

Danish scientific journal

DSJ



№21/2022

ISSN 3375-2389

Vol.1

The journal publishes materials on the most significant issues of our time. Articles sent for publication can be written in any language, as independent experts in different scientific and linguistic areas are involved.

The international scientific journal “Danish Scientific Journal” is focused on the international audience. Authors living in different countries have an opportunity to exchange knowledge and experience.

The main objective of the journal is the connection between science and society. Scientists in different areas of activity have an opportunity to publish their materials. Publishing a scientific article in the journal is your chance to contribute invaluable to the development of science.

Editor in chief – Lene Larsen, Københavns Universitet

Secretary – Sofie Atting

- Charlotte Casparsen – Syddansk Erhvervsakademi, Denmark
- Rasmus Jørgensen – University of Southern Denmark, Denmark
- Claus Jensen – Københavns Universitet, Denmark
- Benjamin Hove – Uddannelsescenter Holstebro, Denmark
- William Witten – Iowa State University, USA
- Samuel Taylor – Florida State University, USA
- Anie Ludwig – Universität Mannheim, Germany
- Javier Neziraj – Universidade da Coruña, Spain
- Andreas Bøhler – Harstad University College, Norway
- Line Haslum – Sodertorns University College, Sweden
- Daehoy Park – Chung Ang University, South Korea
- Mohit Gupta – University of Calcutta, India
- Vojtech Hanus – Polytechnic College in Jihlava, Czech Republic
- Agnieszka Wyszynska – Szczecin University, Poland

Also in the work of the editorial board are involved independent experts

1000 copies

Danish Scientific Journal (DSJ)

Istedgade 104 1650 København V Denmark

email: publishing@danish-journal.com

site: <http://www.danish-journal.com>

PSYCHOLOGICAL SCIENCES

Tsilmak O.

THE METHODS OF DIAGNOSIS THE DESTRUCTIVE
FORMS OF PERSONS` BEHAVIOR DURING FAMILY LIFE
BY MEANS OF «TO BUILD A HOUSE» METHOD.....53

Veprentsova S.

PECULIARITIES OF ATTITUDE TO SELF, ILLNESS AND
THE SURROUNDING WORLD AMONG PEOPLE
PARTICIPATING IN THE ALCOHOLICS ANONYMOUS
PROGRAM57

TECHNICAL SCIENCES

Kaldarbekova M.,Uzakov Y.

INFLUENCE OF METHOD OF SALTING ON THE
CHANGE IN BIO-PHYSICAL AND TECHNOLOGICAL
PROPERTIES OF HORSE MEAT DURING THE RIPENING
PROCESS.....62

Ibragimov Sh.Safarov U., Zuparov

I.,Rakhimov B.
MATHEMATICAL MODELING GROWTH.....65

Более высокое качество образцов, посоленных мокрым методом, может быть объяснено исключением из технологического процесса приема натирки поваренной солью, который применяют при сухом и смешанном методах, отрицательно влияющего на такие показатели, как содержание влаги, влагосвязывающая способность и напряжение среза.

Микробиологические показатели, характеризующие санитарную доброкачественность изделий, независимо от метода посола соответствовали требованиям, предъявляемым к готовым мясным продуктам. В сырье до и после посола общее количество микроорганизмов колебалось в 1 г продукта от 10^0 до 10^1 . После тепловой обработки остаточное количество микроорганизмов составляло $10^1 - 10^2$ на 1 г продукта; бактерии группы кишечной палочки и протей не были обнаружены.

Однако несмотря на выявленные преимущества мокрого метода посола, рассматривая его отдельно, вне сравнения с другими методами, было отмечено, что он имеет ряд существенных недостатков, связанных с использованием заливочного рассола:

- в рассол переходит значительная часть азотистых веществ, что снижает пищевую ценность продукта;

- процесс посола связан с большой затратой ручного труда и затрудняет механизацию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Калдарбекова М.А., Узаков Я.М., Чернуха И.М. Изменение структурно-механических свойств ткани конины в процессе автолиза // XLVII Международная научная конференция «Наука и современность 2019» Евразийское научное объединение. – Москва. Январь. 2019.
2. Лисицын А.Б., Чернуха И.М., Кузнецова Т.Г., Орлова О.Н., Мкртчян В.С. Химический состав мяса // Москва. – ВНИИМП, 2011.
3. Узаков Я.М., Таева А.М., Кожахиева М.О., Калдарбекова М.А., Узаков Е.Я. Химический состав и биологическая ценность национальных изделий из баранины. // Мясная индустрия//, октябрь, Москва, 2018.
4. Узаков Я.М., Медеубаева Ж.М., Калдарбекова М.А., Илияскызы М. Исследование биологической ценности продуктов из конины. //XV МНПК «Пища, Экология, Качество»//, Краснообск, 27-29 июня 2018.
5. Узаков Я.М., Нурмуханбетова Д.Е., Кожахиева М.О., Калдарбекова М.А. Исследования автолитических изменений мышечной ткани конины. «Пища. Экология. Качество»: труды XV международной научно-практической конференции. Краснообск. 27-29 июня 2018.

MATHEMATICAL MODELING GROWTH

Ibragimov Sh.

Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor of the Department of Biomedical Engineering of the Tashkent State Technical University

Safarov U.

Assistant of the Department of "Biomedical Engineering, computer science and Biophysics" Tashkent Medical Academy

Zuparov I.

Assistant of the Department of "Biomedical Engineering, computer science and Biophysics" Tashkent Medical Academy

Rakhimov B.

Assistant of the Department of "Biomedical Engineering, computer science and Biophysics" Tashkent Medical Academy

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РОСТА ОПУХОЛЕЙ

Ибрагимов Ш.Б.

Кандидат физико-математических наук, доцент кафедры «Биомедицинской инженерии» Ташкентского Государственного Технического Университета

Сафаров У.

Ассистент кафедры «Биомедицинской инженерии, информатики и биофизики» Ташкентская Медицинская Академия

Зупаров И.

Ассистент кафедры «Биомедицинской инженерии, информатики и биофизики» Ташкентская Медицинская Академия

Рахимов Б.

Ассистент кафедры «Биомедицинской инженерии, информатики и биофизики» Ташкентская Медицинская Академия

Abstract

A hypothesis is presented that allows a quantitative description of the relationship between the rate of division of tumor cells and the degree of their oxygen saturation. On the basis of this hypothesis and the known methods for calculating the distribution of oxygen in tumors of simple forms (spherical), a mathematical model of the growth of such tumors has been constructed. Analytical expressions were obtained describing time dependences of such parameters as tumor size, coordinates of surfaces that are boundary between the normoxic and hypoxic regions.

Аннотация

Представлена гипотеза, позволяющая количественно описать связь между скоростью деления опухолевых клеток и степенью их насыщения кислородом. На основе этой гипотезы и известных методов расчета распределения кислорода в опухолях простых форм (сферической) построена математическая модель роста таких опухолей. Получены аналитические выражения, описывающие зависимости от времени таких параметров, как размер опухоли, координаты поверхностей, являющихся граничными между нормоксической и гипоксической областями.

Keywords: hypothesis, cancer cells, mathematical modeling, oxygen distribution, cancer cell growth model.

Ключевые слова: гипотеза, раковые клетки, математическое моделирование, распределения кислорода, модель роста раковых клеток.

Вероятность гибели облученной опухолевой клетки, как известно, существенно зависит от степени ее оксигенации. Эта степень оксигенации изменяется в процессе роста опухоли. Таким образом, моделирование роста злокачественных опухолей с целью оценки степени изменения оксигенации клеток в различных участках опухоли является необходимым этапом решения задачи определения изменения радиочувствительности клеток в процессе роста опухолей. Разработка методов расчета радиочувствительности различно оксигенированных слоев опухолей, в свою очередь, является необходимым этапом создания теоретических основ оптимизации методики лучевой терапии онкологических заболеваний. Сказанное определяет актуальность настоящего исследования.

При поступлении кислорода в опухоль с ее поверхности степень оксигенации внутренних областей опухоли зависит от ее формы, т.к. форма опухоли определяет степень сходимости диффузионных потоков кислорода в ней. Так, в опухоли сферической формы такая сходимость будет максимальной, что обеспечивает более глубокое проникновение кислорода в опухоль, чем, например, в случае опухоли, имеющей форму плоского слоя. Здесь и далее предполагается, что в опухоль в виде плоского слоя кислород поступает через одну из ее плоских поверхностей, и в направлении, перпендикулярном к этой поверхности, происходит рост опухоли. Вторая поверхность плоской опухоли предполагается неподвижной и через нее кислород не поступает. Цилиндрические опухолевые тяжи, наблюдаемые при некоторых формах рака легкого, по степени сходимости потоков кислорода занимают промежуточное положение. Вообще, можно считать, что опухоли произвольной формы с точки зрения сходимости диффузионных потоков кислорода в них будут занимать промежуточное положение между опухолями сферической и плоской формы. Поэтому в настоящей работе представлены результаты математического моделирования роста опухолей именно сферической и плоской форм.

Рост опухоли зависит от распределения кислорода в ней. В свою очередь это распределение определяется процессами диффузии кислорода в опухоли и его потребления опухолевыми клетками. Аналитическое выражение для распределения кислорода в опухоли простой формы (например, сферической) может быть получено, если известна зависимость скорости потребления кислорода в участке опухоли от концентрации кислорода в этом участке. В настоящее время распространенными являются представления о том, что при высоких концентрациях кислорода скорость его потребления клетками не зависит или почти не зависит от концентрации, а при низких концентрациях кислорода представляет собой монотонно возрастающую функцию концентрации. При моделировании нами использовались данные, приведенные в работе [1], содержащей результаты экспериментального исследования зависимости скорости потребления клетками кислорода от его концентрации в окружающей эти клетки среде.

Пусть v – величина, равная массе кислорода потребляемого единицей объема опухоли за единицу времени. Далее эту величину будем называть скоростью потребления кислорода. Мы считаем допустимой аппроксимацию экспериментальных зависимостей, приведенных в работе [1], следующим выражением:

$$v = \begin{cases} v_m, & c \geq c_r \\ \frac{v_m c}{c_r}, & c_r \geq c \geq c_n \\ 0, & c < c_n \end{cases}, \quad (1)$$

где v_m – максимальная скорость потребления кислорода клетками (при высокой концентрации кислорода), c – концентрация кислорода (масса на единицу объема), c_r – граничное значение концентрации, c_n – такая концентрация кислорода, что, если $c < c_n$, то клетка погибает.

В более ранних работах [2, 3] построены математические модели, позволившие, исходя из вышеуказанных предположений, рассчитать для опухо-

лей простых форм (сферической и плоской) распределение кислорода в них, т.е. определить зависимости концентрации кислорода в различных слоях опухоли от координат этих слоев. Поэтому уравнения, описывающие рост опухоли, зависят как от формы опухоли, так и от того, какой является среда, окружающая опухоль.

Часть потребляемого кислорода используется клеткой для поддержания текущей жизнедеятельности, а часть – для подготовки и осуществления деления. Моделируя процесс роста опухоли, мы исходили из предположения о том, что в клетке, способной делиться, первая из этих частей является постоянной, а вторая часть представляет собой разность между общим количеством потребляемого кислорода и той частью, которая обеспечивает текущую жизнедеятельность клетки. Таким образом,

$$v = v_{жс} + v_{\partial} \quad (2)$$

где $v_{жс}$ – скорость потребления кислорода, используемого для поддержания текущей жизнедеятельности, а v_{∂} – скорость потребления кислорода, используемого для подготовки и осуществления деления.

Очевидно, что при гипоксии величина v_{∂} уменьшается с уменьшением концентрации кислорода в среде. При этом:

$$v_{\partial} = v - v_{жс} = \frac{v_m c}{c_r} - v_{жс}. \quad (3)$$

Из формулы (3) следует, что, если $c = \frac{c_r v_{жс}}{v_m}$,

то $v_{\partial} = 0$. Если это значение концентрации кислорода обозначить $c_{жс}$, то при $c \leq c_{жс}$ клетка перестает делиться и переходит в стадию G_0 .

$$\sigma R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^R v_m k r^2 dr, \quad (6)$$

откуда

$$R = R_0 e^{\frac{kv_m t}{3\sigma}}, \quad (7)$$

где R_0 – начальный радиус опухоли, $k = 1 - \frac{c_{жс}}{c_2}$, t – время.

Очевидно, что, если T_0 – длительность клеточного цикла, то за время T_0 объем нормоксической опухоли удваивается, откуда

$$R = R_0 2^{\frac{t}{3T_0}}. \quad (8)$$

Сравнивая формулы (7) и (8), получаем:

$$\sigma = \frac{kv_m T_0}{\ln 2}. \quad (9)$$

В процессе роста опухоли сферической формы концентрация кислорода в ее центре снижается и в какой-то момент времени становится равной c_2 . После этого в опухоли возникает гипоксическая область. Пусть R_1 – радиус опухоли, при котором в ее центре $c = c_2$. В работе [2] показано, что

$$R_1 = \sqrt{\frac{6D(c_0 - c_r)}{v_m}} = \frac{1}{\alpha} \sqrt{\frac{6(c_0 - c_r)}{c_r}}, \quad (10)$$

Из формулы (3) можно также записать:

$$v_{\partial} = \frac{v_m (c - c_{жс})}{c_r}. \quad (4)$$

Предполагаем, что скорость увеличения объема опухоли прямо пропорционально скорости потребления пролиферирующей частью этой опухоли кислорода, используемого для подготовки и осуществления деления. Тогда

$$\sigma \frac{dV}{dt} = \int_W v_{\partial} dW, \quad (5)$$

где dV – увеличение объема опухоли за время dt , σ – некоторый постоянный коэффициент, W – объем пролиферирующей части опухоли.

Пусть c_0 – концентрация кислорода на той поверхности опухоли, с которой в нее поступает кислород. При моделировании роста опухоли любой формы необходимо отдельно рассмотреть два случая:

1) $c_0 > c_2$, т.е. кислород поступает в опухоль из нормоксической среды и, по крайней мере, внешняя часть опухоли нормоксична;

2) $c_2 > c_0 > c_{жс}$, т.е. кислород поступает в опухоль из гипоксической среды и все участки опухоли при отсутствии зоны некроза гипоксичны.

В данной работе рассмотрен рост опухоли сферической формы и со случая опухоли, растущей в нормоксическом окружении. Пока опухоль мала вся она нормоксична. В этом случае уравнение (5) приобретает вид:

где D – коэффициент диффузии кислорода в опухоли, $\alpha = \sqrt{\frac{v_m}{Dc_r}}$.

Исходя из анализа экспериментальных данных об условиях формирования зоны некроза в опухолевых твяхах при раке легкого, приведенных в работе [3], оценивалась величина α . Было показано, что ее значение должно лежать в диапазоне от $1,21 \cdot 10^4 \text{ м}^{-1}$ до $2,57 \cdot 10^4 \text{ м}^{-1}$.

Легко показать, что, если $R = R_0$ при $t = 0$, то $R = R_1$ при $t = t_1 = \frac{3T_0}{\ln 2} \ln \frac{R_1}{R_0}$.

Если размеры опухоли таковы, что в ее центре $c > c_{жс}$ (т.е. пролиферация происходит во всем объеме опухоли), то уравнение (5) приобретает вид:

$$\alpha R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^{R_r} \frac{v_m (c - c_{жс})}{c_r} r^2 dr + \int_{R_r}^R v_m k r^2 dr, \quad (11)$$

где R_r – радиус сферической поверхности, являющейся границей между нормоксической и гипоксической областями опухоли.

Дальнейшее изложение удобнее вести, переходя к безразмерным координатам, вводимым следующим образом: $X = \alpha R$, $Y = \alpha R_r$, $X_1 = \alpha R_1$.

Пусть R_2 – такой радиус опухоли, при котором в ее центре $c = c_{жс}$. Таким образом, при $R > R_2$ в опухоли появляется такая гипоксическая область, в которой клетки не делятся. Пусть $X_2 = \alpha R_2$, а Y_2 – значение величины Y , соответствующее $X = X_2$. Используя результаты работы [2], можно показать, что величины X_2 и Y_2 могут быть найдены путем решения следующей системы уравнений:

$$\begin{cases} X_2^3 - 3X_2 Y_2^2 + 2Y_2^3 + 6(X_2 - Y_2)(Y_2 \text{cth} Y_2 - 1) = X_1^2 X_2 \\ \frac{c_{жс}}{c_2} \text{sh} Y_2 = Y_2 \end{cases}. \quad (12)$$

Переходя к безразмерным координатам и учитывая результаты, полученные в работе [2], уравнение (11) можно преобразовать к виду:

$$\frac{kT_0}{\ln 2} X^2 \frac{dX}{dt} = Y^2 \text{cth} Y - Y + \frac{kX^3}{3} - \frac{Y^3}{3}. \quad (13)$$

В уравнении (13) от времени зависят и величина X , и величина Y . Поэтому необходимо уравнение, связывающее эти величины между собой. Используя результаты, полученные в работе [2], запишем:

$$X^3 - 3XY^2 + 2Y^3 + 6(X - Y)(Y \text{cth} Y - 1) = X_1^2 X. \quad (14)$$

Решая численно систему уравнений (13) и (14), определяем зависимости величин X и Y от t для значений X , удовлетворяющих условию $X_1 \leq X \leq X_2$.

При дальнейшем росте концентрация кислорода в центре опухоли в какой-то момент станет равной c_n . Напомним, что c_n – это такая концентрация кислорода, что при

$c < c_n$ кислорода недостаточно для обеспечения жизнедеятельности клетки даже на минимальном уровне. Поэтому при $c < c_n$ клетки гибнут, и начинает образовываться некротическая зона. Пусть R_3 – такой радиус опухоли, при котором в ее центре $c = c_n$, а $R_{жс}$ – радиус сферической поверхности, являющейся границей между пролиферирующей и непролиферирующей областями опухоли. Пусть также $Z = \alpha R_{жс}$, а Y_3 – значение переменной Y при $X = X_3$.

Снова используя результаты работы [2], для вычисления значений X_3 и Y_3 получим такую систему уравнений:

$$\begin{cases} X_3^3 - 3X_3 Y_3^2 + 2Y_3^3 + 6(X_3 - Y_3)(Y_3 \text{cth} Y_3 - 1) = X_1^2 X_3 \\ \frac{c_n}{c_2} \text{sh} Y_3 = Y_3 \end{cases}. \quad (15)$$

Для определения зависимостей величин X , Y и Z от t при $X_2 \leq X \leq X_3$ используем следующую систему уравнений:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{kT_0}{\ln 2} X^2 \frac{dX}{dt} &= \frac{Y(YchY - ZchZ - shY + shZ)}{shY} + \frac{kX^3}{3} - \frac{Y^3}{3} + \frac{c_{жс} Z^3}{3c_r} \\ X^3 - 3XY^2 + 2Y^3 + 6(X - Y)(YcthY - 1) &= X_1^2 X \\ \frac{c_{жс}}{c_2} ZshY &= YshZ \end{aligned} \right. \quad (16)$$

Если $X > X_3$, то, как указывалось, в центральной части опухоли образуется некротическая зона. Пусть R_n – радиус сферической поверхности, являющейся границей между гипоксической областью и зоной некроза. Пусть также $S = \alpha R_n$. Тогда зависимости величин X , Y , Z и S от t могут быть определены путем решения следующей системы уравнений:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{kT_0}{\ln 2} X^2 \frac{dX}{dt} &= k \frac{X^3}{3} - \frac{Y^3}{3} + \frac{c_{жс} Z^3}{3c_2} + \\ &+ \frac{c_n}{c_2} ((SY - 1)sh(Y - S) - (SZ - 1)sh(Z - S) + (Y - S)ch(Y - S) - (Z - S)ch(Z - S)) \\ Y &= \frac{c_n}{c_2} (Sch(Y - S) + sh(Y - S)) \\ Z &= \frac{c_n}{c_{жс}} (Sch(Z - S) + sh(Z - S)) \\ X_1^2 XY &= Y(X^3 - 3XY^2 + 2Y^3) + 6 \frac{c_n}{c_2} (X - Y)((SY - 1)sh(Y - S) + (Y - S)ch(Y - S)) \end{aligned} \right. \quad (17)$$

Таким образом, обсуждению подлежат использованные значения параметров c_2 , $c_{жс}$, c_n и c_0 . Отметим, что, строго говоря, важны не сами эти значения, а их отношения, фигурирующие в вышеприведенных формулах. Это позволяет нам говорить в дальнейшем не о значениях концентраций кислорода, а о пропорциональных им значениях напряжений кислорода (p). Что касается значения p_2 , то оно может быть оценено, исходя из экспериментальных кривых, приведенных в работе [1]. В качестве оценки p_2 мы принимали значение, находящееся вблизи перелома этих кривых, равное 14 мм рт.ст. Известно [3], что у простейших резкое снижение энергетических процессов наблюдается при $p \approx 2,5$ мм рт. ст. Учитывая некоторые другие данные из этой же монографии, мы при расчетах принимали $p_{жс} = 3$ мм рт. ст. Что касается значений p_0 , то они могут выбираться достаточно произвольно, но с учетом того, что если речь идет о нормоксической среде, то p_0 должно быть больше, чем p_2 , а если о гипоксической среде – то меньше его. Учитывая, что по данным [3] напряжение кислорода в активно функционирующих тканях достигает 30 мм рт. ст., а в некоторых случаях и более, мы в качестве p_0 для нормоксической среды использовали значение $p_0 = 22$ мм рт. ст. В монографии [3] указывалось, что в венозной крови величина напряжения кислорода равна примерно 7 мм рт. ст. В связи с этим, а также учитывая указанную выше оценку величины p_2 , мы считаем разумным использовать для гипоксической среды значение $p_0 = 10$ мм рт. ст.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Волошина Е.А., Мещерикова В.В. Кислородный эффект и адаптационные реакции клеток. Сообщение 6. Кинетика дыхания клеток, культивируемых при различной оксигенации и различающихся по модифицируемой радиочувствительности. //Радиобиология, 1979. Т. XIX. вып. 2. С. 283 – 285.
2. Книгавко В.Г., Бондаренко М.А. Математическое моделирование диффузии и потребления кислорода в злокачественной опухоли. //Биофизика, 2005. Т. 50. вып. 3. С. 544 – 549.
3. Березовский В.Н. Напряжение кислорода в тканях животных и человека. – Киев: Наукова думка, 1975. 280 с.