Ссылка на статью:
// Ученые записки УлГУ. Сер. Математика и информационные технологии. УлГУ. Электрон. журн. 2018, № 2, с. 8-14.

Поступила: 10.06.2018
Окончательный вариант: 20.09.2018

© УлГУ

УДК 51.76+519.21

Имитационная модель спонтанного рассасывания опухоли

Бутов А.А[1, *], Веренцова О.В.[1]

[*] butovaa@ulsu.ru
[1]УлГУ, Ульяновск, Россия

В работе представлена математическая и компьютерная модель процесса регрессии опухоли на основе СМО с размножением заявок в очередях, форма программы, которая позволяет построить заданное число процессов (траекторий) спонтанного рассасывания опухоли, найти моменты зарождения первой опухолевой клетки и моменты полной регрессии опухоли в каждом из этих процессов, построить функции распределения этих моментов, а также найти среднее время рассасывания опухоли.

***Ключевые слова**: система массового обслуживания, размножение заявок в очередях, точечный процесс, компенсатор.*

Введение

Интересным примером системы с размножением заявок в очередях служит организм одного человека с изменяющимся числом опухолей и меняющимися количествами опухолевых клеток в этих опухолях (как известно, в нормальных условиях таких опухолей, состоящих, быть может, из одной переродившейся клетки, ежедневно может образовываться и исчезать около ста). Обслуживанием в такой системе является иммунная элиминация (устранение) опухолевых клеток, заявками – они сами, их поступлением в СМО – такие новые мутации под воздействием как внешних, так и внутренних причин, которые приводят к перерождению клетки.

Необходимо обозначить моменты зарождения и рассасывания каждой опухоли в организме и определить для них время, за которое они полностью регрессируют, найти среднее время регрессии.

Очереди возникают и исчезают не в моменты $t = 0$ и $t = +\infty$, а в какие-то случайные моменты. А именно, возникает новая СМО в момент, например, очередной новой мутации клетки в модели опухолеобразования, а исчезает в момент ее полного обслуживания – то есть первого обращения системы в ноль.

Особенностью такой системы является способность заявок в очередях к размножению (размножение заявок внутри системы в классических СМО не предполагается).

В СМО с размножением некоторые заявки размножаются, находясь в очереди на обслуживание. Таким образом, в систему поступает пуассоновский поток заявок с интенсивностью λ, в очереди они размножаются с интенсивностью ρ, и обслуживаются с интенсивностью μ не только пришедшие заявки, но и размноженные.

Данная СМО является одноканальной, с неограниченной длиной очереди и неограниченным временем ожидания обслуживания. Заявки, поступившие или размноженные в момент, когда канал занят обслуживанием, ставятся в очередь и ожидают обслуживания.

1. Математическая модель

Опишем модель СМО с размножением заявок в очередях (см. рис. 1).

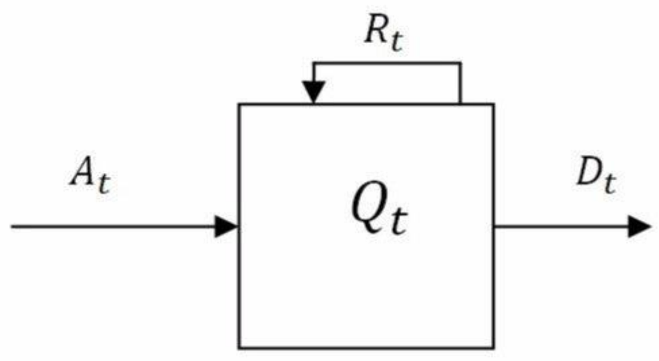

Рис. 1. Схематичное изображение модели СМО с размножением.

Построим математическое описание СМО с размножением заявок в очередях. Пусть заданы точечные процессы A, D и r.

Процесс $\mathrm{A} = (\mathrm{A_t})_{t\geq 0}$ - пуассоновский процесс с компенсатором

$$\widetilde{\mathrm{A}}_{\mathrm{t}} = \lambda \cdot \mathrm{t}, \text{ где } \lambda > 0, \tag{1}$$

описывает число поступивших заявок за время t, где параметр λ - интенсивность поступления заявок, $\tau = \inf\{\mathrm{t}: \mathrm{t} > 0, \mathrm{A_t} \geq 1\}$ - момент первого скачка процесса А или момент зарождения первой опухолевой клетки, имеет показательное распределение с функцией распределения $\mathrm{F(x)} = \mathrm{P}\{\tau \leq \mathrm{x}\}$, равной

$$\mathrm{F(x)} = \begin{cases} 0, & \text{при } \mathrm{x} < 0, \\ 1 - \mathrm{e}^{-\lambda \mathrm{x}}, & \text{при } \mathrm{x} \geq 0 \end{cases}. \tag{2}$$

Процесс $\mathrm{D} = (\mathrm{Dt})\mathrm{t} \geq 0$ – точечный процесс с компенсатором

$$\breve{\mathrm{D}}_{\mathrm{t}} = \int_0^{\mathrm{t}} \mathrm{Q_s} \cdot \mu \cdot \mathrm{ds}, \text{ где } \mu > 0, \tag{3}$$

описывает число обслуженных заявок за время t, где μ - интенсивность обслуживания заявок.

Процесс $r = (r_t)_{t \geq 0}$ - процесс числа размножений с траекториями

$$\widetilde{r_t} = \int_0^t \rho \cdot Q_s \cdot ds, \text{ где } \rho \geq 0, \quad (4)$$

где ρ - интенсивность размножения заявок в системе.

Мы предполагаем, что выполняется следующее неравенство:

$$\mu \geq \rho.$$

Балансовое уравнение имеет вид:

$$Q_t = Q_0 + \int_0^t I\{Q_{s-} \leq N-1\} dA_s - \int_0^t I\{Q_s \geq 1\} dDs + \int_0^t I\{Q_s \geq 1\} dr_s. \quad (5)$$

Тогда процесс Q с траекториями

$$Q = Q_0 + A_t - D_t + r_t \quad (6)$$

представляет собой число заявок в очереди на момент времени t.

$\beta = \inf\{t: t > 0, Q_t = 0\}$ - момент, когда в системе не останется заявок или момент, когда опухоль полностью регрессировала.

2. Компьютерная модель

2.1. Построение процесса регрессии опухоли

Был сделан переход от случайных процессов A, D, r, Q к их дискретным аналогам:

$$A_{k+1} = A_k + \Delta_A, \quad (7)$$

$$D_{k+1} = D_k + \Delta_D, \quad (8)$$

$$r_{k+1} = r_k + \Delta_r, \quad (9)$$

$$Q_{k+1} = Q_0 + A_{k+1} - D_{k+1} + r_{k+1}, \quad (10)$$

где $A_k = A_{tk}$, $D_k = D_{tk}$, $r_k = r_{tk}$ и $Q_k = Q_{tk}$.

В момент, когда заявка поступает, размножается или обслуживается, происходит переход системы из одного состояния в другое в виде скачка.

Величины скачков Δ_A, Δ_D и Δ_r вычисляются следующим образом:

1. $\Delta_A = 1$, если $\xi \in (0{,}5;\ 0{,}5 + \lambda \cdot \Delta)$, иначе $\Delta_A = 0$. Здесь $\xi \sim R[0;1]$, Δ – шаг дискретизации.
2. $\Delta_D = 1$, если $\eta \in (0{,}5;\ 0{,}5 + Q_k \cdot \mu \cdot \Delta)$, иначе $\Delta_D = 0$. Здесь $\eta \sim R[0;1]$.
3. $\Delta_r = 1$, если $\zeta \in (0{,}5;\ 0{,}5 + Q \cdot \rho \cdot \Delta)$, иначе $\Delta_r = 0$. Здесь $\zeta \sim R[0;1]$.

ξ, η и ζ независимы.

Иначе говоря, скачок процесса происходит тогда, когда равномерно распределенная на отрезке $[0;1]$ случайная величина ξ (η или ζ) принадлежит данному интервалу.

3.2. Функция распределения моментов

Пусть дано вероятностное пространство $(\Omega, \mathcal{F}, P)$ и на нём определена случайная величина X с распределением P^X.

Тогда функцией распределения случайной величины X называется функция $F_X\colon R \to [0;1]$, задаваемая формулой:

$$F_X(x) = P(X \leq x). \quad (11)$$

По формуле функции показательного распределения, функция распределения в нашем случае будет иметь вид:

$$F(x) = \begin{cases} 0, \text{ при } x < 0, \\ 1 - e^{-\lambda x}, \text{ при } x \geq 0 \end{cases}. \qquad (12)$$

По оси ординат откладываются вероятности P_i, по оси абсцисс – сами значения случайной величины (см. рис. 2).

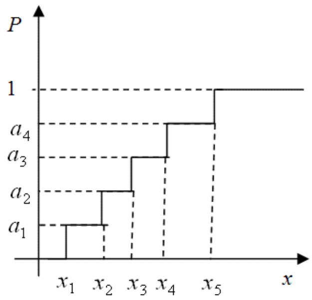

Рис. 2. Дискретная функция распределения случайной величины.

2.3. Среднее время рассасывания опухоли

Для нахождения среднего времени рассасывания некоторого количества опухолей необходимо просуммировать все моменты, когда эти опухоли регрессируют, и разделить эту сумму на число, равное количеству этих моментов (количеству опухолей).

3.2. Программная реализация

Для построения данной модели использовался язык программирования Delphi. Построен процесс рассасывания опухоли, вместе с ним графики поступления, обслуживания и размножения заявок; найдены моменты зарождения первой опухолевой клетки и моменты полной регрессии опухоли, построены функции распределения этих моментов; вычислено среднее время рассасывания опухоли (см. рис. 3).

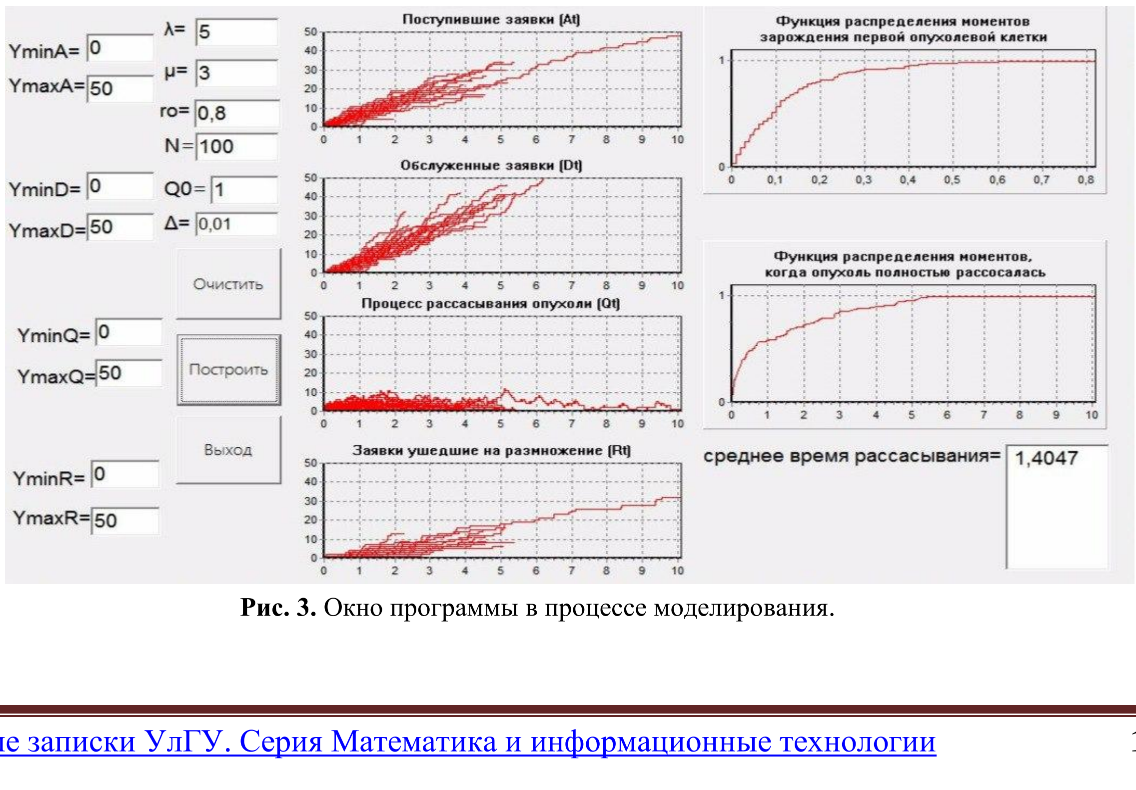

Рис. 3. Окно программы в процессе моделирования.

Связь основных параметров построения СМО и параметров образования и регрессии опухоли:

- Интенсивность поступления заявок λ – это интенсивность зарождения опухолевых клеток;
- Интенсивность обслуживания μ – интенсивность рассасывания опухоли;
- Интенсивность размножения заявок ρ (ro) – интенсивность размножения опухолевых клеток;
- Количество процессов N – количество опухолей;
- Начальное число заявок в системе Q_0(Q0) – начальное число опухолевых клеток;
- Шаг дискретизации Δ - время, через которое делаются замеры (вычисления);
- Момент прихода первой заявки – момент, когда зародилась первая опухолевая клетка;
- Момент, когда количество заявок в системе достигло нуля – момент, когда опухоль рассосалась;
- YminA, YmaxA; YminD, YmaxD; YminQ, YmaxQ; YminR, YmaxR – минимальные и максимальные значения по оси Y на графиках At, Dt, Qt и Rt, соответственно.

Процесс моделирования останавливается, как только опухоль полностью регрессировала.

3. Анализ модели

Изменяя основные параметры, можно увидеть, как меняется система. При увеличении значения параметра λ возрастает число поступивших заявок, а, следовательно, растет число заявок, ожидающих обслуживания. На графиках видно, что моменты зарождения первых опухолевых клеток наступают раньше, а моменты полного рассасывания, наоборот, позже (см. рис. 4).

Рис. 4. Увеличение **λ**.

При увеличении значения параметра μ увеличивается интенсивность обслуживания заявок, и, следовательно, число заявок, находящихся в очереди, уменьшается, на графиках видно, что моменты полной регрессии опухоли наступают быстрее (см. рис. 5).

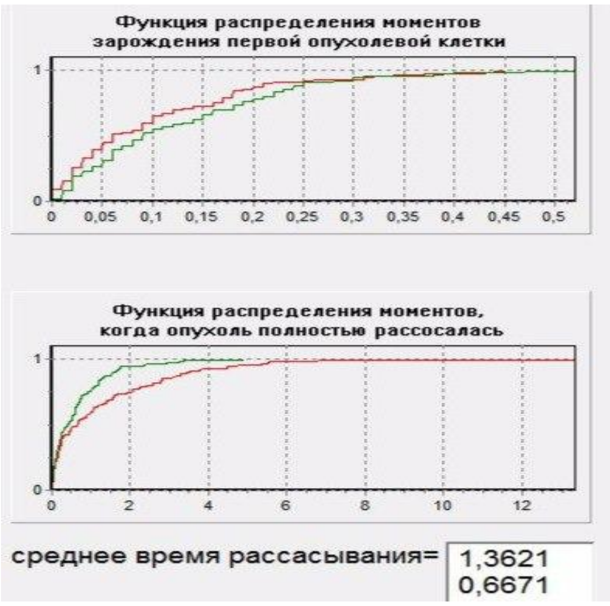

Рис. 5. Увеличение **μ**.

При увеличении значения параметра ρ увеличивается количество заявок, отправленных на размножение, и, следовательно, растёт число заявок, ожидающих обслуживания. На графиках видно, что моменты полной регрессии опухоли наступают позже. Следует заметить, что при больших значениях ρ, опухоль не рассосется (см. рис. 6).

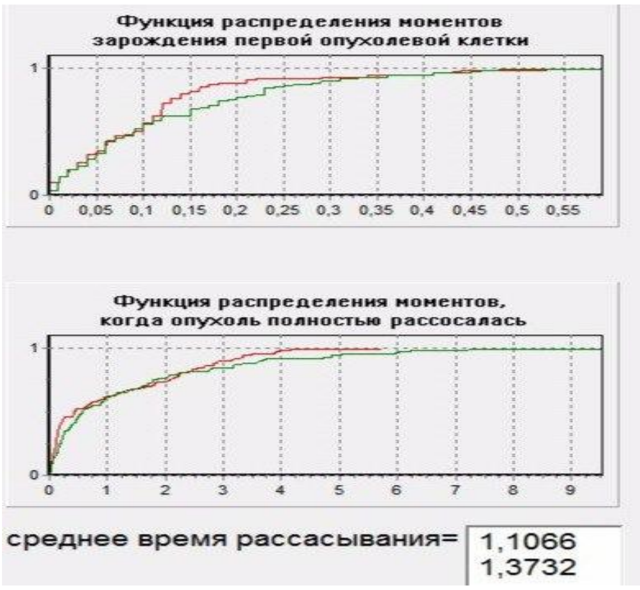

Рис. 6. Увеличение **ρ**.

Список литературы

1. Бутов А.А., Раводин К.О. *Теория случайных процессов: учебное пособие.* Ульяновск: УлГУ, 2009.
2. Бутов А.А., Волков М.А., Санников И.А. *Математические модели биологических процессов: методическое пособие.* Ульяновск: УлГУ, 2001.
3. Биктимиров Т.З., Бутов А.А., Савинов Ю.Г. Оптимальное управление моментом спонтанной регрессии опухоли // *Автоматика и телемеханика*. 2005, №4, с. 170-175.