

УДК 616 – 006.001.57

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РОСТА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ****В. Г. Книгавко, Н. С. Пономаренко, С. Ю. Протасеня\*, О. П. Мещерякова***Харьковский национальный медицинский университет, пр. Ленина, 4, г. Харьков, Украина, 61022**e-mail: vknig@mail.ru, estellita@mail.ru*

Надійшла до редакції 14 березня 2011

Прийнята 3 червня 2011

Сформулирована гипотеза, позволяющая количественно описать связь между скоростью деления опухолевых клеток и степенью их оксигенации. На основе этой гипотезы и известных методов расчета распределения кислорода в опухолях простых форм (сферической и плоской) построена математическая модель роста таких опухолей. Получены аналитические выражения, описывающие зависимости от времени таких параметров, как размер опухоли, координаты поверхностей, являющихся граничными между нормоксической и гипоксической областями, между пролиферирующей и непролиферирующей областями, между гипоксической областью и зоной некроза. Приведены результаты расчетов указанных зависимостей в случаях нормоксической и гипоксической среды, окружающей опухоль.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Математическое моделирование, рост злокачественных опухолей, оксигенация, скорость пролиферации, нормоксия и гипоксия.

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РОСТА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ****В. Г. Книгавко, Н. С. Пономаренко, С. Ю. Протасеня\*, О. П. Мещерякова***Харьковский национальный медицинский университет, пр. Ленина, 4, г. Харьков, Украина, 61022,*

Сформулирована гипотеза, позволяющая количественно описать связь между скоростью деления опухолевых клеток и степенью их оксигенации. На основе этой гипотезы и известных методов расчета распределения кислорода в опухолях простых форм (сферической и плоской) построена математическая модель роста таких опухолей. Получены аналитические выражения, описывающие зависимости от времени таких параметров, как размер опухоли, координаты поверхностей, являющихся граничными между нормоксической и гипоксической областями, между пролиферирующей и непролиферирующей областями, между гипоксической областью и зоной некроза. Приведены результаты расчетов указанных зависимостей в случаях нормоксической и гипоксической среды, окружающей опухоль.

**Ключові слова:** Математическое моделирование, рост злокачественных опухолей, оксигенация, скорость пролиферации, нормоксия и гипоксия.

**MATHEMATICAL MODELING OF THE TUMOR GROWTH****V. G. Knigavko, N. S. Ponomarenko, S. U. Protasenia\*, O. P. Meshcheryakova***Kharkiv National Medical University, Lenina ave. 4, Kharkiv, 61022, Ukraine*

Hypothesis, allowing quantitatively to describe connection between tumor cells fission rate and degree of their oxygenation, has been formulated. Mathematical model of the tumors growth has been made on the basis of this hypothesis and well-known methods of oxygen distribution in malignant simple shape tumors (spherical and plane). Analytical expressions, describing dependence on time of such parameters as tumor size, coordinates of surfaces, being boundary between normoxic and hypoxic areas, between proliferating and non-proliferating areas, between hypoxic and necrosis zone, have been received. Calculation results of indicated dependences in case of normoxic and hypoxic environment have been produced.

**Key words:** mathematical growth, malignant tumor growth, oxygenation, proliferation rate, normoxia and hypoxia.

Лучевая терапия является сегодня одним из основных методов лечения при онкологических заболеваниях. Вероятность гибели облученной опухолевой клетки, как известно, существенно зависит от степени ее оксигенации. Эта степень оксигенации изменяется в процессе роста опухоли. Таким образом, моделирование роста злокачественных опухолей с целью оценки степени изменения оксигенации клеток в различных участках опухоли является необходимым этапом решения задачи

определения изменения радиочувствительности клеток в процессе роста опухолей. Разработка методов расчета радиочувствительности различно оксигенированных слоев опухолей, в свою очередь, является необходимым этапом создания теоретических основ оптимизации методик лучевой терапии онкологических заболеваний. Сказанное определяет актуальность настоящего исследования.

### ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

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

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

### МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

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

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

где  $v_m$  – максимальная скорость потребления кислорода клетками (при высокой концентрации кислорода),  $c$  – концентрация кислорода (масса на единицу объема),  $c_r$  –

граничное значение концентрации, разделяющее те участки зависимости  $v$  от  $c$ , на которых скорость потребления кислорода постоянна, и те, на которых она линейно зависит от концентрации,  $c_n$  – такая концентрация кислорода, что, если  $c < c_n$ , то клетка погибает.

Мы полагаем, что ткани, в которых  $c > c_r$ , следует считать нормоксическими, а те, в которых  $c < c_r$ , – гипоксическими.

В более ранних работах [2, 3] построены математические модели, позволившие, исходя из вышеуказанных предположений, рассчитать для опухолей простых форм (сферической и плоской) распределение кислорода в них, т.е. определить зависимости концентрации кислорода в различных слоях опухолей от координат этих слоев. Не приводя этих результатов, укажем, что характер указанных зависимостей различен для нормоксических и гипоксических участков опухолей и описывается различными аналитическими выражениями в случае нормоксичности или гипоксичности окружающей опухоль среды. Поэтому уравнения, описывающие рост опухоли, зависят как от формы опухоли, так и от того, какой (нормоксической или гипоксической) является среда, окружающая опухоль.

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

$$v = v_{ж} + v_{д}, \quad (2)$$

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

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

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

Из формулы (3) следует, что, если  $c = \frac{c_r v_{ж}}{v_m}$ , то  $v_{д} = 0$ . Если это значение концентрации кислорода обозначить  $c_{ж}$ , то при  $c \leq c_{ж}$  клетка перестает делиться и переходит в стадию  $G_0$ .

Из формулы (3) следует:

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

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

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

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

Пусть  $c_0$  – концентрация кислорода на той поверхности опухоли, с которой в нее поступает кислород.

При моделировании роста опухоли любой формы необходимо отдельно рассмотреть два случая:

- 1)  $c_0 > c_r$ , т.е. кислород поступает в опухоль из нормоксической среды и, по крайней мере, внешняя часть опухоли нормоксична;
- 2)  $c_r > c_0 > c_{ж}$ , т.е. кислород поступает в опухоль из гипоксической среды и все участки опухоли при отсутствии зоны некроза гипоксичны.

1. Рассмотрим рост опухоли сферической формы.

1.1. Начнем со случая опухоли, растущей в нормоксическом окружении. Пока опухоль мала вся она нормоксична. В этом случае уравнение (5) приобретает вид:

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

откуда

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В работе [4], исходя из анализа экспериментальных данных об условиях формирования зоны некроза в опухолевых тяжах при раке легкого, приведенных в работе [5], оценивалась величина  $\alpha$ . Было показано, что ее значение должно лежать в диапазоне от  $1,21 \cdot 10^4 \text{ м}^{-1}$  до  $2,57 \cdot 10^4 \text{ м}^{-1}$ .

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

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

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

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

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

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

$$\begin{cases} X_2^3 - 3X_2Y_2^2 + 2Y_2^3 + 6(X_2 - Y_2)(Y_2 \text{cth}Y_2 - 1) = X_1^2 X_2 \\ \frac{c_{ж}}{c_r} \text{sh}Y_2 = Y_2 \end{cases} \quad (12)$$

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

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

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

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

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

При дальнейшем росте концентрация кислорода в центре опухоли в какой-то момент станет равной  $c_n$ . Напомним, что  $c_n$  – это такая концентрация кислорода, что при  $c < c_n$  кислорода недостаточно для обеспечения жизнедеятельности клетки даже на минимальном уровне. Поэтому при  $c < c_n$  клетки гибнут, и начинает образовываться некротическая зона. Пусть  $R_3$  – такой радиус опухоли, при котором в ее центре  $c = c_n$ , а  $R_{ж}$  – радиус сферической поверхности, являющейся границей между пролиферирующей и непролиферирующей областями опухоли. Пусть также  $Z = \alpha R_{ж}$ , а  $Y_3$  – значение переменной  $Y$  при  $X = X_3$ .

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

$$\begin{cases} X_3^3 - 3X_3Y_3^2 + 2Y_3^3 + 6(X_3 - Y_3)(Y_3 \text{cth}Y_3 - 1) = X_1^2 X_3 \\ \frac{c_n}{c_r} \text{sh}Y_3 = Y_3 \end{cases} \quad (15)$$

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

$$\begin{cases} \frac{kT_0}{\ln 2} X^2 \frac{dX}{dt} = \frac{Y(Y \text{ch}Y - Z \text{ch}Z - \text{sh}Y + \text{sh}Z)}{\text{sh}Y} + \frac{kX^3}{3} - \frac{Y^3}{3} + \frac{c_{ж}Z^3}{3c_r} \\ X^3 - 3XY^2 + 2Y^3 + 6(X - Y)(Y \text{cth}Y - 1) = X_1^2 X \\ \frac{c_{ж}}{c_r} Z \text{sh}Y = Y \text{sh}Z \end{cases} \quad (16)$$

Если  $X > X_3$ , то, как указывалось, в центральной части опухоли образуется некротическая зона. Пусть  $R_n$  – радиус сферической поверхности, являющейся

границей между гипоксической областью и зоной некроза. Пусть также  $S = \alpha R_H$ . Тогда зависимости величин  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$  и  $S$  от  $t$  могут быть определены путем решения следующей системы уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{kT_0}{\ln 2} X^2 \frac{dX}{dt} = k \frac{X^3}{3} - \frac{Y^3}{3} + \frac{c_{жк} Z^3}{3c_2} + \\ + \frac{c_H}{c_2} ((SY - 1)sh(Y - S) - (SZ - 1)sh(Z - S) + (Y - S)ch(Y - S) - (Z - S)ch(Z - S)) \\ \\ Y = \frac{c_H}{c_2} (Sch(Y - S) + sh(Y - S)) \\ \\ Z = \frac{c_{жк}}{c_2} (Sch(Z - S) + sh(Z - S)) \\ \\ X_1^2 XY = Y(X^3 - 3XY^2 + 2Y^3) + 6 \frac{c_H}{c_2} (X - Y)((SY - 1)sh(Y - S) + (Y - S)ch(Y - S)) \end{array} \right. .$$

(17)

1.2. Рассмотрим теперь рост опухоли сферической формы в случае гипоксической окружающей среды ( $c_{жк} < c_0 < c_r$ ). Будем использовать те же обозначения, что и в случае роста опухоли нормоксической среде. Если опухоль невелика ( $X < X_2$ ), то во всех ее точках  $c > c_{жк}$ , т.е. пролиферация происходит во всем объеме опухоли. Для определения  $X_2$  в данном случае численно решается такое уравнение:

$$\frac{c_{жк}}{c_0} shX_2 = X_2, \quad (18)$$

а для определения зависимости  $X$  от  $t$  при  $X < X_2$  решается следующее уравнение:

$$\frac{kT_0}{\ln 2} X^2 \frac{dX}{dt} = \frac{c_0}{c_2} (X^2 cthX - X) - \frac{c_{жк} X^3}{3c_2}. \quad (19)$$

При  $X_2 \leq X \leq X_3$  в опухоли есть и пролиферирующая, и непролиферирующая области, но нет зоны некроза. Для определения величины  $X_3$  численно решается такое уравнение:

$$\frac{c_H}{c_0} shX_3 = X_3. \quad (20)$$

В этом случае зависимости  $X$  и  $Z$  от  $t$  определяются путем решения следующей системы уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{kT_0}{\ln 2} X^2 \frac{dX}{dt} = \frac{c_0 X}{c_2} \left( \frac{XchX - ZchZ - shX + shZ}{shX} \right) - \frac{c_{жк} (X^3 - Z^3)}{3c_2} \\ \\ \frac{c_{жк}}{c_0} ZshX = XshZ \end{array} \right. . \quad (21)$$

При  $X > X_3$  в опухоли образуется некротическая зона, В этом случае для определения зависимостей  $X$ ,  $Z$  и  $S$  от  $t$  используется следующая система уравнений:

$$\left\{ \begin{aligned}
 \frac{kT_0}{\ln 2} X^2 \frac{dX}{dt} &= \frac{1}{sh(X-S)} \left( \frac{c_0 X}{c_r} (Xch(X-S) - Zch(Z-S) - sh(X-S) + sh(Z-S)) + \right. \\
 &\quad \left. + \frac{c_n}{c_2} (Zch(X-Z) + sh(X-Z) - X) \right) - \frac{c_{\text{жс}}}{3c_2} (X^3 - Z^3) \\
 \frac{c_0}{c_n} X &= Sch(X-S) + sh(X-S) \\
 \frac{c_{\text{жс}}}{c_0} Zsh(X-S) &= Xsh(Z-S) + \frac{c_n}{c_0} Ssh(X-Z)
 \end{aligned} \right. \quad (22)$$

2. Рассмотрим теперь рост опухоли, имеющей форму плоского слоя. В этом случае распределение кислорода в опухоли описывается формулами, приведенными в работе [3].

Будем использовать прежние обозначения для аналогичных величин. Точнее, теперь  $X = \alpha L$ , где  $L$  – толщина опухоли,  $Y$  – безразмерная координата плоской поверхности, являющейся границей между нормоксической и гипоксической областями,  $Z$  – безразмерная координата поверхности, граничной между пролиферирующим и непролиферирующим участками гипоксической области,  $S$  – безразмерная координата поверхности, граничной между гипоксической областью и зоной некроза.

2.1. Начнем, как и в предыдущем случае, с опухоли, растущей в нормоксической среде.

Если опухоль мала и является полностью нормоксической, то, как и в случае сферической опухоли, возможно аналитическое решение задачи. В этом случае формула (5) имеет следующий вид:

$$\sigma \frac{dX}{dt} = \int_0^X v_m k dx = v_m k X, \quad (23)$$

откуда

$$X = X_0 e^{\frac{kv_m t}{\sigma}} = X_0 2^{\frac{t}{T_0}}, \quad (24)$$

где  $X_0$  – начальное значение  $X$ .

Из формулы (24) видно, что в случае опухоли плоской формы, как и в случае сферической опухоли,  $\sigma = \frac{kv_m T_0}{\ln 2}$ .

Если  $X > X_1$ , то в опухоли появляется гипоксическая область. В данном случае  $X_1 = \sqrt{\frac{2(c_0 - c_r)}{c_r}}$ . Образование гипоксической области наблюдается при  $t > t_1$ , где

$$t_1 = \frac{T_0}{\ln 2} \ln \frac{X_1}{X_0}. \quad (25)$$

Если  $X < X_2$ , то в опухоли нет непролиферирующей области. Величина  $X_2$  может быть найдена путем численного решения следующей системы уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{c_{жк}}{c_2} chY_2 = 1 \\ \frac{c_0 - c_{жк}}{c_r} = \frac{X^2}{2} + X_2(th(Y_2 - Y_2)) \end{array} \right. \quad (26)$$

Зависимости  $X$  и  $Y$  от  $t$  для рассматриваемого случая находим путем численного решения следующей системы уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{kT_0}{\ln 2} \cdot \frac{dX}{dt} = thY - Y + kX \\ \frac{c_0}{c_r} = 1 + (X - Y) \left( thY + \frac{1}{2}(X - Y) \right) \end{array} \right. \quad (27)$$

Если  $X < X_3$ , то в опухоли нет зоны некроза. Величину  $X_3$  определяем путем решения такой системы уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{c_H}{c_r} chY_3 = 1 \\ \frac{c_0}{c_r} = 1 + (X_3 - Y_3) \left( thY_3 + \frac{1}{2}(X_3 - Y_3) \right) \end{array} \right. \quad (28)$$

Зависимости  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  от  $t$  в этом случае определяются путем решения следующей системы уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{kT_0}{\ln 2} \cdot \frac{dX}{dt} = k(X - Y) + \frac{shY - shZ}{chY} - \frac{c_{жк}}{c_r}(Y - Z) \\ \frac{c_0}{c_r} = 1 + (X - Y) \left( thY + \frac{1}{2}(X - Y) \right) \\ chZ = \frac{c_{жк}}{c_r} chY \end{array} \right. \quad (29)$$

Если  $X > X_3$  в опухоли есть и зона некроза. В этом случае зависимости  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$  и  $S$  от  $t$  определяем, решая следующую систему уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{kT_0}{\ln 2} \cdot \frac{dX}{dt} = k(X - Y) + \frac{c_H}{c_r}(sh(Y - S) - sh(Z - S)) - \frac{c_{жк}}{c_2}(Y - Z) \\ \frac{c_0}{c_r} = 1 + \frac{1}{2}(X - Y)^2 + \frac{c_H}{c_0}(X - Y)sh(Y - S) \\ \frac{c_H}{c_2} ch(Y - S) = 1 \\ \frac{c_H}{c_{жк}} ch(Z - S) = 1 \end{array} \right. \quad (30)$$

2.2. Перейдем теперь к опухоли в форме плоского слоя, растущей в гипоксической среде. В этом случае  $c_0 < c_r$ . Если  $X \leq X_2$ , то вся опухоль является пролиферирующей.  $X_2$  в данном случае определяется путем решения такого уравнения:

$$\frac{c_{жк}}{c_0} chX_2 = 1. \quad (31)$$

Зависимость  $X$  от  $t$  определяется при этом путем решения следующего уравнения:

$$\frac{kT_0}{\ln 2} \cdot \frac{dX}{dt} = \frac{c_0}{c_r} thX - \frac{c_{жк}}{c_r} X. \quad (32)$$

Если  $X_2 \leq X \leq X_3$ , то в опухоли есть и пролиферирующая, и непролиферирующая области, но нет зоны некроза. Значение  $X_3$  может быть определено путем решения такого уравнения:

$$\frac{c_n}{c_0} \operatorname{ch} X_3 = 1. \quad (33)$$

Зависимости  $X$  и  $Z$  от  $t$  для указанного диапазона значений  $X$  можно найти, решая следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} \frac{kT_0}{\ln 2} \cdot \frac{dX}{dt} = \frac{c_0}{c_r \operatorname{ch} X} (\operatorname{sh} X - \operatorname{sh} Z) - \frac{c_{ж}}{c_r} (X - Z) \\ \frac{c_{ж}}{c_0} \operatorname{ch} X = \operatorname{ch} Z \end{cases}. \quad (34)$$

Если  $X > X_3$ , то в опухоли есть и гипоксическая область, и зона некроза. При этом зависимости  $X$ ,  $Z$  и  $S$  от  $t$  определяются путем решения следующей системы уравнений:

$$\begin{cases} \frac{kT_0}{\ln 2} \cdot \frac{dX}{dt} = \frac{c_n}{c_r} (\operatorname{sh}(X - S) - \operatorname{sh}(Z - S)) - \frac{c_{ж}}{c_r} (X - Z) \\ \frac{c_n}{c_{ж}} \operatorname{ch}(Z - S) = 1 \\ \frac{c_n}{c_0} \operatorname{ch}(X - S) = 1 \end{cases}. \quad (35)$$

Прежде, чем рассматривать результаты расчетов по вышеприведенным формулам, следует обсудить вопрос об адекватном выборе значений констант, входящих в эти формулы. Об оценке параметра  $\alpha$ , позволяющего пересчитать безразмерные координаты в размерные, уже говорилось выше.  $T_0$  принято равным 1 суткам, что соответствует продолжительности клеточного цикла у клеток линии HeLa. Таким образом, обсуждению подлежат использованные значения параметров  $c_r$ ,  $c_{ж}$ ,  $c_n$  и  $c_0$ . Отметим, что, строго говоря, важны не сами эти значения, а их отношения, фигурирующие в вышеприведенных формулах. Это позволяет нам говорить в дальнейшем не о значениях концентраций кислорода, а о пропорциональных им значениях напряжений кислорода ( $p$ ). Что касается значения  $p_r$ , то оно может быть оценено, исходя из экспериментальных кривых, приведенных в работе [1]. В качестве оценки  $p_r$  мы принимали значение, находящееся вблизи перелома этих кривых, равное 14 мм рт.ст. В качестве  $p_n$ , на наш взгляд, уместно принять точку Пастера, т.е. 1,59 мм рт. ст. Более сложным является вопрос о значении  $p_{ж}$ . Известно [5], что у простейших резкое снижение энергетических процессов наблюдается при  $p \approx 2,5$  мм рт. ст. Учитывая некоторые иные соображения и другие данные из этой же монографии, мы при расчетах принимали  $p_{ж} = 3$  мм рт. ст. Что касается значений  $p_0$ , то они могут выбираться достаточно произвольно, но с учетом того, что если речь идет о нормоксической среде, то  $p_0$  должно быть больше, чем  $p_r$ , а если о гипоксической среде – то меньше его. Учитывая, что по данным [5] напряжение кислорода в активно функционирующих тканях достигает 30 мм рт. ст., а в некоторых случаях и более, мы в качестве  $p_0$  для нормоксической среды использовали значение  $p_0 = 22$  мм рт. ст. В монографии [5] указывалось, что в венозной крови величина напряжения кислорода равна примерно 7 мм рт. ст. В связи с этим, а также учитывая указанную выше оценку величины  $p_r$ , мы считаем разумным использовать для гипоксической среды значение  $p_0 = 10$  мм рт. ст.

Результаты расчетов приведены на рис. 1-4.

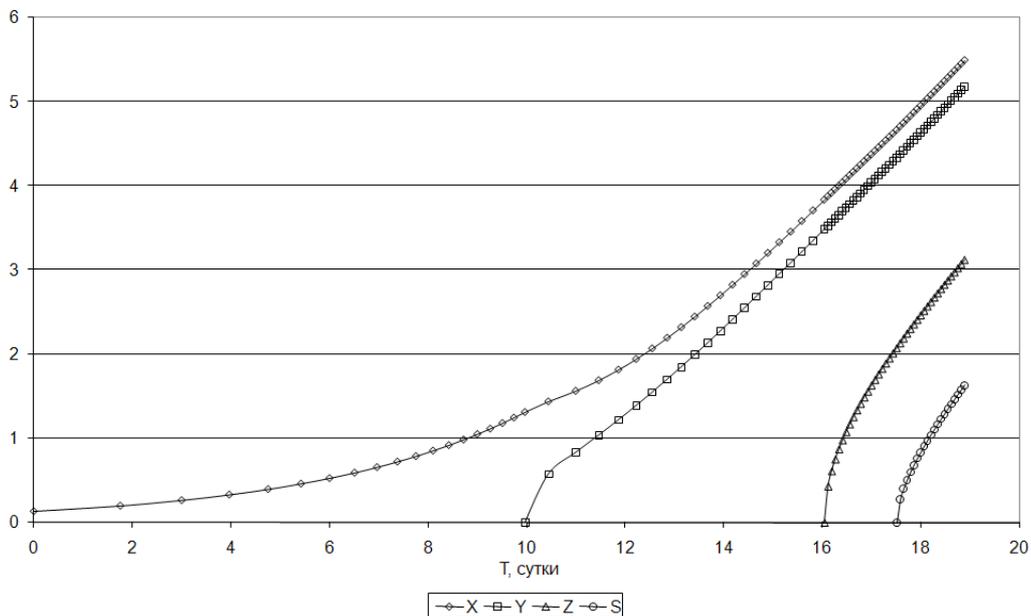


Рис. 1 – Зависимости параметров X, Y, Z и S от времени для опухоли сферической формы, растущей в нормоксическом окружении.

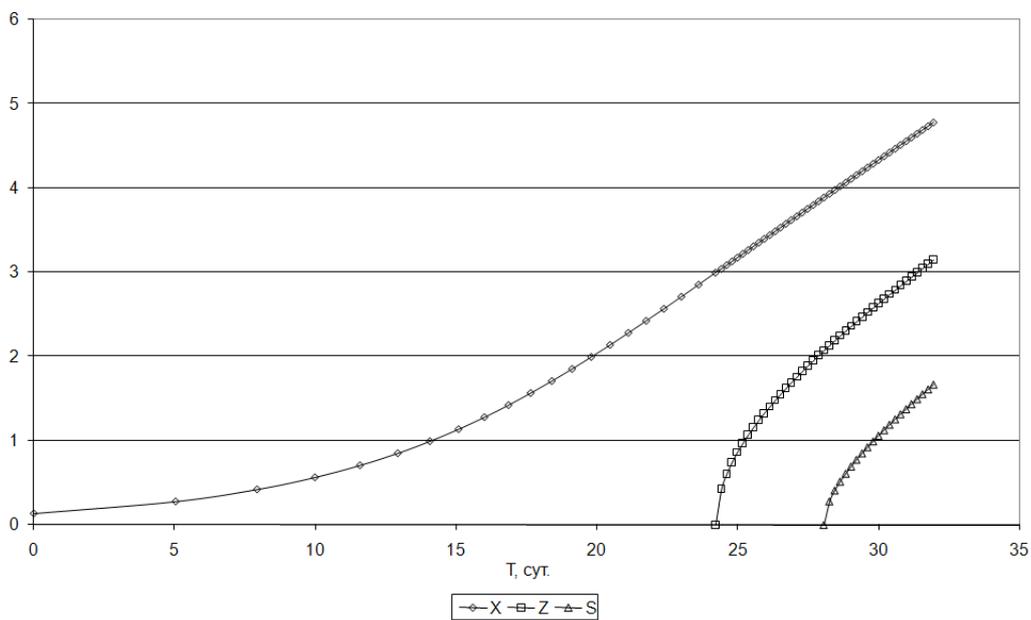


Рис. 2 – Зависимости параметров X, Z и S от времени для опухоли сферической формы, растущей в гипоксическом окружении.

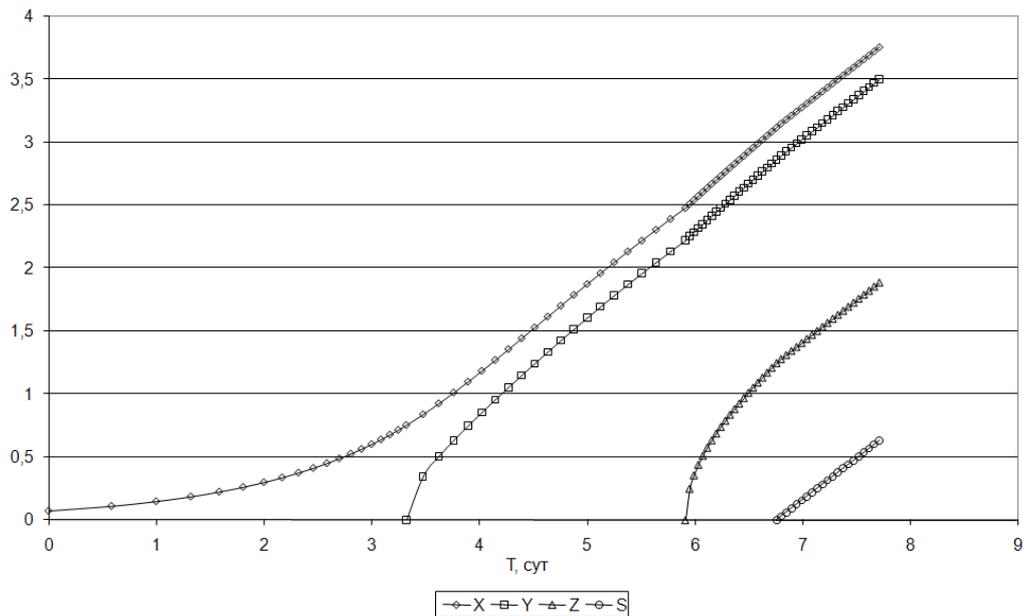


Рис. 3 – Зависимости параметров X, Y, Z и S от времени для опухоли плоской формы, растущей в нормоксическом окружении.

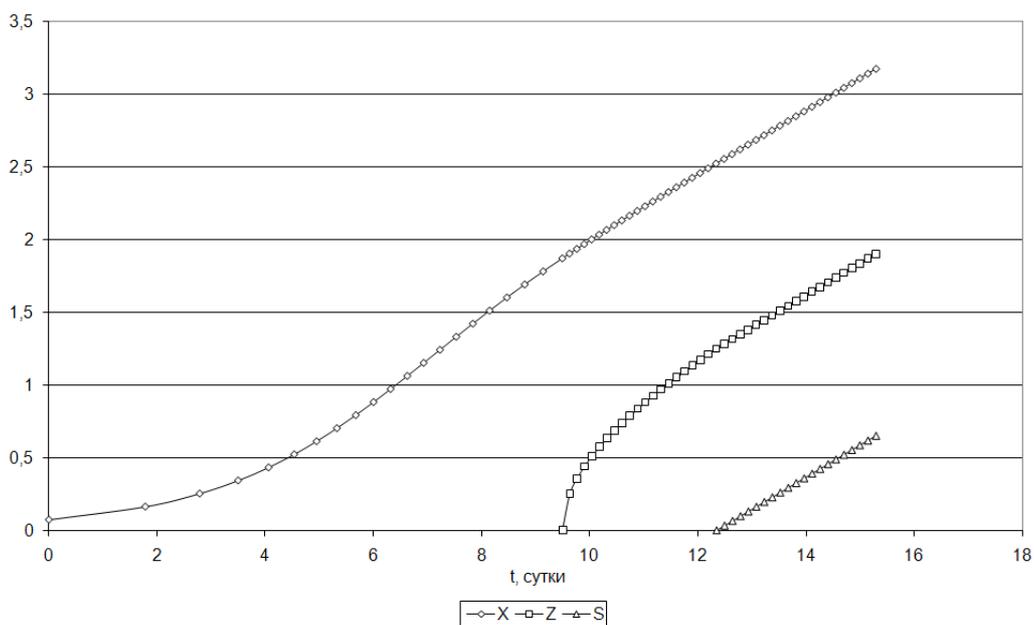


Рис. 4 – Зависимости параметров X, Z и S от времени для опухоли плоской формы, растущей в гипоксическом окружении.

Отметим, что быстрый рост опухолей при расчетах по полученным при моделировании формулам связан с тем, что использовались, как указывалось выше, данные о продолжительности клеточного цикла, свойственной клеткам линии HeLa. Что касается клеток реальных опухолей, то они обычно имеют большую продолжительность клеточного цикла.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Как указывалось в начале настоящей работы, построенные модели должны в перспективе содействовать решению задачи оптимизации методик лучевой терапии при

онкологических заболеваниях. Поэтому особый интерес представляют вопросы изменения со временем размеров гипоксических областей опухолей, поскольку они существенно более радиорезистентны, чем нормоксические области. А особенно интересны непролиферирующие части гипоксических областей, поскольку именно они наиболее радиорезистентны. В связи с этим важно понять, насколько результаты, полученные для опухолей простых форм, могут быть использованы для оценки характеристик опухолей произвольной формы.

Мы рассчитывали отношения максимальных размеров гипоксических областей опухолей сферической и плоской формы, а также отношения максимальных размеров непролиферирующих частей этих опухолей. Расчеты подтвердили, высказанное утверждение о том, что, поскольку в опухоли сферической формы сходимость диффузионных потоков кислорода больше, чем в опухоли плоской формы, то и толщина соответствующих областей должна у сферических опухолей быть больше. Конкретно, мы получили следующие результаты:

- для опухолей, растущих в нормоксической среде отношение максимальных толщин гипоксических слоев равно  $\frac{Y_c - S_c}{Y_i - S_i} = 1.51$ , а максимальных толщин

непролиферирующих слоев -  $\frac{Z_c - S_c}{Z_i - S_i} = 1.66$  (здесь и далее индекс с относится к сферической опухоли, а индекс п – к плоской);

- для опухолей, растущих в гипоксической среде, эти отношения равны  $\frac{Y_c - S_c}{Y_i - S_i} = 1.54$  и  $\frac{Z_c - S_c}{Z_i - S_i} = 1.66$  соответственно.

Таким образом, ясно, что величины максимальных толщин гипоксической и непролиферирующей областей не очень сильно зависят от форм опухолей даже в случае форм, максимально отличающихся по степени сходимости диффузионных потоков кислорода в них.

## ВЫВОДЫ

1. В работе сформулирована гипотеза, позволяющая математически описать зависимость скорости деления опухолевых клеток от степени их оксигенации.

2. На основании этой гипотезы и известных формул, определяющих зависимости концентрации кислорода от координаты для опухолей сферической и плоской форм, построены математические модели роста опухолей сферической и плоской форм в случае как нормоксического, так и гипоксического окружений опухолей.

3. Исходя из построенных моделей, для всех указанных форм опухолей и степеней оксигенации околоопухолевых сред рассчитаны зависимости от времени таких параметров, как размер опухоли, координата поверхности, граничной между нормоксической и гипоксической областями, между пролиферирующей и непролиферирующей областями, между гипоксической областью и зоной некроза.

4. Показана возможность применения полученных результатов для оценки параметров, характеризующих эволюцию опухоли произвольной формы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Voloshina E.A., Mewerikova V.V. Kislородnyj jeffekt i adaptacionnyje reakcii kletok. Soobwение.
2. Knigavko V.G. Matematicheskoe modelirovanie diffuzii i potreblenija kislороda v zlokachestvennoj opuholi / V.G. Knigavko, M.A. Bondarenko // Biofizika, 2005. T. 50. vyp. 3. S. 544 – 549.

3. Matematichne modeljuvannja procesiv difuzii ta spozhivannja kisnju u zlojakisnij puhlini ploskoï formi / V.G. Knigavko, M.A. Bondarenko, N.S. Ponomarenko, Je.B. Radzshevs'ka // Ukraïns'kij radiologichnij zhurnal, 2008. T. 16. № 1. S. 61-65.
4. Modelirovanie processov diffuzii i potreblenija kisloroda v tjazhah zlokachestvennyh opuholej / M.A. Bondarenko, V.G. Knigavko, V.G. Gordienko [i dr.] // Visn. Hark. un-tu. Biofizichnij visnik, 2001. № 525. vip. 1(8). S. 81 – 85.
5. Berezovskij V.N. Naprjazhenie kisloroda v tkanjah zhivotnyh i cheloveka. / V.N. Berezovskij. – Kiev: Naukova dumka, 1975. 280 s.
6. Kinetika dyhanija kletok, kul'tiviruemyh pri razlichnoj oksigenacii i razlichajuvihsja po modificirujemoj radiochuvstvitel'nosti.//Radiobiologija, 1979. T. XIX. vyp. 2. S. 283 – 285.