ISSN 0206-5657. Вісник Львівського університету. Серія біологічна. 2014. Випуск 68. С. 254–262
Visnyk of the Lviv University. Series Biology. 2014. Issue 68. P. 254–262

УДК: 616-006.001.57

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ РОЗПОДІЛУ КИСНЮ В ПУХЛИНАХ У ПРОЦЕСІ ЇХ РОСТУ

Н. Пономаренко, В. Кнігавко*, Л. Батюк, М. Бондаренко

Харківський національний медичний університет

пр. Леніна, 4, Харків 61022, Україна

e-mail: vknig@mail.ru

Сформульована гіпотеза, що дає змогу математично описати залежність швидкості поділу пухлинних клітин від ступеня їх оксигенації. На основі цієї гіпотези і формул, що визначають залежність концентрації кисню від координати для пухлин простих геометричних форм, побудовані математичні моделі росту пухлин сферичної та плоскої форми у разі нормоксичного оточення пухлин. Виходячи з побудованих моделей, для зазначених форм пухлин розраховані залежності від часу таких параметрів, як розмір пухлини, координата поверхні, граничної між нормоксичною та гіпоксичною ділянкою, між ділянкою, в якій відбувається проліферація, і ділянкою, в якій не відбувається проліферація, та між гіпоксичної ділянкою і зоною некрозу.

Ключові слова: злоякісні пухлини, оксигенація пухлин, швидкість проліферації, нормоксія та гіпоксія.

Матеріали та методи

Розподіл кисню у злоякісних пухлинах визначається двома процесами: дифузією кисню в пухлину та його споживанням пухлинними клітинами [5]. Характеристикою такого споживання є маса кисню, яка споживається за одиницю часу в одиниці об'єму пухлини. Цю характеристику далі позначатимемо v і називатимемо швидкістю споживання кисню. Для розрахунку розподілу кисню у пухлині необхідно знати залежність величини v від концентрації (c) кисню. Результати експериментального визначення цієї залежності наведені у роботі [4]. Ця залежність свідчить про те, що при значеннях напруги кисню (ця величина прямо пропорційна концентрації та достатньо легко визначається експериментально), які більші за 15 мм рт. ст., величину v можна вважати сталою, а у разі значень, які менші за 15 мм рт. ст., можна вважати, що залежність v від c є прямо пропорційною. Таким чином, можна записати:

$$v = \begin{cases} v_m, & c \geq c_r \\ \dfrac{v_m c}{c_r}, & c \leq c_r \end{cases},$$

де v_m – максимальне значення величини v, а c_r=15 мм рт. ст.

© Пономаренко Н., Кнігавко В., Батюк Л., Бондаренко М., 2014

Для того, щоб клітина могла здійснювати всі свої функції, вона має споживати за одиницю часу певну кількість кисню. Таким чином, за умови $v=v_m$ (тобто $c \geq c_r$) всі клітини споживають майже однакову кількість кисню і перебувають в однаковому функціональному стані. Цей стан можна визначити як «нормоксія». Якщо ж у клітині $c < c_r$, тобто $v < v_m$, то кількість кисню є недостатньою, і цей стан можна визначити як «гіпоксія». Оскільки залежність величини v від c для цих двох станів є різною, то і методика обчислення розподілу кисню для цих двох станів є різною.

Зрозуміло, що клітини зберігають життєздатність, якщо концентрація кисню в оточуючому середовищі не менша за деяку мінімальну [2]. Нехай $c_н$ – така концентрація кисню, що при $c \leq c_н$ клітини гинуть унаслідок нестачі кисню, і утворюється ділянка некрозу.

Пухлини розрізняються за формою, і для різних форм розподіл кисню є різним. Важливим також є те, як надходить кисень до пухлини: із зовнішньої її поверхні чи з кровоносного капіляра, розташованого всередині пухлини [1, 3].

Точне обчислення розподілу кисню в пухлині можливе тільки для пухлин, що мають прості геометричні форми: куля, циліндр, плоска куля. Ідеологія розрахунків для пухлин різних форм однакова. Тому в цій роботі ми розглянемо тільки один випадок пухлини у формі кулі, в яку кисень надходить з поверхні. При цьому припускається, що середовище, з якого кисень потрапляє у пухлину, є нормоксичним.

Результати і їхнє обговорення

Називатимемо сукупність точок у пухлині, концентрація кисню в яких однакова, ізоконцентраційною поверхнею. Нехай Ф – дифузійний потік кисню, тобто маса кисню, що проходить унаслідок дифузії через ізоконцентраційну поверхню за одиницю часу. Тоді обчислення розподілу кисню в пухлині можна проводити шляхом розв'язання такого рівняння:

$$\Phi_i - \Phi_o = \int_W v dW, \qquad (1)$$

де W – об'єм шару пухлини, розташований між двома ізоконцентраційними поверхнями; Φ_i та Φ_o – потоки кисню, які входять до цього шару та виходять з нього відповідно. При цьому, відповідно до закону Фіка:

$$\Phi = -DS\frac{dc}{dr},$$

де D – коефіцієнт дифузії, S та r – радіус і площа ізоконцентраційної поверхні відповідно.

Нехай c_0 – концентрація кисню на поверхні пухлини.

Якщо пухлина невеличка, вона може бути повністю нормоксичною. Якщо у цьому разі прийняти $\Phi_o=0$, то рівняння (1) набуде такого вигляду:

$$D4\pi r^2 \frac{dc}{dr} = \int_0^r v_m 4\pi r^2 dr .$$

Розв'язуючи це рівняння з урахуванням того, що $c = c_0$ при $r = R$ (тобто R – це радіус пухлини), одержуємо

$$c = c_0 - \frac{v_m}{6D}(R^2 - r^2),$$

де R – радіус пухлини.

Легко показати, що максимальне значення радіуса (R_1) пухлини, за якого вона є повністю нормоксичною, обчислюється за формулою:

$$R_1 = \sqrt{\frac{6D(c_0 - c_c)}{v_m}} = \frac{1}{\alpha}\sqrt{\frac{6(c_0 - c_r}{c_0}} .$$

Якщо $R > R_1$, то у пухлині є гіпоксична ділянка. Якщо у всій пухлині $c > c_н$, зони некрозу в ділянці немає.

Оскільки в нормоксичній і гіпоксичній ділянках пухлини величина c по-різному залежить від величини r, то і рівняння, які описують зв'язок між r та c, є різними. Для гіпоксичної ділянки рівняння (1) можна перетворити до вигляду:

$$\frac{d^2c}{dr^2} + \frac{2dc}{rdr} - \frac{v_m c}{Dc_r} = 0 .$$

Для нормоксичної ділянки у цьому разі $\Phi_o \neq 0$, і відповідне диференційне рівняння матиме вигляд:

$$Dr^2 \frac{dc}{dr} = \int_r^{R_r} v_m r^2 dr ,$$

де $R_г$ – таке значення r, за якого $c=c_г$.

Розв'язуючи ці рівняння з урахуванням граничних умов і «зшиваючи» розв'язки, одержуємо:

$$c = \begin{cases} c_г + \frac{v_m}{3D}\left(\frac{r^2 - R_г^2}{2} - \frac{R_г^2(r - R_г)}{r}\right) - \\ -\left(\frac{1}{r} - \frac{1}{R_г}\right)\frac{c_г R_г(\alpha R_г ch(\alpha R_г) - sh(\alpha R_г))}{sh(\alpha R_г)}, & R_г \le r \le R \\ \frac{c_г R_г sh(\alpha r)}{r sh(\alpha R_г)}, & 0 \le r \le R_г \end{cases} .$$

де $\alpha = \sqrt{\frac{v_m}{Dc_г}}$.

Ці рівняння використовуються доти, поки у всіх точках пухлини $c \geq c_н$. Нехай R_2 – максимальний радіус пухлини, що відповідає цій вимозі. Величину R_2 можна визначити, розв'язавши таку систему рівнянь:

$$\begin{cases} c_0 - c_г = \dfrac{\alpha^2 c_г}{3}\left(\dfrac{R_2^2 - R_г^2}{2} - \dfrac{R_г^2(R_2 - R_г)}{R_2}\right) - \left(\dfrac{1}{R_2} - \dfrac{1}{R_g}\right) c_г R_г\left(\alpha R_г\left(\mathrm{cth}(\alpha R_г) - 1\right)\right) \\ c_п \mathrm{sh}(\alpha R_г) = \alpha c_г R_г \end{cases}$$

Якщо ж радіус пухлини настільки великий, що в ній утворюється зона некрозу, то розв'язок відповідних рівнянь має не дві, а три гілки і, розв'язуючи рівняння аналогічно тому, як це робилося вище, одержуємо:

$$c = \begin{cases} c_г + \dfrac{v_m}{3D}\left(\dfrac{r^2 - R_г^2}{2} - \dfrac{R_{г1}^2(r - R_г)}{r}\right) - \left(\dfrac{1}{r} - \dfrac{1}{R_г}\right) \times \\ \times \dfrac{c_г((\alpha^2 R_н R_г - 1)\mathrm{sh}(\alpha(R_г - R_н)) + \alpha(R_г - R_н)\mathrm{ch}(\alpha(R_г - R_н)))}{\alpha}, & R_г \leq r \leq R \\ \dfrac{c_н(\alpha R_н \mathrm{ch}(\alpha(r - R_н)) + \mathrm{sh}(\alpha(r - R_н)))}{r\alpha}, & R_н \leq r \leq R_г \\ c_н, & 0 \leq r \leq R_н \end{cases}.$$

Швидкість поділу клітин злоякісних пухлин залежить від їхньої оксигенації. Але питання про те, як саме залежить час поділу клітини, що міститься всередині пухлини, від концентрації кисню в середовищі навколо клітини, експериментально ще не досліджене. Тому з'ясування цього зв'язку потребує формулювання модельних припущень.

Зрозуміло, що одна частина кисню, який споживає клітина, використовується для підтримання поточної життєдіяльності, а інша – для підготовки та здійснення поділу. Вважатимемо, що перша з цих частин є сталою, а друга – є різницею між загальною кількістю кисню, що споживається, і тією частиною, що використовується для підтримки поточної життєдіяльності. Таким чином:

$$v = v_ж + v_п, \qquad (2)$$

де v – загальна швидкість споживання кисню, $v_ж$ – та частина v, що використовується для підтримки поточної життєдіяльності, $v_п$ – частина v, що використовується для підготовки та здійснення поділу.

Очевидно, що за умов гіпоксії величина $v_д$ зменшується зі зменшенням концентрації кисню у середовищі. При цьому:

$$v_п = v - v_ж = \frac{v_m c}{c_г} - v_ж.$$

Звідси, якщо $c = \frac{c_r v_ж}{v_m}$, то $v_п$=0. Зрозуміло також, що $v_п$=0, якщо $c \le c_ж$. Таким чином, при виконанні останньої умови клітина перестає ділитися (переходить до стадії клітинного поділу G_0). З попередніх формул можна також записати

$$v_п = \frac{v_m(c - c_ж)}{c_r}.$$

Припускатимемо, що швидкість збільшення об'єму пухлини прямо пропорційна тій частині швидкості споживання кисню, яка використовується для підготовки та здійснення поділу в таких ділянках пухлини, в яких відбувається проліферація, тобто

$$\sigma \frac{dV}{dt} = \int_W v_п dW, \tag{3}$$

де dV – збільшення об'єму пухлини у проміжок часу dt, σ – деякий сталий коефіцієнт, W – об'єм тієї частини пухлини, в якій відбувається проліферація.

Розглянемо модель зростання пухлини.

Як зазначалося, поки пухлина маленька, вона вся нормоксична. У цьому разі рівняння (3) набуває такого вигляду:

$$\sigma R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^R v_m k r^2 dr,$$

звідки

$$R = R_0 e^{\frac{k v_m t}{3\sigma}}, \tag{4}$$

де R_0 – початковий (при t = 0) радіус пухлини, $k = 1 - \frac{c_ж}{c_г}$, t – час.

Легко показати, що $\sigma = \frac{k v_m T_0}{\ln 2}$.

Формула (4) описує процес зростання нормоксичної пухлини від радіуса R_0 до радіуса R_1, де $R_1 = R_0 e^{\frac{k v_m t_1}{3\sigma}}$.

Якщо R стає більшим за R_1, усередині пухлини з'являється гіпоксична ділянка. Її поява відбувається у момент часу t_1. Величина t_1 обчислюється: $t_1 = \frac{3T_0}{\ln 2} \ln \frac{R_1}{R_0}$.

Якщо пухлина, крім нормоксичної ділянки, містить також гіпоксичну, то рівняння, що описує зростання пухлини, має такий вигляд:

$$\sigma R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^{R_r} \frac{v_m(c - c_ж)}{c_r} r^2 dr + \int_{R_r}^R v_m k r^2 dr,$$

де $R_г$ є радіусом поверхні, що є межею між нормоксичною та гіпоксичною ділянками пухлини.

Для зручності далі будемо використовувати безрозмірні координати, які вводяться такими формулами: $X = \alpha R$, $Y = \alpha R_г$, $X_1 = \alpha R_1$.

Нехай R_2 – такий радіус пухлини, за якого в центрі пухлини $c=c_ж$. Таким чином при $R > R_2$ у пухлині з'являється така гіпоксична ділянка, в якій поділ клітин не відбувається.

Нехай $X_2 = \alpha R_2$, а Y_2 – таке значення величини Y, що відповідає умові $X=X_2$. Використовуючи результати розрахунків оксигенації пухлин, які були одержані раніше, можна показати, що величини X_2 та Y_2 можуть бути обчислені шляхом розв'язання такої системи рівнянь:

$$\begin{cases} X_2^3 - 3X_2Y_2^2 + 2Y_2^3 + 6(X_2 - Y_2)(Y_2 \mathrm{cth} Y_2 - 1) = X_1^2 X_2 \\ \dfrac{c_ж}{c_г} \mathrm{sh} Y_2 = Y_2 \end{cases}$$

Для обчислення залежності радіуса пухлини від часу за умови $R > R_2$, але $c \geq c_н$ треба чисельно розв'язати таке рівняння:

$$\frac{kT_0}{\ln 2} X^2 \frac{dX}{dt} = Y^2 \mathrm{cth} Y - Y + \frac{kX^3}{3} - \frac{Y^3}{3}.$$

У цьому рівнянні від часу залежать величини X та Y. Тому для розв'язання останнього рівняння треба встановити зв'язок між цими величинами:

$$X^3 - 3XY^2 + 2Y^3 + 6(X - Y)(Y \mathrm{cth} Y - 1) = X_1^2 X.$$

При подальшому зростанні пухлини в якийсь момент величина c стане меншою за $c_н$ і утвориться зона некрозу. Нехай $c=c_н$ при $R=R_3$, а $R_ж$ – радіус поверхні, що є межею між ділянкою, в якій відбувається проліферація, і ділянкою, в якій проліферація не відбувається. Нехай також $Z = \alpha R_ж$, а Y_3 – значення змінної Y при $X=X_3$. Зв'язок між величинами X_3 та Y_3 задається такою системою рівнянь:

$$\begin{cases} X_3^3 - 3X_3Y_3^2 + 2Y_3^3 + 6(X_3 - Y_3)(Y_3 \mathrm{cth} Y_3 - 1) = X_1^2 X_3 \\ \dfrac{c_н}{c_г} \mathrm{sh} Y_3 = Y_3 \end{cases}.$$

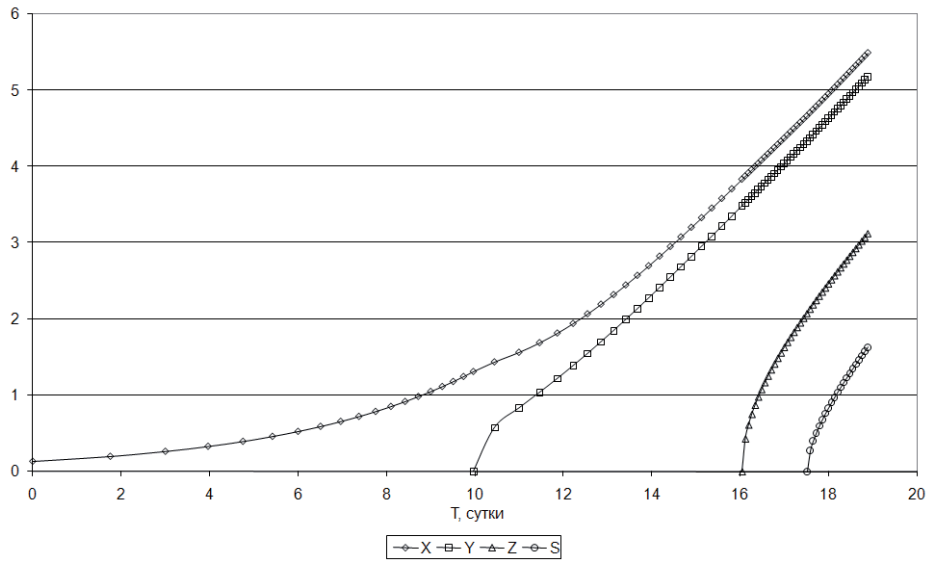
Визначити залежності величин X, Y та Z від часу можна, розв'язуючи таку систему рівнянь:

$$\begin{cases} \dfrac{kT_0}{\ln 2} X^2 \dfrac{dX}{dt} = \dfrac{Y(Y \mathrm{ch} Y - Z \mathrm{ch} Z - \mathrm{sh} Y + \mathrm{sh} Z)}{\mathrm{sh} Y} + \dfrac{kX^3}{3} - \dfrac{Y^3}{3} + \dfrac{c_ж Z^3}{3c_г} \\ X^3 - 3XY^2 + 2Y^3 + 6(X - Y)(Y \mathrm{cth} Y - 1) = X_1^2 X \\ \dfrac{c_ж}{c_г} Z \mathrm{sh} Y = Y \mathrm{sh} Z \end{cases}.$$

Нехай тепер $R_н$ – радіус поверхні, що обмежує зону некрозу. Нехай також $S = \alpha R_н$. Тоді залежності величин X, Y, Z та S від часу можна одержати шляхом чисельного розв'язання такої системи рівнянь:

$$\begin{cases} \dfrac{kT_0}{\ln 2} X^2 \dfrac{dX}{dt} = k\dfrac{X^3}{3} - \dfrac{Y^3}{3} + \dfrac{c_ж Z^3}{3c_г} + \\ \quad + \dfrac{c_н}{c_г}\big((SY-1)sh(Y-S) - (SZ-1)sh(Z-S) + (Y-S)ch(Y-S) - (Z-S)ch(Z-S)\big) \\ Y = \dfrac{c_н}{c_г}\big(Sch(Y-S) + sh(Y-S)\big) \\ Z = \dfrac{c_н}{c_ж}\big(Sch(Z-S) + sh(Z-S)\big) \\ X_1^2 XY = Y\big(X^3 - 3XY^2 + 2Y^3\big) + 6\dfrac{c_н}{c_г}(X-Y)\big((SY-1)sh(Y-S) + (Y-S)ch(Y-S)\big) \end{cases}.$$

Результати обчислень процесу зростання пухлини у формі кулі, яка перебуває в нормоксичному оточенні, показані на рисунку. Зрозуміло, що форма цих графіків залежить від значень параметрів, які використовувалися при моделюванні.



Залежності параметрів X, Y, Z та S від часу.

Зазначимо, що для розрахунків використовувалися значення параметрів, притаманні клітинній лінії HeLa. У більшості інших клітинних ліній тривалість клітинного циклу більша за таку у лінії HeLa.

Аналогічно може проводитись обчислення залежностей характеристик зростання пухлин від часу для пухлин інших простих форм.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Кнігавко В. Г., Бондаренко М. А., Пономаренко Н. С., Радзішевська Є. Б.* Математичне моделювання процесів дифузії та споживання кисню у злоякісній пухлині плоскої форми // Укр. Радіолог. журнал. 2008. Т. 16. № 1. С. 61–65.
2. *Березовский В. Н.* Напряжение кислорода в тканях животных и человека. К.: Наукова думка, 1975. 280 с.
3. *Бондаренко М. А., Книгавко В. Г., Гордиенко В. Г.* и др. Моделирование процессов диффузии и потребления кислорода в тяжах злокачественных опухолей // Вісн. Харк. ун-ту. Біофіз. вісн. 2001. № 525. Вип. 1(8). С. 81–85.
4. *Волошина Е. А., Мещерикова В. В.* Кислородный эффект и адаптационные реакции клеток. Сообщение 6. Кинетика дыхания клеток, культивируемых при различной оксигенации и различающихся по модифицируемой радиочувствительности // Радиобиология. 1979. Т. XIX. Вып. 2. С. 283–285.
5. *Книгавко В. Г., Бондаренко М. А.* Математическое моделирование диффузии и потребления кислорода в злокачественной опухоли // Биофизика. 2005. Т. 50. Вып. 3. С. 544–549.

Стаття: надійшла до редакції 12.05.14
доопрацьована 02.10.14
прийнята до друку 03.10.14

MATHEMATICAL MODELING DISTRIBUTION OF OXYGEN IN THE TUMOR DURING THEIR GROWTH

N. Ponomarenko, V. Knigavko, L. Batyuk, M. Bondarenko

Kharkiv National Medical University
4, Lenin Ave., Kharkiv 61022, Ukraine
e-mail: vknig@mail.ru

Hypothesis, allowing mathematically to describe the dependence of the fission rate of tumor cells on their degree of oxygenation has been formulated. Mathematical models of the spherical and plane shapes tumors growth in the case of normoxic environment of tumors has been made on the basis of this hypothesis and the well-known formulas of determining of the oxygen concentration on the coordinates for simple forms of tumors. On the basis of the constructed models for these forms of tumors time dependence of such parameters as tumor size, coordinate of surface, being boundary between normoxic and hypoxic areas, between proliferating and non-proliferating areas, between hypoxic and necrosis zone has been calculated.

Keywords: malignant tumors, tumor oxygenation, the rate of proliferation, normoxia and hypoxia.

ISSN 0206-5657. Вісник Львівського університету. Серія біологічна. 2014. Випуск 68. С. 262–268
Visnyk of the Lviv University. Series Biology. 2014. Issue 68. P. 262–268

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КИСЛОРОДА В ОПУХОЛЯХ В ПРОЦЕССЕ ИХ РОСТА

Н. Пономаренко, В. Книгавко, Л. Батюк, М. Бондаренко

Харьковский национальный медицинский университет
пр. Ленина, 4, Харьков 61022, Украина
e-mail: vknig@mail.ru

Сформулирована гипотеза, позволяющая математически описать зависимость скорости деления опухолевых клеток от степени их оксигенации. На основе этой гипотезы и известных формул, определяющих зависимости концентрации кислорода от координаты для опухолей простых форм, построены математические модели роста опухолей сферической и плоской форм в случае нормоксического окружения опухолей. Исходя из построенных моделей, для указанных форм опухолей рассчитаны зависимости от времени таких параметров, как размер опухоли, координата поверхности, граничной между нормоксической и гипоксической областями, между пролиферирующей и непролиферирующей областями, между гипоксической областью и зоной некроза.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, оксигенация опухолей, скорость пролиферации, нормоксия и гипоксия.

УДК: 537.53:616-006.04-036

ВИЗНАЧЕННЯ ЗМІН ІНТЕГРАЛЬНОЇ РАДІОЧУТЛИВОСТІ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ПРИ ЇХ РОСТІ

Н. Пономаренко, Л. Батюк*, В. Кнігавко, С. Протаценя

Харківський національний медичний університет,
пр. Леніна, 4, Харків 61022, Україна,
e-mail: liliya-batyuk@mail.ru

Описано методику розрахунку зміни інтегрального виживання опромінених клітин пухлини в процесі її росту. Наведено результати розрахунків залежностей логарифму середньої виживаності від дози опромінення для пухлин, що мають форму сфери та плаского шару (що забезпечуються киснем з зовнішньої поверхні), а також циліндру (що забезпечується киснем від капіляру, співвісного з пухлиною).

Ключові слова: виживаність опромінених клітин, злоякісні пухлини, оксигенація пухлин.

© Пономаренко Н., Батюк Л., Кнігавко В., Протаценя С., 2014