

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РОСТА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

Дусаева Я.М., Водопьянов В.В.

Уфимский государственный авиационный технический университет
ул. К. Маркса, 12, г. Уфа, 450008, РФ; e-mail: yanadusaeva@mail.ru

Поступила в редакцию: 16.07.2019

Аннотация. В данной статье рассматривается инвазивная опухоль, обладающая большой площадью поражения ткани и малой относительной плотностью злокачественных клеток. Динамику воспалительного процесса количественно описывается, следя за изменением концентрации клеток – числа клеток в единице объема ткани. В работе предложена математическая модель роста злокачественной опухоли. В рассматриваемой модели роста опухоли учитывается 3 вида клеток: злокачественные, здоровые и белые кровяные клетки – лимфоциты. Считается что распространение злокачественных, здоровых клеток и лимфоцитов в пространстве происходит за счет диффузии. Апоптоз (смерть клетки после определенного числа делений) у злокачественных клеток отсутствует. То есть, злокачественные клетки «бессмертны». Здоровые клетки могут быть «заражены»: из-за разрастания опухолевых клеток сигнальные молекулы не поступают к здоровым клеткам, из-за чего они начинают бесконтрольно размножаться. Построенная модель была решена численно методом предиктора-корректора. Было рассмотрено несколько случаев: модель без злокачественных клеток, случай с недостаточным количеством лимфоцитов и когда иммунной системе удается победить болезнь. Модель показала хорошую сходимость с экспериментальными данными.

Ключевые слова: хемотаксис, злокачественная опухоль, иммунотерапия, математическая модель.

Классическими методами лечения рака являются химиотерапия, гормональная и таргетная терапия (вид медикаментозного лечения заболевания, при котором блокируется рост только раковых клеток, а не просто препятствует размножению всех делящихся клеток). Все вышеперечисленные методы либо напрямую убивают опухолевые клетки, либо вмешиваются в их процессы, что тоже приводит к их гибели. В противовес им ставится иммунотерапия, которая не обладает противоопухолевым эффектом, а заставляет собственные иммунные клетки организма убивать опухоль. Иммунотерапия является одной из перспективнейших методов лечения рака; её исследованиями сейчас активно занимаются ученые. В 2018 году Нобелевскую премию по медицине дали двум ученым – Джеймсу Эллисону из США и Тасуку Хондзэ из Японии за изобретение препаратов, которые заставляют иммунитет активно уничтожать опухоль.

В связи с дорогостоящими экспериментами по прогнозированию роста злокачественных опухолей, математическое моделирование весьма перспективно. На данный момент построено сотни математических моделей роста злокачественного образования, некоторые из которых сейчас используются при работе с пациентами.

Нужно отметить, что согласно негласному закону природы, все живое стремится из неблагоприятных условий в более благоприятные. Это касается не только многоклеточных организмов, но и отдельных клеток организма. Экспериментально доказано, что многие типы опухолевых клеток, особенно метастатически активные, обладают хемотаксисом. Существует целый ряд работ по математическому моделированию роста и инвазии опухоли, использующих модель Келлера-Сигела для учета хемотаксиса.

Будем рассматривать инвазивную опухоль, обладающую большой площадью поражения ткани и малой относительной плотностью злокачественных клеток. Хорошо известно, что клетки инвазивных опухолей обладают большой подвижностью, и ее распространение происходит за счет случайного или направленного блуждания клеток. Мы будем рассматривать лишь направленное движение клеток, исключая случайную составляющую. Динамику воспалительного процесса можно количественно описать, следя за изменением концентрации клеток – числа клеток в единице объема ткани. Контроль над делением и запрограммированной смертью клеток – апоптозом – осуществляется биохимическим путем – «доставкой» к клеткам определенных сигнальных молекул. В рассматриваемой модели роста опухоли учитывается 3 вида клеток: злокачественные, здоровые и белые кровяные клетки – лимфоциты. Зафиксируем следующие утверждения:

1. В начальный момент времени плотность здоровых клеток и лимфоцитов одинакова во всей области – поддерживается равновесие между рождающимися и умирающими клетками.
2. Апоптоз у злокачественных клеток отсутствует. То есть, злокачественные клетки «бессмертны». В процессе роста делящиеся клетки, выделяя токсичные вещества [2], оказывают отрицательное влияние на здоровые.
3. Здоровые клетки могут быть «заражены»: из-за разрастания опухолевых клеток сигнальные молекулы не поступают к здоровым клеткам, из-за чего они начинают бесконтрольно размножаться.
4. Будем считать, что распространение злокачественных, здоровых клеток и лимфоцитов в пространстве происходит за счет диффузии.
5. На начальном этапе роста клеток иммунная система распознает злокачественные клетки, и лимфоциты начинают их убивать.

Пусть $M(x,t)$ – плотность здоровых клеток, $C(x,t)$ – злокачественных, $Y(x,t)$ – лимфоцитов. С учетом введенных обозначений система дифференциальных уравнений, описывающая динамику трех типов клеток, имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{\partial M(x,t)}{\partial t} = M(x,t) \cdot \left[\frac{M_0 - kM(x,t)}{K_M + M(x,t)} \left(\alpha - \beta \frac{C(x,t)}{K_C + C(x,t)} \right) \right] + k_1 \frac{\partial^2 M(x,t)}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial Y(x,t)}{\partial t} = \frac{Y_0 - \tilde{k}Y(x,t)}{Y(x,t) + K_Y} \left(\nu C(x,t) - \eta \frac{Y(x,t)}{K_Y + Y(x,t)} \right) + k_2 \frac{\partial^2 Y(x,t)}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial C(x,t)}{\partial t} = -C(x,t) \left[\mu_C \cdot \frac{C(x,t)}{C(x,t) + K_{SC}} \cdot \left(\frac{Y(x,t)}{Y(x,t) + K_{YY}} + \left(-\tilde{\alpha} - \tilde{\beta} \frac{M_0 - kM(x,t)}{K_{MM} + M(x,t)} \right) \right) \right] + k_3 \frac{\partial^2 C(x,t)}{\partial x^2} \end{cases}$$

В первом уравнение $M(x,t) \cdot \frac{M_0 - kM(x,t)}{K_M + M(x,t)}$ – скорость «собственного» роста здоровых клеток,

$M(x,t) \cdot \left(\alpha - \beta \frac{C(x,t)}{K_C + C(x,t)} \right)$ – скорость ингибирования злокачественными клетками здоровых. Слагаемое

$\frac{Y_0 - \tilde{k}Y(x,t)}{Y(x,t) + K_Y} \cdot \nu C(x,t)$ описывает прирост лимфоцитов при наличии делящихся клеток,

$-\eta \frac{Y(x,t)}{K_Y + Y(x,t)} \frac{Y_0 - \tilde{k}Y(x,t)}{Y(x,t) + K_Y}$ – убыль лимфоцитов в отсутствие делящихся клеток. Скорость роста делящихся

клеток в третьем уравнение пропорционально $-\tilde{\alpha} \cdot \mu_C \cdot \frac{C(x,t)^2}{C(x,t) + K_{SC}}$, а $-C(x,t) \frac{Y(x,t)}{Y(x,t) + K_{YY}}$ – скорость

уничтожения злокачественных клеток лимфоцитами, $\frac{C(x,t)^2}{C(x,t) + K_{SC}} \cdot \tilde{\beta} \frac{M_0 - kM(x,t)}{K_{MM} + M(x,t)}$ – переход от нормальных клеток к делящимся (мутирование).

Для решения системы уравнений была написана численная схема методом предиктора-корректора.

Рассмотрим несколько случаев. Сначала проверим, как ведут себя здоровые клетки в отсутствие зараженных.

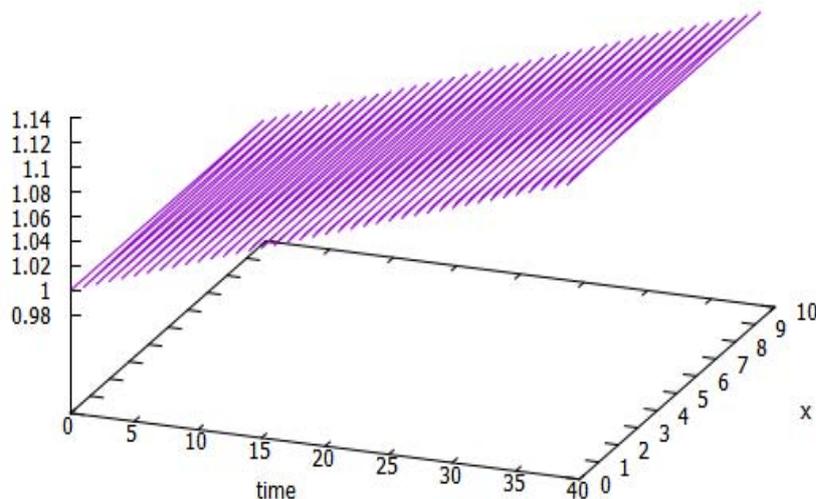


Рисунок 1. Динамика роста здоровых клеток в отсутствие злокачественных

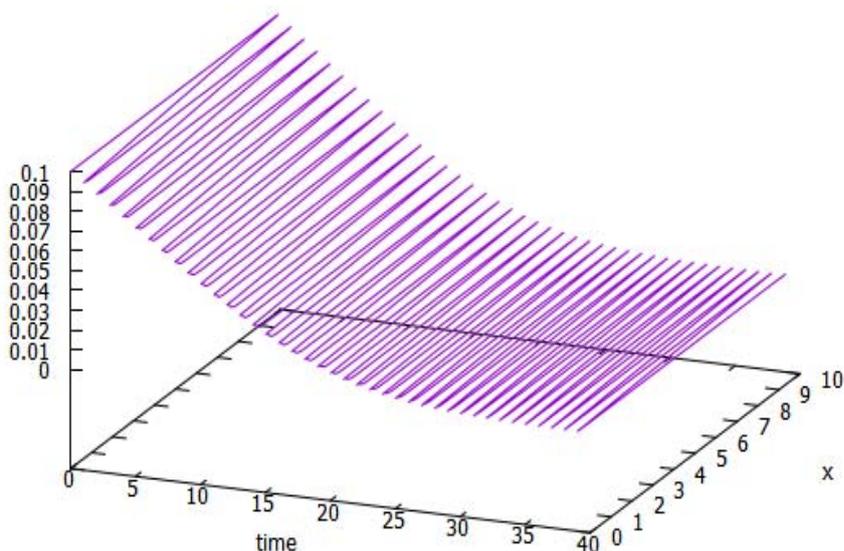


Рисунок 2. Динамика роста лимфоцитов в отсутствие злокачественных клеток

Из графиков следует, что в отсутствие злокачественных клеток здоровые клетки равномерно растут, а лимфоциты начинают погибать, так как для их жизнедеятельности недостаточно питательных веществ.

Теперь пусть в точке возникают злокачественные клетки, при этом начальное количество лимфоцитов мало по сравнению с количеством мутировавших клеток.

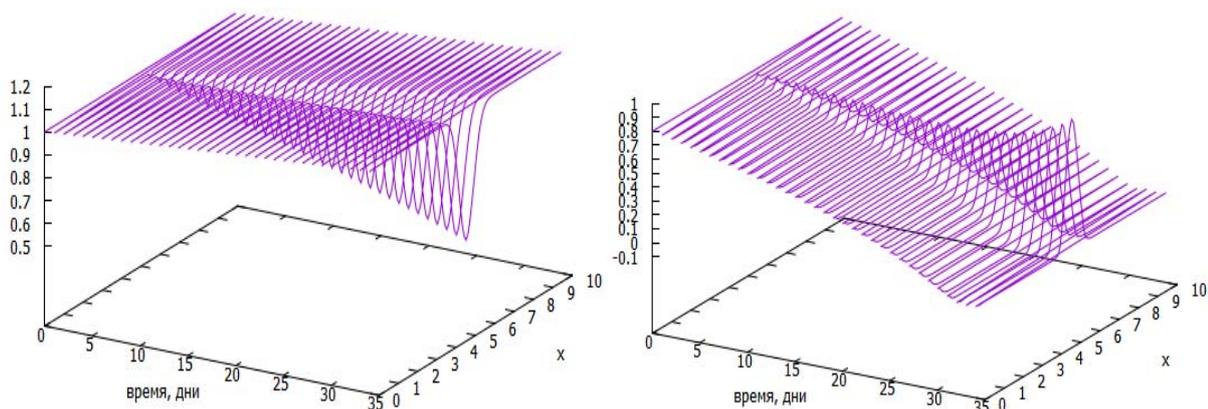


Рисунок 3. Динамика роста нормальных клеток (слева) и лимфоцитов (справа)

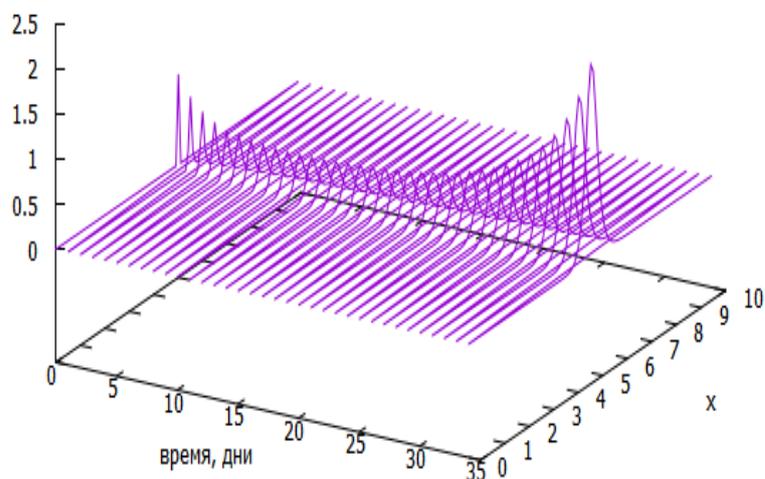


Рисунок 4. Динамика роста зараженных клеток

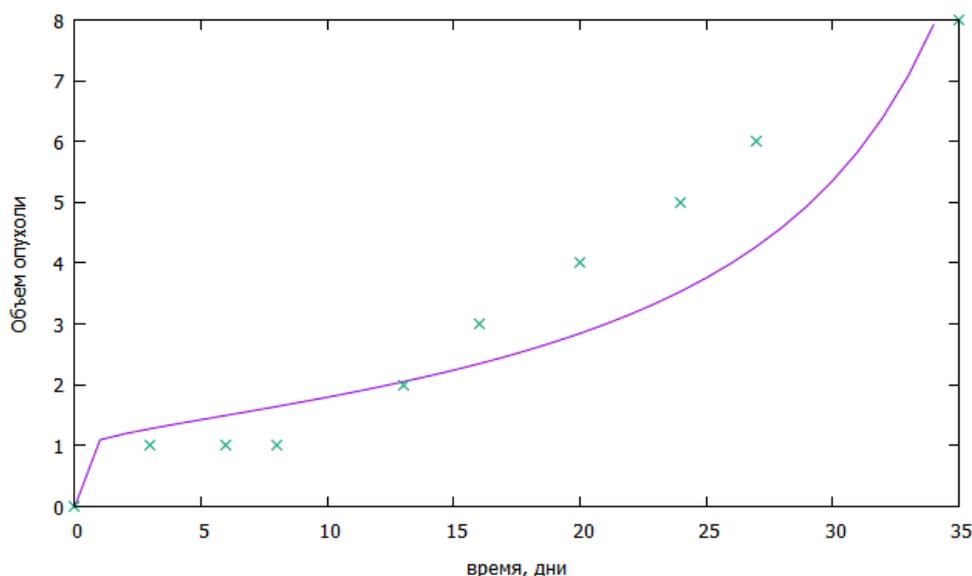


Рисунок 5. Динамика роста объема опухоли: сплошная линия – решение численной схемы, крестиками обозначены экспериментальные данные роста аденокарциномы Эриха без лечения [1]

В данном случае лимфоциты стекаются в область опухоли, однако не могут справиться с ростом злокачественных клеток. Плотность здоровых клеток в области роста опухоли сильно падает. Злокачественные клетки растут и занимают все большую территорию. На рисунке 5 приведены экспериментальные данные роста аденокарциномы Эриха. Из графиков видно, что построенная модель достаточно точно описывает рост данной опухоли.

Теперь рассмотрим случай, когда количества лимфоцитов достаточно для подавления роста злокачественного образования.

Из графиков видно, что лимфоциты начинают активно «сбегаться» к опухоли, при этом наблюдается резкое падение их плотность в области здоровой ткани. Здоровые клетки в области опухоли погибают, однако во всей остальной области наблюдается их естественный рост. Плотность злокачественных клеток в области возникновения опухоли падает, однако они начинают распространяться по пространству, занимая все больше места и заражая новые ткани.

Полученные результаты показывают, что данная модель может служить основой для построения более сложных моделей роста злокачественных образований, учитывающих больше факторов.

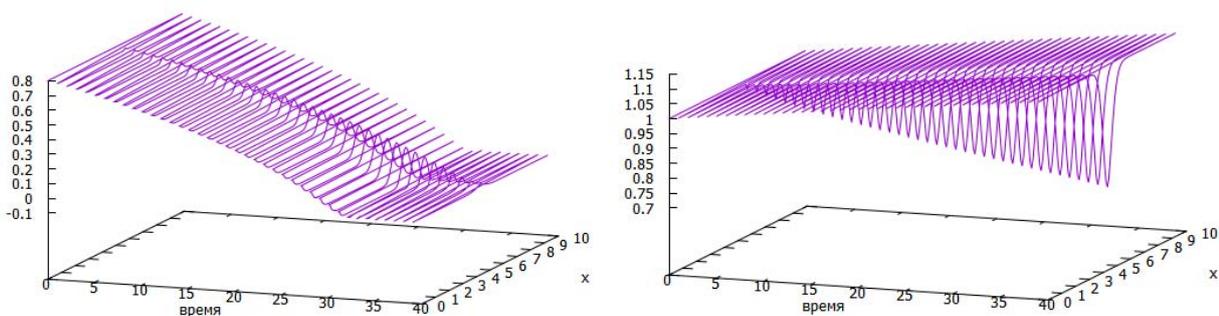


Рисунок 6. Динамика роста лимфоцитов (справа) и здоровых клеток (слева)

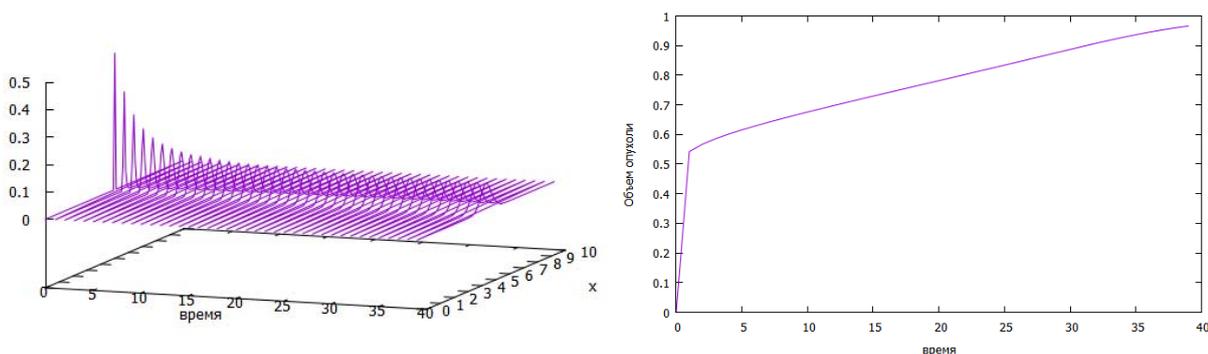


Рисунок 7. Динамика роста злокачественных клеток

Список литературы / References:

1. Бабушкина Н.А., Кузина Е.А., Лоос А.А., Беляева Е.В. Оценка эффективных стратегий применений противоопухолевой вакцинотерапии на основе математического моделирования. *Математическая биология и биофизика*, 2019, т. 14, № 1, с. 34-54. [Babushkina N.A., Kuzina E.A., Loos A.A., Belyaeva E.V. Evaluation of effective strategies for the use of anticancer vaccine therapy based on mathematical modeling. *Mathematical biology and Biophysics*, 2019, vol. 14, no. 1, p. 34-54. (In Russ.)]
2. Белотелое Н.В., Лобанов А.И. Популяционные модели с нелинейной диффузией. *Математическое моделирование*, 1997, т. 9, № 12, с. 43-56. [Belotelov N.V., Lobanov A.I. Population model with nonlinear diffusion. *Mathematical modeling*, 1997, vol. 9, no. 12, p. 43-56. (In Russ.)]
3. Бернет Ф. *Клеточная иммунология*. М.: Мир, 1971, 542 с. [Burnett F. *Cell immunology*. M.: World, 1971, 542 p. (In Russ.)]
4. Водопьянов В.В., Водопьянова Л.Л. Математическое моделирование нефти в ризосфере растений с использованием диффузии. *Вестник УГАТУ*, 2014, т. 18, № 4, вып. 65, с. 178-182. [Vodopyanov V.V., Vodopyanova L.L. Mathematical modeling of oil in the rhizosphere of plants using diffusion. *Bulletin of USATU*, 2014, vol. 18, no. 4, iss. 65, pp. 178-182. (In Russ.)]
5. Колобов А.В., Анашкин А.А., Губернов В.В., Полежаев А.А. Математическая модель роста опухоли с учетом дихотомии миграции и пролиферации. *Компьютерные исследования и моделирование*, 2009, т. 1, № 4, с. 415-422. [Kolobov A.V., Anashkin A. A., Gubernov V.V., Polezhaev A.A. Mathematical model of tumor growth taking into account the dichotomy of migration and proliferation. *Computer studies and modeling*, 2009, vol. 1, no. 4, pp. 415-422. (In Russ.)]

MATHEMATICAL MODEL OF TUMOR GROWTH**Dusaeva Ya.M., Vodopyanov V.V.**

Ufa state aviation technical University

K. Marx st., 12, Ufa, 450008, Russia; e-mail: yanadusaeva@mail.ru

Abstract. The article describes an invasive tumor with a large area of tissue damage and a small relative density of malignant cells. The dynamics of the inflammatory process is quantitatively described, following the change in cell concentration — the number of cells per unit volume of tissue. A mathematical model for the growth of a malignant tumor is proposed. In this tumor growth model, 3 types of cells are taken into account: malignant, healthy and white blood cells - lymphocytes. It is believed that the proliferation of malignant, healthy cells and lymphocytes in space occurs due to diffusion. Apoptosis (cell death after a certain number of divisions) in malignant cells is absent. That is, malignant cells are "immortal". Healthy cells can be "infected": because of the proliferation of tumor cells, the signaling molecules do not flow to healthy cells, which is why they begin to multiply uncontrollably. The constructed model was solved numerically by the predictor-corrector method. Several cases were considered: a model without malignant cells, a case with an insufficient number of lymphocytes, and when the immune system manages to defeat the disease. The model showed good convergence with experimental data.

Key words: chemotaxis, malignant tumor, immunotherapy, mathematical model.