БІОФІЗИКА СКЛАДНИХ СИСТЕМ

УДК: 57.081.4:616-006

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РОСТА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ЦИЛИНДРИЧЕСКОЙ ФОРМЫ, СООСНОЙ С ПИТАЮЩИМ ЕЕ КАПИЛЛЯРОМ

Н.С.Пономаренко, *В.Г.Книгавко, *Ю.В.Книгавко, Л.В.Батюк

Харьковский национальный медицинский университет,

**ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П.Григорьева*

Поступила в редакцию 31 января 2011 г.

Принята 28 февраля 2011 г.

Работа посвящена математическому моделированию процессов определяющих рост опухоли цилиндрической формы, снабжаемой кислородом капилляром, проходящим вдоль оси опухоли. Рассмотрены случи чисто гипоксической опухоли и опухоли, имеющей и нормоксическую, и гипоксическую области. Получены аналитические выражения описывающие зависимость от времени размеров опухоли, а также ее нормоксической, гипоксической, пролиферирующей и непролиферирующей областей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: математическое моделирование, рост злокачественной опухоли, оксигенация, нормоксия, гипоксия.

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЗРОСТАННЯ ЗЛОЯКІСНОЇ ПУХЛИНИ ЦИЛІНДРОВОЇ ФОРМИ, СПІВІСНОЇ З КАПІЛЯРОМ, ЩО ЖИВИТЬ ЇЇ.

Н.С. Пономаренко, *В.Г. Кнігавко, *Ю.В. Кнігавко, Л.В. Батюк

Харківський національний медичний університет, 610022, Харків, пр. Леніна, 4

**ГУ Інститут медичної радіології ім. С.П.Григор'єва, Харків, вул. Пушкінська, 82*

Робота присвячена математичному моделюванню процесів, що визначають зростання пухлини циліндрової форми, що забезпечується киснем від капіляру, який проходить уздовж осі пухлини. Розглянуті випадки пухлини, що має тільки гіпоксичну ділянку і пухлини, що має як нормоксичну, так і гіпоксичну ділянки. Отримані аналітичні вирази, що описують залежність від часу розмірів пухлини, а також її нормоксичної, гіпоксичної ділянок, та ділянок, що проліферують, або непроліферують.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: математичне моделювання, зростання злоякісної пухлини, оксигенація, нормоксия, гіпоксія.

MATHEMATICAL MODELLING OF GROWTH PROCESS OF THE CYLINDRICAL SHAPE OF THE MALIGNANT TUMOR, COAXIAL WITH THE CAPILLARY FEEDING IT

N.S. Ponomarenko, *V.G. Knigavko, *, *Y.G. Knigavko, L.V. Batyuk

Kharkov National Medical university, 4 Lenin ave., Kharkiv, 610022, Ukraine

**Institute of medical radiology S.P.Grigorieva, 82 Pyshkinskay str., Kharkiv, Ukraine*

Mathematical modelling of growth process of the cylindrical shape of the malignant tumor, coaxial with the capillary feeding it was developed. The malignant tumor with the hypoxic regions and the tumor having both normoxic and hypoxic regions were considered. Analytical expressions describing dependence on time of the sizes of the tumor, and the malignant tumor with the hypoxic, normoxic, proliferation and unproliferation sizes was obtained.

KEYWORDS: mathematical modelling, growth of the malignant tumor, oxygenation, normoxia, hypoxia.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Математическое описание роста злокачественных опухолей различной формы как до лечения, так и после лучевой терапии представляет интерес и с точки зрения лучшего понимания этого процесса роста, и для разработки подходов к оптимизации методик лучевой терапии.

В работе [1] решалась задача математического моделирования роста злокачественной опухоли сферической формы, снабжаемой кислородом с поверхности опухоли. При этом использовались результаты работы [2], в которой были получены аналитические выражения, позволяющие рассчитать концентрацию кислорода в различных точках опухоли. Работа [2], в свою очередь, базировалась на результатах работы [3], в которой были получены экспериментальные зависимости скорости потребления кислорода клетками от концентрации кислорода.

Для того, чтобы оценить параметры роста опухоли произвольной формы на основе расчетов, проведенных для опухолей простых форм, необходимо иметь расчеты для двух крайних случаев – случая максимальной сходимости и случая максимальной расходимости диффузионных потоков кислорода в опухоли. Вышеупомянутая опухоль сферической формы представляет собой случай максимальной сходимости диффузионных потоков кислорода. Рассматриваемая в настоящей работе цилиндрическая опухоль, соосная с питающим ее капилляром, наоборот, является случаем максимальной расходимости диффузионных потоков кислорода, чем и определяется актуальность и значимость настоящей работы.

В настоящей работе использованы результаты расчета зависимости концентрации кислорода от координаты в опухоли цилиндрической формы, соосной с капилляром, полученные в работе [4]. Основные модельные предположения совпадают с таковыми в работе [1].

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Пусть t – время; V – объем опухоли; v – величина, равная массе кислорода потребляемого единицей объема опухоли за единицу времени (далее эту величину будем называть скоростью потребления кислорода), $v_ж$ и $v_д$ – части величины v, расходуемые клеткой на поддержание текущей жизнедеятельности и подготовку и осуществление деления соответственно ($v_ж + v_д = v$); W – объем пролиферирующей части опухоли.

Как и в работе [1], основное уравнение, описывающее рост опухоли, имеет вид:

$$\sigma\frac{dV}{dt} = \int\limits_W v_д dW, \tag{1}$$

где σ - некоторый коэффициент.

Пусть также c – концентрация кислорода, c_0 – концентрация кислорода в капилляре. Исходя из результатов работы [3], считалось, что при $c > c_г$ скорость потребления кислорода максимальна, не зависит от величины c и равна v_m. При $c_г \ge c \ge c_н$ $v = \frac{v_m c}{c_г}$. Здесь $c_н$ – такая концентрация кислорода, что при $c < c_н$ клетка гибнет от недостатка кислорода. $c_г$ – это концентрация кислорода, граничная между нормоксией и гипоксией.

Считалось, что при уменьшении величины c в диапазоне $c < c_г$ величина $v_ж$ некоторое время остается постоянной, а $v_д$ – уменьшается в соответствии с формулой $v_д = v - v_ж$, пока не станет равной нулю. При этом клетки перестают делиться и переходят в состояние G_0. Значение концентрации кислорода, при котором $v_д$ становится равной нулю, обозначали $c_ж$.

Отсюда следует, что при $c_г \ge c \ge c_ж$

$$v_д = \frac{v_m(c - c_ж)}{c_г},$$

а при $c > c_г$

$$v_д = v_m\left(1 - \frac{c_ж}{c_г}\right).$$

При моделировании роста опухоли следует отдельно рассмотреть случаи $c_0 > c_г$ и $c_0 < c_г$.

В первом случае в начале своего роста вся опухоль является нормоксической и можно найти аналитическое решение уравнения (1). Оно имеет вид:

$$R = \sqrt{\rho^2 + (R_0^2 - \rho^2)e^{\frac{kv_m}{\sigma}t}}, \qquad (2)$$

где R – радиус внешней поверхности опухоли, ρ - радиус капилляра, $k = 1 - \frac{c_ж}{c_г}$.

Пусть $\alpha = \sqrt{\frac{v_m}{Dc_г}}$, где D – коэффициент диффузии кислорода в опухолевой ткани. Дальнейшее изложение удобнее производить с использованием безразмерных координат. Пусть $X = \alpha R$, а $X_н = \alpha\rho$. Тогда с использованием безразмерных координат формула (2) примет вид:

$$X = \sqrt{X_н^2 + (X_0^2 - X_н^2)e^{\frac{kv_m}{\sigma}t}}. \qquad (3)$$

Пусть T_0 – продолжительность клеточного цикла в нормоксической части опухоли. Несложно показать, что $T_0 = \frac{\sigma \ln 2}{kv_m}$, а формула (3) может быть записана в виде:

$$X = \sqrt{X_н^2 + (X_0^2 - X_н^2)2^{\frac{t}{T_0}}}.$$

Если опухоль имеет гипоксический участок или вся является гипоксической, найти аналитическое решение уравнения (1) не удается, и решать это уравнение приходится численно. Для применения численных методов при решении задачи роста опухоли, необходимо сначала определить координаты границы между нормоксическим и гипоксическим участком, между пролиферирующим и непролиферирующим участками, между гипоксическим участком и зоной некроза.

Пусть $R_г$ – радиус цилиндрической поверхности, являющейся границей между нормоксическим и гипоксическим участками, $R_н$ – радиус цилиндрической поверхности, являющейся границей между гипоксическим участком опухоли и зоной некроза, $R_ж$ – радиус цилиндрической поверхности, являющейся границей между пролиферирующим и непролиферирующим участками. Пусть также $Y = \alpha R_г$, $Z = \alpha R_ж$, $S = \alpha R_н$.

Рассмотрим сначала случай $c_0 > c_г$. В этом случае для определения величин Y и S можно использовать результаты работы [4]. Преобразовывая формулы, приведенные в этой работе, получаем систему уравнений для определения указанных величин:

$$\begin{cases} c_г K_o(S) - c_н K_0(Y) \;\; I_1(S) = (c_н I_0(Y) - c_г I_0(S))K_1(S) \\ c_0 - c_г - \frac{Y^2}{2}\ln\frac{Y}{X_н} + \frac{Y^2 - X_н^2}{4} = \\ = Y\frac{(c_г K_o(S) - c_н K_0(Y))I_1(Y) - (c_н I_0(Y) - c_г I_0(S))K_1(Y)}{I_0(Y)K_0(S) - I_0(S)K_0(Y)} \end{cases}, \qquad (4)$$

где $I_\lambda(X)$ и $K_\lambda(X)$ - модифицированные цилиндрические функции (функции Бесселя мнимого аргумента) порядка λ аргумента X.

Система уравнений (4) может быть решена только численно. Практически удобнее, задаваясь набором значений величины Y, решать сначала первое уравнение системы (4), находя соответствующие значения величины S, а затем используя пары значений величин Y и S, из второго уравнения системы (4) определять соответствующие значения величины c_0. Тем самым, устанавливается зависимость величин Y и S от c_0.

Величина Z определяется путем численного решения следующего уравнения:

$$c_ж(I_0(Y)K_0(S)-I_0(S)K_0(Y))=(c_r K_o(S)-c_н K_0(Y))I_0(Z)-(c_н I_0(Y)-c_r I_0(S))K_0(Z).$$

После вычисления значений величин Y, S и Z можно вернуться к решению уравнения (1) для опухоли, имеющей как нормоксический, так и гипоксический участки. Сначала рассмотрим случай, соответствующий условию $Z \ge X \ge Y$, т.е. случай опухоли, имеющий гипоксический участок, во всех точках которого происходит деление клеток. В этом случае уравнение (1) приобретает следующий вид:

$$dX=\frac{\ln 2}{2XT_0}\left(Y^2-X_н^2-\frac{c_ж(X^2-Y^2)}{c_г-c_ж}+\int_Y^X\frac{2crdr}{c_г-c_ж}\right)dt\,, \tag{5}$$

где с определяется по формуле, полученной в работе [4] и имеющей вид:

$$c=\frac{(c_r K_0(S)-c_н K_0(Y))I_0(X)+(c_н I_0(Y)-c_r I_0(S))K_0(X)}{I_0(Y)K_0(S)-I_0(S)K_0(Y)}.$$

Разумеется, как интеграл в уравнении (5), так и решение этого уравнения находятся с помощью численных методов.

Теперь рассмотрим случай, соответствующий условию $S \ge X \ge Z$, т.е. случай опухоли, имеющий гипоксический участок, в части которого пролиферация не происходит. В этом случае уравнение (1) имеет следующий вид:

$$dX=\frac{\ln 2}{2XT_0}\left(Y^2-X_н^2-\frac{c_ж(Z^2-Y^2)}{c_г-c_ж}+\int_Y^Z\frac{2crdr}{c_г-c_ж}\right)dt\,.$$

При известных значениях величин Y, $X_н$ и S это уравнение легко решается с использованием численных методов.

Понятно, что, когда величина X достигнет значения S, рост опухоли прекратится. Точнее, рост будет продолжаться, но часть опухоли будет смещаться в область, в которой концентрация кислорода меньше значения $c_н$. Таким образом, клетки опухоли, находящиеся в области X > S, будут отмирать и размеры опухоли не будут увеличиваться.

Перейдем теперь к случаю опухоли полностью гипоксической, что соответствует условию $c_0 < c_г$.

В этом случае, опираясь на результаты работы [4], для определения значений величин S и Z необходимо численно решить соответственно такие уравнения:

$$(c_0 K_o(S)-c_н K_0(X_н))I_1(S)=(c_н I_0(X_н)-c_0 I_0(S))K_1(S)$$

и

$$c_ж(I_0(X_н)K_0(S)-I_0(S)K_0(X_н))=$$
$$=(c_0 K_o(S)-c_н K_0(X_н))I_0(Z)-(c_н I_0(X_н)-c_0 I_0(S))K_0(Z)$$

После этого можно переходить к решению уравнения (1) для гипоксических опухолей. В случае если X < Z, это уравнение имеет такой вид:

$$dX=\frac{\ln 2}{2XT_0(c_г-c_ж)}\left(\int_{X_н}^X 2crdr-c_ж(X^2-X_н^2)\right)dt\,,$$

где

$$c = \frac{(c_0 K_0(S) - c_н K_0(X_н))I_0(X) + (c_н I_0(X_н) - c_0 I_0(S))K_0(X)}{I_0(X_н)K_0(S) - I_0(S)K_0(X_н)}.$$

Если же $S \geq X \geq Z$, то

$$dX = \frac{\ln 2}{2XT_0(c_г - c_ж)}\left(\int_{X_н}^{Z} 2crdr - c_ж(Z^2 - X_н^2)\right)dt.$$

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные выше формулы дают возможность рассчитать кинетику роста таких опухолей цилиндрической формы, в которые кислород поступает от капилляра, ось которого совпадает с осью опухоли.

Для применения вышеуказанных формул необходимо знать значения таких параметров, как α, $c_г$, $c_ж$, $c_н$ и возможные интервалы значений параметра c_0. Оценка параметра α была осуществлена в работе [5]. В ней указаны такие значения этого параметра: $1{,}25 \cdot 10^4 - 2{,}57 \cdot 10^4$ м$^{-1}$. Рассматривая концентрации кислорода $c_г$, $c_ж$, $c_н$ и c_0, отметим, что, строго говоря, важны не сами эти значения, а их отношения. Это позволяет нам говорить в дальнейшем не о значениях концентраций кислорода, а о пропорциональных им значениях напряжений кислорода (p). Анализ работы [3] позволяет считать, что напряжение кислорода $c_г$ приблизительно равно 14 мм рт. ст. Что касается величины p_0, то в случае нормоксии она должна быть несколько больше $p_г$ (видимо, 15-20 мм рт. ст.), а в случае гипоксии – несколько меньше (9-13 мм рт. ст.). Более сложным является вопрос о значении $p_ж$. Известно [6], что у простейших, резкое снижение энергетических процессов наблюдается при напряжении кислорода $p \approx 2{,}5$ мм рт. ст., вследствие чего, при расчетах мы принимали $p_ж = 3$ мм рт. ст. Значение $p_н$, по-видимому, должно быть близким, но несколько большим точки Пастера (1,59 мм рт. ст.), т.е. лежащим в диапазоне от 1,6 до 2 мм рт. ст.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Knigavko V. G. Matematicheskoe modelirovanie processa rosta zlokachestvennoj opuholi sfericheskoj formy / V. G. Knigavko, M. A. Bondarenko, V. I. Pahomov, E. V. Procenko // Visn. Hark. un-tu. Biofizychnyj visnyk. – 2004. – № 637. Vyp. 1-2(14). – S. 88 – 93.

2. Knigavko V.G., Bondarenko M.A. Matematicheskoe modelirovanie diffuzii i potreblenija kisloroda v zlokachestvennoj opuholi / V. G. Knigavko //Biofizika, 2005. T. 50. vyp. 3. S. 544 – 549.

3. Voloshina E. A. Kislorodnyj jeffekt i adaptacionnye reakcii kletok. Soobwenie 6. Kinetika dyhanija kletok, kul'tiviruemyh pri razlichnoj oksigenacii i razlichajuwihsja po modificiruemoj radiochuvstvitel'nosti / E. A.Voloshina, V. V.Mewerikova //Radiobiologija. – 1979. – T. XIX, vyp. 2. – S. 283 – 285.

4. Ponomarenko N. S. Matematicheskoe modelirovanie diffuzii i potreblenija kisloroda v cilindricheskoj opuholi, okruzhajuwej krovenosnyj sosud / N. S. Ponomarenko // Biofizychnyj visnyk. – 2010. – V. 24(1). – S. 87 – 91.

5. Bondarenko M. A. Modelirovanie processov diffuzii i potreblenija kisloroda v tjazhah zlokachestvennyh opuholej / M. A. Bondarenko, V. G. Knigavko, V. G. Gordienko [et al.] // Visn. Hark. un-tu. Biofizychnyj visnyk, 2001. № 525. vyp. 1(8). S. 81 – 85.

6. Berezovskij V. N. Naprjazhenie kisloroda v tkanjah zhivotnyh i cheloveka / V. N. Berezovskij. – Kiev: Naukova dumka, 1975. 280 s.