

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Алтайский государственный университет

Леонова Э. И., Папин А. А., Токарева М. А., Гридюшко Е. А.

ПРОБЛЕМЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РОСТА ОПУХОЛИ

Учебное пособие

Барнаул, 2020

Об издании – 1, 2

сведения об издании

УДК 519.86:616-006(075.8)

ББК 55.6в631.0я73

П 781

Авторы:

Леонова Эвелина Ивановна, Папин Александр Алексеевич,
Токарева Маргарита Андреевна, Гридюшко Екатерина Александровна

Рецензент:

канд. физ.-мат. наук, доц. *Щербинин В. В.*

П 781 Проблемы математического моделирования возникновения и роста опухоли : учебное пособие / Леонова Э.И., Папин А.А., Токарева М.А., Гридюшко Е.А. ; АлтГУ. – Барнаул : АлтГУ, 2020. – 1 DVD-R (1 Мб). – Систем. требования: Intel Pentium 1,6 GHz и более ; 512 Мб (RAM) ; Microsoft Windows 7 и выше ; Adobe Reader. – Загл. с титул. экрана. – Текст : электронный.

Учебное электронное издание

В учебном пособии рассмотрены различные типы моделей онкологических заболеваний. Описываются общие математические модели опухолей в тканях и роста опухоли вдоль кровеносного сосуда. Учебное пособие предназначено для студентов, магистров и аспирантов математических и биологических факультетов.

© Леонова Э.И., Папин А.А., Токарева М.А., Гридюшко Е.А., 2020

© Алтайский государственный университет, 2020

производственно-технические сведения

Публикуется в авторской редакции

Верстка: Котова О. В.

Дата подписания к использованию: 23.07.2020 г.

Объем издания: 1 Мб

Комплектация издания: 1 электрон. опт. диск (DVD-R)

Тираж 15 дисков

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»
656049, Барнаул, пр. Ленина, 61

Содержание

1. Введение
2. Различные тенденции в методах моделирования раковой опухоли
 - 2.1 Многофазные модели
 - 2.2 Вложенные модели
 - 2.3 Гибридные модели
3. Общие особенности математических моделей раковых опухолей
 - 3.1 Структура ткани
 - 3.1.1 Пористая среда
 - 3.1.2 Жидкая ткань
 - 3.1.3 Плотность внеклеточного матрикса (ЕСМ)
 - 3.2 Моделирование ангиогенеза
 - 3.3 Клеточный цикл
4. Математическая модель роста опухоли вдоль кровеносного сосуда
 - 4.1 Модель ткани
 - 4.1.1 Баланс массы и баланс сил
 - 4.1.2 Энергетический баланс
 - 4.1.3 Распределение кислорода
 - 4.1.4 Пролиферация, гибель и потребление кислорода
 - 4.2 Граничные и начальные условия
 - 4.2.1 Граница области
 - 4.2.2 Граница опухоли и "хозяина"
 - 4.3 Масштабирование модели
 - 4.4 Численный метод
 - 4.5 Моделирование
 - 4.5.1 Рост около точки ветвления
 - 4.5.2 Рост между параллельными сосудами
 - 4.5.3 Влияние взаимодействия опухоли и матрицы на развитие шнура
5. Модели опухолей в конкретных онкологических заболеваниях
 - 5.1 Рак молочной железы (начальная стадия)
 - 5.2 Колоректальный рак (рак кишечника)
 - 5.3 Глиома
 - 5.4 Рак предстательной железы
6. Заключение
7. Библиографический список

Введение

Злокачественные опухоли классифицируются по тканям, в которых они возникают, и по типу участвующих в процессе клеток. Например, лейкоз – это рак белых кровяных клеток, саркома - злокачественное новообразование, возникающее в мышцах и соединительной ткани, а карцинома - это раковая опухоль, образующаяся из эпителиальных клеток, т. е. тесно расположенных клеток, которые выстилают внутренние полости органов. В учебном пособии будет рассмотрена только карцинома, которая является наиболее распространенным видом онкологического заболевания. Существует два пути возникновения генетической аномалии: 1) стимулирующий ген становится гиперактивным; такой ген называется онкоген; 2) ингибирующий ген становится неактивным; он называется антионкоген, например, ген p53, контролирующий начало клеточного цикла. Когда один или несколько генов мутируют и становятся патологическими, то клетка и её потомки размножаются намного быстрее, чем нормальные клетки. Новообразование или опухоль представляет собой увеличение количества патологических клеток. Пока это количество сгруппировано и ограничено полостью, опухоль считается доброкачественной. Если опухоль выходит из полости, прорываясь через базальную мембрану и затем распространяется на внеклеточном матриксе или строме, тогда опухоль становится злокачественной. Когда раковые клетки проникают в кровоток или лимфатические сосуды, то они могут перемещаться в другое место, создавая тем самым вторичную опухоль; этот процесс называется метастазированием. Существует около двухсот различных видов онкологических заболеваний, которые могут поражать организм человека. Они отличаются по локализации опухоли и по типу клеток. В то же время, у многих видов злокачественных новообразований есть общие черты. Например, всем раковым клеткам необходимо больше кислорода и питательных веществ, чем имеется в нормальной здоровой ткани. Поэтому они продуцируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), чтобы расти и вовлекать кровеносные сосуды; такой процесс называется ангиогенезом.

В первой части пособия приведены различные подходы к описанию поведения злокачественной опухоли [1]. Сравнивая новую литературу с той, что была разработана десять лет назад, можно понять, что не

только значительно возросло внимание исследовательского сообщества к моделированию рака, но и типы разработанных моделей значительно эволюционировали. С одной стороны, это связано с введением новых методов моделирования, например, многофазных моделей, работающих на уровне тканей, и типов моделей, в которых ткань рассматривается как набор отдельных клеток: Cell-Based Models (IBM's), а с другой - повышенное внимание уделяется геномным и протеомическим аспектам, связанных с ростом опухоли. Одна из тенденций заключается в необходимости учитывать явления, происходящие в разных пространственных и/или временных масштабах. Это означает, например, попытку вставить в клеточную модель или в непрерывные модели детали молекулярных механизмов, которые происходят внутри клетки и управляют ее движением, делением и смертью. Одна из целей данного пособия - описание таких тенденций.

Во второй части рассматриваются общие математические модели опухолей в тканях. Модели включают в себя структурную природу ткани и потребность растущей опухоли в вовлечении кровеносных сосудов. Изучается общий многомасштабный подход, который включает в себя клеточный цикл и мутацию неспецифических генов.

В третьей части основное внимание уделено математической модели роста опухоли вдоль кровеносного сосуда. Онкологическое заболевание проявляется как аномально чрезмерная пролиферация клеток. Это является результатом нарушения регуляции нормальных ограничений клеточной пролиферации [2]. Данный факт имеет серьезные последствия для морфологии роста. В то время как большинство клеток в организме человека находятся в пределах нескольких диаметров от кровеносного сосуда, интенсивная пролиферация опухолевых клеток создает клеточные популяции, удаленные от кровеносных сосудов и лишенные питательных веществ и кислорода [3]. Происходит образование цилиндрических структур вокруг кровеносных сосудов. Эти структуры состоят из опухолевых клеток и часто окружены участками некроза и называются опухолевыми шнурами (tumour cords) [4], [5], [6]. Опухолевые шнуры известны стационарной лучевой структурой с наибольшей интенсивностью распространения вблизи кровеносного сосуда. Проллиферация отталкивает опухолевые клетки дальше от сосуда, пока они не достигнут гипоксической или бедной питательными веществами зоны, где клетки в

конечном итоге погибают. Процессы роста и смерти, как правило, находятся в равновесии, когда шнур достигает определенного радиуса. Радиальная структура была описана в серии работ [7], [8], [9], [10]. В данном учебном пособии внимание фокусируется на описании распространения шнура вдоль сосуда вместе с формированием его радиальной структуры. Таким образом, модель по существу многомерна.

В четвертой части приведены четыре примера конкретных видов злокачественных опухолей, каждый из которых имеет свои специфические особенности и описывается математической моделью: рак молочной железы (ранняя стадия), колоректальный рак (рак кишечника), глиома и рак простаты.

1. Различные тенденции в методах моделирования раковой опухоли

1.1 Многофазные модели

Многофазные модели были разработаны в результате наблюдений, в ходе которых выяснилось, что опухоли состоят из нескольких компонент.

После первых двухфазных моделей в настоящее время наблюдается тенденция к разработке многофазных моделей, которые учитывают, что опухоли, как и многие другие ткани, состоят по меньшей мере из трех компонент: клеток, внеклеточного матрикса и внеклеточной жидкости. Примером этих моделей является статья [11], в которой рассматривается рост опухоли вдоль капилляров. Другими примерами являются работы [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18]. Lowengrub и его коллеги [19], [20] разработали модель, в которой энергия адгезии вводится для описания адгезионных свойств клеточных популяций.

Сейчас широко изучено влияние механических и экологических факторов на поведение и рост опухолей и тканей. Chaplain и его соавторы [16] разработали модель, учитывающую контактное торможение роста, а также показали, как неправильное восприятие состояния сжатия ткани само по себе может создавать клональное преимущество для окружающих клеток, что в конечном итоге приводит к замене и вторжению опухоли в здоровую ткань. В работах [21], [22], [23] используется модель, в которой ткань рассматривается как набор отдельных клеток.

Другой аспект, который привлекает все больше и больше внимания – это надлежащее описание механических характеристик опухолей. Действительно, в большинстве работ опухоли рассматриваются как жидкости, что, конечно, является упрощением. В некоторых случаях важно придать скоплению опухолевых клеток поведение сходное с твердым телом. При этом возникают некоторые нетривиальные теоретические трудности.

Клетки делятся и умирают, опухоль растет, внеклеточный матрикс и внешняя среда постоянно перестраиваются, а опухолевые клетки деформируются и подвергаются внутренней реорганизации даже в отсутствие роста, что также может быть связано с отслойкой метастазов. Чтобы объяснить эти явления, необходимо пересмотреть некоторые классические и удобные концепции механики сплошных сред. Действительно, в

отличие от инертного вещества, в принципе, неясно, какой подход следует использовать для описания процессов, учитывая что эти процессы связаны с фазовыми переходами. Эта проблема была решена в [24], [25] путем применения концепции эволюции природных конфигураций, которая заключается в разделении эволюции на рост и упругую деформацию. Впоследствии этот подход был обобщен в [26] на многофазную структуру, учитывающую также внутреннюю реорганизацию и деформацию внеклеточного матрикса.

1.2 Вложенные модели

Ясно, что рост и инвазия опухоли зависят от поведения отдельных клеток и от их взаимодействия с окружающей средой. Последнее, в свою очередь, зависит от нескольких химических сигналов, например генетической информации, экспрессии генов, активации определенных сигнальных путей.

Необходимо включать в модели на тканевом или клеточном уровнях процессы, происходящие на субклеточном уровне, например процесс активации специфических белковых каскадов.

По этой причине некоторые модели, разработанные для описания роста опухолевых масс, в настоящее время уделяют все больше внимания химическим явлениям внутри клетки, вкладывая в макроскопическое (или мезоскопическое) представление один или несколько модулей, учитывающих процессы в микроскопическом масштабе. Благодаря самым последним открытиям в области геномики, протеомики и системной биологии, эти описания и области их использования значительно расширяются.

В этом отношении модели на клеточном уровне, такие как IBM, кажутся более гибкими и подходящими для включения субклеточных механизмов.

Обзор этой методологии дан в [27], [28]. В частности, в [28] обобщены характеристики того, что в [29], [30] называется моделью эволюционных гибридных клеточных автоматов (здесь предпочтительней классифицировать ее как вложенную модель). При таком подходе развитие каждой отдельной клетки сопровождается сетью реагирования на микросреду. Последняя моделируется с использованием искусственной нейронной сети с прямой связью, которая определяет поведение клеток по входным

данным, полученным переменными среды через внутренний генотип и фенотип.

В той же статье также обсуждается модель, разработанная Rejniak и его коллегами [31], [32], [33], которые использовали метод иммерсионных границ для моделирования каждой отдельной опухолевой клетки. Эта модель также включает в себя дискретные силы адгезии, действующие на клеточную мембрану, а также сократительные силы, используемые для описания клеточного митоза.

Как и в [29], [30], Jiang и его коллеги [34] использовали клеточную модель Поттса для описания роста бессосудистого многоклеточного сфероиды, где поведение каждой отдельной опухолевой клетки определяется булевой сетью, которая регулирует экспрессию некоторых ключевых белков, контролирующих клеточный цикл.

В обоих подходах эволюция питательных веществ рассматривается с помощью уравнения реакции-диффузии. По этой причине модель имеет некоторые характеристики, свойственные гибридным моделям.

В некоторых структурированных популяционных моделях злокачественных опухолей, которые являются главной темой этой проблемы, развитие вдоль клеточного цикла связано с активацией определенных сигнальных путей или с внутренним молекулярным содержанием, например, ДНК. В частности, в [35] переходы через точку рестрикции связаны с наличием специфических контрольных белков. В этом же контексте некоторые работы [36], [37] описывают эффективность нескольких химиотерапевтических препаратов.

При использовании непрерывных моделей концептуальный скачок больше, потому что параметры, фигурирующие в уравнениях в частных производных, должны быть более тесно связаны с субклеточными механизмами. Например, что касается условий роста, в [16] учитывается активация механо - трансдукционных путей и ее связь с явлением контактного торможения роста, а в [14], [11], [38], [39] приводится подробное описание обмена веществ, как аэробного, так и анаэробного. Что касается механического поведения сфероидов опухоли, в работах [26], [40], [18] авторы пытаются связать параметры в основной модели массы опухоли с измерениями, выполненными на клеточном уровне. Однако связь между макроскопической и микроскопической шкалами часто является более качественной, чем количественной. Вероятно, следует использовать бо-

лее глубокие математические методы, такие как методы гомогенизации, гидродинамики и другие, чтобы получить более формальные и последовательные результаты (например, [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48]).

1.3 Гибридные модели

В литературе существует два типа моделей, которые обычно называют гибридными. Наиболее распространенный и исторически первый использует дискретный подход для некоторых составляющих и непрерывный подход для других составляющих (например, уравнения диффузии или более общие уравнения в частных производных). Как правило, клетки описываются с использованием пространственно дискретных переменных, в то время как молекулы и внеклеточный матрикс (ЕСМ) описываются с использованием пространственно непрерывных переменных. Недавно были введены модели второго типа, в которых некоторые конкретные составляющие описываются либо с помощью дискретных переменных в нестационарной части пространственной области, либо с помощью непрерывных переменных в остальной области.

Стандартными примерами гибридных моделей являются некоторые ИВМ, в которых распространение питательных веществ через границу многоклеточного сфероида связано с дублированием/гибелью клеток (например, [49], [50]). Краткий обзор гибридных моделей, вытекающих из основополагающей работы Anderson и Chaplain [51], можно найти в [27], [28]. Там уравнение эволюции кончиковых клеток капилляров дискретизируется, что приводит к так называемой гибридной дискретно-непрерывной модели, которая позволяет очень эффективно описать структуру капиллярной сети. Эволюция этого уравнения зависит от диффузии и поглощения нескольких химических факторов, способствующих ангиогенезу и миграции.

Модель была усовершенствована, чтобы включить, с одной стороны, ремоделирование сети и транспортировку химиотерапевтических лекарств [52], [53], [54], а с другой, связать с растущей опухолью, ремоделирование ЕСМ и производство матричных деградирующих ферментов [55], [56]. Предполагается, что опухоль имеет постоянную плотность, а ее расширение определяется потенциальным потоком, подобным Дарси [57].

2. Общие особенности математических моделей раковых опухолей

2.1 Структура ткани

Ткань, в которой пролиферируют клетки, называется внеклеточным матриксом (ЕСМ). Он имеет сложную структуру, поэтому большинство математических моделей упрощают структуру ЕСМ. Рассмотрим три различных подхода.

Пористая среда

Предполагается, что опухоль состоит из трех типов клеток: пролиферирующих клеток с плотностью $p(x, t)$, покоящихся клеток с плотностью $q(x, t)$ и мертвых клеток с плотностью $n(x, t)$.

Исходя из [58], предполагается, что покоящиеся клетки становятся пролиферирующими со скоростью $K_P(c)$, которая зависит от концентрации питательных веществ c и они же отмирают со скоростью $K_D(c)$. Аналогично полагается, что пролиферирующие клетки становятся покоящимися со скоростью $K_Q(c)$, а коэффициент их гибели равен $K_A(c)$. Плотность пролиферирующих клеток увеличивается со скоростью $K_B(c)$. Наконец допускается, что мертвые клетки выводятся из опухоли (с помощью макрофагов) с постоянной скоростью K_R .

Пусть все клетки физически идентичны по объему и массе, а их плотность постоянна во всей опухоли. Тогда

$$p + q + n = \text{const} = \theta. \quad (1)$$

Из-за пролиферации и выведения клеток происходит их непрерывное движение внутри опухоли. Это движение представимо полем скоростей \mathbf{v} . Тогда можно написать закон сохранения массы для плотности пролиферирующих клеток p , покоящихся клеток q и мертвых клеток n в пределах области опухоли $\Omega(t)$ в следующем виде:

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \text{div}(p\mathbf{v}) = [K_B(c) - K_Q(c) - K_A(c)]p + K_P(c)q, \quad (2)$$

$$\frac{\partial q}{\partial t} + \text{div}(q\mathbf{v}) = K_Q(c)p - [K_P(c) + K_D(c)]q, \quad (3)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \operatorname{div}(n\mathbf{v}) = K_A(c)p + K_D(c)q - K_R n. \quad (4)$$

Опухолевая ткань будет рассматриваться как пористая среда, а движущиеся клетки - как поток жидкости. В пористой среде скорость потока жидкости \mathbf{v} связана с давлением жидкости σ согласно закону Дарси

$$\mathbf{v} = -\nabla\sigma. \quad (5)$$

Если сложить уравнения (2) - (4) и использовать (1), то имеем

$$\theta \operatorname{div} \mathbf{v} = K_B(c)p - K_R n, \quad (6)$$

и можно заменить (2) - (4) на (6).

Предполагается, что концентрация питательных веществ соответствует уравнению диффузии

$$\epsilon_0 \frac{\partial c}{\partial t} = \Delta c - \lambda(p + q) \text{ в } \Omega(t). \quad (7)$$

Исключив переменную n из (6) согласно (1) и взяв для простоты $\theta = 1$, а так же учитывая (5) и (7), получатся следующие уравнения:

$$\frac{\partial p}{\partial t} - \nabla\sigma \cdot \nabla p = f(c, p, q) \text{ в } \Omega(t), \quad t > 0, \quad (8)$$

$$\frac{\partial q}{\partial t} - \nabla\sigma \cdot \nabla q = g(c, p, q) \text{ в } \Omega(t), \quad t > 0, \quad (9)$$

$$\Delta\sigma = -h(c, p, q) \text{ в } \Omega(t), \quad t > 0, \quad (10)$$

где

$$f(c, p, q) = [K_B(c) - K_Q(c) - K_A(c)]p + K_P(c)q - h(c, p, q)p,$$

$$g(c, p, q) = K_Q(c)p - [K_P(c) + K_D(c)]q - h(c, p, q)q,$$

$$h(c, p, q) = -K_R + [K_B(c) + K_R]p + K_R q.$$

Пусть граница области $\Omega(t)$ обозначена через $\Gamma(t)$. Накладываются следующие граничные условия:

$$c = \bar{c} \text{ на } \Gamma(t), \quad t > 0, \quad (11)$$

$$\sigma = \gamma\kappa \text{ на } \Gamma(t), t > 0, \quad (12)$$

где \bar{c} - постоянная, γ - коэффициент поверхностного натяжения, представляющий собой межклеточную адгезию, κ - средняя кривизна ($\kappa = \frac{1}{R}$, если $\Omega(t)$ - шар радиуса R). Граница опухоли меняется во времени ("свободная граница"). Предполагается, что её нормальная скорость V_n равна нормальной скорости $\mathbf{v} \cdot \mathbf{n}$ клеток во внешнем нормальном направлении \mathbf{n} , т. е.

$$\frac{\partial \sigma}{\partial n} = -V_n \text{ на } \Gamma(t), t > 0. \quad (13)$$

Система (7)-(13) с начальными условиями для s , p и q была изучена математически. Локальное существование и единственность решения с установленными начальными данными было доказано в [59], [60]. По радиально-симметричным данным было доказано глобальное существование радиально-симметричного решения и получены асимптотические оценки на свободной границе $\Gamma(t) = \{r = R(t)\}$ при $t \rightarrow \infty$ [61]. Существуют лишь неполные результаты существования и единственности радиально-симметричного стационарного решения и его асимптотической устойчивости [62], [63]. Однако в случае только одной популяции клеток (т. е. $p \equiv 1$, $q \equiv n \equiv 0$) доказано, что существует единственное радиально-симметричное стационарное решение [64]; оно асимптотически устойчиво для всех $\gamma < \gamma_*$ (для некоторого $\gamma_* > 0$), но не для $\gamma > \gamma_*$ [65], [66]; см. также [67]. Кроме того, существуют бифуркационные ветви с нарушением симметрии [68], [69], [70], [71], [72].

Жидкая ткань

В случае злокачественной опухоли, которая возникает в молочной железе или в мозге, более уместно предположить, что ткань является жидкой, а не пористой средой, и использовать уравнение Стокса вместо закона Дарси. В этом случае соотношение между скоростью \mathbf{v} и давлением σ определяется следующим образом

$$-\nu \nabla^2 \mathbf{v} + \nabla \sigma = \mathbf{f}, \quad (14)$$

$$\operatorname{div} \mathbf{v} = g, \quad (15)$$

где $\mathbf{f} = -\frac{\nu}{3}\nabla g$, и граничное условие (12) заменяется на

$$T(\mathbf{v}, \sigma)\mathbf{n} = -\gamma\kappa\mathbf{n}, \quad (16)$$

где

$$T(\mathbf{v}, \sigma) = \nu(\nabla\mathbf{v} + \nabla\mathbf{v}^T) - \left(\sigma + \frac{2\nu}{3}\operatorname{div}\mathbf{v}\right)\mathbf{I}.$$

Здесь ν - коэффициент вязкости, \mathbf{I} - единичная матрица, а g - скорость пролиферации, определяемая правой частью (6). Существование и единственность решения доказаны в [73]. В случае одной популяции клеток ($p \equiv 1$, $q \equiv n \equiv 0$) существование единственного стационарного решения с радиально-симметричной свободной границей было доказано в [73]. Асимптотическая устойчивость была доказана в [74]. Как и в случае пористой среды, здесь так же существует последовательность бифуркационных ветвей с нарушением симметрии [75].

Плотность внеклеточного матрикса (ЕСМ)

Структура ЕСМ представляет собой сложную сеть белковых волокон, в основном коллагенов. Общим упрощенным подходом к моделированию ЕСМ является введение концентрации этих волокон ρ . Обычно волокна производятся клетками фибробластов. Раковые клетки (с плотностью n) могут перемещаться внутри ЕСМ, разрушая его волокна. Они разрушают матрикс с помощью фермента, который называется матриксной металлопротеиназой (ММП). Постулируется, что ρ удовлетворяет дифференциальному уравнению

$$\frac{\partial\rho}{\partial t} = -a_1 P n + a_2 f \left(1 - \frac{\rho}{\rho_*}\right), \quad (17)$$

где P - концентрация ММП, ρ_* - максимальная плотность ЕСМ, и a_i - положительные константы. Нужно также предоставить уравнения для P и f , но эти уравнения будут зависеть от конкретного вида рака и микроокружения.

Гибридные модели миграции опухолевых клеток в ЕСМ были разработаны в [76].

2.2 Моделирование ангиогенеза

Когда опухоль растет, то она может достигать размера, при котором клетки в ядре не получают достаточно кислорода из сосудистой системы. На этой стадии раковые клетки начинают выделять ангиогенный фактор опухоли (ТАФ), такой как VEGF (васкулярный эндотелиальный фактор роста), который стимулирует эндотелиальные клетки выходить из существующих капилляров, пролиферировать и формировать новые капилляры (процесс называется ангиогенезом), которые движутся к опухоли. Математические модели различают аваскулярные опухоли (преангиогенез) и васкулярные опухоли. При моделировании васкулярных опухолей процесс ангиогенеза включается путем добавления дополнительных дифференциальных уравнений к конкретной модели рака.

Существует множество математических моделей ангиогенеза. Можно сослаться, в частности, на [77], [78], [79], [80]. Следуя [78], [79], положим: n — плотность клеток опухоли, e — плотность эндотелиальных клеток, a — концентрация ТАФ, c — концентрация протеолитических ферментов (протеазы), c_a — активные формы c , f — концентрация фибронектина (это волокна, которые связывают клетки с коллагеном, что позволяет клеткам перемещаться в ткани).

Тогда

$$c_a = \frac{c}{1 + \alpha_0 f}, \quad (18)$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_a \nabla^2 a + \alpha_1 n - \frac{\alpha_2 a}{1 + \alpha_3 a} e, \quad (19)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_c \nabla^2 c + \frac{\alpha_2 a}{1 + \alpha_3 a} e - \alpha_4 c, \quad (20)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = D_f \nabla^2 f + \alpha_5 f \left(1 - \frac{f}{f_0} \right) - \frac{\alpha_6 f}{1 + \alpha_7 f} c_a, \quad (21)$$

$$\frac{\partial e}{\partial t} = D_e \nabla \cdot \left[\nabla \ln \frac{e}{\tau(c_a, f)} \right], \quad (22)$$

где

$$\tau(c_a, f) = \left(\frac{c_a + \beta_1}{c_a + \beta_2} \right)^{\gamma_1} \left(\frac{f + \delta_1}{f + \delta_2} \right)^{\gamma_2}, \quad (23)$$

называется хемотаксической функцией; $\alpha_i, \beta_i, \delta_i$ - постоянные.

Коэффициенты дисперсии D_c, D_f очень малы и, фактически, не появляются в [78], [79]. Система дифференциальных уравнений в частных производных (18) - (23) должна быть дополнена граничными и начальными условиями.

Раковые клетки вблизи границы опухоли получают больше кислорода и, следовательно, размножаются быстрее, чем клетки у ядра. Большая часть пролиферации происходит во внешних оболочках опухоли, тогда как внутреннее ядро в основном состоит из мертвых клеток. Такие модели были рассмотрены [81], [82].

2.3 Клеточный цикл

Большинство математических моделей основываются на дифференциальных уравнениях, в которых искомые функции - это плотности клеток, концентрации белков или других молекул. Поскольку злокачественные опухоли возникают из-за мутации генов, то модели конкретного рака должны учитывать явление, происходящее на микроскопическом уровне. Кроме того, "решение" клетки пролиферировать или оставаться в покое происходит в конкретный момент времени клеточного цикла, так же, как и решение клетки совершить самоубийство (апоптоз) в случае обнаружения повреждения, которое невозможно исправить. Таким образом, помимо времени t необходимо ввести время клеточного цикла s , которое обычно составляет несколько дней. Клеточный цикл делится на четыре фазы: S (синтез), M (митоз) и фазы разрыва G_1 и G_2 . Во время S -фазы ДНК реплицируется, то есть каждая хромосома удваивается. Во время фазы митоза ядерная мембрана разрушается и сестринские хроматиды отделяются, образуя новые ядерные мембраны, и клетка делится на две дочерние клетки. Фазы S и M разделены двумя фазами разрыва - G_1 и G_2 . Клеточным циклом управляют две контрольные точки: R_1 , находящаяся на конце G_1 , и R_2 - в G_2 .

В контрольной точке R_1 клетка выбирает один из трех вариантов: (i) совершить самоубийство (апоптоз), если обнаружилось, что она была повреждена без возможности восстановления во время фазы роста G_1 ; (ii) войти в фазу покоя G_0 и оставаться там некоторое время, если среда гипоксична или перенаселена другими клетками; или (iii) перейти к S -фазе. В точке R_2 клетки решают либо перейти в апоптоз, если непоправимый ущерб произошел во время репликации ДНК, или перейти в

M -фазу. Клетка остается в фазе G_0 в течение некоторого периода времени, в конце которого она переходит в S -фазу.

Многомасштабная модель описывается в простом случае, когда единственными клетками являются раковые клетки с возможными мутациями в наборе генов $\gamma = (\gamma_1, \gamma_2, \dots, \gamma_l)$. Уравнения (2) - (4) должны быть изменены и заменены системой уравнений для раковых клеток p_i в разных фазах i .

Вводятся следующие обозначения:

$p_1(x, t, s_1)$ — плотность клеток в фазе $G_1, 0 \leq s_1 \leq A_1$;

$p_2(x, t, s_2)$ — плотность клеток в фазе $S, 0 \leq s_2 \leq A_2$;

$p_3(x, t, s_3)$ — плотность клеток в фазах G_2 и $M, 0 \leq s_3 \leq A_3$;

$p_0(x, t, s_0)$ — плотность клеток в фазе $G_0, 0 \leq s_0 \leq A_0$;

$p_4(x, t)$ — плотность мертвых клеток.

Переменная x будет изменяться в области опухоли $\Omega(t)$ в R^3 с границей $\Gamma(t)$.

Пусть $w(x, t)$ - концентрация кислорода, а $Q(x, t)$ - суммарная плотность живых клеток в фазах G_1, S, G_2, M и G_0 . Тогда закон сохранения массы имеет вид

$$\frac{\partial p_i}{\partial t} + \frac{\partial p_i}{\partial s_i} + \operatorname{div}(p_i \mathbf{v}) = \lambda_i(w) p_i, \quad 0 < s_i < A_i \quad (i = 1, 2, 3), \quad (24)$$

$$\frac{\partial p_0}{\partial t} + \frac{\partial p_0}{\partial s_0} + \operatorname{div}(p_0 \mathbf{v}) = -\lambda_0 p_0, \quad 0 < s_0 < A_0, \quad (25)$$

$$\frac{\partial p_4}{\partial t} + \operatorname{div}(p_4 \mathbf{v}) = \mu_1 p_1(x, t, A_1) + \mu_2 p_2(x, t, A_2) - \lambda_4 p_4, \quad (26)$$

где $\lambda_i(w)$ - скорости роста, и $\mu_i = \mu_i(\gamma)$. Таким образом, плотность клеток не изменяется во время репликации,

$$p_1(x, t, 0) = p_3(x, t, A_3). \quad (27)$$

В следующем уравнении (28) первый член правой части представляет собой решение клетки в контрольной точке R_1 переходить к апоптозу (μ_1), к фазе покоя или к S -фазе; решение зависит от среды (w, Q) и от

состояния генов в γ . Последний член в (28) представляют собой клетки, которые перешли от фазы G_0 к S

$$p_2(x, t, 0) = (1 - \mu_1 - K(w(x, t), Q(x, t); \gamma)) \cdot p_1(x, t, A_1) + p_0(x, t, A_0). \quad (28)$$

Решение клетки в точке R_2 перехода в апоптоз выражается уравнением

$$p_3(x, t, 0) = (1 - \mu_2)p_2(x, t, A_2), \quad (29)$$

и оставаться в фазе покоя

$$p_0(x, t, 0) = K(w(x, t), Q(x, t), \gamma)p_1(x, t, A_1). \quad (30)$$

Система (24) - (30) ещё неполна, поскольку не указана скорость \mathbf{v} . Для этого вводятся величины

$$Q_i(x, t) = \int_0^{A_i} p_i(x, t, s_i) ds_i \quad (0 \leq i \leq 3),$$

$$Q_4(x, t) = p_4(x, t), \vec{Q}(x, t) = \{Q_i\}_{i=0}^4.$$

Причем

$$Q(x, t) = \sum_{i=1}^3 Q_i(x, t).$$

Необходимо проинтегрировать уравнения (24) - (25) по соответствующим s_i -интервалам и объединить результат с (26). Используя (27) - (30), получим

$$\sum_{i=0}^4 \left[\frac{\partial Q_i}{\partial t} + \text{div}(Q_i \vec{v}) \right] = \sum_{i=1}^3 \lambda_i(w) Q_i - \lambda_0 Q_0 - \lambda_4 Q_4. \quad (31)$$

Если теперь предположить, как в (1), что

$$\sum_{i=0}^4 Q_i(x, t) \equiv \text{const} = \theta, \quad (32)$$

тогда из (31) следует

$$\theta \text{ div } \vec{v} = H(\vec{Q}, w), \quad (33)$$

где

$$H(\vec{Q}, w) = \sum_{i=1}^3 \lambda_i(w) Q_i - \lambda_0 Q_0 - \lambda_4 Q_4. \quad (34)$$

Наконец, концентрация кислорода удовлетворяет уравнению диффузии

$$w_t - D_w \cdot \nabla^2 w + \bar{\lambda} Q w = b, \quad (35)$$

где $\bar{\lambda}$ - положительная константа и $b = 0$ в период аваскулярной стадии опухоли.

Теперь можно переходить к рассмотрению полной модели, предполагая, что ткань либо подчиняется закону Дарси, либо уравнению Стокса. Эти модели были исследованы в [83], [84], где локальное существование и единственность были доказаны для любых начальных данных, а глобальное существование было доказано в радиально-симметричном случае. Некоторые асимптотические оценки были получены в [85]. Для других связанных многомасштабных моделей результаты получены в работах [86], [87], [88], [89].

3. Математическая модель роста опухоли вдоль кровеносного сосуда

Один из вариантов модели уже был предложен в [11] и более подробно рассмотрен в [90], [91] на основе теории деформируемых пористых сред. Опухолевая масса была описана как насыщенная смесь пролиферирующих клеток, внеклеточной жидкости и жесткого не меняющего форму матрикса. В последней работе предложен количественный и качественный анализ задачи со свободной границей, который позволяет оценить устойчивый размер опухолевого шнура с точки зрения параметров модели.

Обе модели опираются на феноменологическое описание роста опухоли и потребления кислорода. Предполагается, что пролиферация клеток должна зависеть от количества энергии (которая, в свою очередь, регулируется поставкой питательных веществ). Таким образом, предлагается модель, в которой рост и поглощение кислорода уже не являются произвольно выбранными параметрами модели, а представляют собой два сильно связанных процесса.

Опухолевый шнур рассматривается, как рост опухолевой ткани вокруг кровеносного сосуда и предполагается, что он окружен нормальной тканью "хозяина". Считается, что эти две ткани несмешиваемы, но обладают сходными механическими свойствами.

Ткани описываются как пористые среды, состоящие из клеток, межклеточной жидкости и жесткого внеклеточного матрикса (ЕСМ) [92]. Этот подход уже успешно применяется для моделирования опухолевой ткани [93], [94] где рассматривается двухфазная смесь и пренебрегается ЕСМ, и [95], в которой рассматривается трехфазная смесь. Обе ткани в рассматриваемой модели могут сжиматься и растягиваться, представляя собой сплошную среду.

Различия в структуре ЕСМ между опухолью и "хозяином" пренебрегаются. Предполагается, что рост и гибель клеток происходят только в опухолевой ткани, а это значит, что опухоль является основным потребителем питательных веществ и кислорода.

Имеется поток питательных веществ и кислорода, которые проходят по сосудам в ткани. Поскольку нормальная регуляция клеточной пролиферации в опухоли может быть нарушена, ее рост по-прежнему ограни-

чен наличием питательных веществ и кислорода, максимально достижимой плотностью клеток. Смерть является результатом недостаточного снабжения ткани питательными веществами или кислородом. Рост будет остановлен, если в ткани будет недостаточно либо кислорода, либо питательных веществ. Для определенности предположим, что ткань получает недостаточно кислорода. Модель с ограничением питательных веществ будет аналогичной.

Данный подход позволяет описать распространение опухолевого шнура вдоль сосуда, а также его морфологию, образование гипоксических областей и влияние роста на плотность ткани, распределение питательных веществ.

Рост опухоли является очень сложным процессом, и модель охватывает только минимальный диапазон явлений, необходимых для описания такой формы анизотропного роста, как опухолевые шнуры (рис.1).

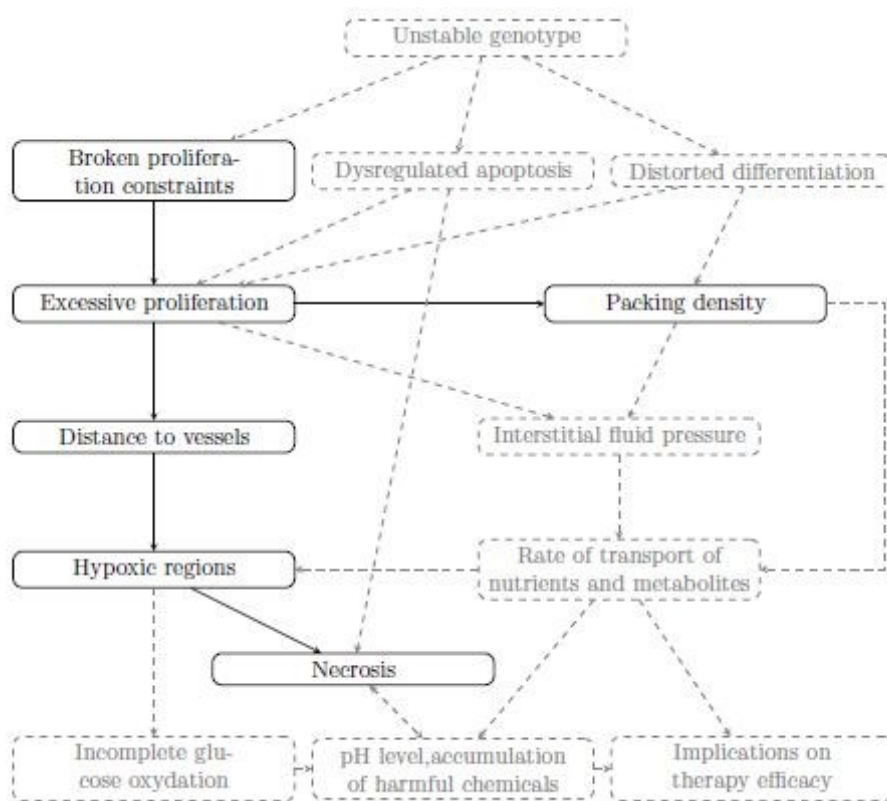


Рисунок 1 – Область применения модели. Пунктирные рамки показывают некоторые явления и отношения, которые важны для развития опухолевого шнура и терапии опухолей, но не охватываются моделью.

Модель ограничена только макроскопическим феноменологическим описанием свойств ткани и роста. В модели игнорируются смещение кровеносных сосудов, разрушение окружающих нормальных тканей, а также образование и деформация ЕСМ с аномальными свойствами.

Однако даже данный простой подход позволяет объяснить возникновение гипоксических или лишенных питательных веществ областей и изменения плотности упаковки внутри опухоли. В рамках модели эти эффекты стимулируют рост опухолевого шнура в анизотропном режиме.

3.1 Модель ткани

На рисунке 2 представлена схема модели шнура. Для удобства моделирования можно предположить осевую симметрию шнура.

Предполагается, что ткань может быть описана как насыщенная пористая среда, состоящая из трех фаз: клеток, внеклеточной жидкости и жесткого внеклеточного матрикса.

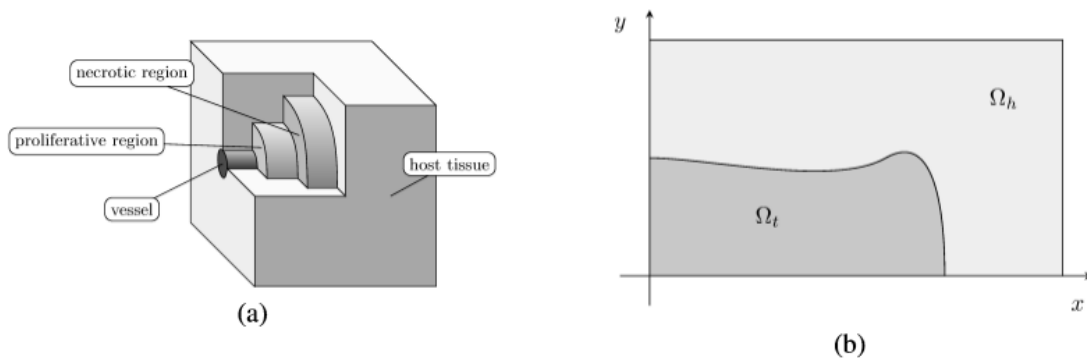


Рисунок 2 – (а) Схема шнура. Проллиферативная область окружает сосуд, некротическая область может образовываться снаружи. Клетки мигрируют изнутри наружу. Шнур окружен тканью "хозяина". (б) Опухолевая область Ω_t и область ткани "хозяина" Ω_h . Кровеносный сосуд расположен вдоль оси x .

Рассмотрим опухоль, расположенную в конечной области $\Omega_t(t)$ плоскости $\Omega = \{x, y \mid 0 \leq x \leq x_{max}, 0 \leq y \leq y_{max}\}$, рис. 2 б. Предполагается, что есть кровеносные сосуды, которые совпадают с некоторыми границами. Сначала рассмотрим случай, когда сосуд проходит вдоль оси x (рис. 2). Эта модель отличается от описанной в [9], [10], где рассматриваются

группы параллельных шнуров, а ткани хозяина между ними нет. Вместо этого рассмотрим один шнур, окруженный нормальной тканью.

Опухолевая область (Ω_t) растет со временем t . Дополнение ($\Omega_h(t) = \Omega/\Omega_t(t)$) считается заполненной тканью "хозяина". Механические свойства обеих областей определяются одинаково.

Следующие переменные описывают ткань: $\phi = \phi(\mathbf{x}, t)$ - объемная доля клеток, $v = v(\mathbf{x}, t)$ - поле скоростей фазы клетки, $\phi_l = \phi_l(\mathbf{x}, t)$ - объемная доля внеклеточной жидкости, $v_l = v_l(\mathbf{x}, t)$ - поле скоростей жидкой фазы, ϕ_{ECM} - фиксированная объемная доля жесткого внеклеточного матрикса. Обозначим через \mathbf{x} точку на плоскости $\mathbf{x} = (x, y) \in \Omega$. Имеем

$$\phi + \phi_l + \phi_{ECM} = 1,$$

для всех $\mathbf{x} \in \Omega$. Учитывая, что $\Omega_{ECM} = const$ во времени (без разрушения матрицы), можно также считать

$$\phi + \phi_l = \phi_* = const. \quad (36)$$

Баланс массы и баланс сил

Следуя [57], используем следующие уравнения баланса массы, предполагая несжимаемость жидкой и клеточной фазы, а так же одинаковую плотность ρ для всех компонент:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + div(\phi v) = \frac{\Gamma}{\rho}, \quad (37)$$

$$\frac{\partial \phi_l}{\partial t} + div(\phi_l v_l) = \frac{\Gamma_l}{\rho}, \quad (38)$$

где Γ , Γ_l - скорости роста клеток и жидкой фазы соответственно. Поскольку $\rho = const$, далее будем называть объемные доли ϕ и ϕ_l плотностями упаковки клеток или просто плотностью, но следует помнить, что физическая плотность клеток и жидкости равна ρ .

Можно также добавить третий компонент, представляющий массу мертвых клеток, еще не преобразованных во внеклеточную жидкость. Предполагается, что это преобразование намного быстрее, чем рост и гибель клеток, а масса еще не растворенных мертвых клеток ничтожно мала.

Другими словами, полагаем, что мертвые клетки полностью и немедленно растворяются во внеклеточной жидкости, и что внеклеточная жидкость захватывается при росте и пролиферации клеток ($\Gamma = -\Gamma_l$). Это позволяет суммировать (37) и (38) и получить следующее уравнение баланса массы для всей смеси:

$$\operatorname{div}(\phi v + \phi_l v_l) = 0. \quad (39)$$

Поскольку рост и движение клеток намного медленнее, чем уменьшение механических напряжений, пренебрегаем инерцией и используем квазистатическое приближение для баланса механических напряжений:

$$-\operatorname{div}(\phi \mathbb{T}) = m^\sigma, \quad (40)$$

$$-\operatorname{div}(\phi_l \mathbb{T}_l) = m_l^\sigma. \quad (41)$$

В этих уравнениях \mathbb{T} и \mathbb{T}_l представляют собой тензоры напряжений Коши для клеточной и жидкой фаз соответственно, а m^σ и m_l^σ - силы взаимодействия, оказываемые на компоненты другими компонентами смеси.

Предполагается, что ткань изотропна и использует симметричные тензоры напряжений

$$\mathbb{T} = - \left(p + \sum(\phi) \right) \mathbb{I}, \quad (42)$$

$$\mathbb{T}_l = -p \mathbb{I}, \quad (43)$$

где $p = p(\mathbf{x}, t)$ - внутритканевое давление жидкости, а функция $\sum(\phi)$ описывает межклеточные взаимодействия.

В зависимости от типа клетки можно наблюдать напряжения не только при сжатии ткани, но и при растяжении. Эти напряжения зависят от межклеточных сил связывания.

Выбор Σ подробно обсуждается в [96].

Согласно общим принципам теории смесей, силы взаимодействия между составляющими могут быть описаны следующим образом

$$m^\sigma = p \nabla \phi - \Lambda v + \Lambda_l (v_l - v), \quad (44)$$

$$m_l^\sigma = p \nabla \phi_l - \Lambda_l (v_l - v). \quad (45)$$

Сила вязкого трения $-\Lambda v$ описывает адгезию клеток к матрице, где v - их относительная скорость. Трением между жидкой фазой и матрицей пренебрегают, предполагая, что оно намного меньше, чем трение клеточной матрицы.

Взаимодействие клетки с жидкостью описывается членом $\pm\Lambda_l(v_l - v)$. Полагая $\Lambda_l = \phi_l^2/\hat{k}$, где \hat{k} проницаемость среды, с учетом (41), (43) и (45) получим соотношение между скоростью жидкой фазы и скоростью клеток:

$$v_l = v - \frac{\hat{k}}{\phi_l} \nabla p, \quad (46)$$

которое выражает закон Дарси.

Аналогичным образом из уравнений (40), (42), (44) и (46) для $\phi_l = \phi_* - \phi$ следует

$$v = -\frac{1}{\Lambda} (\phi_* \nabla p + \nabla(\phi \Sigma(\phi))).$$

Подставляя последние выражения для скоростей смеси в (39), получим уравнение для ϕ и p вида

$$\operatorname{div} \left(\left(\frac{\phi_*^2}{\Lambda} + \hat{k} \right) \nabla p + \frac{\phi_*}{\Lambda} \nabla(\phi \Sigma(\phi)) \right) = 0. \quad (47)$$

Подставляя v в (37), получим дополнительное уравнение для тех же функций ϕ и p :

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} - \operatorname{div} \left(\frac{\phi}{\Lambda} (\phi_* \nabla p + \nabla(\phi \Sigma(\phi))) \right) = \frac{\Gamma}{\rho}. \quad (48)$$

Система (47), (48) может быть упрощена, если предположить, что трение между клетками и жидкостью относительно мало. Это означает, что члены $\pm\Lambda_l(v_l - v)$ в уравнениях (44) - (45) пренебрежимо малы. Как следствие, ∇p того же порядка, поэтому он так же пренебрежимо мал. Таким образом, уравнение (48) сводится только к одному уравнению для функции ϕ :

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} - \operatorname{div} \left(\frac{\phi}{\Lambda} \nabla(\phi \Sigma(\phi)) \right) = \frac{\Gamma}{\rho}. \quad (49)$$

После решения (49) можно решить уравнение (47), чтобы оценить влияние повышенного внутриклеточного давления жидкости (IFP) внутри

опухоли, которое может влиять на скорость переноса и удаления химических веществ из внеклеточного пространства опухоли [97]. Однако эти явления не рассматриваются в данной модели.

Можно заметить, что в зависимости от выбора Σ уравнение (49) может стать уравнением обратной диффузии для некоторого ϕ . Этого можно избежать, если гарантируется, что решение удовлетворяет условию

$$\phi\Sigma(\phi) + \phi^2\Sigma' \geq 0.$$

Однако выбор Σ определяется феноменологическими соображениями, и модель остается в силе только для тех значений ϕ , для которых эти соображения имеют смысл. Эти ограничения могут быть даже более строгими, чем ограничения, накладываемые математическими свойствами модели.

Например, если выбирается $\Sigma = \phi - \phi_0$, ожидается, что решение останется близким к нулевому значению напряжения ϕ_0 , и приближение линейной упругости будет по-прежнему актуальным. Вышеприведенная математическая задача не подходит для $\phi \in (0, \phi_0/2)$, но с физиологической точки зрения даже $\phi = \phi_0/2$ является весьма ненормальной, поскольку она представляет ткань, растянутую в два раза. Описание такой ткани, вероятно, потребует выбора как минимум другого Σ или использования совершенно другого подхода.

Таким образом, диапазон решения, для которого модель является адекватной, может быть даже более узким, чем диапазон, в котором соответствующая математическая задача хорошо поставлена. Фактически модель используется только для ситуации $\phi \approx \phi_0$.

Энергетический баланс

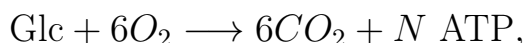
Биологическая ткань по своей сути является открытой системой. Она зависит от непрерывного притока питательных веществ, которые служат строительным материалом для ткани и источником энергии. Даже простое поддержание жизненных функций требует энергии. Учитывая, что ключевой особенностью опухолевой ткани является рост, стоит также учитывать энергию, необходимую для деления клеток. Предполагается, что большая часть энергии поступает в ткани в форме глюкозы. Хотя это не совсем так, поскольку существуют другие источники энергии,

такие как аминокислоты и липиды. Однако именно D-глюкоза играет центральную роль в обмене веществ.

Чистый прирост энергии глюкозы может варьироваться в зависимости от локальных условий. Полное окисление будет производить до 2840 кДж на моль глюкозы, но требует 6 молекул кислорода на молекулу глюкозы. Это примерно эквивалентно 30–32 молекулам АТФ на молекулу глюкозы [98].

При недостатке кислорода возможна только первая часть катаболического пути. Гликолиз производит только две молекулы АТФ на молекулу глюкозы, но не требует кислорода. Пируват (соль), образующийся во время гликолиза, в этом случае трансформируется в молочную кислоту (рис. 3).

Это может быть выражено в виде двух одновременных реакций (на самом деле цепочка реакций гораздо длиннее и менее прямолинейна). Полное окисление может быть выражено реакцией



где $N \approx 30 - 32$ - количество молекул АТФ, образующихся при полном окислении глюкозы. В [99] предложено $N = 36$. Частичное (анаэробное) окисление глюкозы выражается следующим образом



Хотя анаэробный путь является менее энергоэффективным (выход составляет около 5% от этого в случае фуллоксидирования), он дает эволюционное преимущество опухолям [4], [100], [101].

В рассматриваемой модели предполагается, что происходит только полное окисление, и опухоль еще не способна к измененному катаболизму глюкозы. Скорость производства АТФ (молекулы энергоносителя) пропорциональна скорости потребления кислорода:

$$N \frac{d[\text{АТФ}]}{dt} = -6 \frac{d[\text{O}_2]}{dt}.$$

Это наблюдение позволяет учитывать в модели только концентрацию кислорода, поскольку она эффективно определяет количество энергии, доступной для клеток. В микроскопическом (клеточном) масштабе можно наблюдать накопление энергии в виде как запаса гликогена, так и

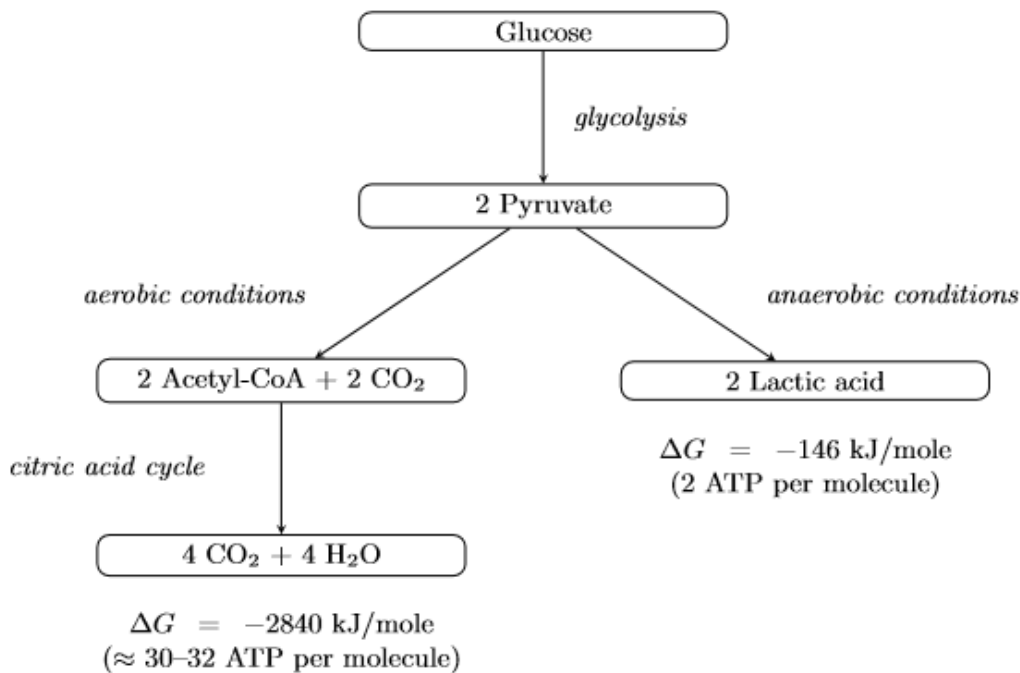


Рисунок 3 – Катаболические пути глюкозы (по данным [98]). Анаэробный путь менее энергоэффективен и, кроме того, он окисляет микроокружение.

накопления АТФ в фазах G1 и G2 клеточного цикла. Предполагается, что в макроскопическом (тканевом) масштабе эти эффекты накопления энергоносителей в отдельных клетках менее важны. Другими словами, чистая выработка энергии усреднена по всему клеточному циклу, и большее количество клеток равно нулю.

Данное предположение означает, что в макроскопическом масштабе вся произведенная энергия используется незамедлительно. В рамках этой модели предполагается, что есть два варианта использования энергии:

- поддержание минимальных жизненных функций,
- клеточное деление и рост.

С микроскопической точки зрения первое - это затраты пребывания в фазе G0, а второе - это затраты на завершения полного клеточного цикла. Вопросы энергопотребления рассматриваются более подробно в разделе о пролиферации клеток, их гибели и потреблении кислорода.

Распределение кислорода

В опухолях, где происходит полное окисление глюкозы, представляет интерес определение кислорода. Пусть $c(\mathbf{x}, t)$ - концентрация кислорода. Кислород является одним из немногих биологических химических веществ, распределение которых в ткани регулируется простым законом диффузии Фика, поскольку он может свободно диффундировать через клеточные мембраны [98].

Хотя скорость диффузии кислорода через клеточные мембраны может быть ниже, чем в свободной жидкости, предполагается, что концентрация кислорода внутри клеток такая же, как во внеклеточной жидкости. Кислород диффундирует в ткани и потребляется опухолевыми клетками со скоростью $q(\mathbf{x}, c, \phi)$:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\Delta c + q(\mathbf{x}, c, \phi), \quad (50)$$

где D - коэффициент диффузии кислорода.

Ожидается, что потребление кислорода в покоящихся и активно пролиферирующих клетках будет разным. Поскольку $q(\mathbf{x}, c, \phi)$ зависит от скорости пролиферации клеток, то она будет рассмотрена в пункте о пролиферации клеток. Положим, что диффузия кислорода гораздо быстрее, чем рост опухоли. Тогда распределение кислорода в ткани является квазистатическим. По этой причине пренебрегаем производной по времени и используем уравнение Пуассона для описания распределения кислорода для любой данной формы опухоли:

$$D\Delta c = -q(\mathbf{x}, c, \phi). \quad (51)$$

Источниками кислорода являются кровеносные сосуды. Полагается, что концентрация кислорода внутри сосудов постоянна. С точки зрения моделирования, это эквивалентно применению граничных условий Дирихле для концентрации кислорода на поверхности сосудов (границы области).

Пролиферация, гибель и потребление кислорода

Как отмечалось ранее, чрезмерная пролиферация клеток является ключевой особенностью развития опухоли. Пролиферация и гибель кле-

ток в условиях неравномерного распределения питательных веществ играют решающую роль в формировании стационарной структуры опухолевого шнура [9], [10].

Таким образом, важно отразить взаимозависимость процессов роста/гибели, а также количества доступного кислорода и питательных веществ. Однако остается открытым вопрос о том, как процессы пролиферации и гибели зависят от распределения питательных веществ.

Предполагается, что ключом к пониманию этих процессов является энергетический баланс. Пусть для скорости производства АТР $\dot{Q}_a(\mathbf{x}, t)$ справедливо уравнение

$$\dot{Q}_a = k\phi g(c),$$

где k - интегральная скорость реакции окисления глюкозы, а $g(c)$ определяет эффективность окислительных процессов, как функцию подачи кислорода.

Предполагается, что

$$g(c) \approx \frac{c}{c_x},$$

при $c \ll c_x$, где c_x - пороговая концентрация кислорода, выше которой выработка АТР ограничена физиологическими ограничениями клеток, а не снабжением кислородом. Примером такой функции будет

$$g(c) = \tanh\left(\frac{c}{c_x}\right),$$

или классическое правило Michaelis-Menten

$$g(c) = \frac{c}{c_x + c}.$$

Пусть \dot{Q}_0 - уровень потребления АТР из-за потребностей в обслуживании. Если накопление АТР отсутствует (см. раздел "Энергетический баланс"), концентрация АТР является постоянной, а общая скорость потребления АТР зависит только от количества потребляющих клеток:

$$\dot{Q}_0 = -\hat{\theta}\phi,$$

где $\hat{\theta}$ - общий уровень потребления АТР на клетку в данных условиях. Тогда скорость поглощения АТР с целью роста и деления будет

$$-\dot{Q}_M = \dot{Q}_A + \dot{Q}_0 = (kg(c) - \hat{\theta})\phi.$$

Это определяет скорость роста:

$$\Gamma^+ = \frac{\dot{Q}_M}{Q_M^0} \ln 2 = \frac{\ln 2}{Q_M^0} (kg(c) - \hat{\theta})_+,$$

где Q_M^0 - это средние расходы полного клеточного цикла (репликация, рост G1, синтез ДНК и рост G2), а $(\cdot)_+$ обозначает положительную часть (\cdot) :

$$(\cdot)_+ = \frac{|\cdot| + (\cdot)}{2}.$$

Между тем, поглощение кислорода

$$q(c, \phi) = -\frac{6}{N} \dot{Q}_A = -\frac{6k}{N} \phi g(c).$$

Одним из дополнительных свойств этой модели является наличие критического уровня кислорода, ниже которого пролиферация невозможна. Предполагая, что $g(c)$ монотонно возрастающая функция при $c \geq 0$, $g(0) = 0$. Рассмотрим случай, когда весь произведенный АТР используется для поддержания жизненных функций:

$$\dot{Q}_A + \dot{Q}_0 = kg(c) - \hat{\theta} = 0.$$

Если $k > 0$, $\hat{\theta} > 0$, тогда существует $c_0 > 0$ такое, что при $c \leq c_0$ роста нет:

$$g(c_0) = \frac{\hat{\theta}}{k}.$$

Когда $c < c_0$, производство АТР является недостаточным. Предполагается, что когда выработка АТР недостаточна, выживают только те клетки, которые могут питаться с заданной скоростью выработки АТР:

$$\frac{\phi_{surviving}}{\phi} = \left| \frac{\dot{Q}_A}{\dot{Q}_0} \right| = \frac{kg(c)}{\hat{\theta}}, \quad c < c_0.$$

Поэтому доля умирающих клеток определяется формулой

$$\frac{\phi_{dying}}{\phi} = \left(1 - \frac{kg(c)}{\hat{\theta}} \right)_+.$$

Тогда уровень смертности есть

$$\Gamma^- = -\phi \frac{\ln 2}{\hat{\theta}\tau_{1/2}} \left(\hat{\theta} - kg(c) \right)_+ = -\phi \frac{\ln 2}{\hat{\theta}\tau_{1/2}} \left(kg(c) - \hat{\theta} \right)_- \leq 0,$$

где $\tau_{1/2}$ - "период полураспада" умирающих клеток, а $(x)_-$ отрицательная часть (x) : $(x)_- = (-x)_+$. Наконец, имеется следующий член уравнения роста/смерти для ϕ :

$$\Gamma = \Gamma^+ + \Gamma^- = \frac{\ln 2}{Q_M^0} (kg(c))_+ - \phi \frac{\ln 2}{\hat{\theta}\tau_{1/2}} (kg(c) - \hat{\theta})_-,$$

и также слагаемое поглощения для c :

$$q(c, \phi) = -\frac{6}{N} k\phi g(c).$$

Этот подход обеспечивает разумную связь между потреблением кислорода и ростом. Однако, если имеется достаточное снабжение кислородом ($g(c)=1$), это слагаемое роста не накладывает каких-либо ограничений на пролиферацию клеток, однако ϕ никогда не должна превышать ϕ_* , поскольку она ограничена формулой (36).

Таким образом, такой член роста можно использовать в модели только в том случае, если он сопровождается ограничением плотности упаковки клеток. Например, это может быть достигнуто с помощью функции $\Sigma(\phi)$ такой, что $\lim \Sigma(\phi) = +\infty$, при $\phi \rightarrow \phi_*$. На самом деле это может описать ситуацию, когда клетки размножаются независимо от плотности ткани.

В данном подходе такое требование не используется. Вместо этого модифицируется \dot{Q}_A , чтобы ингибировать пролиферацию (производство АТФ) в слишком плотной ткани:

$$\dot{Q}_A = k\phi f(\phi)g(c),$$

где $f(\phi)$, функция торможения. Она исчезает, когда $\phi = \phi_*$. Возможными кандидатами для $f(\phi)$ являются $f(\phi) = (\phi - \phi_*)$ (это дало бы член логистического роста для $g(c) \equiv 1$) или $f(\phi) = H(\phi - \phi_*)$.

Сохраняя $\dot{Q}_A + \dot{Q}_0 + \dot{Q}_M = 0$, имеем следующий чистый коэффициент роста

$$\Gamma = \Gamma^+ + \Gamma^- = \gamma\phi(f(\phi)g(c) - \theta)_+ - \varepsilon\phi(\theta - f(\phi)g(c))_+, \quad (52)$$

где $\theta = \hat{\theta}/\kappa$ - базовый расход содержания на одну клетку, $\gamma = \kappa \ln 2 / Q_M^0$ - скорость роста, и $\varepsilon = \kappa \ln 2 / \hat{\theta}\tau_{1/2}$ - уровень смертности.

Что касается слагаемого потребления кислорода, то имеем

$$q(\phi, c) = -\alpha\phi f(\phi)g(c), \quad (53)$$

где $\alpha = 6\kappa/n$ - скорость поглощения кислорода.

В этом случае больше не вводится критическое значение питательных веществ c_0 , поскольку оно будет зависеть от локальной плотности упаковки ϕ , учитывая, что \dot{Q}_A не является линейной функцией от ϕ .

Можно использовать $f(\phi) = \text{const}$ и $g(c) = c/c_x$, но в этом случае следует помнить, что этот тип модели действителен только до тех пор, пока решение ϕ остается в диапазоне $\phi \in [0, \phi^*]$.

Предполагается, что существует интенсивная пролиферация в опухолевой ткани, которая ограничена только наличием энергии (кислорода и питательных веществ) и пространства (разумные ограничения плотности упаковки применяются также к опухолевой ткани). Так же предполагается, что ни чрезмерная пролиферация, ни гибель клеток не происходят в ткани хозяина. Это предположение, вероятно, не очень ограничительно, так как большинство клеток в зрелом организме человека должным образом дифференцированы и утратили способность делиться.

Если необходимо принимать во внимание дегградацию ткани хозяина, то термин дегградация будет по существу таким же, как и для опухолевой ткани (только клетки, у которых есть минимальный запас энергии, выживают):

$$\Gamma^- = -\varepsilon\phi(\theta - f(\phi)g(c))_+. \quad (54)$$

Поскольку пролиферация отсутствует, потребление кислорода для такой ткани отличается. Учитывая, что все произведенные АТФ используются для содержания ткани ($\dot{Q}_0 + \dot{Q}_A = 0$), тогда срок потребления равен

$$q(\phi, c) = -\hat{\theta}\phi,$$

или в терминах α и θ

$$q(\phi, c) = -\frac{N\alpha\theta}{6}\phi. \quad (55)$$

3.2 Граничные и начальные условия

Первоначально оба типа ткани находятся в состоянии покоя:

$$\phi(\mathbf{x}, 0) = \phi_0. \quad (56)$$

В данной модели имеется пять границ: $\partial\Omega_{west}$, $\partial\Omega_{east}$, $\partial\Omega_{south}$, $\partial\Omega_{north}$ - четыре внешние границы области модели и внутренняя граница $\partial\Omega_{th}$ (это граница между Ω_t и Ω_h или граница опухоли и "хозяина").

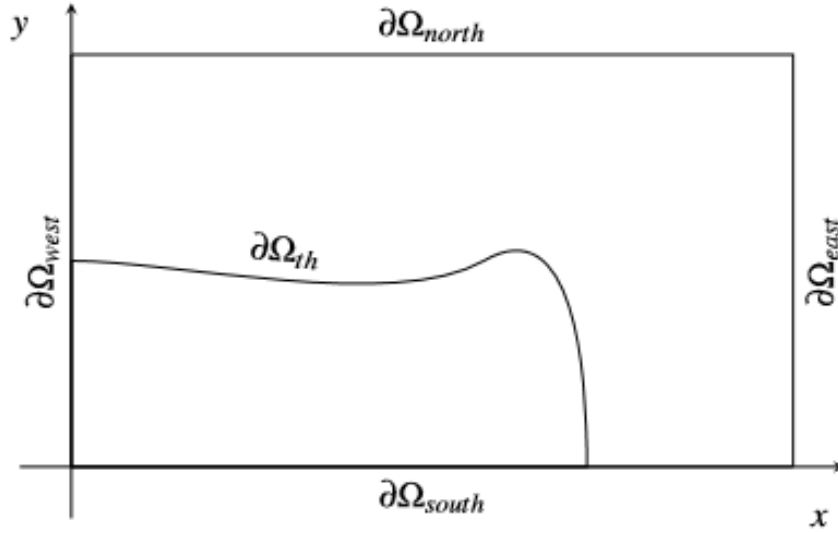


Рисунок 4 – Границы области $\partial\Omega_{west}$, $\partial\Omega_{east}$, $\partial\Omega_{south}$, $\partial\Omega_{north}$ и граница опухоли и "хозяина" $\partial\Omega_{th}$.

Граница области

Выделяется три вида внешних границ: 1) граница, совпадающая с кровеносным сосудом, 2) отдаленная граница, 3) ось симметрии. Для границ, совпадающих с кровеносным сосудом, предполагается, что проникновение клеток в сосуд отсутствует, а запас кислорода всегда достаточен для поддержания его постоянной концентрации c_{in} :

$$\frac{\partial\phi\Sigma(\phi)}{\partial n}(\mathbf{x}, t) = \phi_0, c(\mathbf{x}, t) = c_{in}, \quad (57)$$

где n - единичная внешняя нормаль в Ω . Эти границы являются единственным источником кислорода для рассматриваемой области ткани.

Для отдаленных границ предполагается, что они не подвержены влиянию роста и через них не проходит кислород:

$$\phi(\mathbf{x}, t) = \phi_0, \frac{\partial c}{\partial n}(\mathbf{x}, t) = 0. \quad (58)$$

В большинстве моделей предполагается, что рост симметричен относительно одной из границ области, и для этой границы

$$\frac{\partial \phi \Sigma(\phi)}{\partial n}(\mathbf{x}, t) = 0, \quad \frac{\partial c}{\partial n}(\mathbf{x}, t) = 0. \quad (59)$$

Граница опухоли и "хозяина"

Граница опухоли и "хозяина" $\partial\Omega_{th}$ совпадает с физической границей множества опухолевых клеток и движется со скоростью клеток v .

Предполагаем непрерывность напряжения на границе опухоль-хозяин $\partial\Omega_{th}$:

$$\lim_{\epsilon \rightarrow +0} \phi \Sigma(\phi)(\mathbf{x} + \epsilon n, t) = \lim_{\epsilon \rightarrow +0} \phi \Sigma(\phi)(\mathbf{x} - \epsilon n, t). \quad (60)$$

Если функция $\Sigma(\phi)$ одинакова для обеих тканей, то указанное выше условие подразумевает непрерывность. Кинематические ограничения и закон сохранения массы требуют, чтобы скорость границы раздела между несмешивающейся тканью удовлетворяла уравнению

$$v_{\partial\Omega_{th}} \cdot n = -\frac{1}{\Lambda} \nabla(\phi \Sigma(\phi)) \cdot n. \quad (61)$$

3.3 Масштабирование модели

В этом пункте тильды будут использованы для обозначения безразмерных переменных. Учитывая, что ткань представляет собой насыщенную пористую среду и что $\phi + \phi_l = \phi_*$, можно масштабировать объемную долю клеток:

$$\phi = \tilde{\phi} \phi_*.$$

Таким образом, $\tilde{\phi} = 1$ будет представлять собой максимально возможную плотность упаковки клеток. Концентрация кислорода масштабируется с учетом концентрации кислорода в кровеносном сосуде:

$$c = \tilde{c} c_{in}.$$

Учитывая пространственный масштаб L и временной масштаб τ , положим

$$x = \tilde{x}L, \quad y = \tilde{y}L, \quad t = \tilde{t}\tau.$$

Уравнения (49) и (50) можно переписать в виде

$$\frac{\partial \tilde{\phi}}{\partial \tilde{t}} - \frac{\phi_* \tau}{L^2 \Lambda} \widetilde{div} \left(\tilde{\phi} \tilde{\nabla} \left(\tilde{\phi} \tilde{\Sigma}(\tilde{\phi} \phi_*) \right) \right) = \frac{\tau \Gamma(\tilde{\phi} \phi_*, \tilde{c} c_{in})}{\rho \phi_*},$$

$$\frac{\partial \tilde{c}}{\partial \tilde{t}} = \frac{D \tau}{L^2} \tilde{\Delta} \tilde{c} + \frac{\tau}{c_{in}} q(\tilde{c} c_{in}, \tilde{\phi} \phi_*).$$

Функция из (52) в безразмерных переменных имеет вид

$$\Gamma(\tilde{\phi}, \tilde{c}) = \gamma \phi_* \tilde{\phi} \cdot (f(\tilde{\phi} \phi_*) g(\tilde{c} c_{in}) - \theta)_+ - \varepsilon \phi_* \tilde{\phi} \cdot (\theta - f(\tilde{\phi} \phi_*) g(\tilde{c} c_{in}))_+.$$

Положим

$$\tau = \frac{\rho}{\gamma}, \quad L = \sqrt{D \tau} = \sqrt{\frac{D \rho}{\gamma}}.$$

Тогда уравнение для клеточной фазы записывается в виде

$$\frac{\partial \tilde{\phi}}{\partial \tilde{t}} - \mu \widetilde{div} \left(\tilde{\phi} \tilde{\nabla} \left(\tilde{\phi} \tilde{\Sigma}(\tilde{\phi}) \right) \right) = \tilde{\Gamma}(\tilde{\phi}, \tilde{c}), \quad (62)$$

где

$$\mu = \frac{\phi_*}{\Lambda D},$$

коэффициент подвижности клеточной фазы, а функции $\tilde{\Sigma}$ и $\tilde{\Gamma}$ были определены следующим образом:

$$\tilde{\Sigma}(\tilde{\phi}) = \Sigma(\tilde{\phi} \phi_*),$$

$$\tilde{\Gamma}(\tilde{\phi}, \tilde{c}) = \tilde{\phi} \left(f(\tilde{\phi} \phi_*) g(\tilde{c} c_{in}) - \theta \right)_+ - \tilde{\varepsilon} \tilde{\phi} \left(\theta - f(\tilde{\phi} \phi_*) g(\tilde{c} c_{in}) \right)_+,$$

с уже измененным масштабom скорости смертности $\tilde{\varepsilon}$

$$\tilde{\varepsilon} = \frac{\varepsilon}{\gamma}.$$

С учетом (53) уравнение (50) можно представить в виде

$$\frac{\partial \tilde{c}}{\partial \tilde{t}} = \tilde{\Delta} \tilde{c} - \tilde{\alpha} \tilde{\phi} f(\tilde{\phi} \phi_*) g(\tilde{c} c_{in}), \quad (63)$$

где

$$\tilde{\alpha} = \frac{\rho \phi_*}{\gamma c_{in}} \alpha.$$

Далее будем называть уравнения (62)-(63) безразмерной моделью роста ткани.

3.4 Численный метод

Полный исходный код реализованного численного метода доступен для скачивания, исследования и использования по адресу <http://code.google.com/p/cord/>. Он распространяется на условиях Стандартной общественной лицензии GNU. Статья ссылается на программу версии 0.3.5.

Задача была разбита на ряд более простых уравнений с учетом физических процессов [102]. Система разделена на

- система ОДУ (пролиферация / гибель клеток),
- параболическое уравнение (пространственное движение опухолевой ткани),
- уравнение Пуассона (распределение кислорода),
- распространение границы со скоростью опухолевых клеток (изменение геометрии опухоли).

Метод численного решения задачи (49)–(61) в безразмерной форме (62)–(63) основан на конечно-разностном подходе. Разностные аппроксимации построены на прямоугольной сетке.

Пятиточечный шаблон на сетке $u_{i,j}$ использовался для аппроксимации (приближения) уравнений реакции-диффузии

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \operatorname{div}(D(\mathbf{x}, u)\nabla u) + R(\mathbf{x}, u),$$

с точностью второго порядка в пространстве и точностью первого порядка во времени:

$$\begin{aligned} \frac{u_{i,j}^{n+1} - u_{i,j}^n}{\delta t} = & \frac{2}{h_{x,i} + h_{x,i-1}} \cdot \left(\frac{u_{i+1,j}^\sigma - u_{i,j}^\sigma}{h_{x,i}} \frac{D_{i+1,j} + D_{i,j}}{2} - \right. \\ & \left. \frac{u_{i,j}^\sigma - u_{i-1,j}^\sigma}{h_{x,i-1}} \frac{D_{i,j} + D_{i-1,j}}{2} \right) + \frac{2}{h_{y,j} + h_{y,j-1}} \left(\frac{u_{i,j+1}^\sigma - u_{i,j}^\sigma}{h_{y,j}} \frac{D_{i,j+1} + D_{i,j}}{2} - \right. \\ & \left. \frac{u_{i,j}^\sigma - u_{i,j-1}^\sigma}{h_{y,j-1}} \frac{D_{i,j} + D_{i,j-1}}{2} \right) + R(u_{i,j}^n). \end{aligned}$$

Реализуются неявные ($\sigma = n + 1$) и явные ($\sigma = n$) методы, а также неявный метод переменных направлений [103]. Член реакции R и эффективный коэффициент диффузии D всегда аппроксимируются с использованием значений $u_{i,j}^n$ из предыдущего временного шага.

Уравнение Пуассона решается либо путем релаксации к стационарному решению уравнения реакции – диффузии, либо путем непосредственного решения соответствующей системы линейных уравнений.

Для отслеживания границы "опухоль-хозяин" $\partial\Omega_{th}$ выбран метод установки уровня [104], так как он хорошо работает для реализации идеи. Несмотря на то, что этот метод позволяет легко фиксировать положение границы и топологию, он не позволяет сохранить массу и не подходит для количественного моделирования опухолевой ткани.

Вначале при условии непрерывной функции $\psi(x)$, $\psi > 0$ для опухолевой ткани и $\psi < 0$ для ткани "хозяина" расположение границы "опухоль-хозяин" определяется набором нулевого уровня ψ . Это свойство для ψ сохраняется, если развитие описывается так

$$\frac{\partial\psi}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla\psi = 0,$$

где $\mathbf{v} = -\mu\nabla(\phi\Sigma(\phi))$ - клеточная фазовая скорость, которая совпадает со скоростью границы раздела $\partial\Omega_{th}$. Реинициализация ψ до обозначенного расстояния вблизи границы раздела выполняется путем нахождения стационарного решения ψ_0

$$\frac{\partial\psi_0}{\partial t} = \frac{\psi}{\sqrt{\psi^2 + w^2(h_x^2 + h_y^2)}}(1 - |\nabla\psi_0|),$$

где $w^2 = 16$ - эвристический параметр, влияющий на ширину переходной области ψ_0 .

Гибридные методы, сочетающие методику установки уровня и метода объема жидкости, могут быть использованы в будущих реализациях численного метода для обеспечения сохранения массы [105], [106], [107].

Системы линейных уравнений решаются с использованием либо прямых вычислителей из библиотеки UMFPACK [108], [109], [110], [111], либо соответствующих итерационных вычислителей [112] (метод сопряженных градиентов используется всякий раз, когда это возможно). Алгоритм Томаса (метод прогонки) используется в методе ADI [103]. Интеграция ОДУ основана на методе Рунге – Кутты четвертого порядка [113].

Библиотека Blitz++ [114] была использована для операций с массивами. Hierarchical Data Format 5 [115] был выбран для постоянного хранения состояния модели и для представления результатов.

Для моделирования решено использовать декартовы координаты. Это хороший компромисс между простотой численной реализации и ее способностью моделировать как осесимметричный рост, так и рост соседних шнуров. Считается, что этого достаточно для качественного моделирования. Однако для надежного количественного моделирования в осесимметричном случае нужны цилиндрические координаты, а для количественного моделирования асимметричного случая с несколькими шнурами требуется трехмерная реализация.

3.5 Моделирование

Основная форма модели - рост вдоль одного кровеносного сосуда. В этой форме граница Ω_{south} является стенкой сосуда, $\partial\Omega_{west}$ - ось симметрии, а $\partial\Omega_{east}$, $\partial\Omega_{north}$ - отдаленные границы.

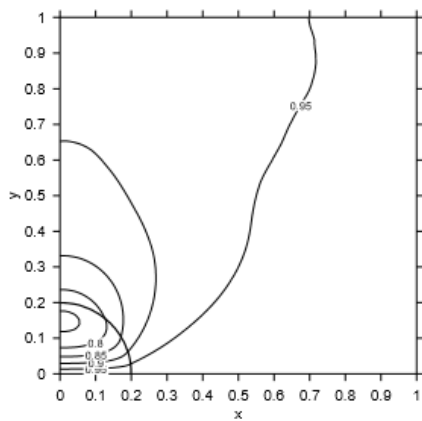
Рассмотрим квадратную область $\Omega = \{x, y : x \in [0, 1], y \in [0, 1]\}$. Предполагается, что в начале опухолевая ткань занимает область вблизи сосуда $\{x, y : \sqrt{x^2 + y^2} < r_0\}$, $r_0 = 0.2$.

При моделировании использовались следующие параметры модели: плотность упаковки в состоянии покоя $\phi_0 = 0.75$, $\Sigma(\phi) = \phi - \phi_0$, подвижность клеток $\mu = 0.01$, содержание клетки $\theta = 0.15$, уровень смертности $\varepsilon = 0.8$, скорость поглощения кислорода $\alpha = 200$, производство АТФ на клетку $f(\phi) = 1 - \phi$, эффективность использования кислорода $g(c) = c$.

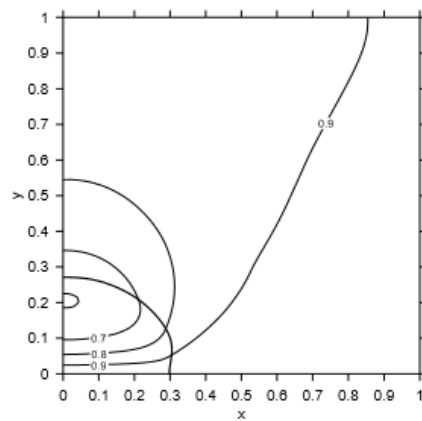
Первоначально рост практически изотропен до тех пор, пока около шнура не сформируется гипоксическая область (рис. 5а, б). Более поздние стадии роста характеризуются почти однонаправленным ростом вдоль сосуда (рис. 5с, d, e).

Шнур достигает и сохраняет постоянный радиус, а также растет до тех пор, пока позволяет вычислительная область. Внешняя часть опухолевой полосы содержится в гипоксических условиях, и там преобладают процессы деградации ткани (плотность упаковки клеток ниже, чем та же плотность в состоянии покоя). Внутренняя часть опухолевой полосы, которая находится рядом с сосудом, наоборот, активно пролиферирует (рис. 5f).

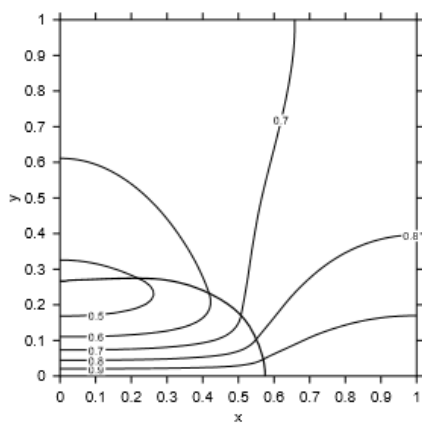
Важным наблюдением является то, что в области фиксированного радиуса, вдали от вершины шнура, распределение клеток является довольно плоским. Наибольшая плотность упаковки клеток наблюдается у самого кончика шнура.



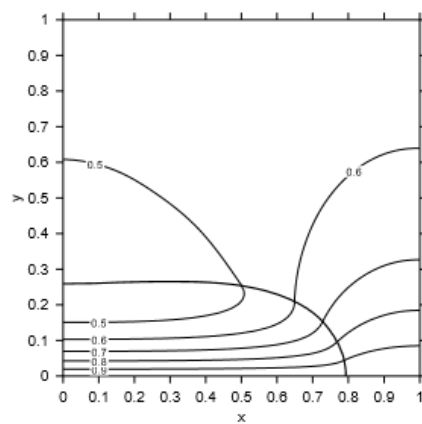
(a) $c, t = 0$, initial configuration



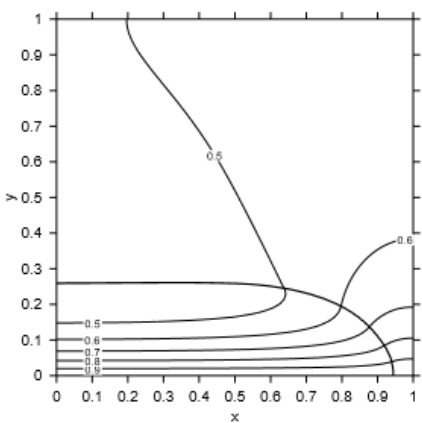
(b) $c, t = 100$, end of spherical expansion



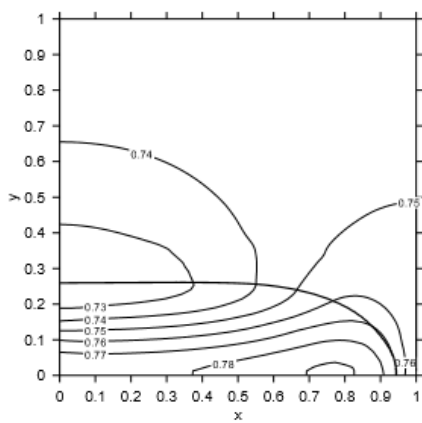
(c) $c, t = 400$



(d) $c, t = 600$



(e) $c, t = 700$



(f) $\phi, t = 700$

Рисунок 5 – Рост шнура вдоль сосуда. Положение границы опухоль-хозяин показано жирной линией. (а – е) Изолинии показывают концентрацию кислорода c . (f) Изолинии показывают плотность упаковки клеток.

Программное обеспечение для моделирования позволяет учитывать потребление кислорода в нормальной ткани "хозяина" и её разрушение в условиях гипоксии, как определено уравнениями (54), (55). Результаты схожи с теми, где ткань хозяина не потребляет кислород (рис. 6). Ткань "хозяина" потребляет меньше кислорода, чем опухоль, потому что "хозяин" должен покрывать расходы только на поддержание жизни, а опухоль – ещё и на поддержание роста. Тем не менее, некроз ткани "хозяина" в условиях гипоксии, очевидно, объясняет увеличение ширины шнура и изменения его формы.

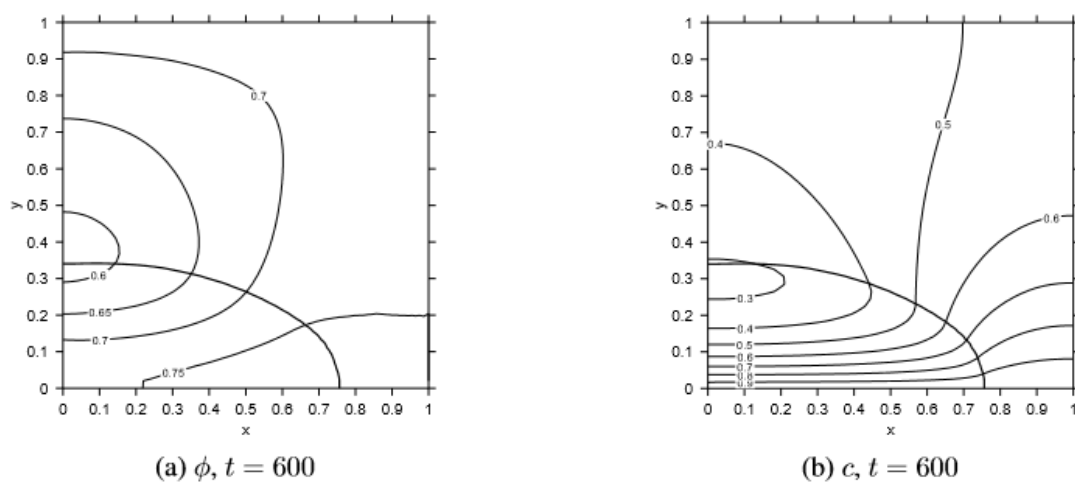


Рисунок 6 – Потребление кислорода и гибель клеток в условиях гипоксии во внешней ткани хозяина приводят к образованию несколько большего шнура с более острым наконечником. Тем не менее, скорость расширения шнура вдоль сосуда почти одинакова (в сравнении с рисунком 5d).

Рост около точки ветвления

Другая интересная форма модели - это точка разветвления сосудов. Мы моделируем два сосуда на границах $\partial\Omega_{south}$ и $\partial\Omega_{west}$, а $\partial\Omega_{east}$, $\partial\Omega_{north}$ как обычно отдаленные границы.

Начальные условия и параметры такие же, как и в предыдущем случае, за исключением более высокой скорости поглощения кислорода $\alpha = 400$, чтобы сбалансировать дополнительную подачу кислорода.

Можно заметить, что в сформированном шнуре есть два отростка, каждый из которых ведет себя почти аналогично одиночному шнуру из первой модели (рис. 7).

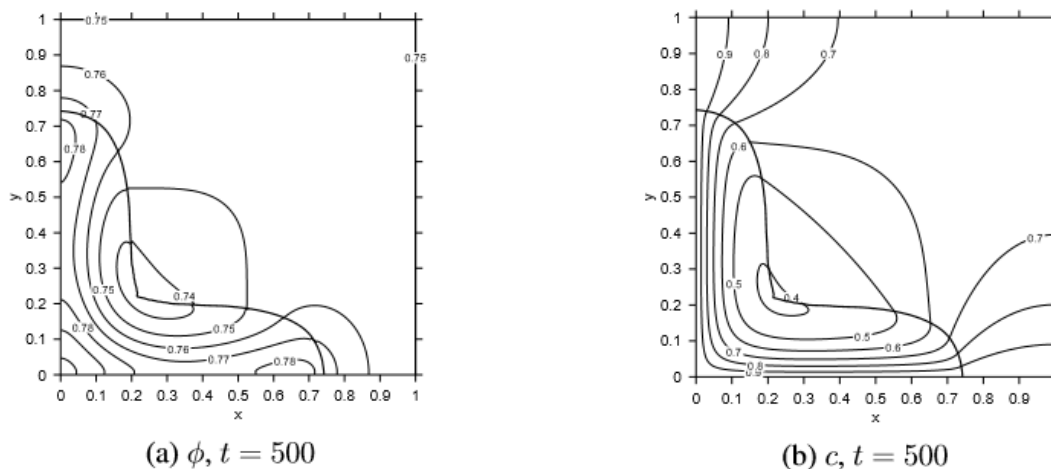


Рисунок 7 – Рост шнура около точки ветвления (сосуды на границах $\partial\Omega_{west}$ и $\partial\Omega_{south}$). Каждый из ростков ведет себя идентично одному шнуру.

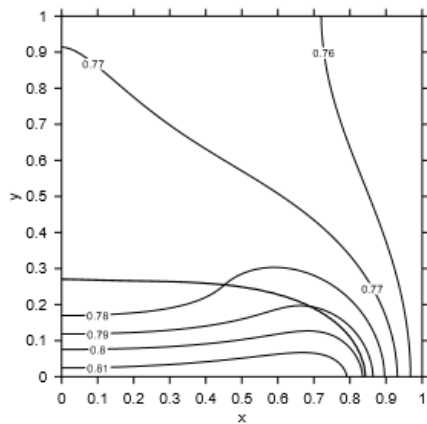
Это позволяет предположить, что обсуждаемый подход к моделированию может быть использован для описания расширения опухоли вдоль сосудистой сети.

Рост между параллельными сосудами

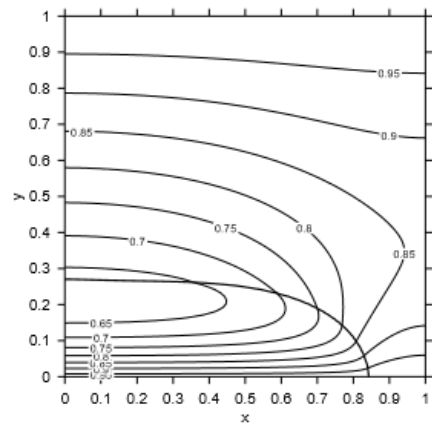
Несколько иные результаты наблюдаются при наличии двух «параллельных» сосудов, где первоначально опухоль имеет доступ только к одному из них. Цель такого моделирования - показать, распространяется ли опухоль на здоровые кровеносные сосуды по соседству.

Ситуацию моделируется таким образом: $\partial\Omega_{north}$, $\partial\Omega_{south}$ - сосудистые границы, $\partial\Omega_{west}$ - граница симметрии и $\partial\Omega_{east}$ - отдаленная граница. Начиная с тех же начальных условий, что и в первом моделировании, и с учетом одной и той же области (то есть расстояние между «сосудами» равно единице), было замечено, что расширение шнура почти такое же, как и в случае только одного сосуда (рис. 8с, d). В основном, шнур "не ощущает" отдаленный сосуд, если он достаточно далеко. Хотя расширение шнура происходит быстрее. Однако даже если расстояние между сосудами уменьшится до типичной ширины шнура, то шнур все равно будет расти вдоль того же сосуда, в котором он был первоначально. Кооперации на второй сосуд не происходит (рис. 8с, d).

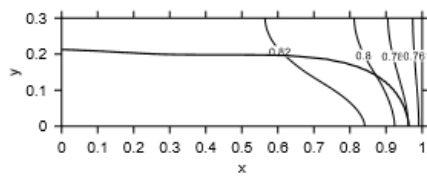
Рядом со вторым сосудом можно наблюдать сжатие ткани хозяина.



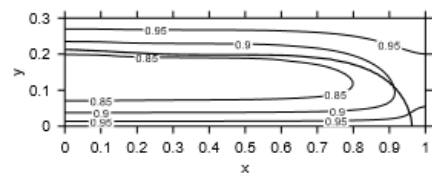
(a) $\phi, t = 500, \Omega = [0; 1] \times [0; 1]$



(b) $c, t = 500, \Omega = [0; 1] \times [0; 1]$



(c) $\phi, t = 600, \Omega = [0; 1] \times [0; 0.3]$



(d) $c, t = 600, \Omega = [0; 1] \times [0; 0.3]$

Рисунок 8 – Рост шнура между коллатеральными (параллельными) сосудами. Ткань хозяина снаружи сжимается и не позволяет кооптировать второй сосуд.

Именно эта ткань мешает распространяться опухоли на второй сосуд, поскольку все виды ткани остаются разделенными друг от друга в данной модели.

Концентрация кислорода в этой области относительно высока. Таким образом, даже если учитывается деградация тканей хозяина при длительном гипоксическом состоянии, то это не поможет опухоли попасть во второй сосуд.

Таким образом, предполагается, что для наблюдения за сгущением отдаленных сосудов опухолью модель должна быть расширена, чтобы учесть:

- либо опухолевую токсичность, которая разрушает ткани хозяина,
- или способность клеток разных тканей смешиваться друг с другом.

Без таких механизмов модель не может объяснить переход от формы одного шнура к множеству параллельных шнуров, изученных в [9], [10].

Влияние взаимодействия опухоли и матрицы на развитие шнура

Рассматривается рост шнура (опухоли) вдоль сосуда с неактивной тканью хозяина. В этом случае можно заметить, что длина шнура (размер по оси X) увеличивается почти линейно, а ширина практически постоянна (рис. 9). Таким образом, можно ввести скорость расширения шнура, как скорость его вершины.

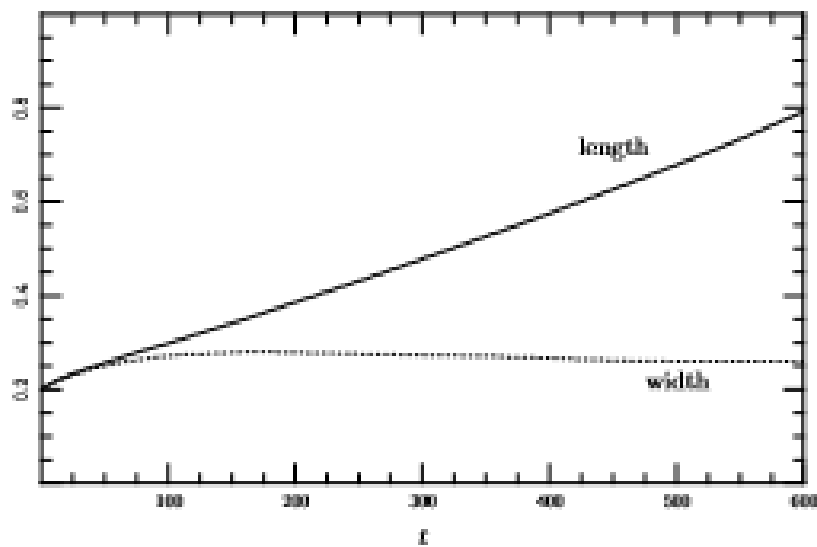


Рисунок 9 – Размер шнура. Длина растет почти линейно.

Серия расчетов с различными значениями μ выявила, что скорость расширения сильно зависит от подвижности клеточной фазы μ (рис. 10а).

На самом деле μ обратно пропорциональна силам трения между клетками и матрицей. Чем больше μ , тем быстрее происходит ослабление ткани. Однако зависимость скорости от μ не монотонна.

При меньших значениях μ скорость увеличивается с ростом μ до определенного порогового значения (в нашем случае $\mu \approx 0.1$). Дальнейшее увеличение μ приводит к замедлению расширения, пока оно не прекратится почти полностью (при $\mu > 0.2$).

Таким образом, шнур не может расширяться, если его взаимодействие с матрицей очень слабое (высокое μ), но слишком большие силы сцепления (низкое μ) также могут сдерживать расширение.

Это обоснование частично подтверждается рисунком 10b, где показан максимум плотности упаковки клеток для различных μ . Можно видеть, что чем больше μ , тем меньше $\max(\phi)$, значит плотности ϕ более плавные, а среднее значение $\nabla\phi$ меньше, поэтому сила, расширяющая шнур, уменьшается.

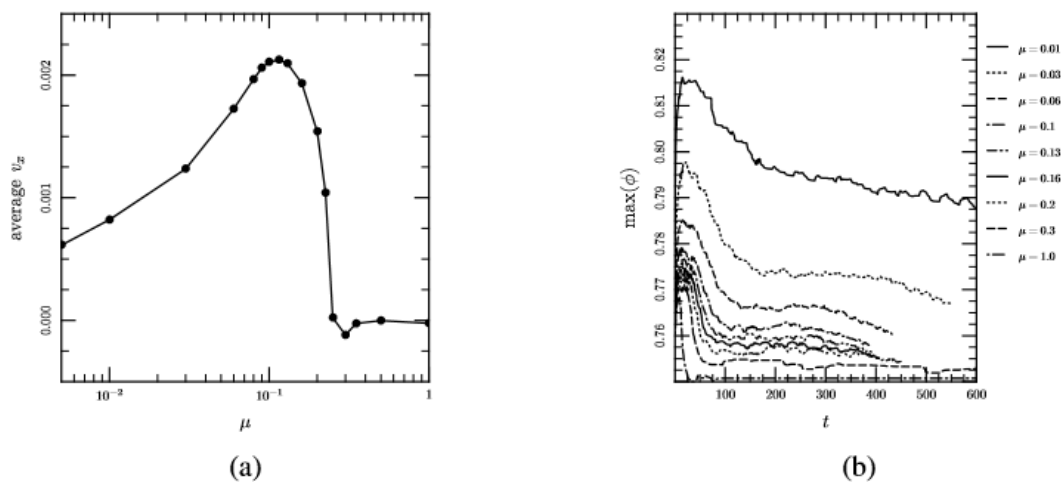


Рисунок 10 – Влияние взаимодействия "опухоль-матрица" на движение шнура. Более высокое μ означает меньшее трение между клетками и матрицей и более быстрое ослабление ткани. (а) средняя скорость опухоли вдоль оси x . (б) максимальная плотность упаковки клеток различного размера (моделирование было прекращено, когда шнур достиг отдаленной границы).

4. Модели опухолей в конкретных онкологических заболеваниях

В таблице 1 перечислены наиболее распространенные виды рака в США.

Cancer type	New cases	Deaths
lung	223,000	157,000
colorectal	103,000	51,000
breast	207,000	40,000
prostate	218,000	32,000
pancreatic	43,000	39,000
leukemia	43,000	25,000
non-hodgkin lymphoma	66,000	20,000
liver	24,000	19,000
bladder	71,000	15,000
kidney	58,000	13,000
glioma	22,000	13,000
melanoma	68,000	9,000

Таблица 1 – Новые случаи и смертность в США от онкологических заболеваний за 2010 год.

В ней имеется большой разброс данных в новых случаях и смертности среди различных видов рака. Например, отношение ежегодных смертей к ежегодным новым случаям рака поджелудочной железы составляет 90%, у глиомы - 59%, а для рака предстательной железы - только 15%. Это означает, что у каждого заболевания есть свои специфические особенности.

4.1 Рак молочной железы (начальная стадия)

Существует множество математических моделей рака молочной железы, в основном по протоковой карциноме (DCIS). Это болезнь, при которой раковые клетки выходят из молочной железы и мигрируют в стромы [17], [116], [117], [118]. Поскольку раннее выявление болезни является решающим фактором успешного лечения, в работе будет рассмотрено только начальное распространение раковых клеток. Один из подходов представлен в статье [119], в которой разработана математическая

модель лечения рака комбинированной терапией, с помощью протеинов, регулирующих онкогены, и ингибиторов контрольных точек.

Хорошо известно, что опухоль и ее микроокружение (строма) взаимодействуют друг с другом и что это взаимодействие играет важную роль в образовании, росте и метастазировании опухоли. Это взаимодействие состоит из сложных отношений между опухолевыми клетками, стромальными клетками (фибробласты), эпителиальными клетками и иммунными клетками, сосудистой системой, внеклеточным матриксом и цитокинами, которые производят клетки. Понимание этих отношений может привести к новым терапевтическим подходам к исследованию онкологических заболеваний.

Рассмотрим взаимодействие между опухолевыми эпителиальными клетками (TECs) и фибробластами в микроокружении в лабораторных условиях. Известно, что риск рака молочной железы связан с повышенным уровнем фактора эпидермального роста (EGF) и фактора роста опухоли- β (TGF- β). Фактор роста TGF- β секретируется клетками TECs, тогда как EGF продуцируется фибробластами. Также известно, что TGF- β вызывает трансформацию фибробластов в миофибробласты, что увеличивает их секрецию EGF. Следующий сигнальный каскад



является автокаталитическим, и данная ситуация соответствует ранней стадии опухоли молочной железы, такой как DCIS. В [120] была разработана математическая модель, которая описывает эксперименты, сделанные в трансвелле. Результаты экспериментов показаны на рис. 11.

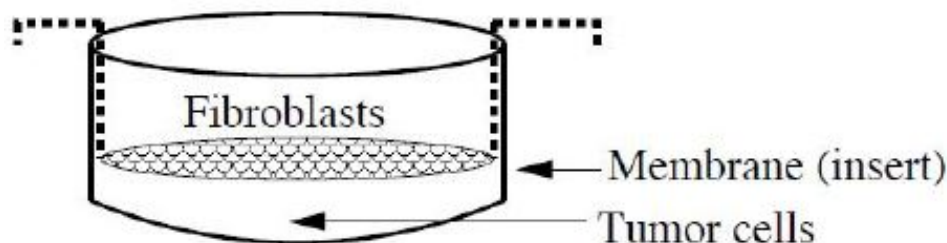


Рисунок 11 – Структура трансвелла.

Основные выводы [120] заключаются в том, что: (i) фибробласты усиливают пролиферацию клеток рака молочной железы, (ii) популяция

ТЕС чувствительна к проницаемости мембраны и скорости трансформации от фибробластов к миофибробластам, (iii) взаимодействие между ТЕС и фибробластами способствует не только пролиферация ТЕС, но также пролиферация фибробластов/миофибробластов и преобразование фибробластов до миофибробластов. Модель хорошо совпала с экспериментальными результатами, которые представлены в [120].

В [121] и [122] была разработана математическая модель для более подробного определения влияния ЕСМ на миграцию опухолевых клеток. Экспериментальная установка – камера Бойдена, показана на рисунке 12; упрощенная схема представлена на рисунке 13.

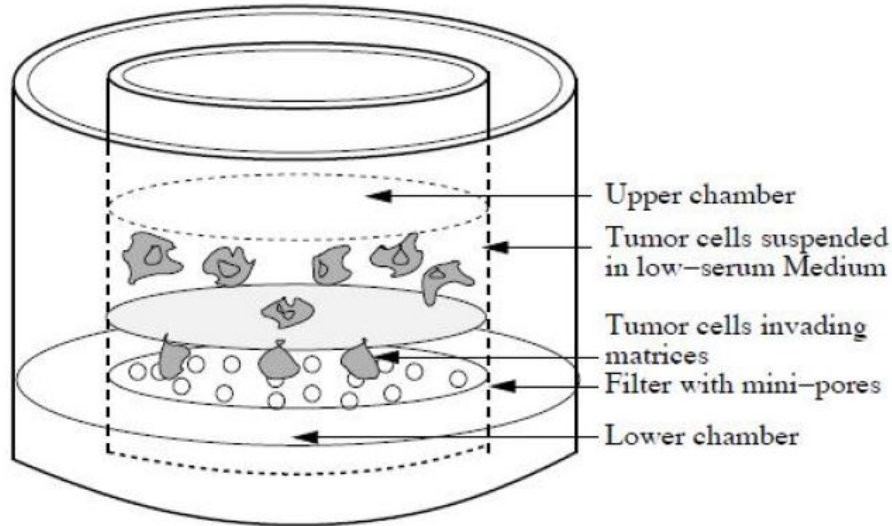


Рисунок 12 – Иллюстрация анализа инвазии в камере Бойдена, которая имитирует инвазию опухоли in vivo (на живом организме)

Основные уравнения:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \nabla \cdot (D_n \nabla n) - \nabla \cdot \left(\underbrace{\chi_n n \frac{\nabla E}{\sqrt{1 + (|\nabla E|/\lambda_E)^2}}}_{\text{хемотаксис}} + \underbrace{\chi_n^1 I_s n \frac{\nabla \rho}{\sqrt{1 + (|\nabla \rho|/\lambda_\rho)^2}}}_{\text{гаптотаксис}} \right) + \underbrace{a_{11} \frac{E^4}{k_E^4 + E^4} n \left(1 - \frac{n}{n_* - a_{12} \rho I_s} \right)}_{\text{пролиферация}} \text{ в } \Omega_+, \quad (64)$$

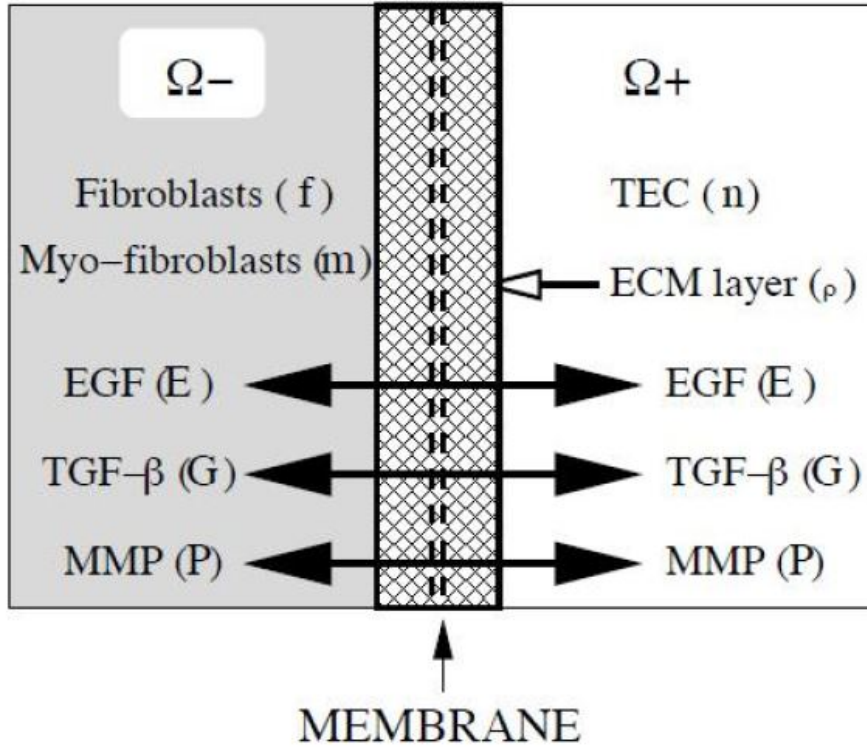


Рисунок 13 – Схема системы анализа инвазии: EGF (E), TGF- β (G) и MMP (P) могут пересекать полупроницаемую мембрану, но клетки (TEC (n), фибробласты (f), миофибробласты (m)) не могут пересекать её. Первоначально TECs находятся в области Ω_+ , а фибробласты и миофибробласты размещены в области Ω_- . Слой ECM с плотностью ρ окружает полупроницаемую мембрану (фильтр).

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \nabla \cdot (D_f \nabla f) - \underbrace{a_{21} G f}_{f \rightarrow m} + \underbrace{a_{22} f}_{\text{пролиферация}} \quad \text{в } \Omega_-, \quad (65)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial m}{\partial t} = & \nabla \cdot (D_m \nabla m) - \underbrace{\nabla \cdot \left(\chi_m m \frac{\nabla G}{\sqrt{1 + (|\nabla G|/\lambda_G)^2}} \right)}_{\text{хемотаксис}} + \\ & + \underbrace{a_{21} G f}_{f \rightarrow m} + \underbrace{a_{31} m}_{\text{пролиферация}} \quad \text{в } \Omega_-, \end{aligned} \quad (66)$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = - \underbrace{a_{41} P n}_{\text{разрушение}} + \underbrace{(a_{42} f + a_{43} m)}_{\text{восстановление}} \left(1 - \frac{\rho}{\rho_*} \right) \quad \text{в } S, \quad (67)$$

$$\frac{\partial E}{\partial t} = \nabla \cdot (D_E \nabla E) + \underbrace{I_{\Omega_-} (a_{51} f + a_{52} m)}_{\text{выработка}} - \underbrace{a_{53} E}_{\text{распад}} \text{ в } \Omega_*, \quad (68)$$

$$\frac{\partial G}{\partial t} = \nabla \cdot (D_G \nabla G) + \underbrace{a_{61} I_{\Omega_+} n}_{\text{выработка}} - \underbrace{a_{62} G}_{\text{распад}} \text{ в } \Omega_*, \quad (69)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \nabla \cdot (D_P \nabla P) + \underbrace{a_{71} I_{\Omega_-} m}_{\text{выработка}} - \underbrace{a_{72} P}_{\text{распад}} \text{ в } \Omega_*, \quad (70)$$

где I_S - характеристическая функция от S , в которой плотность ЕСМ ρ положительна. Во всех уравнениях $t > 0$. Цитокины в уравнениях (64) - (70) подвергаются диффузии, выработке и распаду. Для более подробной информации, включая граничные условия и определение параметров, см. [122].

Несколько выводов из модели:

(i) Гаптотаксис увеличивает количество миофибробластов, секретируемых ММР, и миграцию опухолевых клеток

(ii) В зависимости от начальной концентрации ЕСМ ρ_0 , общая популяция ТЕС показывает следующее поведение: она увеличивается с ρ_0 до тех пор, пока $\rho < \bar{\rho}_0$ ($\bar{\rho}_0 = 6 \times 10^{-4}$), и уменьшается с ρ_0 , когда $\rho > \bar{\rho}_0$. Такое поведение наблюдалось в экспериментах [123], [124].

В особом случае, когда размер пор достаточно велик и мембрана проницаема для клеток, из модели были сделаны следующие дополнительные выводы:

(iii) Увеличение проницаемости мембраны γ_0 приведет к увеличению популяции ТЕС; это естественный вывод из того, что клетки могут легче мигрировать через фильтр.

(iv) При увеличении толщины ЕСМ слоя μ общая популяция ТЕС уменьшается до тех пор, пока $\mu < \mu_0$ ($\mu_0 = 0.3$), а затем увеличивается при $\mu > \mu_0$. Это может быть объяснено "конкуренцией за пространство", которая происходит на уровне слоя ЕСМ. Однако, этот вывод должен быть подтвержден экспериментами.

4.2 Колоректальный рак (рак кишечника)

Когда несколько мутировавших генов вызывают начало конкретного вида злокачественной опухоли, то этот процесс можно смоделировать с

помощью многомасштабной модели, описанной в разделе 2.3 Такая ситуация возникает при колоректальном раке с мутациями пяти генов: APC, RAS, TGF- β , SMAD и p53 (см. [88], [89]). Первые четыре мутации влияют на решение клеток в первой контрольной точке R_1 ; мутация в p53 может привести к тому, что непоправимо поврежденная клетка в R_1 или в R_2 не будет совершать апоптоз.

Гипоксия обнаруживается сетью, которая содержит в себе гены TGF- β и SMAD. Когда эти гены мутируют, клетка становится нечувствительной к гипоксии, то есть к аномально низким уровням кислорода. Сигнал перенаселения воспринимается геном APC. Если APC мутирован, клетка может решить перейти непосредственно от фазы G_1 к S , даже если микросреда переполнена клетками.

Используем модель, описанную в разделе 2.3, чтобы теоретически ответить на следующие вопросы:

(i) Если мутации происходят только в генах TGF- β и SMAD, то приведет ли это к онкологическому заболеванию?

(ii) Если мутация происходит также в гене APC, то это приведет к онкологическому заболеванию?

Если мутируют только гены TGF- β и SMAD, то принимаем функцию K в (28) как независимую от концентрации кислорода w , что в итоге дает

$$K = K(Q(x, t), \gamma_1), \quad (71)$$

где $\gamma_1 = APC$ на нормальном/здоровом уровне. Если мутирован ген APC, то

$$K(Q(x, t)) = const = \beta. \quad (72)$$

В случае (71), функция $K(Q, \gamma_1)$ рассматривается как функция управления переменной Q . Цель этого контроля - сохранить объем ткани в пределах гомеостатических границ для того, чтобы опухоль оставалась доброкачественной.

Для математического решения вопросов, связанных с (71), (72), предполагается, что опухоль радиально симметрична, и ее радиус обозначается через $R(t)$. Вышеуказанные вопросы можно переформулировать следующим образом:

Каково поведение $R(t)$ в случае:

- (i) $K(Q) = const = \beta$, то есть клетки не реагируют на перенаселение;
- (ii) $K(Q, \gamma_1)$ - "очень хорошая" функция управления в переменной Q .

Следующие результаты были доказаны в [125]:

(i') Предполагается, что

$$1 < (1 - \mu_1)(1 - \mu_2)e^{\lambda(A_1+A_2+A_3)} < e^{\lambda_0 A_0}, \quad (73)$$

где $\lambda_i(w) = \lambda$, если $1 \leq i \leq 3$. Величина $e^{\lambda(A_1+A_2+A_3)}$ представляет собой рост клеток в фазах G_1, G_2, G_3 , и первое неравенство в (73) означает, что, несмотря на апоптоз, опухоль растет, если игнорировать время, которое клетки проводят в фазе покоя. Второе неравенство означает, что если увеличить время, которое клетки проводят в фазе покоя G_0 , то опухоль уменьшается в размерах. Таким образом, решение клеток в контрольной точке R_1 является решающим: оно определяет, будет ли опухоль расти или уменьшаться. Если β мало, то скорость перехода клеток в фазу покоя мала и, следовательно, опухоль будет расти, тогда как, если β велика, опухоль будет уменьшаться. Действительно, существует положительное число β^* , $\beta^* < 1 - \mu_1$ такое, что если $\beta < \beta^*$, то $R(t) \rightarrow \infty$ при $t \rightarrow \infty$, тогда как если $\beta^* < \beta < 1 - \mu_1$, то $R(t) \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$.

Условие $R(t) \rightarrow \infty$ при $t \rightarrow \infty$ интерпретируется как возникновение рака.

(ii') В случае (ii) было доказано, что существуют контроллеры $K(Q, \gamma_1)$ такие, что

$$c \leq R(t) \leq C \quad \forall t > 0,$$

где c, C - положительные константы. Это означает, что сферическая опухоль остается в пределах гомеостатических границ. Численное моделирование показывает, что фактически радиус $R(t)$ можно сделать таким, чтобы он оставался очень близким к фиксированному радиусу $R(\infty)$.

Случай (ii) означает, что если мутируют только гены TGF- β и SMAD, то опухоль остается доброкачественной.

Поверхностный эпителий, который ограничивает просвет кишечника, имеет форму, схематически показанную на рисунке 14.

Эпителиальные клетки в верхней части крипты находятся в среде интенсивных химических реакций и имеют срок жизни всего несколько дней. Они постоянно заменяются новыми клетками, которые производят стволовые клетки, находящиеся на дне крипты. Поэтому механистическая модель колоректального рака должна учитывать пространственную геометрию эпителия. В обзорной статье van Leeuwen и др. [126] описаны различные модели колоректального рака; некоторые из этих моделей

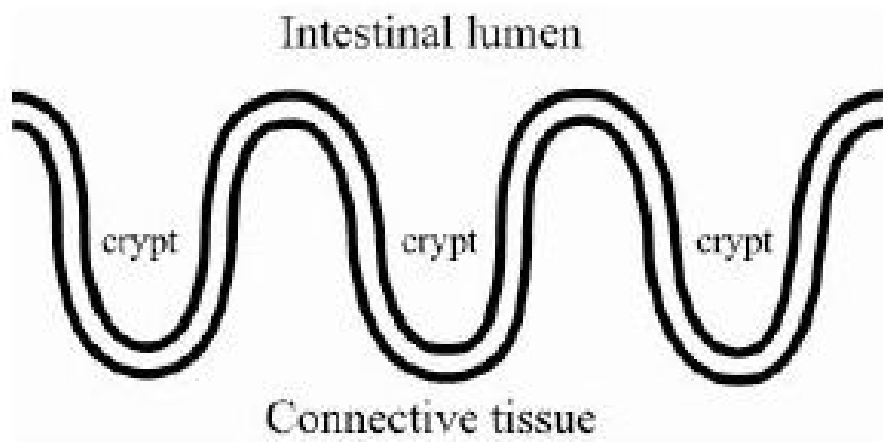


Рисунок 14 – Форма здоровой толстой кишки.

являются компартментальными или основанными на решетке, в то время как другие рассматривают стохастическое метилирование или генетические мутации. Математические модели раннего выявления и лечения колоректального рака были введены в [127]. Генетическая нестабильность при колоректальном раке обсуждалась в [128].

4.3 Глиома

Глиомы характеризуются своей способностью к инвазии в окружающие нормальные ткани мозга, что приводит к неизбежному рецидиву опухоли после операции. Пациенты с диагностированной глиобластомой, самой распространенной и наиболее агрессивной из опухолей мозга, имеют среднюю выживаемость приблизительно один год с момента постановки диагноза. Для улучшения результатов лечения пациентов необходимы новые терапевтические подходы, направленные на клетки глиомы. На миграцию клеток глиомы в головном мозге влияет несколько факторов. Миграция может стимулироваться внеклеточным матриксом (ЕСМ) в процессе, называемом гаптотаксической миграцией. Гаптотаксис включается через уже существующие компоненты мозга, но на него также сильно влияет способность самих клеток глиомы изменять окружающий ЕСМ.

У пациентов клетки глиомы обычно следуют вдоль путей белого вещества и базальной пластинки кровеносных сосудов головного мозга. Это

говорит о том, что миграция клеток глиомы может зависеть от конкретных субстратов и структур мозга. Действительно, существует множество публикаций, основанных на модели диффузии опухолевых клеток в неоднородных средах для прогнозирования инвазии клетки глиомы в головном мозге пациентов [129], [130], [131]. Модель, состоящая из системы уравнений в частных производных, была разработана Eikenberry и др. [132].

Опишем математическую модель, введенную Kim и др. [133] для клеток глиомы *in vitro* (в пробирке) вне сферического ядра, которые способны воспроизводить структуру миграции, разброса и ветвления, наблюдаемые в экспериментах. Модель содержит ММР и концентрацию питательных веществ, а также учитывает эффекты хемотаксиса, гаптотаксиса и межклеточной адгезии.

Положим: n – плотность клеток глиомы, ρ – концентрация ЕСМ, P – концентрация ММР, G – концентрация питательных веществ.

Область миграции представляет собой оболочку $\Omega = \{R_0 < r < R_1\}$, окружающая сферическую опухоль фиксированного радиуса R_0 . В Ω_t справедливы следующие уравнения:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} = & \underbrace{D_n \Delta n}_{\text{дисперсия}} - \underbrace{\nabla \left(\chi_n \frac{n \nabla G}{\sqrt{1 + \lambda_G |\nabla G|^2}} \right)}_{\text{хемотаксис}} - \\ & - \underbrace{\nabla \left(\chi_n^1 \frac{n \nabla \rho}{\sqrt{1 + \lambda_\rho |\nabla \rho|^2}} \right)}_{\text{гаптотаксис}} - \underbrace{\nabla(nK(n))}_{\text{самослипание}} + \\ & + \underbrace{\lambda_{11} n}_{\text{пролиферация}} + \underbrace{S}_{\text{разброс}}, \end{aligned} \quad (74)$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = - \underbrace{\lambda_{21} P \rho}_{\text{разрушение}} + \underbrace{\lambda_{22} \rho \left(1 - \frac{\rho}{\rho_0} \right)}_{\text{восстановление}}, \quad (75)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \underbrace{D_P \Delta P}_{\text{диффузия}} + \underbrace{\lambda_{31} n}_{\text{производство клеток}} - \underbrace{\lambda_{32} P}_{\text{распад}}, \quad (76)$$

$$\frac{\partial G}{\partial t} = \underbrace{D_G \Delta G}_{\text{диффузия}} - \underbrace{\lambda_{41} n \frac{G}{G + k_G}}_{\text{потребление}}. \quad (77)$$

Здесь $n(x, t)K(n(x, t))$ - сила сцепления, действующая на $n(x, t)$, где

$$K(n(x, t)) = \frac{2}{|B_\delta(x)|} \int_{B_\delta(x)} \lambda_a f(n(y, t)) \vec{S}_x(y) dy,$$

$$\vec{S}_x(y) = \frac{y - x}{|y - x|}, \quad f(n) = k_s \frac{n}{n_0 + n},$$

и $k_s, n_0, \lambda_a, \eta$ - параметры [134], [135].

Функция разброса S является уникальной для глиомы. Она описывает, как раковые клетки выбрасываются случайным образом с поверхности опухоли. Во втором случае это выражается численно путем введения случайных новых раковых клеток с плотностью, равной плотности опухолевых клеток на краю сферической опухоли $r = R_0$. Это происходит в небольших областях $\{(r, \theta); R_0 < r < R_0 + \epsilon, \theta_{i-1} < \theta < \theta_i\}$ (ϵ малый параметр) в момент времени $t_{i-1} < t < t_i$.

Численная модель показывает, что экспериментально наблюдаемые закономерности могут быть получены путем варьирования трех параметров: хемотаксической чувствительности χ_n , гаптотаксического коэффициента χ_n^1 и параметра силы сцепления λ_a . Модель была использована в [133] для разработки биологически проверяемых гипотез о замедлении миграции клеток глиомы.

Достижения в области вирусологии и биологии опухолей позволили создать онколитические вирусы (OV), которые выборочно реплицируются в опухолевых клетках. Потомство OV распространяется по всей опухоли, лизируя опухолевые клетки, но не повреждая нормальные клетки. Фазы I и II клинических исследований показали, что терапия OV безопасна при некоторых видах рака, но с ограниченной эффективностью [136], [137], [138].

Стандартное лечение пациентов с глиомой - это операция с последующей лучевой терапией. Но в настоящее время продолжают эксперименты с терапией OV, в которых часть клеток глиомы внедряется в мозг мыши [136]. Появляется все больше доказательств того, что ограниченная эффективность OV терапии обусловлена реакцией "хозяина" на активную вирусную инфекцию: врожденная иммунная система уничтожает раковые клетки, зараженные вирусом, тем самым уменьшая количество свободного вируса и эффективность OV терапии.

Для того, чтобы заблокировать этот непродуктивный эффект иммунной системы, были проведены эксперименты, в которых иммуносупрессор циклофосфамид вводили в глиому. Было показано, что это замедлило рост опухоли.

Подобная математическая модель (опирающаяся на результаты [139], [140], [141]) была представлена в [142]. Она использует следующие переменные: x — концентрация раковых клеток, y — концентрация инфицированных (зараженных) раковых клеток, n — концентрация мертвых клеток, v — концентрация свободных вирусов (тех, которые не содержатся в раковых клетках). z — концентрация иммунных клеток, которые атакуют инфицированные опухолевые клетки.

Предполагается, что опухоль радиально симметрична и через $u(r, t)$ обозначена радиальная скорость, $u(0, t) = 0$. Тогда при сохранении концентрации в области опухоли $r < R(t)$ выполняются следующие уравнения:

$$\frac{\partial x}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 ux) = \lambda x - \beta xv, \quad (78)$$

$$\frac{\partial y}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 uy) = \beta xv - ky z - \delta y, \quad (79)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 un) = ky z - \omega z^2 - \mu n, \quad (80)$$

$$\frac{\partial z}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 uz) = sy z - \omega z^2 - P(t), \quad (81)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} - D \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial v}{\partial r} \right) = b \delta y - k_0 v z - \gamma v. \quad (82)$$

Здесь λ — коэффициент пролиферации опухолевых клеток, β — коэффициент заражения, δ — коэффициент лизиса инфицированных клеток, μ — коэффициент удаления мертвых клеток, D — коэффициент дисперсии вирусов, b — размер разрыва инфицированных клеток, γ — коэффициент очищения вируса, k — коэффициент иммунных убийств, k_0 — коэффициент поглощения вирусов, s — коэффициент стимуляции инфицированных клеток, ω — коэффициент очищения иммунных клеток, $P(t)$ — концентрация циклофосфамида.

Некоторые параметры модели были оценены из литературы, а другие получены путем подгонки по экспериментальным данным из [136].

Модель предсказывает, что если размер разрыва b больше 100, тогда радиус раковой опухоли будет уменьшаться. Для меньших значений b (например, $b = 50$) радиус увеличивается. Вышеприведенная математическая модель не учитывает побочные эффекты подавления иммунитета. Она также не учитывает ограничения на распространение вирусов, вызванных молекулами клеточной адгезии в ЕСМ.

4.4 Рак предстательной железы

Предстательная железа является вспомогательной половой железой в мужской репродуктивной системе. Её эмбриологическое развитие, рост и функционирование зависят от основного мужского андрогена, который называется тестостероном, вырабатываемый в тестикулах. Этиология и прогрессирование карциномы, возникающая в предстательной железе, сильно зависит от наличия тестостерона. При попадании в клетку предстательной железы тестостерон ферментативно превращается в дигидротестостерон (ДНТ) с помощью фермента 5α -редуктазы. Несмотря на то, что тестостерон и ДНТ связываются и активируют рецептор андрогена (AR), ДНТ обладает большей связностью и образует более стабильный комплекс с AR, чем тестостерон. При связывании комплекс андроген-AR фосфорилируется и димеризуется с последующей транслокацией в ядро клетки, где специфическое связывание с ДНК вызывает транскрипционную активность генов, связанных с ростом, выживанием и пролиферацией.

Большинство пациентов, у которых был диагностирован рак предстательной железы, излечиваются хирургическим путем или лучевой терапией. Тем не менее, для пациентов, у которых уже начался процесс метастазирования или развивается рецидив после местной терапии, обычно необходима дополнительная терапия, направленная на системное лечение. Эта терапия основана на лекарствах, которые действуют по разным механизмам; (i) ингибирование выработки тестостерона в тестикулах путем подавления регуляции выработки гонадотропин-рилизинг-гормона гипофизом, (ii) блокирование способности тестостерона связывать рецептор андрогена и (iii) введения ингибирования фермента 5α -редуктазы, ответственного за превращение тестостерона в дигидротестостерон.

Но несмотря на поддержание кастрационного уровня тестостерона и ингибирование активности AR, со временем у раковых клеток (CaP) раз-

вивается резистентность, которая обычно впервые наблюдается клинически как повышение уровня простатического-специфического антигена (PSA), после обнаружения которого следует прогрессирующее заболевание. Скорость развития резистентности неоднородна и может наблюдаться в течение нескольких месяцев, в среднем около двух лет. В настоящее время клинические исследователи изучают роль прерывистой, в отличие от непрерывной антиандрогенной, терапии с целью продления качества жизни и, возможно, терапевтического преимущества в продлении чувствительности заболевания к фармакологическому вмешательству. Прерывистое лечение достигается путем прекращения антиандрогенной терапии после достижения клинической цели или снижения уровня PSA. Затем возобновляется прогрессирование заболевания и рост порога PSA после определенного периода времени. Этот процесс будет продолжаться циклично, пока не развивается резистентность и болезнь требует других вмешательств.

Существует несколько математических моделей динамики сыворотки в здоровой предстательной железе, роста клеток CaP, связанные с тестостероном, динамики DHT и AR [143], [144], и моделей, которые включают взаимодействие между раковыми клетками и мутированными раковыми клетками [145], [146], [147].

Более полная модель была разработана Н. Jain и др. [148]. Она состоит из динамической системы для следующих переменных: T_2 — концентрация тестостерона в сыворотке (в нМ), P — концентрация PSA в ткани (в нг/мл), P_s — концентрация PSA в сыворотке (в нг/мл), E — нормальная концентрация эпителиальных клеток предстательной железы, (количество клеток (в миллионах)), N — концентрация андроген-зависимых раковых клеток, (количество клеток (в миллионах)), M — концентрация кастраторезистентных раковых клеток, (количество клеток (в миллионах)), T_i — концентрация тестостерона в клетках типа i , $i = E, N, M$ (в нМ), r_i^0 — уровень экспрессии конститутивного свободного андрогенного рецептора в клетках типа i (в нмоль на миллион клеток), R_i — концентрация свободных андрогеновых рецепторов в клетках типа i (в нМ), D_i — концентрация DHT в клетках типа i (в нМ), A_i — концентрация DHT-активированных рецепторов андрогена в клетках типа i (в нМ), A_{it} — концентрация тестостерон-активированного рецептора андрогена в клетках типа i (в нМ).

Дифференциальные уравнения для этих величин основаны на следующей схеме. Тестостерон синтезируется тестикулами и попадает в кровоток. Затем он попадает в предстательную железу и захватывается эпителиальными клетками предстательной железы (E), андроген-зависимыми раковыми клетками (N) и кастраторезистентными раковыми клетками (M). Внутри клеток он преобразуется в ДНТ под действием 5α -редуктазы. Как тестостерон, так и ДНТ в дальнейшем активируют рецепторы андрогена, что приводит к сигнальной модуляции пролиферации и выживаемости клеток вместе с высвобождением PSA в ткань, откуда он поступает в кровоток. Внутриклеточный сигнальный путь для E клеток аналогичен N клеткам. Факторы роста, экспрессируемые стромальными клетками в ответ на передачу сигналов тестостерона, такие как VEGF и TGF- β , так же могут способствовать пролиферации и выживанию эпителиальных клеток. Модель включает в себя мутации, приводящие к кастрат-резистентности, и действия трех типов лекарств, упомянутых выше. Уравнения, регулирующие скорость изменения тканевого PSA и сывороточного PSA, имеют следующий вид

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} = & -\alpha_P P E_{frac} - \gamma_P P \frac{(N+M)^2}{K_P + N + M} - \\ & - \lambda_P P + \sum_{i=E,N,M} \beta_{P_i} (A_i + A_{it} + p_i) i, \end{aligned} \quad (83)$$

$$\frac{dP_S}{dt} = \alpha_P P E_{frac} - \gamma_P P \frac{(N+M)^2}{K_P + N + M} - \lambda_{P_S} P_S, \quad (84)$$

где E_{frac} – доля эпителиальных и раковых клеток (CaP) в предстательной железе, а все остальные параметры являются постоянными.

Параметры, введенные в динамическую систему Jain и др. [148], можно разделить на две группы: (i) параметры, значения которых были определены либо непосредственно из экспериментальной литературы, либо путем подбора данных, и (ii) персонализированные параметры. Персонализированные параметры – это скорость приобретения новых мутаций, придающие устойчивость к андрогенам, то есть конкурентное преимущество чувствительных к гормонам клеток по сравнению с резистентными (нечувствительными) клетками, и общая чувствительность к андрогенной депривации. Эти параметры у каждого пациента различны и они отражают глубокую разнородность заболевания. Соотнесение

историй болезни с персонализированными параметрами может предложить новые подходы для персонализированного прогресса при различных стратегиях планирования терапии, что подчеркивает потенциал модели как превращения в ценный инструмент, чтобы помочь клиницистам в выборе лечения.

Заключение

В учебном пособии были описаны некоторые общие черты раковых опухолей и математических моделей нескольких конкретных видов рака, каждый из которых имеет свой набор специфических особенностей. Чтобы математическая модель была полезной для биологов, она должна прежде всего предсказывать результаты, которые согласуются с имеющимися данными. Но также она должна пойти дальше и предлагать гипотезы, которые поддаются биологической проверке. Конечно, не все математические модели удовлетворяют одному или обоим требованиям; этого следует ожидать, особенно когда биологический процесс очень сложен, как это часто бывает в случае развития рака. До сих пор существует множество проблем в моделировании различных видов рака. В случае рака легких, который является главной причиной смерти среди всех форм рака, пока единственными исследованиями являются статистические модели, которые информируют о влиянии курения на возникновение заболевания, а на снижение смертности влияет ранняя диагностика.

В настоящем пособии рассмотрены конкретные виды раковых опухолей, а также модель роста опухоли вдоль кровеносного сосуда.

Авторы выражают искреннюю признательность Шаповалу Андрею Ивановичу, доктору биологических наук, исполнительному директору Российско-американского противоракового центра, за замечания и конструктивное обсуждение работы.

Работа первых трех из соавторов выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ по теме "Современные методы гидродинамики для задач природопользования, индустриальных систем и полярной механики" (номер темы: FZMW-2020-0008). Работа третьего соавтора выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ №19-11-00069.

Библиографический список

1. Friedman A. Cancer as Multifaceted Disease // Math. Model. Nat. Phenom., 2012 7 1, DOI:10.1051/mmnp/20127102.
2. Andreef M., Goodrich D., Pardee A.B. Cancer Medicine 6 / editors, Donald W. Kufe ... [et al.], chapter Cell proliferation and differentiation. 2003.
3. Minchinton A.I., Tannock I.F. Drug penetration in solid tumours // Nature Reviews Cancer, 2006 6, DOI:10.1038/nrc1893
4. Tannock I.F. The relation between cell proliferation and the vascular system in a transplanted mouse mammary tumour // Br. J. Cancer, 1968 22, DOI:10.1038/bjc.1968.34
5. Hirst G., Denekamp J. Tumour cell proliferation in relation to the vasculature // Cell Tissue Kinet., 1979 12, DOI:10.1111/j.1365-2184.1979.tb00111.x.
6. Moore J.V., Hasleton P.S., Buckley C.H. Tumour cords in 52 human bronchial and cervical squamous cell carcinomas: Inferences for their cellular kinetics and radiobiology // Br. J. Cancer, 1985 51, DOI:10.1038/bjc.1985.55.
7. Bertuzzi A., Gandolfi A. Cell kinetics in a tumor cord // J.Theor.Biol., 2000 204, DOI:10.1006/jtbi.2000.1079 .
8. Bertuzzi A., Fasano A., Gandolfi A., Marangi D. Cell kinetics in tumour cords studied by a model with variable cell cycle length // Math. Biosci., 2002 177–178, DOI:10.1016/s0025-5564(01)00114-6.
9. Bertuzzi A., Fasano A., Gandolfi A. A free boundary problem with unilateral constraints describing the evolution of a tumor cord under the

- influence of cell killing agents // *SIAM J. Math. Anal.*, 2004 36 , No. 3, DOI:10.1137/S003614002406060 .
10. Bertuzzi A., Fasano A., Gandolfi A. A mathematical model for tumor cords incorporating the flow of interstitial fluid // *Math. Models Methods Appl. Sci.*, 2005 15, No.11, DOI:10.1142/S0218202505000959 .
 11. Astanin S., Tosin A. Mathematical model of tumour cord growth along the source of nutrient // *Math. Model. Nat. Phenom.*, 2007 2 3, DOI:10.1051/mmnp:2007007.
 12. Araujo R.P., S. McElwain D.L. A mixture theory for the genesis of residual stresses in growing tissues. I. A general formulation // *SIAM J. Appl. Math.*, 2005 65 , DOI:10.1137/040607113.
 13. Araujo R.P., S. McElwain D.L. A mixture theory for the genesis of residual stresses in growing tissues. II. Solutions to the biphasic equations for a multicell spheroid // *SIAM J. Appl. Math.*, 2005 66, DOI:10.1137/040607125.
 14. Astanin S., Preziosi L. Mathematical modelling of the Warburg effect in tumour cords // *J. Theor. Biol.*, 2009 258, DOI:10.1016/j.jtbi.2009.01.034.
 15. Breward C.J.W., Byrne H.M., Lewis C.E. A multiphase model describing vascular tumour growth // *Bull. Math. Biol.*, 2003 65, DOI:10.1016/S0092-8240(03)00027-2.
 16. Chaplain M.A.J., Graziano L., Preziosi L. Mathematical modelling of the loss of tissue compression responsiveness and its role in solid tumour development // *Math. Med. Biol.*, 2006 23, DOI:10.1093/imammb/dql009.
 17. Franks S.J., King J.R. Interactions between a uniformly proliferating tumour and its surroundings: uniform material properties // *Math. Med. Biol.*, 2003 20, DOI:10.1093/imammb/20.1.47.
 18. Preziosi L., Tosin A. Multiphase modelling of tumour growth and extracellular matrix interaction: mathematical tools and applications // *J. Math. Biol.*, 2009 58, DOI:10.1007/s00285-008-0218-7.
 19. Cristini V., Li A., Lowengrub J.S., Wise S.M. Nonlinear simulations of solid tumor growth using a mixture model: invasion and branching // *J. Math. Biol.*, 2009 58 , DOI:10.1007/s00285-008-0215-x.

20. Wise S.M., Lowengrub J.S., Frieboes H.B., Cristini V. Three-dimensional multispecies nonlinear tumor growth – I. Model and numerical method // *J. Theor. Biol.*, 2008 253, DOI:10.1016/j.jtbi.2008.03.027.
21. Galle J., Loeffler M., Drasdo D. Modelling the effect of deregulated proliferation and apoptosis on the growth dynamics of epithelial cell populations in vitro // *Biophys. J.*, 2005 88, DOI:10.1529/biophysj.104.041459.
22. Hoehme S., Drasdo D. Biomechanical versus nutrient control: what determines the growth dynamics of mammalian cell populations // *An International Journal of Mathematical Demography*, 2010 17, DOI:10.1080/08898480.2010.491032.
23. Radszuweit M., Block M., Hengstler J.G., Schöll E., Drasdo D. Comparing the growth kinetics of cell populations in two and three dimensions // *Phys. Rev. E*, 2009 79, DOI:10.1007/978-1-4939-6506-9_22.
24. Ambrosi D., Mollica F. On the mechanics of a growing tumor // *Internat. J. Engrg. Sci.*, 2002 40, DOI:10.1016/S0020-7225(02)00014-9.
25. Ambrosi D., Mollica F. The role of stress in the growth of a multicell spheroid // *J. Math. Biol.*, 2004 48, DOI:10.1007/s00285-003-0238-2.
26. Ambrosi D., Preziosi L. Cell adhesion mechanisms and stress relaxation in the mechanics of tumours // *Biomech. Model. Mechanobiol.*, DOI:10.1007/s10237-008-0145-y.
27. Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J., Rejniak K.A. Single-cell-based models in biology and medicine // *Mathematical Medicine and Biology*, 2007, DOI:10.1093/imammb/dqn008.
28. Anderson A.R.A., Rejniak K.A., Gerlee P., Quaranta V. Modelling of cancer growth, evolution and invasion: bridging scales and models // *Math. Model. Nat. Phenom.*, 2007 2, DOI:10.1051/mmnp:2007001.
29. Gerlee P., Anderson A.R.A. A hybrid cellular automaton model of clonal evolution in cancer: The emergence of the glycolytic phenotype // *J. Theor. Biol.*, 2007 250, DOI:10.1016/j.jtbi.2007.10.038.

30. Gerlee P., Anderson A.R.A. An evolutionary hybrid cellular automaton model of solid tumour growth // *J. Theor. Biol.*, 2007 246, DOI:10.1016/j.jtbi.2007.01.027.
31. Rejniak K.A. A single-cell approach in modeling the dynamics of tumor microregions // *Math. Biosci. Eng.*, 2005 2, DOI:10.3934/mbe.2005.2.643.
32. Ramis-Conde I., Drasdo D., Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J. Modeling the influence of the E-cadherin- β -catenin pathway in cancer cell invasion: A multiscale approach // *Biophys. J.*, 2008 95, DOI:10.1529/biophysj.107.114678.
33. Rejniak K.A., Dillon R.H. A single cell-based model of the ductal tumour microarchitecture // *Comp. Math. Methods Med.*, 2007 8, DOI:10.1080/17486700701303143.
34. Jiang Y., Pjesivac-Grbovic J., Cantrell C., Freyer J.P. A multiscale model for avascular tumor growth // *Biophys. J.*, 2005 89, DOI:10.1529/biophysj.105.060640.
35. Doumic M. Analysis of a population model structured by the cells molecular content // *Math. Model. Nat. Phenom.*, 2007 2, DOI:10.1051/mmnp:2007006.
36. Ribba B., Colin T., Schnell S. A multiscale mathematical model of cancer, and its use in analyzing irradiation therapies // *Theor. Biol. Medical Model.*, 2006 3 7, DOI:10.1186/1742-4682-3-7.
37. Ribba B., Saut O., Colin T., Bresch D., Grenier E., Boissel J.P. A multiscale mathematical model of avascular tumor growth to investigate the therapeutic benefit of antiinvasive agents // *J. Theor. Biol.*, 2006 243, DOI:10.1016/j.jtbi.2006.07.013 .
38. Bertuzzi A., Fasano A., Gandolfi A., Sinisgalli C. ATP production and necrosis formation in a tumour spheroid model // *Math. Model. Nat. Phenom.*, 2007 2, DOI:10.1051/mmnp:2007002.
39. Venkatasubramanian R., Henson M.A., Forbes N.S. Incorporating energy metabolism into a growth model of multicellular tumor spheroids // *J. Theor. Biol.*, 2006 242, DOI:10.1016/j.jtbi.2006.03.011.

40. Preziosi L., Ambrosi D., Verdier C. An elasto-visco-plastic model of cell aggregates // *Journal of Theoretical Biology*, 2010 262 1, DOI:10.1016/j.jtbi.2009.08.023.
41. Chapman S.J., Shipley R.J., Jawad R. Multiscale modeling of fluid transport in tumors // *Bull. Math. Biol.*, 2008 70, DOI:10.1007/s11538-008-9349-7.
42. Chauviere A., Hillen T., Preziosi L. Modeling cell movement in anisotropic and heterogeneous network tissues // *Netw. Heterog. Media*, 2007 2, DOI:10.3934/nhm.2007.2.333.
43. Hillen T. M5 mesoscopic and macroscopic models for mesenchymal motion // *J. Math. Biol.*, 2006 53, DOI:10.1007/s00285-006-0017-y.
44. Lachowicz M. From microscopic to macroscopic description for generalized kinetic models // *Math. Models Methods Appl. Sci.*, 2002 12, DOI:10.1142/S0218202502001994.
45. Secomb T.W., El-Kareh A.W. A theoretical model for the elastic properties of very soft tissues // *Biorheology*, 2001 38.
46. Shipley R.J., Jones G.W., Dyson R.J., Sengers B.G., Bailey C.L., Catt C.J., Please C.P., Malda J. Design criteria for a printed tissue engineering construct: A mathematical homogenization approach // *J. Theor. Biol.* DOI:10.1016/j.jtbi.2009.03.037.
47. Lejeune E., Linder C. Modeling tumor growth with peridynamics. // *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 2017 16 4, DOI:10.1007/s10237-017-0876-8.
48. Deutsch A., Dormann S. *Tumor Growth and Invasion* // Springer Science+Business Media New York, 2017, DOI: 10.1007/978-1-4899-7980-3.
49. Drasdo D., Hoehme S. Individual-based approaches to birth and death in avascular tumors // *Math. Comput. Mod.*, 2003 37, DOI:10.1016/S0895-7177(03)00128-6.
50. Drasdo D., Hoehme S. A single-cell-based model of tumor growth in vitro: monolayers and spheroids // *Phys. Biol.*, 2005 2, DOI:10.1088/1478-3975/2/3/001.

51. Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis // Bull. Math. Biol., 1998 60, DOI:10.1006/bulm.1998.0042.
52. McDougall S.R., Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J. Mathematical modelling of dynamic adaptive tumour-induced angiogenesis: clinical implications and therapeutic targeting strategies // J. Theor. Biol., 2006 241, DOI:10.1016/j.jtbi.2005.12.022.
53. McDougall S.R., Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J., Sherratt J.A. Mathematical modelling of flow through vascular networks: implications for tumour-induced angiogenesis and chemotherapy strategies // Bull. Math. Biol., 2002 64, DOI:10.1006/bulm.2002.0293.
54. Stephanou A., McDougall S.R., Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J. Mathematical modelling of flow in 2D and 3D vascular networks: applications to anti-angiogenic and chemotherapeutic drug strategies // Math. Comput. Modelling, 2005 41, DOI:10.1016/j.mcm.2005.05.008.
55. Macklin P., McDougall S., Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J., Cristini V., Lowengrub J. Multiscale modelling and nonlinear simulation of vascular tumour growth // J. Math. Biol., 2009 58, DOI:10.1007/s00285-008-0216-9.
56. Zheng X., Wise S.M., Cristini V. Nonlinear simulation of tumor necrosis, neovascularization and tissue invasion via an adaptive finite-element/level-set method // Bull. Math. Biol., 2005 67, DOI:10.1016/j.bulm.2004.08.001.
57. Ambrosi D., Preziosi L. On the closure of mass balance models for tumor growth // Math. Models Methods Appl. Sci., 2002 12, DOI:10.1142/S0218202502001878.
58. Pettet G.J., Please C.P., Tindall M.J., McElwain D.L. The migration of cells in multicell tumor spheroids // Bull. Math. Biol., 2001 63, DOI:10.1006/bulm.2000.0217.
59. Bazaliy B.V., Friedman A. A free boundary problem for an elliptic-parabolic system: Application to a model of tumor growth // Comm. in PDE, 2003 28, DOI:10.1081/PDE-120020486.

60. Chen X., Friedman A. A free boundary problem for elliptic-hyperbolic system: An application to tumor growth // *SIAM J. Math. Anal.*, 2003 35, DOI:10.1137/S0036141002418388.
61. Cui S., Friedman A. A hyperbolic free boundary problem modeling tumor growth // *Interfaces & Free Boundaries*, 2003 5, DOI:10.4171/IFB/76.
62. Chen X., Cui S., Friedman A. A hyperbolic free boundary problem modeling tumor growth: Asymptotic behavior // *Trans. Amer. Math. Soc.*, 2005 357, DOI:10.1090/S0002-9947-05-03784-0.
63. Cui S., Friedman A. A free boundary problem for a singular system of differential equations: An application to a model of tumor growth // *Trans. Amer. Math. Soc.*, 2003 355, DOI:10.1090/S0002-9947-03-03137-4.
64. Friedman A., Reitich F. Analysis of a mathematical model for growth of tumors // *J. Math. Biol.*, 1999 38, DOI:10.1007/s002850050149.
65. Bazaliy B., Friedman A. Global existence and stability for an elliptic-parabolic free boundary problem: An application to a model with tumor growth // *Indiana Univ. Math. J.*, 2003 52, DOI:10.1512/iumj.2003.52.2317.
66. Friedman A., Hu B. Asymptotic stability for a free boundary problem arising in a tumor model // *J. Diff. Eqs.*, 2006 227, DOI:10.1016/j.jde.2005.09.008.
67. Wu J., Cui S. Asymptotic stability of stationary solutions of a free boundary problem modeling the growth of tumors with fluid tissues // *SIAM J. Math. Anal.*, 2010 41.
68. Fontelos M.A., Friedman A. Symmetry-breaking bifurcations of free boundary problems in three dimensions // *Asymptotic Anal.*, 2003 35.
69. Friedman A., Hu B. Bifurcation from stability to instability for a free boundary problem arising in tumor model // *Arch. Rat. Mech. Anal.*, 2006 180, DOI:10.1016/j.jmaa.2006.04.034.
70. Friedman A., Hu B. Stability and instability of Liapounov-Schmidt and Hopf bifurcations for a free boundary problem arising in a tumor model // *Trans. Amer. Math. Soc.*, 2008 360, DOI:10.1090/S0002-9947-08-04468-1.

71. Friedman A., Reitich F. Symmetry-breaking bifurcation of analytic solutions to free boundary problems: An application to a model of tumor growth // *Trans. Amer. Math. Soc.*, 2001 353, DOI:10.2307/221871.
72. Morozov A., Ptashnyk M., Volpert V. Preface. Bifurcations and pattern formation in biological applications // *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 2016 11 5, DOI:10.1051/mmnp/201611501.
73. Friedman A. A free boundary problem for a coupled system of elliptic, hyperbolic, and Stokes equations modeling tumor growth // *Interfaces and Free Boundaries*, 2006 8, DOI:10.4171/IFB/142.
74. Friedman A., Hu B. Bifurcation from stability to instability for a free boundary problem modeling tumor growth by Stokes equation // *Math. Anal & Appl.*, 2007 327, DOI:10.1016/j.jmaa.2006.04.034.
75. Friedman A., Hu B. Bifurcation for a free boundary problem modeling tumor growth by Stokes equation // *SIAM J. Math. Anal.*, 2007 39, DOI:10.1016/j.jmaa.2006.04.034 .
76. Kim Y., Stolarska M., Othmer H. A hybrid model for tumor spheroid growth in vitro I: theoretical development and early results // *Math. Mod. Meth. Appl. Sci.*, 2007 17, DOI:10.1142/S0218202507002479.
77. Levine H.A., Nilsen-Hamilton M. Angiogenesis-A biochemical/mathematical perspective // *Lecture Notes Math.*, 2006 1872, DOI:10.1007/11561606_2.
78. Levine H.A., Pamuk S.L., Sleeman B.D., Nilsen-Hamilton M. Mathematical modeling of capillary formation and development in tumor angiogenesis: penetration into the stroma // *Bull. Math. Biol.*, 2001 63, DOI:10.1006/bulm.2001.0240.
79. Mantzaris N., Webb S., Othmer H.G. Mathematical Modeling of Tumor-Induced Angiogenesis // *J. Math. Biol.*, 2004 49, DOI:10.1007/s00285-003-0262-2.
80. Xu J., Vilanova G., Gomez H. A mathematical model coupling tumor growth and angiogenesis // *PLOS One*, 2016, DOI:10.1371/journal.pone.0149422.

81. Byrne H.M., Chaplain M.A.J. Growth of necrotic tumors in the presence and absence of inhibitors // *Math. Biosci.*, 1996 135, DOI:10.1016/0025-5564(94)00117-3.
82. Cui S., Friedman A. Analysis of a mathematical model of the growth of necrotic tumors // *J. Math. Anal. & Appl.*, 2001 255, DOI:10.1006/jmaa.2000.7306.
83. Friedman A. A multiscale tumor model // *Interfaces & Free Boundaries*, 2008 10.
84. Friedman A. Free boundary value problems associated with multiscale tumor models // *Mathematical Modeling of Natural Phenomena*, 2009 4, DOI:10.1051/mmnp/20094306.
85. Friedman A., Hu B. The role of oxygen in tissue maintenance: Mathematical modeling and qualitative analysis // *Math. Mod. Meth. Appl. Sci.*, 2008 18, DOI:10.1142/S021820250800308X.
86. Ayati B.P., Webb G.F., Anderson A.R.A. Computational methods and results for structured multiscale methods of tumor invasion // *Multiscale Model. Simul.*, 2006 5, DOI:10.1137/050629215.
87. Jiang Y., Pjesivac-Grbovic J., Cantrell C., Freyer J.P. A multiscale model for avascular tumor growth // *Biophys. J.*, 2005 89, DOI:10.1529/biophysj.105.060640.
88. Ribba R., Colin T., Schnell S. A multiscale model of cancer, and its use in analyzing irradiation therapies // *Theor. Biol. & Med. Mod.*, 2006 3, No. 7, DOI:10.1186/1742-4682-3-7.
89. Ribba B., Sant O., Colin T., Bresch D., Grenien E., Boissel J.P. A multiscale model of avascular tumor growth to investigate agents // *J. Theor. Biol.*, 2006 243, DOI:10.1016/j.jtbi.2006.07.013.
90. Tosin A. Multiphase modeling and qualitative analysis of the problem of the growth of tumor cords // *Networks and heterogeneous media*, 2008, 3 No. 1, DOI:10.3934/nhm.2008.3.43.
91. Preziosi L., Tosin A. Multiphase and Multiscale Trends in Cancer Modelling // *Math. Model. Nat. Phenom.*, 2009 4 3 , DOI:10.1051/mmnp/20094301.

92. Astanin S., Preziosi L. Selected Topics on Cancer Modelling: Genesis – Evolution – Immune Competition – Therapy, chapter Multiphase Models of Tumour Growth. Birkhauser, 2008.
93. Byrne H.M., King J.R., McElwain D.L.S., Preziosi L. A two-phase model of solid tumor growth // *Appl. Math. Lett.*, 2003 16, DOI:10.1016/S0893-9659(03)00038-7.
94. Zheng, X., Sweidan, M. A mathematical model of angiogenesis and tumor growth: analysis and application in anti-angiogenesis therapy // *Journal of Mathematical Biology*, 2018, DOI:10.1007/s00285-018-1264-4.
95. Chaplain M.A.J., Graziano L., Preziosi L. Mathematical modelling of the loss of tissue compression responsiveness and its role in solid tumour development // *Math. Med. Biol.*, 2006 23, DOI:10.1093/imammb/dql009.
96. Graziano L., Preziosi L. Modeling of Biological Materials / editors, F. Mollica ...[etal], chapter Mechanics in tumour growth, Birkhäuser, 2007, DOI:10.1007/b138320.
97. Navalitloha Y., Schwartz E.S., Groothuis E.N., Allen C.V., Levy R.M., Groothuis D.R. Therapeutic implications of tumor interstitial fluid pressure in subcutaneous RG-2 tumors // *Neuro Oncol.*, 2006 8, No. 3, DOI:10.1215/15228517-2006-007.
98. Nelson D.L., Cox M.M. I principi di biochimica di Lehninger. Zanichelli, 2002.
99. Smallbone K., Gatenby R.A., Gillies R.J., Maini P.K., Gavaghan D.J. Metabolic changes during carcinogenesis: Potential impact on invasiveness // *J. Theor. Biol.*, 2007 244, DOI:10.1016/j.jtbi.2006.09.010.
100. Gillies R.J., Gatenby R.A. Hypoxia and adaptive landscapes in the evolution of carcinogenesis // *Cancer Metastasis Rev.*, 2007. DOI:10.1007/s10555-007-9065-z.
101. Gatenby R.A., Gawlinski E.T., Gmitro A.F., Kaylor B., Gillies R.J. Acid-mediated tumour invasion: a multidisciplinary study // *Cancer Res.*, 2006 66, DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-4193.

102. Samarskii A., Vabishchevich P. Additive scheme for systems of time-dependent equations of mathematical physics // In Numerical Methods and Applications: 5th International Conference, Bulgaria, 2002, DOI:10.1007/3-540-36487-0_5.
103. Peaceman D., Rachford J.H.H. The numerical solution of parabolic and elliptic differential equations // J. Soc. Indust. Appl. Math., 1955 3, DOI:10.1137/0103003.
104. Osher S.J., Sethian J.A. Fronts propagating with curvature dependent speed: algorithms based on Hamilton-Jacobi formulations // J. Comput. Phys., 1988 79, DOI:10.1016/0021-9991(88)90002-2.
105. Loubenets A. A New Finite Element Method for Elliptic Interface problems // Ph.D. thesis, Royal Institute of Technology (KTH), Sweden, 2006, DOI:10.1016/j.apnum.2007.12.003.
106. Sussman M. A second order coupled level-set and volume-of-fluid method for computing growth and collapse of vapor bubbles // J. Comput.Phys., 2003 187, DOI:10.1016/S0021-9991(03)00087-1.
107. Sussman M., Puckett G.E. A coupled level set and volume-of-fluid method for computing 3D and axisymmetric incompressible two-phase flows // J. Comput. Phys., 2000 162, DOI:10.1006/jcph.2000.6537.
108. Davis T.A. A column pre-ordering strategy for the unsymmetric-pattern multifrontal method // ACM Transactions on Mathematical Software, 2004 30 2, DOI:10.1145/992200.992205.
109. Davis T.A. Algorithm 832: UMFPACK, an unsymmetric-pattern multifrontal method // ACM Transactions on Mathematical Software, 2004 30 2, DOI:10.1145/992200.992206.
110. Davis T.A., Duff I.S. A combined unifrontal/multifrontal method for unsymmetric sparse matrices // ACM Transactions on Mathematical Software, 1999 25 1, DOI:10.1145/305658.287640.
111. Davis T.A Duff I.S. An unsymmetric-pattern multifrontal method for sparse LU factorization // SIAM Journal on Matrix Analysis and Applications, 1997 18 1, DOI:10.1137/s0895479894246905.

112. Barrett R., Berry M., Chan T.F., Demmel J., Donato J., Dongarra J., Eijkhout V., Pozo R., Romine C., der Vorst H.V. *Templates for the Solution of Linear Systems: Building Blocks for Iterative Methods/ 2nd Edition* // SIAM, Philadelphia, PA, 1994, DOI:10.1137/1.9781611971538.bm.
113. Cough B., *GNU Scientific Library Reference Manual-2nd Edition* // Network Theory Ltd., 2003.
114. Veldhuizen T.L., Gannon D. *Active Libraries: Rethinking the roles of compilers and libraries* // In Proceedings of the SIAM Workshop on Object Oriented Methods for Interoperable Scientific and Engineering Computing (OO'98). SIAM Press, 1998, arXiv:math/9810022.
115. The HDF Group. *Hierarchical Data Format 5* (2007). <http://hdfgroup.com/HDF5/>.
116. Franks S.J.H., Byrne H.M., King J.P., Underwood J.C.E., Lewis C.E. *Modeling the early growth of ductal carcinoma in situ of the breast* // J. Math. Biol., 2003 47, DOI:10.1007/s00285-003-0214-x.
117. Franks S.J.H., Byrne H.M., King J.P., Underwood J.C.E., Lewis C.E. *Mathematical modelling of comedo ductal carcinoma in situ of the breast* // Math. Med. & Biol., 2003 20, DOI:10.1093/imammb/20.3.277.
118. Franks S.J.H., Byrne H.M., Underwood J.C.E., Lewis C.E. *Biological inferences from a mathematical model of comedo ductal carcinoma in situ of the breast* // J. Theor. Biol., 2005 232, DOI:10.1016/j.jtbi.2004.08.032.
119. Laia X., Stiffb A., Duggand M., Wesolowskie R., Carson W.E., Friedman A. *Modeling combination therapy for breast cancer with BET and immune checkpoint inhibitors* // PNAS. 2018. Vol. 115, no. 21, DOI:10.1073/pnas.1721559115.
120. Kim Y., Wallace J., Li F., Ostrowski M., Friedman A. *Transformed epithelial cells and fibroblasts/myofibroblasts interaction in breast tumor: a mathematical model and experiments* // J. Math. Biol., 2010 61, DOI:10.1007/s00285-009-0307-2.
121. Friedman A., Kim Y. *Tumor cells proliferation and migration under the influence of their microenvironment* // Math Biosci. & Engin., 2011 8, DOI:10.3934/mbe.2011.8.371.

122. Kim Y., Friedman A. Interaction of tumor with its microenvironment: a mathematical model // *Bull. Math. Biol.*, 2010 72, DOI:10.1007/s11538-009-9481-z.
123. Aznavoorian S., Stracke M., Krutzsch H., Schiffmann E., Liotta L. Signal transduction for chemotaxis and haptotaxis by matrix molecules in tumor cells // *J. Cell Biol.*, 1990, 110 4, DOI:10.1083/jcb.110.4.1427.
124. Perumpanani A., Byrne H. Extracellular matrix concentration exerts selection pressure on invasive cells // *Eur. J. Cancer*, 1999 35 8, DOI:10.1016/s0959-8049(99)00125-2.
125. Friedman A., Hu B., Kao C-Y. Cell cycle control at the first restriction point and its effect on tissue growth // *J. Math. Biol.*, 2010 60, DOI:10.1007/s00285-009-0290-7.
126. van Leeuwen I.M.M., Byrne H.M., Jensen O.E., King J.R. Crypt dynamics and colorectal cancer: advances in mathematical modeling // *Cell Prolif.*, 2006 39, DOI:10.1111/j.1365-2184.2006.00378.x.
127. Harper P.R., Jones S.K. Mathematical models for the early detection and treatment of colorectal cancer // *Health Care Management Science*, 2005 8, DOI:10.1007/s10729-005-0393-7.
128. Komarova N.L., Lengauer C., Vogelstein B., Nowak M. Dynamics of genetic instability in sporadic and familial colorectal cancer // *Cancer Biology & Therapy*, 2002 1, DOI:10.4161/cbt.321.
129. Harpold H., Ec J., Swanson K. The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2007 66 1, DOI:10.1097/nen.0b013e31802d9000.
130. Mandonnet E., Delattre J., Tanguy M., Swanson K., Carpentier A., Duffau H., Cornu P., Effenterre R., Ec J., Capelle L.J. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade ii gliomas // *Ann. Neurol.*, 2003 53 4, DOI:10.1002/ana.10528.
131. Swanson K., Ec J., Murray J. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter // *Cell Prolif.*, 2000 33 5, DOI:10.1046/j.1365-2184.2000.00177.x.

132. Eikenberry S.E., Sankar T., Preul M.C., Kostelich E.J., Thalhauser C.J., Kuang Y. Virtual glioblastoma: growth, migration and treatment in a three-dimensional mathematical model // *Cell Prolif.*, 2009 42, DOI:10.1111/j.1365-2184.2009.00613.x.
133. Kim Y., Lawler S., Nowicki M.O., Chiocca E.A., Friedman A. A mathematical model of brain tumor: pattern formation of glioma cells outside the tumor spheroid core // *J. Theor. Biol.*, 2009 260, DOI:10.1016/j.jtbi.2009.06.025.
134. Armstrong N., Painter K., Sherratt J. A continuum approach to modeling cell-cell adhesion // *J. Theor. Biol.*, 243 1, DOI:10.1016/j.jtbi.2006.05.030.
135. Sherratt J., Gourley S., Armstrong N., Painter K. Boundedness of solutions of a non-local reaction diffusion model for adhesion in cell aggregation and cancer invasion // *Eur. J.Appl. Math.*, 2009 20, DOI:10.1017/S0956792508007742.
136. Fulci G., Breymann L., Gianni D., Kurozomi K., Rhee S., Yu J., Kaur B., Louis D., Weissleder R., Caligiuri M., Chiocca E.A. Cyclophosphamide enhances glioma virotherapy by inhibiting innate immune responses // *PNAS*, 2006 103, DOI:10.1073/pnas.0605496103.
137. Friedman A, Lai X. Free boundary problems associated with cancer treatment by combination therapy // *Discrete & Continuous Dynamical Systems - A*, 2019 39 12, DOI:10.3934/dcds.2019233.
138. Ratajczyk E., Ledzewicz U., Leszczynski M., Friedman A. The role of TNF- α inhibitor in glioma virotherapy: A mathematical model // *Mathematical Biosciences & Engineering*, 2017 14 1, DOI:10.3934/mbe.2017020.
139. Friedman A., Tao Y. Analysis of a model of virus that replicates selectively in tumor cells // *J. Math. Biol.*, 2003 47, DOI:10.1007/s00285-003-0199-5.
140. Wu J.T., Byrne H.M., Kirn D.H., Wein L.M. Modeling and analysis of a virus that replicates selectively in tumor cells // *Bull. Math. Biol.*, 2001 63, DOI:10.1006/bulm.2001.0245.

141. Wu J.T., Kirn D.H., Wein L.M. Analysis of a three-way race between tumor growth, a replication-competent virus and an immune response // *Bull. Math. Biol.*, 2004 66, DOI:10.1016/j.bulm.2003.08.016.
142. Friedman A., Tian J.J., Fulci G., Chiocca E.A., Wang J. Glioma virotherapy: The effects of innate immune suppression and increased viral replication capacity // *Cancer Research*, 2006 66, DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-2661.
143. Eikenberry S.E., Nagy J.D., Kuang Y. The evolutionary impact of androgen levels on prostate cancer in a multi-scale mathematical model // *Biol. Direct*, 2010 5, DOI:10.1186/1745-6150-5-24.
144. Potter L.K., Zagar M.G., Barton H.A. Mathematical model for the androgenic regulation of the prostate in intact and castrated adult male rats // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006 291, DOI:10.1152/ajpendo.00545.2005.
145. Ideta A., Tanaka G., Takeuchi T., Aihara K. A Mathematical model of intermittent androgen suppression for prostate cancer // *J. Nonlinear Sci.*, 2008 18, DOI:10.1007/s00332-008-9031-0.
146. Jackson T.L. A mathematical model of prostate tumor growth and androgen-independent relapse // *Discrete Cont. Dyn-B*, 2004 4, DOI:10.3934/dcdsb.2004.4.187.
147. Jackson T.L. A mathematical investigation of the multiple pathways to recurrent prostate cancer: comparison with experimental data // *Neoplasia*, 2004 6, DOI:10.1593/neo.04259.
148. Jain H.V., Clinton S., Bhinder A., Friedman A. Mathematical model of hormone treatment for prostate cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108(49), DOI:10.1073/pnas.1115750108.