



# ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РОСТА СФЕРИЧЕСКИ-СИММЕТРИЧНОЙ ОПУХОЛИ В ЛИМФАТИЧЕСКОМ УЗЛЕ

*Киреев В. Н., Солнышкина О. А.*

Институт механики УНЦ РАН, Уфа

**Аннотация.** В рамках механики многофазных систем рассматривается математическая модель начального этапа роста раковой опухоли в лимфатическом узле, состоящей из двух видов клеток. Учитываются адгезивное межклеточное взаимодействие и распределение питательных веществ (кислорода). Для сферически-симметричного случая численно получены распределения параметров роста опухоли и выявлены некоторые особенности её развития на начальном этапе.

## 1. Введение

Одной из основных проблем современной медицины является диагностика и лечение онкологических заболеваний. Самым распространенным осложнением при этих заболеваниях является развитие метастаз (вторичных раковых опухолей) в лимфатических узлах.

Исследования в этой области проводятся не только с помощью клинических экспериментов *in vitro*, но также и посредством математического моделирования. Математические модели позволяют прогнозировать эволюцию раковой опухоли при различных внешних факторах и терапевтических воздействиях.

Анализ морфологической стабильности злокачественного новообразования необходим для контроля его развития и распространения в окружающие ткани. На морфологию растущей опухоли влияют многие факторы, такие как: межклеточная адгезия,

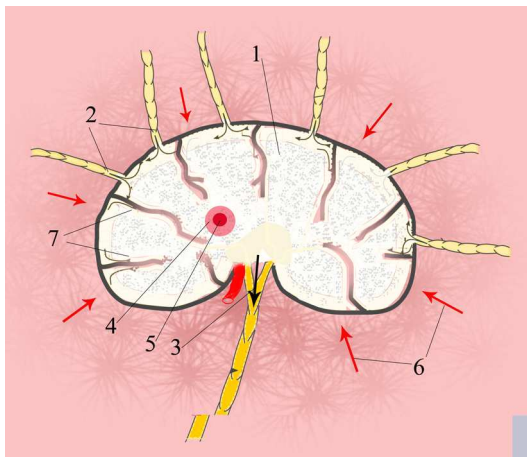


Рис. 1. Схематическое изображение лимфатического узла: 1. Лимфатический узел. 2. Приносящие лимфатические сосуды. 3. Выносящий лимфатический сосуд. 4. Жизнеспособные раковые клетки. 5. Мертвые клетки раковой опухоли (некротическое ядро). 6. Поступление питательных веществ из кровеносных капилляров окружающих тканей. 7. Трабекулы лимфатического узла

взаимодействие между клетками и межклеточным матриксом, клеточная подвижность, распределение питательных веществ, состояние иммунной системы и возраст больного и т.д. Многие из этих факторов также можно учитывать в моделях.

В данной работе изучение особенностей начального этапа роста опухоли (без образования новых кровеносных сосудов) проводится в рамках механики многофазных систем [1]. Рассматриваемая модель позволяет описать эволюцию опухоли в зависимости от межклеточной адгезии и уровня питательных веществ.

## 2. Постановка задачи

Лимфатический узел, имеющий сложную структуру, схематически изображен на рис. 1.

Пусть лимфатический узел является недеформируемой пористой средой, насыщенной лимфой. Лимфу представим как дисперсную систему, в которой дисперсионной фазой является плазма крови (жидкая фаза) с объемной концентрацией  $\alpha_P$ , а дисперсные фазы — клетки раковой опухоли. Будем считать, что клетки опухоли могут быть жизнеспособными (viable) или мертвыми (dead), с объемными концентрациями  $\alpha_V$ ,  $\alpha_D$  соответственно. Заметим, что выполняется условие  $\alpha_V + \alpha_D + \alpha_P = 1$  и плотности фаз постоянны.

В модели учитывается поступление питательных веществ (кислорода) через стенки кровеносных капилляров из окружающей ткани в область лимфатического узла. Наличие определенного уровня кислорода является необходимым условием деления клеток. Концентрацию питательного субстрата обозначим  $n$ .

Все происходящие процессы изотермические. Взаимодействие с иммунной системой на данном этапе моделирования не учитывается.

### 3. Математическая модель

Уравнения конвекции–диффузии для объемных концентраций фаз записываются в следующем безразмерном виде:

$$\frac{\partial \alpha_V}{\partial t} + \nabla(\alpha_V \vec{u}_c) = -\nabla \vec{J}_V + S_V, \quad (1)$$

$$\frac{\partial \alpha_D}{\partial t} + \nabla(\alpha_D \vec{u}_c) = -\nabla \vec{J}_D + S_D, \quad (2)$$

$$\frac{\partial \alpha_P}{\partial t} + \nabla(\alpha_P \vec{u}_p) = (\nabla \vec{J}_V + \nabla \vec{J}_D) + S_P, \quad (3)$$

где  $\vec{u}_c$  — скорость клеточных фаз системы;  $\vec{u}_p$  — скорость жидкой фазы;  $\vec{J}_V$  и  $\vec{J}_D$  — диффузионные потоки отражающие механическое взаимодействие (адгезия) между видами клеток опухоли [2]:

$$\vec{J}_V = -M\alpha_V \nabla \mu, \quad \vec{J}_D = -M\alpha_D \nabla \mu, \quad (4)$$

где  $M$  — коэффициент подвижности клеток.

В данной модели считается, что нет различия между адгезивными свойствами мертвых и жизнеспособных клеток опухоли. Для описания адгезивного взаимодействия используется химический потенциал  $\mu$ , выражаемый через вариационную производную свободной энергии Гельмгольца:

$$\mu = \frac{\delta E}{\delta \alpha_V} = \frac{\delta E}{\delta \alpha_D} = f'(\alpha_T) - \varepsilon^2 \nabla^2 \alpha_T, \quad (5)$$

где  $f(\alpha_T) = \frac{1}{4} \alpha_T^2 (1 - \alpha_T)^2$ ,  $\alpha_T = \alpha_V + \alpha_D$ .

Клеточная адгезия позволяет контролировать пространственное расширение опухоли, то есть сформировать и поддерживать физически и биологически реалистичной границу раздела между областями здоровых и опухолевых клеток. Впервые такое выражение для адгезии встречается в работе [3].

В рассматриваемой задаче источники члены отражают фазовые переходы. Пусть гибель жизнеспособных клеток связана с локальной концентрацией питательного субстрата  $n$ , то есть переход происходит, когда концентрация падает ниже определенного значения  $n_N$ . Также предполагаем, что клетки полностью состоят из жидкости. Интенсивность деления клеток пропорциональна уровню питательных веществ, и при образовании новых клеток соответствующее количество жидкости полностью переходит в клеточную массу. И наоборот, при растворении мертвых клеток клеточная масса полностью переходит в жидкость. Соответственно источники члены имеют вид:

$$S_V = \lambda_M n \alpha_V - \lambda_A \alpha_V - \lambda_N H(n_N - n) \alpha_V, \quad (6)$$

$$S_D = \lambda_A \alpha_V + \lambda_N H(n_N - n) \alpha_V - \lambda_L \alpha_D, \quad (7)$$

$$S_P = -\lambda_M n \alpha_V + \lambda_L \alpha_L, \quad (8)$$

где  $\lambda_M$ ,  $\lambda_N$ ,  $\lambda_A$  и  $\lambda_L$  — интенсивности деления живых клеток (mitosis), гибели живых клеток из-за недостатка питательных веществ (necrosis), гибели живых клеток по другим причинам

(apoptosis), растворения мертвых клеток (lysing), соответственно;  $H$  — функция Хевисайда.

Скорость клеточных фаз описывается обобщенным законом Дарси

$$\vec{u}_c = -k(\nabla p_c - \mu \nabla(\alpha_V + \alpha_D)) \quad (9)$$

где  $k$  — коэффициент фильтрации;  $p_c$  — давление клеточной фазы. Уравнение для скорости жидкой фазы имеет следующий вид:

$$\vec{u}_p = -k \nabla p_p \quad (10)$$

Используя уравнение неразрывности, запишем уравнение для давления:

$$-\nabla(k \nabla p_c) = S_T - \nabla(\mu \nabla(\alpha_V + \alpha_D)), \quad (11)$$

где  $S_T = S_V + S_D$ .

Изменение концентрации питательных веществ описывается следующим уравнением:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla(n \vec{u}_c) = \nabla(D_n \nabla n) + S_C - S_U, \quad (12)$$

где  $D_n$  — коэффициент диффузии питательных веществ;  $S_C$  — поступление питательных веществ из капилляров;  $S_U = n \alpha_V$  — потребление кислорода живыми клетками.

В начальный момент времени во всей области лимфатического узла  $\vec{u}_c = 0$ ,  $n = n_\infty$ . В области опухоли  $\alpha_V = 1$ , а в остальной области  $\alpha_P = 1$ .

На границе лимфатического узла выполняются следующие условия:

$$\nabla \alpha_V \vec{n} = \nabla \alpha_D \vec{n} = \nabla p \vec{n} = 0, n = n_\infty, \quad (13)$$

где  $\vec{n}$  — единичная нормаль.

#### 4. Результаты численного моделирования

Запишем общие уравнения математической модели, представленной в предыдущем пункте, в сферически-симметричном

случае. Для концентраций опухолевых клеток получим следующие уравнения типа Кана–Хилларда [4]:

$$\frac{\partial \alpha_T}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial \alpha_T u_c}{\partial r} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 M \alpha_T \frac{\partial \mu}{\partial r} \right) + S_T, \quad (14)$$

$$\frac{\partial \alpha_D}{\partial t} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial \alpha_D u_c}{\partial r} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 M \alpha_D \frac{\partial \mu}{\partial r} \right) + S_D. \quad (15)$$

Уравнения для скорости клеток и для концентрации питательных веществ примут вид:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial r^2 u_c}{\partial r} = S_T, \quad (16)$$

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial n}{\partial r} \right) = n(\alpha_T - \alpha_D). \quad (17)$$

Для численного решения применялся метод контрольного объема, подробно описанный в [5]. На рис. 2–5 приведены распределения параметров при росте сферически-симметричной опухоли.

В начальный момент времени (рис. 2) имеем некоторое количество живых опухолевых клеток, которые потребляют питательные вещества, поступающие из кровеносных капилляров окружающей ткани в область лимфатического узла. Клетки размножаются, мертвые клетки ещё не возникают.

С течением времени опухоль растет, концентрация питательных веществ в центре опухоли падает до критического значения  $n_N$ . Живые клетки начинают умирать, образуется некротическое ядро (рис. 3), таким образом, в центре опухоли растет концентрация  $\alpha_D$ .

Далее уровень питательных веществ выравнивается от центра опухоли по значению  $n = n_N$  (рис. 4), что соответствует клиническим данным. Некротическое ядро продолжает развиваться, мертвые клетки со временем растворяются, образовавшаяся жидкость выходит из опухоли, живые клетки перемещаются в освободившееся пространство (этим объясняется отрицательная клеточная скорость (рис. 4, 5)).

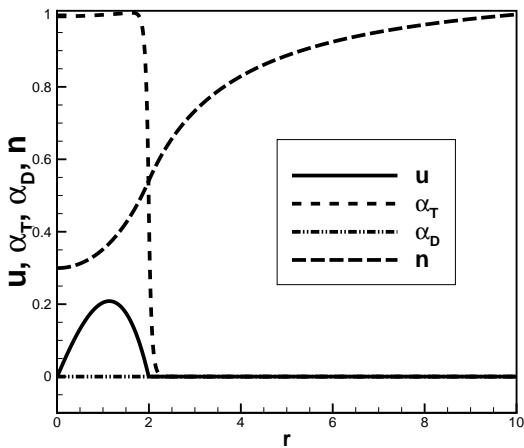


Рис. 2. Распределение параметров при росте сферически-симметричной опухоли.  $t = 0$

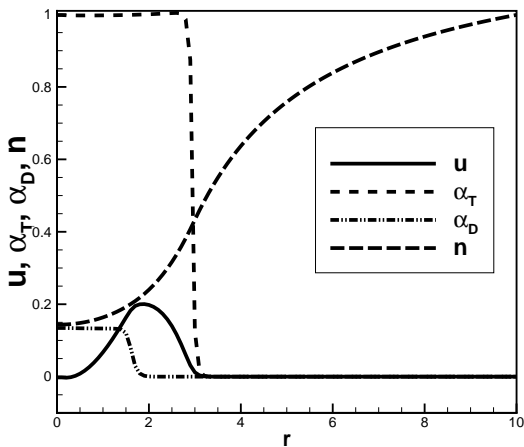


Рис. 3. Распределение параметров при росте сферически-симметричной опухоли.  $t = 5$

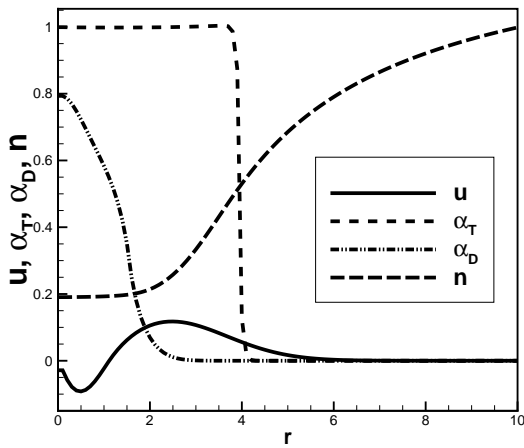


Рис. 4. Распределение параметров при росте сферически-симметричной опухоли.  $t = 10$

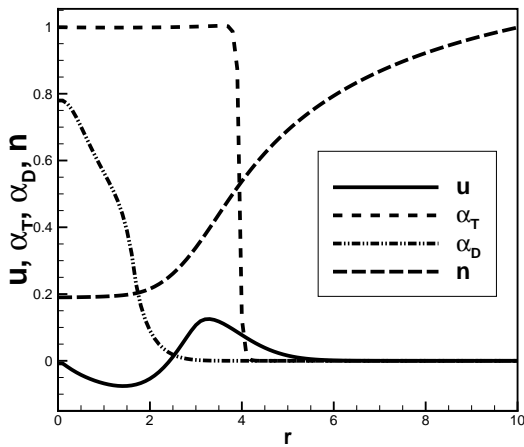


Рис. 5. Распределение параметров при росте сферически-симметричной опухоли.  $t = 50$



С течением времени опухоль достигает определенных размеров и её пространственный рост далее не происходит (рис. 5). Это связано с тем, что по мере роста опухолевой массы клетки внутри опухоли отдаляются от источника питательных веществ и, следовательно, опухоль достигает постоянного объема. Таким образом, все процессы происходят только внутри опухоли, деление клеток компенсируется гибелью клеток из-за нехватки питательных веществ и растворением мертвых клеток. Дальнейший ее рост возможен только после индукции ангиогенеза.

## 5. Заключение

Приведена математическая модель начального этапа роста раковой опухоли в лимфатическом узле. Для сферически-симметричной опухоли получены временные и пространственные зависимости концентраций клеток опухоли, распределение питательных веществ и скорости клеток. Показано, что на начальном этапе развития (без образования новых кровеносных сосудов) пространственный рост опухоли прекращается при достижении определенного размера.

## Список литературы

- [1] Нигматулин Р. И. Динамика многофазных сред. Т. 1. М.: Наука, 1987. 464 с.
- [2] Wise S.M., Lowengrub J.S., Frieboes H.B., Cristini V. Three-dimensional multispecies nonlinear tumor growth I. Model and numerical method // *Journal of Theoretical Biology*. 2008. V. 253. P. 524–543.
- [3] Armstrong N. J., Painter K. J., Sherratt J. A. A continuum approach to modelling cell-cell adhesion // *Journal of Theoretical Biology*. 2006. V. 243. P. 98–133.
- [4] Cahn J., Hilliard J. Free energy of a nonuniform system. I. Interfacial free energy // *Journal of Chemical Physics*. 1958. V. 28. P. 258–267.
- [5] Патанкар С. Численные методы решения задач теплообмена и динамики жидкости. М.: Энергоатомиздат, 1984. 152 с.

- [6] Ганцев Ш. Х., Хуснутдинов Ш. М. Патология и морфологическая характеристика опухолевого роста. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2003. 208 с.
- [7] Lowengrub J.S., Frieboes H.B., Jin F., Chuang Y-L., Li X., Macklin P., Wise S.M., Cristini V. Nonlinear modelling of cancer: bridging the gap between cells and tumours // *Nonlinearity*. 2010. V. 23. P. 1–91.
- [8] Tracqui P. Biophysical models of tumour growth // *Reports on Progress in Physics*. 2009. V. 72:056701.
- [9] Roose T., Chapman S.J., Maini P.K. Mathematical models of avascular tumor growth // *SIAM Rev.* 2007. V. 49, № 2. P. 179–208.