

УДК 517.938:616-006:615.84

Н.А. Николов, канд. техн. наук, Т.В. Донскова

## **Математическое моделирование роста злокачественных новообразований под синергетическим действием пространственно-неоднородного внешнего физического фактора и химиотерапевтического препарата**

**В работе представлена математическая модель кинетики опухолевого процесса под синергетическим действием цитотоксического химиопрепарата и пространственно-неоднородного низкоинтенсивного внешнего физического фактора. Показано, что пространственно-неоднородное облучение способно существенно повышать эффективность химиотерапии, а выбор интенсивности внешнего фактора зависит от анизотропии среды для клеточной подвижности.**

**This article presents mathematic model for kinetic of tumor grows under the synergetic treatment of cytotoxic drug and under the influence of a spatial nonuniform electromagnetic field. It is demonstrated that a spatial nonuniform electromagnetic field is capable to essentially improve the therapy tumors effectiveness.**

### **Введение**

Рост злокачественных новообразований является сложным процессом, при котором увеличение популяции опухолевых клеток сопровождается изменением структуры опухоли [1-2]. Несмотря на общепринятое мнение, что опухолевые ткани являются дезорганизованными, на определенном этапе развития опухолевого процесса можно в полной мере говорить о самоорганизации и появлении структур. Термин «дезорганизация» уместно употреблять только в том случае, когда производится сравнение с нормальными органами и тканями, при стремлении подчеркнуть, что структурные образования опухоли по существу описываются стохастическими и хаотическими процессами. Исходя из сегодняшних знаний в области математической физики по нелинейной хаотической динамике [3-4], можно предположить, что, задавая определенные стохастические свойства системы (новообразования), можно управлять канцерогенезом, задавать опухоли такие условия роста, которые бы способствовали эффективному лечению онкологических заболеваний. Во многом данное предположение базируется и на интенсивно развивающемся направлении – механоморфогенезе [5]. В цитируемых источниках центральная идея заключается в том, что клетка или клеточная популяция делиться или развивается в направлении минимизации механического напряжения, уменьшения внешней свободной энергии. Другими словами, обобщая сказанное,

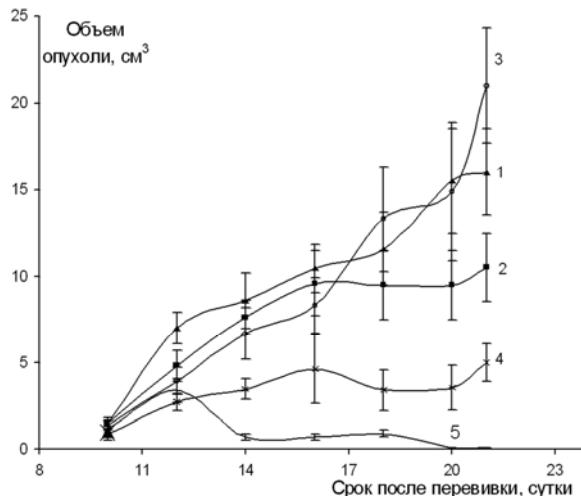
именно условия внешней среды в большей степени задают направление развития биологической системы, а не свойственный ей генетический аппарат. Последний лишь задает набор инструментов или степени свободы для развития системы.

Возникает вопрос, можно ли задать организму условия, при которых самоорганизация опухоли была бы направлена на ее разрушение или обратное развитие (редифференциацию, трансдифференциацию), как, например, в [6].

Проводя на базе НТУУ «КПИ» (кафедра физической и биомедицинской электроники) исследования действия стохастического в пространстве и времени электромагнитного поля (ЭМП) низкой интенсивности на скорость прорастания семян проса, скорости деления дрожжевых клеток и т.д., была отмечена достаточно высокая его эффективность, по сравнению с полями, распределенными в пространстве относительно равномерно, например [7].

В последующих экспериментах подобная методика была применена при исследовании влияния электромагнитной гипертермии на рост злокачественных опухолей. В рамках данных экспериментов исследовалось действие умеренной физиологической гипертермии (нагрев новообразования до 42 °C), инициированной ЭМП на фоне химиотерапии (ХТ) [8-10]. Неоднородное пространственное ЭМП создавалось за счет искривления формы рамочного индуктивного аппликатора. В результате многократных проведенных исследований на различных модельных опухолях было отмечено, что при одновременном синергетическом воздействии на новообразование ХТ-препарата и пространственно-неоднородного (ПН) ЭМП скорость роста опухоли существенно замедлялась, а в ряде случаев опухоль рассасывалась полностью по сравнению с контрольными группами и группами, где облучение было относительно равномерно. Под синергетическим воздействием (синергетический эффект) подразумевается одновременное влияние двух и более факторов на тот или иной объект, интегральный результат которого существенно отличается от алгебраической суммы эффектов воздействия этих факторов, влияющих в отдельности. Пример кинетики опухолевого роста одного из подобных экспериментов представлен на рис. 1. При этом

следует подчеркнуть, что температура облучаемых тканей не повышалась более 39-42 °С.



**Рис. 1. Влияние доксорубицина (ДР) и электромагнитного облучения (ЭМО) на нелинейную динамику объема резистентной к доксорубицину карциноме Герена. 1 – контроль (без ДР и ЭМО); 2 – ДР; 3 – ДР + ЭМО (аппликатор с прямолинейным профилем); 4 – ДР + ОМЭ аппликатором с профилем в форме дуги круга (частичная регрессия); 5 – ДР + ЭМО аппликатором с профилем в форме дуги круга (полное рассасывание опухоли)**

Закономерны вопросы: что значит ПН поле и как его оценивать? Является ли неоднородное поле определяющим звеном в наблюдаемых эффектах или следует рассматривать другие механизмы? Попытке ответить на данные вопросы и посвящена данная статья.

**Целью работы** является математическое моделирование действия ПН внешнего физического фактора (ВФФ) на кинетику опухолевого процесса.

### Математическая модель

При рассмотрение сложных динамических биологических систем построение строгих математических моделей, описывающих конкретные биохимические механизмы, имеют ограниченный смысл [11]. Такое утверждение связано с огромным количеством степеней свободы развития клетки и каждого отдельно взятого процесса в ней. Имеет значение рассмотрение развития ансамбля клеток и некоторых эффективных или интегральных, в ряде случаев достаточно абстрактных, показателей, характеризующих развитие популяции клеток. В свою очередь, соответствующие математические модели становятся качественными.

В данной работе построение математической модели взаимодействия ВФФ, например, ЭМП, на кинетику опухолевого роста основывалось на теории взаимодействующих популяций (хищник-жертва). Поскольку в работе исследуется взаимодействие ПН ВФФ, соответству-

ющая математическая модель должна представлять распределенную систему. Аналогичные модели, позаимствованные из химической кинетики, и адаптированные к моделированию опухолевой эволюции, достаточно часто называют уравнениями реакционно-диффузионного типа.

Пытаясь объяснить результаты биологических экспериментов [8-10], описанная ниже математическая модель отражает следующую гипотезу. Действие внешнего ПН ЭМП вызывает умеренную активацию опухолевого роста. Эта активация связана как с тепловыми, так и с нетепловыми эффектами. При этом, если ЭМО производится на фоне ХТ, происходит увеличение поглощения клетками лекарственного препарата. Это и обуславливает некоторый положительный эффект синергетической гипертермии. Если ЭМО происходило неравномерно в пространстве, в структуре опухоли должны наблюдаваться приоритетные направления роста, а сама опухоль разбивается на фракции. В свою очередь, разбиение опухоли на отдельные группы, даже на фоне общего интегрального увеличения ее геометрических размеров, приводит к резкому увеличению поверхности опухоли. Отождествляя данный процесс с физикой твердого тела, можно говорить о росте удельной поверхности опухоли. Как следствие, происходит резкое увеличение биодоступности химиопрепарата к опухолевым клеткам и наблюдается последующий регресс новообразования.

Здесь также необходимо подчеркнуть, что пространственный план упорядочения клеточных ансамблей мало зависит от природы и индивидуальных особенностей клеток. Другими словами, пространственный план морфогенетической структуры ни в коем виде не содержится и не закодирован в отдельных клетках. Он возникает именно как продукт коллективного процесса самоорганизации, протекающего в диссипативных системах [11].

Общий вид анализируемого уравнения имеет следующий вид:

$$\frac{\partial N}{\partial t} = R - M - A - S + D_x \frac{\partial^2 N}{\partial x^2} + D_y \frac{\partial^2 N}{\partial y^2}, \quad (1)$$

где  $R$  (reproduction) – скорость деления опухолевых клеток;  $M$  (mortality) – скорость естественной смертности опухолевых клеток;  $A$  (accessibility) – скорость гибели опухолевых клеток за счет их биодоступности действующему химиотерапевтическому препарату;  $S$  – скорость гибели опухолевых клеток за счет конкуренции с окружающими клетками;  $D_x, D_y$  - коэффициенты диффузии (клеточной подвижности) опухолевых клеток в здоровые ткани;  $x, y$  – пространственные координаты;  $t$  – время;  $N$  – количество опухолевых клеток в данной точке пространства (элементарном объеме).

$R, M, A, S, N$  – являются функциями пространственных координат  $x$  и  $y$ .

Таким образом, задача моделирования кинетики опухолевого процесса рассматривается как распределенная система на плоскости.

Общий вид трофических функций, описывающих деление и смерть опухолевых клеток, принимался следующий:

$$R(x,y) = \frac{\alpha_1 \times a(x,y,t) \times N(x,y)}{1 + \alpha_2 \times N(x,y)^2}, \quad (2)$$

$$M(x,y) = \gamma_1 \times N(x,y) \times (1 - \exp(-\gamma_2 a(x,y,t))), \quad (3)$$

$$A(x,y) = \frac{\beta_1 \times a(x,y,t)^2 \times A_0}{1 + \beta_2 \times N(x,y)^2} + \beta_3, \quad (4)$$

где  $a(x,y,t)$  – параметр, характеризующий активность метаболической активности клеток,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  – некоторые параметры. Построение функций (2) – (4) основывалось на общих принципах математического описания взаимодействующих популяций в математической биофизике [11] с учетом представлений авторов данной работы о кинетике опухолевого роста.

Уравнение (4), моделирующее гибель клеток за счет поступления ХТ-препарата в опухоль пропорционально  $N(x,y)^2$ . Такое допущение предполагает уменьшение эффективности ХТ при увеличении опухолевых клеток в элементарном объеме при отсутствии внутриопухолевых кровеносных сосудов. В свою очередь это приводит к резкому уменьшению поступления питательных веществ, в том числе и ХТ-препарата. Параметр  $A_0$  моделирует некоторую усредненную «биодоступность» цитотоксического препарата к опухолевой клетке без внешнего воздействия.

Принципиальным нововведением в представленных уравнениях является учет параметра  $a(x,y,t)$ . Вариация данного параметра моделирует изменение кровотока в опухоли, изменение оксигинации, сосудистую проницаемость, поступление питательных веществ и т.д.

Можно предположить, что, если клетка или группа клеток, которые находятся в подавленном состоянии, окружены клетками с высокой активностью, то между последними происходит интенсивная конкуренция. Это приводит к еще большему угнетению первых. Такое угнетение может приводить к некрозу, способствовать ангиогенезу, структуризации опухоли за счет изменения дифференцировки клеток и т.д. Причем, появление подобной неоднородности моделируется как необратимый процесс: критическая флюктуация нарастает. Данное соображение моделировалось дополнительным условием:

$$\begin{aligned} &\text{если } (N(x \pm \Delta x, y) < N(x, y)) \text{ или} \\ &(N(x, y \pm \Delta y) < N(x, y)) \text{ или} \\ &(S_{j-1}(x, y) \neq 0) \text{ тогда} \\ &S_j(x, y) = 0,01 \times N(x, y), \\ &\text{иначе } S(x, y) = 0, \end{aligned} \quad (5)$$

где индекс  $j$  означает текущее дискретное состояние времени.

Внешний низкоинтенсивный физический фактор управляет непосредственно активностью метаболических процессов. Модельная функция, описывающая зависимость метаболических процессов от интенсивности ВФФ, принималась следующей:

$$a(x, y, t) = \varepsilon_1 \times (1 + \exp(-\varepsilon_2 \times I(x, y, t))) + \varepsilon_3, \quad (6)$$

где  $I(x, y, t)$  – интенсивность (мощность) внешнего физического фактора.

Отметим, что поскольку в работе моделируется ситуация, где ВФФ находится в физиологически допустимых пределах, то функциональная активность клеток как функция от интенсивности этого фактора имеет монотонный вид. Именно поэтому ВФФ в данной работе ассоциируется с «низкоинтенсивным», то есть таким, который не способен непосредственно оказать губительное воздействие на клетку. Хотя в реальном физическом эксперименте эффекты биологического действия наблюдались при повышении температуры на 0,5–2°C, что в общем случае не попадает под определение низкой интенсивности. В противном случае, данная функция должна описываться кривой, имеющей точку максимума или фазовый переход.

В дальнейшем, для упрощения записи переменных системы будем опускать пространственные координаты и время.

Для упрощения и трактовки результатов предполагается, что действие цитотоксических препаратов на опухолевые клетки и действие ВФФ происходит на протяжении всего времени наблюдения за кинетикой опухолевого роста. Это позволяет, в первую очередь, избежать учета в модели инерционных явлений и существенно облегчает выбор коэффициентов системы.

### Исходные данные

Решение уравнения (1) производилось явным конечно-разностным методом. Значение коэффициентов описанных уравнений принимались следующими:

$$\alpha_1 = 0,2, \quad \alpha_2 = 1,8, \quad \gamma_1 = 0,08, \quad \gamma_2 = 0,3, \quad \beta_1 = 0,7,$$

$$\beta_2 = 0,3, \quad \beta_3 = 5 \times 10^{-5}, \quad \varepsilon_1 = 0,49, \quad \varepsilon_2 = 1,2,$$

$$\varepsilon_3 = 0,1, \quad \Delta x = 2, \quad \Delta y = 2, \quad D_x = 0,1, \quad D_y = 0,1.$$

Время интегрирования составляло  $t = 0 \dots 750$ , шаг интегрирования – равномерный  $h_t = 0,3$ .

Пространственная область интегрирования составляла  $x, y = 1 \dots 100$ , шаг интегрирования – равномерный  $h_{x,y} = 1$ .

Решение уравнения (1) проводилось в плоскости XY, имеющей размеры 100x100 пикселей, с непроницаемыми границами. Начальное состояние опухоли задавалось прямоугольником, верхняя левая вершина которого имела коор-

динаты (40, 40), нижняя правая вершина – (60,60). Начальное количество опухолевых клеток в заданной области было равномерное и составляло 0,5 (рис.2. а).

Неоднородное внешнее поле воздействовало на всю анализируемую область, и моделировалось как ячейки, расположенные в шахматном порядке: в одних ячейках интенсивность поля равнялась нулю, в других – была отличной от нуля. Количество ячеек по одной из пространственных координат с ненулевой интенсивностью определяло степень неоднородности поля ВФФ ( $n$ ) (рис. 2б, 2в).

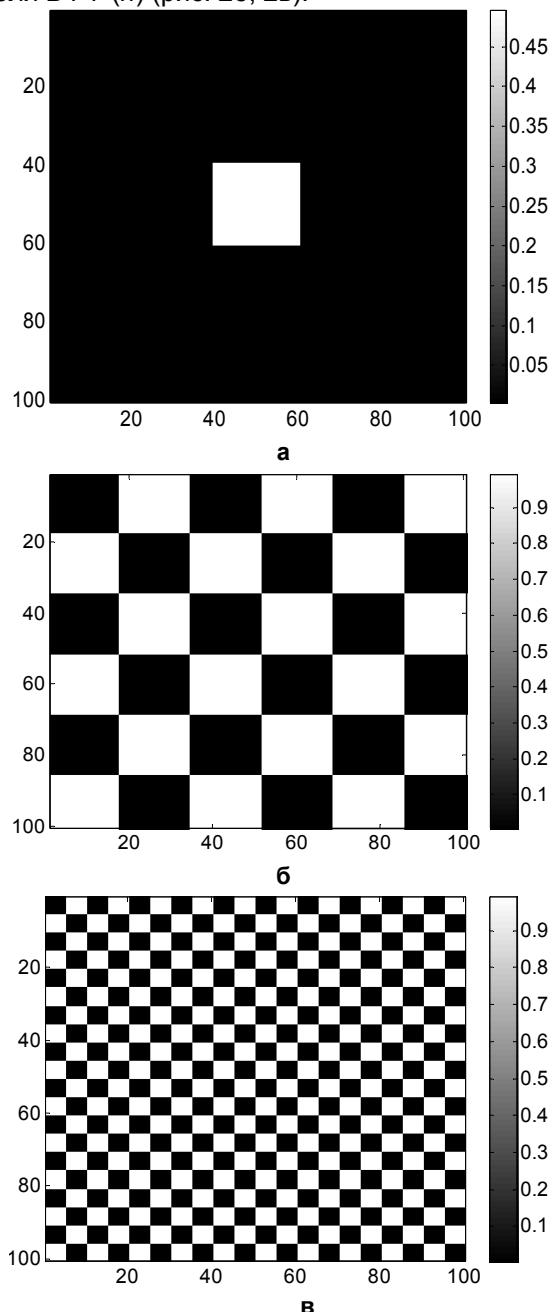


Рис. 2. Исходное состояние опухоли и внешнее пространственно-неоднородное поле: а) опухоль; б) внешнее поле со степенью неоднородности  $n=3$ , в) внешнее поле со степенью неоднородности  $n=10$

Сравнение полученных результатов при воздействии равномерного и неравномерного полей необходимо проводить между данными, полученными при определенном значении интенсивности поля. Поскольку для неравномерного поля облучения (при шахматном порядке) половина областей имеет нулевое значение интенсивности ВФФ, то в областях (ячейках, паттернах), где  $I \neq 0$ , интенсивность принимала значение  $I = 2I_0$ , где  $I_0$  – интенсивность для соответствующего равномерного поля. Таким образом, при изменении неоднородности поля общая интегральная интенсивность остается постоянной.

Для получения обобщенных данных кинетики роста опухоли в ходе итерационного процесса фиксировалась общая биомасса опухоли:

$$N_{\Sigma}(t) = \sum_{x} \sum_{y} N(x, y, t) \quad (7)$$

### Решение математической модели

Представленная математическая модель имеет некоторую особую точку, при которой скорость опухолевого роста меняет свой знак. Наличие данной точки обусловлено линейной зависимостью скорости деления опухолевых клеток от их активности и соответствующей квадратичной зависимостью биодоступности. Поэтому, анализ поведения уравнения (1) целесообразно проводить в областях до и после критической точки. При представленных фиксированных параметрах системы критическая точка интенсивности ВФФ находится в окрестности  $I_k = 0,9 \pm 0,2$ . Разброс  $I_k$  обусловлен некоторой зависимостью от степени неоднородности поля.

На рис. 3 - 4. представлены варианты решения уравнения (1) при различных условиях численного эксперимента в докритической области ( $I < I_k$ ).

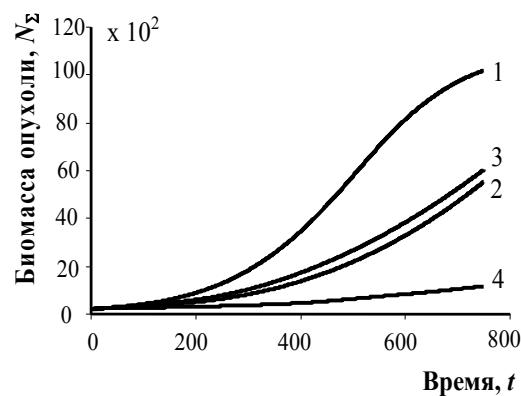


Рис. 3. Кинетика общей биомассы опухоли при: 1) отсутствии ХТ лечения и ВФФ; 2) наличии ХТ лечения, но отсутствии ВФФ; 3) наличии ХТ лечения с равномерным распределением ВФФ ( $I_0=0,5$ ); 4) наличии ХТ лечения с неравномерным распределением ВФФ ( $n=4$ ,  $I=2I_0=1$ )

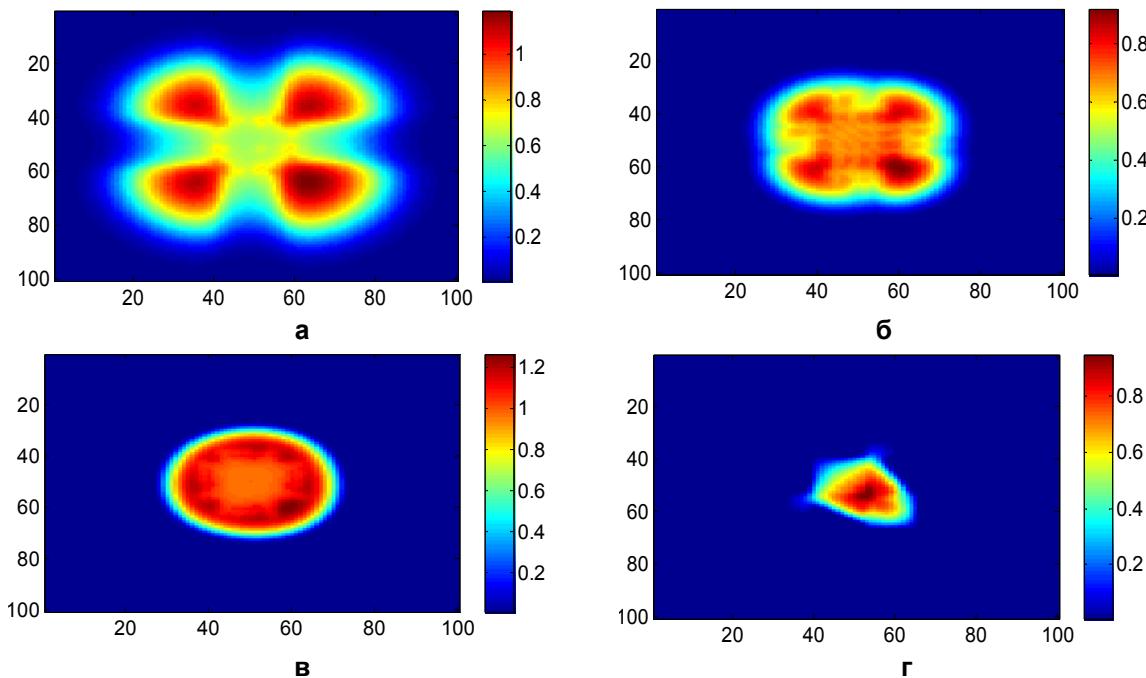


Рис. 4. Структура опухоли в момент времени  $t=750$  при различной пространственной неоднородности ВФФ: а) опухоль без влияния ХТ и ВФФ; б) опухоль под влиянием ХТ, но отсутствии ВФФ; в) опухоль под влиянием ХТ и равномерного ВФФ ( $I_0=0.55$ ); г) опухоль под влиянием ХТ и неравномерного ВФФ ( $n=4$ ,  $l=2l_0=1.1$ )

Зависимость общей массы опухоли через фиксированное время ( $t=750$ ) при ХТ на фоне действия низкоинтенсивного ВФФ с различной его ПН при докритических значениях  $I$  ( $I < I_k$ ) представлена на рис. 5.

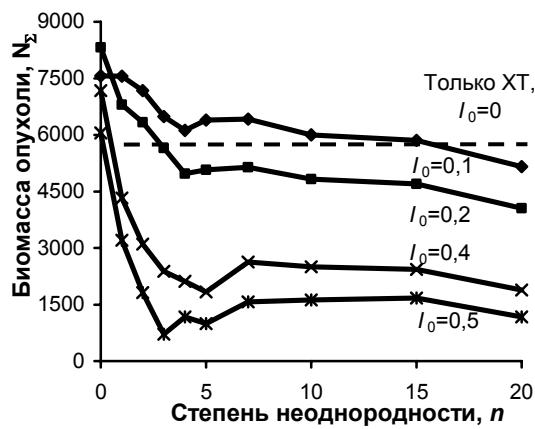


Рис. 5. Биомасса опухоли через фиксированное время наблюдения в зависимости от пространственной неоднородности ВФФ при различных его интенсивностях в докритической области.

По представленным результатам видно, что во всех случаях синергетическое ПН воздействие при докритических значениях интенсивности внешнего поля существенно лучше ингибирует опухолевый рост, по сравнению с ХТ и равномерным облучением ( $n=0$ ). Увеличение неоднородности приводит к уменьшению скорости роста опухоли. В то же время до значения  $I_0=0.5$  равномерное поле облучения стимулирует опухолевый рост. При дальнейшем повыше-

нии интенсивности ВФФ эффект равномерного облучения становится положительным – усиливается действие ХТ лечения.

Рассмотрим поведение опухолевого процесса в окрестности критического значения интенсивности ВФФ. Результаты численного эксперимента представлены в табл. 1, 2. Поскольку, в данном случае, кинетика опухолевого процесса является не монотонной функцией от времени, ее целесообразно характеризовать дополнительными параметрами, такими как максимальное значение биомассы опухоли ( $N_{\max}$ ) и соответствующее ей значение времени ( $T_{\max}$ ), то есть точкой экстремума.

Таблица 1. Биомасса опухоли к концу времени наблюдения ( $t=750$ )

$n$	Интенсивность ВФФ, $I_0$				
	0,7	0,8	0,9	1	1,1
Только ХТ	5544,5				
0	3538	1914	120	0	0
1	2083	2037	2002	1995	1986
2	828	816	806	802	799
3	145	140	136	133	134
4	13	0,9	0	0	0
5	458	390	377	366	0
7	148	124	0	0	0
10	657	448	225	212	0
15	622	450	113	0	0
20	183	0	0	0	0

**Таблица 2. Максимальное значение биомассы опухоли при  $I \geq I_k$**

n	Точка максимума	Интенсивность ВФФ, $I_0$				
		0,7	0,8	0,9	1	1,1
0	$N_{\max}$	-	-	262,8	241,9	234,1
	$T_{\max}$	-	-	125,4	60,6	42,6
1	$N_{\max}$	-	-	-	-	-
	$T_{\max}$	-	-	-	-	-
2	$N_{\max}$	-	-	-	-	-
	$T_{\max}$	-	-	-	-	-
3	$N_{\max}$	238,8	228,2	224,5	222,9	222,3
	$T_{\max}$	86,7	36,3	16,5	8,7	6,0
4	$N_{\max}$	225,9	222,5	221,6	221,3	221,1
	$T_{\max}$	32,4	7,5	4,2	2,4	1,5
5	$N_{\max}$	-	-	-	-	222,8
	$T_{\max}$	-	-	-	-	8,4
7	$N_{\max}$	258,3	242,6	232,5	229,2	226,6
	$T_{\max}$	96,9	56,7	31,8	24,6	18,9
10	$N_{\max}$	-	-	269,2	253,7	238,9
	$T_{\max}$	-	-	145,5	112,5	75,6
15	$N_{\max}$	-	-	260,6	244,2	235,6
	$T_{\max}$	-	-	134,1	84,6	61,2
20	$N_{\max}$	246,5	231,4	226,4	224,6	223,6
	$T_{\max}$	108,0	44,4	19,2	11,1	8,4

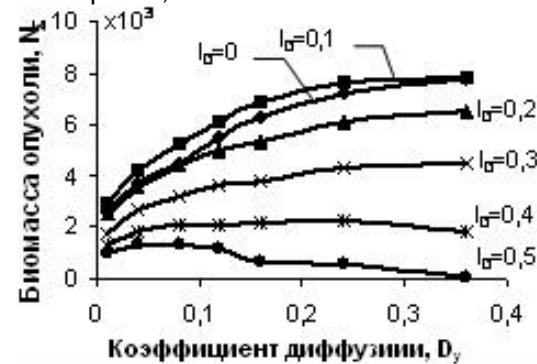
**Примечание:** знак «-» означает монотонно возрастающую функцию кинетики опухолевого процесса и как следствие отсутствие точки максимального экстремума.

Анализируя полученные данные видно, что в тех случаях, где наблюдается регресс опухоли, значения  $N_{\max}$  и  $T_{\max}$  монотонно убывают по мере увеличения интенсивности:  $N_{\max}$  стремится к массе опухоли в момент времени  $t=0$ ,  $T_{\max}$  – стремится к нулю. Наиболее выраженные эффекты терапии наблюдаются для  $n=3-20$ . Для  $n=1$  и  $n=2$  эффект терапии существенно превосходит равномерное облучение при  $I_0 \leq 0,7$ . При дальнейшем увеличении интенсивности равномерное поле облучения превосходит по результатам данные, полученные при ПН поля  $n=1$  и  $n=2$ . Связано это с тем, что при данном моделировании ПН поля существуют области, где интенсивность ВФФ равна нулю. При  $n=1$  и  $n=2$  данные области достаточно большие для интенсивного опухолевого роста. Такое обстоятельство на практике не является непреодолимым, наоборот, почти всегда не наблюдается. Так, даже если генератор ВФФ создает неоднородное по плотности энергии поле, существует некоторая постоянная составляющая: интенсивность ВФФ в области облучения хотя и изменяется в пространстве, но не является нулевой. Кроме того, в физических средах всегда существует явления конвекции, переизлучения и рассеивания, диффузии. Например, если ВФФ способствует уве-

личению температуры, то, какие бы ни были большие градиенты температуры, во всей области облучения будет наблюдаться положительный прирост температуры, даже в точках минимума.

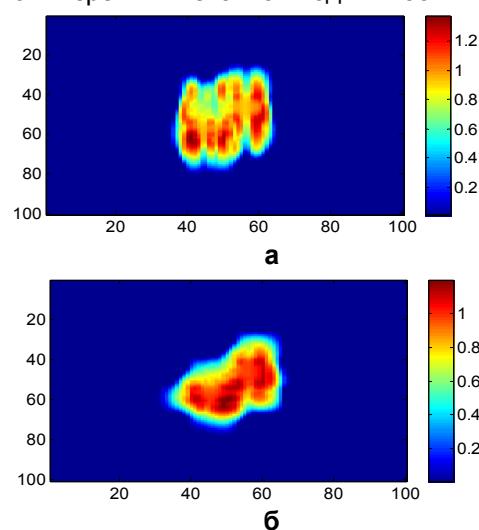
Так же следует подчеркнуть еще одно наблюдение – высокую эффективность высоконеоднородного поля ( $n>15$ ). В этом случае геометрический размер паттерна ПН поля составляет порядка 2 пикселей. В свою очередь такую высокую ПН поля для динамической системы можно статистически трактовать как равномерное поле с удвоенной интенсивностью.

Представляет интерес так же анализ эффективности действия ПН ВФФ на опухоль при различной скорости ее роста, то есть от значения коэффициента диффузии. Результаты приведены на рис. 5, 6..



**Рис. 6. Изменение биомассы опухоли через фиксированное время наблюдения ( $t=750$ ) в зависимости от  $D_y$  ( $D_x=\text{const}$ ) при фиксированной неоднородности поля ( $n=4$ )**

Численный эксперимент проводился при фиксированном значении коэффициента диффузии вдоль одной из осей ( $D_x=0,12$ ). Вдоль другой из осей коэффициент диффузии ( $D_y$ ) изменялся в пределах от 0,01 до 0,36. Таким образом моделировалась ситуация анизотропного пространства с точки зрения клеточной подвижности.



**Рис. 7. Структура опухоли в момент времени  $t=750$  при  $n=4$ ,  $D_x=0,12$ : а –  $D_y=0,01$ ,  $I_0=0,2$ ; б –  $D_y=0,08$ ,  $I_0=0,2$**

Как можно заметить, увеличение диффузии при интенсивности ВФФ менее некоторой величины ( $I_0=0,1$ ) несущественно стимулирует скорость роста опухоли, при  $I_0<0,4$  – несколько замедляет. При дальнейшем увеличении интенсивности ( $I_0\geq0,4$ ) увеличение диффузии приводит к существенному ингибированию скорости роста опухоли. Так же интересно качественно сравнить результаты численного моделирования (рис. 7.) с реальными гистологическими препаратами, например, представленные в [12].

## Выводы

Исходя из результатов математического моделирования кинетики опухолевого процесса под сочетанным действием химиотерапевтического агента и внешнего физического фактора, можно сделать следующие выводы:

1. Эффективность действия ХТ-препарата, непосредственно способствующего уменьшению количества опухолевых клеток, существенно повышается при синергетическом сочетании с внешним низкоинтенсивным физическим фактором, увеличивающим биологическую активность как опухолевых клеток так и опухолевой ткани в целом.

2. Эффективность сочетанного действия ВФФ существенно повышается при его пространственной неоднородности.

3. Уменьшение размеров новообразования в процессе лечения, согласно представленной модели, наблюдается при величине интенсивности внешнего поля выше некоторого порогового уровня. При этом, чем больше перепад амплитуд ПН поля, тем более выражен эффект терапевтического лечения.

4. Пространственную неоднородность ВФФ следует характеризовать количеством паттернов, приходящихся на область облучения, и перепадом (градиентом) амплитуд его интенсивности. Математический критерий оценки ПН поля требует дальнейших исследований.

5. Необходимо всестороннее исследование действия цитотоксических агентов не только на клеточном уровне, но и на структуру опухолевого процесса в целом, что зачастую игнорируется в клинических условиях. В то же время, структура опухоли во многом определяет эффективность терапии. При этом опухолевые ткани нельзя рассматривать как дезорганизованную клеточную популяцию. Опухолевые ткани также являются высокоорганизованными образованиями, которые характеризуются такими же уравнениями и законами, как и нормальные ткани, только с другими кинетическими параметрами.

Автор выражает благодарность за обсуждение работы коллективу научно-исследовательской лаборатории медицинской физики и биоинжене-

рии Национального института рака Орлу В.Э., Романову А.В., Дзятковской И.И.

## Литература

1. Dexter D.L., Leith J.T. Tumor heterogeneity and drug resistance // *J Clin Oncol.* – 1986. – V. 4, N 2. – P. 244-257.
2. Yu J. L., Rak J. W., Carmeliet P. et al. Heterogeneous vascular dependence of tumor cell populations // *AJP.* – 2001. – V. 158, N. 4. – P. 1325-1334.
3. Хакен Г. Синергетика. – М.: Мир, 1980. – 406 с.
4. Мари Дж. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. – М.: Мир, 1983. – 398 с.
5. Belousov L.V., Grabovsky V.I. Information about a form (on the dynamic laws of morphogenesis) // *BioSystems.* – 2007. – V. 87. – P. 204-214.
6. Макрушин А.В. Эволюционные предшественники онкогенеза и старческой инволюции // Успехи геронтол. – 2004. – Вып. 13. – С. 32–43.
7. Карпенко В.І., Коростинська О.С., Лошицький П.П., Ніколов М.О. Вплив електромагнітних полів нетеплової інтенсивності на активність біологічних об'єктів// Наукові записки. Біологія та екологія. – 2000. – Т.18. – С. 51-55.
8. Орел В.Э, Николов Н.А., Романов А.В. и др. Влияние неоднородности электромагнитного поля на усиление противоопухолевой активности доксорубицина // Электроника и связь. – 2008. – № 3 - 4. – С. 173 – 177.
9. Орел В.Е., Ніколов М.О., Дзятковська Н.М. та інш. Вплив зміни просторової неоднорідності електромагнітного поля на трансформацію радіохвиль та теплові характеристики фантомів і карциномі легені Льюїс // Фізика живого. – 2008. – Т. 16, №2. – С. 92–98.
10. Орел В.Е., Дзятковська І.І., Ніколов М.О. та інш. Вплив просторово-неоднорідного електромагнітного поля на протипухлинну активність цисплатину при дії на резистентний до нього під штам карциномі легені «Льюїс» // УРЖ. – 2009. – Т.17. – С. 72–77.
11. Базыкин А.Д. Математическая биофизика взаимодействующих популяций. – М.: «Наука», 1985. – 182 с.
12. Linn S. C., Giaccone G., van Diest P. J at al. Prognostic relevance of P-glycoprotein expression in breast cancer // *Annals of Oncology.* – 1995. – V. 6. – P. 679–685.