

МОДЕЛЬ РАКА ПРОСТАТЫ КРЫС И ЛЮДЕЙ

Н.К. Волосова, А.К. Волосова, К.А. Волосов

Проведен анализ биохимически мотивированной модели предстательной железы (простаты, ПЖ), которая начинает рассматривать гетерогенность прогрессирования рака ПЖ при различных режимах лечения антиандрогенами. Модель представляет собой динамическую систему дифференциальных уравнений, где большинство параметров взято из экспериментальных данных [1]. В данной работе построены точные асимптотические решения, выявлены важные зависимости и изучены особые точки, что не было замечено в [1]. В более сложных моделях показано существование особых точек (фокусов) и существование осредненной частоты. В данной работе сформулирована гипотеза о том, что осредненная частота может быть связана с тактикой химиотерапии в будущем при лечении онкологии. Показана необходимость исследования и уточнения аналогичных моделей и параметров. Зав. отделением онкохирургии НИИ урологии РФ Д.А. Рощин высказал предположение о возможном применении полученных результатов при уточнении диагноза пациентов в клинике и слежении за восстановлением гомеостатического состояния (ГС) у больных после операции (см. [4]).

Тема здоровой и больной ПЖ является актуальной и хорошо известна соответствующая печальная статистика. Сложность проблемы состоит в том, что, во-первых, нет возможности получить привычную математикам безразмерную модель, поскольку неясно, что именно является средними значениями различных переменных вследствие их обилия и вероятного существования других неизученных факторов, разделяющих больных людей из разных групп, представители которых случайным образом попадают под квалифицированное наблюдение специалистов. Во-вторых, в модели присутствуют переменные, которые являются результатом протекания неких микроскопических процессов в клетке, параметры которых плохо изучены и неизвестны. В модели присутствуют также переменные, связанные с макроскопическими процессами. Поэтому в работе [1] указано, что «ключом к модели... является идентификация и количественная оценка параметров». В итоге приходится изучать эти модели в размерном виде, с привычными понятными специалистам и консультантам размерностями.

В данной работе мы никак не изменяем положения модели, а только проводим ее углубленный анализ с позиций современных методов динамических систем, дополняем данное исследование, вычисляем значения некоторых ранее неизвестных констант, проводим аналогии и получаем интересные выводы. Указана связь с системой Лотки–Вольтерры и ленточным аттрактором Ресслера [2]. Функции концентрации тестостерона $T_E(t)$, концентрация свободных андроген-рецепторов (Free Androgen Receptor) $R_E(t)$, концентрация тестостерона активированных рецепторов андрогена $A_{Et}(t)$ в клеточном типе E (в здоровых клетка), определяется из системы

$$\frac{dT_E}{dt} = f(T_s) - \lambda_T T_E(t) - k_f^T R_E(t) T_E(t) + k_r^T A_{Et}(t), \quad \lambda_{A_{Et}} = \lambda_{R_E} = \lambda_T = 0.231,$$

$$\frac{dR_E}{dt} = \alpha_{RE} - \lambda_{RE} R_E - k_f^T R_E T_E + k_r^T A_{Et}, \quad k_r^T = 0.07 [1/\text{hour}],$$

$$\frac{dA_{Et}(t)}{dt} = -\lambda_{A_{Et}} A_{Et}(t) + k_f^T R_E(t) T_E(t) - k_r^T A_{Et}(t), \quad k_f^T = 0.14 [1/(\text{nM hour})], \quad (1)$$

в которой скорость производства α_{RE} андрогенных рецепторов эпителиальными клетками здоровой среде задается [2] выражением

$$\alpha_{RE} = \lambda_{RE}(r_E^0 - A_E - A_{Et}) + \lambda_{A_E}A_E + \lambda_{A_{Et}}A_{Et}, \quad r_E^0 = 90 \text{ [nM]},$$

Теорема. Пусть задана система (1), в которой $A_E(t) = 0$. Тогда ее решение имеет вид

$$R_E(t) = C_r \exp(-t\lambda_{RE}) + r_E^0 - A_{Et}(t), \quad T_E(t) = C_k \exp(-t\lambda_T) - A_{Et}(t) + f[T_s]/\lambda_T,$$

а функция $A_{Et}(t)$ определяется из уравнения Риккати

$$\begin{aligned} & (-(C_k + C_r) \exp(-t\lambda_T)k_f^T - r_E^0k_f^T - k_f^T f[T_s]/\lambda_T - k_r^T - \lambda_T)A_{Et}(t) + \\ & + C_k C_r \exp(-2t\lambda_T)k_f^T + C_k \exp(-t\lambda_T)k_f^T r_E^0 + C_r \exp(-t\lambda_T)k_f^T f[T_s]/\lambda_T + \\ & + k_f^T r_E^0 f[T_s]/\lambda_T + k_f^T (A_{Et}(t))^2 - A'_{Et}(t) = 0. \end{aligned}$$

Доказательство этой теоремы приведено в работе [4]. Значения функций в ГС состоянии $T_s^h = 11.5$ (в сыворотке), $\{T_E^h = 73.03, R_E^h = 23.7, A_{Et}^h = 66.1\}$ [nM]. Для функции концентрации тестостерон-активированных рецепторов андрогена в здоровых клетках $A_{Et}(t)$ [nM], получено точное решение.

Анализ более сложных моделей проводится методами [2, 3]. Вычисления показывают, что дивергенция фазового потока меняет знак. Особая точка соответствующая ГС режиму является фокусом, устойчивым и неустойчивым. На фазовой плоскости это означает, что «спирали» в «среднем» описываются сложными функциями. Отсюда и вытекает сформулированная выше гипотеза.

Литература

1. Jain H. V., Clinton S. K., Bhinder A., Fridman A. 10.1073/pnas.1115750108 supporting Information, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1115750108
2. Гринченко В. Т., Мацыпура В. Т., Снарский А. А. *Введение в нелинейную динамику. Хаос и фракталы*. М.: Изд-во ЛКИ, 2007.
3. Маслов В. П., Данилов В. Г., Волосов К. А. *Математическое моделирование процессов тепло-массопереноса*. М.: Наука, 1987.
4. Волосова Н. К., Волосова А. К., Волосов К. А. *Математическое моделирование простаты млекопитающих* // Материалы междунар. конф. «Герценовские чтения–LXXII». Некоторые актуальные проблемы современной математики и математического образования. СПб., 2019.

