанные математические модели основаны на общих закономерностях протекания биохимических процессов и их математической формулировки на основе подходов, используемых для описания кинетики ферментативных реакций и морфогенеза. В работе используются методы теории обыкновенных дифференциальных уравнений и уравнений в частных производных, численные методы решения нелинейных краевых задач, а также методы моделирования систем типа реакция–диффузия, методы исследования поведения решения в окрестности метастабильных состояний.

Научная новизна. Разработаны математические модели функционирования фолликула щитовидной железы. Построена математическая модель щитовидной железы с растущей в ней опухолью. Сформулированы модели возникновения и роста тироцитов и активных тканей. Найдены численные и аналитические решения отдельных нелинейных уравнений в частных производных. Доказаны теоремы о существовании и устойчивости решений некоторых видов дифференциальных уравнений.

Результаты, выносимые на защиту.

1. Точечные математические модели щитовидной железы (ЩЖ).
2. Диффузионные математические модели ЩЖ.
3. Аналитические и численные решения нелинейных стационарных дифференциальных уравнений в частных производных для моделей ЩЖ.
4. Математические модели нарушений функционирования ЩЖ и модели планирования лечения.

Практическая ценность. Разработан подход для описания кинетики ферментативных реакций в гетерогенных средах, дано математическое объяснение возникновения и развития некоторых нарушений в биологических системах.

Предлагаемые в работе модели могут быть использованы для прогнозирования функционирования щитовидной железы при различных физиологических условиях. Проведенные исследования математических моделей и полученные на их основе результаты и выводы могут быть использованы при планировании различных методов лечения.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на II и V международных научно-практических конференциях «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине» (СПб, 2011, 2013); XIX и XX международных конференциях «Математика. Компьютер. Образование.» (Дубна 2012, Пущино 2013); Всероссийская медико-биологическая научная конференция «Фундаментальная наука и клиническая медицина» (СПб 2012); V и VI Международные конференции «Современные проблемы прикладной математики, теории управления и математического моделирования» (Воронеж 2012, 2013); VIII и IX Курдюмовские чтения: Синергетика в естественных

науках (Тверь 2012, 2013); XLIV международная научная конференция аспирантов и студентов «Процессы управления и устойчивость» Control Processes and Stability (CPS'13) (СПб 2013).

Диссертация в целом доложена на научных семинарах кафедры "Вычислительных методов механики деформируемого тела" Санкт-Петербургского государственного университета, возглавляемой доктором физ.-мат. наук профессором Ю.Г. Прониной и кафедры "Математического моделирования энергетических систем" Санкт-Петербургского государственного университета, возглавляемой доктором физ.-мат. наук, профессором В.В. Захаровым.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе одна статья [1] в журнале, рекомендованном ВАК.

В публикациях [1], [2], [4], [5], [7], [8], [10], написанных совместно с Колпаком Е.П., соавтору принадлежит постановка задачи о синтезе гормонов щитовидной железы.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы и приложения. Общий объем диссертации 146 стр., общее количество рисунков и графиков – 70, библиография занимает 15 стр. и содержит 144 наименований.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражена актуальность темы диссертации, описывается ее структура, и формулируются основные задачи исследования. Описаны существующие на данный момент проблемы, связанные с моделированием работы щитовидной железы. Дается краткий обзор моделей функционирования организма, в которые входит щитовидная железа, а также обзор моделей роста клеток и тканей.

В первой главе представлены точечные математические модели функционирования фолликула ЩЖ с учетом особенностей ее работы: формулируются как однокамерные, так и двухкамерные модели. В моделях учитываются основные биохимические реакции, протекающие в фолликуле. Уравнения, описывающие протекающие в фолликуле биохимические процессы, основаны на кинетике ферментативных реакций Михаэлиса-Ментен. Учитывается также возможная механическая реакция внешней оболочки фолликула на внутреннее давление, вызванное отклонением концентрации йода от равновесной. В математическом плане модели сводятся к задачам Коши для систем обыкновенных дифференциальных уравнений.

Для случая *точечной двухкамерной модели фолликула* математическая модель имеет вид:
камера I (тироциты):

$$\begin{aligned} \frac{du_I}{dt} &= -a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} + v(u_I^0 - u_I) - \gamma u_I - u_{Iz}, \\ \frac{du_{Tg}}{dt} &= \alpha a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} - P_{Tg} u_{Tg}, \quad \frac{d^2 u_{Iz}}{dt^2} = \gamma u_I - u_{Iz}; \end{aligned} \quad (1)$$

камера II (коллоид):

$$\frac{du_{Tg}^c}{dt} = -a_2 u_{Tg}^c \frac{u_{T4}^c}{b_3 + u_{T4}^c} + P_{Tg} u_{Tg}, \quad \frac{du_{T4}^c}{dt} = \beta a_2 u_{Tg}^c \frac{u_{T4}^c}{b_3 + u_{T4}^c} - P_{T4} u_{T4}^c. \quad (2)$$

В этих уравнениях u_I – концентрация активного йода в фолликуле, u_{Iz} – концентрация «запасенного» йода в пуле, u_{Tg} – концентрация тиреоглобулина в тироцитах, u_{Tg}^c – концентрация тиреоглобулина в коллоиде, u_{T4}^c – концентрация гормона Т4, P_{T4} – проницаемость мембраны фолликула для гормона Т4, P_{Tg} – проницаемость разделительной мембраны для тиреоглобулина, v – скорость поступления йода в фолликул, u_I^0 – равновесная концентрация йода в случае отсутствия реакций, a_1 , b_2 , α , a_2 , b_3 , β – положительные константы, характеризующие скорости реакций. γ – константа, характеризующая механическую реакцию оболочки фолликула на «избыточное» внутреннее содержание йода. Входящие в систему параметры определялись на основе анализа экспериментальных данных, опубликованных в литературных источниках (в частности, работы DiStefano, Dietrich, Degon).

Исследовано влияние различных параметров на выходные характеристики систем. По всем моделям находятся стационарные точки, и производится анализ на устойчивость. Показано, что во всех моделях стационарная точка, соответствующая нормальному функционированию организма, существует. Сформулированы условия, в том числе и в виде теорем, устойчивости системы в зависимости от значений параметров.

В случае $\gamma \neq 0$ (при наличии пула) анализ стационарного положения проводился с применением численных методов. Показано, что стационарная точка системы (1)-(2) будет устойчивой при больших значениях a_1 , и γ и при более медленном переходе u_{Tg} в коллоид (параметр P_{Tg}). Нарушение механических свойств мембраны может привести к дестабилизации системы.

Как показал анализ, во всех моделях наибольшее влияние на выходные характеристики оказывают параметры u_I^0 , a_1 и γ . В случае их резкого изменения, которое рассматривается как нарушение функции щитовидной железы, предлагается воздействовать на них препаратами *Drug*, которые должны вернуть систему в состояние равновесия.

Точечная математическая модель нарушений функции щитовидной железы. В случае резкого изменения одного из параметров p системы предлагается восстанавливать их значения за счет внешнего воздействия на систему. С этой целью в модель (1) вводится дополнительное уравнение $dp/dt = -pf(t, Drug)$, моделирующее внешнее воздействие. Воздействие оказывается на промежутке времени t_1, t_2 по закону $f(t, Drug)$. Общее воздействие оценивается по формуле $\int_{t_1}^{t_2} f(t, Drug) dt = M$. Представлен анализ скорости и времени восстановления выходных характеристик системы на конкретных примерах функции $f(t, Drug)$.

Математическая модель опухоли щитовидной железы. Математическая модель щитовидной железы с растущей в ней опухолью представляется системой дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned} \frac{du_I}{dt} &= v \left(u_I^0 \left(1 - \frac{u_{Tu}}{u_{Tg}^s + u_{T4}^s} \right) - u_I \right) - a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}}, \\ \frac{du_{Tg}}{dt} &= \alpha a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} - a_2 u_{Tg} \frac{u_{T4}}{b_3 + u_{T4}} - \mu_{Tg} u_{Tg} u_{Tu}, \\ \frac{du_{T4}}{dt} &= \beta a_2 u_{Tg} \frac{u_{T4}}{b_3 + u_{T4}} - \mu_{T4} u_{T4} u_{Tu} - P_{T4} u_{T4}, \\ \frac{du_{Tu}}{dt} &= \mu_{Tu} u_{Tu} \frac{u_{Tg}}{u_{Tg} + u_{T4}} \left(1 - \frac{u_{Tu}}{u_{Tg}^s + u_{T4}^s} \right). \end{aligned} \quad (3)$$

В качестве начальных условий берутся $u_I = u_I^s$, $u_{Tg} = u_{Tg}^s$, $u_{T4} = u_{T4}^s$, $u_{Tu} = u_{Tu}^0$.

В (3) u_{Tu} – концентрация опухолевых клеток, μ_{Tg} , μ_{T4} и μ_{Tu} – константы.

Система уравнений (3) имеет две стационарные точки

- 1) $u_I = u_I^s$, $u_{Tg} = u_{Tg}^s$, $u_{T4} = u_{T4}^s$, $u_{Tu} = 0$,
- 2) $u_I = 0$, $u_{Tg} = 0$, $u_{T4} = 0$, $u_{Tu} = u_{Tg}^s + u_{T4}^s$.

Стационарные точки проанализированы на устойчивость. Доказана следующая **теорема:** система (3), соответствующая модели роста опухоли, имеет две стационарные точки. Первая стационарная точка, где $u_{Tu} = 0$, является неустойчивой. Точка с нулевым содержанием гормона $u_{T4} = 0$ является устойчивой.

Вторая глава посвящена диффузионным моделям функционирования щитовидной железы. На основе разработанных в главе I точечных моделей разработаны 4 диффузионных модели функционирования щитовидной железы. Модели сводятся к крайевым задачам для систем нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных. Сформулированы условия устойчивости

решений систем в зависимости от значений параметров. Во всех моделях дана оценка скорости роста опухоли в зависимости от исходных параметров.

Двухкамерная диффузионная математическая модель функционирования фолликула имеет вид

для камеры I $1 < r < R$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u_I}{\partial t} &= -a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} - \gamma (u_I - u_{Ic}) + D_1 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u_I}{\partial r} \right), \\ \frac{\partial u_{Tg}}{\partial t} &= \alpha a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} + D_2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u_{Tg}}{\partial r} \right), \quad \frac{\partial^2 u_{Ic}}{\partial t^2} = \gamma (u_I - u_{Ic}). \end{aligned} \quad (4)$$

В качестве граничных условий задаются следующие:

$$\text{при } r = R \quad v(u_I^0 - u_I) - D_1 \frac{\partial u_I}{\partial r} = 0, \quad \frac{\partial u_{Tg}}{\partial r} = 0; \quad (5)$$

$$\text{при } r = 1 \quad P_{Tg} u_{Tg} + D_2 \frac{\partial u_{Tg}}{\partial r} = 0, \quad \frac{\partial u_I}{\partial r} = 0, \quad \frac{\partial u_{Ic}}{\partial r} = 0.$$

Реакции, происходящие в камере II, при $0 < r < 1$ описываются уравнениями

$$\begin{aligned} \frac{\partial u_{Tg}^c}{\partial t} &= -a_2 u_{Tg}^c \frac{u_{T4}^c}{b_3 + u_{T4}^c} + D_2^c \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u_{Tg}^c}{\partial r} \right), \\ \frac{\partial u_{T4}^c}{\partial t} &= \beta a_2 u_{Tg}^c \frac{u_{T4}^c}{b_3 + u_{T4}^c} + D_3 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u_{T4}^c}{\partial r} \right). \end{aligned} \quad (6)$$

В качестве граничных условий принимаются следующие:

$$\text{при } r = 1 \quad -P_{Tg} u_{Tg} + D_2^c \frac{\partial u_{Tg}^c}{\partial r} = 0, \quad P_{T4} u_{T4}^c + D_3 \frac{\partial u_{T4}^c}{\partial r} = 0; \quad (7)$$

$$\text{при } r = 0 \quad \lim_{r \rightarrow +0} r u_{Tg} = 0, \quad \lim_{r \rightarrow +0} r u_{T4}^c = 0.$$

В этих уравнениях D_1 , D_3 – коэффициенты диффузии u_I и u_{T4}^c , а D_2 , D_2^c – коэффициенты диффузии u_{Tg} и u_{Tg}^c соответственно.

Доказана теорема: *Гомогенное стационарное решение $u_I = u_I^0 \neq 0$, $u_{Tg} = u_{Tg}^c = u_{T4}^c = 0$ краевой задачи (4)-(7) при $\gamma = 0$ является неустойчивым.*

Построение решения системы нелинейных уравнений (4)-(7) осуществлялось с применением численных методов. На рис. 1 приведены выходные характеристики по u_{T4} для четырех моделей: точечной однокамерной («1»), точечной двухкамерной («2»), диффузионной однокамерной («3») и диффузионной двухкамерной («4»). Как показывает анализ, выход гормона во всех моделях при достаточно больших коэффициентах диффузии одинаков. Исследовано влияние проницаемости мембраны и коэффициентов диффузии на выходные характеристики.

При наличии пула йода в слое тироцитов, при малых значениях $\gamma \neq 0$ понижается содержание йода в первой камере фолликула, что приводит к возникновению колебаний гормона на выходе системы, по амплитуде выходящие со временем за область допустимых значений концентраций, как и в точечной модели. На рис. 2 показано изменение u_{T4} на выходе при различных значениях параметра γ . Эти результаты согласуются с данными, полученными как для однокамерной, так и для двухкамерной точечных моделей.

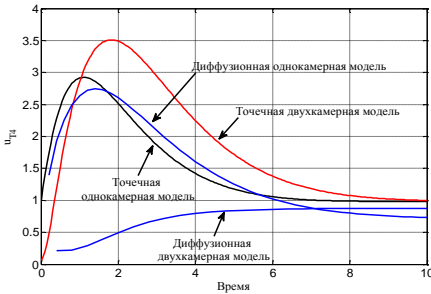


Рис. 1. Изменение функции u_{T4} во времени для четырех моделей функционирования фолликула щитовидной железы.

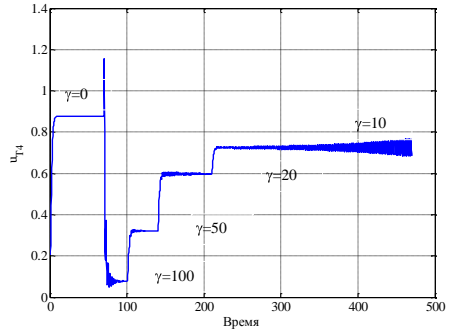


Рис. 2. Изменение функции u_{T4} на выходе при различных значениях параметра γ

Результаты численных экспериментов показали, что наибольшее влияние на выход T4 оказывает степень переработки йода и, соответственно, константа a_1 . В моделях с пулом область устойчивости стационарных точек лежит в области больших значений a_1 и больших значений параметра γ , характеризующих механические свойства пула. Результаты для диффузионных моделей качественно совпадают с результатами для точечных моделей.

Диффузионная однокамерная математическая модель опухоли щитовидной железы представляется системой дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned} \frac{\partial u_I}{\partial t} &= -a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} + D_1 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u_I}{\partial r} \right), \\ \frac{\partial u_{Tg}}{\partial t} &= \alpha a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} - a_2 u_{Tg} \frac{u_{T4}}{b_3 + u_{T4}} - \mu_{Tg} u_{Tg} u_{Tu} + D_2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u_{Tg}}{\partial r} \right), \\ \frac{\partial u_{T4}}{\partial t} &= \beta a_2 u_{Tg} \frac{u_{T4}}{b_3 + u_{T4}} - \mu_{T4} u_{T4} u_{Tu} + D_3 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u_{T4}}{\partial r} \right), \\ \frac{\partial u_{Tu}}{\partial t} &= \mu_{Tu} u_{Tu} u_{Tg} + u_{T4} \left(1 - \frac{u_{Tu}}{u_{Tg}^s + u_{T4}^s} \right) + D_4 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u_{Tu}}{\partial r} \right). \end{aligned} \quad (8)$$

с граничными условиями:

$$\text{при } r=1 \quad v \left(u_I^0 \left(1 - \frac{u_{Tu}}{u_{Tg}^s + u_{T4}^s} \right) - u_I \right) - D_1 \frac{\partial u_I}{\partial r} = 0, \quad \frac{\partial u_{Tg}}{\partial r} = 0, \quad (9)$$

$$P_{T4} u_{T4} + D_3 \frac{\partial u_{T4}}{\partial r} = 0, \quad \frac{\partial u_{Tu}}{\partial r} = 0.$$

В центре щитовидной железы при $r = 0$

$$\lim_{r \rightarrow +0} r u_I = 0, \quad \lim_{r \rightarrow +0} r u_{Tg} = 0, \quad \lim_{r \rightarrow +0} r u_{T4} = 0, \quad \lim_{r \rightarrow +0} r u_{Tu} = 0. \quad (10)$$

В этих уравнениях $\mu_{Tg} u_{Tg} u_{Tu}$ – скорость убыли тиреоглобулина, а $\mu_{T4} u_{T4} u_{Tu}$ – скорость убыли гормона Т4. $u_{Tg}^s + u_{T4}^s$ – емкость функционального пространства, так что при $u_{Tu} = u_{Tg}^s + u_{T4}^s$ рост опухоли прекращается и прекращается поступление в функциональное пространство йода.

Найдены стационарные решения системы (8) и исследована устойчивость. Доказана **теорема:** для системы уравнений (8) при граничных условиях (9)-(10) гомогенное стационарное решение $u_I = u_{Tg} = u_{T4} = 0$, $u_{Tu} = u_{Tg}^s + u_{T4}^s$ является устойчивым.

Это согласуется с результатами, полученными для точечной модели.

На рис. 3 показано, как опухоль движется слева направо (от центра к периферии щитовидной железы), а содержание гормона Т4 начинает убывать.

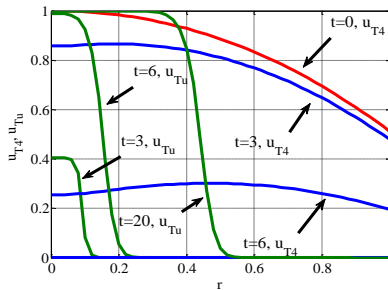


Рис. 3. Изменение функций u_{T4} и u_{Tu} вдоль радиуса в различные моменты времени.

В третьей главе предложена математическая модель зарождения нового фолликула, если в организме повышен или понижен выход гормона. При этом показано, что при общем неизменном количестве йода неограниченный рост новых фолликулов может привести к возникновению опухоли. Предложены модели образования отдельной фолликулярной клетки, а также модели роста ткани и образования периодических структур.

Математическая модель роста тироцита. За основу модели роста тироцита принята модель распространения вещества в локализованной части пространства

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \operatorname{div} D_0 u^\sigma \operatorname{grad} u + qu^\beta (1-u^\gamma), \quad t > 0; \quad (11)$$

Под функцией $u(x, y, z, t)$ понимается концентрация вещества, необходимого для образования тироцита; $D_0 u^\sigma$ – функция, характеризующая подвижность вещества; $qu^\beta (1-u^\gamma)$ – нелинейный источник вещества. Решение анализируется при двух вариантах граничных условий:

1) при $x=0$: $u=0$, при $x=l$: $\frac{\partial u}{\partial x}=0$ и 2) $\frac{\partial u}{\partial x}|_{x=0}=0$ и $\frac{\partial u}{\partial x}|_{x=l}=0$.

Решение стационарного уравнения для случая отрезка построено в квадратурах:

$$x = \sqrt{\frac{D_0}{2q}} \sqrt{\frac{1+\beta+\sigma}{1+\sigma}} \int_0^U \frac{dU}{\sqrt{\operatorname{const} - \left(1 - \frac{1+\beta+\sigma}{1+\beta+\sigma+\gamma} U^{\frac{\gamma}{1+\sigma}}\right) U^{\frac{1+\beta+\sigma}{1+\sigma}}}}, \quad \text{где } U = u^{1+\sigma}.$$

Постоянная интегрирования выбирается из удовлетворения граничному условию при $x=l$.

Доказана **теорема**: Существует набор параметров β , γ , σ , отличных от нуля, при котором нетривиальное стационарное решение уравнения (11) существует и единственно.

На рис. 4 показана зависимость между параметрами $l\sqrt{q/D_0}$, σ , γ и β , при которых существует решение задачи.

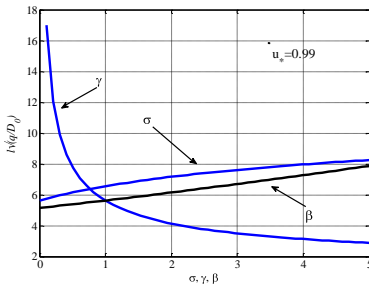


Рис. 4. Зависимость l от параметров σ, γ, β при $u_* = 0.99$.

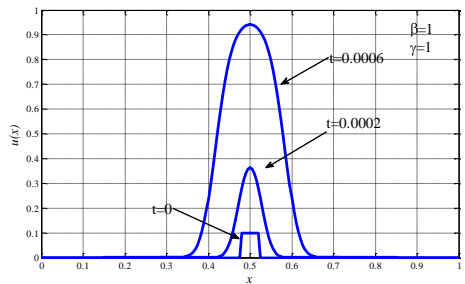


Рис. 5. Изменение функции $u = u(t, x)$ вдоль координаты для случая $\sigma=0$, $\gamma=1$ и $\beta=1$ в разные моменты времени.

Эволюционное уравнение на отрезке единичной длины решалось численно. Форма решения в разные моменты времени для случая $q=1000$, $D_0=1$ представлена на рис. 5. Аналогичные результаты получены в прямоугольной, полярной и сферической системах координат.

Математическая модель образования структур тироцитов. Процесс образования тироцитов на поверхности рассмотрен как автоволновой процесс в

активной среде с диффузией, сопровождающийся образованием структур.

Предложена модель в виде одного уравнения $\frac{\partial u}{\partial t} = D\Delta u + f(u)$ с граничными

условиями периодичности. Ставится задача о поиске нетривиальных решений уравнения для возмущений. Нетривиальные решения построены в различных системах координат. Потеря устойчивости гомогенного состояния с последующим переходом его в устойчивое состояние сопоставляется с зарождением периодической структуры тироцитов с последующим ее ростом.

Для одномерного случая решение стационарного уравнения представлено в квадратурах

$$\frac{D}{2} \int_0^u \frac{du}{\sqrt{\Phi(u_*) - \Phi(u)}} = x, \quad \Phi(u) = \int_0^u f(u) du.$$

Для случая полинома четвертой степени доказана **теорема о существовании периодического решения**.

Возникновение одномерных и двумерных периодических структур моделировалось как решение нелинейного эволюционного уравнения. Построение решения для случая функции $f(u) = \mu u(1-u)(u-a)$ и $f u = \mu u(1-u)(u-a)$ осуществлялось численно. Примеры решений для случая прямой и плоскости в различные моменты времени приведены на рис. 6 и рис. 7.

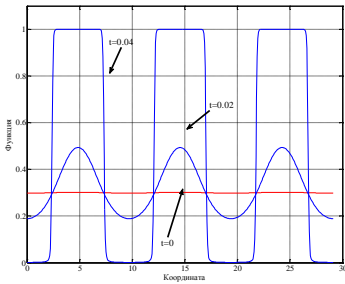


Рис. 6. Вид функции u x в различные моменты времени на прямой.

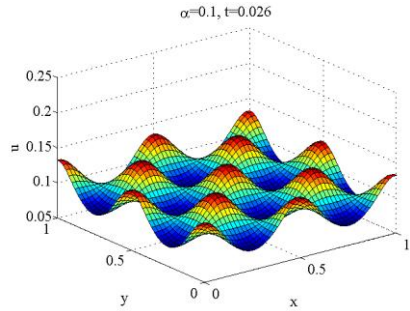


Рис. 7. Зависимость $u = u(x, y)$ в виде поверхности на плоскости в момент времени $t = 0.026$.

Математические модели роста ткани. Рост слоя ткани вдоль поверхности рассматривается как автоволновой процесс распространения самогенерирующегося вещества вдоль поверхности в случае его активации. В качестве математической модели предложены модель конвективного переноса вещества $\frac{\partial u}{\partial t} = -c \frac{\partial u}{\partial x} + f(u)$ и модель диффузионного переноса вещества

$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u)$. Для случая функции $f(u) = \mu u(1-u)(u-\alpha)$ доказывается возможность существования двух решений типа бегущих волн – волны активации и волны ингибирования. Возникновение и распространение таких волн в случае нарушения функционирования щитовидной железы может объяснить механизм передачи сигнала активации для роста нового слоя ткани щитовидной железы.

В случае ограниченного отрезка с граничным условием $u(x=0) = 1$, $\partial u / \partial x|_{x=1} = 0$ и начальным условием $u(t=0) = 0$ решение строилось с применением численных методов. Исследовано влияние параметров на решение, а также сходимость метода «в себе». Аналогичные решения нелинейного эволюционного уравнения в двумерном случае с локальным возмущением в начальный момент времени построены в прямоугольной, полярной и сферической системах координат.

Планирование лечения опухоли. В работе рассмотрены варианты воздействия на опухоль медикаментозно, хирургическими методами, заморозкой, активацией иммунной системы, а также комбинациями этих способов.

В случае медикаментозного воздействия на скорость роста u_{Tu} в момент времени $t_1 < t < t_2$ начала действия препаратов к системе уравнений (3) добавляется уравнение

$$\frac{dDrug}{dt} = -\mu_{TuD} u_{Tu} Drug + f_{Drug}(t),$$

а первое уравнение системы (3) принимает вид

$$\frac{du_{Tu}}{dt} = \mu_{Tu} u_{Tu} u_{Tg} + u_{T4} \left(1 - \frac{u_{Tu}}{u_{Tg}^s + u_{T4}^s} \right) - \mu_{DTu} u_{Tu} Drug,$$

где $Drug$ – концентрация лекарственных препаратов, $f_{Drug}(t)$ – скорость поступления препаратов из внешнего источника, μ_{DTu} и μ_{TuD} – константы.

Хирургическое вмешательство сопровождается удалением опухоли. В математической модели это соответствует дискретному изменению в заданный момент $t = t_h$ времени функции u_{Tu} : $u_{Tu} = u_{Tu}^h \delta(t - t_h)$, где u_{Tu}^h – оставшаяся после операции часть опухоли, $\delta(t)$ – дельта функция Дирака.

При заморозке опухоли ее объем не изменяется, прекращается ее размножение и поглощение u_{Tg} и u_{T4} . **Разморозка** в предлагаемой модели сопровождается изменением свойств ткани так, что иммунная система распознает опухоль как чужеродное тело и уничтожает ее.

$$\begin{aligned} \frac{du_I}{dt} &= v \left(u_I^0 \left(1 - \frac{u_{Tu}^L}{u_{Tg}^s + u_{T4}^s} \right) - u_I \right) - a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}}, \\ \frac{du_{Tg}}{dt} &= \alpha a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} - a_2 u_{Tg} \frac{u_{T4}}{b_3 + u_{T4}}, \quad \frac{du_{T4}}{dt} = \beta a_2 u_{Tg} \frac{u_{T4}}{b_3 + u_{T4}} - P_{T4} u_{T4}, \\ \frac{du_{Tu}}{dt} &= -\mu_{LTu} u_{Tu}^L u_L, \quad \frac{du_L}{dt} = v(u_L^0 - u_L) - \mu_{LTu} u_{Tu}^L u_L. \end{aligned}$$

где u_L – концентрация лимфоцитов в зоне размороженной опухоли, u_L^0 – концентрация лимфоцитов, поступающих в зону размороженных клеток, u_{Tu}^L – концентрация клеток, которые были опухолевыми, μ_{LTu} – константа.

Проведен численный анализ поведения решений систем уравнений при различных воздействиях на опухоль. На рис. 8 приведен вариант лечения без операции и вариант хирургического вмешательства для случая констант $\mu_{Tg} = 0.8$; $\mu_{T4} = 0.1$; $\mu_{Tu} = 0.2$; $\mu_{Drug} = 0.201$; $ADrug = 0.025$ в момент времени $t_h = 60$ с последующим лечением, который значительно сокращает период лечения. На рис. 9 представлен вариант заморозки опухоли в момент времени $t = 50$ с последующей разморозкой в момент времени $t = 100$.

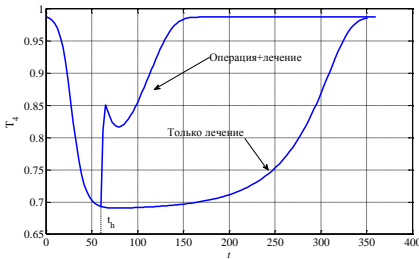


Рис. 8. Лечение без операции и вариант хирургического вмешательства.

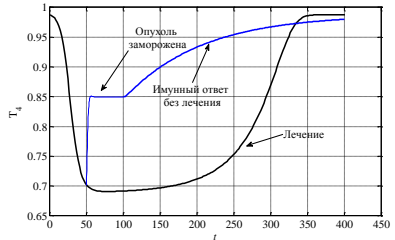


Рис. 9. Лечение без операции и заморозка опухоли.

Диффузионные математические модели воздействия на опухоль щитовидной железы построены на основе точечных моделей с добавлением в правые части уравнений слагаемых, описывающих диффузию. К ним добавляются также уравнения, описывающие диффузию лекарственных препаратов и уравнения, описывающие движение лимфоцитов, граничные условия предполагают, что лекарства и лимфоциты поступают через внешнюю оболочку щитовидной железы. В случае **хирургического вмешательства**, аналогично точечной модели, хирургическое воздействие соответствует дискретному изменению в заданный момент $t = t_h$ времени всех функций u_{Tu} : для случая полного удаления $u_{Tu}^h = 0$, $u_{T4}^h = 0$, $u_{Tg}^h = 0$ если $0 < r < r_1$, а при $r_1 < r < 1$ функция u_{Tu}^h остается неизменной.

Заморозка. В момент времени $t = t_n$ часть функционального пространства щитовидной железы выключается из синтеза гормона Т4. В области $0 < r < r_1$

$\partial u_1 / \partial t = \partial u_{Tg} / \partial t = \partial u_{T4} / \partial t = 0$, а в области $r_1 < r < 1$ справедливы уравнения (8) с граничными условиями $\partial u_1 / \partial r = \partial u_{Tg} / \partial r = \partial u_{T4} / \partial r = 0$ при $r = r_1$.

Численные результаты, полученные в результате анализа диффузионных моделей полностью согласуются с результатами для точечных моделей (рис. 8 и рис. 9).

Для реализации численных вычислений создана программа в среде Matlab, использующая векторизацию вычислений. Проверка работы алгоритмов осуществлялась на разных сетках, как по пространственной, так и по временной переменным. Результаты так же сравнивались с аналогичными результатами, опубликованными в литературных источниках.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Построены точечные и диффузионные математические модели функционирования щитовидной железы. Разработанные модели позволяют оценить влияние различных параметров на изменение выходных характеристик системы. Условия устойчивого функционирования систем сформулированы в виде теорем.

2. Предложены математические модели роста отдельных клеток щитовидной железы, основанные на модели теплового взрыва.

3. Разработаны математические модели роста ткани щитовидной железы, основанные на уравнении типа реакция-диффузия, в виде структурных образований на различных поверхностях.

4. Построены численные и аналитические решения некоторых видов нелинейных стационарных дифференциальных уравнений в частных производных для моделей щитовидной железы. Для полиномиальных функций доказано существование периодических решений в окрестности метастабильных состояний.

5. Предложены математические модели отдельных нарушений функционирования щитовидной железы и модели планирования лечения при наиболее серьезных нарушениях – йодном дисбалансе и опухолевых процессах.

СПИСОК РАБОТ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статья в журнале, рекомендованном ВАК:

1. Балыкина Ю.Е., Колпак Е.П. Математические модели функционирования фолликула щитовидной железы // Вестник С.-Петерб. ун-та Сер. 10: Прикладная математика, информатика, процессы управления. 2013 Вып. 3. С. 21–30.

Другие публикации:

2. Колпак Е.П., Балыкина Ю.Е. Математическая модель синтеза гормонов щитовидной железы // Сборник статей второй международной научно-практической конференции "Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине" – г. Санкт-Петербург, – 2011.

3. Балыкина Ю.Е. Многостадийная математическая модель функционирования щитовидной железы // Сборник тезисов XV Юбилейной всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием) "Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье" – г. Санкт-Петербург, – 2012. С. 24–25.
4. Балыкина Ю.Е., Колпак Е.П. Модель синтеза гормонов щитовидной железы // Сборник тезисов XIX Международной конференции «Математика. Компьютер. Образование.» – г. Дубна, – 2012.
5. Балыкина Ю.Е., Колпак Е.П. Двухкамерная модель синтеза гормонов щитовидной железы // VIII Курдюмовские чтения "Синергетика в естественных науках". Материалы международной междисциплинарной научной конференции. – г. Тверь, – 2012. С. 127–130.
6. Балыкина Ю.Е. Математическая модель функционирования щитовидной железы // Современные проблемы прикладной математики, теории управления и математического моделирования «ПМТУММ-2012»: материалы V Международной конференции. – г. Воронеж, – 2012.
7. Балыкина Ю.Е., Колпак Е.П. Диффузионная модель функционирования щитовидной железы // Сборник XX Международной конференции «Математика. Компьютер. Образование.», Вып. 20, Москва-Ижевск, 2013. С. 156.
8. Балыкина Ю.Е., Колпак Е.П. Точечная однокамерная модель функционирования фолликула щитовидной железы // IX Курдюмовские чтения: «Синергетика в общественных и естественных науках». Материалы международной междисциплинарной научной конференции. – г. Тверь, – 2013.
9. Балыкина Ю.Е. Диффузионная однокамерная модель функционирования фолликула щитовидной железы // IX Курдюмовские чтения: «Синергетика в общественных и естественных науках». Материалы международной междисциплинарной научной конференции. – г. Тверь, – 2013.
10. Балыкина Ю.Е., Колпак Е.П. Модель роста фолликулярной клетки щитовидной железы // Современные методы прикладной математики, теории управления и компьютерных технологий «ПМТУКТ-2013»: сборник трудов VI Международной научной конференции. – г. Воронеж, – 2013. С. 31–32.
11. Балыкина Ю.Е. Модель нарушения работы фолликула щитовидной железы // Современные методы прикладной математики, теории управления и компьютерных технологий «ПМТУКТ-2013»: сборник трудов VI Международной научной конференции. – г. Воронеж, – 2013. С. 29–30.