БІОФІЗИЧНИЙ ВІСНИК Вип. 24 (1). 2010

УДК: 616 – 006.4 – 001.8:546.21:519.8

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИФФУЗИИ И ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА В ЦИЛИНДРИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ,ОКРУЖАЮЩЕЙ КРОВЕНОСНЫЙ СОСУД

Н.С. Пономаренко
Харьковский национальный медицинский университет, 61022, Харьков, пр. Ленина, 4

Поступила в редакцию 26 ноября 2009 г.
Принята 2 февраля 2010 г.

Работа посвящена математическому моделированию процессов диффузии и потребления кислорода в 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 концентрации кислорода в произвольной точке опухоли от расстояния между этой точкой и осью сосуда. Обсуждены возможные значения или диапазоны возможных значений параметров моделей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: математическое моделирование, злокачественная опухоль, распределение кислорода, нормоксия, гипоксия.

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ДИФУЗІЇ ТА СПОЖИВАННЯ КИСНЮ В ЦИЛИНДРІЧНІЙ ПУХЛИНІ, ЩО ОТОЧУЄ КРОВЕНОСНУ СУДИНУ

Н.С. Пономаренко
Харківський національний медичний університет, 61022, Харків, пр. Леніна, 4

Робота присвячена математичному моделюванню процесів дифузії та споживання кисню в пухлині циліндричної форми, що одержує кисень від капіляру, який проходить вздовж осі пухлини. Розглянуті випадки чисто гіпоксичної пухлини та пухлини, що має і нормоксичну і гіпоксичну ділянки. Отримані аналітичні вирази, що описують залежність концентрації кисню у довільній точці пухлини від відстані між цією точкою та віссю судини. Обговорені можливі значення або діапазони можливих значень параметрів моделей.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: математичне моделювання, злоякісна пухлина, розподіл кисню, нормоксія, гіпоксія.

MATHEMATIKAL MODELLING OF OXYGEN DIFFUSION AND CONSUMPTION IN CYLINDRICAL SHAPE TUMOR SURROUNDING THE BLOOD VESSEL

N.S. Ponomarenko
Kharkiv national medical university, 4 Lenin ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

In present work mathematical modeling of processes of oxygen diffusion and consumption in a tumor of the cylindrical shape supplied with oxygen by a capillary, taking place along a tumor axis is proposed. Cases purely hypoxic tumor and tumor having both normoxic areas and hypoxic areas were considered. The analytical expressions for the description of the dependence of oxygen concentration in any point of a tumor from distance between this point and a vessel axis were received. Possible values model parameters or ranges of possible values of parameters of models were discussed.

KEY WORDS: mathematical modeling, malignant tumor, oxygen diffusion, normoxia, hypoxia.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Моделирование процессов диффузии и потребления кислорода в злокачественных опухолях, имеющих простую геометрическую форму (например, сферическую, цилиндрическую и др.), позволяет рассчитать распределение кислорода в таких опухолях [1,2,3]. Знание распределения кислорода в опухоли позволяет оценить радиочувствительность различных слоев опухоли, а также скорость пролиферации в этих слоях, что, в свою очередь позволяет моделировать кинетику роста опухоли. Опухоли произвольной формы должны иметь распределения кислорода в них достаточно близкие к тем, которые свойственны опухолям тех или иных простых форм. Размеры нормоксических и гипоксических, пролиферирующих и непролиферирующих областей в опухолях, а также зон некроза зависят от степени сходимости или расходимости диффузионных потоков кислорода в этих опухолях. Наибольшая степень сходимости потоков кислорода присуща опухоли сферической формы, снабжаемой кислородом со своей поверхности. Наибольшая расходимость потоков будет наблюдаться в случае цилиндрической опухоли, вдоль оси которой расположен кровеносный сосуд, снабжающий эту опухоль кислородом. Поэтому моделирование процессов диффузии и потребления кислорода в такой опухоли и сравнение полученных результатов с результатами моделирования в случаях опухолей иных форм представляет собой актуальную задачу, решение которой позволит корректнее оценивать особенности распределения кислорода в опухолях произвольных форм.

Задача расчета распределения кислорода в опухоли в рассматриваемом случае может решаться аналогично тому, как это сделано в работах [1-3]. Как и в этих работах для зависимости концентрации кислорода от координаты получается дифференциальное уравнение второго порядка. Но вопрос о граничных условиях, необходимых для определения констант интегрирования, в данном случае гораздо сложней. В работах [1-3] была известна концентрация кислорода на поверхности опухоли и существовала такая точка или поверхность, через которую поток кислорода был равен нулю, т.е. точка (или поверхность), в которой (или в каждой точке которой) производная концентрации по координате равнялась нулю.

В случае, рассматриваемом в настоящей работе, будем считать известной концентрацию кислорода в сосуде, вокруг которого растет опухоль, т.е. концентрацию на внутренней граничной поверхности опухоли. Концентрация кислорода на внешней граничной поверхности опухоли или поток кислорода через эту поверхность, вообще говоря, неизвестны. Поэтому для формулирования второго граничного условия, необходимого для решения вышеуказанного дифференциального уравнения, требуются некоторые дополнительные предположения.

Будем предполагать, что скорость потребления кислорода и коэффициент диффузии кислорода в тканях, окружающих опухоль, мало отличаются от таковых в опухоли. Тогда опухоль с окружающими ее тканями (в пределах участка, снабжаемого кислородом рассматриваемым капилляром) можно рассматривать как гомогенную среду.

Будем называть изоконцентрационной поверхностью поверхность, в каждой точке которой концентрация кислорода одинакова. Если изоконцентрационная поверхность разделяет области ткани, снабжающиеся кислородом от разных капилляров, то поток кислорода через нее равен нулю. Такие поверхности, строго говоря, не являются цилиндрическими, но если выбрать цилиндрическую поверхность, радиус которой равен среднему расстоянию от изоконцентрационной поверхности, ограничивающей область, которая снабжается кислородом некоторым определенным капилляром, до этого капилляра, то суммарным потоком кислорода через выбранную поверхность можно с хорошей точностью пренебречь. Поэтому можно считать приемлемым модельное предположение о том, что распределение кислорода в реальной гомогенной ткани, окружающей капилляр, можно с хорошей точностью описывать, как распределение кислорода в цилиндрическом слое, внутренней поверхностью которого является стенка капилляра, а внешняя поверхность является изоконцентрационной цилиндрической поверхностью, поток кислорода через которую равен нулю.

При использовании вышеуказанного предположения все цилиндрические поверхности в рассматриваемом слое, оси которых совпадают с осью капилляра, являются изоконцентрационными.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Рассмотрим цилиндрическую область ткани, ось которой совпадает с осью капилляра. Пусть r и R – радиусы внутренней и внешней поверхностей этой области соответственно, ρ - радиус капилляра. Тогда

$$-D\frac{dc}{dr}r = \int_r^R vrdr, \qquad (1)$$

где D – коэффициент диффузии кислорода в ткани, c – концентрация кислорода в каждой точке цилиндрической поверхности радиуса r, v – объемная скорость потребления кислорода тканью (далее – скорость потребления), т.е. масса кислорода, потребляемого за единицу времени единицей объема ткани.

Что касается зависимости величины v от концентрации кислорода, то мы основывались на экспериментальных данных, приведенных в работе [4], и проводили аппроксимацию этих данных выражением, использованным в работах [1-3]. Таким образом, считалось, что

$$v = \begin{cases} v_m, & c > c_г \\ \dfrac{v_m c}{c_г}, & c_н \le c \le c_г \\ 0, & c < c_н \end{cases}. \qquad (2)$$

В формуле (2) v_m – максимальное значение скорости потребления кислорода, свойственное ткани в состоянии нормоксии; $c_г$ – граничное значение концентрации кислорода такое, что при $c > c_г$ ткань является нормоксической, а при $c < c_г$ – гипоксической; $c_н$ - такая минимальная концентрация кислорода, что при $c \ge c_н$ клетки ткани выживают, а при $c < c_н$ – умирают.

Пусть c_0 – концентрация кислорода в капилляре, а значит, и на внутренней границе опухоли (при $r = \rho$). Как и в работах [1 – 3] будем отдельно рассматривать случаи $c_0 > c_г$ и $c_0 \le c_г$.

Обычно в организме $c > c_н$. Вместе с тем, разрастание опухоли может приводить к механическому смещению капилляров, увеличению расстояния между ними и образованию области, в которой $c = c_н$. Эти соображения будут учитываться при расчетах.

Начнем с более простого для моделирования случая, при котором $c_0 \le c_г$.

Уравнение (1) легко преобразовать к виду:

$$-D\left(r\frac{d^2c}{dr^2} + \frac{dc}{dr}\right) = -vr, \qquad (3)$$

которое в рассматриваемом случае с учетом формулы (2) преобразовывается к виду:

$$\frac{d^2c}{dr^2} + \frac{1}{r}\frac{dc}{dr} - \frac{v_m c}{Dc_г} = 0. \qquad (4)$$

Уравнение (4) относится к хорошо известному типу уравнений. Решение его имеет вид:

$$c(r) = AI_0(\alpha r) + BK_0(\alpha r), \qquad (5)$$

где $\alpha = \sqrt{\dfrac{v_m}{Dc_г}}$; I_0 – модифицированная функция Бесселя первого рода нулевого порядка; K_0 – то же, но второго рода; A и B – константы интегрирования.

Для определения значений констант A и B используем следующие граничные условия:

$$c\big|_{r=\rho} = c_0\,; \tag{6}$$

$$c\big|_{r=R_н} = c_1\,; \tag{7}$$

$$\frac{dc}{dr}\bigg|_{r=R_н} = 0\,. \tag{8}$$

где $R_н$ – радиус изоконцентрационной поверхности, ограничивающей участок ткани, снабжаемой кислородом от данного капилляра, c_1 – концентрация кислорода в точках, принадлежащих этой поверхности.

Используя условия (6) и (7), для (4) получаем:

$$c = \frac{\left(c_0K_0(\alpha R_н) - c_1K_0(\alpha\rho)\right)I_0(\alpha r) + \left(c_1I_0(\alpha\rho) - c_0I_0(\alpha R_н)\right)K_0(\alpha r)}{I_0(\alpha\rho)K_0(\alpha R_н) - I_0(\alpha R_н)K_0(\alpha\rho)}\,. \tag{9}$$

При известном c_1 условие (8) позволяет рассчитать величину $R_н$ (и наоборот). Что касается величины c_1, то при разрастании опухоли ее значение будет уменьшаться, пока не достигнет значения $c_н$. Следует полагать, что в глубине тканей вдали от кровеносных сосудов значение величины c_1 должно быть близким к $c_н$. Поэтому оценочные расчеты можно проводить, заменяя в формуле (7) c_1 на $c_н$. При этом уравнение для вычисления $R_н$, вытекающее из условия (8) и формулы (9), имеет вид:

$$\left(c_0K_0(\alpha R_н) - c_1K_0(\alpha\rho)\right)I_1(\alpha R_н) = \left(c_1I_0(\alpha\rho) - c_0I_0(\alpha R_н)\right)K_1(\alpha R_н)\,, \tag{10}$$

где I_1 и K_1 – модифицированные функции Бесселя первого порядка.

Теперь рассчитаем распределение кислорода в опухоли при $c_0 > c_г$. При этом вблизи капилляра существует нормоксическая область, а далее – гипоксическая. Пусть $R_г$ – такое значение переменной r, что при $r > R_г$ концентрация кислорода меньше $c_г$ (т.е. $R_г$ – радиус поверхности, являющейся граничной между нормоксической и гипоксической областями опухоли).

Очевидно, что в гипоксической области распределение кислорода описывается формулой, подобной формуле (9) и имеющей вид

$$c = \frac{\left(c_гK_0(\alpha R_н) - c_1K_0(\alpha R_г)\right)I_0(\alpha r) + \left(c_1I_0(\alpha R_г) - c_гI_0(\alpha R_н)\right)K_0(\alpha r)}{I_0(\alpha R_г)K_0(\alpha R_н) - I_0(\alpha R_н)K_0(\alpha R_г)}\,. \tag{11}$$

Что касается нормоксического участка опухоли, то при любом выборе цилиндрической области, соосной с капилляром, поток кислорода через обе поверхности опухоли не равен нулю. Поэтому аналогом уравнения (1) в рассматриваемом случае станет следующее уравнение:

$$-D\left(\frac{dc}{dr}r + F\right) = \int_r^{R_г} v_m r\,dr\,, \tag{12}$$

где F – некоторая константа, величина которой зависит от величины потока кислорода через цилиндрическую поверхность, соосную с капилляром, радиуса $R_г$.

Решая это уравнение, получим:

$$c = c_г - \frac{\alpha^2 c_г}{4}\left(R_г^2 - r^2\right) + \left(F + \frac{\alpha^2 c_г}{2}R_г^2\right)\ln\left(\frac{R_г}{r}\right). \tag{13}$$

В этом выражении два неизвестных параметра – F и $R_г$. Для определения этих величин используем то, что величина $\frac{dc}{dr}$ при $r = R_г$ принимает одинаковые значения как для нормоксической так и для гипоксической областей. Отсюда

$$F=-R_г\frac{\left(c_гK_0(\alpha R_н)-c_1K_0(\alpha R_г)\right)I_1(\alpha R_г)+\left(c_1I_0(\alpha R_г)-c_гI_0(\alpha R_н)\right)K_1(\alpha R_г)}{I_0(\alpha R_г)K_0(\alpha R_н)-I_0(\alpha R_н)K_0(\alpha R_г)}. \qquad (14)$$

Кроме того, при $r=\rho$ концентрация кислорода равна c_0. Поэтому

$$c_0=c_г-\frac{\alpha^2c_г}{4}\left(R_г^2-\rho^2\right)+\left(F+\frac{\alpha^2c_г}{2}R_г^2\right)\ln\left(\frac{R_г}{\rho}\right). \qquad (15)$$

Решая численно систему уравнений (14) и (15) можно определить значения параметров F и $R_г$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, формулы (9) и (10) решают задачу математического описания распределения кислорода в опухоли в случае, если концентрация кислорода на границе капилляра и опухоли соответствует гипоксии, а формулы (13), (14) и (15) – в случае, если эта концентрация кислорода соответствует нормоксии.

Для численного решения вышеуказанных уравнений необходимо знать значения таких параметров, как α, $c_г$, $c_н$ и возможные интервалы значений параметров c_0 и c_1. Что касается параметра α, то его оценка была осуществлена в работе [1]. В ней указаны такие значения этого параметра: $1{,}25\cdot10^4-2{,}57\cdot10^4$ $м^{-1}$. Анализ работы [4] позволяет считать, что концентрация кислорода $c_г$ соответствует напряжению кислорода в среде, равному 14 мм рт. ст. Что касается величины c_0, то в случае нормоксии она должна быть несколько больше $c_г$ (видимо, 15-20 мм рт. ст.), а в случае гипоксии – несколько меньше (9-13 мм рт. ст.). Значение $c_н$, по-видимому, должно быть близким, но несколько большим точки Пастера (1,59 мм рт. ст.), т.е. приниматься равным 1,6-2 мм рт. ст. Что же касается значений c_1, то они, разумеется, должны удовлетворять условию:

$$c_г>c_1>c_н. \qquad (16)$$

Из соображений, связанных с оценкой значений концентрации кислорода, при которых клетка жизнеспособна, но теряет способность делиться (переходит в стадию G_1), для c_1 можно рекомендовать диапазон значений, соответствующий значениям напряжения кислорода 3-7 мм рт. ст.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондаренко М.А., Книгавко В.Г., Гордиенко В.Г., Проценко Е.В., Книгавко А.В. Моделирование процессов диффузии и потребления кислорода в тяжах злокачественных опухолей.//Вісн. Харк. ун-ту. Біофізичний вісник, 2001. № 525. вип. 1(8). С. 81 – 85.

2. Книгавко В.Г., Бондаренко М.А. Математическое моделирование диффузии и потребления кислорода в злокачественной опухоли.//Биофизика, 2005. Т. 50. вып. 3. С. 544 – 549.

3. Кнігавко В.Г., Бондаренко М.А., Пономаренко Н.С., Радзішевська Є.Б. Математичне моделювання процесів дифузії та споживання кисню у злоякісній пухлині плоскої форми.// Український радіологічний журнал, 2008. Т. 16. № 1. С. 61-65.

4. Е.А.Волошина, В.В.Мещерикова. Кислородный эффект и адаптационные реакции клеток. Сообщение 6. Кинетика дыхания клеток, культивируемых при различной оксигенации и различающихся по модифицируемой радиочувствительности.//Радиобиология. – 1979. – Т. XIX, вып. 2. – С. 283 – 285.