

## **МОДЕЛИРОВАНИЕ РОСТА ОПУХОЛИ С УЧЕТОМ АНГИОГЕНЕЗА И АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ**

**Колобов А.В.<sup>1,2</sup>, Кузнецов М.Б.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Физический институт им. П.Н.Лебедева Российской академии наук, 119991, Москва, Ленинский проспект, 53.

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт вычислительной математики Российской академии наук (ИВМ РАН), 119333, г. Москва, ул. Губкина, 8.

Хорошо известно, что когда злокачественная опухоль достигает размеров порядка нескольких миллиметров в диаметре, ее экспоненциальный (по числу клеток) рост замедляется из-за нехватки питательных веществ для деления клеток в ее центре. В состоянии метаболического стресса клетки опухоли вырабатывают различные химические медиаторы, в частности фактор роста эндотелия сосудов, или VEGF, которые стимулируют процесс образования новых кровеносных сосудов – ангиогенез, что увеличивает приток питательных веществ. В 1970м году Дж. Фолкман предложил новый тип противоопухолевой терапии – антиангиогенную (ПАТ). В отличие от традиционных типов лечения опухоли, ПАТ направлена не на убийство пролиферирующих клеток – как раковых, так и нормальных, а на блокировку неоваскуляризации, поэтому не имеет ряда побочных эффектов, характерных для химио- и радиотерапии. Однако, как показали клинические исследования, успешное ингибирование ангиогенеза не всегда приводит к значительному замедлению развития опухолевого процесса. Ответ на вопрос, когда использование ПАТ будет эффективным, а когда нет, может дать математическое моделирование.

Для решения этого вопроса была разработана модель, позволяющая симулировать рост различных типов опухолей в ткани с учетом ангиогенеза, а также действие ПАТ. Модель построена с учетом дихотомии миграции и пролиферации злокачественных клеток. Рассматривается собственная подвижность клеток и их конвекция в ткани. Модель также учитывает физиологические отличия новообразованных капилляров от предсуществующих и деградацию сосудов внутри опухоли. Получившаяся система уравнений в частных производных параболического и гиперболического типов исследовалась численно. Результаты моделирования адекватно воспроизводят структуру опухоли и плотности сосудистой сети в нормальной и опухолевой тканях. Было показано, что при достаточно высокой подвижности клеток опухоли ангиогенез практически не влияет на скорость ее роста, что хорошо согласуется с экспериментальными результатами.

Для опухоли с низкой подвижностью клеток проведено исследование влияния параметров ангиогенеза на ее рост, а также оценка эффективности ПАТ на примере моделирования действия бевацизумаба – моноклонального антитела к VEGF. Найден диапазон эффективных дозировок, проведено сравнение с клиническими значениями.