УДК 616-006-085.849.1

Н. С. ПОНОМАРЕНКО, В. Г. КНИГАВКО, Л. В. БАТЮК, М. А. БОНДАРЕНКО

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КИСЛОРОДА В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина,
e-mail:ponomarenko-dn@yandex.ru, vknig@mail.ru, liliya-batyuk@mail.ru, bondaren-koma@yandex.ua

С помощью математического моделирования на основе решения дифференциальных уравнений второго порядка рассчитано распределение кислорода в опухолях простых геометрических форм – шарообразной, цилиндрической и плоского слоя.

Близость значений параметров, характеризующих распределение кислорода в опухолях простых форм, позволяет использовать полученные результаты для оценки распределения кислорода в опухолях произвольных геометрических форм.

Ключевые слова: распределение кислорода в опухолях, математическое моделирование.

N. S. PONOMARENKO, V. G. KNIGAVKO, L. V. BATYUK, M. A. BONDARENKO

MATHEMATICAL MODELING OF THE OXYGEN DISTRIBUTION IN MALIGNANT TUMORS

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: ponomarenko-dn@yandex. ru, vknig@mail. ru, liliya-batyuk@mail. ru, bondaren-koma@yandex. ua

With the help of the mathematical modeling based on the solution of differential equations of second order, the oxygen distribution in tumors of simple geometric shape – spherical, cylindrical and flat layer, was calculated.

The comparison of the parameters characterizing the oxygen distribution in tumors of simple forms shows the proximity of the values of these parameters, which allows the results to be used to estimate the oxygen distribution in tumors of arbitrary geometry.

Keywords: distribution of oxygen in tumors, mathematical modeling.

Введение. Одним из распространенных методов лечения онкологических заболеваний является лучевая терапия [1]. Ее эффективность зависит от степени оксигенации различных слоев опухолевых клеток, т. е. от распределения кислорода в опухоли. Последнее, в свою очередь, зависит от формы опухоли. Вместе с тем сопоставление результатов расчета распределения кислорода в опухолях различных простых геометрических форм позволяет оценить его распределение в опухолях произвольных форм, что необходимо для определения радиорезистентности клеток в различных слоях опухолей.

Оценке распределения кислорода в опухолях посвящено немало работ. Одной из ранних является работа [2]. Интерес представляют и результаты относительно недавно опубликованного исследования [3]. Однако все эти работы имеют существенный недостаток.

Распределение кислорода в опухолях определяется двумя процессами, а именно: диффузией кислорода в опухоли и потреблением кислорода опухолевыми клетками. Очевидно, что для решения задачи расчета распределения кислорода необходимо знать, как зависит скорость потребления кислорода опухолевыми клетками (v) от его концентрации (c) в околоклеточной среде. Говоря о скорости потребления кислорода клетками, мы имеем в виду массу кислорода, потребляемого в единице объема опухоли за единицу времени.

Авторы указанных выше работ исходили либо из умозрительных предположений о зависимости скорости потребления клетками кислорода от его концентрации, либо из результатов экспериментов, косвенно или недостаточно корректно оценивающих указанную зависимость.

Вместе с тем достаточно давно было проведено экспериментальное исследование [4], позволившее установить интересующую нас зависимость v от c. Строго говоря, в эксперименте определялась не концентрация кислорода, а его напряжение. Однако эти величины при постоянной температуре прямо пропорциональны друг другу, что позволяет далее говорить о концентрации.

Вышеуказанная зависимость имеет два характерных участка. При больших концентрациях кислорода скорость потребления при снижении концентрации кислорода спадает очень медленно, а при малых концентрациях снижается быстро. Такой график зависимости v от c можно интерпретировать следующим образом: пологий участок графика соответствует нормоксии, участок крутого падения – это участок гипоксии и, возможно, аноксии.

Исходя из графика зависимости v от c, мы сочли приемлемой следующую аппроксимацию зависимости между этими величинами:

$$v = \begin{cases} v_m, & c \geq c_g \\ \dfrac{v_m c}{c_g}, & c_g \geq c \geq c_n \\ 0, & c < c_n \end{cases}, \qquad (1)$$

где v_m – максимальная (при нормоксии) скорость потребления кислорода клетками; c_g – значение концентрации кислорода, граничное между двумя вышеуказанными участками зависимости v от c (т. е. значение, являющееся граничным между нормоксией и гипоксией); c_n – такое значение концентрации кислорода, что при $c < c_n$ клетки погибают от недостатка кислорода (аноксия), образуя зону некроза. В частности, c_g, по результатам указанной работы, может быть принято таким, которое соответствует напряжению кислорода, равному 14 мм рт. ст. (1,86 кПа).

Исходя из приведенного выше, нами достаточно давно были проведены исследования по моделированию оксигенации шарообразной опухоли [5].

Различные формы опухолей отличаются, в частности, направленностью диффузионных потоков кислорода. Если опухоль снабжается кислородом со своей поверхности, то кислород движется к центру опухоли, образуя сходящиеся потоки. Вследствие этого концентрация кислорода будет падать медленнее, чем при других формах опухолей. Если опухоль цилиндрической формы снабжается кислородом от соосного с ней капилляра, то выходящий из капилляра кислород расходится в разные стороны перпендикулярно капилляру, т. е. образуются расходящиеся потоки. Опухоли в виде плоского слоя, питаемого кислородом с одной из поверхностей слоя, являются промежуточными между первыми двумя, так как в этом случае потоки кислорода движутся параллельно в одном направлении от одной поверхности слоя к другой.

Очевидно, что при одинаковой исходной оксигенации шарообразная опухоль характеризуется максимальной сходимостью кислородных потоков и, следовательно, максимальной толщиной нормоксического слоя, а при дальнейшем росте – и гипоксического. Указанная выше цилиндрическая опухоль характеризуется максимальной расходимостью кислородных потоков и, следовательно, минимальной толщиной нормоксического слоя, а затем и гипоксического. Опухоль в форме плоского слоя будет промежуточным случаем с точки зрения вышеуказанных характеристик.

Полезность обсуждения распределения кислорода в опухолях простых геометрических форм связана с тем, что чаще всего опухоли не имеют правильной формы, но сравнение опухоли простой формы с опухолью произвольной формы позволит оценить особенности ее оксигенации.

В дальнейшем опухоль шарообразной формы будем обозначать *S*, опухоль в форме плоского слоя – *X*, а цилиндрическую опухоль, соосную с питающим ее капилляром, – *CI*.

Расчет распределения кислорода в опухоли дает возможность оценить радиочувствительность различных слоев опухоли, что с учетом некоторых других факторов позволяет моделировать кинетику роста опухоли.

Цель данной работы – решение задачи математического описания распределения кислорода в опухолях в зависимости от их формы.

Материалы и методы исследования. Расчеты выполнены для полностью нормоксических опухолей и для опухолей, имеющих только нормоксический и гипоксический слои, но не имеющих области некроза.

Для расчета распределения кислорода в опухолях в случаях максимальной сходимости диффузионных потоков кислорода (шарообразная опухоль) и максимальной расходимости этих диффузионных потоков кислорода (цилиндрическая опухоль *CI*) используем следующее уравнение:

$$\Phi_i - \Phi_o = \int_W v dW , \tag{1}$$

где W – объем участка опухоли, ограниченного двумя изоконцентрационными (по кислороду) поверхностями; Φ_i – поток кислорода, входящий в этот участок опухоли; Φ_o – поток кислорода, выходящий из этого же участка. Здесь и далее изоконцентрационной поверхностью будет называться поверхность, в каждой точке которой концентрация кислорода одинакова.

Результаты и их обсуждение. Расчет начнем с шарообразной опухоли.

Пусть r – расстояние от центра шарообразной опухоли до той ее точки, в которой рассчитывается концентрация кислорода, а c_0 – концентрация кислорода на поверхности опухоли. Очевидно, что при $c_0 < c_g$ опухоль является полностью гипоксической, а при $c_0 \geq c_g$ опухоль или нормоксична, или нормоксичной является только ее внешний слой.

Рассмотрим второй случай ($c_0 \geq c_g$), представляющийся более сложным, важным и интересным. Он соответствует более простой задаче, решаемой методом, сходным со случаем $c_0 \geq c_g$.

Если опухоль мала, она является полностью нормоксической. Пусть R – радиус опухоли, а Φ_o – это поток кислорода при $r = 0$. В этом случае $\Phi_o = 0$, и на основании закона Фика уравнение (1) принимает следующий вид:

$$D \cdot 4\pi r^2 \frac{dc}{dr} = v_m \frac{4}{3}\pi r^3 ,$$

где D – коэффициент диффузии кислорода в опухолевой ткани.

Решая это уравнение и учитывая, что если $r = R$, то $c = c_0$, получаем

$$c = c_0 - \frac{v_m}{6D}\left(R^2 - r^2\right). \tag{2}$$

Пусть $\alpha^2 = \frac{v_m}{Dc_g}$. Тогда выражение (2) приобретает вид: $c = c_0 - \frac{\alpha^2 c_g}{6}\left(R^2 - r^2\right)$. Опухоль остается нормоксической до тех пор, пока в ее центре $c > c_g$. Исходя из этого, можно определить максимальный радиус (R_1) опухоли, являющейся полностью нормоксической:

$$R_1 = \sqrt{\frac{6D\left(c_0 - c_g\right)}{v_m}} = \frac{1}{\alpha}\sqrt{6\left(\frac{c_0}{c_g} - 1\right)} .$$

Если опухоль имеет гипоксическую область, то уравнение (1) надо решать отдельно для гипоксической и нормоксической областей. Для гипоксической области уравнение (1) преобразовывается к виду $\frac{d^2c}{dr^2} + \frac{2}{r} \cdot \frac{dc}{dr} = \alpha^2 c$.

Решаем это уравнение, используя следующие граничные условия: $c = c_g$ при $r = R_g$ и $\frac{dc}{dr} = 0$ при $r = 0$, где R_g – радиус гипоксической области опухоли (т. е. $c < c_g$ при $r < R_g$). Для $r \leq R_g$ получаем $c = \frac{c_g R_g sh(\alpha r)}{r sh(\alpha R_g)}$.

Для нормоксической области зависимость c от r вычисляется аналогично тому, как это делалось для полностью нормоксической опухоли. Используя граничные условия, для рассматриваемой опухоли получаем следующее уравнение:

$$c = \begin{cases} c_g + \frac{\alpha^2 c_g}{3}\left(\frac{r^2 - R_g^2}{2} - \frac{R_g^2\left(r - R_g\right)}{r}\right) - \left(\frac{1}{r} - \frac{1}{R_g}\right) c_g R_g \left(\alpha R_g \left(cth\left(\alpha R_g\right) - 1\right)\right), & r \geq R_g \\ \frac{c_g R_g sh(\alpha r)}{r sh(\alpha R_g)}, & r \leq R_g . \end{cases}$$

Значение параметра R_g можно определить, решая численно уравнение

$$c_0 - c_g = \frac{\alpha^2 c_g}{3}\left(\frac{R^2 - R_g^2}{2} - \frac{R_g^2\left(R - R_g\right)}{R}\right) - \left(\frac{1}{R} - \frac{1}{R_g}\right) c_g R_g \left(\alpha R_g \left(cth\left(\alpha R_g\right) - 1\right)\right).$$

При увеличении размера опухоли концентрация кислорода в центре опухоли уменьшается, пока не достигнет значения c_n. После этого начинает формироваться зона некроза, в которой концентрация кислорода постоянна и равна c_n. Пусть R_2 – это значение радиуса опухоли, при котором в ней появляется зона некроза. Значение величины R_2 можно найти, решая следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} c_0 - c_g = \dfrac{\alpha^2 c_g}{3}\left(\dfrac{R_2^2 - R_g^2}{2} - \dfrac{R_g^2\left(R_2 - R_g\right)}{R_2}\right) - \left(\dfrac{1}{R_2} - \dfrac{1}{R_g}\right) c_g R_g \left(\alpha R_g \left(cth\left(\alpha R_g\right) - 1\right)\right) \\ c_n sh\left(\alpha R_g\right) = \alpha c_g R_g \end{cases}.$$

Пусть R_n – такое значение r, что при $r \le R$ $c = c_n$. Пусть также $б\left(R_g - R_n\right) = \Delta$. Тогда при $R \ge R$ решение уравнения (1) имеет следующий вид:

$$c = \begin{cases} c_g\left(1 + \dfrac{\alpha^2}{3}\left(\dfrac{r^2 - R_g^2}{2} - \dfrac{R_g^2\left(r - R_g\right)}{r}\right) - \left(\dfrac{1}{r} - \dfrac{1}{R_g}\right)\left(\left(\alpha^2 R_n R_g - 1\right) sh(\Delta)\right) + \Delta ch(\Delta)\right), & r \ge R_g \\ \dfrac{c_n}{\alpha r}\alpha R_n ch\left(\alpha\left(r - R_n\right)\right) + sh\left(\alpha\left(r - R_n\right)\right), & R_g \ge r \ge R_n \\ c_n, & r \le R_n \end{cases}$$

Распределение кислорода в опухолях других простых форм (например, плоский слой) или в цилиндрической опухоли, в которую кислород поступает с ее внешней поверхности, можно рассчитать аналогичным образом, исходя из уравнения (1).

Расчет распределения кислорода в опухоли цилиндрической формы при поступлении кислорода с внешней поверхности опухоли (далее будем обозначать такую опухоль *CE*) представляет интерес в связи с тем, что появляется возможность оценить значение параметра α. В работе [6] указывается на то, что при раке легкого максимальный радиус опухолевого тяжа, в котором нет зоны некроза, не превышает 0,15 мм. Если считать, что концентрация кислорода на поверхности опухолевого тяжа не намного превосходит значение c_g, то должно выполняться следующее соотношение: $I_0(\alpha R) = \dfrac{c_0}{c_n}$, где I_0 – модифицированная функция Бесселя первого рода нулевого порядка; R – радиус опухолевого тяжа, концентрация кислорода в центре которого равна c_n. Непростым вопросом является оценка значения величины c_n. Мы считаем, что это значение должно немного превышать концентрацию кислорода, соответствующую точке Пастера. Таким образом, значение c_n приблизительно соответствует напряжению кислорода, равному 1,6 мм рт. ст. ($\approx$ 213 Па). Если эта оценка корректна, то соотношение c_0/c_n лежит в диапазоне от 8,5 до 10, а значение параметра α – в диапазоне от $2{,}356 \cdot 10^4$ м$^{-1}$ до $2{,}57 \cdot 10^4$ м$^{-1}$. Среднее значение этого диапазона, которое далее будет использовано в качестве оценки параметра α, равно $2{,}463 \cdot 10^4$ м$^{-1}$.

Важно подчеркнуть, что большинство приведенных здесь значений указанных выше параметров являются только оценками, погрешность которых неизвестна.

Как указывалось выше, наибольшая расходимость диффузионных потоков кислорода наблюдается в случае цилиндрической опухоли типа *CI*. Задача расчета распределения кислорода в опухоли этого типа может решаться аналогично тому, как это делалось в случае шарообразной опухоли. Как и ранее, для зависимости концентрации кислорода от координаты используется уравнение (1), которое при расчете распределения кислорода в гипоксической области опухоли преобразуется в дифференциальное уравнение второго порядка. Но вопрос о граничных условиях, необходимых для определения констант интегрирования, в данном случае гораздо сложней, чем в случае опухолей, в которые кислород поступает с внешней поверхности. При расчете распределения кислорода в этих опухолях считалась известной концентрация кислорода на внешней поверхности опухоли. Кроме того, в этих случаях существовала такая точка или поверхность, поток кислорода через которую равен 0, т. е. точка (или поверхность), в которой (или в каждой точке которой) производная концентрации по координате равна 0.

В случае опухоли типа *CI* будем считать известной концентрацию кислорода в сосуде, вокруг которого растет опухоль, т. е. концентрацию на внутренней граничной поверхности опухоли. Концентрация кислорода на внешней граничной поверхности опухоли или поток кислорода через эту поверхность неизвестны. Поэтому для формулирования второго граничного условия, необходимого для решения указанного выше дифференциального уравнения, требуются дополнительные предположения.

Предположим, что скорость потребления кислорода и коэффициент диффузии кислорода в тканях, окружающих опухоль, мало отличаются от таковых в опухоли. Тогда опухоль с окружающими ее тканями (в пределах участка, который получает кислород от изучаемого кровеносного сосуда) можно рассматривать как гомогенную среду.

Если ткани снабжаются кислородом от разных сосудов, то для сосуда, окруженного опухолью, существует такая изоконцентрационная поверхность, поток кислорода через которую равен 0. Такая поверхность, строго говоря, не является цилиндрической. Однако, если выбрать такую цилиндрическую поверхность, которая содержит внутри себя область опухоли типа *CI*, соосную с питающим опухоль сосудом, и у которой радиус равен среднему расстоянию от вышеуказанной изоконцентрационной поверхности до центра сосуда, питающего опухоль, то суммарным потоком кислорода через выбранную поверхность можно с хорошей точностью пренебречь. Поэтому можно считать приемлемым модельное предположение о том, что распределение кислорода в реальной гомогенной ткани, окружающей кровеносный сосуд, можно описывать как распределение кислорода в цилиндрическом слое, внутренней поверхностью которого является стенка сосуда, а внешняя поверхность является изоконцентрационной цилиндрической поверхностью, поток кислорода через которую равен 0. При использовании такого предположения все цилиндрические поверхности в рассматриваемом слое ткани, оси которых совпадают с осью кровеносного сосуда, являются изоконцентрационными.

Рассмотрим цилиндрическую область ткани, ограниченную изоконцентрационной поверхностью радиуса R. Пусть ρ – радиус питающего опухоль сосуда, а r – радиус изоконцентрационной поверхности, для которой выполняется условие $R \geq r \geq \rho$. Тогда для такой области уравнение (1) после сокращения констант, стоящих в обеих частях уравнения, примет следующий вид:

$$-D\frac{dc}{dr}r = \int_r^R vr dr\,. \tag{3}$$

Пусть c_0 – концентрация кислорода в питающем сосуде, а значит, и на внутренней границе опухоли (при $r = \rho$). Как и ранее, будем рассматривать более сложный случай, соответствующий условию $c_0 > c_g$.

Если при любом r, удовлетворяющем условию $r \leq R$, концентрация кислорода больше, чем c_g, то опухоль полностью нормоксична. В этом случае, проводя интегрирование в правой части уравнения (3) и преобразовывая ее, получаем $\frac{dc}{dr} = \frac{v_m}{2D}\left(r - \frac{R^2}{r}\right)$.

Снова интегрируя и преобразовывая, получаем $c = c_0 - \frac{c_g\alpha^2}{2}\left(R^2 \ln\frac{r}{\rho} - \frac{r^2-\rho^2}{2}\right)$. Если опухоль имеет гипоксическую область, то для этой области уравнение (3) преобразовывается к виду

$$\frac{d^2c}{dr^2} + \frac{1}{r}\frac{dc}{dr} - \alpha^2 c = 0. \tag{4}$$

Это уравнение относится к хорошо известному классу уравнений [7], и его решение имеет вид: $c(r) = AI_0(\alpha r) + BK_0(\alpha r)$, где *A* и *B* – константы интегрирования, а K_0 – модифицированная функция Бесселя второго рода нулевого порядка. Используя граничные условия для определения констант интегрирования *A* и *B*, выражение для величины *c* при $r \geq R_g$ можно преобразовать к виду

$$c = \frac{\left(c_g K_0(\alpha R) - c_b K_0(\alpha R_g)\right) I_0(\alpha r) + \left(c_b I_0(\alpha R_g) - c_g I_0(\alpha R)\right) K_0(\alpha r)}{I_0(\alpha R_g) K_0(\alpha R) - I_0(\alpha R) K_0(\alpha R_g)},$$

где c_b – концентрация кислорода в цилиндрической опухоли вида *CI* на внешней поверхности опухоли при $r = R$.

Что касается нормоксической области ткани, то при любом выборе цилиндрической области, соосной с питающим опухоль кровеносным сосудом, поток кислорода через обе (внутреннюю и внешнюю) поверхности опухоли не равен 0. Поэтому уравнение, описывающее распределение кислорода в нормоксической части опухоли, будет иметь вид

$$-D\left(\frac{dc}{dr} r + F\right) = \int_r^{R_g} v_m r dr,$$

где *F* – некоторая константа, величина которой зависит от величины потока кислорода через цилиндрическую поверхность, соосную с питающим сосудом и имеющую радиус R_g.

Решая это уравнение и сшивая нормоксическую и гипоксическую области, для величины *c* при $r \leq R_g$ получим

$$c = c_g - \frac{\alpha^2 c_g}{4}\left(R_g^2 - r^2\right) + \left(F + \frac{\alpha^2 c_g}{2} R_g^2\right) \ln\left(\frac{R_g}{r}\right),$$

где

$$F = R_g \frac{\left(c_g K_0(\alpha R) - c_b K_0(\alpha R_g)\right) I_1(\alpha R_g) - \left(c_b I_0(\alpha R_g) - c_g I_0(\alpha R)\right) K_1(\alpha R_g)}{I_0(\alpha R_g) K_0(\alpha R) - I_0(\alpha R) K_0(\alpha R_g)}. \quad (5)$$

Величины *F* и R_g можно найти, решая совместно уравнение (5) и следующее уравнение:

$$c_0 = c_g - \frac{\alpha^2 c_g}{4}\left(R_g^2 - \rho^2\right) + \left(F + \frac{\alpha^2 c_g}{2} R_g^2\right) \ln\left(\frac{R_g}{\rho}\right).$$

Приведенные в настоящей работе формулы позволяют рассчитать распределение кислорода в опухолях различных простых геометрических форм. Вместе с тем сравнение графиков зависимостей концентрации кислорода от координаты для опухолей простых геометрических форм с целью оценки близости этих зависимостей, а следовательно, и возможности их использования для оценки аналогичных зависимостей для опухолей произвольных геометрических форм вряд ли можно считать простым и удобным подходом.

На наш взгляд, проще и полезнее сравнить некоторые характерные размеры для опухолей простых геометрических форм, рассмотренных в настоящей работе.

На начальном этапе роста опухоли (если она растет в нормоксическом окружении) вся опухоль является нормоксичной, но затем в ней появляется гипоксический участок. Поэтому одним из характерных размеров может быть выбран максимальный размер нормоксической опухоли, т. е. такой опухоли, в которой еще нет гипоксического участка. Другим характерным размером может быть максимальная величина опухоли, в которой есть и нормоксический, и гипоксический участки, но еще нет зоны некроза.

Как указывалось выше, чем больше сходимость диффузионных потоков кислорода в опухоли, тем больше толщина как нормоксических, так и гипоксических слоев опухолей, а следовательно, и максимальные размеры указанных видов опухолей.

Учитывая, что подробно рассмотренные в работе шарообразная опухоль и цилиндрическая опухоль типа *CI* представляют собой крайние случаи с точки зрения сходимости или расходимости диффузионных потоков кислорода в опухоли, считаем полезным привести (без вывода) значения вышеуказанных размеров и для двух других простых форм опухолей: опухоли в форме плоского слоя и цилиндрической опухоли типа *CE*.

Пусть R_s, R_{ce}, X и R_{ci} – это вышеуказанные максимальные размеры опухолей следующих форм: шарообразной и цилиндрической (*CE*), плоской и цилиндрической (*CI*) соответственно (для шарообразной и цилиндрических опухолей этими размерами являются радиусы опухолей). Пусть также индекс n соответствует полностью нормоксической опухоли, индекс g – опухоли с нормоксической и гипоксической областями, но без зоны некроза. Следует отметить, что в случае опухоли типа *CI* для оценки значений указанных параметров необходимо знать величину ρ – радиуса кровеносного сосуда. Для оценочных расчетов примем его равным $4 \cdot 10^{-3}$ мм.

Расчеты производились для двух значений концентрации кислорода c_0: c_{01} = 25 мм рт. ст. и c_{02} = 15 мм рт. ст., соответствующих значениям напряжения кислорода 3,32 и 1,99 кПа. Результаты расчетов приведены в таблице.

Размеры опухолей при разных концентрациях кислорода, мм

Концентрация	R_{sn}	R_{cen}	X_n	R_{cin}	R_{sg}	R_{ceg}	X_g	R_{cig}
c_{01}	0,088	0,0720	0,0560	0,0388	0,176	0,153	0,115	0,0990
c_{02}	0,0266	0,0154	0,0154	0,0111	0,146	0,118	0,0930	0,0810

Из таблицы видно, что характерные (максимальные) размеры опухолей различных простых геометрических форм достаточно близки по значениям. Если рассчитать соотношения этих размеров (R_s/R_{ce}, R_{ce}/X, X/R_{ci}), то получим для концентрации c_{01} величину, не превышающую 1,44 для полностью нормоксических опухолей, и величину, не превышающую 1,33 для опухолей, имеющих только нормоксический и гипоксический слои, но не имеющих области некроза. Для концентрации c_{02} эти соотношения близки по порядку величины к значениям, рассчитанным для концентрации c_{01}.

Выводы

1. Основываясь на экспериментальных данных о зависимости скорости потребления кислорода опухолевыми клетками от его концентрации в околоклеточной среде, для некоторых простых геометрических форм опухолей рассчитаны данные распределения кислорода в таких опухолях.

2. Сравнение максимальных размеров опухолей разных форм показывает близость значений этих параметров, что позволяет рассчитывать на возможность использования полученных результатов для оценки распределения кислорода в опухолях произвольных форм.

Список использованной литературы

1. Алгоритми сучасної онкології / І. Б. Щепотін [та ін.]. – К.: Книга плюс, 2006. – 304 с.

2. *Tannock, I.* Oxygen diffusion and the distribution of cellular radiosensitivity in tumours / I. Tannock // Br. J. Radiol. – 1972. – iss. 45. – P. 515–524. – doi:10.1098/rspb.1928.0064.

3. A method for estimating the oxygen consumption rate in multicellular tumour spheroids / D. R. Grimes [et al.] // J. R. Soc. Interface. – 2014. – Vol. 11, iss. 92. – P. 1–11. – doi: 10.1098/rsif.2013.1124.

4. *Волошина, Е. А.* Кислородный эффект и адаптационные реакции клеток. Сообщение 6: Кинетика дыхания клеток, культивируемых при различной оксигенации и различающихся по модифицируемой радиочувствительности / Е. А. Волошина, В. В. Мещерикова // Радиобиология. – 1979. – Т. XIX. – Вып. 2. – С. 283–285.

5. *Книгавко, В. Г.* Математическое моделирование диффузии и потребления кислорода в злокачественной опухоли / В. Г. Книгавко, М. А. Бондаренко // Биофизика. – 2005. – Т. 50. – Вып. 3. – С. 544–549.

6. *Ярмоненко, С. П.* Кислородный эффект и лучевая терапия опухолей / С. П. Ярмоненко, А. А. Вайнсон, Э. Магдон. – М.: Медицина, 1980. – 248 с.

7. *Birkhoff, G.* Ordinary Differential Equations / G. Birkhoff, G. C. Rota. – New York: John Wiley & Sons, 1989. – 399 p.

Поступила в редакцию 19.04.2015