

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АНГИОГЕНЕЗА НА СКОРОСТЬ РОСТА ОПУХОЛИ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

© 2015 г. А.В. Колобов* **, М.Б. Кузнецов*

*Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, 119991, Москва, Ленинский просп., 53;

**Институт вычислительной математики РАН, 119333, Москва, ул. Губкина, 8
E-mail: kolobov@lpi.ru

Поступила в редакцию 08.12.14 г.

Разработана математическая модель роста опухоли в ткани с учетом ангиогенеза. Злокачественные клетки, находящиеся в состоянии метаболического стресса, вырабатывают фактор роста эндотелия сосудов, стимулируя опухолевый ангиогенез, что увеличивает приток питательных веществ. В модели учтена дихотомия миграции и пролиферации клеток опухоли в зависимости от концентрации питательного вещества, а также учитываются конвективные потоки, возникающие в плотной ткани при активном делении клеток опухоли. Численное исследование модели показало, что для инвазивных опухолей ангиогенез практически не влияет на скорость роста в ткани, в то время как рост неинвазивных опухолей значительно изменяется при вариации параметров ангиогенеза, тем не менее никогда не останавливается полностью. Проведено обсуждение причин и значения данного результата для оценки противоопухолевой эффективности антиангиогенной терапии.

Ключевые слова: математическое моделирование, опухоль, ангиогенез.

В последние десятилетия борьба со смертностью от онкологических заболеваний в развитых странах стала одним из ключевых факторов развития медицины и медико-биологических исследований. В качестве одного из перспективных направлений терапии рассматривается противоопухолевая антиангиогенная терапия (ПАТ). Еще в 1966 г. Дж. Фолкман с соавторами показали, что предсуществующая кровеносная система обеспечивает рост перивисцеральной опухоли в изолированном органе до радиуса 3–4 мм [1], а дальнейший рост требует неоваскуляризации, т.е. формирования новых кровеносных сосудов из предсуществующей васкулярной сети. Антиангиогенная терапия, предложенная Фолкманом в 1971 г. [2], направлена на ограничение поступления питательных веществ в опухоль за счет блокирования опухолевого ангиогенеза.

В настоящий момент известно большое число различных факторов как стимулирующих, так и замедляющих опухолевую неоваскуляризацию [3]. Тем не менее наиболее универсальным медиатором ангиогенеза считается фактор роста эндотелия сосудов, сокращенно VEGF (vascular endothelial growth factor). Данная мо-

лекула, в зависимости от своей изоформы обладающая молекулярной массой 34–42 кДа, взаимодействует с определенными рецепторами на мембране эндотелиальной клетки, переводя ее в активное состояние. Активированная клетка может дифференцироваться по двум направлениям – в миграционный и пролиферационный фенотипы. Клетки миграционного фенотипа, составляющие головку формирующегося капилляра, с помощью филоподий выбирают направление его роста. Считается, что рост идет преимущественно по градиенту убывания кислорода. В то же время клетки пролиферирующего фенотипа, находящиеся в стволе капилляра, отвечают за его удлинение.

Неоваскуляризация происходит не только при росте опухоли, она также имеет место в процессах ранозаживления, послеоперационного восстановления тканей, а также при беременности. Однако существенным отличием капиллярной сети, образованной в результате опухолевого ангиогенеза, от предсуществующей в ткани или образованной в результате других типов неоваскуляризации является ее «неэффективность» [4]. Сосудистая сеть, образованная в результате опухолевого ангиогенеза, имеет нерегулярную структуру с большим числом тупиковых капилляров, а сами новообразованные капилляры имеют больший диаметр, множество крупных пор в своих стенках и пониженное

Сокращения: ПАТ – противоопухолевая антиангиогенная терапия, VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов.

кровеное наполнение по сравнению с предсуществующими капиллярами. Кроме того, в процессе своего роста клетки опухоли вырабатывают различные ферменты, в частности EphA2, которые нарушают регуляцию ангиогенеза, в результате чего большинство капилляров, находящихся внутри опухоли, деградирует, а у оставшихся утолщается стенка, что препятствует проникновению питательных веществ в ткань [5].

Все это вызывает закономерный вопрос – насколько опухолевый ангиогенез ускоряет рост опухоли и как это зависит от ее типа и/или локализации? Этот вопрос носит принципиальный характер для оценки потенциальной эффективности ПАТ для конкретного пациента. В клинической практике можно только наблюдать за результатами использования ПАТ [6–8]. Попытаться предсказать противоопухолевую эффективность заранее можно с помощью математического моделирования.

Основной трудностью моделирования роста опухоли с учетом ангиогенеза является проблема учета разномасштабных процессов. Действительно, диаметр капилляра – 5–10 мкм, расстояние между капиллярами – 100–200 мкм, средняя длина капилляра – 0,5–1,0 мм, а размер опухоли может достигать десятков сантиметров, т.е. разница масштабов составляет четыре порядка. Для моделирования роста отдельных капилляров и взаимодействия клеток друг с другом и с окружением в основном используются модели клеточных автоматов [9,10]. Однако модели такого типа требуют чрезвычайно долгих вычислений при расчетах областей с линейными размерами уже порядка 1 см. Стоит отметить, что в первоначальных работах по моделированию ангиогенеза рост опухоли не учитывался, она рассматривалась как стационарный источник VEGF [11,12]. Для моделирования роста опухоли больше подходят непрерывные модели, при которых опухоль и ее окружение описываются с помощью плотностей клеток и концентраций веществ [13–17]. При этом большой проблемой становится правильное описание транспортных процессов питательных веществ в капиллярной сети, в связи с чем становится актуальной задача корректной связи в модели происходящих микро- и макропроцессов [18].

Следует признать, что встречающиеся в литературе непрерывные модели содержат большое количество параметров, многие из которых практически невозможно определить экспериментально, что снижает их предсказательную силу для оценки противоопухолевой эффективности антиангиогенной терапии. В таких рабо-

тах результаты моделирования только качественно сравниваются с данными магниторезонансной томографии и гистологическими исследованиями клинических пациентов. Несмотря на то, что результаты такого сравнения демонстрируют качественное согласие пространственной структуры реальных опухолей и результатов моделирования *in silico*, практическая ценность данного подхода вызывает сомнения.

Нами была разработана континуальная математическая модель роста инвазивной опухоли с учетом ангиогенеза [19]. В этой модели учитывались плотности клеток опухоли различных типов, концентрация питательного вещества и VEGF, а также плотность сосудистой сети в ткани. При таком подходе основной проблемой является правильный учет изменения притока питательного вещества в результате перестройки сосудистой сети. Решение этой проблемы зависит от выбора питательного вещества в модели. Приток кислорода, содержание которого в артериальной и венозной крови существенно отличается, зависит от объема крови, протекающей через ткань. Из-за этого при выборе кислорода в качестве ключевого метаболита связь притока и плотности сосудистой сети неочевидна и требует отдельного исследования. В случае выбора глюкозы ситуация более простая. Так как концентрация глюкозы в артериальной и венозной крови изменяется мало (даже в сосудах головного мозга это разница составляет около 12%), то приток в ткань будет пропорционален площади поверхности капилляров в ткани. В этом случае плотность сосудистой сети линейно связана с притоком питательного вещества, что мы и использовали при моделировании. Развитие экспериментальных методов исследования уже в настоящее время позволяет проводить детальную ангиографию капиллярной сети и получать данные о ее плотности, в том числе плотности поверхности, в разных областях опухоли [20].

Результаты нашего моделирования [19] показали, что ангиогенез не влияет на рост инвазивной опухоли, а значит, и ПАТ не обладает противоопухолевой эффективностью. Однако в модели мы учли только случайную подвижность клеток опухоли и пренебрегли конвективными потоками, возникающими при росте опухоли в плотной несжимаемой ткани. Как было показано в работе [21], именно эти потоки определяют скорость роста малоинвазивной опухоли. Поэтому в данной работе рассмотрена модель роста опухоли с учетом ангиогенеза, которая учитывает как собственную подвижность злокачественных клеток, так и конвекцию в

ткани. С практической точки зрения такое моделирование позволит оценить возможную противоопухолевую эффективность ПАТ как для высокоинвазивных, так и для малоинвазивных опухолей.

МОДЕЛЬ

Взаимосвязь переменных в модели роста опухоли с учетом ангиогенеза представлена на рис. 1.

В данной модели опухоль рассматривается как колония клеток, окруженная нормальной тканью с предсуществующей васкулярной сетью. Живые клетки опухоли могут находиться в двух состояниях: пролиферирующем с плотностью $n_1(r,t)$ и мигрирующем с плотностью $n_2(r,t)$, где r – пространственная координата, t – время. Интенсивности переходов из одного состояния в другое $P_1(S)$, $P_2(S)$ зависят от концентрации питательного вещества $S(r,t)$. При высокой его концентрации клетки делятся с постоянной скоростью B и не диффундируют. Когда концентрация метаболита существенно снижается, клетки перестают делиться и начинают мигрировать случайным образом с коэффициентом D_n в поисках областей с высоким уровнем питательного субстрата. Если мигрирующие клетки не попадают в область с высокой концентрацией пищи, то они гибнут со скоростью d_n . Плотность мертвых клеток – $m(r,t)$. Такой подход уже использовался нами в предыдущей работе при моделировании роста инвазивной опухоли [21]. Он опирается на принцип дихотомии миграции и пролиферации клеток опухоли, обнаруженный экспериментально [23]. Кроме клеток опухоли, в модели учитываются нормальные клетки организма $h(r,t)$. Считается, что они не делятся и не обладают собственной подвижностью. Под действием факторов, выделяемых активными клетками опухоли, они гибнут со скоростью $H(n_1 + n_2)$, где H – параметр лизиса. Мы рассматриваем плотную несжимаемую ткань, так что $h(r,t) + n_1(r,t) = \text{const}$, где $n_1(r,t)$ – суммарная плотность клеток опухоли, включая мертвые клетки: $n_1(r,t) = n_1(r, t) + n_2(r,t) + m(r,t)$. Мы предполагаем, что объемы всех клеток одинаковы. С учетом конвекции, $I(r)$ – скорость конвективного потока, уравнения для всех клеток в модели в одномерном случае выглядят следующим образом:

$$\frac{\partial n_1}{\partial t} = Bn_1 - P_1(S)n_1 + P_2(S)n_2 - \frac{\partial(I(x)n_1)}{\partial x},$$

$$\frac{\partial n_2}{\partial t} = D_n \frac{\partial^2 n_2}{\partial x^2} + P_1(S)n_1 - P_2(S)n_2 - d_n n_2 - \frac{\partial(I(x)n_2)}{\partial x}, \tag{1}$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = d_n n_2 - \frac{\partial(I(x)m)}{\partial x},$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = -H(n_1 + n_2)h - \frac{\partial(I(x)m)}{\partial x}.$$

Так как суммарная плотность нормальных и опухолевых клеток постоянна, то, принимая ее за единицу, мы исключаем из системы уравнение для нормальных клеток и получаем выражение для потенциальной составляющей скорости конвективного потока

$$U(x) = \int_0^x [Bn_1 - H(n_1 + n_2)(1 - n_1)]dr.$$

Вывод этого уравнения описан в [24]. При этом мы считаем, что возникающие в ткани напряжения передаются мгновенно – это оправдано тем, что время их релаксации мало по сравнению со временем клеточного деления.

Тогда система уравнений для плотностей клеток записывается так:

$$\frac{\partial n_1}{\partial t} = Bn_1 - P_1(S)n_1 + P_2(S)n_2 - \frac{\partial(I(x)n_1)}{\partial x},$$

$$\frac{\partial n_2}{\partial t} = D_n \frac{\partial^2 n_2}{\partial x^2} + P_1(S)n_1 - P_2(S)n_2 - d_n n_2 - \frac{\partial(I(x)n_2)}{\partial x},$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = d_n n_2 - \frac{\partial(I(x)m)}{\partial x}, \tag{2}$$

$$I(x) = D_n \frac{\partial n_2}{\partial x} + U(x) = D_n \frac{\partial n_2}{\partial x} +$$

$$+ \int_0^x [Bn_1 - H(n_1 + n_2)(1 - n_1)]dr$$

$$P_1(S) = k_1 \exp(-k_2 S),$$

$$P_2(S) = k_3(1 - \tanh[(S_{\text{crit}} - S) \epsilon]).$$

Важное значение имеет вид функций $P_1(S)$ и $P_2(S)$. Интенсивность перехода из пролиферации в миграцию $P_1(S)$ была взята из работы [25], где она была успешно использована для фитирования экспериментальных данных. Параметр k_1 характеризует максимальную интенсивность перехода, k_2 – чувствительность к нехватке питательного вещества. К сожалению, экспериментально подтвержденные данные о виде функции $P_2(S)$ отсутствуют. Поэтому мы

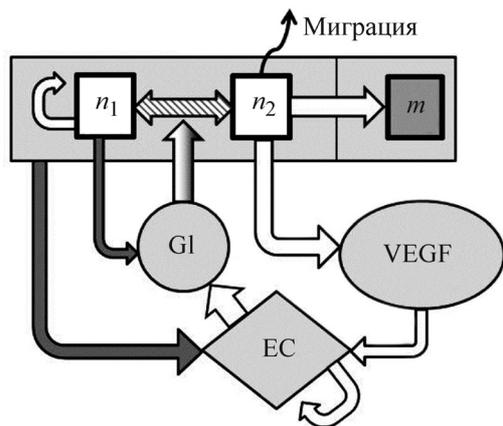


Рис. 1. Блок-схема модели. n_1 , n_2 и m – пролиферирующие, мигрирующие и мертвые клетки опухоли соответственно, GI – глюкоза, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, EC – плотность сосудистой сети. Белыми стрелками показаны стимулирующие связи, темными – ингибирующие.

использовали гладкую функцию, близкую к ступенчатой, где S_{crit} – концентрация питательного вещества, выше которой клетка прекращает мигрировать и начинает делиться, $2k_3$ – максимальная интенсивность перехода из миграции в пролиферацию, а параметр ϵ характеризует отличие функции $P_2(S)$ от ступенчатой: $P_2(S) = 2k_3\Theta(S - S_{crit})$ при $\epsilon \rightarrow 0$. Такой вид функции перехода уже использовался нами для моделирования роста инвазивной опухоли с учетом дихотомии миграции и пролиферации ее клеток [22].

Питательное вещество поступает из сосудистой сети, диффундирует в ткани и потребляется как злокачественными клетками (причем пролиферирующие клетки потребляют его значительно больше мигрирующих), так и нормальными клетками организма.

В модели рассматривается усредненная характеристика сосудистой сети в ткани, а именно ее плотность. Причины такого подхода были подробно рассмотрены во введении. Мы считаем, что изначально в ткани уже существует капиллярная сеть, достаточная для жизнедеятельности ткани, и ее плотность принимается за единицу. При этом сосудистая система может уплотняться в результате ангиогенеза в зависимости от концентрации фактора роста эндотелия сосудов VEGF, концентрация которого – $V(r,t)$. Внутри опухоли капилляры разрушаются. Распределение VEGF в ткани определяется балансом его производства клетками опухоли, диффузией, неспецифической деградацией и утилизацией эндотелиальными клетками, из которых состоит сосудистая система. Таким об-

разом, уравнения для концентрации питательного вещества, плотности сосудистой сети в ткани и концентрации проангиогенного фактора имеют следующий вид:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = D_s \frac{\partial^2 S}{\partial x^2} - \frac{q_t(n_1 + Kn_2)S}{S + S^*} - \frac{q_h(1 - n_1)S}{S + S^*} + Q_0 EC,$$

$$\frac{\partial EC}{\partial t} = \frac{RV}{V + V^*} EC(1 - EC/EC_{max}) - l n_1 EC, \quad (3)$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D_V \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + p(fn_1 + n_2) - d_V V - \omega VEC,$$

где D_s – коэффициент диффузии субстрата, q_t – скорость потребления субстрата опухолью, K – параметр, определяющий различие в интенсивности потребления питательного вещества мигрирующими и делящимися клетками, S^* ограничивает потребление клетками питательного вещества при низких его концентрациях, q_h – коэффициент потребления субстрата нормальной тканью, а Q_0 – параметр, определяющий его поступление из сосудов, плотность которых в ткани задается переменной $EC(r,t)$. Он подбирается таким образом, что в отсутствие опухоли в ткани с предсуществующей сосудистой системой $EC_0 = 1$ поддерживается постоянный уровень питательного вещества $S(r,t) = 1$. R – максимальная скорость роста сосудов, l – скорость деградации сосудистой сети внутри опухоли, D_V – коэффициент диффузии VEGF, p – скорость выработки VEGF мигрирующими клетками опухоли, f – соотношение скоростей его производства разными типами злокачественных клеток, d_V – скорость неспецифической деградации, а ω – скорость утилизации VEGF эндотелиальными клетками сосудистой сети в процессе ангиогенеза. Следует подчеркнуть, что в модели используются только неотрицательные параметры.

Получившаяся система уравнений (2)–(3) позволяет моделировать как рост опухоли, зависящий от притока питательных веществ через сосудистую сеть в ткань, так и изменение этой сети, вызванное ростом опухоли.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Хорошо известно, что на начальном этапе роста опухоль имеет сферическую форму. С увеличением ее радиуса до нескольких миллиметров в центре опухоли формируется некротическая зона, в которой отсутствуют живые клетки. Так как отличия оператора Лапласа в сферически симметричном и плоском случае существенны только для малых радиусов, то использование плоской геометрии для модели-

рования опухолей с центральной некротической зоной не приводит к сколько-нибудь значимым искажениям результата. Поэтому систему уравнений (2)–(3) мы решали в одномерной плоской области размером $L = 2$ (см), полагая, что на левой границе находится центр опухоли, растущей направо – в направлении нормальной ткани с предсуществующей сосудистой сетью. Таким образом, граничные условия будут иметь следующий вид:

$$\begin{cases} n_{1x}(0,t) = 0, \\ n_{2x}(0,t) = 0, \\ m_x(0,t) = 0, \\ S_x(0,t) = 0, \\ EC_x(0,t) = 0, \\ V_x(0,t) = 0 \end{cases} \begin{cases} n_1(L,t) = 0, \\ n_2(L,t) = 0, \\ m(L,t) = 0, \\ S(L,t) = 1, \\ EC(L,t) = 1, \\ V_x(L,t) = 0. \end{cases} \quad (4)$$

Модель содержит большое количество параметров, значения которых брались преимущественно из литературных данных. В качестве базового типа опухоли была выбрана карцинома легкого Льюис. Эта хорошо известная перевивная опухоль обладает высоким метастатическим потенциалом, а значит, и высокой инвазией. В работе [25] приведены основные кинетические параметры этого типа опухолевых клеток. В качестве критического метаболита в этой работе рассматривался не кислород, а глюкоза. Поэтому мы также выбрали глюкозу в качестве питательного вещества в модели. Для качественного исследования это допустимо, так как области гипоксии и гипогликемии (нехватки кислорода и глюкозы соответственно) в опухоли практически совпадают [26]. Кроме того, в работе [25] есть оценка скорости производства VEGF клетками опухоли, находящимися в состоянии метаболического стресса. Наибольшие проблемы возникли с определением величин параметров уравнения для плотности васкулярной сети (2), так как это уравнение описывает некую усредненную характеристику. Первичная оценка максимальной скорости роста плотности сосудистой сети R взята из работы [27]. Остальные параметры модели подбирались из физиологически обоснованного диапазона так, чтобы воспроизводить известную структуру опухоли в ткани. Параметр лизиса нормальных клеток оценен из того соображения, что скорость их гибели должна быть много меньше скорости деградации сосудистой сети внутри опухоли, так как в реальной жизни гибель клетки сопряжена с выводом веществ, из которых она состоит, а в нашей модели она просто исчезает, оставляя место для клеток опухоли. Остальные параметры, определяющие

динамику VEGF в ткани, взяты из работы Милде и соавторов [28].

Для удобства расчетов все параметры были обезразмерены. В качестве нормировочных были выбраны следующие значения для: времени – $t_0 = 1$ ч, длины – $L_0 = 10^{-2}$ см, плотности клеток – $n_{\max} = 108$ клеток/мл, концентрации глюкозы – $S_0 = 1$ мг/мл, концентрации VEGF – $V_0 = 10^{-13}$ моль/мл. Как уже было сказано, нормальная плотность сосудов в ткани была принята за единицу $EC_0 = 1$. После обезразмеривания в качестве базового был выбран следующий набор параметров:

$$\begin{aligned} L &= 200, & B &= 0,047, & d_n &= 0,01, \\ D_S &= 108, & q_t &= 5,1, & K &= 0,025, \\ S^* &= 0,02, & q_n &= 0,1275, & Q_0 &= 0,125, \\ D_V &= 21,6, & p &= 20, & f &= 0, \\ d_V &= 0,1, & \omega &= 1, & R &= 0,0075, \\ V^* &= 0,1, & EC_{\max} &= 3, & l &= 1, \\ H &= 0,01, & k_1 &= 0,4, & k_2 &= 19,8, \\ k_3 &= 0,12, & S_{\text{crit}} &= 0,3, & \epsilon &= 10. \end{aligned}$$

С этим набором параметров было проведено численное исследование модели для двух значений диффузии злокачественных клеток – $D_i = 0,36$ и $D_c = 0,0036$. Первый коэффициент в размерных единицах – $D_i = 10^{-8}$ см²/с, это большое значение, которое обычно приписывают метастатическим, высокоинвазивным типам опухолей, например глиомам [15]. Эти опухоли растут в основном за счет собственной подвижности клеток, а влияние конвекции невелико. Другое значение коэффициента диффузии – $D_c = 10^{-10}$ см²/с, соответствует малоинвазивной опухоли. Такая опухоль гораздо плотнее, и в ее росте конвекция играет определяющую роль.

В начальный момент времени $t = 0$ во всей области предполагалось, что $S(x,0) = 1$, $EC(x,0) = 1$, $V(x,0) = 0$, $n_2(x,0) = m(x,0) = 0$, небольшая популяция делящихся клеток опухоли находится только возле левой границы области $n_1(x,0) = 0,5 - 0,02x^2$ при $x \leq 5$ и $n_1(x,0) = 0$ при $x > 5$.

Для численного решения системы уравнений (2)–(3) был использован метод расщепления по физическим процессам. Конвективные уравнения решались методом Лакса–Вендроффа, кинетические уравнения – методом Рунге–Кутты четвертого порядка, а для уравнения диффузии была использована схема Кранка–Николсон.

Результаты модельных расчетов для стандартного набора параметров при разных диф-

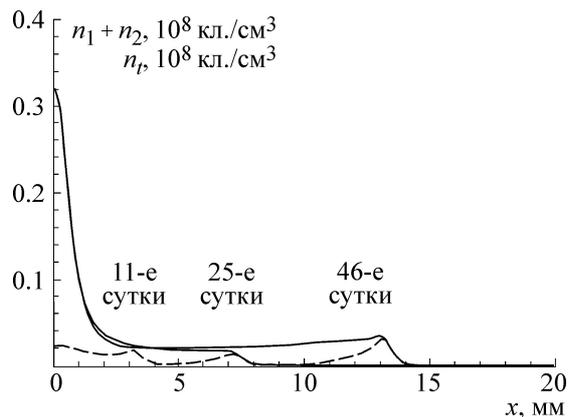


Рис. 2. Пространственное распределение суммарной плотности $n_t = n_1 + n_2 + m$ (сплошная линия) и плотности живых клеток $n_1 + n_2$ (пунктирная линия) инвазивной опухоли на 11-е, 25-е и 46-е сутки роста для стандартного набора параметров.

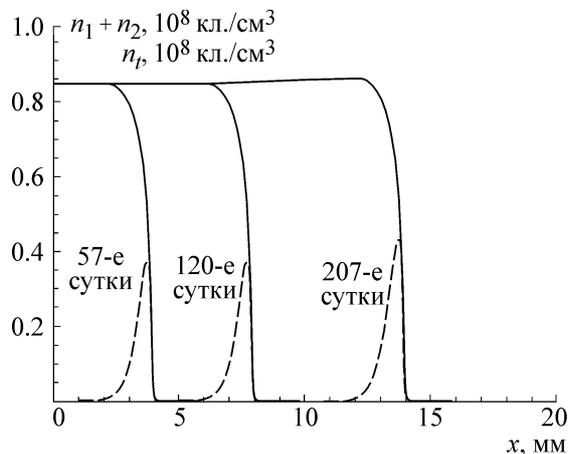


Рис. 3. Пространственное распределение суммарной плотности $n_t = n_1 + n_2 + m$ (сплошная линия) и плотности живых клеток $n_1 + n_2$ (пунктирная линия) неинвазивной опухоли на 57-е, 120-е и 207-е сутки роста для стандартного набора параметров.

фузиях представлены на рис. 2–5. Как видно из данных графиков, результаты моделирования правильно воспроизводят структуру опухоли – слой активных клеток на границе и некротическая зона в центре опухоли. При этом на границе опухоль-нормальная ткань наблюдается повышенная плотность сосудистой сети, тогда как внутри опухоли сосуды практически отсутствуют.

Как видно из рис. 2 и 3, малоинвазивная опухоль является более плотной по сравнению с инвазивной, что и было сказано ранее. При различии коэффициентов диффузии на два порядка радиус инвазивной опухоли увеличивается почти в пять раз быстрее.

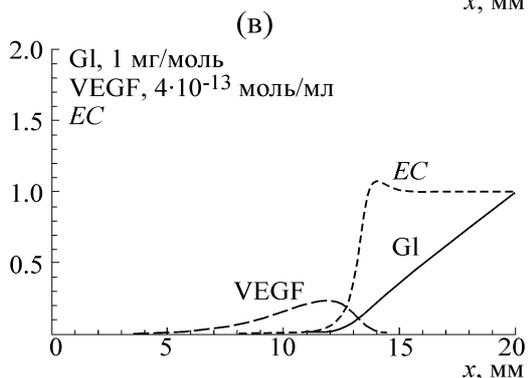
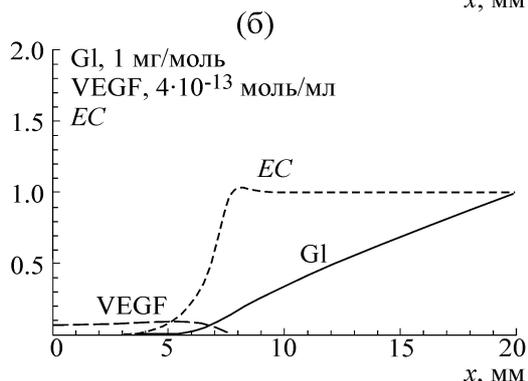
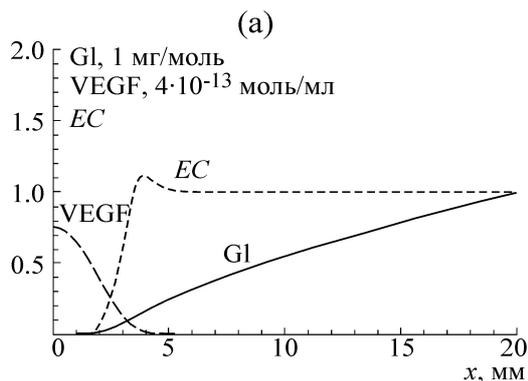


Рис. 4. Пространственное распределение концентраций глюкозы GI (сплошная линия) и VEGF (крупнопунктирная линия), а также плотности сосудистой сети в ткани EC (мелкопунктирная линия) на 11-е (а), 25-е (б) и 46-е (в) сутки роста инвазивной опухоли для стандартного набора параметров.

Различие выскоинвазивной и малоинвазивной опухолей выражается также в форме их передней границы – у высокоинвазивной опухоли она более размыта.

На рис. 4 и 5 хорошо видно, что для малоинвазивной опухоли ангиогенез протекает интенсивнее – на границе с опухолью сосудистая сеть уплотняется более чем в 2,5 раза, в то время как для высокоинвазивной опухоли это увеличение незначительно. На разницу интенсивностей ангиогенеза указывает также уровень

VEGF, пиковое значение которого для малоинвазивной опухоли в 15–20 раз выше.

Ключевой вопрос, на который должно дать ответ наше исследование, состоит в том, насколько сильно влияет ангиогенез на скорость роста опухоли при разной подвижности ее клеток. Для этого мы варьировали два параметра в уравнении для плотности сосудистой сети (3) – R , l . Следует подчеркнуть, что оба этих параметра варьировались в очень широком диапазоне: $R \in [0,0015; 0,015]$, $l \in [0,05; 10]$. При этом максимальное значение $R = 0,015$ соответствует удвоению плотности сосудистой сети за 4 дня (при высокой концентрации VEGF), что находится на пределе физиологически допустимых значений для скорости ангиогенеза. Нулевое значение скорости деградации сосудистой сети опухолью $l = 0$ недопустимо, так как в этом случае внутри некротической зоны опухоли остаются источники питательных веществ, а значит, и активные клетки, что не наблюдается в эксперименте. Гистологические данные свидетельствуют, что даже если внутри опухоли остается сосуд, то высокая толщина его стенок препятствует поступлению питательных веществ из крови в ткань. На рис. 6 приведена зависимость радиуса инвазивной опухоли от времени для разных значений R , l . В качестве радиуса выбиралось максимальное значение x , для которого $n_1(x,t) + n_2(x,t) > 0,001$. Как видно из приведенных графиков, скорость роста инвазивной опухоли не зависит от параметров, определяющих скорость перестройки сосудистой сети, а в случае с неинвазивной опухолью такая зависимость есть (рис. 7).

ВЫВОДЫ

В работе была рассмотрена континуальная многокомпонентная модель роста васкуляризированной опухоли, в которой учитывалась не только собственная подвижность злокачественных клеток, но и конвективные потоки, возникающие при росте опухоли в плотной несжимаемой ткани. В модели считалось, что инвазивные опухоли характеризуются высокой собственной подвижностью клеток, в то время как малоинвазивные опухоли растут преимущественно за счет конвективных потоков в ткани. Результаты моделирования показали, что в случае малоинвазивных опухолей ангиогенез существенно увеличивает скорость роста опухоли. Это неудивительно, так как конвекция на границе опухоли, определяющая скорость ее роста, зависит от суммарной пролиферации ее клеток внутри, которая возрастает с увеличением притока питательных веществ при ангиогенезе. Таким образом, можно сделать вывод, что в слу-

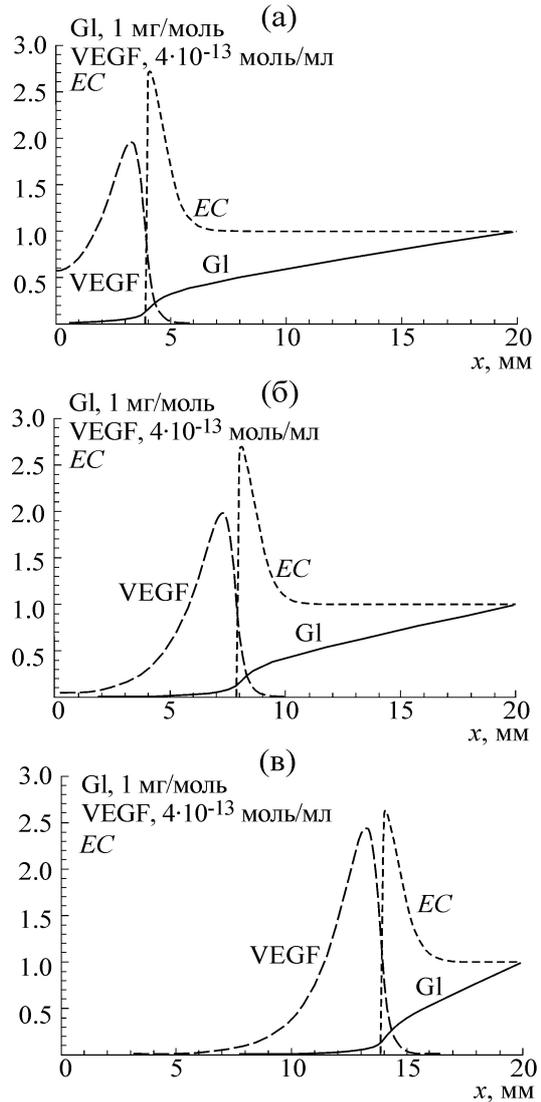


Рис. 5. Пространственное распределение концентраций глюкозы GI (сплошная линия) и VEGF (крупнопунктирная линия), а также плотности сосудистой сети в ткани EC (мелкопунктирная линия) на 57-е (а), 120-е (б) и 207-е (в) сутки роста неинвазивной опухоли для стандартного набора параметров.

чае малоинвазивных опухолей антиангиогенная терапия может дать существенный противоопухолевый эффект, однако даже в отсутствие ангиогенеза, когда плотность сосудистой сети практически не увеличивается, рост опухоли полностью не прекращается. Тот факт, что ангиогенез не влияет на скорость роста опухоли, которая растет только за счет собственной миграции клеток, был уже показан нами в работе [19]. Однако учет конвекции в ткани мог повлиять на этот результат в том случае, если бы скорости конвективного и миграционного роста складывались. Тем не менее высокая активность про-

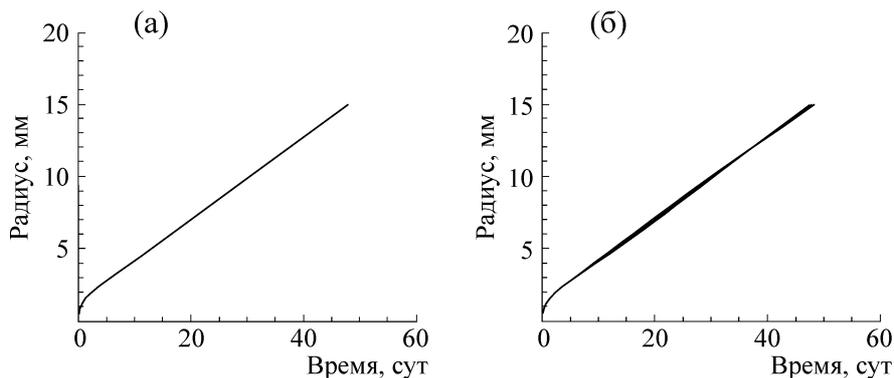


Рис. 6. Зависимости размера инвазивной опухоли от времени при вариации параметров сосудистой сети – максимальной скорости роста R (а) и скорости деградации внутри опухоли l (б). Параметры варьировались поочередно $R = 0,0015; 0,002; 0,0025; 0,005; 0,0075; 0,01; 0,015$, $l = 0,05; 0,1; 0,5; 1; 2,5; 5; 10$, остальные параметры были из стандартного набора.

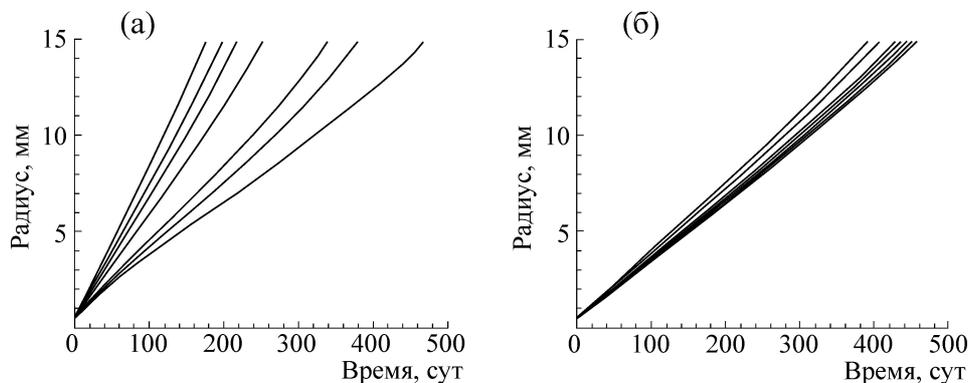


Рис. 7. Зависимости размера неинвазивной опухоли от времени при вариации параметров сосудистой сети – максимальной скорости роста R (а) и скорости деградации внутри опухоли l (б). Параметры варьировались поочередно: $R = 0,0015; 0,002; 0,0025; 0,005; 0,0075; 0,01; 0,015$, $l = 0,05; 0,1; 0,5; 1; 2,5; 5; 10$, остальные параметры были из стандартного набора.

теолитических ферментов в окрестности опухоли, которая наблюдается в эксперименте и учитывается в нашей модели, вызывает гибель нормальных клеток за фронтом роста высокоинвазивной опухоли. Это приводит к уменьшению конвективного потока на ее границе. Более того, скорость конвекции на фронте инвазивной опухоли может быть направлена к центру опухоли, что приведет к замедлению ее роста. Таким образом, учет конвекции в ткани не изменил ключевой результат – скорость роста инвазивной опухоли практически не зависит от ангиогенеза, а значит, ПАТ не будет обладать противоопухолевым действием.

В настоящий момент уже накоплено достаточное количество экспериментальных данных по клиническому применению противоопухолевой антиангиогенной терапии, использующей моноклональное антитело к VEGF – бевацизумаб [7,29,30]. Эти данные неоднозначны, так как для одних опухолей ПАТ оказывается эф-

фективна, а для других нет. Представленная работа дает как минимум одно из возможных объяснений такой неоднозначности и согласуется с клиническими данными. К сожалению, в большинстве случаев клиническая классификация злокачественных новообразований не позволяет однозначно определить, какой из процессов переноса в ткани, собственная подвижность клеток или конвективные потоки, определяют рост опухоли. Именно поэтому, согласно нашему мнению, в большинстве случаев клинические данные по эффективности ПАТ выглядят неоднозначно [30]. Однако если клинический тип опухоли позволяет достаточно определенно установить характер ее роста, то наши выводы подтверждаются экспериментальными данными. Действительно, метастатически активные клетки рака поджелудочной железы обладают высокой подвижностью, а значит, согласно нашей модели, ПАТ будет неэффективна, что и наблюдается в клинике [29]. В

случае же немелкоклеточного рака легкого справедливо полагать, что конвекция в ткани играет большую роль, чем собственная подвижность злокачественных клеток, а значит, ПАТ будет эффективна, что также подтверждается клиническими данными [7].

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 14-31-00024.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Folkman, P. Cole, and S. Zimmerman, *Ann. Surg.* **164**, 491 (1966).
2. J. Folkman, *N. Engl. J. Med.* **285**, 1182 (1971).
3. T. H. Adair and J.-P. Montani, *Angiogenesis*, Ed. by J. Granger and D. N. Granger in *Morgan and Claypool Life Sciences series* (San Rafael, 2011).
4. M. A. Konerding, C. van Ackern, and E. Fait, in: *Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumors: Implications for Clinical Radiooncology*, Ed. by M. Molls and P. Vaupel (Springer-Verlag, Berlin, 2002) pp. 5–17.
5. M. Welter, K. Bartha, and H. Rieger, *J. Theor. Biol.* **259**, 405 (2009).
6. T. Deng, L. Zhang, X.-J. Liu, et al., *Medical Oncology* **30** (4), (2013).
7. G. Dranitsaris, N. Beegle, A. Ravelo, et al., *Clin. Lung Cancer* **14** (2), 120 (2013).
8. M. Nishino, A. Giobbie-Hurder, N. H. Ramaiya, and F. S. Hodi, *J. Immunother. Cancer* **2** (1), (2014).
9. J. Wang, L. Zhang, C. Jing, et al., *Theor. Biol. Med. Modelling* **10** (2013).
10. M. Welter, K. Bartha, and H. Rieger, *J. Theor. Biol.* **250**, 257 (2007).
11. N. V. Mantzaris, S. Webb, and H. G. Othmer, *J. Math. Biol.* **49**, 111 (2004).
12. A. Stephanou, S. R. McDougall, A. R. A. Anderson, and M. A. J. Chaplain, *Math. Comput. Model.* **44**, 96 (2006).
13. M. C. Eisenberg, Y. Kim, R. Li, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **180** (50), 20078 (2011).
14. P. Hinov, P. Gerlee, L. J. McCavley, et al., *Math. Biosci. Eng.* **6**, 521 (2009).
15. K. R. Svanson, R. C. Rockne, J. Claridge, et al., *Cancer Res.*, **71**, 7366 (2011).
16. B. Szomolay, T. D. Eubank, R. D. Roberts, et al., *J. Theor. Biol.* **303**, 141 (2012).
17. M. Welter and H. Rieger, *Eur. Phys. J. E* **33**, 149 (2010).
18. F. Spill, P. Guerrero, T. Alarcon, et al., *J. Math. Biol.* (2014).
19. A. V. Kolobov and M. B. Kuznetsov, *Russ. J. of Numerical Analysis and Mathematical Modelling* **28** (5), 471 (2013).
20. S. K. Stamatelos, E. Kima, A. P. Pathak, and A. S. Popel, *Microvasc. Res.* **91**, 8 (2014).
21. A. V. Kolobov, A. A. Polezhaev, and G. I. Solyanik, in: *Mathematical Modelling & Computing in Biology and Medicine*, Ed. by V. Capasso (2003), pp. 603–609.
22. A. V. Kolobov, V. V. Gubernov, and A. A. Polezhaev, *Math. Model. Nat. Phenom.* **6** (7), 27 (2011).
23. A. Giese, R. Bjerkvig, M.E. Berens, and M. Westphal, *J. Clin. Oncology* **21**, 1624 (2003).
24. A. V. Gusev and A. A. Polejaev, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **30** (11), 1169 (1998).
25. O. N. Pyaskovskaya, D. L. Kolesnik, A. V. Kolobov, et al., *Exp. Oncology* **30**, 269 (2008).
26. J. J. Casciari, S. V. Sotirchos, and R. M. Sutherland, *Cell Prolif.* **25**, 1 (1992).
27. M. Xiu, S. M. Turner, R. Busch., et al., *FASEB J.* **20** (Meet. Abstr. Suppl.), A718 (2006).
28. F. Milde, M. Bergdorf and P. Koumoutsakos, *Biophys. J.* **95**, 3146 (2008).
29. A. H. Ko, A. P. Venook, E. K. Bergsland, et al., *Cancer Chemotherapy Pharmacology* **66** (6), 1051 (2010).
30. S. Takano, E. Ishikawa, K. Nakai, et al., *OncoTargets and Therapy* **7**, 1551 (2014).

Investigation of the Influence of Angiogenesis on Tumor Growth with the Use of a Mathematical Model

A.V. Kolobov* ** and M.B. Kuznetsov*

*Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences, Leninskii prosp. 53, Moscow, 119991 Russia

**Institute of Numerical Mathematics, Russian Academy of Sciences, ul. Gubkina 8, Moscow, 119333 Russia

A mathematical model of tumor growth is developed taking into account angiogenesis. Malignant cells under metabolic stress produce vascular endothelium growth factor that stimulates angiogenesis, increasing nutrient influx in tumor. The model takes into account the migration and proliferation dichotomy in the malignant cells depending on nutrient concentration. Convective fluxes originated due to active tumor cell proliferation in compact dense tissue are also considered. The computational analysis of the model has demonstrated that diffusive tumor growth rate does not depend on angiogenesis while for non-invasive tumors angiogenesis can significantly alter tumor growth, although it is not able to stop it completely. The causes and significance of the result for estimation of the antitumor efficacy of antiangiogenic therapy are discussed.

Key words: mathematical modeling, tumor, angiogenesis