

## Моделирование возникновения и роста опухолей – I\*

С.Н. Антонцев<sup>1,2</sup>, А.А. Папин<sup>3</sup>, М.А. Токарева<sup>3</sup>, Э.И. Леонова<sup>3</sup>,  
Е.А. Гридюшко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН (Новосибирск, Россия)

<sup>2</sup> Центр математики, фундаментальных приложений и исследований операций, Университет Лиссабона (Лиссабон, Португалия)

<sup>3</sup> Алтайский государственный университет (Барнаул, Россия)

## Modeling of Tumor Occurrence and Growth – I

S.N. Antontsev<sup>1,2</sup>, A.A. Papin<sup>3</sup>, M.A. Tokareva<sup>3</sup>, E.I. Leonova<sup>3</sup>,  
E.A. Gridushko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Lavrentyev Institute of hydrodynamics SB RAS (Novosibirsk, Russia)

<sup>2</sup> Center for Mathematics, Fundamental Applications and Operations Research (CMAF-CIO), University of Lisbon (Lisbon, Portugal)

<sup>3</sup> Altai State University (Barnaul, Russia)

По количеству смертей во всем мире онкологические заболевания обогнали сердечно-сосудистые. Развитие злокачественных опухолей начинается с мутаций генов, которые приводят к росту числа патологических клеток и их миграции к другим частям человеческого организма (метастазы). Затем раковые клетки вмешиваются в работу организма, что в конечном итоге приводит к смерти. Существует около двухсот разновидностей онкологических заболеваний, которые классифицируются по источнику происхождения. Большинство из них имеют общие черты и свои специфические особенности. В данном обзоре рассматриваются математические модели неспецифических опухолей в тканях. Последние учитывают конститутивную природу ткани и потребность растущей опухоли в вовлечении кровеносных сосудов. Излагается общий многомасштабный подход, включающий в себя клеточный цикл и мутацию неспецифических генов. Описываются основные методы и общие особенности моделирования роста опухолей. Цель первой части обзора — выявление некоторых тенденций и проблем в области моделирования рака на основе многофазных и многомасштабных моделей.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, моделирование опухолей, задачи со свободными границами, уравнение Стокса, многомасштабные модели, гибридные модели, многофазные системы.

DOI 10.14258/izvasu(2020)4-11

\*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №19-11-00069 и португальского фонда науки и технологий (Португалия) по проекту UID / MAT / 04561/2019. The work was partially supported by the RSF grant no. 19-11-00069, Russia and by the Portuguese Foundation for Science and Technology, Portugal under the project UID/MAT/04561/2019.

**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 злокачественная опухоль, образующаяся из эпителиальных клеток, то есть тесно расположенных клеток, которые выстилают внутренние полости органов. В статье 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 ее 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 кровотоки или лимфатические сосуды, то они могут перемещаться в другое место, создавая тем самым вторичную опухоль; этот процесс называется метастазированием. Существует двести 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 первом параграфе статьи 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 раковых опухолей, но и типы разработанных моделей существенно 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 точную модель или в непрерывные модели детали молекулярных механизмов, которые происходят внутри клетки и управляют ее движением, делением и смертью. Одна из целей данной работы — описание таких тенденций.

Во втором параграфе 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.

## 1. Различные тенденции в методах моделирования раковой опухоли

### 1.1. Многофазные модели.

Многофазные модели были разработаны в результате наблюдений, выявивших, что опухоли состоят из нескольких компонент.

После первых двухфазных моделей в настоящее время наблюдается тенденция к разработке многофазных моделей, учитывающих, 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 [2], в которой рассматривается рост опухоли вдоль капилляров. Другими примерами являются работы [3–9]. Lowengrub и его коллеги [10–11] разработали модель, в которой энергия адгезии вводится для описания адгезионных свойств клеточных популяций.

Влияние механических и экологических факторов на поведение и рост опухолей и тканей в настоящее время широко изучено. Chaplain с соавторами [7] 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 [12–14] 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 пове-

дение, 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 отсложкой 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 [15–16] путем применения концепции эволюции природных конфигураций, которая заключается в разделении эволюции на рост и упругую деформацию. Впоследствии этот подход был обобщен в [17] 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 ИВМ, кажутся более гибкими и подходящими для включения субклеточных механизмов.

Обзор этой методологии дан в [18–19]. В частности, в [19] обобщены характеристики того, что в [20–21] 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 К. и его коллегами [22–24], 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 [20–21], Jiang Y. и его коллеги [25] 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 [26] переходы через точку рестрикции связаны с наличием специфических контрольных белков. В этом же контексте некоторые работы [27–28] 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 [7] учитывается активация механо-трансдукционных путей и ее связь с явлением контактного торможения роста, а в [5, 2, 29, 30] приводится подробное описание обмена веществ, как аэробного, так и анаэробного. Что касается механического поведения сфероидов опухоли, в работах [17, 31, 9] 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 более глубокие математические методы, такие как методы гомогенизации, гидродинамики и другие, чтобы получить более формальные и последовательные результаты (например, [32–39]).

**1.3. Гибридные модели.** Прежде всего, следует подчеркнуть, что 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, [40–41]). Краткий обзор различных гибридных моделей, вытекающих из основополагающей работы Anderson A.R.A. и Chaplain M.A.J. [42], можно найти в [18–19]. 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.

Затем модель была усовершенствована, чтобы включить, с одной стороны, ремоделирование сети и транспортировку химиотерапевтических лекарств [43–45], а с другой стороны, связать с растущей опухолью ремоделирование ЕСМ и производство матричных деградирующих ферментов [46, 47]. В этом последнем случае предполагается, что опухоль имеет постоянную плотность, а ее расширение определяется потенциальным потоком, подобным Дарси [48].

## 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 3 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 [49], 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:

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

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

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

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  $\sigma$  согласно закону Дарси

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

Если сложить уравнения (2) - (4) и использовать (1), то выражение примет вид

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

и можно заменить (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 также учитывая (5) и (7), получили 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

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

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

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

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

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

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

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

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

Система (7)-(13) с начальными условиями для  $c$ ,  $p$  и  $q$  была изучена математически. Локальное существование и единственность решения с установленными начальными данными было доказано в [50–51]. По радиально-симметричным данным было доказано глобальное существование радиально-симметричного решения и получены асимптотические оценки на свободной границе  $\Gamma(t) = \{r = R(t)\}$  при  $t \rightarrow \infty$  [52]. Существуют лишь неполные результаты существования и единственности радиально-симметричного стационарного решения и его асимптотической устойчивости [53–54]. 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 [55]; оно асимптотически устойчиво для всех  $\gamma < \gamma_*$  (для некоторого  $\gamma_* > 0$ ), но не для  $\gamma > \gamma_*$  [56–57]; см. также [58]. Кроме того, существуют бифуркационные ветви с нарушением симметрии [59–62].

**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  $\sigma$  определяется как

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

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

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

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

Здесь  $\nu$  — коэффициент вязкости,  $\mathbf{I}$  — единичная матрица, а  $g$  — скорость пролиферации, определяемая правой частью (6). Существование и единственность решения доказаны в [63]. 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 [63]. Асимптотическая устойчивость была доказана в [64]. Как и в случае пористой среды, здесь также существует последовательность бифуркационных ветвей с нарушением симметрии [65].

**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  $\rho$ . 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  $\rho$  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;  $\rho_*$  — максимальная плотность ЕСМ и  $a_i$  — положительные константы. Нужно также предоставить уравнения для  $P$  и  $f$ , но эти уравнения будут зависеть от конкретного рака и его микроокружения.

Гибридные модели миграции опухолевых клеток в ЕСМ были разработаны в [66].

**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 злокачественной опухоли.

Существует множество математических моделей ангиогенеза. Можно сослаться, в частности, на [67–70]. Следуя [68, 69], положим:  $n$  — плотность клеток опухоли,  $e$  — плотность эндотелиальных клеток,  $a$  — концентрация TAF,  $c$  — 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 постулируется

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

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

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

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

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

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 [68–69]. 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 в [71–72].

**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 онкологического заболевания 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 микросреда 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

$$\frac{\partial p_i}{\partial t} + \frac{\partial p_i}{\partial s_i} + \text{div}(p_i \mathbf{v}) = \lambda_i(w) p_i, \quad (24)$$

$$0 < s_i < A_i \quad (i = 1, 2, 3),$$

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

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

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 ( $\mu_1$ ), к фазе покоя или к  $S$ -фазе; решение зависит от среды ( $w, Q$ ) и от состояния генов в  $\gamma$ . Последний член в (28) представляют собой клетки, которые перешли от фазы  $G_0$  к  $S$ :

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

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) еще неполна, поскольку не указана скорость  $\mathbf{v}$ . Для этого вводятся величины

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

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

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

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

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 (см. раздел 2.1.). Эти модели были исследованы в [73–74], 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 [75]. Для других связанных многомасштабных моделей результаты получены в работах [76–79].

**Заключение.** В первой части обзора рассмотрены некоторые общие черты раковых опухолей и математических моделей нескольких конкретных видов опухолевых заболеваний, 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. Во второй части статьи будут рассмотрены конкретные виды раковых опухолей, а также модель роста опухоли вдоль кровеносного сосуда.

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

Библиографический список

1. Friedman A. Cancer as Multifaceted Disease // *Math. Model. Nat. Phenom.* 2012. 7 1. DOI: 10.1051/mmnp/20127102.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Ramis-Conde I., Drasdo D., Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J. Modeling the influence of the E-cadherin- $\beta$ -catenin pathway in cancer cell invasion: A multiscale approach // *Biophys. J.* 2008. 95. DOI: 10.1529/biophysj.107.114678.
24. 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.
25. 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.
26. Doumic M. Analysis of a population model structured by the cells molecular content // *Math. Model. Nat. Phenom.* 2007. 2. DOI: 10.1051/mmnp:2007006.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Preziosi L., Ambrosi D., Verdier C. A elasto-visco-plastic model of cell aggregates // *Journal of Theoretical Biology.* 2010. 262 1. DOI: 10.1016/j.jtbi.2009.08.023.
32. 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.
33. 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.
34. Hillen T. M5 mesoscopic and macroscopic models for mesenchymal motion // *J. Math. Biol.* 2006. 53. DOI: 10.1007/s00285-006-0017-y.
35. Lachowicz M. From microscopic to macroscopic description for generalized kinetic models // *Math. Models Methods Appl. Sci.* 2002. 12. DOI: 10.1142/S0218202502001994.
36. Secomb T.W., El-Kareh A.W. A theoretical model for the elastic properties of very soft tissues // *Biorheology.* 2001. 38.
37. 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.
38. Lejeune E., Linder C. Modeling tumor growth with peridynamics. // *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology.* 2017. 16 4. DOI: 10.1007/s10237-017-0876-8.
39. Deutsch A., Dormann S. *Tumor Growth and Invasion* // Springer Science+Business Media New York. 2017. DOI: 10.1007/978-1-4899-7980-3.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.

50. 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.
51. 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.
52. Cui S., Friedman A. A hyperbolic free boundary problem modeling tumor growth // *Interfaces & Free Boundaries*. 2003. 5. DOI: 10.4171/IFB/76.
53. 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.
54. 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.
55. Friedman A., Reitich F. Analysis of a mathematical model for growth of tumors // *J. Math. Biol.* 1999. 38. DOI: 10.1007/s002850050149.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Fontelos M.A., Friedman A. Symmetry-breaking bifurcations of free boundary problems in three dimensions // *Asymptotic Anal.* 2003. 35.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Levine H.A., Nilsen-Hamilton M. Angiogenesis-A biochemical/mathematical perspective // *Lecture Notes Math.* 2006. 1872. DOI: 10.1007/11561606\_2.
68. 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.
69. 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.
70. Xu J., Vilanova G., Gomez H. A mathematical model coupling tumor growth and angiogenesis // *PLOS One*. 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0149422.
71. 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.
72. 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.
73. Friedman A. A multiscale tumor model // *Interfaces & Free Boundaries*. 2008. 10.
74. Friedman A. Free boundary value problems associated with multiscale tumor models // *Mathematical Modeling of Natural Phenomena*. 2009. 4. DOI: 10.1051/mmnp/20094306.
75. 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.

76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.