

## МАТЕМАТИКА И МЕХАНИКА

УДК 519.87

### Моделирование возникновения и роста опухолей-III\*

*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 (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-III

*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'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)

В последней части статьи рассматриваются математические модели четырех видов онкологических заболеваний: рак молочной железы (ранняя стадия), колоректальный рак (рак кишечника), глиома и рак простаты. Каждая из этих моделей имеет свои индивидуальные особенности, и соответственно их подходы к моделированию различны. Подход при моделировании рака молочной железы включает в себя сложное взаимодействие между клетками опухоли, фибробластами, иммунocyтами, эпителиальными клетками, внеклеточным матриксом, сосудистой системой и цитокинами. При колоректальном раке учитываются многомасштабный подход, клеточный цикл и мутации генов, рассмотренные в предыдущих частях. Глиома является одной из самых агрессивных опухолей мозга. Ее модель включает в себя уравнения для плотности клеток глиомы, концентрации внеклеточного матрикса, концентрации матриксной металлопротеиназы и концентрации питательных веществ. Для глиомы существует и другая модель, которая рассматривает подход с применением онколитических вирусов. Рак предстательной железы учитывает наличие тестостерона и его влияние на дальнейшее развитие заболевания.

The last part of the article examines mathematical models of four types of oncological diseases: breast cancer (early stage), colorectal cancer (bowel cancer), glioma, and prostate cancer. Each of these models has its own individual characteristics and, accordingly, their approaches to modeling are different. The approach to modeling breast cancer involves complex interactions between tumor cells, fibroblasts, immunocytes, epithelial cells, extracellular matrix, vascular system, and cytokines. Colorectal cancer takes into account the multiscale approach, cell cycle, and gene mutations that were discussed in the previous sections. Glioma is one of the most aggressive brain tumors. Its model includes equations for glioma cell density, extracellular matrix concentration, matrix metalloproteinase concentration, and nutrient concentration. There is another model for glioma that considers an approach using oncolytic viruses. Prostate cancer takes into account the presence of testosterone and its effect on the further development of the disease.

\*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.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, моделирование опухолей, онкологическое заболевание, многомасштабные модели, многофазные системы.

**Key words:** mathematical modeling, tumor modeling, oncological disease, multiscale models, multiphase systems.

DOI: 10.14258/izvasu(2021)4-11

**Введение.** В предыдущих частях статей [1,2] описаны основные подходы моделирования опухолей, общие особенности в моделировании онкологических заболеваний, подробно рассмотрена математическая модель роста опухоли вдоль кровеносного сосуда.

В этой статье приведены четыре примера конкретных видов злокачественных опухолей. Они имеют свои специфические особенности и описываются своей математической моделью: рак молочной железы (ранняя стадия), колоректальный рак (рак кишечника), глиома и рак простаты. Данные модели представлены в работе [3].

Новообразования, или злокачественные опухоли, являются одной из самых распространенных причин смертности в мире. С каждым годом наблюдается все больший рост числа больных. Для лечения этого заболевания требуется понять механизмы его развития и уметь прогнозировать рост и поведение опухоли под влиянием различных факторов.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 году рак молочной железы выявили у 2,26 миллиона человек. Некоторые математические модели данного вида рака были изучены в работах [4, 5]. В работе [5] рассматривались модели протокового рака молочной железы. Была изучена система дифференциальных уравнений в частных производных вместе с начально-краевой задачей. Система исследовалась на устойчивость, изучено решение в автомодельных переменных.

Исследованием модели колоректального рака занимались в статьях [6, 7].

Математическая модель глиомы может применяться на основе уравнений для плотности клеток глиомы, концентрации внеклеточного матрикса, матриксной металлопротеиназы и питательных веществ. Можно использовать и другой подход, в котором учитываются так называемые онколитические вирусы, способные проникать и уничтожать опухолевые клетки. В качестве лечения может рассматриваться комбинированная терапия двумя препаратами [8] и виротерапия (вирус простого герпеса) [9].

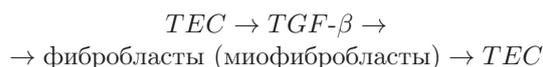
Некоторые математические модели рака предстательной железы представлены в работах [10, 11].

**1. Рак молочной железы (начальная стадия).** Существует множество математиче-

ских моделей рака молочной железы, в основном по протоковой карциноме (DCIS). Это болезнь, при которой раковые клетки выходят из молочной железы и мигрируют в строму [12, 13, 14, 15]. Поскольку раннее выявление рака является решающим фактором успешного лечения, в работе будет рассмотрено только начальное распространение раковых клеток. Один из подходов представлен в статье [4], в которой разработана математическая модель лечения рака комбинированной терапией с помощью протеинов, регулирующих онкогены, и ингибиторов контрольных точек.

Хорошо известно, что опухоль и ее микроокружение (стромы) взаимодействуют друг с другом и что это взаимодействие играет важную роль в образовании, росте и метастазировании опухоли. Динамика процесса определяется сложными взаимоотношениями между опухолевыми клетками, стромальными клетками (фибробластами), эпителиальными клетками, иммунными клетками, сосудистой системой, внеклеточным матриксом и цитокинами, которые производят клетки. Понимание этих отношений может привести к новым терапевтическим подходам в исследовании онкологических заболеваний.

Рассмотрим взаимодействие между опухолевыми эпителиальными клетками (TECs) и фибробластами в микросреде (лабораторные условия). Известно, что риск рака молочной железы связан с повышенным уровнем фактора эпидермального роста (EGF) и фактора роста опухоли- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Фактор роста опухоли- $\beta$  секретируется эпителиальными клетками, тогда как фактор эпидермального роста продуцируется фибробластами. Также известно, что фактор роста опухоли- $\beta$  вызывает трансформацию фибробластов в миофибробласты, что увеличивает их секрецию фактора эпидермального роста. Следующий сигнальный каскад



является автокаталитическим и данная ситуация соответствует ранней стадии опухоли молочной железы, такой как протоковая карцинома. В [16] была разработана математическая модель, которая описывает эксперименты, сделанные в трансвелле. Результаты экспериментов показаны на рисунке 1.

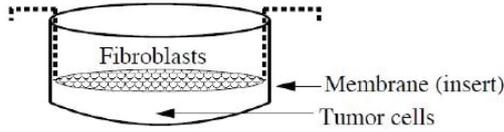


Рис. 1. Структура трансвелла

Основные выводы [16] заключаются в том, что: (i) фибробласты усиливают пролиферацию клеток рака молочной железы, (ii) популяция эпителиальных клеток чувствительна к проницаемости мембраны и скорости трансформации от фибробластов к миофибробластам, (iii) взаимодействие между эпителиальными клетками и фибробластами способствует не только пролиферации эпителиальных клеток, но также пролиферации фибробластов/миофибробластов и преобразование фибробластов до миофибробластов. Модель хорошо совпала с экспериментальными результатами, которые представлены в [16].

В [17] и [18] была разработана математическая модель для более подробного определения влияния внеклеточного матрикса на миграцию опухолевых клеток. Экспериментальная установка, камера Бойдена, показана на рисунке 2; упрощенная схема показана на рисунке 3.

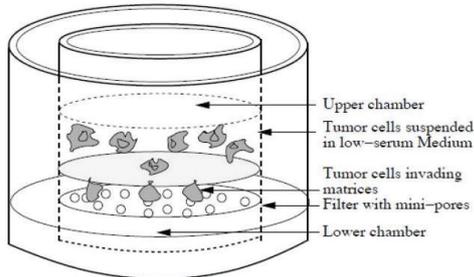


Рис. 2. Иллюстрация анализа инвазии в камере Бойдена, которая имитирует инвазию опухоли in vivo (на живом организме)

Основные уравнения:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} = & \nabla \cdot (D_n \nabla n) - \nabla \cdot \left( \chi_n n \frac{\nabla E}{\sqrt{1 + (|\nabla E|/\lambda_E)^2}} \right) + \\ & + \chi_n^1 I_s n \frac{\nabla \rho}{\sqrt{1 + (|\nabla \rho|/\lambda_\rho)^2}} + \\ & + a_{11} \frac{E^4}{k_E^4 + E^4} n \left( 1 - \frac{n}{n_* - a_{12} \rho I_s} \right) \text{ в } \Omega_+, \\ \frac{\partial f}{\partial t} = & \nabla \cdot (D_f \nabla f) - \underbrace{a_{21} G f}_{f \rightarrow m} + \underbrace{a_{22} f}_{\text{пролиферация}} \text{ в } \Omega_-, \end{aligned} \quad (2)$$

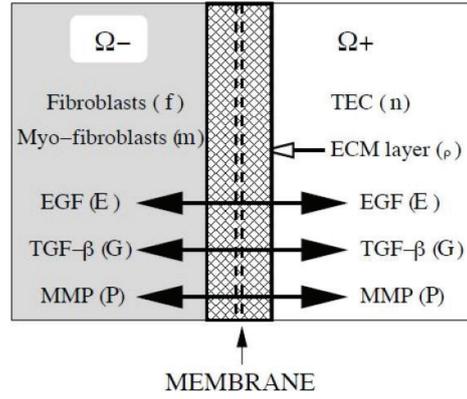


Рис. 3. Схема системы анализа вторжения: EGF (E), TGF- $\beta$  (G) и MMP (P) могут пересекать полупроницаемую мембрану, но клетки (TEC (n), фибробласты (f), миофибробласты (m)) не могут пересекать ее. Первоначально эпителиальные клетки находятся в области  $\Omega_+$ , в то время как фибробласты и миофибробласты размещены в области  $\Omega_-$ . Слой внеклеточного матрикса с плотностью  $\rho$  окружает полупроницаемую мембрану (фильтр)

$$\begin{aligned} \frac{\partial m}{\partial t} = & \nabla \cdot (D_m \nabla m) - \\ & - \nabla \cdot \left( \chi_m m \frac{\nabla G}{\sqrt{1 + (|\nabla G|/\lambda_G)^2}} \right) + \\ & \underbrace{\phantom{- \nabla \cdot \left( \chi_m m \frac{\nabla G}{\sqrt{1 + (|\nabla G|/\lambda_G)^2}} \right)}}_{\text{хемотаксис}} \\ & + \underbrace{a_{21} G f}_{f \rightarrow m} + \underbrace{a_{31} m}_{\text{пролиферация}} \text{ в } \Omega_-, \end{aligned} \quad (3)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho}{\partial t} = & - \underbrace{a_{41} P n}_{\text{разрушение}} + \underbrace{(a_{42} f + a_{43} m) \left( 1 - \frac{\rho}{\rho_*} \right)}_{\text{восстановление}} \text{ в } S, \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial E}{\partial t} = & \nabla \cdot (D_E \nabla E) + \underbrace{I_{\Omega_-} (a_{51} f + a_{52} m)}_{\text{выработка}} - \underbrace{a_{53} E}_{\text{распад}} \text{ в } \Omega_*, \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial G}{\partial t} = & \nabla \cdot (D_G \nabla G) + \underbrace{a_{61} I_{\Omega_+} n}_{\text{выработка}} - \underbrace{a_{62} G}_{\text{распад}} \text{ в } \Omega_*, \end{aligned} \quad (6)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial P}{\partial t} = & \nabla \cdot (D_P \nabla P) + \underbrace{a_{71} I_{\Omega_-} m}_{\text{выработка}} - \underbrace{a_{72} P}_{\text{распад}} \text{ в } \Omega_*, \end{aligned} \quad (7)$$

где  $I_S$  — характеристическая функция от  $S$ , в которой плотность внеклеточного матрикса  $\rho$  положительна. Во всех уравнениях  $t > 0$ . Цитокины в уравнениях (1) – (7) подвергаются диффузии, выработке и распаду. Для более подробной информации, включая граничные условия и определение параметров, см. [18].

Несколько выводов из модели:

(i) Гаптотаксис увеличивает количество миофибробластов, секретируемых матриксными ме-

таллопротеиназами, и миграцию опухолевых клеток.

(ii) В зависимости от начальной концентрации внеклеточного матрикса  $\rho_0$  общая популяция эпителиальных клеток ведет себя следующим образом: она увеличивается с  $\rho_0$  до тех пор, пока  $\rho < \bar{\rho}_0$  ( $\bar{\rho}_0 = 6 \times 10^{-4}$ ), и уменьшается с  $\rho_0$ , когда  $\rho > \bar{\rho}_0$ . Такое поведение наблюдалось в экспериментах [19, 20].

В особом случае, когда размер пор достаточно велик и мембрана проницаема для клеток, из модели были сделаны следующие дополнительные выводы:

(iii) Увеличение проницаемости мембраны  $\gamma_0$  приведет к увеличению популяции эпителиальных клеток; это естественный вывод из того, что клетки могут легче мигрировать через фильтр.

(iv) При увеличении толщины внеклеточного матрикса слоя  $\mu$  общая популяция эпителиальных клеток уменьшается до тех пор, пока  $\mu < \mu_0$  ( $\mu_0 = 0.3$ ), а затем увеличивается при  $\mu > \mu_0$ . Это может быть объяснено «конкуренцией за пространство», которая происходит на уровне слоя внеклеточного матрикса. Этот вывод, однако, должен быть подтвержден экспериментами.

**2. Колоректальный рак (рак кишечника).** Когда несколько мутировавших генов вызывают начало конкретного вида злокачественной опухоли, то этот процесс можно смоделировать с помощью многомасштабной модели, описанной в первой части статьи [1]. Такая ситуация возникает при колоректальном раке с мутациями пяти генов: APC, RAS, TGF- $\beta$ , SMAD и p53 (см. [21, 22]). Первые четыре мутации влияют на решение клеток в первой контрольной точке  $R_1$ ; мутация в p53 может привести к тому, что непоправимо поврежденная клетка в  $R_1$  или в  $R_2$  не будет совершать апоптоз.

Гипоксия обнаруживается сетью, которая содержит в себе гены TGF- $\beta$  и SMAD. Когда эти гены мутируют, клетка становится нечувствительной к гипоксии, то есть к аномально низким уровням кислорода. Сигнал перенаселения воспринимается геном APC. Если APC мутирован, клетка может решить перейти непосредственно от фазы  $G_1$  к  $S$ , даже если микросреда переполнена клетками.

Используем модель, описанную в [1], чтобы теоретически ответить на следующие вопросы:

(i) Если мутации происходят только в генах TGF- $\beta$  и SMAD, то приведет ли это к раку?

(ii) Если мутация происходит также в гене APC, то это приведет к раку?

Если мутируют только гены TGF- $\beta$  и SMAD, то принимаем функцию  $K$  как независимую от концентрации кислорода  $w$ , что в итоге дает

$$K = K(Q(x, t), \gamma_1), \quad (8)$$

где  $\gamma_1 = APC$  на нормальном/здоровом уровне. Если мутирован ген APC, то

$$K(Q(x, t)) = const = \beta. \quad (9)$$

В случае (8) функция  $K(Q, \gamma_1)$  рассматривается как функция управления переменной  $Q$ . Цель этого контроля — сохранить объем ткани в пределах гомеостатических границ для того, чтобы опухоль оставалась доброкачественной.

Для математического решения вопросов, связанных с (8), (9), предполагается, что опухоль радиально симметрична и ее радиус обозначается через  $R(t)$ . Вышеуказанные вопросы можно переформулировать следующим образом:

Каково поведение  $R(t)$  в случае:

(i)  $K(Q) = const = \beta$ , то есть клетки не реагируют на перенаселение.

(ii)  $K(Q, \gamma_1)$  — «очень хорошая» функция управления в переменной  $Q$ .

Следующие результаты были доказаны в [23]:

(i') Предполагается, что

$$1 < (1 - \mu_1)(1 - \mu_2)e^{\lambda(A_1 + A_2 + A_3)} < e^{\lambda_0 A_0}, \quad (10)$$

где  $\lambda_i(w) = \lambda$ , если  $1 \leq i \leq 3$ . Величина  $e^{\lambda(A_1 + A_2 + A_3)}$  представляет собой рост клеток в фазах  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ , и первое неравенство в (10) означает, что, несмотря на апоптоз, опухоль растет, если игнорировать время, которое клетки проводят в фазе покоя. Второе неравенство означает, что если увеличить время, которое клетки проводят в фазе покоя  $G_0$ , то опухоль сокращается. Таким образом, «решение» клеток перехода в другую фазу в контрольной точке  $R_1$  является решающим: оно определяет, будет ли опухоль расти или уменьшаться. Если  $\beta$  мало, то скорость перехода клеток в фазу покоя мала и, следовательно, опухоль будет расти, тогда как если  $\beta$  велика, опухоль будет уменьшаться. Действительно, существует положительное число  $\beta^*$ ,  $\beta^* < 1 - \mu_1$  такое, что если  $\beta < \beta^*$ , то  $R(t) \rightarrow \infty$  при  $t \rightarrow \infty$ , тогда как если  $\beta^* < \beta < 1 - \mu_1$ , то  $R(t) \rightarrow 0$  при  $t \rightarrow \infty$ .

Условие  $R(t) \rightarrow \infty$  при  $t \rightarrow \infty$  интерпретируется как возникновение рака.

(ii') В случае (ii) было доказано, что существуют контроллеры  $K(Q, \gamma_1)$  такие, что

$$c \leq R(t) \leq C \quad \forall t > 0,$$

где  $c, C$  — положительные константы. Это означает, что сферическая опухоль остается в пределах гомеостатических границ. Численное моделирование показывает, что фактически радиус  $R(t)$  можно сделать таким, чтобы он оставался очень близким к фиксированному радиусу  $R(\infty)$ .

Случай (ii) означает, что если мутируют только гены TGF- $\beta$  и SMAD, то опухоль остается доброкачественной.

Поверхностный эпителий, который ограничивает просвет кишечника, имеет форму, схематически показанную на рисунке 4.

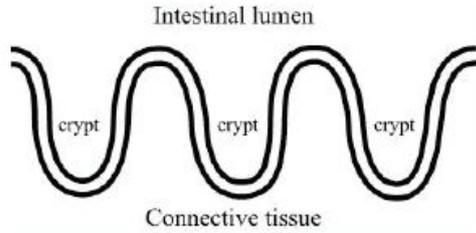


Рис. 4. Форма здоровой толстой кишки

Эпителиальные клетки в верхней части крипты находятся в среде интенсивных химических реакций и имеют срок жизни около нескольких дней. Они постоянно заменяются новыми клетками, которые производят стволовые клетки, находящиеся на дне крипты. Поэтому механистическая модель колоректального рака должна учитывать пространственную геометрию эпителия. В обзорной статье van Leeuwen и др. [24] описаны различные модели колоректального рака; некоторые из этих моделей являются компартментальными, или основанными на решетке, в то время как другие рассматривают стохастическое моделирование или генетические мутации. Математические модели раннего выявления и лечения колоректального рака были введены в [25]. Генетическая нестабильность при колоректальном раке обсуждалась в [26].

**3. Глиома.** Глиомы характеризуются своей инвазивностью в окружающие нормальные ткани мозга, что приводит к неизбежному рецидиву опухоли после операции. Пациенты с диагностированной глиобластомой, самой распространенной и наиболее агрессивной из опухолей мозга, имеют среднюю выживаемость приблизительно один год с момента постановки диагноза. Для улучшения результатов лечения пациентов необходимы новые терапевтические подходы, направленные на клетки глиомы. На миграцию клеток глиомы в головном мозге влияет несколько факторов. Миграция может стимулироваться внеклеточным матриксом (ЕСМ) в процессе, называемом гаптотаксической миграцией. Гаптотаксис включается через уже существующие компоненты мозга, но на него также сильно влияет способность самих клеток глиомы изменять окружающий внеклеточный матрикс.

У пациентов клетки глиомы обычно следуют вдоль путей белого вещества и базальной пластинки кровеносных сосудов головного мозга. Это говорит о том, что миграция клеток глиомы может зависеть от конкретных субстратов и струк-

тур мозга. Существует множество публикаций, основанных на модели диффузии опухолевых клеток в неоднородных средах для прогнозирования инвазии клеток глиомы в головном мозге пациентов [27, 28, 29]. Модель, состоящая из системы уравнений в частных производных, была разработана Eikenberry и др. [30].

Рассмотрим математическую модель, введенную Kim и др. [31] для клеток глиомы *in vitro* (в пробирке) вне сферического ядра, которая описывает миграцию, разброс и ветвление клеток, наблюдаемые в экспериментах. Модель содержит матриксные металлопротеиназы и концентрацию питательных веществ, а также учитывает эффекты хемотаксиса, гаптотаксиса и межклеточной адгезии.

Положим:  $n$  — плотность клеток глиомы,  $\rho$  — концентрация внеклеточного матрикса,  $P$  — концентрация матриксной металлопротеиназы,  $G$  — концентрация питательных веществ.

Область миграции представляет собой оболочку  $\Omega = \{R_0 < r < R_1\}$ , окружающая сферическую опухоль фиксированного радиуса  $R_0$ . В  $\Omega_t$  справедливы следующие уравнения:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} = & \underbrace{D_n \Delta n}_{\text{дисперсия}} - \underbrace{\nabla \cdot \left( \chi_n \frac{n \nabla G}{\sqrt{1 + \lambda_G |\nabla G|^2}} \right)}_{\text{хемотаксис}} - \\ & - \underbrace{\nabla \cdot \left( \chi_n^1 \frac{n \nabla \rho}{\sqrt{1 + \lambda_\rho |\nabla \rho|^2}} \right)}_{\text{гаптотаксис}} - \underbrace{\nabla(nK(n))}_{\text{самослипание}} + \quad (11) \\ & + \underbrace{\lambda_{11} n}_{\text{пролиферация}} + \underbrace{S}_{\text{разброс}} \end{aligned}$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = - \underbrace{\lambda_{21} P \rho}_{\text{разрушение}} + \underbrace{\lambda_{22} P \left( 1 - \frac{\rho}{\rho_0} \right)}_{\text{восстановление}} \quad (12)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \underbrace{D_P \Delta P}_{\text{диффузия}} + \underbrace{\lambda_{31} n}_{\text{производство клеток}} - \underbrace{\lambda_{32} P}_{\text{распад}} \quad (13)$$

$$\frac{\partial G}{\partial t} = \underbrace{D_G \Delta G}_{\text{диффузия}} - \underbrace{\lambda_{41} n \frac{G}{G + k_G}}_{\text{потребление}} \quad (14)$$

Здесь  $n(x, t)K(n(x, t))$  — сила сцепления, действующая на  $n(x, t)$ , где

$$K(n(x, t)) = \frac{2}{|B_\delta(x)|} \int_{B_\delta(x)} \lambda_a f(n(y, t)) \vec{S}_x(y) dy,$$

$$\vec{S}_x(y) = \frac{y - x}{|y - x|}, \quad f(n) = k_s \frac{n}{n_0 + n},$$

и  $k_s, n_0, \lambda_a, \eta$  — параметры [32], [33].

Функция разброса  $S$  является уникальной для глиомы. Она описывает, как раковые клетки выбрасываются случайным образом с поверхности

опухоли. Во втором случае это выражается численно путем введения случайных новых раковых клеток с плотностью, равной плотности опухолевых клеток на краю сферической опухоли  $r = R_0$ . Это происходит в небольших областях  $\{(r, \theta); R_0 < r < R_0 + \epsilon, \theta_{i-1} < \theta < \theta_i\}$  ( $\epsilon$  малый параметр) в момент времени  $t_{i-1} < t < t_i$

Численная модель показывает, что экспериментально наблюдаемые закономерности могут быть получены путем варьирования трех параметров: хемотаксической чувствительности  $\chi_n$ , гаптотаксического коэффициента  $\chi_n^1$  и параметра силы сцепления  $\lambda_a$ . Модель была использована в [31] для разработки биологически проверяемых гипотез о замедлении миграции клеток глиомы.

Достижения в области вирусологии и биологии опухолей позволили создать онколитические вирусы (OV), которые выборочно реплицируются в опухолевых клетках. Потомство онколитических вирусов распространяется по всей опухоли, лизируя опухолевые клетки, но не повреждая нормальные клетки. Фазы I и II клинических исследований показали, что терапия с помощью онколитических вирусов безопасна при некоторых видах рака, но с ограниченной эффективностью [34, 8, 9].

Стандартное лечение пациентов с глиомой — это операция с последующей лучевой терапией. Но в настоящее время продолжают эксперименты лечения с применением онколитических вирусов, в которых часть клеток глиомы внедряется в мозг мыши [34]. Появляется все больше доказательств того, что ограниченная эффективность такой терапии обусловлена реакцией хозяина на активную вирусную инфекцию: врожденная иммунная система уничтожает раковые клетки, зараженные вирусом, тем самым уменьшая количество свободного вируса и эффективность терапии.

Для того чтобы заблокировать этот непродуктивный эффект иммунной системы, были проведены эксперименты, в которых иммуносупрессор циклофосфамид вводили в глиому. Было показано, что это замедлило рост опухоли.

Подобная математическая модель (опирающаяся на результаты [35, 36, 37]) была представлена в [38]. Она использует следующие переменные:  $x$  — концентрация раковых клеток,  $y$  — концентрация инфицированных (зараженных) раковых клеток,  $n$  — концентрация мертвых клеток,  $v$  — концентрация свободных вирусов (тех, которые не содержатся в раковых клетках).  $z$  — концентрация иммунных клеток, которые атакуют инфицированные опухолевые клетки.

Предполагается, что опухоль радиально симметрична и через  $u(r, t)$  обозначена радиальная скорость,  $u(0, t) = 0$ . Тогда при сохранении концентрации в области опухоли  $r < R(t)$  выполня-

ются следующие уравнения:

$$\frac{\partial x}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 ux) = \lambda x - \beta xv, \quad (15)$$

$$\frac{\partial y}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 uy) = \beta xv - kyz - \delta y, \quad (16)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 un) = kyz - \omega z^2 - \mu n, \quad (17)$$

$$\frac{\partial z}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r}(r^2 uz) = syz - \omega z^2 - P(t), \quad (18)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} - D \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial v}{\partial r} \right) = b\delta y - k_0 vz - \gamma v. \quad (19)$$

Здесь  $\lambda$  — коэффициент пролиферации опухолевых клеток,  $\beta$  — коэффициент заражения,  $\delta$  — коэффициент лизиса инфицированных клеток,  $\mu$  — коэффициент удаления мертвых клеток,  $D$  — коэффициент дисперсии вирусов,  $b$  — размер разрыва инфицированных клеток,  $\gamma$  — коэффициент очищения вируса,  $k$  — коэффициент иммунных убийств,  $k_0$  — коэффициент поглощения вирусов,  $s$  — коэффициент стимуляции инфицированных клеток,  $\omega$  — коэффициент очищения иммунных клеток,  $P(t)$  — концентрация циклофосфамида.

Некоторые параметры модели были оценены из литературы, а другие получены путем верификации по экспериментальным данным из [34].

Модель предсказывает, что если размер разрыва  $b$  больше 100, тогда радиус раковой опухоли будет уменьшаться. Для меньших значений  $b$  (например,  $b = 50$ ) радиус увеличивается. Вышеприведенная математическая модель не учитывает побочные эффекты подавления иммунитета. Она также не учитывает ограничения на распространение вирусов, вызванных молекулами клеточной адгезии во внеклеточном матриксе.

**4. Рак предстательной железы.** Предстательная железа является вспомогательной половой железой в мужской репродуктивной системе. Ее эмбриологическое развитие, рост и функционирование зависят от основного мужского андрогена, вырабатываемого в тестикулах, который называется тестостероном. Этиология и прогрессирование карциномы, возникающая в предстательной железе, сильно зависят от наличия тестостерона. При попадании в клетку предстательной железы тестостерон ферментативно превращается в дигидротестостерон (ДНТ) с помощью фермента  $5\alpha$ -редуктазы. Несмотря на то что тестостерон и дигидротестостерон связываются и активируют андрогенный рецептор (AR), дигидротестостерон обладает большей связностью и образует более стабильный комплекс с андрогенным рецептором, чем тестостерон. При связывании комплекс андроген-AR фосфорилируется и димеризуется с последующей транслокацией в ядро клетки, где специфическое связывание с ДНК вызывает

с ДНК вызывает транскрипционную активность генов, связанных с ростом, выживанием и пролиферацией.

Большинство пациентов, у которых был диагностирован рак предстательной железы, излечиваются хирургическим путем или лучевой терапией. Тем не менее для пациентов, у которых уже начался процесс метастазирования или развивается рецидив после местной терапии, обычно необходима дополнительная терапия, направленная на системное лечение. Эта терапия основана на лекарствах, которые действуют по разным механизмам; (i) ингибирование выработки тестостерона в тестикулах путем подавления регуляции выработки гонадотропин-рилизинг-гормона гипофизом, (ii) блокирование способности тестостерона связывать рецептор андрогена и (iii) введение ингибирования фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, ответственного за превращение тестостерона в дигидротестостерон.

Но несмотря на поддержание кастрационного уровня тестостерона и ингибирование активности андрогенного рецептора, со временем у раковых клеток (CaP) развивается резистентность, которая обычно впервые наблюдается клинически как повышение уровня простатического специфического антигена (PSA), после обнаружения которого следует прогрессирующее заболевание.

Скорость развития резистентности неоднородна и может наблюдаться в течение нескольких месяцев, в среднем около двух лет. В настоящее время клинические исследователи изучают роль прерывистой, в отличие от непрерывной, антиандрогенной терапии с целью продления качества жизни и, возможно, терапевтического преимущества в продлении чувствительности заболевания к фармакологическому вмешательству. Прерывистое лечение достигается путем прекращения антиандрогенной терапии после достижения клинической цели или снижения уровня простатического специфического антигена. Затем возобновляется прогрессирование заболевания и рост порога простатического специфического антигена после определенного периода времени. Этот процесс будет продолжаться циклично, пока не развивается резистентность и болезнь требует других вмешательств.

Существует несколько математических моделей динамики сыворотки в здоровой предстательной железе, роста раковых клеток, связанных с тестостероном, динамики дигидротестостерона и андрогенного рецептора [39, 40], и моделей, которые включают взаимодействие между раковыми клетками и мутированными раковыми клетками [41, 42, 43].

Более полная модель была разработана Н. Jain и др. Она состоит из динамической системы для следующих переменных:  $T_2$  — концентрация те-

стостерона в сыворотке (в нМ),  $P$  — концентрация простатического специфического антигена в ткани (в нг/мл),  $P_s$  — концентрация простатического специфического антигена в сыворотке (в нг/мл),  $E$  — нормальная концентрация эпителиальных клеток в предстательной железе (количество клеток (в миллионах)),  $N$  — концентрация андроген-зависимых раковых клеток (количество клеток (в миллионах)),  $M$  — концентрация кастраторезистентных раковых клеток (количество клеток (в миллионах)),  $T_i$  — концентрация тестостерона в клетках типа  $i$ ,  $i = E, N, M$  (в нМ),  $r_i^0$  — уровень экспрессии конститутивного свободного андрогенного рецептора в клетках типа  $i$  (в нмоль на миллион клеток),  $R_i$  — концентрация свободных андрогеновых рецепторов в клетках типа  $i$  (в нМ),  $D_i$  — концентрация дигидротестостерона в клетках типа  $i$  (в нМ),  $A_i$  — концентрация дигидротестостерон-активированных рецепторов андрогена в клетках типа  $i$  (в нМ),  $A_{it}$  — концентрация тестостерон-активированного рецептора андрогена в клетках типа  $i$  (в нМ).

Дифференциальные уравнения для этих величин основаны на следующей схеме. Тестостерон синтезируется тестикулами и попадает в кровоток. Затем он попадает в предстательную железу и захватывается эпителиальными клетками предстательной железы ( $E$ ), андроген-зависимыми раковыми клетками ( $N$ ) и кастраторезистентными раковыми клетками ( $M$ ). Внутри клеток он преобразуется в дигидротестостерон под действием 5 $\alpha$ -редуктазы. Как тестостерон, так и дигидротестостерон в дальнейшем активируют рецепторы андрогена, что приводит к сигнальной модуляции, пролиферации и выживаемости клеток вместе с высвобождением простатического специфического антигена в ткань, откуда он поступает в кровоток. Внутриклеточный сигнальный путь для эпителиальных клеток аналогичен андроген-зависимым раковым клеткам. Факторы роста, экспрессируемые стромальными клетками в ответ на передачу сигналов тестостерона, такие как фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста опухоли- $\beta$ , также могут способствовать пролиферации и выживанию эпителиальных клеток. Модель включает в себя мутации, приводящие к кастрат-резистентности, и действия трех типов лекарств, упомянутых выше. Уравнения, регулирующие скорость изменения тканевого простатического специфического антигена и сывороточного простатического специфического антигена, имеют следующий вид

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} = & -\alpha_P P E_{frac} - \gamma_P P \frac{(N+M)^2}{K_P + N + M} - \\ & - \lambda_P P + \sum_{i=E,N,M} \beta_{P_i} (A_i + A_{it} + p_i) i, \end{aligned} \quad (20)$$

$$\frac{dP_S}{dt} = \alpha_P P E_{frac} - \gamma_P P \frac{(N+M)^2}{K_P + N + M} - \lambda_{P_S} P_S, \quad (21)$$

где  $E_{frac}$  – доля эпителиальных и раковых клеток (CaP) в предстательной железе, а все остальные параметры являются постоянными.

Параметры, введенные в динамическую систему Jain и др., можно разделить на две группы: (i) параметры, значения которых были определены либо непосредственно из экспериментальной литературы, либо путем подбора данных, и (ii) персонализированные параметры. Персонализированные параметры – это скорость приобретения новых мутаций, придающих устойчивость к андрогенам, то есть конкурентное преимущество чувствительных к гормонам клеток по сравнению с резистентными (нечувствительными) клетками и общая чувствительность к андрогеной депривации. Эти параметры у каждого пациента различны, и они отражают глубокую разнородность заболевания. Соотнесение историй болезни с персонализированными параметрами мо-

жет предложить новые подходы для персонализированного прогресса при различных стратегиях планирования терапии, что подчеркивает потенциал модели как превращение в ценный инструмент, чтобы помочь клиницистам в выборе лечения.

**Заключение.** В работе были представлены несколько конкретных видов онкологических заболеваний и их математические модели. Проведен обзор моделей по данной тематике.

Среди трех частей статей можно сделать вывод о том, что при моделировании злокачественной опухоли нужно учитывать взаимодействие между разными клетками организма, месторасположение опухоли, химические процессы внутри клетки, макро- и микроуровень модели и т. д.

**Благодарности.** Авторы выражают искреннюю признательность Шаповалу Андрею Ивановичу, доктору биологических наук, исполнителю директору 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. Антонцев С.Н., Папин А.А., Токарева М.А., Леонова Э.И., Гридюшко Е.А. Моделирование возникновения опухолей-II // Известия Алт. гос. ун-та. 2021. № 1(117). DOI: 10.14258/izvasu(2021)1-12.
3. Friedman A. Cancer as Multifaceted Disease // Math. Model. Nat. Phenom., 2012. 7. 1. DOI: 10.1051/mmnp/20127102.
4. Laia X., Stiffb A., Duggand M., Wesolowskie R., Carson W.E., Friedman A. Modeling combination therapy for breast cancer with BET and immune checkpoint inhibitors // PNAS. 2018. Vol. 115. № 21. DOI: 10.1073/pnas.1721559115.
5. Колпак Е.П., Французова И.С., Евменова Е.О. Математические модели опухолей молочной железы // Молодой ученый. 2019. № 22 (260). С. 17-35. URL: <https://moluch.ru/archive/260/59754/>.
6. Paterson C., Clevers H., Bozic I. Mathematical model of colorectal cancer initiation // PNAS. 2020. Vol. 117. № 34. DOI: 10.1073/pnas.2003771117.
7. Kirshtein A., Akbarinejad S., Hao W., Le T., Su S., Aronow R. A., Shahriyari L. Data Driven Mathematical Model of Colon Cancer Progression // Journal of Clinical Medicine. 2020. Vol. 9. № 12. DOI: 10.3390/jcm9123947.
8. Friedman A., Lai X. Free boundary problems associated with cancer treatment by combination therapy // Discrete & Continuous Dynamical Systems - A. 2019. 39. 12. DOI: 10.3934/dcds.2019233.
9. Ratajczyk E., Ledzewicz U., Leszczynski M., Friedman A. The role of TNF- $\alpha$  inhibitor in glioma virotherapy: A mathematical model // Mathematical Biosciences & Engineering. 2017. 14. 1. DOI: 10.3934/mbe.2017020.
10. Badziul D., Jakubczyk P., Chotorlishvili L., Toklikishvili Z., Traciak J., J. Jakubowicz-Gil, Chmiel-Szajner S. Mathematical Prostate Cancer Evolution: Effect of Immunotherapy Based on Controlled Vaccination Strategy // Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2020. Vol. 2020. DOI: 10.1155/2020/7970265.
11. Zazoua A., Wang W. Analysis of mathematical model of prostate cancer with androgen deprivation therapy // Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation. 2019. Vol. 66. DOI: 10.1016/j.cnsns.2018.06.004.
12. 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.

13. Franks S.J.H., Byrne H.M., King J.P., Underwood J.C.E., Lewis C.E. Modeling the early growth of ductal carcinoma in situ of the breast // *J. Math. Biol.* 2003. 47. DOI: 10.1007/s00285-003-0214-x.
14. Franks S.J.H., Byrne H.M., King J.P., Underwood J.C.E., Lewis C.E. Mathematical modelling of comedo ductal carcinoma in situ of the breast // *Math. Med. & Biol.* 2003. 20. DOI: 10.1093/imammb/20.3.277.
15. Franks S.J.H., Byrne H.M., Underwood J.C.E., Lewis C.E. Biological inferences from a mathematical model of comedo ductal carcinoma in situ of the breast // *J. Theor. Biol.* 2005. 232. DOI: 10.1016/j.jtbi.2004.08.032.
16. Kim Y., Wallace J., Li F., Ostrowski M., Friedman A. Transformed epithelial cells and fibroblasts/myofibroblasts interaction in breast tumor: a mathematical model and experiments // *J. Math. Biol.* 2010. 61. DOI: 10.1007/s00285-009-0307-2.
17. Friedman A., Kim Y. Tumor cells proliferation and migration under the influence of their microenvironment // *Math Biosci. & Engin.* 2011. 8. DOI: 10.3934/mbe.2011.8.371.
18. Kim Y., Friedman A. Interaction of tumor with its microenvironment: a mathematical model // *Bull. Math. Biol.* 2010. 72. DOI: 10.1007/s11538-009-9481-z.
19. Aznavoorian S., Stracke M., Krutzsch H., Schiffmann E., Liotta L. Signal transduction for chemotaxis and haptotaxis by matrix molecules in tumor cells // *J. Cell Biol.* 1990. 110. 4. DOI: 10.1083/jcb.110.4.1427.
20. Perumpanani A., Byrne H. Extracellular matrix concentration exerts selection pressure on invasive cells // *Eur. J. Cancer.* 1999. 35. 8. DOI: 10.1016/s0959-8049(99)00125-2.
21. Ribba R., Colin T., Schnell S. A multiscale model of cancer, and its use in analyzing irradiation therapies // *Theor. Biol. & Med. Mod.* 2006. 3. № 7. DOI: 10.1186/1742-4682-3-7.
22. 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.
23. Friedman A., Hu B., Kao C-Y. Cell cycle control at the first restriction point and its effect on tissue growth // *J. Math. Biol.* 2010. 60. DOI: 10.1007/s00285-009-0290-7.
24. van Leeuwen I.M.M., Byrne H.M., Jensen O.E., King J.R. Crypt dynamics and colorectal cancer: advances in mathematical modeling // *Cell Prolif.* 2006. 39. DOI: 10.1111/j.1365-2184.2006.00378.x.
25. Harper P.R., Jones S.K. Mathematical models for the early detection and treatment of colorectal cancer // *Health Care Management Science.* 2005. 8. DOI: 10.1007/s10729-005-0393-7.
26. Komarova N.L., Lengauer C., Vogelstein B., Nowak M. Dynamics of genetic instability in sporadic and familial colorectal cancer // *Cancer Biology & Therapy.* 2002. 1. DOI: 10.4161/cbt.321.
27. Harpold H., Ec J., Swanson K. The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007. 66. 1. DOI: 10.1097/nen.0b013e31802d9000.
28. Mandonnet E., Delattre J., Tanguy M., Swanson K., Carpentier A., Duffau H., Cornu P., Effenterre R., Ec J., Capelle L.J. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade ii gliomas // *Ann. Neurol.* 2003. 53. 4. DOI: 10.1002/ana.10528.
29. Swanson K., Ec J., Murray J. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter // *Cell Prolif.* 2000. 33. 5. DOI: 10.1046/j.1365-2184.2000.00177.x.
30. Eikenberry S.E., Sankar T., Preul M.C., Kostelich E.J., Thalhauser C.J., Kuang Y. Virtual glioblastoma: growth, migration and treatment in a three-dimensional mathematical model // *Cell Prolif.* 2009. 42. DOI: 10.1111/j.1365-2184.2009.00613.x.
31. Kim Y., Lawler S., Nowicki M.O., Chiocca E.A., Friedman A. A mathematical model of brain tumor: pattern formation of glioma cells outside the tumor spheroid core // *J. Theor. Biol.* 2009. 260. DOI: 10.1016/j.jtbi.2009.06.025.
32. Armstrong N., Painter K., Sherratt J. A continuum approach to modeling cell-cell adhesion // *J. Theor. Biol.* 243. 1. DOI: 10.1016/j.jtbi.2006.05.030.
33. Sherratt J., Gourley S., Armstrong N., Painter K. Boundedness of solutions of a non-local reaction diffusion model for adhesion in cell aggregation and cancer invasion // *Eur. J. Appl. Math.* 2009. 20. DOI: 10.1017/S0956792508007742.
34. Fulci G., Breyman L., Gianni D., Kurozumi K., Rhee S., Yu J., Kaur B., Louis D., Weissleder R., Caligiuri M., Chiocca E.A. Cyclophosphamide enhances glioma virotherapy by inhibiting innate immune responses // *PNAS.* 2006. 103. DOI: 10.1073/pnas.0605496103.
35. Friedman A., Tao Y. Analysis of a model of virus that replicates selectively in tumor cells // *J. Math. Biol.* 2003. 47. DOI: 10.1007/s00285-003-0199-5.
36. Wu J.T., Byrne H.M., Kirn D.H., Wein L.M. Modeling and analysis of a virus

that replicates selectively in tumor cells // Bull. Math. Biol. 2001. 63. DOI: 10.1006/bulm.2001.0245.

37. Wu J.T., Kirn D.H., Wein L.M. Analysis of a three-way race between tumor growth, a replication-competent virus and an immune response // Bull. Math. Biol. 2004. 66. DOI: 10.1016/j.bulm.2003.08.016.

38. Friedman A., Tian J.J., Fulci G., Chiocca E.A., Wang J. Glioma virotherapy: The effects of innate immune suppression and increased viral replication capacity // Cancer Research. 2006. 66. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2661.

39. Eikenberry S.E., Nagy J.D., Kuang Y. The evolutionary impact of androgen levels on prostate cancer in a multi-scale mathematical model // Biol. Direct. 2010. 5. DOI: 10.1186/1745-6150-5-24.

40. Potter L.K., Zagar M.G., Barton H.A. Mathematical model for the androgenic regulation of the prostate in intact and castrated adult male rats // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006. 291. DOI: 10.1152/ajpendo.00545.2005.

41. Ideta A., Tanaka G., Takeuchi T., Aihara K. A Mathematical model of intermittent androgen suppression for prostate cancer // J. Nonlinear Sci. 2008. 18. DOI: 10.1007/s00332-008-9031-0.

42. Jackson T.L. A mathematical model of prostate tumor growth and androgen-independent relapse // Discrete Cont. Dyn-B. 2004. 4. DOI: 10.3934/dcdsb.2004.4.187.

43. Jackson T.L. A mathematical investigation of the multiple pathways to recurrent prostate cancer: comparison with experimental data // Neoplasia. 2004. 6. DOI: 10.1593/neo.04259.