**Український Радіологічний Журнал**

**УРЖ 2008; 16:** 61–65

[1]В.Г. Кнігавко,
[2]М.А. Бондаренко,
[2]Н.С. Пономаренко,
[1]Є.Б. Радзішевська

*[1]ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України, Харків,*

*[2]Харківський національний медичний університет*

# Математичне моделювання процесів дифузії та споживання кисню у злоякісній пухлині плоскої форми

# Mathematical simulation of oxygen diffusion and consumption in a flat malignant tumor

***Цель работы***: Определение распределения кислорода в злокачественной опухоли, имеющей форму плоского слоя, на основе математического моделирования процессов диффузии кислорода в опухоли и его потребления опухолевыми клетками.

***Материалы и методы***: Использовались известные из литературы экспериментальные данные о зависимости скорости потребления клетками кислорода от его концентрации. Применялись методы математического моделирования.

***Результаты***: Построены математические модели диффузии кислорода и его потребления в злокачественной опухоли в случаях, если опухоль исходно нормоксична и исходно гипоксична. Получены зависимости концентрации кислорода в опухоли от координаты.

***Выводы***: Для опухоли в форме плоского слоя с использованием математического моделирования определено распределение концентрации кислорода в различных слоях этой опухоли. Полученные результаты могут стать основой для определения радиочувствительности и скорости деления клеток в различно оксигенированных слоях опухоли.

***Ключевые слова***: злокачественная опухоль, математическое моделирование, диффузия, потребление кислорода клетками.

***Objective***: To investigate oxygen distribution in a malignant tumor of a flat shape using mathematical simulation of oxygen diffusion in the tumor and its consumption by the tumor cells.

***Material and Methods***: Available in the literature experimental data about dependence of the rate of oxygen consumption by the cells from its concentration were used. Methods of mathematical simulation were applied.

***Results***: Mathematical models of oxygen diffusion and consumption in a malignant tumor, normoxic and hypoxic initially, were worked out. Dependence of oxygen concentration in the tumor from the co-ordinate was obtained.

***Conclusion***: Distribution of oxygen concentration in different levels of a tumor of a flat-layer shape was determined using mathematical simulation.The obtained findings can be used to estimate radiosensitivity and cell division rate in the layers of the tumor with different oxygenation.

***Key words***: malignant tumor, mathematical simulation, diffusion, oxygen consumption by the cells.

***Ключові слова***: злоякісна пухлина, математичне моделювання, дифузія, споживання кисню клітинами.

Результати променевої терапії злоякісних пухлин визначаються радіочутливістю клітин у різних шарах цих пухлин. Радіочутливість, у свою чергу, залежить від оксигенації згаданих шарів. Тому обчислення оксигенації різних шарів злоякісних пухлин є виключно важливою задачею.

У роботі [1] нами описана математична модель процесів дифузії та споживання кисню у пухлині сферичної форми, що дозволяє обчислити залежність концентрації кисню у довільній точці пухлини від координати цієї точки. Сферична форма характерна для пухлин на початку їхнього розвитку. Крім того, і надалі деякі новоутвори мають форму, близьку до сферичної. Між тим, нез'ясованим залишається питання про те, наскільки результати розрахунків, одержані для пухлини сферичної форми, придатні для характеристики оксигенації шарів новоутворів іншої форми.

Якщо кисень надходить до пухлини з її поверхні, то сферична та плоска форма є крайніми випадками з погляду збіжності потоків кисню: у сферичній пухлині збіжність максимальна, у плоскій — мінімальна. Таким чином, при довільній формі пухлини розподіл кисню у ній має бути проміжним між тими, що є при сферичній та плоскій формі. Тому актуальною задачею є математичне моделювання процесів дифузії та споживання кисню у злоякісній пухлині плоскої форми з метою обчислення залежності концентрації кисню у довільній точці такого новоутвору від координати цієї точки.

## Методика дослідження

Математична модель. У представленій праці використовуються ті ж модельні припущення, що і в роботі [1], зокрема, запропонована в [1] апроксимація залежності питомої швидкості споживання кисню клітинами від концентрації кисню в навколишньому середовищі, експериментально одержана в роботі [2], тобто приймається, що при високих концентраціях кисню питома швидкість його споживання не залежить від концентрації і дорівнює $v_m$, а при менших концентраціях вона прямо пропорційна концентрації кисню. Крім цього, припускається, що при дуже малих концентраціях кисню клітини швидко гинуть, унаслідок чого в таких шарах пухлини кисень взагалі не споживається. Отже, залежність питомої швидкості споживання кисню від його концентрації описується таким чином:

$$v = \begin{cases} v_m, & c \ge c_r \\ \dfrac{v_m c}{c_r}, & c_н \le c \le c_r \\ 0, & c < c_н \end{cases}, \qquad (1)$$

де v — питома швидкість споживання кисню, тобто маса кисню, який споживається одиницею об'єму пухлинної клітини за одиницю часу, c – концентрація кисню, $v_m$ — максимальна питома швидкість споживання кисню, тобто швидкість споживання при великих значеннях концентрації кисню, $c_r$ — концентрація кисню, яка є граничною між нормоксією (при нормоксії питома швидкість споживання кисню вважається незалежною від його концентрації) та гіпоксією (при гіпоксії питома швидкість споживання кисню вважається прямо пропорційною його концентрації).

Вважаємо, що плоский шар пухлини постачається киснем з однієї з її поверхонь, причому в усіх точках цієї поверхні концентрація кисню однакова, а також, що потік кисню через іншу поверхню відсутній.

Введемо деякі позначення. Нехай L — товщина шару пухлини, x — координата, що відлічується від тієї поверхні, потік кисню через яку відсутній, у напрямку, перпендикулярному до цієї поверхні, D — коефіцієнт дифузії кисню у пухлині, S — площа поверхні пухлинного шару, $c_0$ – концентрація кисню на поверхні, з якої кисень надходить до пухлини. Нехай також $\Phi = \dfrac{dm}{dt}$ — потік кисню через поверхню, тобто маса кисню, що переноситься внаслідок дифузії через деяку поверхню за одиницю часу. При цьому dm — маса кисню, що переноситься за час dt.

У роботі [1] показано, що для шару пухлини, обмеженого ізоконцентраційними поверхнями, можна записати таке рівняння:

$$\Phi_i - \Phi_o = \int_V v dV, \qquad (2)$$

де індекси «i» та «o» належать до потоків, що входять у зазначений шар та виходять з нього відповідно, V — об'єм цього шару.

Вважатимемо спочатку, що $c_0 > c_r$. З огляду на те, що при різних концентраціях кисню величина v по-різному залежить від величини c, треба окремо розглянути три випадки: 1) пухлина тонка і в усіх її точках $c \ge c_r$, тобто вся пухлинна тканина перебуває в стані нормоксії; 2) у пухлині є нормоксична та гіпоксична ділянки, але немає зони некрозу; 3) у пухлині є нормоксична та гіпоксична ділянки, а також зона некрозу.

**1. Вся пухлина нормоксична.**

Нехай $\Phi_i$ — потік кисню через поверхню, що відповідає довільному значенню координати x в інтервалі $0 \le x \le L$. $\Phi_o$ — потік через поверхню, для якої x = 0. На цій поверхні $\Phi_o = 0$. Закон Фіка для довільної ізоконцентраційної поверхні має вигляд

$$\Phi_i = D\frac{dc}{dx}S.$$

З огляду на викладене, рівняння (2) можна записати у вигляді

$$D\frac{dc}{dx}S = \int_0^x v_m S dx$$

або

$$\frac{dc}{dx} = \frac{v_m}{D}x.$$

Розв'язуючи останнє рівняння, одержуємо

$$c = c_0 - \frac{\alpha^2 c_r}{2}\left(L^2 - x^2\right), \qquad (3)$$

де $\alpha = \sqrt{\dfrac{v_m}{Dc_r}}$.

**2. Пухлина має нормоксичну та гіпоксичну ділянки.**

Спочатку слід з'ясувати, при яких значеннях величини L у пухлині з'являється гіпоксична ділянка. Зрозуміло,

що граничним значенням L ($L_{гр}$) буде таке значення, при якому $c\big|_{x=0} = c_r$ .
З формули (3) легко одержати

$$L_{гр} = \frac{1}{\alpha}\sqrt{\frac{2(c_0 - c_r)}{c_r}} .$$

Почнемо з гіпоксичної ділянки, тобто з частини, в якій концентрація кисню відповідає умові $c_н \le c \le c_r$ . Для цієї ділянки рівняння (2) можна записати у вигляді

$$D\frac{dc}{dx}S = \int_0^x \frac{v_m c}{c_r} S dx$$

або

$$\frac{d^2c}{dx^2} = \alpha^2 c . \qquad (4)$$

Розв'язуючи це рівняння з урахуванням граничних умов $c\big|_{x=x_r} = c_r$ та $\left.\frac{dc}{dx}\right|_{x=0} = 0$ , одержуємо

$$c = \frac{c_r ch(\alpha x)}{ch(\alpha x_r)} . \qquad (5)$$

Для нормоксичної ділянки рівняння (2) записується у вигляді

$$D\frac{dc}{dx}S - \Phi_o = \int_{x_r}^x v_m S dx$$

або

$$\frac{dc}{dx} - \frac{\Phi_o}{DS} = \frac{v_m}{D}(x - x_r) . \qquad (6)$$

На підставі формули (5) легко отримати

$\dfrac{\Phi_o}{DS} = \alpha c_r th(\alpha x_r)$, що дозволяє розв'язати рівняння (6) та одержати для нормоксичної ділянки

$$c = c_o - c_r(L - x)\left(\alpha th(\alpha x_r) + \frac{\alpha^2}{2}(x + L - 2x_r)\right).$$

З останньої формули можна одержати рівняння для визначення $x_г$, яке має вигляд

$$c_0 - c_r = \alpha c_r (L - x_r)\left(th(\alpha x_r) + \frac{\alpha}{2}(L - x_r)\right).$$

Тепер, узагальнюючи, для другого випадку можна записати

$$c = \begin{cases} c_o - c_r(L - x)\left(\alpha th(\alpha x_r) + \dfrac{\alpha^2}{2}(x + L - 2x_r)\right), & x_r \le x \le L \\ \dfrac{c_r ch(\alpha x)}{ch(\alpha x_r)}, & x \le x_r \end{cases} \qquad (7)$$

**3. Пухлина має нормоксичну та гіпоксичну ділянки, а також зону некрозу.**

Спочатку слід з'ясувати, при яких значеннях величини L у пухлині з'являється зона некрозу. Зрозуміло, що граничним значенням L ($L_{гр1}$) буде таке, при якому $c\big|_{x=0} = c_н$ . З формули (7) для визначення величини $L_{гр1}$ можна одержати таке рівняння:

$$c_0 - c_н = \alpha c_r L_{гр1}\left(th(\alpha x_r) + \frac{\alpha}{2}(L_{гр1} - 2x_r)\right).$$

Вочевидь, в усій зоні некрозу $c = c_н$.
Для гіпоксичної ділянки, як і у попередньому випадку, виконується рівняння (4),
але граничні умови будуть іншими: $c\big|_{x=x_н} = c_н$ та $\left.\frac{dc}{dx}\right|_{x=x_н} = 0$ .

Розв’язуючи рівняння (4) при таких граничних умовах, одержуємо

$$c = c_н ch(\alpha(x - x_н)). \qquad (8)$$

У результаті розрахунків, аналогічних випадку 2, для нормоксичної ділянки одержуємо

$$c = c_0 - (L - x)\left(\alpha c_н sh(\alpha(x_г - x_н)) + \frac{\alpha^2 c_г}{2}(x + L - 2x_г)\right). \qquad (9)$$

Значення величин $x_н$ та $x_г$ у формулах (8) і (9) обчислюються шляхом розв’язання системи рівнянь

$$\begin{cases} c_0 - c_г = (L - x_г)\left(\alpha c_н sh(\alpha(x_г - x_н)) + \frac{\alpha^2 c_г}{2}(L - x_г)\right) \\ c_г = c_н ch(\alpha(x_г - x_н)) \end{cases}.$$

Узагальнюючи, для третього випадку запишемо

$$c = \begin{cases} c_0 - (L - x)\left(\alpha c_н sh(\alpha(x_г - x_н)) + \frac{\alpha^2 c_г}{2}(x + L - 2x_г)\right), & x_г \le x \le L \\ c_н ch(\alpha(x - x_н)), & x_н \le x \le x_г \\ c_{н,} & x < x_н \end{cases}.$$

Тепер розглянемо початково гіпоксичну пухлину, тобто ситуацію, коли на поверхні пухлини $c_0 < c_г$. У цій ситуації треба розглянути два випадки:

1) вся пухлина перебуває у стані гіпоксії, некротичної зони немає;
2) в пухлині є гіпоксична ділянка та зона некрозу.

**1. Вся пухлина гіпоксична.**

У цьому випадку знов виконується рівняння (4). Граничні умови мають такий вигляд: $c\big|_{x=L} = c_0$ та $\left.\frac{dc}{dx}\right|_{x=0} = 0$.

Розв’язуючи рівняння (4) при таких граничних умовах, одержуємо $c = \frac{c_0 ch(\alpha x)}{ch(\alpha L)}$.

Вся пухлина є гіпоксичною при виконанні умови $L \le L_{гр1}$, причому $L_{гр1}$ у цьому випадку обчислюється за допомогою рівняння

$$c_н ch(\alpha L_{гр1}) = c_0 .$$

**2. У пухлині є гіпоксична ділянка та зона некрозу.**

Цей випадок відповідає умові $L > L_{гр1}$. Для гіпоксичної ділянки знову ж застосовуємо рівняння (4), а граничні умови мають вигляд

$$c\big|_{x=x_н} = c_н \text{ та } \left.\frac{dc}{dx}\right|_{x=x_н} = 0 .$$

Розв’язуючи рівняння (4) при даних граничних умовах, одержуємо для гіпоксичної ділянки таке:

$$c = c_н ch(\alpha(x - x_н)).$$

Для зони некрозу $c = c_н$. Узагальнюючи, для другого випадку запишемо $c = \begin{cases} c_н ch(\alpha(x - x_н)), & x_н \le x \le L \\ c_н, & x \le x_н \end{cases}$.

Значення величини $x_н$ в останніх формулах обчислюється шляхом розв’язування рівняння

$$c_0 = c_н ch(\alpha(L - x_н)).$$

## Результати та їх обговорення

У роботі [1] вже проводилася оцінка параметрів аналогічної моделі, побудованої для пухлини сферичної форми. Були обґрунтовані пропозиції прийняти як величину $v_m$ значення $10^3 \frac{кг}{м^3 \cdot с}$, а як величину $c_г$ значення 0,0017 кг/м³. Для величини $\alpha$ в роботі [3] було одержано оцінкове значення $1{,}21 \cdot 10^4 - 2{,}57 \cdot 10^4$ м⁻¹. Враховуючи, що $D = \frac{v_m}{\alpha^2 c_r}$, та використовуючи наведені вище оцінки, легко оцінити і можливі значення величини D.

У роботі [4], спираючись на результати [1], було побудовано математичну модель росту пухлини сферичної форми з часом. Результати даної роботи з використанням наведених вище значень параметрів моделі дозволяють розв'язати аналогічну задачу для пухлини, що має форму плоского шару. Одержані в цій роботі математичні вирази дозволять розрахувати зміни з часом не тільки товщини самої пухлини, але також і товщини нормоксичної та гіпоксичної ділянок пухлини, а також зони некрозу в ній. Порівняння ж моделей росту пухлин у двох зазначених випадках дозволить зробити висновки і стосовно росту пухлин довільної форми. Розв'язання цієї задачі ми плануємо навести в наступних публікаціях.

З огляду на одержані результати, можна також сподіватися на розв'язання задачі обчислення радіочутливості різних шарів злоякісних пухлин.

## Висновки

1. Побудовано математичну модель процесів дифузії та споживання кисню клітинами злоякісної пухлини, що має форму плоского шару.
2. Одержані результати дозволяють перейти до розв'язання інших важливих задач, а саме: моделювання росту злоякісних пухлин різної форми, моделювання розподілу радіочутливості клітин у по-різному оксигенованих шарах таких новоутворів.

## Література

*1. Книгавко В.Г., Бондаренко М.А. // Биофизика. — 2005. — Т. 50, вып. 3. — С. 544–549.*
*2. Волошина Е.А., Мещерикова В.В. // Радиобиол. — 1979. — Т. XIX, вып. 2. — С. 283–285.*
*3. Бондаренко М.А., Книгавко В.Г., Гордиенко В.Г., Проценко Е.В., Книгавко А.В. // Вісн. Харк. ун-ту. Біофіз. вісн. — 2001. — № 525, вип. 1(8). — С. 81–85.*
*4. Книгавко В.Г., Бондаренко М.А., Пахомов В.И., Проценко Е.В. // Там же. — 2004. — № 637, вип. 1–2 (14). — С. 88–93.*

Надходження до редакції 03.03.2008.

Прийнято 04.03.2008.

Адреса для листування:
Радзішевська Євгенія Борисівна,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна