



Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. 2021. Т. 29, № 4  
Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Applied Nonlinear Dynamics. 2021;29(4)

Научная статья  
УДК 530.182, 616.5-006  
DOI: 10.18500/0869-6632-2021-29-4-559-570

### Влияние осмотического давления на раковые клетки в трехмерной клеточной решетке и клеточном сфероиде

Н. И. Семенова<sup>1,2</sup>✉, В. В. Тучин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет  
имени Н. Г. Чернышевского, Россия

<sup>2</sup>Институт FEMTO-ST и Университет Бургундии Франш-Конте, Безансон, Франция

E-mail: ✉semenovani@info.sgu.ru, tuchinvv@mail.ru

Поступила в редакцию 27.05.2021, принята к публикации 28.06.2021,  
опубликована 30.07.2021

**Аннотация.** Целью данной работы является изучение особенностей влияния внешнего воздействия, а именно осмотического давления, на раковые клетки. **Методы.** Для этого были рассмотрены пространственно-распределенные системы, описывающие динамику трехмерной клеточной решетки, клеточного сфероида и клеточной поверхности. Рассматриваемая модель основана на базовых принципах гидродинамики, а ее моделирование проводилось при помощи модифицированного метода Эйлера. **Результаты.** В работе предлагаются трехмерные модели для изучения динамики раковых клеток в эпидермальном слое кожи; модели включают в себя возможность добавления дополнительного давления и его изменения при помощи одного параметра. Показывается, что при определенных значениях осмотического давления во всех рассмотренных моделях можно добиться замедления роста раковых клеток.

**Ключевые слова:** раковые клетки, клеточная решетка, клеточный сфероид, самоорганизация, осмотическое давление, логистический рост.

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке Правительства Российской Федерации, грант № 14.Z50.31.0044.

**Для цитирования:** Семенова Н. И., Тучин В. В. Влияние осмотического давления на раковые клетки в трехмерной клеточной решетке и клеточном сфероиде // Известия вузов. ПНД. 2021. Т. 29, № 4. С. 559–570.

DOI: 10.18500/0869-6632-2021-29-4-559-570

Статья опубликована на условиях Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0).

## Impact of osmotic pressure on cancer cells in a three-dimensional cellular lattice and cell spheroid

N. I. Semenova<sup>1,2</sup>✉, V. V. Tuchin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saratov State University, Russia

<sup>2</sup>FEMTO-ST Institute & University Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France

E-mail: ✉semenovani@info.sgu.ru, tuchinvv@mail.ru

Received 27.05.2021, accepted 28.06.2021, published 30.07.2021

**Abstract.** The purpose of this work is to study the peculiarities of external influence, namely osmotic pressure, on cancer cells. **Methods.** For this purpose, spatially distributed systems describing the dynamics of a three-dimensional cell lattice, a cell spheroid, and a cell surface have been considered. The studied models are based on the basic principles of hydrodynamics, and their numerical simulation has been performed using a modified Euler method. **Results.** The paper proposes three-dimensional models to study the dynamics of cancer cells in the epidermal layer of the skin; the models include the possibility of adding additional pressure and changing it with a single parameter. It is shown that it is possible to achieve a slowdown of cancer cell growth in all considered models at certain values of osmotic pressure.

**Keywords:** cancer cells, cellular lattice, cell spheroid, self-organizing, osmotic pressure, logistic growth.

**Acknowledgements.** This study is supported by the grant of RF Government No. 14.Z50.31.0044.

**For citation:** Semenova NI, Tuchin VV. Impact of osmotic pressure on cancer cells in a three-dimensional cellular lattice and cell spheroid. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 2021;29(4):559–570.

DOI: 10.18500/0869-6632-2021-29-4-559-570

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0).

### Введение

Изучение особенностей самоорганизации и процесса формирования пространственно-временных структур является одним из основных направлений нелинейной динамики [1, 2]. Один из механизмов самоорганизации был описан А. Тьюрингом и основывался на нелинейном взаимодействии компонентов системы и процессе переноса [3]. На данный момент вопрос формирования пространственно-временных структур объединяет несколько направлений науки [4–6].

В данной работе рассматривается формирование структур раковых клеток в эпидермальном слое кожи. Злокачественная опухоль представляет собой гетерогенную экосистему раковых клеток, поэтому модели, описывающие соответствующую динамику во времени, должны учитывать не только свойства здоровых и раковых клеток, но и их микроокружение [7–9]. Микроокружение является ключевым фактором развития опухоли. Например, внешнее воздействие на раковые клетки может снижать их скорость роста [10], вызывать апоптоз или увеличивать их метастатический потенциал [11, 12]. В последнее время стали появляться работы, описывающие влияние дополнительного давления на рост раковых клеток и метастазы. Так, в работе [13] было показано, что первичные клетки меланомы чувствительны к низкому осмотическому давлению.

С учетом особенностей микроокружения пространственно-временная динамика раковых клеток была описана на примере как дискретных [14], так и непрерывных моделей [15, 16]. В этой статье рассматривается модель, предложенная в работе [16]. Она основывается на принципах гидродинамического взаимодействия, при этом рост числа раковых клеток подчиняется логистическому уравнению. Целью данной работы является установление особенностей влияния дополнительного давления на динамику роста раковых клеток в условиях дополнительного осмотического давления. В качестве систем рассматривается трехмерная клеточная решетка и клеточный сфероид [17–19].

## 1. Исследуемая система

**1.1. Основные понятия и система уравнений.** Исследуемая система, рассматриваемая в этой статье, основана на системе дифференциальных уравнений в частных производных, предложенной в [16], которая описывает динамику формирования пространственно-временных структур раковых клеток на поверхности кожи. Рассмотрим слой эпидермальных клеток на базальной мембране. В статье [16] предполагается, что слой клеток достаточно тонкий и его можно рассматривать как двумерную (2D) систему, характеризующуюся двумерным вектором  $\vec{r} = (x, y)$  положения в пространстве.

Вся рассматриваемая поверхность может содержать как здоровые, так и раковые клетки. Обозначим их отношение к общему числу клеток в выбранной области пространства и времени как  $\psi(\vec{r}, t)$  и  $\phi(\vec{r}, t)$ , соответственно. При этом в каждой точке  $\psi + \phi = 1$ . Таким образом, обе величины принимают значения от 0 до 1, и точка в области только с раковыми клетками будет соответствовать  $\phi = 1$ ,  $\psi = 0$ . Стоит отметить, что величины  $\phi$  и  $\psi$  описывают не количество клеток, а отношение раковых и здоровых клеток к общему числу клеток из выбранной области пространства, поэтому условие  $\psi + \phi = 1$  не говорит о сохранении общего числа клеток во времени, что не противоречит делению клеток.

Для перехода к гидродинамическому описанию системы введем локальные скорости  $\vec{v}_\phi(\vec{r}, t)$  и  $\vec{v}_\psi(\vec{r}, t)$  для раковых и здоровых клеток, соответственно. С учетом условий несжимаемости, динамика роста числа раковых клеток и, соответственно, уменьшения числа здоровых клеток описывается при помощи следующего уравнения непрерывности:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi \vec{v}_\phi) = \Gamma(\phi), \quad (1)$$

где  $\Gamma(\phi)$  представляет собой скорость распространения раковых клеток, которая в этой статье и в работе [16] представляет собой логистическое уравнение, часто применяемое для анализа популяционной динамики:

$$\Gamma(\phi) = \gamma \phi \left(1 - \frac{\phi}{\phi_\infty}\right), \quad (2)$$

где  $\gamma > 0$  – это коэффициент роста,  $\phi_\infty \approx 0.6 - 0.8$  – это максимальное соотношение раковых и здоровых клеток [16, 20].

Уравнение (1) описывает эволюцию раковой области, но его можно легко переписать для случая здоровых клеток путем замены всех  $\phi$  на  $\psi$  в левой части уравнения и знака  $-\Gamma(\phi)$  в правой части. Так как число раковых и здоровых клеток связано между собой, можно перейти к уравнениям, которые учитывают общую динамику, и из которых легко можно получить динамику распространения как раковых, так и здоровых клеток. Дальнейшее описание будет проводиться для усредненной скорости  $\vec{v} = \phi \vec{v}_\phi + \psi \vec{v}_\psi$ , которая представляет собой соленоидальное векторное поле. Тогда условие несжимаемости такой системы:

$$\nabla \cdot \vec{v} = 0. \quad (3)$$

Конечная система уравнений, введенная в [16], представляет собой

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = -\nabla \cdot (\phi \vec{v}) + L \nabla^2 \mu + \Gamma(\phi), \quad (4)$$

$$\rho \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} = \eta \nabla^2 \vec{v} - \nabla p + \nabla \cdot \Sigma - \zeta \vec{v}, \quad (5)$$

где  $L$  – коэффициент переноса,  $\mu$  – химический потенциал,  $\rho$  – массовая плотность,  $\eta$  – вязкость,  $\zeta$  – коэффициент трения,  $\Sigma$  – тензор напряжений, в состав которого входит градиент концентрации,

$p$  – это давление, градиент которого учитывается в системе уравнений (4, 5). Для упрощения модели считаем, что  $L$ ,  $\rho$  и  $\eta$  являются константами и не зависят от  $\phi$ . Слагаемое  $-\zeta\vec{v}$  описывает диссипацию в результате трения между слоем эпидермиса и базальной мембраной, что является реалистичным предположением согласно [16]. Кроме того, коэффициент трения  $\zeta$  контролирует прочность гидродинамических взаимодействий. В частности, гидродинамика не играет никакой роли при  $\zeta \rightarrow \infty$ , и гидродинамическое взаимодействие имеет место при  $\zeta \rightarrow 0$ .

Химический потенциал  $\mu$  и тензор  $\Sigma$  напряжений описываются следующими уравнениями [16, 21]:

$$\mu = \frac{1}{\alpha\beta} \left[ \ln \frac{\phi}{1-\phi} + \chi(1-2\phi) \right] - \kappa \nabla^2 \phi, \quad (6)$$

где  $\beta^{-1}$  соответствует энергии системы, а  $\alpha$  – единице размера рассматриваемой системы  $\alpha \approx 10^{-5}$  м, то есть расстоянию между элементами решетки при численном моделировании. Параметр  $\chi$  контролирует фазовое расслоение (в рассматриваемой системе оно происходит при  $\chi > 2$ ).

$$\Sigma_{xy} = -\kappa \frac{\partial \phi}{\partial r_x} \frac{\partial \phi}{\partial r_y}, \quad (7)$$

где  $\kappa$  – это величина, связанная с линейным натяжением в клеточном пространстве.

**1.2. Система уравнений в безразмерном виде. Дополнительное давление.** В уравнении (6) содержатся дополнительные параметры  $\alpha$  и  $\beta$ , необходимые для моделирования системы.  $\alpha = 10^{-5}$  м соответствует единице размера системы. В этом случае моделирование решетки  $100 \times 100$  элементов будет соответствовать поверхности  $1 \times 1$  мм. Величина  $\beta^{-1} \approx 10^{-12}$  Дж соответствует энергии системы [16]. При моделировании системы также необходимо учесть шаг по времени, который в статье [16] задавался как  $\Delta t = \alpha^4 \beta / L$ .

При переходе к безразмерному виду параметры системы преобразуются следующим образом [16]:

$$\vec{v} = \frac{\alpha^3 \beta}{L} v, \quad \tilde{\gamma} = \frac{\alpha^4 \beta}{L} \gamma, \quad \tilde{\kappa} = \beta \kappa, \quad \tilde{\rho} = \frac{L^2}{\alpha^4 \beta} \rho, \quad \tilde{\eta} = \frac{L}{\alpha^2} \eta, \quad \tilde{\zeta} = L \zeta. \quad (8)$$

Исходя из внутренней энергии системы  $\beta^{-1}$  и единицы размера  $\alpha$ , общее давление может быть вычислено как  $P_0 \sim \frac{1}{\alpha^3 \beta} \approx 10^3$  Па [16, 20, 22]. Общее давление косвенно связано с давлением  $p$  из уравнения (5), но не зависит от координат. Наряду с  $\alpha$  и  $\beta$ , давление  $P_0$  входит в неявном виде в некоторые параметры системы уравнений (4–7). Поэтому, чтобы иметь возможность изменять это давление, введем дополнительный параметр  $\Omega$ , который будет отвечать за управляемое давления  $P$  в системе по сравнению с изначальным давлением  $P_0$  из работы [16],  $P = \Omega P_0$ .

Тогда система уравнений в безразмерном виде с учетом возможного изменения давления при помощи введенного параметра  $\Omega$  становится:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi}{\partial t} &= -\nabla \cdot (\phi \vec{v}) + L \nabla^2 \tilde{\mu} + \tilde{\Gamma}(\phi), \\ \Omega \tilde{\rho} \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} &= \tilde{\eta} \nabla^2 \vec{v} - \nabla p + \nabla \cdot \tilde{\Sigma} - \tilde{\zeta} \vec{v} \end{aligned} \quad (9)$$

с вспомогательными безразмерными параметрами

$$\begin{aligned} \tilde{\mu} &= \frac{1}{\alpha\beta} \left[ \ln \frac{\phi}{1-\phi} + \chi(1-2\phi) \right] - \kappa \nabla^2 \phi, \\ \tilde{\Gamma}(\phi) &= \frac{\tilde{\gamma}}{\Omega} \phi \left( 1 - \frac{\phi}{\phi_\infty} \right). \end{aligned} \quad (10)$$

Тензор  $\tilde{\Sigma}$  для двумерного случая в безразмерном виде определяется как

$$\tilde{\Sigma}_{xy} = -\tilde{\kappa} \frac{\partial \phi}{\partial r_x} \frac{\partial \phi}{\partial r_y}. \quad (11)$$

Таким образом, система уравнений (9) в безразмерном виде соответствует исследуемой системе из [16], но с учетом дополнительного давления, которое контролируется параметром  $\Omega$ . Безразмерные параметры в этой статье зафиксированы в соответствии с работой [16]:  $\chi = 2.5$ ,  $\tilde{\kappa} = 1$ ,  $\tilde{\rho} = 0.3$ ,  $\tilde{\eta} = 1$ ,  $\tilde{\xi} = 0$ .

## 2. Методы

Моделирование системы (9) проводилось при помощи среды разработки Matlab и разработанных программ на языке программирования C++. При моделировании непрерывная система заменяется решеткой размером  $N_x \times N_y$ . Тогда переменные  $\phi$ ,  $\vec{v}$ ,  $\tilde{\mu}$ ,  $\tilde{\Gamma}$  следует понимать как матрицы размером  $N_x \times N_y$ , и их частные пространственные производные первого порядка рассчитываются как

$$\frac{\partial \phi}{\partial x} \Big|_{i,j} = \frac{1}{2\delta_x} (\phi_{i,j+1} - \phi_{i,j-1}), \quad \frac{\partial \phi}{\partial y} \Big|_{i,j} = \frac{1}{2\delta_y} (\phi_{i+1,j} - \phi_{i-1,j}), \quad (12)$$

где  $i$  соответствует индексу элемента решетки по направлению  $\vec{r}_y$ , а индекс  $j$  соответствует направлению  $\vec{r}_x$ . Величины  $\delta_x$  и  $\delta_y$  отвечают за расстояние между элементами решетки по  $\vec{r}_x$  и  $\vec{r}_y$ . Система (9) составлена таким образом, чтобы при моделировании  $\delta_x = \delta_y = 1$ . Тогда частные производные второго порядка могут быть найдены следующим образом:

$$\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} \Big|_{i,j} = \phi_{i,j+1} + \phi_{i,j-1} - 2\phi_{i,j}, \quad \frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2} \Big|_{i,j} = \phi_{i+1,j} + \phi_{i-1,j} - 2\phi_{i,j}. \quad (13)$$

Для моделирования системы во времени использовался метод Эйлера с шагом  $h = 0.01$ .

Начальные условия для матрицы  $\phi$  были заданы случайно с равномерным распределением со средним  $\phi_0 = 0.3$  и отклонением  $10^{-6}$ . Начальные условия для скорости были заданы случайно с учетом условия  $\nabla \cdot \vec{v} = 0$ . В логистическом уравнении параметр  $\phi_\infty$  был задан как 0.8.

Компоненты двумерного безразмерного тензора  $\tilde{\Sigma}$  рассчитывались следующим образом:

$$\begin{aligned} \tilde{\Sigma}_{xx} \Big|_{i,j} &= -\kappa \left( \frac{\partial \phi}{\partial x} \Big|_{i,j} \right)^2, & \tilde{\Sigma}_{yy} \Big|_{i,j} &= -\kappa \left( \frac{\partial \phi}{\partial y} \Big|_{i,j} \right)^2, \\ \tilde{\Sigma}_{xy} \Big|_{i,j} &= \tilde{\Sigma}_{yx} \Big|_{i,j} = -\kappa \frac{\partial \phi}{\partial x} \frac{\partial \phi}{\partial y} \Big|_{i,j}. \end{aligned} \quad (14)$$

## 3. Влияние дополнительного давления на поверхность

В отличие от системы, предложенной в работе [16], система уравнений (9) учитывает возможность изменения давления при помощи параметра  $\Omega$ . Чтобы показать, что введенная система уравнений не противоречит исходной, для начала рассмотрим влияние параметра  $\Omega$  на двумерную поверхность.

На рис. 1 приведены результаты моделирования системы (9) при параметрах  $\Omega = 1, 2, 3$  и скорости роста  $\gamma = 3 \cdot 10^{-3}$ . Параметр  $\Omega = 1$  соответствует такому же давлению, как в

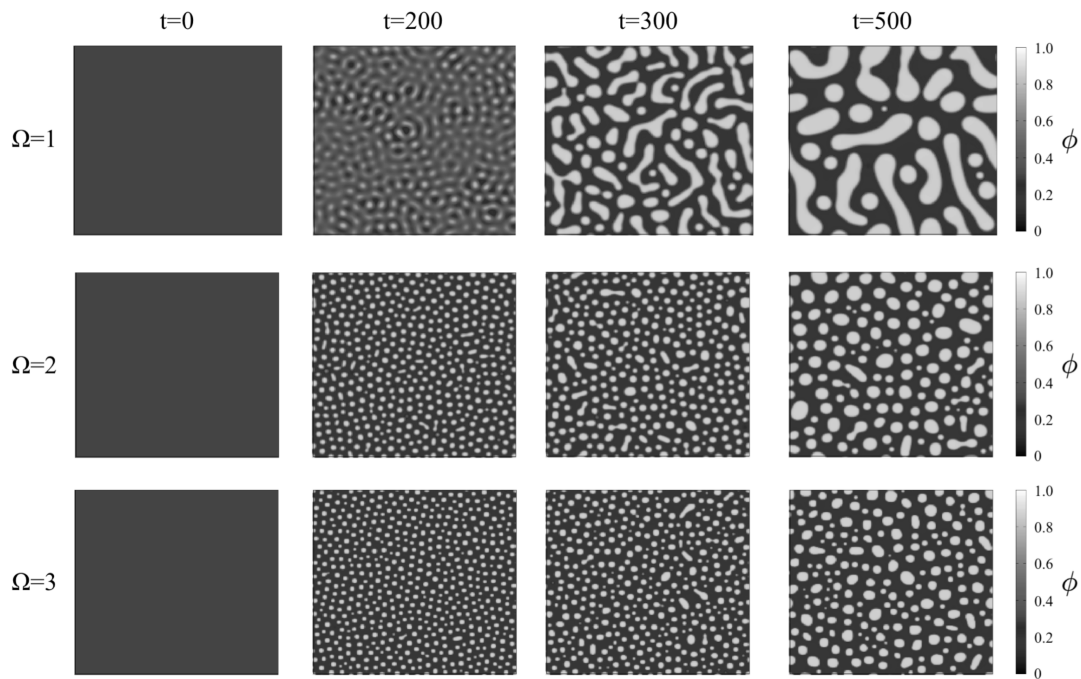


Рис. 1. Временная эволюция двумерной системы (9) размером  $200 \times 200$  на примере переменной  $\phi$  для параметров  $\Omega = 1, 2, 3$ . Остальные параметры:  $\tilde{\gamma} = 3 \cdot 10^{-3}$ ,  $\chi = 2.5$ ,  $\tilde{\kappa} = 1$ ,  $\tilde{\rho} = 0.3$ ,  $\tilde{\eta} = 1$ ,  $\tilde{\zeta} = 0$ . Светло-серый цвет соответствует областям с раковыми клетками, темно-серый цвет – областям с преобладанием здоровых клеток

Fig. 1. Temporal evolution of the two-dimensional system (9) of size  $200 \times 200$  for the variable  $\phi$  in case of parameters  $\Omega = 1, 2, 3$ . The other parameters are  $\tilde{\gamma} = 3 \cdot 10^{-3}$ ,  $\chi = 2.5$ ,  $\tilde{\kappa} = 1$ ,  $\tilde{\rho} = 0.3$ ,  $\tilde{\eta} = 1$ ,  $\tilde{\zeta} = 0$ . Light gray color corresponds to areas with cancer cells, dark gray color corresponds to areas with predominance of healthy cells

работе [16]  $\Pi = \Pi_0 \approx 10^{-3}$  Па. Параметры  $\Omega = 2$  и  $\Omega = 3$  соответствуют  $\Pi = 2\Pi_0$  и  $\Pi = 3\Pi_0$ . Размер решетки составляет  $200 \times 200$ , что можно интерпретировать как поверхность эпидермиса размером  $2 \times 2$  мм.

Как видно из рис. 1, дополнительное давление  $2\Pi_0$  и  $3\Pi_0$  (средняя и нижняя строки на рисунке) приводят к замедлению роста областей с раковыми клетками по сравнению с давлением  $\Pi_0$  (верхняя строка). Еще одной особенностью является то, что в отличие от  $\Omega = 1$ , в случае  $\Omega = 2, 3$  раковые области не объединяются в более сложные паттерны, а остаются изолированными. Даже в момент времени  $t = 500$ , когда при  $\Omega = 1$  большая часть областей с раковыми клетками уже объединилась в сложные паттерны.

#### 4. Влияние дополнительного давления на пластинку ненулевой толщины

Рассмотрим усложненную трехмерную модель. Система уравнений (9) может быть использована для моделирования пластинки ненулевой толщины в том же виде, что и для двумерной поверхности, если предположить, что верхние слои системы достаточно легкие, чтобы не создавать дополнительное давление на нижние слои. С точки зрения численного моделирования все величины, такие как, например,  $\phi$  и  $\vec{v}$ , которые в разделах 1.2–3 рассматривались как матрицы  $N_x \times N_y$ , теперь становятся трехмерными матрицами  $N_x \times N_y \times N_z$ .

На рис. 2 приведены результаты численного моделирования такой трехмерной системы. Размер рассматриваемой решетки составляет  $200 \times 200 \times 30$  элементов, что соответствует площадке эпидермального слоя размером  $2 \times 2 \times 0.3$  мм.

С точки зрения моделирования трехмерная система аналогична двумерной. Основным отличием является появление третьей частной производной. В этой статье расстояние между соседними элементами трехмерной решетки одинаково по всем трем направлениям  $\vec{r}_x, \vec{r}_y, \vec{r}_z$ . Соответственно, пространственные производные по направлению  $\vec{r}_z$  вычисляются аналогично (12), (13):

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi}{\partial z} \Big|_{i,j,k} &= \frac{1}{2} (\phi_{i,j,k+1} - \phi_{i,j,k-1}), \\ \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} \Big|_{i,j,k} &= \phi_{i,j,k+1} + \phi_{i,j,k-1} - 2\phi_{i,j,k}. \end{aligned} \quad (15)$$

Тензор  $\tilde{\Sigma}$  теперь становится трехмерным тензором с компонентами  $\tilde{\Sigma}_{xyz} = -\tilde{\kappa} \frac{\partial \phi}{\partial x} \frac{\partial \phi}{\partial y} \frac{\partial \phi}{\partial z}$ .

Рис. 2, так же, как рис. 1 содержит временную эволюцию исследуемой модели для трех разных значений давления  $\Pi = \Pi_0$  (верхние фрагменты),  $\Pi = 2\Pi_0$  (средние) и  $\Pi = 3\Pi_0$  (нижние). Каждый из фрагментов состоит из двух изображений: нижние показывают вид всей моделируемой

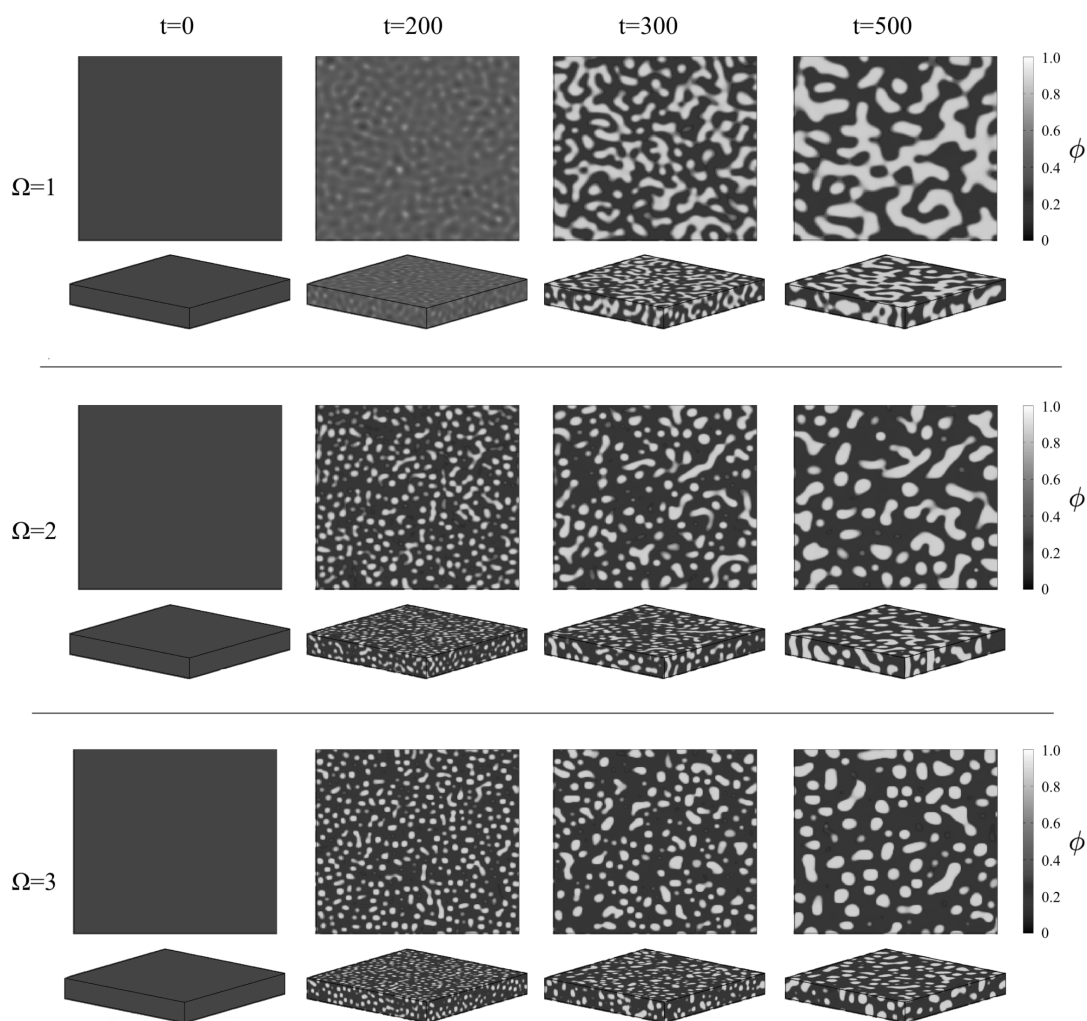


Рис. 2. Временная эволюция трехмерной системы (9) размером  $200 \times 200 \times 30$  на примере переменной  $\phi$  для параметров  $\Omega = 1, 2, 3$ . Остальные параметры такие же, как на рис. 1

Fig. 2. Temporal evolution of the three-dimensional system (9) of size  $200 \times 200 \times 30$  for the variable  $\phi$  in case of parameters  $\Omega = 1, 2, 3$ . The rest parameters are the same as in Fig. 1

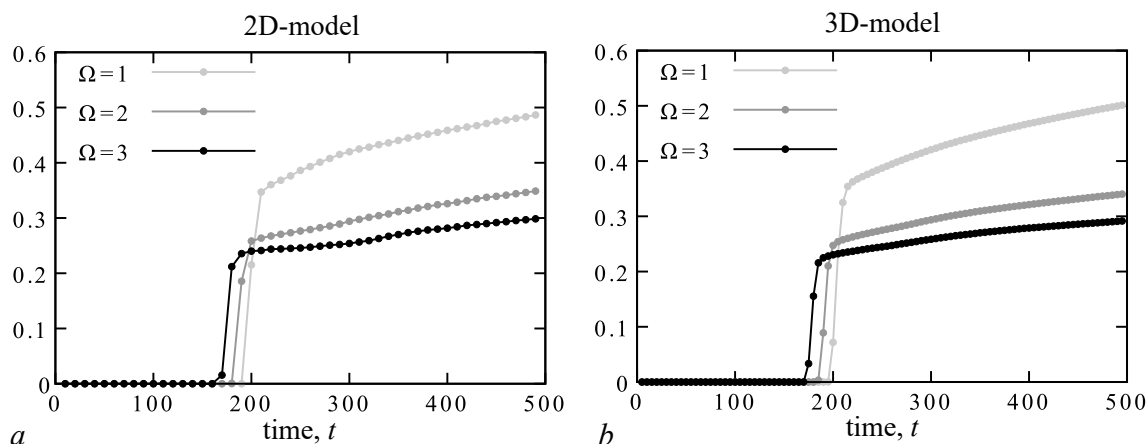


Рис. 3. Рост соотношения областей с преобладанием раковых клеток по сравнению с общим числом элементов для двумерной (а) и трехмерной (б) моделей. Значения параметров, управляющих давлением,  $\Omega = 1, 2, 3$ . Остальные параметры такие же, как на рис. 1

Fig. 3. Increase in the ratio of areas with a predominance of cancer cells compared to the total number of elements for the two-dimensional (a) and three-dimensional (b) models. The values of the parameters controlling pressure are  $\Omega = 1, 2, 3$ . Other parameters are the same as in Fig. 1

площадки, а верхние – вид на площадку сверху. Как видно из рис. 2, в трехмерном случае сохраняется замедление роста областей с преобладанием раковых клеток при увеличении давления  $\Pi$ . Для наглядности на рис. 3 приведены графики роста процентного соотношения областей с преобладанием раковых клеток для трех рассматриваемых значений давления в случае двумерной (рис. 3, а) и трехмерной (рис. 3, б) моделей.

В обеих системах для всех значений давления рост процентного соотношения областей с преобладанием раковых клеток происходит скачком до некоторого начального значения, и затем наблюдается примерно линейный рост. На рис. 3 светло-серые графики были построены для давления  $\Pi = \Pi_0$ . Это давление соответствует наибольшему скачку. Увеличение давления  $\Pi$  уменьшает начальный скачок числа раковых клеток и приводит к замедлению роста. Графики для давления  $\Pi = 2\Pi_0$  и  $\Pi = 3\Pi_0$  показаны темно-серым и черным цветом.

## 5. Моделирование сфероида

Для некоторых задач удобнее рассматривать не площадку, как это было в разделе 4, а модель сфероида [17–19]. Система уравнений (9) может быть адаптирована и для этого случая.

Для этого перейдем от декартовой системы координат  $(\vec{r}_x, \vec{r}_y, \vec{r}_z)$  к сферической  $(\vec{r}_\theta, \vec{r}_\varphi, \vec{r}_\rho)$ . Расстояние между элементами сфероида остается одинаковым  $\delta_\theta = \delta_\varphi = \delta_\rho = 1$ . Поэтому пространственные частные производные задаются аналогичным (12), (13), (15) образом. Так как в сферической системе координат углы и радиус задаются в интервалах  $\theta \in [0; \pi)$ ,  $\varphi \in [0; 2\pi)$ ,  $\rho \in [0; +\infty)$ , внешний размер сфероида должен иметь следующие соотношения  $N_\varphi = 2N_\theta$ ,  $N_\rho = N_\theta/\pi$ .

Чтобы сохранить примерное равенство единиц, размеры сфероида были заданы как  $N_\theta = 180$ ,  $N_\varphi = 360$ ,  $N_\rho = N_\varphi/(2\pi) \approx 57$ . Таким образом, рассматриваемый сфероид представляет собой шар диаметром примерно 0.1 мм. На рис. 4 приведена временная эволюция такого сфероида при давлении  $\Pi = \Pi_0$ . При увеличении давления особенности динамики областей с преобладанием раковых клеток были полностью аналогичны двумерной и трехмерной системам, рассмотренным в предыдущих разделах.



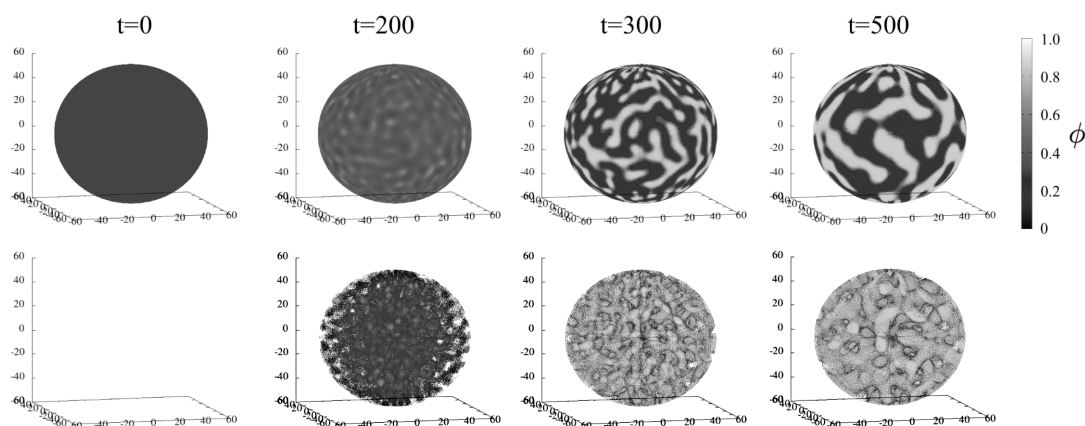


Рис. 4. Временная эволюция клеточного сфероида, описываемого системой (9). Верхние фрагменты описывают состояние переменной  $\phi$  во времени. Светло-серый цвет соответствует областям с раковыми клетками, темно-серый цвет – областям с преобладанием здоровых клеток. Нижние фрагменты показывают состояние областей с раковыми клетками, области со здоровыми клетками не показаны. Давление в системе  $\Pi = \Pi_0$ , остальные параметры такие же, как на рис. 1

Fig. 4. Temporal evolution of the cellular spheroid described by the system (9). The top panels describe the state of the  $\phi$ -variable in time. The light gray color corresponds to areas with cancer cells, and the dark gray color corresponds to areas with a predominance of healthy cells. The lower panels represent the state of the areas with cancer cells, while the areas with healthy cells are not shown. Pressure in the system is  $\Pi = \Pi_0$ , other parameters are the same as in Fig. 1

### Заключение

В данной работе описана модель, характеризующая динамику роста раковых клеток в эпидермальном слое кожи в условиях дополнительного осмотического давления. Принципы работы системы были основаны на двумерной модели, предложенной в работе [16]. Модифицированная нами модель учитывает возможность создания трехмерной системы и изменения давления в системе при помощи одного параметра  $\Omega$ . При этом конечное давление в модели определяется как  $\Omega \cdot \Pi_0$ , где  $\Pi_0$  – это изначальное давление в системе. В статье введены два дополнительных значения параметра  $\Omega = 2$  и  $3$ . Влияние осмотического давления рассматривалось для двумерной клеточной поверхности, трехмерной площадки ненулевой толщины и клеточного сфероида. Для всех систем рост процентного соотношения областей с преобладанием раковых клеток происходил скачком до некоторого начального значения с последующим линейным ростом. Дополнительное давление приводило к замедлению этого роста и уменьшению начального процентного соотношения.

### Список литературы

1. Murray J. D. *Mathematical Biology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1993. 770 p. DOI: 10.1007/978-3-662-08542-4.
2. Prigogine I., Nicolis G. *Self-Organisation in Nonequilibrium Systems: Towards A Dynamics of Complexity* // In: Hazewinkel M., Jurkovich R., Paelinck J. H. P. (eds) *Bifurcation Analysis*. Dordrecht: Springer, 1985. P. 3–12. DOI: 10.1007/978-94-009-6239-2\_1.
3. Turing A. M. *The chemical basis of morphogenesis* // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*. 1952. Vol. 237, no. 641. P. 37–72. DOI: 10.1098/rstb.1952.0012.
4. Maini P. K. *Hierarchical models for spatial pattern formation in biology* // *Journal of Biological Systems*. 1995. Vol. 3, no. 4. P. 987–997. DOI: 10.1142/S0218339095000885.
5. Murray J. D., Cook J., Tyson R., Lubkin S. R. *Spatial pattern formation in biology: I. Dermal*

- wound healing. II. Bacterial patterns // *Journal of the Franklin Institute*. 1998. Vol. 335, no. 2. P. 303–332. DOI: 10.1016/S0016-0032(97)00034-3.
6. *Scarabotti P., Govezensky T., Bolcatto P., Barrio R. A.* Universal model for the skin colouration patterns of neotropical catfishes of the genus *Pseudoplatystoma* // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, no. 1. P. 12445. DOI: 10.1038/s41598-020-68700-0.
  7. *Clarke M. A., Fisher J.* Executable cancer models: successes and challenges // *Nat. Rev. Cancer*. 2020. Vol. 20, no. 6. P. 343–354. DOI: 10.1038/s41568-020-0258-x.
  8. *Karolak A., Markov D. A., McCawley L. J., Rejniak K. A.* Towards personalized computational oncology: from spatial models of tumour spheroids, to organoids, to tissues // *J. R. Soc. Interface*. 2018. Vol. 15, no. 138. P. 20170703. DOI: 10.1098/rsif.2017.0703.
  9. *Metzcar J., Wang Y., Heiland R., Macklin P.* A review of cell-based computational modeling in cancer biology // *JCO Clinical Cancer Informatics*. 2019. Vol. 3, no. 3. P. 1–13. DOI: 10.1200/CCI.18.00069.
  10. *Voutouri C., Stylianopoulos T.* Evolution of osmotic pressure in solid tumors // *J. Biomech.* 2014. Vol. 47, no. 14. P. 3441–3447. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.09.019.
  11. *Cheng G., Tse J., Jain R. K., Munn L. L.* Micro-environmental mechanical stress controls tumor spheroid size and morphology by suppressing proliferation and inducing apoptosis in cancer cells // *PLoS ONE*. 2009. Vol. 4, no. 2. P. e4632. DOI: 10.1371/journal.pone.0004632.
  12. *Tse J. M., Cheng G., Tyrrell J. A., Wilcox-Adelman S. A., Boucher Y., Jain R. K., Munn L. L.* Mechanical compression drives cancer cells toward invasive phenotype // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012. Vol. 109, no. 3. P. 911–916. DOI: 10.1073/pnas.1118910109.
  13. *La Porta C. A. M., Ghilardi A., Pasini M., Laurson L., Alava M. J., Zapperi S., Ben Amar M.* Osmotic stress affects functional properties of human melanoma cell lines // *Eur. Phys. J. Plus*. 2015. Vol. 130, no. 4. P. 64. DOI: 10.1140/epjp/i2015-15064-x.
  14. *Macklin P., Edgerton M. E.* Discrete cell modelling // In: Cristini V., Lowengrub J. (eds) *Multiscale Modeling of Cancer: An Integrated Experimental and Mathematical Modeling Approach*. Cambridge: Cambridge University Press, 2010. P. 88–122. DOI: 10.1017/CBO9780511781452.007.
  15. *Giatali S. G., Stamatakos G. S.* A detailed numerical treatment of the boundary conditions imposed by the skull on a diffusion–reaction model of glioma tumor growth. Clinical validation aspects // *Applied Mathematics and Computation*. 2012. Vol. 218, no. 17. P. 8779–8799. DOI: 10.1016/j.amc.2012.02.036.
  16. *Hoshino T., Liu M.-W., Wu K.-A., Chen H.-Y., Tsuruyama T., Komura S.* Pattern formation of skin cancers: Effects of cancer proliferation and hydrodynamic interactions // *Phys. Rev. E*. 2019. Vol. 99, no. 3. P. 032416. DOI: 10.1103/PhysRevE.99.032416.
  17. *Montel F., Delarue M., Elgeti J., Vignjevic D., Cappello G., Prost J.* Isotropic stress reduces cell proliferation in tumor spheroids // *New J. Phys.* 2012. Vol. 14, no. 5. P. 055008. DOI: 10.1088/1367-2630/14/5/055008.
  18. *Villani T. S., Gardner G., Johnson M., Crider N.* 3D High Content Imaging of Optically-Cleared Spheroids for Cancer Drug Screening. New Jersey, US: Visikol, 2017.
  19. *Grist S. M., Nasserri S. S., Poon T., Roskelley C., Cheung K. C.* On-chip clearing of arrays of 3-D cell cultures and micro-tissues // *Biomicrofluidics*. 2016. Vol. 10, no. 4. P. 044107. DOI: 10.1063/1.4959031.
  20. *Jain R. K.* Transport of molecules in the tumor interstitium: a review // *Cancer Research*. 1987. Vol. 47, no. 12. P. 3039–3051.
  21. *Doi M.* *Soft Matter Physics*. Oxford: Oxford University Press, 2013. 272 p. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780199652952.001.0001.
  22. *Chatelain C., Balois T., Ciarletta P., Ben Amar M.* Emergence of microstructural patterns in skin cancer: a phase separation analysis in a binary mixture // *New J. Phys.* 2011. Vol. 13, no. 11. P. 115013. DOI: 10.1088/1367-2630/13/11/115013.

## References

1. Murray JD. *Mathematical Biology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1993. 770 p. DOI: 10.1007/978-3-662-08542-4.
2. Prigogine I, Nicolis G. Self-Organisation in Nonequilibrium Systems: Towards A Dynamics of Complexity. In: Hazewinkel M, Jurkovich R, Paelinck JHP, editors. *Bifurcation Analysis*. Dordrecht: Springer; 1985. P. 3–12. DOI: 10.1007/978-94-009-6239-2\_1.
3. Turing AM. The chemical basis of morphogenesis. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 1952;237(641): 37–72. DOI: 10.1098/rstb.1952.0012.
4. Maini PK. Hierarchical models for spatial pattern formation in biology. *Journal of Biological Systems*. 1995;3(4):987–997. DOI: 10.1142/S0218339095000885.
5. Murray JD, Cook J, Tyson R, Lubkin SR. Spatial pattern formation in biology: I. Dermal wound healing. II. Bacterial patterns. *Journal of the Franklin Institute*. 1998;335(2):303–332. DOI: 10.1016/S0016-0032(97)00034-3.
6. Scarabotti P, Govezensky T, Bolcatto P, Barrio RA. Universal model for the skin colouration patterns of neotropical catfishes of the genus *Pseudoplatystoma*. *Sci. Rep.* 2020;10(1):12445. DOI: 10.1038/s41598-020-68700-0.
7. Clarke MA, Fisher J. Executable cancer models: successes and challenges. *Nat. Rev. Cancer*. 2020;20(6):343–354. DOI: 10.1038/s41568-020-0258-x.
8. Karolak A, Markov DA, McCawley LJ, Rejniak KA. Towards personalized computational oncology: from spatial models of tumour spheroids, to organoids, to tissues. *J. R. Soc. Interface*. 2018;15(138):20170703. DOI: 10.1098/rsif.2017.0703.
9. Metzcar J, Wang Y, Heiland R, Macklin P. A review of cell-based computational modeling in cancer biology. *JCO Clinical Cancer Informatics*. 2019;3(3):1–13. DOI: 10.1200/CCI.18.00069.
10. Voutouri C, Stylianopoulos T. Evolution of osmotic pressure in solid tumors. *J. Biomech*. 2014;47(14):3441–3447. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.09.019.
11. Cheng G, Tse J, Jain RK, Munn LL. Micro-environmental mechanical stress controls tumor spheroid size and morphology by suppressing proliferation and inducing apoptosis in cancer cells. *PLoS ONE*. 2009;4(2):e4632. DOI: 10.1371/journal.pone.0004632.
12. Tse JM, Cheng G, Tyrrell JA, Wilcox-Adelman SA, Boucher Y, Jain RK, Munn LL. Mechanical compression drives cancer cells toward invasive phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(3):911–916. DOI: 10.1073/pnas.1118910109.
13. La Porta CAM, Ghilardi A, Pasini M, Laurson L, Alava MJ, Zapperi S, Ben Amar M. Osmotic stress affects functional properties of human melanoma cell lines. *Eur. Phys. J. Plus*. 2015;130(4):64. DOI: 10.1140/epjp/i2015-15064-x.
14. Macklin P, Edgerton ME. Discrete cell modelling. In: Cristini V, Lowengrub J, editors. *Multiscale Modeling of Cancer: An Integrated Experimental and Mathematical Modeling Approach*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. P. 88–122. DOI: 10.1017/CBO9780511781452.007.
15. Giatili SG, Stamatakis GS. A detailed numerical treatment of the boundary conditions imposed by the skull on a diffusion–reaction model of glioma tumor growth. *Clinical validation aspects. Applied Mathematics and Computation*. 2012;218(17):8779–8799. DOI:10.1016/j.amc.2012.02.036.
16. Hoshino T, Liu MW, Wu KA, Chen HY, Tsuruyama T, Komura S. Pattern formation of skin cancers: Effects of cancer proliferation and hydrodynamic interactions. *Phys. Rev. E*. 2019;99(3):032416. DOI: 10.1103/PhysRevE.99.032416.
17. Montel F, Delarue M, Elgeti J, Vignjevic D, Cappello G, Prost J. Isotropic stress reduces cell proliferation in tumor spheroids. *New J. Phys.* 2012;14(5):055008. DOI: 10.1088/1367-2630/14/5/055008.
18. Villani TS, Gardner G, Johnson M, Crider N. *3D High Content Imaging of Optically-Cleared Spheroids for Cancer Drug Screening*. New Jersey, US: Visikol; 2017.

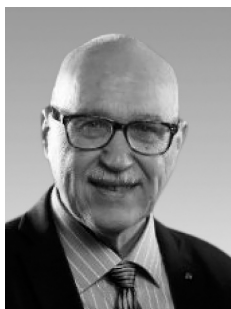
19. Grist SM, Nasser SS, Poon T, Roskelley C, Cheung KC. On-chip clearing of arrays of 3-D cell cultures and micro-tissues. *Biomicrofluidics*. 2016;10(4):044107. DOI: 10.1063/1.4959031.
20. Jain RK. Transport of molecules in the tumor interstitium: a review. *Cancer Research*. 1987;47(12):3039–3051.
21. Doi M. *Soft Matter Physics*. Oxford: Oxford University Press; 2013. 272 p. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780199652952.001.0001.
22. Chatelain C, Balois T, Ciarletta P, Ben Amar M. Emergence of microstructural patterns in skin cancer: a phase separation analysis in a binary mixture. *New J. Phys.* 2011;13(11):115013. DOI: 10.1088/1367-2630/13/11/115013.

*Семенова Надежда Игоревна* – окончила с отличием физический факультет Саратовского государственного университета по специальности «радиофизика и электроника» (2014). Работала инженером в учебной лаборатории радиофизики (2014–2018) при кафедре радиофизики и нелинейной динамики. С 2015 по 2018 работала ассистентом там же. В 2017 году досрочно защитила диссертацию на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук на тему «Возвраты Пуанкаре в эргодических системах» по специальности «радиофизика». Неоднократно принимала участие в выполнении грантов РФФИ и Министерства образования и науки РФ, а также выигрывала стипендии Президента РФ за достижения в науке в 2013, 2016 и 2017 годах. С 2018 по настоящее время проходит обучение в институте FEMTO-ST (Безансон, Франция) в докторантуре в рамках русско-французского проекта. Исследования связаны с влиянием шума на нейронные сети и машинное обучение.



Россия, 410012 Саратов, Астраханская, 83  
 Саратовский национальный исследовательский  
 государственный университет имени Н. Г. Чернышевского  
 Франция, 25030, Безансон, проспект Монбукон, 15В  
 Институт FEMTO-ST и Университет Бургундии Франш-Конте  
 E-mail: semenovani@info.sgu.ru  
 ORCID: 0000-0002-9180-3030

*Тучин Валерий Викторович* – получил специальность радиофизика и электроника (1966), степень кандидата физико-математических наук по оптике (1974) и доктора физико-математических наук по квантовой радиофизике (1982) в Саратовском государственном университете (СГУ). Профессор, заведующий кафедрой оптики и биофотоники СГУ, директор Научно-образовательного института оптики и биофотоники СГУ, заведующий лабораторией лазерной диагностики технических и живых систем Института проблем точной механики и управления РАН, научный руководитель междисциплинарной лаборатории по биофотонике Национального исследовательского Томского государственного университета. Научные интересы: биофотоника, оптика биотканей, лазерная медицина, оптическое просветление биотканей и нанобиофотоника. Автор более 400 рецензируемых статей, монографий, справочников, словарей, учебников и учебных пособий, обладатель более 50 патентов. Является членом SPIE и OSA, Заслуженным деятелем науки Российской Федерации, награжден образовательной премией SPIE. Заслуженный профессор Финляндии (FiDiPro, TEKES), лауреат премии Chime Bell провинции Хубэй (Китай, 2014) и премии Джозефа У. Гудмана за лучшую книгу по оптике (OSA/SPIE, 2015). Лауреат премии в области естественных наук НАНЬЦЯН 2016 года за цикл лекций в Сямыньском университете (Китай). Главный редактор журнала «Journal of Biomedical Photonics & Engineering», ассоциированный главный редактор журнала «Journal of Innovative Optical Health Sciences» (JIOHS), заместитель главного редактора журнала «Известия Саратовского университета – Новая серия. Физика», тематический редактор журнала «Journal of Biomedical Optics», ассоциированный редактор журнала «Frontiers of Optoelectronics» (Springer), член редакционного совета журналов «Квантовая электроника», «Лазерная медицина», «Physics in Medicine and Biology», член редколлегии журналов: «Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика», «Journal of Biophotonics», «Journal of X-Ray Science and Technology – Clinical Applications of Diagnosis and Therapeutics» и ряда других изданий. Главный редактор ряда специальных выпусков журнала «Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика».



Россия, 410012 Саратов, Астраханская, 83  
 Саратовский национальный исследовательский  
 государственный университет имени Н. Г. Чернышевского  
 E-mail: tuchinv@mail.ru  
 ORCID: 0000-0001-7479-2694