

# ПОРОГОВЫЕ ЭФФЕКТЫ В УПРАВЛЕНИИ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ДИНАМИКОЙ РАКОВЫХ КЛЕТОК В ОРГАНИЗМЕ

Е.В. Инжеваткин, В.А. Неговорова, А.А. Савченко, В.А. Слепков, Е.В. Слепов,  
В.Г. Суховольский, Р.Г. Хлебопрос

В рамках популяционной модели взаимодействия опухолевых клеток с организмом, основанной на феномене локального межклеточного взаимодействия, рассмотрены проблемы возникновения, роста и формообразования раковых опухолей в однородной ткани, дана оценка статистического распределения характерных размеров опухолей в организме. Показаны возможности управления динамикой опухолевых клеток. Предложен метод оценки эффектов воздействия экзо- и эндогенных факторов на риск развития онкологического заболевания. Приведены результаты экспериментов, подтверждающих теоретические положения.

**Ключевые слова:** популяционная динамика, рак, статистическое распределение опухолей, метастазирование, пороговый эффект.

## ВВЕДЕНИЕ

Изучению взаимодействия злокачественной опухоли с многоклеточным организмом, в особенности с организмом человека, посвящена более чем обширная литература последних десятилетий XX и начала XXI вв. В настоящей работе с помощью теоретических и экспериментальных методов предпринята попытка развить популяционный подход к системе раковая «опухоль—организм» в рамках обобщенной модели «хищник—жертва». При этом особое внимание уделяется выявлению пороговых эффектов в динамике популяции раковых клеток.

## 1. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С ОРГАНИЗМОМ

Моделирование роста раковых опухолей широко представлено в современной литературе (см., например, работы [1—8]). Однако существующие математические модели не учитывают два важных феномена:

— неравноправное в смысле частоты деления клеток положение раковых клеток в зависимости от расстояния до поверхности раздела (этот пробел был существенно восполнен в работе [9]);

— контактное взаимодействие между популяцией раковых клеток и нормальными клетками ткани [10, 11], одним из проявлений которого является зависимость скорости деления опухолевых клеток от их локальной концентрации [12—14]. Здесь мы развиваем предложенный нами ранее подход, основанный на использовании функции размножения популяции [15] и впоследствии модифицированный авторами с учетом действия локального межклеточного взаимодействия [16, 17].

При построении модели будем исходить из следующих положений.

- При низких концентрациях опухолевых клеток в ткани их деление подавляется в результате локального взаимодействия со здоровыми клетками даже при нулевой активности иммунной системы. По мере увеличения концентрации  $x$  раковых клеток удельная скорость их размножения  $a(x)$  начинает расти, достигая максимального значения, после чего снижается до отрицательных значений. Иначе говоря:  $a(0) = 0$ ,  $a(\infty) < 0$ , и существует такая точка  $x_0 > 0$ , что  $a'(x) > 0$  при  $0 < x < x_0$  и  $a'(x) < 0$  при  $x > x_0$ , причем  $a(x_0) > 0$ .
- В организме происходит постоянный прирост численности опухолевых клеток в результате мутаций под действием канцерогенных факто-

ров и их постоянная убыль в силу естественной смертности.

- При низких концентрациях опухолевых клеток и на первых двух стадиях онкологического заболевания опухолевые клетки уничтожаются особым видом лимфоцитов — НК-киллерами — число и активность которых возрастает до некоторого постоянного значения. Математически динамика НК-киллеров задается уравнением  $\dot{y} = c(x) - dy$ , где  $c(x)$  — монотонно возрастающая функция, описывающая производство организмом НК-киллеров,  $c(0) = c_1$ ,  $c(\infty) = c_2$ ,  $0 < c_1 < c_2$ ,  $c'(x) < 0$ , а член  $dy$ , где  $d$  — положительная константа, описывает естественную смертность НК-киллеров.
- НК-киллерам свойственен эффект «насыщения». Это означает, что функция  $b(x)$ , описывающая число жертв, истребляемых в единицу времени одним киллером, принимает нулевое значение в точке  $x = 0$  и асимптотически стремится к некоторой константе  $b > 0$ .

Итак, запишем популяционную модель взаимодействия опухолевых клеток с организмом:

$$\dot{x} = a(x)x - b(x)y - \sigma x + \alpha, \quad \dot{y} = c(x) - dy, \quad (1)$$

где  $\alpha$ ,  $\sigma$  и  $d$  — положительные константы, а  $a(x)$ ,  $b(x)$  и  $c(x)$  — гладкие функции, определенные на положительной полуоси  $x \geq 0$  и удовлетворяющие приведенным выше условиям. В первом уравнении член  $\sigma x$  описывает естественную смертность опухолевых клеток, а константа  $\alpha$  — их постоянный прирост в силу действия канцерогенных факторов.

На рис. 1 изображены возможные варианты взаимного расположения главных изоклин системы (1)  $y = [(a(x) - \sigma)x + \alpha]/b(x)$  и  $y = c(x)/d$ . Как

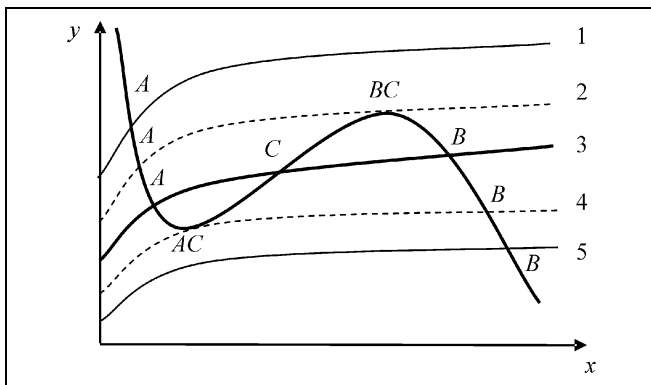


Рис. 1. Возможные варианты взаимного расположения главных изоклин системы (1):

1, 5 — имеется единственная стационарная точка с низким ( $A$ ) и высоким ( $B$ ) количеством опухолевых клеток; 3 — система относится к триггерному типу с тремя стационарными точками  $A$ ,  $B$  и  $C$ ; 2, 4 — бифуркация системы с переходом через вырожденное состояние седло-узел  $BC$  или  $AC$

можно видеть, изоклина горизонтальных наклонов представляет собой монотонно возрастающую кривую, изоклина вертикальных наклонов — немонотонную кривую с двумя экстремумами.

Варианты 1 и 5 характеризуются наличием единственной стационарной точки, узла или фокуса, которые могут быть устойчивыми или неустойчивыми. Если равновесия устойчивы, система стабилизируется в соответствующих стационарных точках с низкой (1) или высокой (5) численностью опухолевых клеток в организме, если неустойчивы — система описывает циклические колебания вокруг стационарных точек. Случай 1 соответствует ситуации, когда иммунная система полностью защищает ткань от возникновения злокачественных опухолей. В случае 5 реакция иммунной системы в силу каких-либо факторов подавлена, и происходит тотальное распространение раковой опухоли в организме. Варианты 2 и 4 соответствуют вырожденным состояниям, когда в системе возникает бифуркация, связанная с появлением особой точки типа седло-узел. Особый интерес представляет случай 3, когда система снова становится грубой и характеризуется наличием трех особых точек — седла и двух узлов/фокусов. Далее нас будет интересовать случай триггерной системы, по-видимому, основной в динамике онкологических заболеваний, когда крайние стационарные точки устойчивы. Фазовый портрет соответствующей динамической системы изображен на рис. 2.

Фазовая плоскость системы (1) разделяется сепаратрисой на две области притяжения устойчивых точек  $A$  и  $B$  — изображающие точки стремятся к одной из них, пока в силу каких-либо внешних факторов не окажутся переброшенными через сепаратрису, после чего система стабилизируется во второй устойчивой точке. С этой особенностью триггерных систем связан ряд возможностей управления динамикой системы в смысле понижения вероятности развития неблагоприятного для организма сценария.

*Первый тип* возможностей связан с перебросом изображающей точки  $(x, y)$  через сепаратрису, чтобы она оказалась «слева» от нее при неизменном состоянии самой системы. Этого можно достичь либо резким уменьшением количества опухолевых клеток в ткани, либо повышением концентрации антител. Первый способ широко применяется в медицинской практике. Что касается второго, то его применение в настоящее время ограничено, по-видимому, только сферой инфекционных заболеваний. Однако это направление может также оказаться весьма перспективным в практической онкологии.

*Второй тип* возможностей управления математически описывается варьированием параметров, входящих в правые части уравнений (1), с целью изменить положения самих стационарных точек.

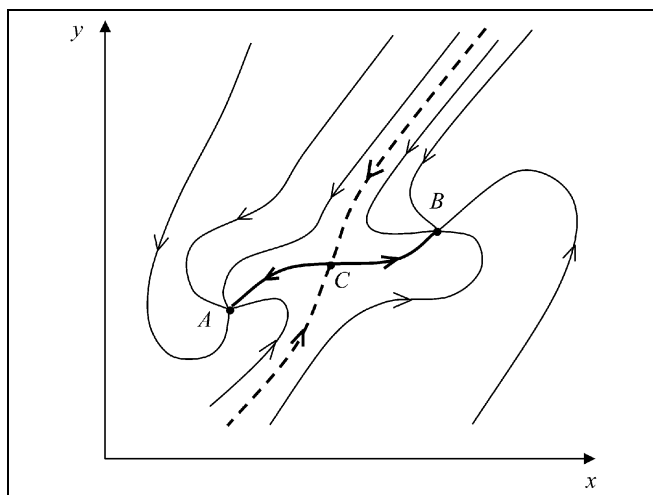


Рис. 2. Фазовый портрет системы (1) с двумя устойчивыми стационарными точками  $A$  и  $B$  и одной седловой точкой  $C$

Например, даже незначительный сдвиг седловой точки  $C$  вправо может означать существенное снижение вероятности развития онкологического заболевания в организме. Математически это достигается поднятием изоклины горизонтальных наклонов, т. е. повышением скорости производства антител, или опусканием изоклины вертикальных наклонов, т. е. увеличением коэффициента хищничества  $b(x)$  и повышения коэффициента смертности опухолевых клеток  $d$ . Биологическая интерпретация этого типа контроля состоит в повышении уровня производства и скорости активации НК-киллеров с одновременным применением терапевтических мер, направленных на создание неблагоприятных условий для размножения злокачественных клеток.

## 2. РОСТ И ФОРМООБРАЗОВАНИЕ СОЛИДНЫХ ФОРМ РАКОВОЙ ОПУХОЛИ

Применим полученную модель к динамике роста солидных (твердых) опухолей в частном случае узкого фазового портрета, когда динамика размножения жертвы зависит только от ее численности  $x$ . С биологической точки зрения, сужение фазового портрета законно в следующих случаях:

- заболевание носит начальный характер, иммунная система еще не активирована, и динамика опухолевых клеток определяется только эффектами локального взаимодействия;
- организм настолько ослаблен, что деятельность иммунной системы полностью подавлена;
- организм подвергается интенсивному терапевтическому воздействию, по сравнению с которым колебаниями уровня НК-киллеров в организме можно пренебречь;

— иммунная система уже прошла все первоначальные стадии активации и вышла на стабильный уровень функционирования с достаточно высоким уровнем производства и активации антител, чтобы их локальные колебания можно было считать эффектами второго порядка на сравнительно больших временных интервалах.

В этих предположениях динамика опухолевых функций описывается первым уравнением системы (1), где положено  $y(x) = y_0 = \text{const}$ , т. е.  $\dot{x} = \varphi(x) = a(x)x - b(x)y_0 - \sigma x + \alpha$ . В зависимости от величины  $y_0$  и функции  $b(x)$  возможны три принципиальных варианта расположения кривой размножения  $V(x)$  (рис. 3). Нас будет по-прежнему интересовать вариант с двумя устойчивыми стационарными точками  $x_1$  и  $x_3$  и одной неустойчивой  $x_2$ .

Далее для простоты будем рассматривать задачу в двумерном случае, считая, что опухолевый рост определяется преимущественно локальным взаимодействием с клетками ткани, т. е. процессами, происходящими в некоторой окрестности поверхности опухоли и зависящими от ее локальной кривизны [9]. Будем также считать, что из-за дефицита кислорода и питательных веществ раковые клетки размножаются только вблизи поверхности опухоли. Рассмотрим сферическую опухоль радиуса  $R$ , состоящую из раковых клеток радиуса  $r$  и находящуюся в среде нераковых клеток, имеющих тот же радиус  $r$ . Определим концентрацию  $v$  раковых клеток на границе опухоли как отношение  $S_c / (S_c + S_t)$ , где  $S_c = 4\pi r(R - r)$  — площадь одного слоя злокачественных клеток, примыкающих к границе опухоли изнутри, а  $S_t = 4\pi r(R + r)$  — площадь одного слоя клеток ткани, примыкающего к опухоли снаружи. Тогда  $v = (R - r)/2R$ ,  $R = r/(1 - 2v)$ ,  $\dot{R} = 2rv / (1 - v)^2$ . Пусть  $V = 2\pi R \dot{R}$  — скорость роста площади, занимаемой раковыми клетками. С другой стороны, поскольку скорость  $V$  равна площади раковых клеток, произведенных за едини-

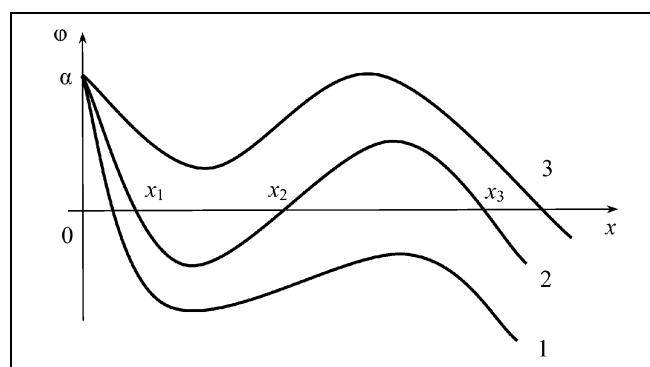


Рис. 3. Зависимость скорости  $\varphi(x)$  размножения опухолевых клеток от их локальной концентрации  $x$  в случае узкого фазового портрета

цу времени площадью  $S_c + S_p$ , то  $V = (S_c + S_p)\varphi(v) = 8\pi r\varphi(v)$ , следовательно  $\dot{R} = 4r\varphi(v)$ , и получаем уравнение для роста концентрации раковых клеток на границе опухоли  $\dot{v} = 2\varphi(v)(1 - 2v)^2 = \psi(v)$ . График  $\psi(v)$  изображен на рис. 4; для сравнения на этом же рисунке штрихами изображен график функции  $\varphi(v)$ .

Запишем выражения  $\varphi(v)$  для минимального и максимального радиусов сферической опухоли, соответствующие двум устойчивым точкам  $v_1$  и  $v_2$ , а также пороговое значение, при достижении которого опухоль начинает расти, пока не достигнет максимального значения:

$$R_1 = r/(1 - 2v_1), \quad R_2 = r/(1 - 2v_2), \quad R_3 = r/(1 - 2v_3).$$

При достижении радиуса  $R_0$  на границе раковой опухоли происходит наиболее быстрое размножение раковых клеток. В пределах между  $R_2$  и  $R_0$  сферическая форма роста устойчива по отношению к малым деформациям, меняющим кривизну поверхности. Например, при сплющивании сферы в эллипсоид участки с большей кривизной начнут расти медленнее, а с меньшей — быстрее, и опухоль снова примет сферическую форму. Кроме того, образующиеся на поверхности шара выступы и углубления будут сглаживаться, так как устойчива сферическая форма опухоли (рис. 5, а).

Когда характерный размер опухоли превышает  $R_0$ , но не достигает  $R_3$ , то в силу обратного процесса сферическая форма роста опухоли перестает быть устойчивой — небольшие деформации нарастают, и опухоль приобретает форму, например, вытянутого эллипсоида. Одновременно с этим поверхность эллипсоида или другой формы приобретает шероховатость (рис. 5, б). Далее, пока радиус кривизны на остром конце эллипсоида превышает значение  $R_0$ , на нем будет достигаться наибольшая скорость размножения опухолевых клеток, и он продолжает вытягиваться, приобретая форму тяжа

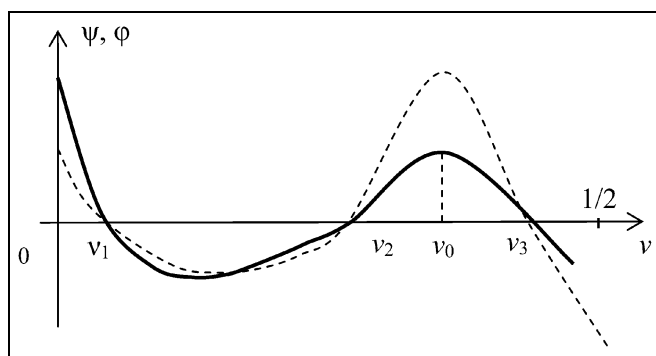


Рис. 4. Скорость  $\psi(v)$  роста концентрации раковых клеток на границе опухоли (сплошная линия) и исходная функция размножения  $\varphi(v)$  (штриховая линия)

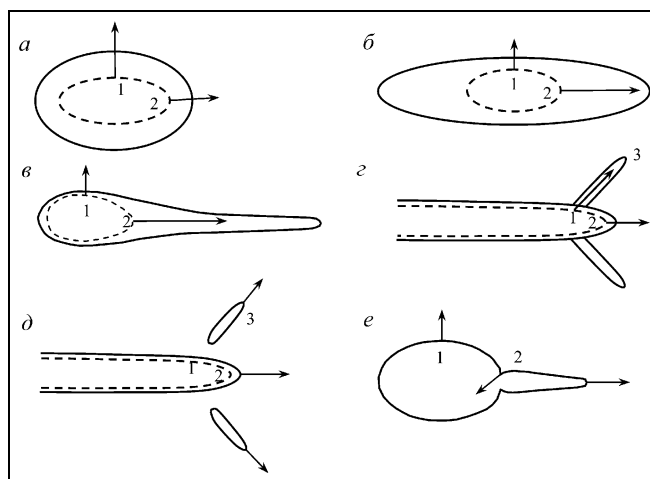


Рис. 5. Рост и формообразование опухоли при малых деформациях: штрихами изображена деформированная опухоль, сплошной линией — форма опухоли через некоторое время после деформации; стрелками показаны величина и направление роста опухоли в соответствующих точках, обозначенных цифрами 1, 2, 3; а — исходная сферическая опухоль имеет радиус кривизны между  $R_2$  и  $R_0$ ; б — исходная сферическая опухоль имеет радиус кривизны между  $R_0$  и  $R_3$ ; в — радиус кривизны на конце «эллипсоида» превышает  $R_0$ ; г — радиус кривизны на конце тяжа меньше  $R_0$ ; д — отрыв отростков от тяжа на участке с отрицательной кривизной; е — отрыв тяжа от основной опухоли и развитие метастазы; при достижении объема большего, чем  $R_3$ , рост опухоли происходит исключительно из-за возрастания шероховатостей, тяжей, отростков и древовидных структур

(рис. 5, в). Если же на конце тяжа радиус кривизны станет меньшим, чем  $R_0$ , то участки с наиболее быстрым ростом клеток будут расположены на некотором расстоянии от конца тяжа, и в этих местах могут появиться новые отростки, придающие тяжу форму разветвления (рис. 5, г), с возможным отрывом отростков на участках отрицательной кривизны, где скорость роста раковых клеток отрицательна (рис. 5, д). Если участок с отрицательным радиусом кривизны образуется в месте соединения тяжа с основной опухолью, то возможны отрыв тяжа и дальнейшая его эволюция в форме метастазы (рис. 5, е).

### 3. СТАТИСТИЧЕСКОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ В ОРГАНИЗМЕ

Пусть спонтанное появление опухоли радиуса  $R = R(v)$  в некоторой ткани задается функцией плотности вероятности  $\eta(v)$ , а скорость роста плотности опухоли на границе уравнением

$$\dot{v} = \psi(v), \quad (2)$$

причем  $v_1 < v < v_2$ . Требуется найти среднюю плотность вероятности распределения опухолей  $p(v)$  в



ткани за время  $T$  после начала процесса. Пусть общее решение уравнения (2) задается функцией

$$v = \bar{v}(t, v_0), \quad (3)$$

где  $v_0$  — значение переменной  $v$  в начальный момент времени  $t = 0$  и  $v_1 < v_0 < v_2$ . Функция  $\bar{v}(t, v_0)$  задает состояние опухоли через время  $t$  после того, как она имела на границе плотность  $v_0$ . Из выражения (3) получаем, что

$$dv = \frac{\partial \bar{v}}{\partial v_0} dv_0 \quad (4)$$

для каждого фиксированного момента  $t$ . Очевидно, что вероятности, соответствующие интервалу  $dv_0$  и его образу  $dv$ , равны, т. е.  $\eta(v)dv = \eta(v_0)dv_0$ , где  $v_1 \leq v \leq v_2$ ,  $v_1 \leq v_0 \leq v_2$  и  $v = v(t, v_0)$ . Из последнего равенства и формулы (4) получаем

$$\eta(v) \frac{\partial \bar{v}}{\partial v_0} dv_0 = \eta(v_0) dv_0. \quad (5)$$

Предполагая, что в каждый момент  $t$  функция  $v$  имеет обратную функцию  $v_0 = \bar{v}_0(v, t)$ , перепишем выражение (5) в виде  $\eta(v) = \frac{\partial \bar{v}_0}{\partial v} \eta(v_0)$  и получим:

$$p(v, t) = \begin{cases} \frac{\partial \bar{v}_0}{\partial v} \eta(\bar{v}_0(v, t)), & v \in [\bar{v}(t, v_1), \bar{v}(t, v_2)], \\ 0, & v \notin [\bar{v}(t, v_1), \bar{v}(t, v_2)], \end{cases} \quad (6)$$

$$p(v) = \frac{1}{T} \int_0^T p(v, t) dt, \quad v_1 \leq v \leq v_2.$$

Положим  $\eta(v) = e^{-v}$ , в качестве функции  $\psi(v)$  используем кусочно-линейное приближение  $\dot{v} = \chi(v)$  (рис. 6), где  $v^1 = (v_1 + v_2)/2$ ,  $v^2 = (v_2 + v_3)/2$ .

Обозначим  $\Delta v^1 = v_2 - v_1$ ,  $\Delta v^2 = v_3 - v_2$ ,  $\frac{\alpha^0}{v_1} = \frac{2\alpha^1}{\Delta v^1} = \frac{2\alpha^2}{\Delta v^2} = \alpha$ ,  $\varepsilon = e^{-\alpha T}$ . В силу большой величины  $T$  далее будем предполагать, что  $\varepsilon$  удовлетворяет всем требуемым условиям малости. Функцию  $p(v)$  будем искать отдельно на интервалах  $[0, v_1]$ ,  $[v_1, v_2]$ ,  $[v_2, v_3]$  и  $[v_3, v^3]$ . После интегрирования на участке  $[0, v_1]$  получаем

$$p(v) = \begin{cases} \frac{e^{-v_1}}{\alpha T} \frac{e^{v_1 - v} - e^{-v_1 - v}}{v_1 - v}, & 0 \leq v \leq v_1 T, \\ \frac{e^{-v_1}}{\alpha T} \frac{e^{(v_1 - v)\alpha T} - e^{-v_1 - v}}{v_1 - v}, & v_1 T \leq v \leq v_1. \end{cases}$$

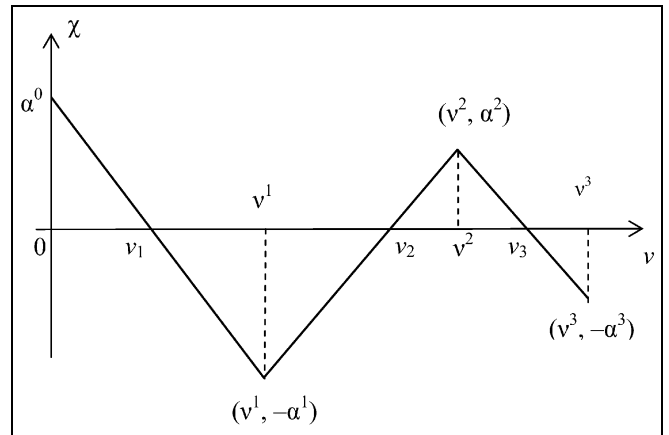


Рис. 6. Кусочно-линейная функция  $\dot{v} = \chi(v)$  в качестве приближения функции  $\psi(v)$

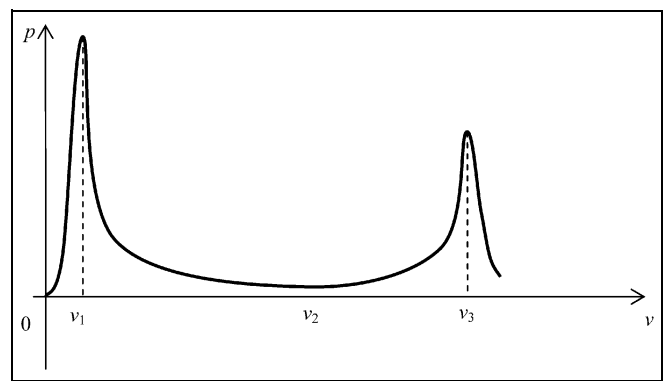
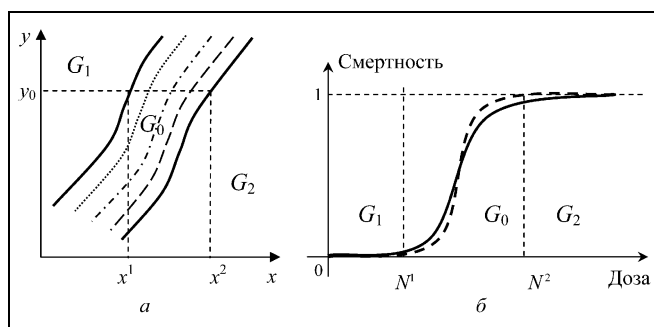


Рис. 7. Функция плотности вероятности, описывающая статистическое распределение опухолей в ткани на больших значениях  $T$

На остальных участках значений  $v$  рассуждения проводятся аналогичным образом, при этом легко убедиться, что полное статистическое распределение на больших значениях  $T$  имеет вид, изображенный на рис. 7 [18]. Как можно видеть, в точках устойчивого равновесия  $v_1$  и  $v_3$  имеются два выраженных пика.

#### 4. КАЧЕСТВЕННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ЭКЗОГЕННЫХ И ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ РАКОВОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Как мы уже отмечали, риск развития раковых заболеваний связан с положением второй точки пересечения  $C$  (см. рис. 2). Принципиальное отличие нашего подхода к изучению воздействия внешних факторов на развитие ракового заболевания в том и состоит, что мы рассматриваем не влияние факторов на *выздоровление* или на *замедление* развития рака у уже заболевших индивидов, а их влияние на *вероятность* развития рака у здоровых индивидов.



**Рис. 8.** Распределение кривых размножения и пороговых точек, разделяющих всю плоскость на три области развития ракового заболевания (а); зависимость смертности от дозы инокулированных клеток (б); сплошная линия — контрольная группа, штриховая линия — подопытные группы

Пусть в эксперименте участвуют  $N$  подопытных животных. Тогда на фазовой плоскости все сепаратрисы их фазовых портретов будут заключены внутри некоторой области  $G_0$ , содержащей все седловые точки  $S$ , слева от нее находится область  $G_1$  с устойчивыми точками  $A$ , и область справа от нее  $G_2$  с устойчивыми точками  $B$  (рис. 8). Согласно теории, при введении здоровым животным с активностью иммунной системы  $y_0$  различных доз опухолевых клеток риск развития ракового заболевания должен быть близок к нулю внутри области  $G_1$  (т. е. при  $0 < x < x^1$ ) и к единице внутри области  $G_2$  ( $x > x^2$ ), принимая все значения между нулем и единицей внутри области  $G_0$  ( $x^1 < x < x^2$ ).

В координатах смертности и дозы инокулированных раковых клеток статистическая картина представляет собой  $S$ -образную кривую, изображенную на рис. 8, б сплошной линией. При этом дозы  $N^1$  и  $N^2$  соответствуют концентрациям в ткани  $x_1$  и  $x_2$  на рис. 3. При некоторых внешних воздействиях соответствующая кривая может сместиться и поменять форму, опустившись ниже контрольной кривой при благоприятных для организма дозах воздействия и поднявшись выше ее при неблагоприятных. Все эти рассуждения без изменений переносятся и на случай исследования воздействия эндогенных факторов.

## 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ПОЛОЖЕНИЙ

### 5.1. Влияние режима питания на рост опухолей у экспериментальных животных

По утверждению ряда исследователей, в условиях голодания или недостаточного объема пита-

ния организма интенсивно питающиеся злокачественные клетки зачастую погибают [19, 20]. В связи с этим рекомендуют различные виды диет и голоданий, направленных на профилактику и лечение раковых заболеваний [21]. Между тем, терапевтический эффект голодания при развитии злокачественных новообразований до сих пор не подтвержден достоверными экспериментальными данными. Однако при исследовании влияния режима питания, связанного с потреблением экспериментальными животными различных объемов пищи, на возникновение и рост опухолей при введении в организм пороговых количеств опухолевых клеток было обнаружено, что в таких условиях опухоль возникает только у части животных, при этом получены статистически значимые подтверждения того, что режим кормления способен влиять на соотношение долей заболевших и не заболевших животных [22, 23].

### 5.2. Связь онкологической заболеваемости с биохимическим статусом лимфоцитов крови

Известно, что вероятность возникновения злокачественных опухолей в организме в большой степени зависит от функционального состояния иммунной системы. В свою очередь, способность к адекватному функционированию иммунных клеток, как и любых других, связана с характером протекания в них метаболических процессов, поскольку именно метаболические процессы обеспечивают клетку пластическими и энергетическими ресурсами, необходимыми для осуществления функциональных реакций [24–26].

Следовательно, используя в качестве экспериментальной модели злокачественного новообразования перевиваемую опухоль и исследуя метаболические особенности лимфоцитов животных непосредственно перед введением опухолевых клеток в организм, можно выявить закономерности, обуславливающие возникновение опухоли у одних, и ее отсутствие у других животных. При этом важно вводить животным такое количество клеток опухоли, которое находится ниже порога 100 % прививаемости.

Нами были изучены метаболические особенности лимфоцитов периферической крови здоровых мышей и связь этих особенностей с последующей прививаемостью этим животным экспериментальной злокачественной опухоли — асцитной карциномы Эрлиха. На основе полученных результатов мы предполагаем, что уровень активности ферментов метаболизма лимфоцитов периферической крови может иметь прогностическое значение для возникновения и дальнейшего хода онкологического процесса [23].



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Популяционный подход к исследованию динамики злокачественных клеток в организме позволил по-новому взглянуть на вероятность возникновения опухоли в данном организме. Открывается возможность прогнозирования развития ракового заболевания в организме и управления вероятностью его возникновения. Выводы из предложенной математической модели эволюции в организме солидных и диффузных форм опухолей подтверждаются проведенными экспериментами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Adam J. A simplified model of tumor growth // *Math. Biosci.* — 1986. — N 81. — P. 229–244.
2. Dewanji A., Moolgavkar S., Luebeck E. Two-mutation model for carcinogenesis: joint analysis of premalignant and malignant lesions // *Ibid.* — 1991. — N 104. — P. 97–109.
3. Calderon C., Kwembe T. Modeling tumor growth // *Math. Biosci.* — 1991. — N 103. — P. 97–114.
4. Kopp-Shneider A., Portie C. A stem cell model for carcinogenesis // *Ibid.* — 1994. — N 120. — P. 211–232.
5. Bellomo N., Fornì G. Dynamics of tumor interaction with the host immune system // *Mathl. Comput. Modelling.* — 1994. — Vol. 20, N 1. — P. 107–122.
6. Bajzer Ž., Marušić M., Vuk-Pavlović S. Conceptual frameworks for mathematical modelling of tumor growth dynamics // *Ibid.* — 1996. — Vol. 23, N 6. — P. 31–46.
7. A patient-specific in vivo tumor model / R. Wasserman, R. Acharya, C. Sibata, K. Shin // *Math. Biosci.* — 1996. — N 13. — P. 111–140.
8. Orme M., Chaplain M. A mathematical Model of vascular tumour growth and invasion // *Mathl. Comput. Modelling.* — 1996. — Vol. 23, N 10. — P. 43–60.
9. The Universal Dynamics of Tumor Growth / A. Brú A., et al. // *Biophysical Journal.* — 2003. — N 85. — P. 2948–2961.
10. Abercrombie M. Contact inhibition and malignancy // *Nature.* — 1979. — N 281. — P. 259–262.
11. Synthesis of alpha-fetoprotein in hepatocytes is co-ordinately regulated with cell-cell and cell-matrix interactions / A.S. Gleiberman, E.I. Kudrjavitseva, Yu.Yu. Sharovskaya, G.I. Abelev // *Mol. Biol. Med.* — 1989. — N 6. — P. 95–107.
12. Jongen W., Fitzgerald D., Asamoto M. Regulation of connexin 43-mediated gap junctional intercellular communication by Ca<sup>2+</sup> in mouse epidermal cells is controlled by E-cadherin // *J. Cell Biol.* — 1991. — Vol. 114, N 3. — P. 545–555.
13. Sharovskaya Yu., Chailakhjan L.M. Local cell interaction and cell growth control // *Doklady Biochemistry.* — 1999. — N 366. — P. 80–83.
14. Organoid culture of human colon adenocarcinoma as a model of local intercellular interactions / Yu. Sharovskaya, et al. // *Biological Science.* — 2001. — N 377. — P. 187–190.
15. Dynamics of forest insect density: bifurcation approach / Bazykin A.D., Berezovskaya F.S., Isaev A.S., Khlebopros R.G. // *J. Theor. Biol.* — 1997. — Vol. 186, N 3. — P. 267–278.
16. Khlebopros R., Slepkov V., Sukhovolsky V. Mathematical Model of Solid Tumor Formation. Proceedings of the 8<sup>th</sup> World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics, July 18–21, 2004, Orlando, Florida, USA, SCI 2004/ ISAS 2004. — Vol. XVI. — P. 43–49.
17. Сленков В.А., Суховольский В.Г., Хлебопрос Р.Г. Моделирование роста и формообразования раковых опухолей // Доклады академии наук. — 2006. — Т. 411, № 4. — С. 562–566.
18. Сленков В.А., Суховольский В.Г., Хлебопрос Р.Г. Моделирование роста раковых опухолей: популяционный подход / Препринт 011003 Международного центра исследования экстремальных состояний КНЦ СО РАН. — Красноярск, 2003.
19. Thompson H., Zhu Z., Jiang W. Dietary Energy Restriction in Breast Cancer Prevention // *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia.* — 2003. — Vol. 8, N 1. — P. 133–142.
20. New Fat-Cancer Study Underscores an Important Evolution (Not a Revolution) in Scientific Thinking. [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.aicr.org/site/Page-Server>.
21. Gorman C. How to starve a tumor // *Time.* — 1995. — Vol. 145, N 1. — P. 60.
22. Неговорова В.А. Влияние кормового режима на рост опухолей у экспериментальных животных // Тез. докл. науч. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых физиков НКФФ-XXXV (2006) / КрасГУ. — Красноярск, 2006. — 76 с.
23. Управление популяционной динамикой раковых клеток в организме / Инжеваткин Е.В. и др. // Тр. VII междунар. конф. «Идентификация систем и задачи управления», Москва 28–31 января 2008 / ИПУ РАН. М., 2008. — С. 644–668. ISBN 978-5-91450-002-0.
24. Gonadectomy impairs lymphocyte proliferation and macrophage function in male and female rats. Correlation with key enzyme activities of glucose and glutamine metabolism / R.B. De Azevedo, L.F. Rosa, Z.G. Lacava, R. Curi // *Cell Biochem. Funct.* — 1997. — Vol. 15, N 4. — P. 293–298.
25. Савченко А.А., Смирнова С.В., Пыцкий В.И. Метаболические особенности лимфоцитов крови у больных истинной аллергией и псевдоаллергией // *Аллергология и иммунология.* — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 180–187.
26. Смирнова С.В., Савченко А.А., Манчук В.Т. Клинико-иммунологические проявления и нарушение метаболизма внутриклеточных ферментов лимфоцитов у больных хроническим лимфолейкозом // *Сибирский онкологический журнал.* — 2007. — № 2 (22). — С. 15–21.

Статья представлена к публикации членом редколлегии В.Н. Новосельцевым.

<sup>(1)</sup> Инжеваткин Евгений Владимирович — канд. биол. наук, доцент, ☎ (3912) 49-57-39, e-mail: inscience@mail.ru,

<sup>(1)</sup> Неговорова Вера Александровна — аспирантка, ☎ (3912) 49-01-36, e-mail: negovorova@mail.ru,

<sup>(1)</sup> Савченко Андрей Анатольевич — д-р мед. наук, зав. кафедрой, ☎ (3912) 44-67-40, e-mail: aasavchenko@yandex.ru,

<sup>(2)</sup> Сленков Владимир Анатольевич — науч. сотрудник, ☎ (383) 330-75-31, e-mail: vslepkov@mail.ru,

<sup>(1)</sup> Слепов Евгений Владимирович — аспирант, ☎ (3912) 98-31-69, e-mail: slepov@pochta.ru,

<sup>(3)</sup> Суховольский Владислав Григорьевич — д-р биол. наук, гл. науч. сотрудник, ☎ (3912) 21-74-72, e-mail: soukhovolsky@nm.ru,

<sup>(4)</sup> Хлебопрос Рем Григорьевич — д-р физ.-мат. наук, гл. науч. сотрудник, ☎ (3912) 49-57-39, e-mail: olikru@yandex.ru

<sup>(1)</sup> Сибирский федеральный университет, Институт фундаментальной биологии и биотехнологии, г. Красноярск;

<sup>(2)</sup> Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, г. Новосибирск;

<sup>(3)</sup> Красноярский научный центр СО РАН;

<sup>(4)</sup> Институт биофизики КНЦ СО РАН, г. Красноярск.