

## Моделирование возникновения и роста опухолей-II\*

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

<sup>1</sup>Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева (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-II

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

<sup>1</sup>Lavrentyev's Institute of Hydrodynamics (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)

Рассматривается математическая модель роста опухоли вдоль кровеносного сосуда. Модель использует подход теории смеси для описания ткани, которая состоит из клеток, внеклеточного матрикса и жидкости. Предполагается, что растущая опухолевая ткань окружена тканью хозяина. Рассматриваются опухоли, где преобладает полное окисление глюкозы. Особое внимание уделено последовательному описанию процессов потребления кислорода и процессу роста на основе энергетического баланса. Моделирование показывает локализацию опухоли на ограниченном расстоянии от сосудов и постоянную скорость расширения вдоль сосудов. Онкологическое заболевание проявляется как аномально чрезмерная пролиферация клеток. Это является результатом нарушения регуляции нормальных ограничений клеточной пролиферации. Данный факт имеет серьезные последствия для морфологии роста. Большинство клеток в организме человека находятся в пределах нескольких диаметров от кровеносного сосуда, где начинается интенсивная пролиферация опухолевых клеток и создаются клеточные популяции, удаленные от кровеносных сосудов и лишенные питательных веществ и кислорода. Происходит образование цилиндрических структур вокруг кровеносных сосудов.

This paper considers the mathematical model of tumor growth along a blood vessel. The model employs the mixture theory approach to describe a tissue that consists of cells, extracellular matrix, and liquid. The growing tumor tissue is supposed to be surrounded by the host tissue. Tumors, where complete oxidation of glucose prevails, are considered. Special attention is paid to consistent descriptions of oxygen consumption and growth processes based on the energy balance. The level set method is used to track an interface between the tissues. The simulations show localization of the tumor within a limited distance from the vessels and constant expansion speed along the vessels. Cancer disease manifests itself as abnormally excessive cell proliferation. This is the result of dysregulation of normal constraints on cellular proliferation. This fact has serious implications on the morphology of the growth. The intensive proliferation of tumor cells creates cell populations distant from blood vessels and deprived of nutrient and oxygen supply while most of the cells in the human body are within few cell diameters from a blood vessel. This leads to the formation of cylindrical structures around blood vessels.

\* Работа первого и третьего авторов выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-11-00069). Работа второго, третьего и четвертого авторов выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ по теме «Современные методы гидродинамики для задач природопользования, промышленных систем и полярной механики» (номер темы: FZMW-2020-0008) 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, State Assignment of the Russian Ministry of Science and Higher Education entitled 'Modern methods of hydrodynamics for environmental management, industrial systems and polar mechanics' (Govt. contract code: FZMW-2020-0008), Russia and by the Portuguese Foundation for Science and Technology, Portugal under the project UID/MAT/04561/2019.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, моделирование опухолей, гибридные модели, многофазные системы, опухолевые шнуры, взаимодействие «опухоль — хозяин», теория смесей.

**DOI:** 10.14258/izvasu(2021)1-12

**Введение.** В первой части статьи [1] рассмотрены различные подходы к моделированию раковой опухоли: многофазные, вложенные и гибридные модели. В многофазной модели предполагается, что опухоль состоит из трех компонент: клеток, внеклеточного матрикса и внеклеточной жидкости. Вложенная модель, помимо структуры опухоли, включает в себя учет химических явлений внутри клетки, а также процессы в микроскопическом масштабе. Использование гибридной модели подразумевает под собой применение дискретного и непрерывного подхода. Далее в статье изложен один из возможных способов общего построения модели злокачественной опухоли. Опухолевая ткань рассматривается как твердое тело или жидкость (в зависимости от вида онкологического заболевания). Строится модель внеклеточного матрикса и ангиогенеза. Более того, в каждой отдельной клетке учитывается процесс клеточного цикла. В данной части работы продолжается изучение обзорных моделей.

Обзор, приведенный в этой статье, опирается в основном на работу [2].

В данной статье основное внимание уделено математической модели роста опухоли вдоль кровеносного сосуда.

Одним из признаков онкологического заболевания является чрезмерная пролиферация клеток. Это происходит в результате нарушений регуляции ограничений пролиферации клеток [3]. Этот процесс влияет на морфологию роста. В человеческом организме большая часть клеток находится от кровеносного сосуда на расстоянии нескольких диаметров [4]. Там происходит активная пролиферация опухолевых клеток, которые отдаляются от кровеносных сосудов, и они лишены питательных веществ и кислорода. Вокруг кровеносных сосудов образуются цилиндрические структуры. Эти структуры состоят из опухолевых клеток и часто окружены участками некроза и называются опухолевыми шнурами (tumour cords) [5, 6, 7].

Опухолевые шнуры известны стационарной лучевой структурой с наибольшей интенсивностью распространения вблизи кровеносного сосуда. Проллиферация отталкивает опухолевые клетки дальше от сосуда, пока они не достигнут гипоксической или бедной питательными веществами зоны, где клетки в конечном итоге погибают. Процессы роста и смерти, как правило, находятся в равновесии, когда шнур достигает определенного радиуса. Радиальная структура была описана

**Key words:** mathematical modeling, tumor modeling, hybrid models, multiphase systems, tumour cords, tumour — host interface, mixture theory.

в серии работ [8, 9, 10, 11].

В рассматриваемой в статье модели внимание фокусируется на описании распространения шнура вдоль сосуда вместе с формированием его радиальной структуры. Таким образом, модель по существу многомерна.

**1. Математическая модель роста опухоли вдоль кровеносного сосуда.** Один из вариантов модели уже был предложен в [2] и более подробно обсуждается в [12, 13] на основе теории деформируемых пористых сред. Опухолевая масса была описана как насыщенная смесь пролиферирующих клеток, внеклеточной жидкости и жесткого не меняющего форму матрикса. В последней работе предложен количественный и качественный анализ задачи со свободной границей, который позволяет оценить устойчивый размер опухолевого шнура с точки зрения параметров модели.

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

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

Ткани описываются как пористые среды, состоящие из клеток, межклеточной жидкости и жесткого внеклеточного матрикса (ЕСМ) [14]. Этот подход уже успешно применяется для моделирования опухолевой ткани [15, 16] где рассматривается двухфазная смесь и пренебрегается ЕСМ, и [17], в которой рассматривается трехфазная смесь. Обе ткани в рассматриваемой модели могут сжиматься и растягиваться и представляют собой сплошную среду.

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

Имеется поток питательных веществ и кислорода, которые проходят по сосудам в ткани. Поскольку нормальная регуляция клеточной пролиферации в опухоли может быть нарушена, ее рост по-прежнему ограничен наличием питательных веществ и кислорода и максимально достижимой плотностью клеток. Смерть является результатом недостаточного снабжения ткани питательными веществами или кислородом. Рост будет остановлен, если ткани будет недостаточно либо кислорода, либо питательных веществ. Для определенности предположим, что ткань получает недостаточно кислорода. Модель с ограничением питательных веществ будет аналогичной.

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

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

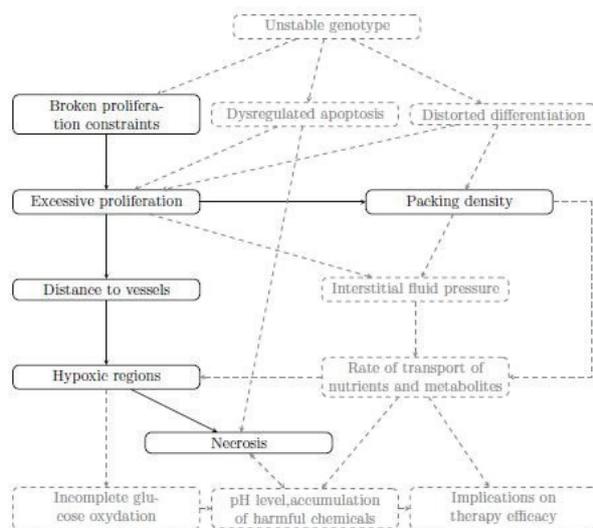


Рис. 1. Область применения модели. Пунктирные рамки показывают некоторые явления и отношения, которые важны для развития опухолевого шнура и терапии опухолей, но не охватываются моделью

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

Однако даже данный простой подход позволяет объяснить возникновение гипоксических или лишенных питательных веществ областей и изменения плотности упаковки внутри опухоли. В

рамках модели эти эффекты стимулируют рост опухолевого шнура в анизотропном режиме.

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

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

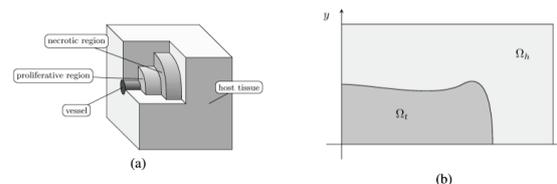


Рис. 2. (а) Схема шнура. Проллиферативная область окружает сосуд, некротическая область может образовываться снаружи. Клетки мигрируют изнутри наружу. Шнур окружен тканью хозяина. (б) Опухолевая область  $\Omega_t$  и область ткани хозяина  $\Omega_h$ . Кровеносный сосуд расположен вдоль оси  $x$

Рассмотрим опухоль, расположенную в конечной области  $\Omega_t(t)$  плоскости  $\Omega = \{x, y \mid 0 \leq x \leq x_{max}, 0 \leq y \leq y_{max}\}$  (рис. 2 б). Предполагается, что есть кровеносные сосуды, которые совпадают с некоторыми границами. Сначала рассмотрим случай, когда сосуд находится вдоль оси  $x$  (рис. 2). Эта модель отличается от описанной в [10, 11], где рассматриваются группы параллельных шнуров, а ткани хозяина между ними нет. Вместо этого рассмотрим один шнур, окруженный нормальной тканью.

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

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

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

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

$$\phi + \phi_l = \phi_* = const \tag{1}$$

**Баланс массы и баланс сил.** Следуя [18], используем следующие уравнения баланса массы, предполагая несжимаемость жидкой и клеточной

фазы, а также одинаковую плотность  $\rho$  для всех компонент:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \operatorname{div}(\phi v) = \frac{\Gamma}{\rho}, \quad (2)$$

$$\frac{\partial \phi_l}{\partial t} + \operatorname{div}(\phi_l v_l) = \frac{\Gamma_l}{\rho}, \quad (3)$$

где  $\Gamma, \Gamma_l$  — скорости роста клеток и жидкой фазы соответственно. Поскольку  $\rho = \text{const}$ , далее будем называть объемные доли  $\phi$  и  $\phi_l$  плотностями упаковки клеток или просто плотностью, но следует помнить, что физическая плотность клеток и жидкости равна  $\rho$ .

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

Другими словами, полагаем, что мертвые клетки полностью и немедленно растворяются во внеклеточной жидкости и что внеклеточная жидкость захватывается при росте и пролиферации клеток ( $\Gamma = -\Gamma_l$ ). Это позволяет суммировать (2) и (3) и получить следующее уравнение баланса массы для всей смеси:

$$\operatorname{div}(\phi v + \phi_l v_l) = 0. \quad (4)$$

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

$$-\operatorname{div}(\phi \mathbb{T}) = m^\sigma, \quad (5)$$

$$-\operatorname{div}(\phi_l \mathbb{T}_l) = m_l^\sigma. \quad (6)$$

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

Предполагается, что ткань изотропна и использует симметричные тензоры напряжений

$$\mathbb{T} = -\left(p + \sum(\phi)\right) \mathbb{I}, \quad (7)$$

$$\mathbb{T}_l = -p \mathbb{I}, \quad (8)$$

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

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

Выбор  $\Sigma$  подробно обсуждается в [19].

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

$$m^\sigma = p \nabla \phi - \Lambda v + \Lambda_l (v_l - v), \quad (9)$$

$$m_l^\sigma = p \nabla \phi_l - \Lambda_l (v_l - v). \quad (10)$$

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

Взаимодействие клетки с жидкостью описывается членом  $\pm \Lambda_l (v_l - v)$ . Полагая  $\Lambda_l = \phi_l^2 / \hat{k}$ , где  $\hat{k}$  проницаемость среды, с учетом (6), (8) и (10) получим соотношение между скоростью жидкой фазы и скоростью клеток:

$$v_l = v - \frac{\hat{k}}{\phi_l} \nabla p, \quad (11)$$

которое выражает закон Дарси.

Аналогичным образом из уравнений (5), (7), (9) и (11) для  $\phi_l = \phi_* - \phi$  следует

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

Подставляя последние выражения для скоростей смеси в (4), получим уравнение для  $\phi$  и  $p$  вида

$$\operatorname{div} \left( \left( \frac{\phi_*^2}{\Lambda} + \hat{k} \right) \nabla p + \frac{\phi_*}{\Lambda} \nabla(\phi \Sigma(\phi)) \right) = 0. \quad (12)$$

Подставляя  $v$  в (2), получим дополнительное уравнение для тех же функций  $\phi$  и  $p$ :

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} - \operatorname{div} \left( \frac{\phi}{\Lambda} (\phi_* \nabla p + \nabla(\phi \Sigma(\phi))) \right) = \frac{\Gamma}{\rho}. \quad (13)$$

Система (12), (13) может быть упрощена в предположении, что трение между клетками и жидкостью относительно мало. Это означает, что члены  $\pm \Lambda_l (v_l - v)$  в уравнениях (9)–(10) пренебрежимо малы. Как следствие,  $\nabla p$  того же порядка, поэтому пренебрежимо мал. Таким образом, уравнение (13) сводится только к одному уравнению для функции  $\phi$ :

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} - \operatorname{div} \left( \frac{\phi}{\Lambda} \nabla(\phi \Sigma(\phi)) \right) = \frac{\Gamma}{\rho}. \quad (14)$$

После решения (14) можно решить уравнение (12), чтобы оценить влияние повышенного внутриклеточного давления жидкости (IFP) внутри опухоли, которое может влиять на скорость переноса и удаления химических веществ из внеклеточного пространства опухоли [20]. Однако эти явления не рассматриваются в данной модели.

Можно заметить, что в зависимости от выбора  $\Sigma$  уравнение (14) может стать уравнением обратной диффузии для некоторого  $\phi$ . Этого можно избежать, если гарантируется, что решение удовлетворяет условию

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

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

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

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

**Энергетический баланс.** Биологическая ткань по своей сути является открытой системой. Она зависит от непрерывного притока питательных веществ, которые служат строительным материалом для ткани и источником энергии. Даже простое поддержание жизненных функций требует энергии. Учитывая, что ключевой особенностью опухолевой ткани является рост, стоит также учитывать энергию, необходимую для деления клеток. Предполагается, что большая часть энергии поступает в ткани в форме глюкозы. Хотя это не совсем так, поскольку существуют другие источники энергии, такие как аминокислоты и липиды. Однако именно D-глюкоза играет центральную роль в обмене веществ.

Чистый прирост энергии глюкозы может варьироваться в зависимости от локальных условий. Полное окисление будет производить до 2840 кДж на моль глюкозы, но требует 6 молекул кислорода на молекулу глюкозы. Это примерно эквивалентно 30–32 молекулам АТФ на молекулу глюкозы [21].

При недостатке кислорода возможна только первая часть катаболического пути. Гликолиз

производит только две молекулы АТФ на молекулу глюкозы, но не требует кислорода. Пируват (соль), образующийся во время гликолиза, в этом случае трансформируется в молочную кислоту (рис. 3).

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



где  $N \approx 30 - 32$  — количество молекул АТФ, образующихся при полном окислении глюкозы. В [22] предложено  $N = 36$ . Частичное (анаэробное) окисление глюкозы выражается следующим образом

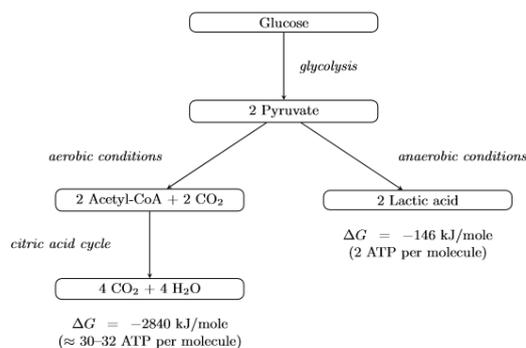


Рис. 3. Катаболические пути глюкозы (по данным [21]). Анаэробный путь менее энергоэффективен, и, кроме того, он окисляет микроокружение

Хотя анаэробный путь является менее энергоэффективным (выход составляет около 5 % от этого в случае фуллокислорода), он дает эволюционное преимущество опухолям [5, 23, 24].

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

$$N \frac{d[ATP]}{dt} = -6 \frac{d[O_2]}{dt}.$$

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

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

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

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

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

**Распределение кислорода.** В опухолях, где происходит полное окисление глюкозы, представляет интерес определение кислорода. Пусть  $c(\mathbf{x}, t)$  — концентрация кислорода. Кислород является одним из немногих биологических химических веществ, распределение которых в ткани регулируется простым законом диффузии Фика, поскольку он может свободно диффундировать через клеточные мембраны [21].

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

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\Delta c + q(\mathbf{x}, c, \phi), \quad (15)$$

где  $D$  — коэффициент диффузии кислорода.

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

$$D\Delta c = -q(\mathbf{x}, c, \phi), \quad (16)$$

Источниками кислорода являются кровеносные сосуды. Полагается, что концентрация кис-

лорода внутри сосудов постоянна. С точки зрения моделирования это эквивалентно применению граничных условий Дирихле для концентрации кислорода на поверхности сосудов (границы области).

**Пролиферация, гибель и потребление кислорода.** Как отмечалось ранее, чрезмерная пролиферация клеток является ключевой особенностью развития опухоли. Пролиферация и гибель клеток в условиях неравномерного распределения питательных веществ играют решающую роль в формировании стационарной структуры опухолевого шнура [10, 11].

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

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

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

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

Предполагается, что

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

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

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

или классическое правило Michaelis — Menten

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

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

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

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

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

Это определяет скорость роста:

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

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

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

Между тем, поглощение кислорода

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

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

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

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

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

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

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

Поэтому доля умирающих клеток определяется формулой

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

Тогда уровень смертности есть

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

где  $\tau_{1/2}$  — «период полураспада» умирающих клеток, а  $(x)_-$  отрицательная часть  $(x)$ :  $(x)_- = (-x)_+$ ,  $\Gamma^- \leq 0$ . Наконец, имеется следующий член уравнения роста/смерти для  $\phi$ :

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

и также слагаемое поглощения для  $c$ :

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

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

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

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

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

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

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

$$\Gamma = \Gamma^+ + \Gamma^- = \gamma \phi (f(\phi) g(c) - \theta)_+ - \varepsilon \phi (\theta - f(\phi) g(c))_+, \quad (17)$$

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

Что касается слагаемого потребления кислорода, то имеем

$$q(\phi, c) = -\alpha \phi f(\phi) g(c), \quad (18)$$

где  $\alpha = 6k/n$  — скорость поглощения кислорода.

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

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

Предполагается, что существует интенсивная пролиферация в опухолевой ткани, которая ограничена только наличием энергии (кислорода и питательных веществ) и пространства (разумные ограничения плотности упаковки применяются также к опухолевой ткани). Также предполагается, что ни чрезмерная пролиферация, ни гибель

клеток не происходят в ткани хозяина. Это предположение, вероятно, не очень ограничительно, так как большинство клеток в зрелом организме человека должным образом дифференцированы и утратили способность делиться.

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

$$\Gamma^- = -\varepsilon\phi(\theta - f(\phi)g(c))_+. \quad (19)$$

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

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

или в терминах  $\alpha$  и  $\theta$

$$q(\phi, c) = -\frac{N\alpha\theta}{6}\phi. \quad (20)$$

### 3. Граничные и начальные условия.

Первоначально оба типа ткани находятся в состоянии покоя:

$$\phi(x, 0) = \phi_0 \quad (21)$$

В данной модели есть пять границ:  $\partial\Omega_{west}$ ,  $\partial\Omega_{east}$ ,  $\partial\Omega_{south}$ ,  $\partial\Omega_{north}$  — четыре внешние границы области модели и внутренняя граница  $\partial\Omega_{th}$  (это граница между  $\Omega_t$  и  $\Omega_h$ , или граница опухоли и хозяина).

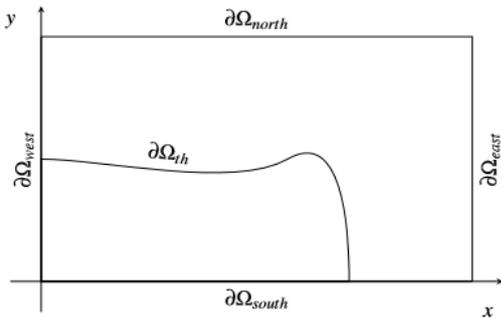


Рис. 4. Границы области  $\partial\Omega_{west}$ ,  $\partial\Omega_{east}$ ,  $\partial\Omega_{south}$ ,  $\partial\Omega_{north}$  и граница опухоли и хозяина  $\partial\Omega_{th}$

**Граница области.** Выделяется три вида внешних границ: 1) граница, совпадающая с кровеносным сосудом, 2) отдаленная граница, 3) ось симметрии. Для границ, совпадающих с кровеносным сосудом, предполагается, что проникновение

клеток в сосуд отсутствует, а запас кислорода всегда достаточен для поддержания его постоянной концентрации  $c_{in}$ :

$$\frac{\partial\phi\Sigma(\phi)}{\partial n}(x, t) = \phi_0, c(x, t) = c_{in}, \quad (22)$$

где  $n$  — единичная внешняя нормаль в  $\Omega$ . Эти границы являются единственным источником кислорода для рассматриваемой области ткани.

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

$$\phi(x, t) = \phi_0, \frac{\partial c}{\partial n}(x, t) = 0. \quad (23)$$

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

$$\frac{\partial\phi\Sigma(\phi)}{\partial n}(x, t) = 0, \frac{\partial c}{\partial n}(x, t) = 0. \quad (24)$$

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

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

$$\lim_{\epsilon \rightarrow +0} \phi\Sigma(\phi)(x + \epsilon n, t) = \lim_{\epsilon \rightarrow +0} \phi\Sigma(\phi)(x - \epsilon n, t). \quad (25)$$

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

$$v_{\partial\Omega_{th}} \cdot n = -\frac{1}{\Lambda} \nabla(\phi\Sigma(\phi)) \cdot n. \quad (26)$$

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

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

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

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

Учитывая пространственный масштаб  $L$  и временной масштаб  $\tau$ , положим

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

Уравнения (14) и (15) можно переписать в виде

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

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

Функция из (17) в безразмерных переменных имеет вид

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

Положим

$$\tau = \frac{\rho}{\gamma},$$

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

Тогда уравнение для клеточной фазы записывается в виде

$$\frac{\partial \tilde{\phi}}{\partial t} - \mu \tilde{div} \left( \tilde{\phi} \tilde{\nabla} \left( \tilde{\phi} \tilde{\Sigma}(\tilde{\phi}) \right) \right) = \tilde{\Gamma}(\tilde{\phi}, \tilde{c}), \quad (27)$$

где

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

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

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

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

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

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

С учетом (18) уравнение (15) можно представить в виде

$$\frac{\partial \tilde{c}}{\partial t} = \tilde{\Delta} \tilde{c} - \tilde{\alpha} \tilde{\phi} f(\tilde{\phi} \phi_*) g(\tilde{c} c_{in}), \quad (28)$$

где

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

Далее будем называть уравнения (27)–(28) безразмерной моделью роста ткани.

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

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

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

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

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

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

Программное обеспечение для моделирования позволяет учитывать потребление кислорода в нормальной ткани хозяина и ее разрушение в условиях гипоксии, как определено уравнениями (19), (20). Результаты схожи с теми, где ткань хозяина не потребляет кислород (рис. 6). Ткань хозяина потребляет меньше кислорода, чем опухоль, потому что хозяин должен покрывать расходы только на поддержание жизни, а опухоль — еще и на поддержание роста. Тем не менее некроз ткани хозяина в условиях гипоксии, очевидно, объясняет увеличение ширины шнура и изменения его формы.

**Рост около точки ветвления.** Другая интересная форма — это точка разветвления сосудов. Мы моделируем два сосуда на границах  $\partial \Omega_{south}$  и  $\partial \Omega_{west}$ , а  $\partial \Omega_{east}$ ,  $\partial \Omega_{north}$  как обычно отдаленные границы.

Начальные условия и параметры такие же, как и в предыдущем случае, за исключением более высокой скорости поглощения кислорода

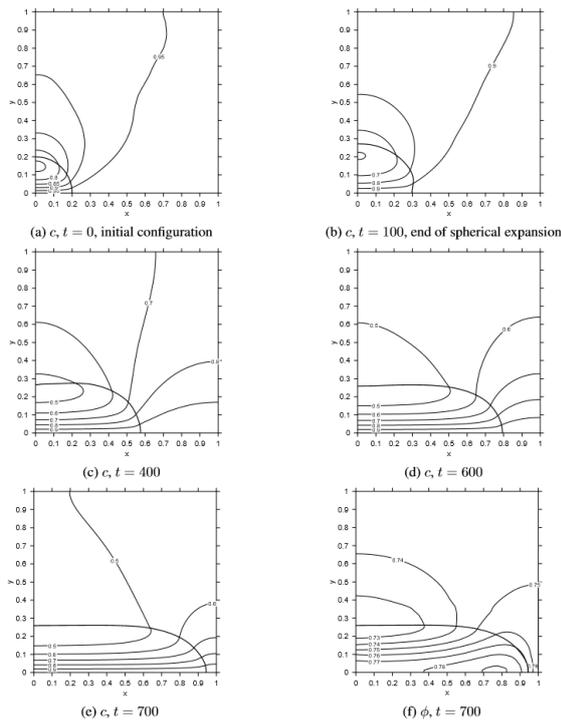


Рис. 5. Рост шнура вдоль сосуда. Положение границы опухоль — хозяин показано жирной линией (a – e). Изолинии показывают концентрацию кислорода  $c$  (f). Изолинии показывают плотность упаковки клеток

$\alpha = 400$ , чтобы сбалансировать дополнительную подачу кислорода.

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

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

**Рост между параллельными сосудами.**

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

Ситуация моделируется таким образом:  $\partial\Omega_{north}$ ,  $\partial\Omega_{south}$  — сосудистые границы,  $\partial\Omega_{west}$  — граница симметрии и  $\partial\Omega_{east}$  — отдаленная граница. Начиная с тех же начальных условий, что и в первом моделировании, и с учетом одной и той же области (то есть расстояние между «сосудами» равно единице), заметим, что расширение шнура почти такое же, как и в случае только одного сосуда (рис. 8c, d). В основном шнур не ощущает отдаленный сосуд, если он достаточно далеко. Хотя расширение шнура происходит быстрее.

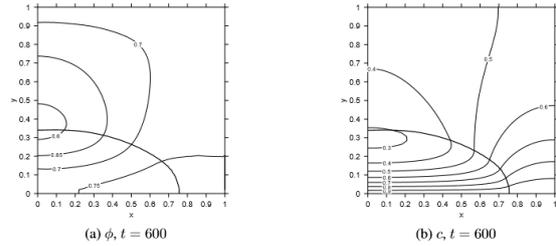


Рис. 6. Потребление кислорода и гибель клеток в условиях гипоксии во внешней ткани хозяина приводят к образованию несколько большего шнура с более острым наконечником. Тем не менее скорость расширения шнура вдоль сосуда почти одинакова (в сравнении с рисунком 5d)

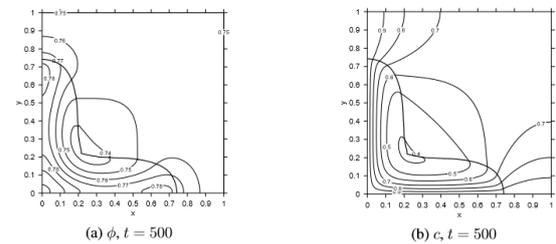


Рис. 7. Рост шнура около точки ветвления (сосуды на границах  $\partial\Omega_{west}$  и  $\partial\Omega_{south}$ ). Каждый из ростков ведет себя идентично одному шнуру

Однако даже если расстояние между сосудами уменьшится до типичной ширины шнура, то шнур все равно будет расти вдоль того же сосуда, в котором он был первоначально. Кооперации на второй сосуд не происходит (рис. 8c, d).

Рядом со вторым сосудом можно наблюдать сжатие ткани хозяина. Именно эта ткань мешает распространяться опухоли на второй сосуд, поскольку все виды ткани остаются разделенными друг от друга в данной модели.

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

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

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

Без таких механизмов модель не может объяснить переход от формы одного шнура к множеству параллельных шнуров, изученных в [10, 11].

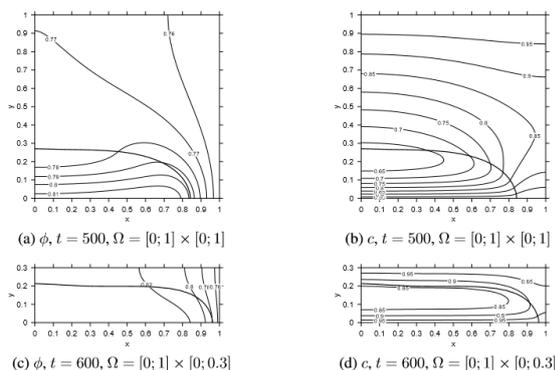


Рис. 8. Рост шнура между коллатеральными (параллельными) сосудами. Ткань хозяина снаружи сжимается и не позволяет кооптировать второй сосуд

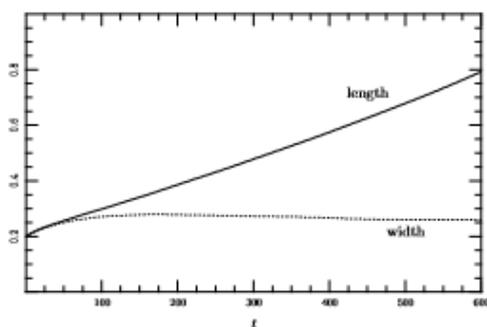


Рис. 9. Размер шнура. Длина растет почти линейно

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

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

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

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

Таким образом, шнур не может расширяться, если его взаимодействие с матрицей очень слабое

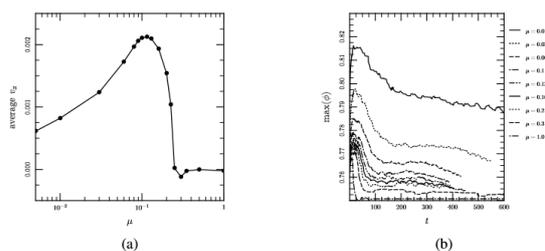


Рис. 10. Влияние взаимодействия "опухоль — матрица" на движение шнура. Более высокое  $\mu$  означает меньшее трение между клетками и матрицей и более быстрое ослабление ткани. (а) средняя скорость опухоли вдоль оси  $x$ . (б) максимальная плотность упаковки клеток различного размера (моделирование было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

(высокое  $\mu$ ), но слишком большие силы сцепления (низкое  $\mu$ ) также могут сдерживать расширение.

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

**Заключение.** В работе была представлена модель роста опухоли вдоль кровеносного сосуда.

Свойственная возможность модели описывать окружающую ткань хозяина, а также шнура превращает модель в хорошую основу для моделирования взаимодействий опухоль — хозяин, переноса лекарств, метаболитов и, наконец, терапии и развития опухоли.

Двумерная реализация в декартовых координатах, безусловно, ограничивает это моделирование только качественными результатами. Надежные количественные результаты потребуют полной трехмерной формулировки или по крайней мере осесимметричной формулировки в цилиндрических координатах. Больше внимания следует уделить реализации метода отслеживания связи, особенно в случае более сложной геометрии.

Дальнейшие расширения модели могут включать переход к измененному метаболизму глюкозы, подкислению тканей, самостоятельному росту, инвазивному поведению. Тем не менее даже упрощенная модель, представленная здесь, позволяет описать пролиферативную структуру опухолевого шнура, растущего в естественных условиях, его расширение, образование некротической оболочки и переход в квазистационарное состояние. Расстояние до сосуда, по-видимому, оказывает решающее влияние на местные условия внутри шнура.

**Благодарности.** Авторы выражают искреннюю признательность Андрею Ивановичу Шаповалу, доктору биологических наук, исполнительному дирек-

тору Российско-американского противоракового центра, за замечания и конструктивное обсуждение работы.

### Библиографический список

1. Антонцев С.Н., Папин А.А., Токарева М.А., Леонова Э.И., Гридюшко Е.А. Моделирование возникновения и роста опухолей-I // Известия Алт. гос. ун-та. 2020. № 4(114), DOI:10.14258/izvasu(2020)4-11.
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. Andreef M., Goodrich D., Pardee A.B. *Cancer Medicine 6* / editors, Donald W. Kufe ... [et al.], chapter Cell proliferation and differentiation. 2003.
4. Minchinton A.I., Tannock I.F. Drug penetration in solid tumours // *Nature Reviews Cancer*. 2006. 6. DOI:10.1038/nrc1893.
5. Tannock I.F. The relation between cell proliferation and the vascular system in a transplanted mouse mammary tumour // *Br. J. Cancer*. 1968. 22. DOI:10.1038/bjc.1968.34.
6. Hirst G., Denekamp J. Tumour cell proliferation in relation to the vasculature // *Cell Tissue Kinet.* 1979. 12. DOI:10.1111/j.1365-2184.1979.tb00111.x.
7. Moore J.V., Hasleton P.S., Buckley C.H. Tumour cords in 52 human bronchial and cervical squamous cell carcinomas: Inferences for their cellular kinetics and radiobiology // *Br. J. Cancer*. 1985. 51. DOI:10.1038/bjc.1985.55.
8. Bertuzzi A., Gandolfi A. Cell kinetics in a tumor cord // *J.Theor.Biol.* 2000. 204. DOI:10.1006/jtbi.2000.1079.
9. Bertuzzi A., Fasano A., Gandolfi A., Marangi D. Cell kinetics in tumour cords studied by a model with variable cell cycle length // *Math. Biosci.* 2002. 177–178. DOI:10.1016/s0025-5564(01)00114-6.
10. Bertuzzi A., Fasano A., Gandolfi A. A free boundary problem with unilateral constraints describing the evolution of a tumor cord under the influence of cell killing agents // *SIAM J. Math. Anal.* 2004. 36. № 3. DOI:10.1137/S003614002406060.
11. Bertuzzi A., Fasano A., Gandolfi A. A mathematical model for tumor cords incorporating the flow of interstitial fluid // *Math. Models Methods Appl. Sci.* 2005. 15. № 11. DOI:10.1142/S0218202505000959 .
12. Tosin A. Multiphase modeling and qualitative analysis of the problem of the growth of tumor cords // *Networks and heterogeneous media.* 2008. 3. № 1. DOI:10.3934/nhm.2008.3.43.
13. Preziosi L., Tosin A. Multiphase and Multiscale Trends in Cancer Modelling // *Math. Model. Nat. Phenom.* 2009. 4. 3. DOI:10.1051/mmnp/20094301.
14. Astanin S., Preziosi L. Selected Topics on Cancer Modelling: Genesis – Evolution – Immune Competition – Therapy, chapter Multiphase Models of Tumour Growth. Birkhauser, 2008.
15. Byrne H.M., King J.R., McElwain D.L.S., Preziosi L. A two-phase model of solid tumor growth // *Appl. Math. Lett.* 2003. 16. DOI:10.1016/S0893-9659(03)00038-7.
16. Zheng X., Sweidan M. A mathematical model of angiogenesis and tumor growth: analysis and application in anti-angiogenesis therapy // *Journal of Mathematical Biology.* 2018. DOI:10.1007/s00285-018-1264-4.
17. 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.
18. 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.
19. Graziano L., Preziosi L. Modeling of Biological Materials / editors, F. Mollica ...[et al.], chapter Mechanics in tumour growth. Birkhäuser. 2007. DOI:10.1007/b138320.
20. Navalitloha Y., Schwartz E.S., Groothuis E.N., Allen C.V., Levy R.M., Groothuis D.R. Therapeutic implications of tumor interstitial fluid pressure in subcutaneous RG-2 tumors // *Neuro Oncol.* 2006. 8. № 3. DOI:10.1215/15228517-2006-007.
21. Nelson D.L., Cox M.M. *I principi di biochimica di Lehninger.* Zanichelli, 2002.
22. Smallbone K., Gatenby R.A., Gillies R.J., Maini P.K., Gavaghan D.J. Metabolic changes during carcinogenesis: Potential impact on invasiveness // *J. Theor. Biol.* 2007. 244. DOI:10.1016/j.jtbi.2006.09.010.
23. Gillies R.J., Gatenby R.A. Hypoxia and adaptive landscapes in the evolution of carcinogenesis // *Cancer Metastasis Rev.* 2007. DOI:10.1007/s10555-007-9065-z.
24. Gatenby R.A., Gawlinski E.T., Gmitro A.F., Kaylor B., Gillies R.J. Acid-mediated tumour invasion: a multidisciplinary study // *Cancer Res.* 2006. 66. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-4193.