

РЕЗЮМЕ

на научните постижения в публикациите на

гл. ас. д-р Гургана Иванова Бенчева,

представени за участие в конкурс за академична длъжност „доцент“ в секция Научни пресмятания, ИИКТ-БАН, по специалност 01.01.13 „Математическо моделиране и приложения на математиката“ (приложения в биологията и медицината) в професионално направление 4.5 „Математика“, обявен в Държавен вестник бр. 86/17.10.2014г., стр. 30

1 Обща характеристика

Научните приноси на кандидата са документирани в 22 публикации (14 самостоятелни), описани подробно в Списък публикации (файл lpubsGB.pdf). От тях 1 е в списание с импакт фактор, 8 са в издания с импакт ранг (SJR), 2 са в сборник от национална конференция на BGSIAM, 2 са в поредица Technical Report (на Texas A&M University и на Uppsala University), 1 е в учебник и останалите са в международни издания и сборници от международни конференции. Първите осем публикации (виж. [1]-[8]) са включени в дисертацията на Г. Бенчева за образователна и научна степен Доктор по специалност 01.01.09 „Изчислителна математика“, а останалите 14 публикации (от [9] до [22]) се представят за настоящия конкурс.

От публикациите по конкурса 1 е в списание с IF, 5 публикации са в издания с SJR, 2 публикации са в сборник от национална конференция на BGSIAM, 1 е в учебник, 1 е в поредица Technical Report (на Uppsala University), а останалите са в международни издания и сборници от международни конференции.

Забелязаните цитирания също са 22, като 10 са на работи по конкурса (виж. Списък цитирания – файл lcitsGB.pdf), а разпределението им и следното: 4 в списания с IF, 3 в издания с SJR, 2 в книга издадена от Springer, 4 в сборници от международни конференции, 2 в дисертации в чужбина, 5 в дисертации в България и 2 в Интернет.

Публикации [9]–[12] доразвиват темата на дисертацията, а публикация [13] представя две глави в учебник по числени методи за системи с разделени матрици и описва представители на преките алгоритми за решаване на задачи с разделящи се променливи изследвани в дисертацията. По-точно в глава 6 е разгледан метод на разделяне на променливите и негова модификация за непълно решаване на задачи с разредена дясна част, а в глава 7 са представени стандартен и обобщен марш алгоритъм. Публикация [14] прави връзка между паралелните алгоритми и приложенията в биологията и медицината. В нея се засягат както допълнителни числени експерименти за по-големи задачи върху паралелни компютри с по-голям брой процесори, достъпни през 2008 г. в HLRS, Stuttgart University

(индивидуален проект по HPC Eurora ++), така и задачи свързани с пренос на вещества през кожата (уравнения на реакция и дифузия в многослойна област) и хемотактично движение на клетки. Останалите публикации [15]–[22] са свързани с моделиране на процесите на образуване и миграция на кръвни клетки и представят резултати, получени в рамките на младежки проект на тема „Компютърно моделиране на хематопоеза с приложения при патологични заболявания на кръвта“ с ръководител Г. Бенчева.

Публикациите по конкурса могат да се разделят в следните групи:

1. Паралелни итерационни алгоритми за елиптични задачи.

2. Компютърно моделиране на хематопоеза.

2.1. Числени методи за диференциални уравнения със закъснения (ДУЗ).

2.2. Числени методи за уравнения тип адвекция-дифузия-реакция (УАДР) за хемотактично движение на клетки.

2 Паралелни итерационни алгоритми за елиптични задачи

Тази група обхваща резултати, които са продължение на работата в дисертацията и са публикувани в [9], [10], [11], [12] и [14].

В статия [9] се прилагат резултатите получени в [5], [6] при конструирането на паралелен двунивов преобусловител за анизотропни елиптични гранични задачи от втори ред, дискретизирани чрез Crouzeix-Raviart триъгълни неконформни крайни елементи. По-точно, допълнението на Шур за предложеното в [9] блочно представяне на съответната матрица на коравина има подобна структура и паралелните свойства на двата алгоритъма си приличат.

В статия [10] е предложена модификация на алгоритмите от [5], [6], която чрез пренареджане на изчисления и комуникации позволява използването на неблокиращи операции за изпращане и получаване на съобщения и редуциране на общото време за изпълнение на програмата. В статия [11] е направен теоретичен анализ на необходимото време за изпълнение на алгоритъма от [10] при припокриване на изчисления и комуникации. В публикации [10], [11], [12] са представени резултати от числени експерименти върху три паралелни архитектури от различен тип Thea, Simba и Lilli, а в публикация [14] са представени резултати върху други две машини Casau и BW-grid със значително по-голям брой процесори. Характеристиките и местоположението им са следните:

Thea – клъстер от 8 изчислителни ядра, всяко с един AMD Athlon процесор на 1.4 GHz и 1.5 GB RAM, свързани с две стандартни FastEthernet мрежи.
(<http://www.ugn.cas.cz/math/index.php?p=other/computer/thea.php>),
Institute of Geonics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Ostrava, Czech Republic.

Simba – отделна област от Sun Fire 15k сървър базиращ се на архитектура от тип Sun Fireplane interconnect и включващ 36 UltraSPARC III+ CPUs на 900 MHz и 36 GB RAM
(<http://www.uppmax.uu.se/ComputerSystems/Ngorongoro/NgUserGuide.html>),
Department of Information Technology, Uppsala University, Sweden.

Lilli – Altix 3700 суперклъстер от семейството SGI Altix 3000 с два възела, всеки от които с 64 процесора Intel Itanium-2 на 900 MHz и 64 GB RAM свързани чрез Gigabit Ethernet
(<http://www.zid.uni-linz.ac.at/HARDWARE/vorhanden/altix.html>),
Johannes Kepler University, Linz, Austria.

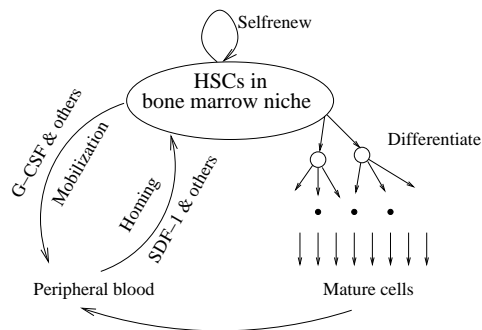
Cacau – клъстер от 204 dual CPU възли с 3.2GHz Xeon EM64T CPU's + 1 или 2 GB RAM на всеки възел и двупосочен интерфейсен възел (frontend node) с 2 Xeon EM64T 3.2GHz CPU's + 6GB RAM с Infiniband 1000 MB/s node-node interconnect и операционна система Tao Linux (<http://www.hlrs.de/hw-access/platforms/cacau/>),
High Performance Computing Center Stuttgart (HLRS), University of Stuttgart, Germany.

BW-Grid – клъстер от 70 изчислителни възела, всеки с 2 Intel Xeon E5440 2.83GHz quad core CPUs + 16 GB RAM и IBM x3650 frontend с 2 CPUs Intel Xeon E5440 2.83GHz + 18 GB RAM, с GigE/Infiniband node-node interconnect и операционна система Scientific Linux. Това е част от IBM Blade Center HS21XM с повече от 500 възела (https://wickie.hlrs.de/dgrid/index.php/Main_Page),
High Performance Computing Center Stuttgart (HLRS), University of Stuttgart, Germany.

Получените резултати върху системи с различни характеристики (разпределена/обща памет, брой процесори от 8 до повече от 500 и др.) потвърждават, че реално наблюдаваното подобрене на ефективността при модифицирания алгоритъм зависи и от архитектурата, върху която се изпълнява програмата. Новото при BW-grid е, че дава възможност да се сравни производителността за големи задачи при използването на повече от два процеса на един възел. Резултатите от числените експерименти показват, че върху такива системи влиянието на комуникациите върху цялостната ефективност на метода не е толкова голямо колкото броя на процесите изпълнявани върху един възел и е необходимо да се търсят други начини за оптимизиране на изпълнението.

3 Компютърно моделиране на хематопоеза

Компютърното моделиране (КМ) се е превърнало в класическо средство за изследвания в разнообразни области от реалния живот, в които подходът проба-грешка не е приложим. В частност, КМ може да бъде много полезно в ежедневната клинична практика, когато трябва да се отговори на въпроси свързани с разбиране и предсказване на процеси от физиологията на здрав и болен човек. Представените резултати са свързани с хематологията, когато различни тумори и патологични заболявания на кръвта (включително левкемия) се третират с автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ХСК). Последното означава, че: най-напред ХСК се мобилизират от тяхната ниша в костния мозък до периферната кръв на пациента и се изваждат от тялото; след това ХСК се съхраняват при специални условия докато пациента е подложен на химиотерапия или целотелесно лъчелечение, за да се унищожат увредените клетки; и накрая собствените клетки на пациента се връщат обратно в периферната му/й кръв, откъдето намират пътя си до нишата им в костния мозък. След като стигнат до нишата започват да се размножават и диференцират като по този начин възстановяват нормалната хематопоеза (т.е. производството и регулацията на всички типове кръвни клетки под въздействието на специални протеини, известни като цитокини и растежни фактори). Този подход за лечение е възможен благодарение на двете основни свойства на ХСК, илюстрирани схематично на Фигура 1: а) *голяма подвижност* и способност да влизат в и излизат от тяхната ниша в костния мозък и б) *голяма способност за самовъзстановяване и диференциация*, отговорна за производството и регулацията на трите типа кръвни клетки и техните подтипове. Наличието на адекватни компютърни модели за процесите след трансплантация би било полезно за въпроси като: по-добро раз-



Фигура 1: Основни свойства на хемопоеичните стволови клетки.

биране на процесите на миграция и диференциация; предсказване на ефекта от различни възможни лечения на специфични заболявания на кръвта; съкращаване на периода, през който имунната система на пациента не работи ефективно.

Производството и регулацията на кръвни клетки под въздействието на растежни фактори се моделира с помощта на системи обикновени нелинейни диференциални уравнения със закъснения, а миграцията на хемопоеични стволови клетки – с нелинейни системи уравнения от тип адвекция-дифузия-реакция. За всеки от тези два типа системи са разгледани следните задачи: а) изследване, анализ и допълнително уточняване на методи, алгоритми и софтуерни средства за числено решаване на диференциални уравнения със закъснения (ДУЗ) и на уравнения от тип адвекция-дифузия-реакция (УАДР) за хемотактично движение на клетки; б) изследване, анализ и допълнително уточняване на параметри (идентификация на параметри), които участват в модели, описващи случаи на добро здравословно състояние и различни заболявания (напр. хронична и остра миелоидна левкемия); в) анализ на чувствителността към параметри, участващи в модела; г) разработване на подходящи инструменти за визуализация, компютърна симулация и верификация на моделите. Документираните резултати са по задачи а) и б) и накратко могат да бъдат формулирани като:

1. Инсталация, изучаване на възможностите и модификация на софтуерен пакет ХРРАУТ, даваща възможност за измерване на компютърното време при решаване системи от обикновени нелинейни не-твърди и твърди ДУЗ.
2. Направен е сравнителен анализ на приложимостта на алгоритмите от ХРРАУТ за компютърно моделиране на еритропоеза въз основа на измерени времена и качество на решението. Направена е препоръка за използване на три от методите като средство за надеждни бъдещи компютърни симулации.
3. Методи за решаване на ДУЗ от пакет ХРРАУТ са приложени за компютърно моделиране на възпроизводство на бели кръвни клетки и техни субпопулации. Направени са числени експерименти с различни начални данни (конкретни пациенти с различни заболявания) и стойности на параметрите за два модела на левкопоеза. Направен е сравнителен анализ на резултатите получени с всеки от моделите включително и по отношение на данните за контролна група здрави лица.

4. Проведени са числени експерименти с цел настройка на параметрите на модела на левкопоеза с две закъснения така, че да е приложим за Т-, В- и НК клетки и техни суб-популации. Определен е набор от параметрите на модела, за който стационарните решения съответстващи на популацията на В- клетките са изцяло в референтните граници за здрави лица, а тези на НК-клетките са на долната референтна граница.
5. Модел за хемотактично движение на ХСК е реализиран в софтуерен пакет COMSOL Multiphysics за компютърно моделиране на физични процеси въз основа на дискретизация с метод на крайните елементи. Направени са числени експерименти, визуализация и сравнителен анализ на резултатите с различни параметри на софтуера по отношение на тип и гъстота на мрежата и методи за решаване на системите алгебрични уравнения, както и с различни стойности на част от параметрите в модела.
6. Предложен е подход за дискретизация чрез метод на крайните обеми на модела за миграция на ХСК с акцент върху апроксимацията на нелинейните гранични условия на Робин, осигурявайки положителност на решението. Анализирани са свойствата на получената схема и са изследвани нелинейни ограничители осигуряващи неосцилираща реконструкция на решението.

Малко по-подробна информация за всеки от моделите е дадена в следващите две секции.

3.1 Числени методи за диференциални уравнения със закъснения

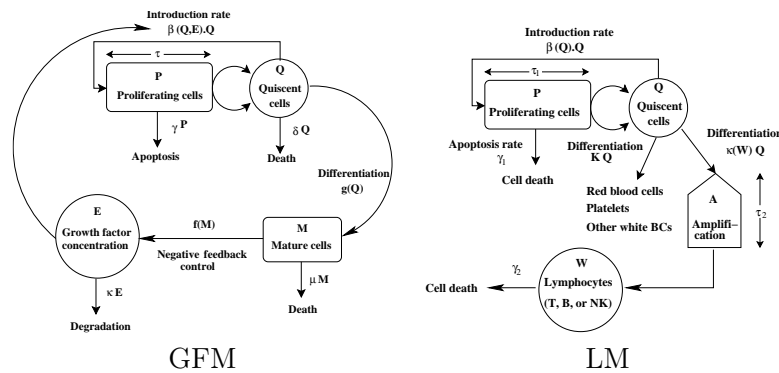
Резултатите касаещи производството и регулацията на кръвни клетки са публикувани в статии [15], [16], [17], [19].

Сред най-популярните методи за числено решаване на ОДУ са методите Рунге-Кута. Специални варианти са разработени за твърди и не-твърди задачи. Две от достъпните в Интернет програми са *DOPRI5*, реализираща метода на Дорманд и Принс от ред 5 за не-твърди системи ОДУ и *RADAU5*, реализираща Рунге-Кута метод, основаващ се на квадратурни формули на Радо за твърди системи. Програмите *RETARD* и *RADAR5* са модификации на *DOPRI5* и *RADAU5* за случая на системи ДУЗ (и четирите могат да бъдат изтеглени от <http://www.unige.ch/~hairer/software.html>). В работа [15] са представени резултати от настройка на софтуерните параметри на *RETARD* и *RADAR5* с цел ефективно решаване на система ДУЗ, моделираща производство и регулация на червени кръвни клетки (еритропоеза) под въздействието на растежни фактори. Резултатите са сравнени с тези, получени с Matlab от авторите на математическия модел, като за визуализация е използван gnuplot.

Пакетът *XPPAUT* (<http://www.math.pitt.edu/~bard/xpp/xpp.html>) е друг свободно достъпен в Интернет софтуер, който предлага реализация на набор от класически методи и алгоритми за решаване на ДУЗ, както и средства за визуализация на резултатите. След инсталация и изучаване на възможностите му, пакетът е модифициран от Г. Бенчева така, че да дава възможност за измерване на компютърното време за решаване на интересуващата ни задача. Направен е сравнителен анализ на приложимостта на шест от алгоритмите в *XPPAUT* за компютърно моделиране на еритропоеза, като резултатите са публикувани в [17]. По-точно, сравнено е поведението на неявен метод на Ойлер, класически метод на Рунге-Кута (RK), метод на Дорманд и Принс от ред 5 (DP5), метод на Розенброк (RB2), метод на Адамс-Башфорд и метод CVODE. Всеки от тях принадлежи на различен от класовете явни/неявни методи; с фиксирана/адаптивна стъпка; специализиран

за не-твърди/твърди задачи. След анализ на измерените времена и качеството на полученото решение, е направена препоръка за използване на RK, DP5 и RB2 като средство за надеждни бъдещи компютърни симулации.

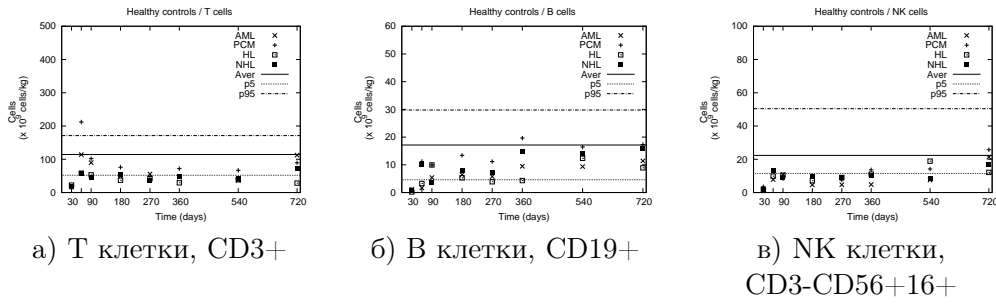
Динамиката на различни популации от бели кръвни клетки (Т-, В- и НК-клетки и техни суб-популации) е обект на наблюдение след трансплантация на стволови клетки, за да се проследи колко бързо се възстановява имунната система на пациента. Изследвани са два модела на левкопоеза – първият (GFM) с 1 закъснение и отчитащ въздействието на растежни фактори, а вторият (LM) с две закъснения и отчитащ период на междинно диференциране на кръвните клетки. Неизвестни в GFM са популациите на хемопоетичните стволови клетки Q , които не са във фаза на делене, на развитите бели кръвни клетки M от определен тип и на растежния фактор E . Неизвестните в LM са отново популацията Q на ХСК, които не са във фаза на делене и популацията W на развитите бели кръвни клетки от определен тип. Параметрите участващи в моделите зависят от конкретния тип клетки, а връзката между неизвестните и параметрите е изобразена на Фигура 2.



Фигура 2: Модели на левкопоеза – връзка между параметри и неизвестни.

Медицинска интерпретация и анализ на двата модела е направен с помощта на доц. д-р М. Генова мд, д-р Л. Гърчева и А. Михова от Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания (НСБАЛХЗ, бивш НЦХТ). За да бъде GFM или LM приложим за проследяване възстановяването на имунната система на даден пациент след лечение с химиотерапия и автоложна трансплантация на ХСК (CD34+), е необходимо параметрите да са настроени подходящо, за да симулират динамиката на Т, В и НК клетъчни (суб-)популации. За целта са използвани клинични данни за набор от пациенти с четири различни хематологични заболявания – болест на Ходжкин (МН), неходжкинов лимфом (NHL), плазмоклетъчен миелом (PCM) и остра миелоидна левкемия (AML), на които е направена автоложна трансплантация на ХСК. Предоставените от НСБАЛХЗ данни съдържат таблици с брой на трансплантираните ХСК и развитие на популациите Т, В и НК-клетки и техни субпопулации измервани в 9 времеви точки – преди трансплантацията и 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24 месеца след трансплантацията.

Една част от проведените експерименти за настройка на параметри са с данни за конкретни пациенти, а друга с усреднени стойности по групи пациенти с еднакво заболяване. Усреднените стойности по заболявания на броя Т, В и НК клетки след автоложна трансплантация на ХСК са представени на Фигура 3 заедно със съответните средна, p_5 и p_{95} стойности сметнати за контролна група от 21 здрави лица. Смята се, че нормалното коли-



Фигура 3: Усреднен брой клетки сравнен с данните за контролна група здрави лица.

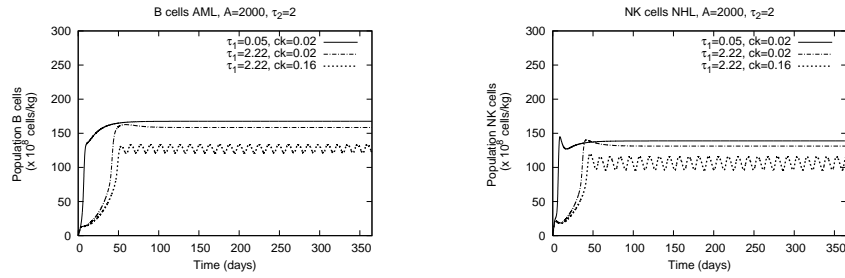
чество (здравословен интервал, HR) от определен тип кръвни клетки е в интервала p5-p95.

Като първа стъпка за настройка на параметрите за двата модела е извършено следното: а) систематизиране на данните от медицинската практика предоставени от НСБАЛХЗ; б) изваждане на данни от статии за параметрите, които не могат да се измерят; в) числени експерименти с различни начални данни и стойности на параметрите.

Трансплантираното количество ХСК служи за начална стойност за Q , като се смята че минималното необходимо количество за успешно възстановяване на пациента е 2×10^6 клетки на кг телесно тегло, а оптималното е 5×10^6 кл/кг. Смята се, че броят циркулиращи бели кръвни клетки в периферната кръв след химиотерапия е в интервала $0 - 0.014 \times 10^9$ кл/кг, а за начална стойност на развитите клетки във всички проведени експерименти се взима $W_0 = 0.007 \times 10^8$ кл/кг.

Първи резултати са получени за пациенти с АМЛ и МН, като част от тях са публикувани в [16]. Направен е сравнителен анализ и медицинска интерпретация на резултатите получени чрез компютърна симулация за всеки от моделите при вариране на стойности на параметрите им, като са взети под внимание данните както за конкретните пациенти, така и за контролната група здрави лица. За всички пациенти популациите се стабилизират в различен ден и стойността им зависи от параметъра γ_2 , но броят на клетките е извън здравословния интервал. Анализът, направен в [16] е използван като основа за анализ на чувствителността и настройка на участващите параметри в модел LM.

В следващите серии от експерименти, за част от параметрите свързани с хемопоетичните стволови клетки и за скоростта на умиране на В, НК, наивни CD4+ Т и CD8+ Т клетки са взети стойности от литературата (за някои от тях има статии на различни екипи съответно с различни стойности). Останалите параметри са варирани, за да се получат популации с размери съответстващи на клиничните данни за всяка група пациенти. Отново с помощта на колегите от НСБАЛХЗ е направен сравнителен анализ и медицинска интерпретация на получените резултати за всяка от групите клетки и пациенти, включително и по отношение на данните за контролна група здрави лица. Получените резултати, част от които са публикувани в [19], показват, че: 1) модел LM е приложим за реконституция на Т, В и НК клетки при подходящи стойности на параметрите; 2) промяната само на началните данни и скоростта на умиране на белите кръвни клетки не води до стационарни решения в здравословния интервал; 3) стационарни решения в HR за В и наивни Т клетки и на долната граница на HR за НК клетки са получени за случая, когато $A = 2000$, $\theta_1 = 16.2 \times 10^8$ кл/кг, $\theta_2 = 3.6 \times 10^8$ кл/кг, $\tau_1 = 2.22$, $K = 0.16$ (θ_1 и θ_2 участват като параметри във функциите $\beta(Q)$ и $\kappa(W)$). Най-съществени по отношение на осцилиращото поведение на броя клетки



В клетки, АМЛ начално условие НК клетки, NHL начално условие
 HR: $46.2 - 297.66 \times 10^8$ кл/кг HR: $114.38 - 503.98 \times 10^8$ кл/кг

Фигура 4: $A = 2000$, $\theta_1 = 16.2 \times 10^8$ кл/кг, $\theta_2 = 3.6 \times 10^8$ кл/кг, променливи τ_1 и K .

са стойностите за θ_1, θ_2, A и K . На Фигура 4 е представено решението за В клетки на пациенти с АМЛ и НК клетки за групата с NHL, за споменатите стойности на параметрите. Осцилиращо поведение се наблюдава за $\tau_1 = 2.22$ и $K = 0.16$.

Възпроизводството на поведението на останалите субпопулации от бели кръвни клетки е предмет на бъдещи изследвания включително и с модифицирани/нови модели.

3.2 Числени методи за уравнения тип адвекция-дифузия-реакция (УАДР) за хемотактично движение на клетки

Резултати от тази област са документирани в работи [18], [20],[21] и [22]. Моделът за хемотактично движение на хемопоеични стволови клетки не е стандартен, като включва ОДУ и ЧДУ и нелинейности както в системата уравнения, така и в граничните условия. Известните в модела са концентрацията $s(t, \mathbf{x})$ на хемопоеичните стволови клетки, концентрацията $a(t, \mathbf{x})$ на хемоатрактора (т.нар. stromal cell derived factor 1 – SDF-1) произвеждан от строма клетките и концентрацията $b(t, \mathbf{x})$ на стволовите клетки свързани със строма клетките върху част от границата на изчислителната област. Изследвани са методите на крайните елементи и на крайните обеми за дискретизация на УАДР, както и методи за разделяне на оператора за решаването на такива задачи. Съществено условие при избора на метод е да се запазва положителността на полученото решение на всяка стъпка по времето.

Измежду готовия софтуер са изследвани възможностите на XPPAUT за решаване на разглежданата задача и на комерсиалния пакет COMSOL Multiphysics. Възможностите на XPPAUT за решаване на частни диференциални уравнения са доста ограничени и не вършат работа в разглеждания случай. Пакетът COMSOL Multiphysics дава възможност за реализация на разнообразни математически модели на реални процеси и явления, които се дискретизират чрез метод на крайните елементи. Освен това предлага средства за визуализация както и за анализ на чувствителността. Осигурени са различни модули за реализация и набор от числени методи за решаване на получената дискретна система, включително за линеаризация на нелинейни задачи. Моделът за миграция на хемопоеични стволови клетки е реализиран с модул PDE на COMSOL като е използвана възможността за добавяне на ОДУ в слаба форма по част от границата. Проведените числени експерименти имат за цел да се настроят подходящо параметрите на методите и да се сравни поведението на решението в зависимост от използваните мрежа за дискретизация и числен метод за получаването му. Първоначални резултати с версия 3.5a на COMSOL Multiphysics са публикувани в [18],

а допълнително са проведени експерименти и по-подробен анализ с помощта на версия 4.2, публикувани в [20]. В използвания модул на COMSOL има възможност за избор между три вида мрежи – триъгълна, триъгълна на Делауни и четириъгълна. За всяка от тях са направени експерименти с 5 предварително дефинирани в пакета нива на гъстота на мрежата, а времето се изменя в интервала $[0, T]$ със $T = 100$ и стъпка, зависеща от избрания метод за решаване на системата.

За интегриране по времето са използвани обобщен алфа метод (Generalized α method – GA) и формула за обратно диференциране (Backward differentiation formula – BDF). За решаване на линеаризираната (чрез метод на Нютон) система алгебрични уравнения във всеки от двата случая са използвани директен метод (Pardiso), означени съответно с GAD и BDFD или итерационен GMRES метод с ILU преобусловител, означени с GAI и BDFI. Наблюденията и изводите от тях са: 1) BDFD и BDFI не са сходящи за триъгълна мрежа и за най-фините разделяния за другите два вида мрежи; 2) за останалите случаи тези два метода са по-бавно сходящи от GAI и GAD; 3) и при четирите метода има отрицателни стойности и осцилации на решението, които изчезват преди $T = 100$; 4) като цяло решението за четириъгълна мрежа в комбинация с GA метод води до по-малки осцилации и по-малко на брой отрицателни стойности на решението.

От литературата е известно, че т. нар. функция на хемотактична чувствителност, която е един от параметрите на модела за миграция на ХСК, може да се срещне в четири различни форми:

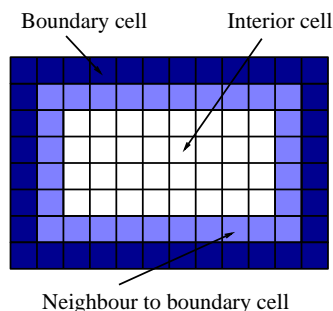
$$\chi_1(a) = \chi a, \chi_2(a) = \frac{\chi a}{1+a}, \chi_3(a) = \frac{\chi a^2}{1+a^2}, \chi_4(a) = \chi \log(a+1),$$

където $\chi > 0$ е константа. Влиянието на вида χ върху численото решение е изследвано с използване на COMSOL както за изходния модел, така и за опростен модел с хомогенни гранични условия, при който няма ОДУ върху част от границата. За да се запазят до известна степен свойствата на изходния модел, началните условия на опростения модел са определени с помощта на граничните условия на изходната задача. Направени са експерименти с четирите вида $\chi(a)$ и с различни стойности на параметрите ε (коефициент на дифузия на $s(t, \mathbf{x})$), D_a (коефициент на дифузия на $a(t, \mathbf{x})$) и χ . Поведението на решенията на изходния модел не се различават съществено едно от друго при различните стойности на $\chi(a)$, което означава че влиянието на метода (наличие на отрицателни стойности и осцилации) е по-голямо от това на функцията $\chi(a)$. При опростения модел също се наблюдават отрицателни стойности на решението при $T < 6.3$, но заради хомогенните гранични условия се наблюдава и разлика в решенията в зависимост от вида на функцията на хемотактична чувствителност и избора на параметрите ε, D_a, χ (виж [22] и презентацията свързана с нея от <http://parallel.bas.bg/~gery/docs/talks/GBenchevaBIOMATH13talk.pdf>)

Причината за наблюдаваното поведение е, че използваните методи за дискретизация и решаване на системата водят до числена неустойчивост и загуба на положителността на решението. За преодоляване на такъв род проблеми, в пакета се предлагат стабилизиращи техники в термините на добавяне на „изкуствена дифузия“. Тези техники са реализирани само в част от модулите, като PDE не е между тях.

Друг подход за получаване на положително решение е да се използва специално конструиран метод за разглежданата задача. А. Chertock, А. Kurganov (2008) са предложили схема основаваща се на метод на крайните обеми, осигуряваща положителност на решението на система моделираща хемотактично движение при наличие на хомогенни гранични

условия. В публикации [20] и [21], схемата на Черток и Курганов е приложена за изследвания модел за миграция на хемопоеични стволони клетки. Направени са необходимите модификации свързани с наличието на нелинейни условия на Робин и на ОДУ по част от границата и са анализирани свойствата на получената схема. Допълнително са изследвани и библиотеки нелинейни ограничители (limiters) осигуряващи неосцилираща реконструкция на решението получено по метода на крайните обеми. Акцентът в публикация [20] е върху нуждата от разработване на специални методи и върху дискретизацията във вътрешната част от областта, докато в публикация [21] се предлага апроксимация на граничните условия запазваща положителността на решението и точността на схемата.



Фигура 5: Области на влияние на граничните условия.

Крайните обеми от триангулацията на областта са разделени на три групи (виж. Фигура 5) в зависимост от влиянието на граничните условия върху уравненията за всяка от тях – вътрешни, съседни на гранични и гранични. При уравненията за вътрешните клетки няма влияние на граничните условия, а за съседните на гранични клетки влиянието е само чрез пресмятане на нелинейните ограничители – необходима е стойност на търсената функция в клетка извън изчислителната област, която се намира с подходяща апроксимация като се използват граничните условия. В една част от членовете на уравненията за граничните клетки отново участват (чрез ограничителите) стойности на търсената функция в клетки извън областта, а друга част от техните компоненти пряко зависят от дясната страна на граничните условия пресметнати в точки от границата на областта. Поради нелинейността на граничните условия на Робин тези членове зависят от стойности на търсената функция и първата ѝ производна в точки от границата, които също трябва да се апроксимират подходящо. Формулите за апроксимация на неизвестната функция и производната трябва да запазват положителността на решението и да гарантират същия порядък на точност като дискретизацията във вътрешните възли. Свойствата на численото решение зависят допълнително и от избора на нелинеен ограничител, а също така и от метода за интегриране по времето, които са предмет на бъдещи изследвания.

18.11.2014 г.

гр. София

/Г. Бенчева/