

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В.ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Кузнецов Максим Борисович

Математическое моделирование роста опухоли
под влиянием антиангиогенной терапии
и радиотерапии

Специальность 03.01.09 —

«Математическая биология, биоинформатика»

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Москва — 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Физическом институте им. П. Н. Лебедева Российской академии наук

Научный руководитель: кандидат физико-математических наук

Колобов Андрей Владимирович

Официальные оппоненты: **Ризниченко Галина Юрьевна,**

доктор физико-математических наук, профессор, зав. сектором информатики и биофизики сложных систем, профессор кафедры биофизики биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Бочаров Геннадий Алексеевич,

доктор физико-математических наук, доцент/с.н.с., ведущий научный сотрудник ИВМ РАН, профессор кафедры вычислительных технологий и моделирования факультета ВМК МГУ имени М.В. Ломоносова

Корякин Сергей Николаевич,

кандидат биологических наук, зав. лабораторией радиационной биофизики МРНЦ им. А.Ф. Цыба

Защита состоится 18 марта 2021 г. в 14 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета МГУ.03.02 Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова по адресу: 119234, Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 12., биологический факультет, ауд. М1.

E-mail: maristra@yandex.ru

Диссертация находится на хранении в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27). Со сведениями о регистрации участия в защите в удаленном интерактивном режиме и с диссертацией в электронном виде можно ознакомиться, перейдя на страницу диссертационного совета по ссылкам:

https://istina.msu.ru/dissertation_councils/councils/32241428/

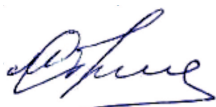
<https://www.msu.ru/science/dis-sov-msu.html>

Автореферат разослан _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор биологических наук



Страховская Марина Глебовна

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Использование математических методов в настоящее время стало необходимостью в онкологии. Идентификация опухолевых клеток, разработка наномедицинских систем, подстройка параметров радиотерапии в режиме реального времени — это лишь несколько примеров задач, в решении которых использование компьютерных симуляций уже приносит значительную пользу. Отдельным математическим подходом является моделирование роста и терапии опухоли, при котором она и ее микроокружение рассматриваются как единая сложная система. Основными целями такого математического моделирования являются объяснение и прогнозирование различных явлений, возникающих при росте и терапии опухолей. Одним из значимых прикладных направлений исследования при этом является поиск возможностей оптимизации терапевтических протоколов. Разумеется, математическое моделирование ни в коем случае не может заменить клинические исследования, но с его помощью возможно выявление ключевых особенностей, влияющих на эффективность конкретных типов терапии и их комбинаций. Это может помочь существенно сузить круг потенциально эффективных схем лечения, требующих экспериментальной и клинической проверки.

Ключевой проблемой при построении математических моделей роста и терапии опухоли является потребность объективно охватить все детали, необходимые для воспроизведения рассматриваемых процессов, при этом избегая излишнего усложнения модели. Разработка все более детальных моделей является непродуктивным подходом, так как для них не имеется практической возможности надежно оценить все значения используемых параметров, особенно принимая во внимание гетерогенность биологических объектов, их вариабельность и значительную чувствительность к условиям содержания. Для того, чтобы обеспечить возможность выдвижения с помощью моделирования новых гипотез на качественном уровне, гораздо важнее добиться качественного согласия между моделью и реальным объектом. Для этой цели лучше подходят не перегруженные деталями модели, которые поддаются анализу и способны дать исследователям представление о базовых физических и биологических принципах. Разумеется, недостаточно подробный учет важных особенностей изучаемых систем также не сможет привести к значимым результатам. Таким образом, существует деликатный баланс между детальностью

модели и ее надежностью, при котором модель может иметь прогностическую способность.

Особый интерес при модельных исследованиях представляют недавно введенные в клиническую практику и поэтому сравнительно слабо изученные виды противоопухолевой терапии. Примером является антиангиогенная терапия (ААТ), действие которой направлено на прекращение ангиогенеза, т.е., формирования новых кровеносных сосудов, питающих опухоль. Клинические испытания показывают, что эффективность ААТ в режиме монотерапии существенно падает с увеличением степени злокачественности заболевания. Другая интересная особенность ААТ, обнаруженная экспериментально, заключается в том, что она может приводить к значительному повышению уровня кислорода внутри опухоли в первые несколько дней проведения терапии. Данные явления ранее не были воспроизведены в математических моделях, что говорит о недостаточно подробном учете ключевых особенностей роста опухоли с учетом ангиогенеза в существующих моделях и компрометирует их дальнейшую применимость. При этом при моделировании ангиогенеза наиболее популярным подходом является детальное описание динамики капилляров с использованием дискретных методов. Соответствующие модели содержат большое количество параметров, многие из которых невозможно оценить, а их вычислительная сложность не позволяет провести даже симуляцию целого курса терапии опухоли реалистичного размера, что сводит на нет их реальную прогностическую способность. Таким образом, существует необходимость создания физиологически обоснованной математической модели роста опухоли с учетом ангиогенеза и ААТ, оптимальной по сложности и использующей параметры, значения которой поддаются оценке, чему и посвящена данная диссертационная работа.

Математическая модель такого типа, в частности, позволит проводить систематические исследования с целью выявления критериев, которые определяют эффективность комбинированных терапий с использованием ААТ. В частности, значительный интерес в настоящее время проявляется к исследованию комбинации радиотерапии с ААТ. Уровень кислорода, на который, как было отмечено выше, влияет проведение ААТ, определяет эффективность радиотерапии, однако из-за временного характера явления облегчения внутриопухолевой гипоксии его проявление не гарантирует, что добавление ААТ

повысит общую эффективность целого курса фракционированной радиотерапии, длительность которого, как правило, составляет около шести недель.

Целью данной работы являлась разработка физиологически обоснованной математической модели роста и терапии солидной опухоли в ткани и исследование этой модели для выявления ключевых особенностей, определяющих противоопухолевую эффективность антиангиогенной терапии как в режиме монотерапии, так и в комбинации с фракционированной радиотерапией.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Разработать математическую модель роста солидной опухоли в ткани с учетом ангиогенеза: 1) позволяющую одновременно рассматривать два типа роста опухоли – диффузный, обусловленный собственной подвижностью клеток опухоли, и компактный, происходящий за счет конвективных потоков, возникающих вследствие деления клеток в плотной несжимаемой ткани; 2) учитывающую в явном виде процесс ограниченной диффузии веществ через поры капилляров, определяющий их приток в ткань, и влияние антиангиогенной терапии на него.
2. С помощью разработанной математической модели воспроизвести на качественном уровне зависимость реакции опухоли на антиангиогенную терапию от типа ее роста.
3. С помощью разработанной математической модели воспроизвести явление временного облегчения внутриопухолевой гипоксии, зачастую проявляющееся на практике в первые дни проведения антиангиогенной терапии, и выявить ключевые факторы, влияющие на динамику кислорода внутри опухоли.
4. Разработать математическую модель роста солидной опухоли в ткани с учетом комбинированной антиангиогенной терапии и фракционированной радиотерапии. Путем исследования разработанной модели выявить ключевые факторы, влияющие на эффективность комбинированной антиангиогенной терапии и фракционированной радиотерапии.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования является рост опухоли. Предметом исследования является его изменение под влиянием антиангиогенной терапии и радиотерапии.

Научная новизна. Разработанная физиологически обоснованная пространственно-распределенная непрерывная математическая модель роста солидной опухоли в ткани с учетом ангиогенеза и антиангиогенной терапии обладает рядом новых свойств. В частности, 1) предложенная модель учитывает два типа роста опухоли за счет включения гиперболических и параболических членов в дифференциальные уравнения, описывающие динамику опухолевых клеток – диффузный, обусловленный собственной подвижностью клеток опухоли, и компактный, происходящий за счет конвективных потоков, возникающих вследствие деления клеток в плотной несжимаемой ткани; 2) в модели в явном виде учитываются физиологические особенности притока глюкозы и кислорода из капилляров в ткань: приток глюкозы, как низкомолекулярного жиронерастворимого вещества, определяется процессом ограниченной диффузии через поры в стенках капилляров, а приток кислорода, как низкомолекулярного жирорастворимого вещества, переносимого в крови гемоглобином в эритроцитах и диффундирующего напрямую через капиллярную стенку, определяется более сложным математическим выражением, учитывающим уровень кровотока и степень диссоциации оксигемоглобина; 3) в модели в явном виде учитывается влияние антиангиогенной терапии на процесс ограниченной диффузии через поры капилляров с помощью использования уравнения Ренкина, описывающего гидродинамическое сопротивление, испытываемое молекулами с заданным гидродинамическим радиусом при диффузии через поры с заданным размером. Кроме того, в данной работе впервые предложено аналитическое выражение для оценки скорости роста компактной опухоли, эффект ангиогенеза в котором учитывается путем увеличения значения единственного параметра.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Разработана физиологически обоснованная математическая модель роста солидной опухоли в ткани с учетом ангиогенеза и антиангиогенной терапии. Получены аналитические формулы для скоростей роста компактных и диффузных опухолей, эффект ангиогенеза в которых учитывается на качественном уровне путем увеличения

значения единственного параметра. Его вариация показывает, что антиангиогенная терапия может обеспечить уменьшение скорости роста компактных опухолей в несколько раз, но уменьшение скорости роста для диффузных опухолей должно быть лишь незначительным, что хорошо согласуется с клиническими данными. На основании численного моделирования динамики опухолей со смешанным типом роста, проведенным при вариации значения параметра собственной подвижности опухолевых клеток, выдвинуто предположение о том, что максимально возможный ангиогенный эффект с точки зрения снижения скорости опухоли для высокоинвазивных опухолей должен составлять около 10-15%.

2. На основании численного исследования математической модели роста солидной опухоли и антиангиогенной монотерапии выдвинуто предположение о том, что кратковременное повышение уровня кислорода внутри опухоли, зачастую происходящее в первые дни проведения антиангиогенной терапии, может являться следствием падения скорости потребления кислорода опухолью из-за снижения уровня ее пролиферации, вызванного уменьшением притока питательных веществ. Данный эффект проявляется в модели в широком диапазоне физиологически обоснованных параметров.
3. На основании результатов численных симуляций математической модели комбинированной антиангиогенной терапии и фракционированной радиотерапии выдвинуто предположение о том, что результат добавления антиангиогенной терапии к фракционированной радиотерапии должен зависеть от радиочувствительности опухоли: использование антиангиогенной терапии может повысить общую эффективность лечения при ее низких значениях; однако может снизить терапевтический эффект при высокой радиочувствительности опухолевых клеток.

Научная и практическая значимость работы. Разработанная математическая модель роста солидной опухоли в ткани использует новый подход в математическом моделировании в онкологии, позволяя рассматривать два типа роста васкуляризованной опухоли в ткани – диффузный и компактный – а также их комбинацию, что, как было показано в данной

работе, является критически важным для оценки влияния антиангиогенной терапии на скорость роста опухоли, а также должно быть значимым для оценки эффективности других типов противоопухолевой терапии. В модели предложены новые физиологически обоснованные подходы для определения притока кислорода из капилляров в ткань, и для оценки влияния антиангиогенной терапии на процесс ограниченной диффузии жиронерастворимых веществ через поры капилляров, что позволило выдвинуть новое предположение о причине явления временного облегчения внутриопухолевой гипоксии, зачастую проявляющееся на практике в первые дни проведения антиангиогенной терапии. В данной работе с помощью математического моделирования выдвинуты два предположения, которые, в случае их экспериментального подтверждения, позволят выявлять на практике группы пациентов, для которых добавление антиангиогенной терапии к фракционированной радиотерапии будет иметь значительный положительный или отрицательный эффект. Дальнейшее развитие рассматриваемой модели может состоять в её использовании для теоретических исследований по оптимизации фракционированной радиотерапии в комбинации с антиангиогенной терапией, целью которых будет являться поиск наиболее оптимального распределения доз облучения в зависимости от опухоль-специфичных и пациент-специфичных параметров с целью повышения эффективности такого комбинированного лечения.

Методология и методы исследования. Работа проведена в рамках методов математического моделирования.

Апробация работы. Основные результаты работы были доложены и обсуждены на следующих конференциях:

1. Mathematical modelling in biomedicine (Москва, Россия, 30 сентября – 4 октября 2019 г.);
2. VI Съезд биофизиков России (Сочи, Россия, 16-21 сентября 2019 г.);
3. Математика, компьютер, образование (Пушино, Россия, 28 января – 2 февраля 2019 г.);
4. 11th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (Лиссабон, Португалия, 23-28 июля 2018 г.);
5. 17th International Symposium on Mathematical and Computational Biology (Москва, Россия, 30 октября – 3 ноября 2017 г.);

6. Математика, компьютер, образование (Пушино, Россия, 23-28 января 2017 г.);
7. 10th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (Ноттингем, Англия, 11-15 июля 2016 г.);
8. Математика, компьютер, образование (Дубна, Россия, 25-30 января 2016 г.);
9. V Съезд биофизиков России (Ростов-на-Дону, Россия, 4-10 октября 2015 г.);
10. Математика, компьютер, образование (Пушино, Россия, 26-31 января 2015 г.);

Личный вклад. Все представленные в диссертации результаты получены лично автором. В постановке задач, обсуждении результатов и подготовке к печати рукописей научных публикаций принимали участие соавторы: научный руководитель А. В. Колобов и – в двух публикациях – В. В. Губернов. Соавторы одной из работ, С. С. Симаков и Н. О. Городнова, занимались разработкой и исследованием отдельной модели стационарного кровотока в микроциркуляторной сети.

Публикации. По материалам работы опубликовано 13 рецензированных статей в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus и RSCI.

Содержание работы

Во **введении** обосновывается актуальность исследований, формулируется цель, ставятся задачи диссертационной работы, излагается научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Первая глава посвящена обзору литературы по теме роста злокачественных опухолей и его моделирования, при этом особое внимание уделено процессу опухолевого ангиогенеза, т.е., формирования новых кровеносных сосудов, питающих опухоль, и антиангиогенной терапии (ААТ), направленной на остановку этого процесса. Первый раздел содержит известную информацию о злокачественных опухолях и противоопухолевой ААТ. В первом подразделе перечислены ключевые признаки злокачественных опухолей; во втором подразделе обсуждаются особенности роста доброкачественных и злокачественных опухолей; в третьем подразделе приведены основные сведения

об одном из ключевых признаков злокачественных опухолей – процессе опухолевого ангиогенеза; в четвертом подразделе обсуждается противоопухолевая ААТ. Особенное внимание уделено тому факту, что эффективность ААТ уменьшается с озлокачиванием опухоли в связи со сменой типа ее роста с компактного на все более инвазивный. Последний подраздел посвящен описанию явления временного облегчения внутриопухолевой гипоксии, которое часто имеет место на протяжении первых нескольких дней ААТ. Это явление представляет значительный интерес, поскольку создает основу для оптимизации комбинированных радиотерапии (РТ) и ААТ в связи с тем, что кислород является важнейшим радиосенсибилизатором.

Во втором разделе представлен обзор литературы по теме математического моделирования роста аваскулярных и васкуляризованных опухолей. В первом подразделе обсуждается актуальное состояние моделирования в онкологии, основные цели математического моделирования роста и терапии опухолей, а также ключевые проблемы, сопряженные с проведением исследований такого рода. Во втором подразделе рассматриваются феноменологические кривые роста опухоли, предложенные разными исследователями в период с 30-х по 60-е годы прошлого века. Они являются самыми простыми моделями роста опухоли, выраженные обыкновенными дифференциальными уравнениями, целью которых является приближенное описание изменения экспериментально измеренных объемов опухолей. В третьем подразделе обсуждаются пространственно-распределенные модели аваскулярных опухолей, развитие которых началось в 70-е годы в связи с началом использования многоклеточных опухолевых сфероидов в качестве экспериментальных объектов для изучения опухолей. Подробно обсуждаются модели роста сфероидов, в которых отсутствует явный учет движения опухолевых клеток, и реакционно-диффузионные модели роста инвазивных опухолей в ткани, активное применение которых началось в 90-е и 00-е годы. Четвертый подраздел посвящен обзору моделей, сосредоточенных на учете механических взаимодействий между клетками опухоли и другими фазами ткани, развитие которых произошло примерно в то же время. В пятом подразделе обсуждаются дискретные модели роста опухоли, ставшие популярными уже в этом веке. В последнем подразделе обсуждаются различные подходы в области моделиро-

вания опухолевого роста с учетом ангиогенеза и ААТ, что также получило развитие уже в этом веке.

Вторая глава посвящена исследованию реакции солидной васкуляризованной опухоли на ААТ в зависимости от типа ее роста.

В разделе 2.1 представлена пространственно-непрерывная модель роста моноклональной васкуляризованной опухоли в ткани. Отличительной характеристикой модели является одновременный учет как собственной подвижности злокачественных клеток, так и конвективного движения, возникающего вследствие их пролиферации. Это позволяет рассматривать два типа роста опухоли – инвазивный и компактный, а также их комбинацию. В рассматриваемой модели четыре переменные, которые являются функциями пространственной и временной координат: плотность опухолевых клеток $n(x,t)$, доля некротической ткани $m(x,t)$, концентрация глюкозы $g(x,t)$ и плотность поверхности капилляров $c(x,t)$. Блок-схема взаимодействий между переменными показана на Рис. 1. Динамикой модельных переменных управляет следующая система уравнений:

$$\begin{aligned}
 \text{клетки опухоли: } \frac{\partial n}{\partial t} &= \overbrace{B[1 - \sigma(g)]n}^{\text{пролиферация}} \overbrace{-M\sigma(g)n}^{\text{гибель}} + \overbrace{D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}}^{\text{миграция}} \overbrace{-\frac{\partial(In)}{\partial x}}^{\text{конвекция}}; \\
 \text{некротическая ткань: } \frac{\partial m}{\partial t} &= \overbrace{M\sigma(g)n}^{\text{гибель клеток}} \overbrace{-\frac{\partial(Im)}{\partial x}}^{\text{конвекция}}; \\
 \text{глюкоза: } \frac{\partial g}{\partial t} &= \overbrace{P[1 - g]c}^{\text{приток}} \overbrace{-Q[1 - \sigma(g)]n}^{\text{потребление}} + \overbrace{D_g \frac{\partial^2 g}{\partial x^2}}^{\text{диффузия}}; \\
 \text{капилляры: } \frac{\partial c}{\partial t} &= \overbrace{-l[n + m]c}^{\text{разрушение}};
 \end{aligned} \tag{1}$$

$$\begin{aligned}
 \text{где } \sigma(g) &= \frac{1}{2}[1 - \tanh(\epsilon\{g - g_{cr}\})]; \\
 \frac{\partial I}{\partial x} &= B[1 - \sigma(g)]n + D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}.
 \end{aligned}$$

При аналитическом и численном решении живая часть опухоли рассматривается как плоский фронт, который сдвигается к правой границе, представляющей собой нормальную ткань с $n = 0, m = 0, g = 1, c = 1$, и оставляет за собой некротическую зону с $n = 0, c = 0$.

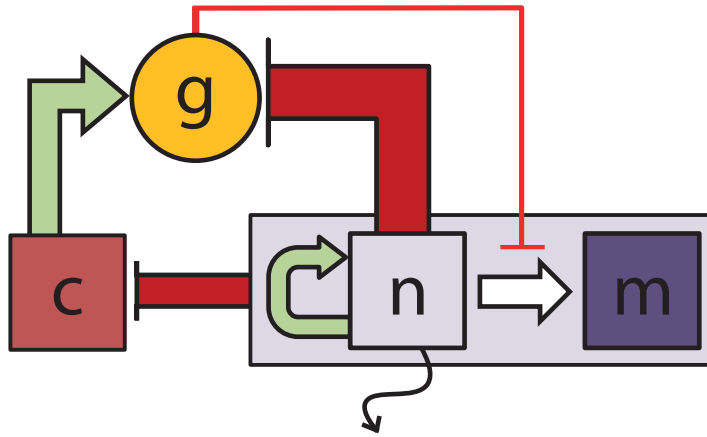


Рис. 1 — Блок-схема модели роста опухоли, определяемой системой уравнений (1), где n — опухолевые клетки, m — некротическая ткань, g — глюкоза, c — капилляры. Зеленые стрелки указывают на стимулирующие отношения, красные стрелки указывают на ингибирующие отношения, белая стрелка указывает на переход между переменными, черная стрелка указывает на подвижность опухолевых клеток.

Общий эффект ангиогенеза в этой модели учитывается на качественном уровне путем увеличения значения единственного параметра P . Это качественно соответствует обеим составляющим ангиогенного эффекта, которые вызываются секретируемыми опухолевыми клетками проангиогенными факторами и влияют на приток глюкозы из капилляров к опухоли: увеличению плотности капилляров и увеличению проницаемости сосудов. При этом модельное допущение заключается в равномерном проявлении обоих указанных эффектов. Значение параметра P варьируется в сторону увеличения вплоть до значения, на порядок превышающего базовое. Поскольку ААТ приводит к нормализации структуры капилляров и дальнейшей нормализации их плотности, ее действие отражается в модели уменьшением значения P до значения, которое соответствует нормальной ткани.

В разделе 2.2 представлены результаты анализа системы уравнений (1) и их численного моделирования. В подразделе 2.2.1 получено аналитическое выражение для скорости роста компактной опухоли, для которой подвижность клеток $D_n = 0$, что позволяет оценить влияние ААТ на нее. С этой целью рассматриваются решения уравнений (1), имеющие форму волны, движущейся с постоянной формой и скоростью V . Рассматриваются следующие ограничения:

- $\epsilon \rightarrow \infty$, т.е., все опухолевые клетки в данном положении в пространстве в данный момент либо делятся, либо умирают;
- $M \rightarrow \infty$, т.е., клетки опухоли умирают мгновенно;
- $l \rightarrow \infty$, т.е., внутри опухоли нет капилляров.

Эти ограничения приводят к следующей системе:

$$\begin{aligned}
\text{клетки опухоли:} & \quad \begin{cases} n = 0 & \text{если } g \leq g_{cr}, \\ Vn' - (In)' + Bn = 0 & \text{если } g > g_{cr}; \end{cases} \\
\text{некротическая ткань:} & \quad m = \begin{cases} 1 & \text{если } g \leq g_{cr}, \\ 0 & \text{если } g > g_{cr}; \end{cases} \\
\text{глюкоза:} & \quad D_g g'' + Vg' + Pc[1 - g] - Qn = 0; \\
\text{капилляры:} & \quad c = \begin{cases} 1 & \text{если } n + m = 0, \\ 0 & \text{если } n + m > 0; \end{cases}
\end{aligned} \tag{2}$$

$$\text{где } I(z) = \int_{-\infty}^z Bn(r)dr; \quad V = \lim_{z \rightarrow +\infty} I(z),$$

где штрихами обозначено дифференцирование по движущейся координате $z = x - Vt$.

В качестве формы распределения опухолевых клеток в искомом решении рассматривается предельный случай кусочной функции, которая может быть равна только 0 и 1 – так же, как и функции распределения некротической ткани и капилляров. Таким образом, искомое решение имеет вид, изображенный на рис. 2. Это решение можно разделить на три области: 1) некротическое ядро, 2) пролиферирующий слой пока неизвестной ширины L , в котором $n = 1$ и $g > g_{cr}$, и 3) нормальная ткань. Выражение для скорости роста опухоли при этом упрощено до

$$V = I(0) = BL.$$

Нахождение функции распределения глюкозы позволяет получить точное неявное выражение для L , а его разложение по малому параметру – следующую формулу для примерной скорости роста опухоли:

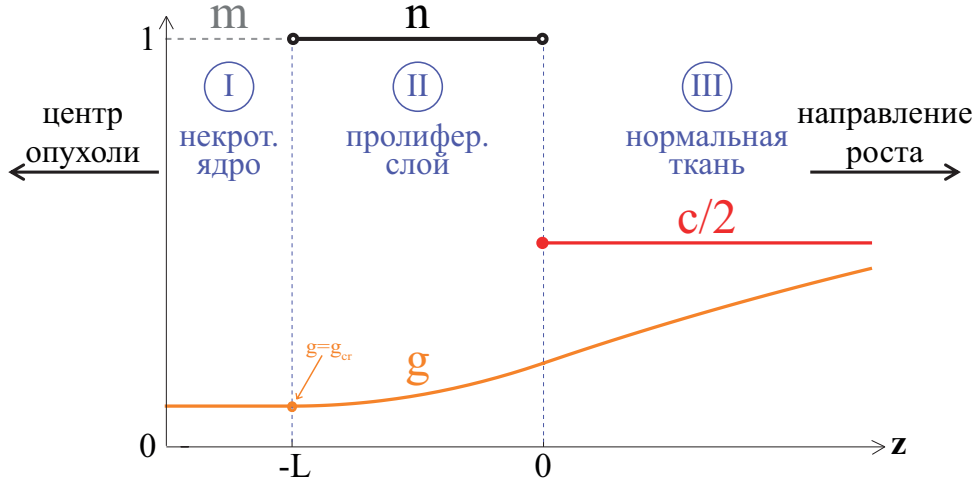


Рис. 2 — Форма решения уравнений (1), которое ищется аналитически.

$$\tilde{V} = B\tilde{L} = B\sqrt{D_g} \left\{ \sqrt{\frac{1}{P} + 2\frac{1-g_{cr}}{Q}} - \sqrt{\frac{1}{P}} \right\}, \quad (3)$$

где B – скорость пролиферации клеток опухоли, D_g – коэффициент диффузии глюкозы в ткани, g_{cr} – критический уровень глюкозы, Q – скорость потребления глюкозы клетками опухоли. Эта формула при базовом наборе параметров дает значения, равные с точностью до трех десятичных знаков значениям, полученным численно из неявного выражения. Скорость роста опухоли составляет $V \approx 0,223$ мм/неделю при базовом наборе параметров. При на порядок большем значении параметра ангиогенеза P , $V \approx 0,437$ мм/неделю, что означает почти двукратное увеличение скорости роста опухоли. Стоит отметить, что выражение (3) ограничено сверху при $P \rightarrow \infty$:

$$\tilde{V}_{lim} = B\sqrt{\frac{2D_g}{Q}(1-g_{cr})},$$

что равно $\approx 0,651$ мм/неделю при базовом наборе параметров. Однако оценки с физиологически обоснованными значениями параметров показывают, что достижение более чем $\approx 80\%$ от этого предельного значения скорости маловероятно для реальных опухолей.

В итоге, аналитические оценки, проведенные для компактно растущих опухолей позволяют предположить, что ААТ может обеспечить снижение скорости их роста в несколько раз. Следует отметить, что в модели не учитывается отток некротической ткани, при этом его включение должно усилить этот

результат, более того, в этом случае ААТ может привести к полной остановке роста опухоли, а также к ее поджиманию, что наблюдается в экспериментах. Далее представлены результаты численного моделирования, демонстрирующие хорошее соответствие с аналитическими оценками.

В подразделе 2.2.2 получена аналитическая оценка скорости роста солидной опухоли с ненулевой подвижностью клеток D_n в пренебрежении конвективным движением тканевых элементов, выраженном в уравнениях (1) гиперболическими членами. Оценка проведена путем сведения двух систем линеаризованных дифференциальных уравнений, иллюстрирующих асимптотическое поведение решений системы на бесконечно удаленных границах, к задачам на собственные значения. Такая процедура показывает, что для физически обоснованных решений достаточным является следующее ограничение скорости роста опухоли:

$$V \geq V_{min} \approx 2\sqrt{BD_n}. \quad (4)$$

Численное моделирование с начальными условиями, которые соответствуют нормальной ткани с небольшой колонией опухолевых клеток, расположенной вблизи левой границы, демонстрируют, что они эволюционируют в волновые фронты, движущиеся со скоростями, очень близкими к $2\sqrt{BD_n}$. Наиболее важно то, что параметр P не присутствует в формуле (4), что подразумевает то, что ангиогенез совершенно не должен влиять на скорость роста рассматриваемой инвазивной опухоли. Однако при этом число ее клеток заметно растет с увеличением P , что заставляет предположить, что одновременный учет конвективной составляющей роста опухоли должен, тем не менее, приводить к ненулевому влиянию ААТ на скорость роста инвазивной опухоли.

В подразделе 2.2.3 с помощью компьютерных симуляций получены оценки влияния ААТ на опухоли со смешанным типом роста. Численное моделирование позволяет предположить, что максимально возможный ангиогенный эффект с точки зрения снижения скорости опухоли для высокоинвазивных опухолей должен составлять около 10-15%. Выполненные численные симуляции подчеркивают неаддитивный характер двух типов роста опухоли. А именно, добавление достаточно малой подвижности к первоначально иммобилизованным опухолевым клеткам приводит к заметно меньшему увеличению

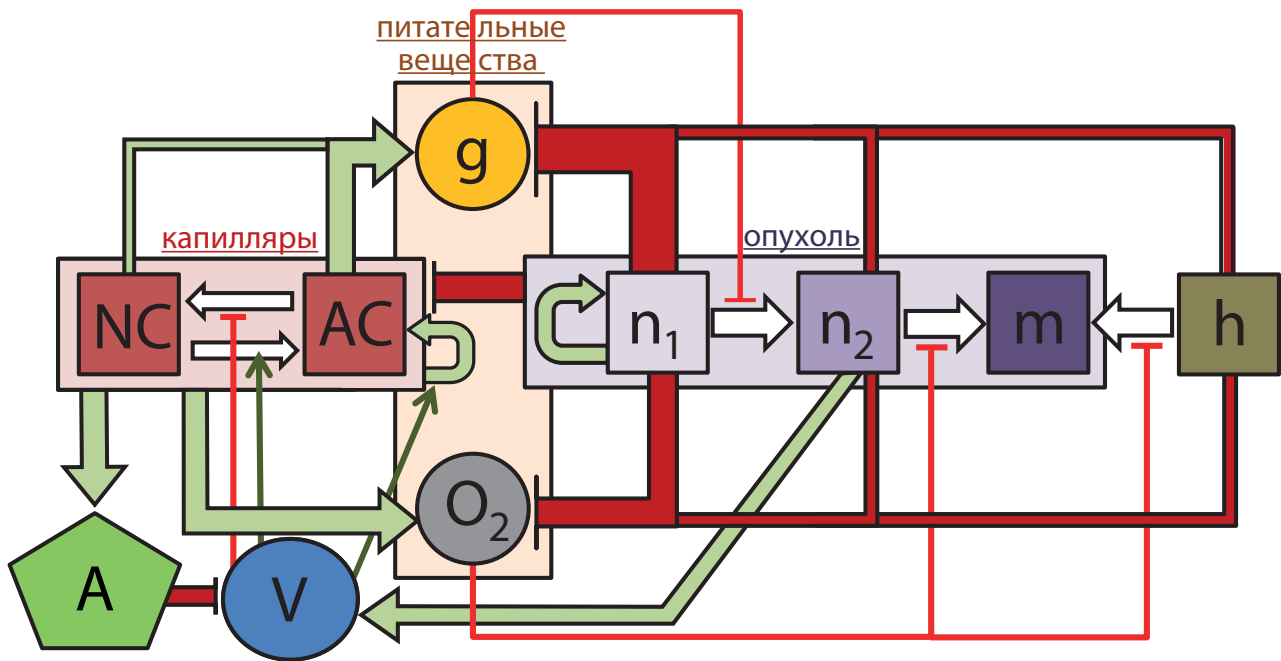
скорости роста опухоли, чем можно ожидать из аналитических оценок скорости роста соответствующей инвазивной опухоли. Интересно, что математическое моделирование позволяет предположить, что малоинвазивная опухоль может расти даже медленнее, чем такая же опухоль с иммобилизованными клетками. Напротив, при достаточно высокой подвижности клеток два типа роста опухоли производят синергетический эффект.

В разделе 2.3 приведено краткое обсуждение результатов главы. Важно отметить, что игнорирование конвективного движения привело бы к неверному выводу о безразличии скорости роста опухоли к ангиогенезу и для малоинвазивных опухолей, поскольку на этот вывод не влияет конкретное значение подвижности опухолевых клеток. Таким образом, представленное исследование подчеркивает ограничения классических реакционно-диффузионных моделей роста опухоли для исследования лечения онкологических заболеваний. Следует отметить, что учет конвективной составляющей роста опухоли также должен иметь решающее значение для моделирования других видов терапии. В частности, уменьшение количества делящихся опухолевых клеток, вызванное химиотерапией или радиотерапией, должно приводить к недооценке снижения скорости роста опухоли в моделях типа реакция-диффузия.

Третья глава посвящена исследованию явления временного облегчения внутриопухолевой гипоксии в первые дни ААТ.

В разделе 3.1 представлена математическая модель роста злокачественной васкуляризованной опухоли в ткани, учитывающая ключевые особенности ее метаболизма и притока в ткань основных питательных веществ: кислорода и глюкозы. Модель разработана для исследования причин явления временного облегчения внутриопухолевой гипоксии в первые дни ААТ, при этом в ней игнорируется изменение кровотока в отдельных капиллярах в результате ААТ, что на данный момент принимается в литературе в качестве основной причины этого явления. Рассматриваемая модель представляет собой значительно усложненную версию модели, рассмотренной в предыдущей главе. На Рис. 3 показана схема основных взаимодействий между переменными модели.

Опухоль состоит из моноклональной гетерогенной популяции, которая включает в себя делящиеся клетки с нормализованной плотностью n_1 и покоящиеся, т.е., не движущиеся по клеточному циклу, клетки с плотностью n_2 .



Опухоль:

- n_1 – делящиеся клетки
- n_2 – покоящиеся клетки
- m – некротическая ткань

Нормальная ткань:

- h – нормальные клетки

Капилляры:

- NC – нормальные
- AC – аномальные

Питательные вещества:

- G – глюкоза
- O_2 – кислород

Антиангиогенная терапия:

- A – бевацизумаб
- V – VEGF

Рис. 3 — Схема модели роста опухоли, рассматриваемой в третьей главе. Зеленые стрелки указывают на стимулирующие отношения, красные – на ингибирующие отношения, белые – на переход между переменными.

Переход клеток из пролиферирующего состояния в состояние покоя зависит от локальной концентрации глюкозы g как незаменимого субстрата для биосинтеза. Нормальные клетки h и покоящиеся опухолевые клетки могут погибнуть, превратившись в некротическую ткань, доля которой обозначена как m . Критическим фактором для выживания клеток является локальная концентрация кислорода O_2 , так как опухолевые клетки способны получать энергию путем окисления различных веществ, кроме глюкозы, и более того, могут разрушать свои собственные органеллы через процесс аутофагии и использовать их в качестве источника энергии с помощью окислительного фосфорилирования. Динамика опухоли и нормальных клеток описывается следующими уравнениями:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial n_1}{\partial t} &= \overbrace{Bn_1}^{\text{деление}} - \overbrace{P_1(g)n_1}^{\text{переход}} - \overbrace{\nabla(In_1)}^{\text{конвекция}}, \\
\frac{\partial n_2}{\partial t} &= \overbrace{P_1(g)n_1}^{\text{переход}} - \overbrace{d_n(O_2)n_2}^{\text{гибель}} + \overbrace{D_n\Delta n_2}^{\text{миграция}} - \overbrace{\nabla(In_2)}^{\text{конвекция}}, \\
\frac{\partial h}{\partial t} &= \overbrace{-d_h(O_2)h}^{\text{гибель}} - \overbrace{\nabla(Ih)}^{\text{конвекция}}, \\
\frac{\partial m}{\partial t} &= \overbrace{d_n(O_2)n_2 + d_h(O_2)h}^{\text{гибель клеток}} - \overbrace{\nabla(Im)}^{\text{конвекция}},
\end{aligned}$$

где $P_1(g) = k_1 \exp(-k_2 g)$, $d_i(O_2) = d_i^{max} \exp(-k_i^d O_2)$, $i = n, h$
 $n_1 + n_2 + m + h = 1$, $\nabla I = Bn_1 + D_n \Delta n_2$.

В модель включены две переменные, используемые для описания микроциркуляторной сети, а именно ее нормальной и аномальной части, NC и AC . Действие на капилляры фактора роста эндотелия сосудов VEGF, описываемого переменной V , приводит к образованию новых аномальных капилляров, прорастающих на микрососудах обоих типов, а также к “денормализации” капилляров, выражающейся в переходе из NC в AC , что отражает увеличение их проницаемости. Динамика микроциркуляторной сети описывается следующими уравнениями:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial NC}{\partial t} &= \overbrace{-l(n_1 + n_2 + m)NC}^{\text{разрушение}} + \overbrace{\frac{v_{nor} V^*}{V + V^*} AC}^{\text{нормализация}} - \overbrace{\frac{v_{den} V}{V + V^*} NC}^{\text{денормализация}} \\
&\quad \underbrace{\hspace{10em}}_{\text{нормализация плотности}} \quad \underbrace{\hspace{10em}}_{\text{конвекция}}, \\
&= \overbrace{-\mu(NC + AC - 1)NC \cdot \Theta(NC + AC - 1)}^{\text{нормализация плотности}} - \overbrace{\nabla(\gamma I \cdot NC)}^{\text{конвекция}},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial AC}{\partial t} &= \overbrace{\frac{RV}{V + V^*} [NC + AC] [1 - \frac{NC + AC}{C_{max}}]}^{\text{ангиогенез}} \\
&\quad \underbrace{\hspace{10em}}_{\text{разрушение}} \quad \underbrace{\hspace{10em}}_{\text{нормализация}} \quad \underbrace{\hspace{10em}}_{\text{денормализация}} \\
&= \overbrace{-l(n_1 + n_2 + m)AC}^{\text{разрушение}} - \overbrace{\frac{v_{nor} V^*}{V + V^*} AC}^{\text{нормализация}} + \overbrace{\frac{v_{den} V}{V + V^*} NC}^{\text{денормализация}} \\
&\quad \underbrace{\hspace{10em}}_{\text{нормализация плотности}} \quad \underbrace{\hspace{10em}}_{\text{конвекция}}, \\
&= \overbrace{-\mu(NC + AC - 1)AC \cdot \Theta(NC + AC - 1)}^{\text{нормализация плотности}} - \overbrace{\nabla(\gamma I \cdot AC)}^{\text{конвекция}}.
\end{aligned}$$

В модели рассматривается действие и динамика первого клинически одобренного антиангиогенного препарата бевацизумаба A . Он вводится внутривенно, что отражается в обыкновенном дифференциальном уравнении для его концентрации в крови, состоящем из члена введения, благодаря которому концентрация бевацизумаба в крови резко увеличивается в момент его инъекции, и члена его выведения из крови. Уравнения для VEGF и антиангиогенного препарата выглядят следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial t} &= \underbrace{pn_2}_{\text{секреция}} \underbrace{-\omega V(NC + AC)}_{\text{интернализация}} \underbrace{-[P_{V,NC}NC + P_{V,AC}AC]V}_{\text{отток}} \\ &\quad \underbrace{-d_V V}_{\text{деградация}} \underbrace{-(k_A A_n)AV}_{\text{нейтрализация}} \underbrace{+ D_V \Delta V}_{\text{диффузия}}, \\ \frac{\partial A}{\partial t} &= \underbrace{[P_{A,NC}NC + P_{A,AC}AC](A_{bl} - A)}_{\text{приток}} \underbrace{-(k_A V_n)AV}_{\text{связывание}} \underbrace{+ D_A \Delta A}_{\text{диффузия}}, \\ \frac{\partial A_{bl}}{\partial t} &= \underbrace{F_{iv}}_{\text{инъекция}} \underbrace{-d_A A_{bl}}_{\text{выведение}}. \end{aligned}$$

Модельная динамика обоих питательных веществ – глюкозы и кислорода – включает в себя одни и те же процессы: приток в ткань из капиллярной сети, потребление опухолью и нормальными клетками и диффузию внутри ткани. Однако динамика кислорода значительно отличается от динамики глюкозы ввиду особенностей его транспорта в крови, транскапиллярного транспорта и метаболизма злокачественных опухолей. Перенос глюкозы через стенку капилляров зависит от количества и размеров пор в них, поэтому проницаемость для него у аномальных капилляров больше, чем у нормальных. Влияние антиангиогенной терапии на его приток учитывается с помощью уравнения Ренкина, описывающего гидродинамическое сопротивление, испытываемое молекулами с заданным гидродинамическим радиусом при диффузии через поры с заданным размером. Кислород, как низкомолекулярное жирорастворимое вещество, проникает непосредственно через стенки капилляров, поэтому проницаемость для него (которая на четыре порядка больше, чем для глюкозы) считается равной для обоих типов капилляров в модели. Уровни кислорода в артериальной и венозной крови даже при нормальных условиях отличаются более чем в два раза, из чего следует, что его концентрацию в крови нельзя рассматривать как постоянную, а его приток

в ткань в первом приближении пропорционален потоку крови через опухолевую микроциркуляторную сеть, а не площади поверхности ее капилляров, как в случае с глюкозой. В связи с этим в модели используется функция зависимости кровотока от плотности поверхности микроциркуляторной сети, аппроксимированная по данным исследования отдельной модели капиллярной сети, проведенного нашими коллегами. В модели также учтен тот факт, что приток кислорода в ткань не является линейно пропорциональным разнице его концентраций в капиллярной крови и ткани, как в случае глюкозы, ввиду сложного механизма переноса кислорода в крови. Предположения о динамике питательных веществ обобщены в математической форме следующим образом:

$$\frac{\partial g}{\partial t} = \underbrace{[P_{g,NC}NC + P_{g,AC}AC]}_{\text{приток}}(g_{bl} - g) - \underbrace{[q_{g,n1}n_1 + q_{g,n2}n_2 + q_{g,h}h]}_{\text{потребление}} \frac{g}{g + g^*} + \underbrace{D_g \Delta g}_{\text{диффузия}},$$

$$\frac{\partial O_2}{\partial t} = \underbrace{Q_{O_2}^0 \cdot k_{ic}(NC + AC) \cdot k_{ex}(O_2)}_{\text{приток}} - \underbrace{[q_{O_2,n1}n_1 + \tilde{q}_{O_2,n2}(g)n_2 + q_{O_2,h}h]}_{\text{потребление}} \frac{O_2}{O_2 + O_2^*} + \underbrace{D_{O_2} \Delta O_2}_{\text{диффузия}},$$

$$\begin{aligned} \text{где } k_{ic}(NC + AC) &= 1.6(NC + AC)/(0.6 + NC + AC), \\ k_{ex}(O_2) &= S(O_2^{art}) - S(O_2), \quad S(O_2) = (O_2/\hat{O}_2)^n/[1 + (O_2/\hat{O}_2)^n], \\ \tilde{q}_{O_2,n2}(g) &= q_{O_2,n2}[\frac{g}{g + g^*} + \lambda \frac{g^*}{g + g^*}]. \end{aligned}$$

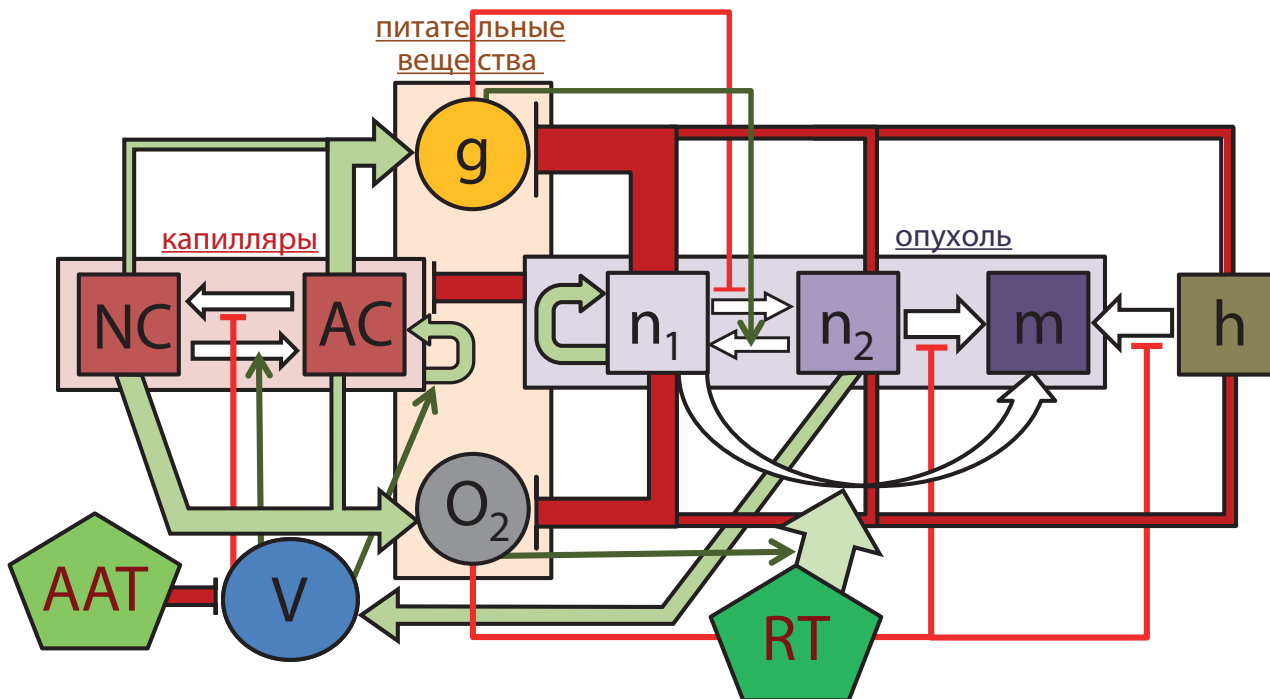
В разделе 3.2 представлены результаты численного моделирования при базовом наборе параметров системы и при вариации параметров, которые с первого взгляда могут быть ключевыми для динамики кислорода внутри опухоли во время ААТ. Результаты моделирования говорят в пользу гипотезы о том, что увеличение кровотока может быть не единственной причиной временного повышения уровня кислорода в опухоли во время ААТ и что оно может проявляться даже в отсутствие изменений в кровотоке и, следовательно, не изменяющемся притоке кислорода в опухоль, являясь следствием уменьшения общей скорости потребления кислорода опухолью из-за снижения уровня

пролиферации опухоли, вызванного нехваткой питательных веществ. Модельные симуляции показали, что временное облегчение внутриопухолевой гипоксии происходит в довольно широком диапазоне физиологически обоснованных значений параметров, и позволили указать основные факторы, определяющие динамику кислорода во время ААТ: отношение скоростей потребления кислорода пролиферирующими и покоящимися опухолевыми клетками при нормальных уровнях питательных веществ; скорость нормализации структуры капилляров и объем функциональных капилляров в микроокружении опухоли.

В разделе 3.3 приведено краткое обсуждение результатов главы.

Четвертая глава посвящена исследованию противоопухолевой эффективности комбинированных фракционированной радиотерапии (РТ) и ААТ. Интересным аспектом является то, что из-за временного характера облегчения внутриопухолевой гипоксии в первые дни ААТ проявление этого эффекта не гарантирует, что добавление ААТ к РТ повысит общую эффективность лечения. Более того, конечный результат и основная цель ААТ – это уменьшение притока питательных веществ к опухоли, что означает эскалацию гипоксии в долгосрочной перспективе. Поэтому неудивительно, что доклинические и клинические исследования демонстрируют неоднозначные результаты касательно эффективности такого комбинированного лечения. Однако, несмотря на их разнообразие, не проводилось систематического исследования с целью выявления общих критериев, которые помогли бы спрогнозировать результат добавления ААТ к РТ. Более того, найти решение этой проблемы на основе имеющихся экспериментальных исследований вряд ли возможно из-за отсутствия подробных данных *in vivo*. Эти обстоятельства говорят о потенциальной пользе теоретического исследования комбинированных РТ и ААТ методом математического моделирования.

В разделе 4.1 представлена математическая модель роста опухоли с учетом комбинированных РТ и ААТ, основанная на модели, представленной в предыдущей главе. Данная версия модели не пренебрегает увеличением кровотока в опухолевых микрососудах при нормализации их структуры. На Рис. 4 показана схема основных связей между переменными модели. РТ приводит к прямой мгновенной гибели части злокачественных клеток, при этом присутствие кислорода повышает ее эффективность.



Опухоль:

- n_1 – делящиеся клетки
- n_2 – покоящиеся клетки
- m – некротическая ткань

Нормальная ткань:

- h – нормальные клетки

Капилляры:

- NC – нормальные
- AC – аномальные
- V – VEGF

Питательные вещества:

- G – глюкоза
- O_2 – кислород

Терапия:

- AAT – антиангиогенная
- RT – радиотерапия

Рис. 4 — Схема модели, рассматриваемой в четвертой главе. Зеленые стрелки указывают на стимулирующие отношения, красные – на ингибирующие отношения, белые – на переход между переменными.

В данной версии модели присутствует переход опухолевых клеток из покоящегося состояния в пролиферирующее, происходящий при достаточном уровне глюкозы. Данный переход важен для рассмотрения длительной терапии и моделирования рецидива опухоли, возникающего после нее. Моделирование ААТ существенно упрощено и заключается в мгновенном обнулении концентрации VEGF. Такой подход используется для того, чтобы не слишком усложнять модель дополнительными уравнениями и параметрами ангиогенного препарата, изменение которых не влияет на результаты качественно, при условии, что ААТ достаточно эффективна. Далее, уровень секреции VEGF аннулируется при начале ААТ, что оправдано тем фактом, что ААТ является длительным лечением, которое обычно прекращается только при значи-

тельном проявлении побочных эффектов, которое происходит относительно редко.

Для описания РТ используется классическая линейно-квадратичная модель, которая имеет широкое клиническое применение. В научной литературе было предложено множество расширений такого подхода, которые учитывают зависящие от времени эффекты, происходящие между фракциями РТ, а именно: восстановление сублетального повреждения, репопуляцию, перераспределение клеточного цикла и реоксигенацию. В рассматриваемой модели учет репопуляции и реоксигенации между фракциями следует непосредственно из построения модели. Восстановление сублетального повреждения игнорируется, поскольку оно осуществляется за несколько часов, в то время как рассматривается классическая фракционированная РТ, состоящая из 30-ти ежедневных фракций по 2 Грея. Учет клеточного цикла не включен в модель, однако учитывается тот факт, что клетки намного более уязвимы к излучению во время митоза. Единственная модификация классической модели, которая необходима для поставленной цели, это учет кислородного эффекта, оценки которого, выполненные по экспериментальным данным, встречаются в литературе. Продолжительность каждой фракции считается пренебрежимо малой и предполагается, что количество клеток и количество некротической ткани изменяются мгновенно, что реализовано в программном коде непосредственным образом. Уравнения, выражающие значения переменных после облучения от их значений до него, имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} n_1|_{postRT} &= n_1|_{preRT} \cdot e^{-(\alpha[OER_\alpha \cdot D] + \beta[OER_\beta \cdot D]^2)}, \\ n_2|_{postRT} &= n_2|_{preRT} \left[1 - k_{n2,RT} \cdot (1 - e^{-(\alpha[OER_\alpha \cdot D] + \beta[OER_\beta \cdot D]^2)}) \right], \\ m|_{postRT} &= m|_{preRT} + (n_1|_{preRT} - n_1|_{postRT}) + (n_2|_{preRT} - n_2|_{postRT}), \end{aligned} \quad (5)$$

$$где OER_i = \frac{p(O_2) * OER_{i,m} + K_m}{p(O_2) + K_m}; \quad i = \alpha, \beta.$$

Здесь D – разовая дозировка облучения; α и β – параметры радиочувствительности опухолевых клеток; $p(O_2)$ – давление кислорода, выраженное в мм рт. ст. Параметр $k_{n2,RT}$ меньше единицы, поскольку покоящиеся клетки

должны быть менее чувствительны к РТ, чем пролиферирующие, так как клетки более уязвимы к излучению во время митоза.

В разделе 4.2 разработанная модель используется для исследования эффективности комбинированных РТ и ААТ при вариации радиочувствительности опухоли, которая является характеристикой, специфичной как для типа опухоли, так и для пациента, и изменяющейся на практике в широком диапазоне. Результаты этих симуляций позволяют предположить, что временное облегчение внутриопухолевой гипоксии, вызванное ААТ, должно всегда временно повышать эффективность РТ в первые дни комбинированного лечения. Однако тип влияния ААТ на общую эффективность такого лечения зависит от радиочувствительности опухоли. При ее низких значениях, когда РТ сама по себе не может уничтожить все опухолевые клетки и, таким образом, служит паллиативной терапией, включение ААТ может продлить выживаемость пациента. Однако при высокой радиочувствительности опухоли ААТ может скомпрометировать лечебное действие фракционированной РТ.

В разделе 4.3 приведено краткое обсуждение результатов главы.

В **заключении** приведены основные результаты работы, которые заключаются в следующем:

1. Разработана физиологически обоснованная математическая модель роста солидной опухоли в ткани с учетом ангиогенеза и антиангиогенной терапии, учитывающая в явном виде ключевые физиологические процессы, определяющие динамику опухолевого роста и терапевтический эффект. Предложенная модель позволяет рассматривать два типа роста опухоли – инвазивный и компактный, а также их комбинацию. В модели в явном виде учитываются различия в механизмах притока кислорода и глюкозы из капилляров в ткань, а также изменение свойств опухолевых капилляров в результате антиангиогенной терапии, по-разному влияющее на притоки этих веществ.
2. С помощью аналитического исследования модели получены формулы для скоростей роста компактных и инвазивных опухолей, общий эффект ангиогенеза в которых учитывается на качественном уровне путем увеличения значения единственного параметра. Его вариация показывает, что антиангиогенная терапия может обеспе-

чить уменьшение скорости роста компактных опухолей в несколько раз, но уменьшение скорости роста для инвазивных опухолей должно быть лишь незначительным, что согласуется с клиническими данными. На основании численного моделирования динамики опухолей со смешанным типом роста выдвинуто предположение о том, что максимально возможный антиангиогенный эффект с точки зрения снижения скорости опухоли для высокоинвазивных опухолей должен составлять около 10-15%.

3. На основании численного исследования математической модели антиангиогенной монотерапии выдвинуто предположение о том, что кратковременное повышение уровня кислорода внутри опухоли, зачастую происходящее в первые дни проведения антиангиогенной терапии, может являться следствием падения скорости потребления кислорода опухолью из-за снижения уровня ее пролиферации, вызванного уменьшением притока питательных веществ. Данный эффект проявляется в модели в широком диапазоне физиологически обоснованных параметров.
4. На основании результатов численных симуляций математической модели комбинированной антиангиогенной терапии и фракционированной радиотерапии выдвинуто предположение о том, что результат добавления антиангиогенной терапии к фракционированной радиотерапии должен зависеть от радиочувствительности опухоли: использование антиангиогенной терапии может повысить общую эффективность лечения при ее низких значениях; однако может снизить терапевтический эффект при высокой радиочувствительности опухолевых клеток.

Полученные предположения в случае их экспериментального подтверждения позволят выявлять на практике группы пациентов, для которых добавление антиангиогенной терапии к фракционированной радиотерапии будет иметь значительный положительный или отрицательный эффект. Дальнейшее развитие используемой модели будет состоять в её использовании для теоретических исследований по оптимизации фракционированной радиотерапии в комбинации с антиангиогенной терапией, целью которых будет являться поиск наиболее оптимального распределения доз облучения в зависимости

от опухоль-специфичных и пациент-специфичных параметров с целью повышения эффективности такого комбинированного лечения.

Основные публикации Кузнецова Максима Борисовича по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика»:

1. Kuznetsov M. Mathematical Modeling Shows That the Response of a Solid Tumor to Antiangiogenic Therapy Depends on the Type of Growth //Mathematics – 2020. – т. 8, No 5. – с. 760. – DOI:10.3390/math8050760. IF WoS: 1.747
2. Kuznetsov M., Kolobov A. Investigation of solid tumor progression with account of proliferation/migration dichotomy via Darwinian mathematical model // Journal of Mathematical Biology. – 2020. – т. 80, No 3. – с. 601-626. – DOI:10.1007/s00285-019-01434-4. IF WoS: 1.939
3. Кузнецов М., Колобов А. Влияние химиотерапии на прогрессию биклональной опухоли — анализ методом математического моделирования //Биофизика – 2019. – т. 64, No 2. – с. 371-387. – DOI:10.1134/S0006302919020170. IF RINC: 1.236
4. Kuznetsov M. B., Kolobov A. V. Transient alleviation of tumor hypoxia during first days of antiangiogenic therapy as a result of therapy-induced alterations in nutrient supply and tumor metabolism – analysis by mathematical modeling // Journal of theoretical biology. – 2018. – т. 451. – с. 86-100. – DOI:10.1016/j.jtbi.2018.04.035. IF WoS: 2.327
5. Kuznetsov M. B., Gubernov V. V., Kolobov A. V. Analysis of anticancer efficiency of combined fractionated radiotherapy and antiangiogenic therapy via mathematical modelling // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling – 2018. – т. 33, No 4. – с. 225-242. – DOI:10.1515/rnam-2018-0019. IF WoS: 0.439
6. Kuznetsov M. B., Kolobov A. V. Mathematical modelling of chemotherapy combined with bevacizumab // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling – 2017. – т. 32, No 5. – с. 293-304. – DOI:10.1515/rnam-2017-0028. IF WoS: 0.439

7. Kuznetsov M., Gubernov V., Kolobov A. Influence of interstitial fluid dynamics on growth and therapy of angiogenic tumor. Analysis by mathematical model // *Biophysics* – 2017. – т. 62, No 1. – с. 129-137. – DOI:10.1134/S0006350917010110. IF RINC: 1.236
8. Кузнецов М. Б., Колобов А. В. Исследование влияния антиангиогенной монотерапии на прогрессию гетерогенной опухоли с помощью методов математического моделирования // *Компьютерные исследования и моделирование* – 2017. – т. 9, No 3. – с. 487-501. – DOI:10.20537/2076-7633-2017-9-3-487-501. IF RINC: 0.436
9. Multiscale modeling of angiogenic tumor growth, progression, and therapy /M. Kuznetsov [и др.] // *Biophysics*. – 2016. – т. 61, No 6. – с. 1042-1051. – DOI:10.1134/S0006350916050183. IF RINC: 1.236
10. Колобов А. В., Кузнецов М. Б. Математическое моделирование роста малоинвазивной опухоли с учетом инактивации антиангиогенным препаратом фактора роста эндотелия сосудов // *Компьютерные исследования и моделирование* – 2015. – т. 7, No 2. – с. 361-374. DOI:10.20537/2076-7633-2015-7-2-361-374. IF RINC: 0.436
11. Kolobov A., Kuznetsov M. Investigation of the effects of angiogenesis on tumor growth using a mathematical model // *Biophysics* – 2015. – т. 60, No 3. – с. 449-456. – DOI:10.1134/S0006350915030082. IF RINC: 1.236
12. Kolobov A. V., Gubernov V. V., Kuznetsov M. B. The study of antitumor efficacy of bevacizumab antiangiogenic therapy using a mathematical model // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling* – 2015. – т. 30, No 5. – с. 289-298. – DOI:10.1515/rnam-2015-0026. IF WoS: 0.439
13. Kolobov A., Kuznetsov M. The study of angiogenesis effect on the growth rate of an invasive tumor using a mathematical model // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling* – 2013. т. 28, No 5. – с. 471-484. – DOI:10.1515/rnam-2013-0026. IF WoS: 0.439