



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2024. Т. 24, вып. 4. С. 374–383

Izvestiya of Saratov University. Physics, 2024, vol. 24, iss. 4, pp. 374–383

<https://fizika.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1817-3020-2024-24-4-374-383>, EDN: CIRYXU

Научная статья

УДК 530.182:616.5:616.006



Моделирование влияния осмотического давления на рост раковых клеток: роль размера области и длительности воздействия

Н. А. Светлицына^{1✉}, В. В. Тучин^{1,2,3,4}, Н. И. Семенова¹

¹Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

²Институт биохимии им. А. Н. Баха, Федеральный исследовательский центр РАН «Фундаментальные основы биотехнологии», Россия, 119071, г. Москва, Ленинский просп., д. 33

³Национальный исследовательский Томский государственный университет, Россия, 634050, г. Томск, пр-т Ленина, д. 36

⁴Институт проблем точной механики и управления ФИЦ «Саратовский научный центр РАН», Россия, 410028, г. Саратов, ул. Рабочая, д. 24

Светлицына Надежда Артуровна, аспирант кафедры оптики и биофотоники, ассистент кафедры физики открытых систем, nadyasvetiknadya@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-3095-8268>, AuthorID: 1236616

Тучин Валерий Викторович, член-корреспондент РАН, доктор физико-математических наук, профессор, ¹заведующий кафедрой оптики и биофотоники Института физики, руководитель Научного медицинского центра; ²ведущий научный сотрудник; ³научный руководитель лаборатории биофотоники; ⁴заведующий лабораторией лазерной диагностики технических и живых систем, tuchinvv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7479-2694>, AuthorID: 20243

Семенова Надежда Игоревна, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры радиофизики и нелинейной динамики, старший научный сотрудник лаборатории биомедицинской фотоакустики, nadya.i.semenova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9180-3030>, AuthorID: 850757

Аннотация. Одним из новых и эффективных методов лечения рака кожи и других пролиферативных заболеваний, таких как псориаз, является фототерапия, при этом из-за многократного рассеяния воздействующих световых волн существует проблема ограничения проникновения излучения в глубину ткани. Эту проблему можно решить с помощью введения оптических просветляющих агентов, многие из которых являются гиперосмотическими. В свою очередь, действие гиперосмотических агентов может вызывать побочные эффекты, обусловленные возникновением дополнительного внешнего давления, которое может как увеличивать, так и уменьшать скорость пролиферации раковых клеток. В данной работе проводится численное моделирование двумерной модели слоя эпидермальных клеток на базальной мембране в условиях воздействия дополнительного внешнего давления. Исследуется влияние размера области локализации дополнительного давления, его величины и длительности воздействия на пролиферацию раковых клеток в области бинарной поверхности, состоящей из здоровых и раковых клеток. Определены параметры, при которых происходит замедление скорости пролиферации раковых клеток. Показано, что наиболее выраженное замедление происходит при введении дополнительного давления 2 кПа в области 1×1 мм (размер всей системы 2×2 мм). Исследования проводились при двукратном и пятикратном увеличении давления в выбранной области (2 кПа и 5 кПа). Также рассматриваются влияние момента введения дополнительного давления и его длительность.

Ключевые слова: меланома, оптическое просветление, диагностика опухолей, гиперосмотические агенты, паттерны Тьюринга, гидродинамическая модель

Благодарности: Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках выполнения государственного задания (проект № FSRR-2023-0007).

Для цитирования: Светлицына Н. А., Тучин В. В., Семенова Н. И. Моделирование влияния осмотического давления на рост раковых клеток: роль размера области и длительности воздействия // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2024. Т. 24, вып. 4. С. 374–383. <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2024-24-4-374-383>, EDN: CIRYXU

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Modelling the effect of osmotic pressure on cancer cell growth: The role of area size and duration of exposure

N. A. Svetlitsyna^{1✉}, V. V. Tuchin^{1,2,3,4}, N. I. Semenova¹

¹Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

²A. N. Bach Institute of Biochemistry, Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences “Fundamentals of Biotechnology”, 33 Leninsky Prospekt, Moscow 119071, Russia

³Tomsk State University, 36 Lenin Ave., Tomsk 634050, Russia

© Светлицына Н. А., Тучин В. В., Семенова Н. И., 2024



⁴Institute of Precision Mechanics and Control, Federal Research Center "Saratov Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", 24 Rabochaya St., Saratov 410028, Russia

Nadezhda A. Svetlitsyna, nadyasvetiknadya@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-3095-8268>, AuthorID: 1236616

Valery V. Tuchin, tuchinvv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7479-2694>, AuthorID: 20243

Nadezhda I. Semenova, nadya.i.semenova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9180-3030>, AuthorID: 850757

Abstract. Background and Objectives: One of the new and effective methods for treating skin cancer and other proliferative diseases, such as psoriasis, is phototherapy, but there is a problem of limiting the penetration of radiation into the depths of the tissue caused by the multiple scattering of the light waves. This problem can be solved by introducing optical clearing agents, many of which are hyperosmotic. In turn, the action of hyperosmotic agents can cause side effects that are induced by the appearance of additional external pressure, which can both increase and decrease the proliferation rate of cancer cells. **Materials and Methods:** In this work, numerical simulations of a two-dimensional model of an epidermal cell layer on a basal membrane under conditions of additional external pressure are performed. The paper studies the influence of the size of the area of localization of additional pressure, its magnitude and duration of exposure on the proliferation of cancer cells in the area of a binary surface consisting of healthy and cancer cells. **Results:** Studies were carried out at twofold and fivefold increase of pressure in the selected area (2 kPa and 5 kPa). The influence of the moment of introduction of additional pressure and its duration is also considered in this work. We have determined the parameters at which the rate of cancer cell proliferation slows down. It has been shown that the most pronounced inhibition occurs when applying an additional pressure of 2 kPa in the 1×1 mm region (the size of the entire system is 2×2 mm). The studies were carried out at a twofold and fivefold increase in pressure in the selected area (2 kPa and 5 kPa). Here we have also studied the effect of the duration of exposure if its introduction began at different moments t_0 of Phase 1. It has been shown that for $t_0 = 240$ the dependence of area covered by cancer cells Φ on the duration of short-term pressure is nonlinear, and for $t_0 = 400$ this dependence is linear, and the longer impact causes the slowdown of Φ growth.

Keywords: melanoma, optical clearing, tumor diagnosis, hyperosmotic agents, Turing patterns, hydrodynamic model

Acknowledgments: This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of a state assignment (project No. FSRR-2023-0007).

For citation: Svetlitsyna N. A., Tuchin V. V., Semenova N. I. Modelling the effect of osmotic pressure on cancer cell growth: The role of area size and duration of exposure. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2024, vol. 24, iss. 4, pp. 374–383 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2024-24-4-374-383>, EDN: CIRYXU

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

Введение

В настоящее время рак кожи остается самым распространенным видом рака у людей [1]. Самый агрессивный и устойчивый к лечению [2, 3] вид рака кожи – меланома. И хотя меланома является одной из самых редких, она приводит к большому количеству смертей по сравнению с другими видами рака кожи [4, 5]. Ежегодно от меланомы умирают более 55 тысяч людей, и это число продолжает расти [6].

Одним из наиболее распространенных методов лечения меланомы является хирургическое лечение, т. е. резекция раковых клеток [1], однако этот метод сопровождается большим риском местного рецидива [7]. Стандартными методами лечения рака кожи являются также химиотерапия и радиотерапия, которые уничтожают активно пролиферирующие клетки [8–10]. Основным недостатком этих методов лечения является их неизбирательность, что неизбежно может приводить к повреждению здоровых клеток [11].

В последние десятилетия появились новые методы лечения рака, такие как иммунотерапия и антиангиогенная терапия [12], недостатки которых заключаются в дороговизне используемых препаратов и зачастую необходимости их комбинирования с другими методами [13].

К современным методам лечения злокачественных опухолей относятся фотодинамическая (ФДТ) и фототермическая терапии (ФТТ) [14]. Они наиболее безопасны, так как позволяют локально и селективно воздействовать на раковые клетки, что, в свою очередь, позволяет максимально снизить повреждающее воздействие на здоровые клетки организма. Существенной сложностью при лечении рака с помощью ФДТ и ФТТ является ограниченное по глубине проникновение излучения из-за его многократного рассеяния в тканях [14].

Простым и удобным методом повышения глубины проникновения оптического излучения является оптическое просветление биоткани, заключающееся во введении во внутритканевое пространство биосовместимых жидкостей (оптических просветляющих агентов) с достаточно высоким показателем преломления [15, 16]. В качестве таких просветляющих агентов часто используются гиперосмотические агенты, введение которых сопровождается созданием дополнительного внешнего осмотического давления по отношению к давлению, возникающему за счет деления клеток в ограниченном пространстве. В связи с этим, чтобы оценить побочные эффекты при использовании таких агентов, важно исследовать



довать влияние создаваемого ими осмотического давления на пролиферацию раковых клеток в опухоли.

Было показано, что на пролиферацию раковых клеток влияет возникающее в процессе роста опухоли повышенное давление [17], вызванное тем, что раковые клетки размножаются и растут, вытесняя здоровые. При этом высокое давление внутри опухолевой области снижает пролиферацию раковых клеток и ускоряет процесс апоптоза клеток [18–22]. Это связано с тем, что под действием давления оттесняются капилляры, которые являются поставщиками питательных веществ в опухоль, ограничивая её питание.

В последние годы появилось несколько работ по исследованию влияния осмотического давления на меланому кожи [23–26], в некоторых из них было показано, что осмотическое давление может приводить к замедлению роста меланомы, а в других, наоборот, – к ускорению роста.

Проведение таких экспериментальных исследований в лабораторных условиях на животных с перевитыми опухолями или на натуральных клеточных моделях является очень ресурсоемкой и времязатратной задачей. Поэтому особый интерес представляет поиск адекватных математических моделей, позволяющих провести численное моделирование и изучить особенности влияния осмотического давления, а затем провести апробацию результатов в экспериментах с клеточными сфероидными.

Ещё в 2003 г. Юрий Михайлович Романовский с соавторами [27] писали о том, что современная теоретическая работа по физике и биофизике должна содержать математическое моделирование, чтобы быть востребованной научным сообществом. Только с помощью составления математической модели, основанной на законах физики, химии и биологии, можно претендовать на объективность результатов и делать точные и надежные количественные и качественные предсказания в биофизических исследованиях [28]. В отдельных главах этих классических монографий [27, 28] рассматриваются основные моменты построения математических моделей процессов роста клеток и их популяций. Авторы настоящей статьи глубоко чтят и широко используют в своей работе научное наследие выдающегося биофизика Ю. М. Романовского и горды тем, что принимают участие в юбилейном выпуске журнала, посвященного 95-летию Юрия Михайловича.

Данная статья направлена на исследование особенностей введения дополнительного давления на рост раковых клеток. Исследуемая модель построена на основе двумерной модели, предложенной в работе [29], которая использует формирование паттернов Тьюринга в гидродинамической модели и описывает двумерный слой эпидермальных клеток на базальной мембране. В этой работе приводится детальный вывод системы уравнений и обосновываются значения параметров. Полученные режимы и скорость изменения преобладания количества раковых клеток над здоровыми были соотнесены с клиническими данными и показали хорошее соответствие. В наших работах [30–32] была предложена модификация данной системы, которая усложнена введением дополнительного внешнего давления на определенную область выбранной плоскости.

Экспериментальные данные показали, что наличие дополнительного давления позволяет замедлить пролиферацию раковых клеток, однако этот эффект может зависеть от размера области воздействия давления, времени начала воздействия, длительности воздействия и т. д. В данной статье приводятся результаты численного моделирования, позволяющие оценить влияние создаваемого внешнего осмотического давления на рост раковых клеток при вариации размера области воздействия (раздел 2) и длительности кратковременного воздействия (раздел 3).

1. Исследуемая система

В данной работе исследуемая модель рассматривается как двумерная система, у которой геометрическая ориентация на плоскости задается с помощью двумерного вектора $r = (r_x, r_y)$. Данная модель является бинарной и может содержать только здоровые и раковые клетки. При этом она показывает не конкретные отдельные клетки, а позволяет судить только о вероятности преобладания раковых клеток или здоровых в выбранной области на плоскости. Для описания преобладания раковых клеток на определенном участке в пространстве и времени вводится величина $\varphi(r, t)$. Эта величина изменяется от 0 до 1. Для задания роста числа раковых клеток используется логистическое уравнение, которое часто применяется для описания бинарной популяционной динамики [29]:

$$\Gamma(\varphi) = \gamma\varphi \left(1 - \frac{\varphi}{\varphi_\infty} \right), \quad (1)$$



где $\gamma > 0$ – скорость роста раковых клеток, $\Phi_\infty = 0.8$ – максимальное преобладание раковых клеток в любой области рассматриваемой поверхности.

Далее для гидродинамического описания модели будут использованы средние локальные скорости, определяющие формирование паттернов, включающих в себя раковые и здоровые клетки: $v(r, t)$. Тогда безразмерная форма рассматриваемой модели может быть записана с помощью следующей системы дифференциальных уравнений:

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

Здесь μ – химический потенциал, Σ – тензор напряжений, задающиеся как

$$\begin{aligned} \mu &= \frac{1}{\alpha \beta} \left[\ln \frac{\Phi}{1 - \Phi} + \chi(1 - 2\Phi) \right] - \frac{\kappa}{\Omega} \nabla^2 \Phi, \\ \Sigma &= -\frac{\kappa}{\Omega} \frac{\partial \Phi}{\partial r_x} \frac{\partial \Phi}{\partial r_y}, \end{aligned} \quad (3)$$

где χ , κ , ρ , η , ζ – это безразмерные параметры модели, p – местное давление, описываемое с помощью уравнения Пуассона. Изначально в модели, предложенной в работе [29], внутреннее давление представляло собой скалярную величину p , а наличие возможных направлений формирования паттернов определялось при помощи локальных гидродинамических скоростей v . Для сохранения общности дополнительное давление в данной работе вводится при помощи коэффициента Ω , который позволяет изменять имеющееся скалярное давление p в большую или меньшую сторону. Таким образом, Ω – параметр, управляющий введением дополнительного давления в выбранной области системы.

Все вышеперечисленные переменные приведены в безразмерном виде. Переход от размерной к безразмерной форме уравнения описан в работах [30,31].

Для вычисления частных производных в процессе моделирования система рассматривается как двумерная клеточная решетка размером 200×200 с безразмерным расстоянием между звеньями решетки, равным единице, как это было сделано в [31]. Это соответствует физическому размеру 2×2 мм.

Численное моделирование проводилось в среде Matlab при помощи метода численного интегрирования Эйлера с шагом интегрирования по безразмерному времени $h = 0.01$. Ранее

нами были рассмотрены и другие значения шага интегрирования, однако выбранное значение является золотой серединой между скоростью моделирования и точностью вычислений. Выбор меньших значений шага интегрирования приводит к аналогичным результатам, но значительно замедляет вычисления. Частные пространственные производные первого порядка в (i, j) звеньях решетки вычисляются методом двусторонней разности [29]. В процессе моделирования использовалась программа собственной разработки на основе [33].

Начальные значения вектора скорости задавались произвольно, но удовлетворяя условию несжимаемости $\nabla \cdot v = 0$. Начальное значение Φ_0 в каждой точке двумерного пространства задавалось равным 0.3 с небольшой вариацией порядка 10^{-8} . Таким образом, в системе уже имеется некоторое малое количество раковых клеток, и заложена возможность их дальнейшего развития в любой точке пространства.

Фиксированные параметры задавались как в [30–32]: $\gamma = 3 \cdot 10^{-3}$, $\chi = 2.5$, $\kappa = 1$, $\rho = 0.3$, $\eta = 1$, $\zeta = 0$, что позволяет интерпретировать результаты численного моделирования следующим образом. При рассмотрении двумерной решетки размером 200×200 размер поверхности соответствует двумерной поверхности эпидермиса кожи размером 2×2 мм. При шаге интегрирования $h = 0.01$ время $t = 100$, включающее 10000 шагов интегрирования, соответствует примерно 2 часам 25 минутам. Выбранные фиксированные параметры соответствуют общему давлению $P \approx 10^3$ Па. Более точное управление давлением в некоторых областях достигается при помощи изменения параметра Ω . Если его значение равно единице, то в выбранной точке плоскости давление неизменно, но в остальных случаях этот параметр приводит к дополнительному давлению ΩP .

Для анализа эволюции системы и роста областей, пораженных раковыми клетками, будут использоваться мгновенные пространственные снимки значений величины Φ в разные моменты времени. На рис. 1 эти мгновенные снимки отражают формирование сине-желтых паттернов в разные моменты времени t , при этом синий цвет соответствует областям с преобладанием здоровых клеток, а желтый – раковых. Для того чтобы количественно оценить динамику, была введена характеристика Φ – степень преобладания количества раковых клеток в определенный момент времени (degree of cancer cells predominance). Эта



величина вычисляется как среднее значение Φ , усредненное по всей поверхности в выбранный момент времени.

В работе [32] было показано, что изменение степени преобладания раковых клеток происходит нелинейным образом (рис. 1, а). Эту зависимость можно условно разделить на две фазы. Первая фаза (до $t = 2000$, что соответствует

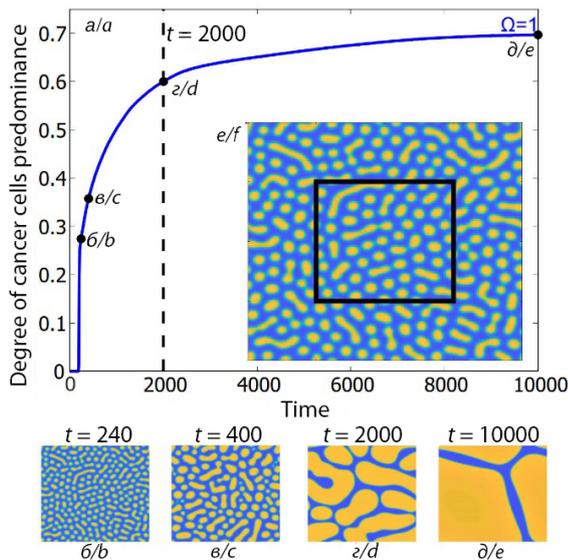


Рис. 1. Эволюция модели (2) без дополнительного давления: а – показано, как изменяется степень преобладания раковых клеток Φ в течение безразмерного времени. Обозначения б–е на этом графике совпадают с мгновенными пространственными снимками переменных Φ в эти моменты времени (в–е). На фрагменте (е) черным квадратом показана область, в которую вводится дополнительное давление [40] (цвет онлайн)

Fig. 1. Evolution of the model (2) without additional pressure: a shows how the degree of cancer cells predominance Φ is changed during the dimensionless time. The notations б–е in this graph coincide with the spatial snapshots of variables Φ at these time points shown in the same top panels. The black square in panel (f) shows the area where additional pressure is introduced. Similar figure has been published in our article [40] (color online)

48 часам) характеризуется активным увеличением степени преобладания раковых клеток Φ . Это можно связать с увеличением числа раковых клеток и их активным делением. Вторая фаза (после $t = 2000$) характеризуется более медленным ростом Φ с выходом к некоторому значению насыщения. Скорее всего, в этой фазе уже не происходит такого активного деления клеток, но уже появившиеся клетки активно растут, отсюда происходит захват большей «территории». Также было проведено исследование влияния периодичности введения дополнительного давления на пролиферацию раковых клеток

в каждой из фаз [32]. Результаты показали, что, варьируя параметры системы, можно добиться положительных результатов в узком интервале параметров.

2. Изменение размеров области локализации дополнительного давления

На рис. 2 показаны результаты изменения размера области, на которую оказывается дополнительное давление во время первой фазы. Оно было введено в виде двукратного увеличения давления с $\Omega = 2$ в центральной квадратной области размером 10×10 , 50×50 и 100×100 .

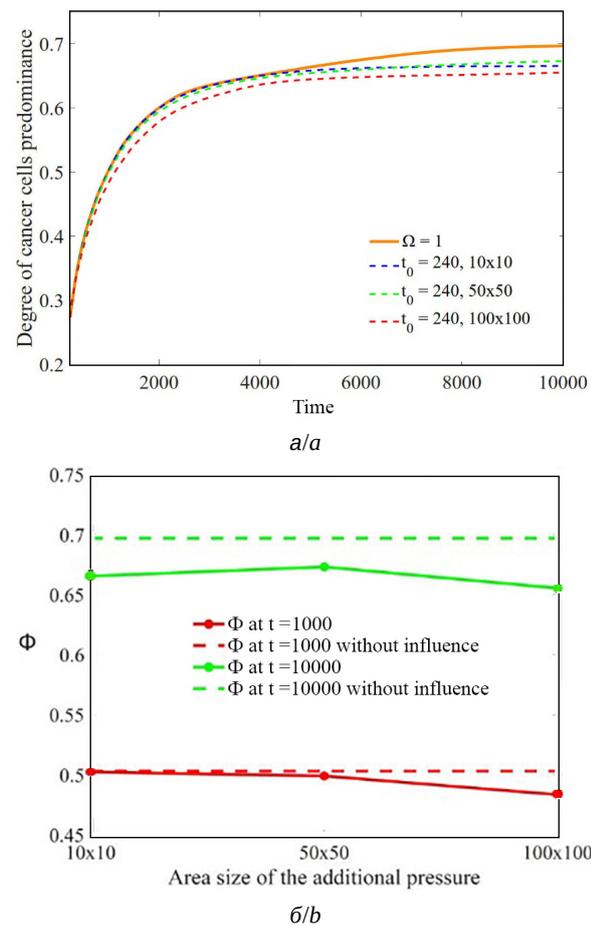


Рис. 2. Эволюция модели (1)–(3) с дополнительным давлением $\Omega = 2$ в центральной части размером 10×10 , 50×50 и 100×100 начиная с времени $t_0 = 240$: а – эволюция степени преобладания раковых клеток Φ в течение безразмерного времени; б – значения Φ в моменты времени $t = 1000$ (красный, нижний график) и $t = 10000$ (зеленый, верхний график) (цвет онлайн)

Fig. 2. Evolution of the model (1)–(3) with additional pressure set by $\Omega = 2$ in the central part of size 10×10 , 50×50 and 100×100 starting from $t_0 = 240$: a shows the evolution of predominance of cancer cells Φ depending on dimensionless time; b shows Φ values at time $t = 1000$ (red bottom) and $t = 10000$ (green top) (color online)



На рис. 2, а показана эволюция степени преобладания раковых клеток Φ за безразмерное время для невозмущенного случая (оранжевая кривая) и после введения дополнительного давления, начиная с времени $t_0 = 240$ в области 10×10 (синяя пунктирная кривая), 50×50 (зеленая пунктирная кривая) и 100×100 (красная пунктирная кривая). Степень преобладания раковых клеток Φ вычислялась как среднее арифметическое по всем значениям ϕ в рассматриваемый момент времени.

Из рис. 2, а видно, что введение дополнительного давления (как и его отсутствие) в любом случае приводит к росту степени преобладания раковых клеток Φ , но, варьируя размеры области локализации давления, можно этот рост замедлить. Для большей наглядности во вложенном фрагменте рис. 2, б представлены значения Φ в моменты времени $t = 10^3$ (зеленые точки) и $t = 10^4$ (красные точки), соответствующие первой и второй фазе роста клеток, для трех размеров области введения давления. Пунктирные линии тех же цветов на рис. 2, б показывают случаи, когда дополнительное давление не вводилось.

Также из рис. 2, а видно, что уже при небольшом размере области введения давления 10×10 наблюдается замедление скорости пролиферации раковых клеток, но существенные отличия от невозмущенного случая наблюдаются во второй фазе. Зависимости, полученные для площадок 10×10 и 50×50 , практически совпадают. Поэтому можно сделать вывод, что даже небольшой области воздействия достаточно для замедления пролиферации, но эффект будет заметен только во второй фазе, после времени 2000. Наиболее выраженное замедление скорости пролиферации раковых клеток в обеих фазах происходит при большем размере области (100×100). В связи с этим в следующем разделе будет рассмотрено введение дополнительного давления только на участке данного размера.

3. Влияние длительности воздействия в первой фазе

На рис. 3 показаны результаты изменения длительности введения кратковременного дополнительного давления во время первой фазы. Оно было введено в виде пятикратного увеличения давления с $\Omega = 5$ в центральной области размером 100×100 . В этом разделе рассматривается как влияние момента введения дополнительного давления по отношению к эволюции самой системы, так и длительность введения дополнительного давления. На рис. 3, а показана

эволюция степени преобладания раковых клеток Φ за безразмерное время для невозмущенного случая (оранжевая кривая) и после введения дополнительного давления, начиная с времени $t_0 = 240$ (сплошная линия) и $t_0 = 400$ (пунктирная линия) на промежуток времени, равный $\Delta t = 25$ (синяя кривая), $\Delta t = 50$ (зеленая кривая) и $\Delta t = 100$ (красная кривая). Безразмерная длительность $\Delta t = 25$ соответствует примерно 30 минутам.

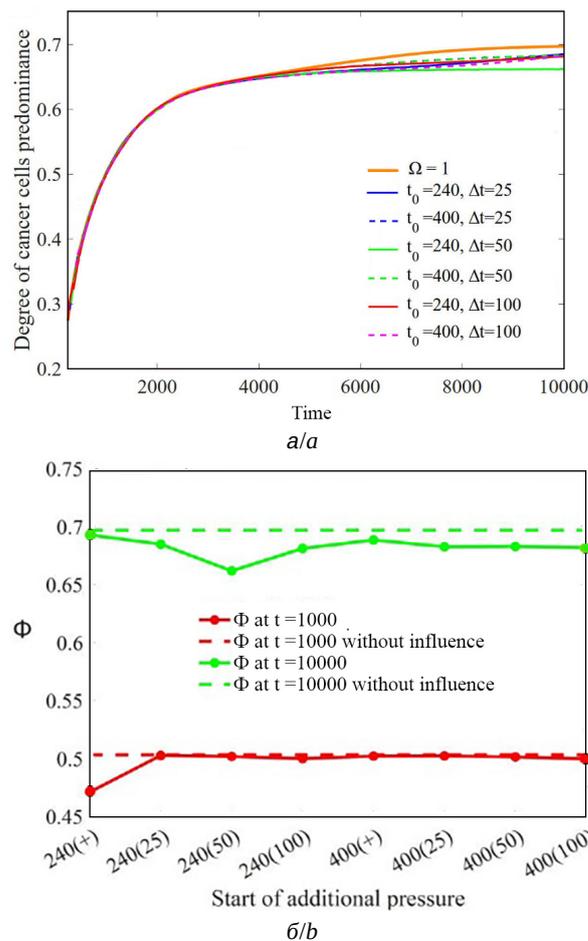


Рис. 3. Эволюция модели (1)–(3) с дополнительным давлением $\Omega = 5$ в центральной части размером 100×100 : а – эволюция степени преобладания раковых клеток Φ ; б – значения Φ в моменты времени $t = 1000$ (красный, нижний) и $t = 10000$ (зеленый, верхний) для разных начальных времен введения и длительностей дополнительного давления (цвет онлайн)

Fig. 3. Evolution of the model (1)–(3) with additional pressure set by $\Omega = 5$ in the central part of size 100×100 : a shows the evolution of predominance of cancer cells Φ depending on dimensionless time; b shows Φ values at time $t = 1000$ (red bottom) and $t = 10000$ (green top) for different additional pressure introduction time and duration (color online)

Из рис. 3, а, аналогично рис. 2, а, видно, что введение дополнительного давления (как и его отсутствие) в любом случае приводит к росту



степени преобладания раковых клеток Φ , но в некоторых случаях этот рост может быть замедлен. Обозначения «(25)», «(50)», «(100)» соответствуют кратковременному дополнительному давлению, т. е. когда дополнительное давление вводится на протяжении временных интервалов $\Delta t = 25$, $\Delta t = 50$, $\Delta t = 100$, а затем выключается. Под кратковременным осмотическим давлением, которое является внешним по отношению к внутреннему давлению, возникающему за счет деления клеток, понимается то, что его можно регулировать, подавая гиперосмотический агент на область пролиферации клеток и убирая его (вымывая физиологическим раствором, который является изоосмолярным по отношению к живым клеточным структурам). Этот процесс можно реализовать в течение нескольких секунд или минут. А деление клеток – это относительно медленный процесс, занимающий сотни минут и часы.

Можно заметить, что при увеличении длительности введения кратковременного дополнительного давления во время первой фазы, начиная с момента времени $t_0 = 400$, значение Φ уменьшается более заметно. В то время как для $t_0 = 240$ зависимость имеет нелинейный характер, что может быть связано с тем, что $t_0 = 240$ является моментом, когда Φ резко увеличивается.

Также необходимо отметить, что введение кратковременного давления, как правило, приводит к заметным изменениям на длительной дистанции. То есть результат введения кратковременного давления проявляется во второй фазе. Этот результат количественно может немного отличаться в зависимости от момента введения давления, но качественно остается неизменным. Введение долговременного давления также существенно зависит от момента введения давления. Например, для момента $t_0 = 400$ существенных изменений не наблюдалось ни в первой фазе, ни во второй, а введение давления в момент $t_0 = 240$ привело к наиболее выраженному замедлению в первой фазе, но к концу второй фазы этот эффект сводится на нет, приближая значение Φ практически к тому же уровню, что и для невозмущенного случая.

Заключение

В данной работе была рассмотрена система, позволяющая моделировать поведение раковых клеток в эпидермальном слое кожи при введении дополнительного осмотического давления. Было рассмотрено распространение и эволюция

раковых клеток как в рамках мгновенных пространственных снимков переменной Φ , которая показывает отношение раковых клеток ко всем клеткам в выбранной части двумерной решетки, так и при помощи усредненной по всей решетке степени преобладания раковых клеток Φ . При исследовании влияния размера области локализации воздействия было выявлено, что наилучший результат достигается при размере области 100×100 (1×1 мм) в сравнении с областями 10×10 и 50×50 . В работе также изучалось влияние длительности воздействия, если его введение начиналось в разные моменты t_0 первой фазы. Было показано, что для $t_0 = 240$ зависимость Φ от длительности кратковременного давления имеет нелинейный характер, а для $t_0 = 400$ эта зависимость является линейной, причем чем дольше длится воздействие – тем сильнее замедляется рост Φ .

Важно отметить, что полученные результаты имеют более общий характер и могут быть использованы при построении моделей фототерапии и других пролиферативных заболеваний, таких как псориаз, для которых широко используется фототерапия в виде ПУФА или УФБ терапии (311 нм) [34], где остро стоит вопрос о доставке УФ излучения типа А (длинноволнового) или узкополосного типа Б (средневолнового) к базальному слою кожи на фоне сильного рассеяния света. В этом случае перспективно использовать оптические просветляющие агенты на основе глицерина, которые обладают не только высоким оптическим пропусканием в УФ области спектра [35], но и значительным осмотическим эффектом.

Список литературы

1. Wang Ch., Zeng Y., Chen K.-F., Lin J., Yuan Q., Jiang X., Wu G., Wang F., Jia Y.-G., Li W. A self-monitoring microneedle patch for light-controlled synergistic treatment of melanoma // *Bioactive Materials*. 2023. № 27. P. 58–71. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.03.016>
2. Apalla Z., Nashed D., Weller R. B., Castellsague X. Skin cancer: Epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches // *Dermatol. Ther.* 2017. Vol. 7. P. 5–19. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0165-y>
3. Lo J. A., Fisher D. E. The melanoma revolution: From UV carcinogenesis to a new era in therapeutics // *Science*. 2014. Vol. 346, № 6212. P. 945–949. <https://doi.org/10.1126/science.1253735>
4. Saginala K., Barsouk A., Aluru J. S., Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of melanoma // *Med. Sci.* 2021. Vol. 9, № 63. <https://doi.org/10.3390/medsci9040063>



5. Бахарева Ю. О., Тараканова В. О., Рубаняк М. Ю., Каменских Е. М. Меланома кожи (C43): анализ тенденций заболеваемости и смертности в свете пандемии COVID-19, молекулярная эпидемиологи // Вопросы онкологии. 2023. Т. 69, № 4. С. 631–638. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-4-631-638>
6. Schadendorf D., Berking C., Griewank K. G., Gutzmer R., Hauschild A., Stang A., Roesch A., Ugurel S. Melanoma // *The Lancet*. 2018. Vol. 392. P. 971–984. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31559-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31559-9)
7. Poklepovic A. S., Luke J. J. Considering adjuvant therapy for stage II melanoma // *Cancer*. 2020. Vol. 12, № 6. P. 116–1174. <https://doi.org/10.1002/cncr.32585>
8. Shirzadfar H., Riahi S., Ghaziasgar M. S. Cancer imaging and brain tumor diagnosis // *Journal of Bioanalysis & Biomedicine*. 2017. Vol. 9, № 1. <https://doi.org/10.4172/1948-593X.1000e149>
9. Shirzadfar H., Khanahmadi M. Current approaches and novel treatment methods for cancer and radiotherapy // *International Journal of Biosensors & Bioelectronics*. 2018. Vol. 4, № 5. P. 224–229. <https://doi.org/10.15406/ijbsbe.2018.04.00131>
10. Blackadar C. B. Historical review of the causes of cancer // *World J Clin Oncol*. 2016. Vol. 7, № 1. P. 54–86. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.54>
11. Li Q., Lei X., Zhu J., Zhong Y., Yang J., Wang J., Tan H. Radiotherapy/Chemotherapy-Immunotherapy for Cancer Management: From Mechanisms to Clinical Implications // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2023. Vol. 22. P. 1–9. <https://doi.org/10.1155/2023/7530794>
12. Tandle A., Blazer D., Libutti S. Antiangiogenic gene therapy of Cancer: Recent developments // *Journal of Translational Medicine*. 2024. Vol. 2, № 22. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-2-22>
13. Kuznetsov M., Kolobov A. Antiangiogenic Therapy Efficacy Can Be Tumor-Size Dependent, as Mathematical Modeling Suggests // *Mathematics*. 2024. № 12. P. 353 (1–15). <https://doi.org/10.20944/preprints202312.1177.v1>
14. Kong C., Chen X. Combined Photodynamic and Photothermal Therapy and Immunotherapy for Cancer Treatment: A Review // *International Journal of Nanomedicine*. 2022. Vol. 17. P. 6427–6446. <https://doi.org/10.2147/IJN.S388996>
15. Тучина Д. К., Меерович И. Г., Синдеева О. А., Жердева В. В., Казачкина Н. И., Соловьев И. Д., Савицкий А. П., Богданов мл. А. А., Тучин В. В. Перспективы мультимодальной визуализации биологических тканей с использованием флуоресцентного имиджинга // *Квантовая электроника*. 2021. Т. 51, № 2. С. 104–117.
16. Tuchin V. V., Zhu D., Genina E. A. Handbook of Tissue Optical Clearing: New Prospects in Optical Imaging. Boca Raton, FL : Taylor & Francis Group LLC ; CRC Press, 2022. 688 p.
17. Ye Y., Lin J. Fingering Instability Accelerates Population Growth of a Proliferating Cell Collective // *Physical Review Letters*. 2024. № 132. P. 018402 (1–7). <https://doi.org/10.1101/2023.05.28.542614>
18. Helmlinger G., Netti P., Lichtenbeld H., Melder R., Jain R. Solid stress inhibits the growth of multicellular tumor spheroids // *Nat. Biotechnol*. 1997. Vol. 15. P. 778–783. <https://doi.org/10.1038/nbt0897-778>
19. Alessandri K., Sarangi B. R., Gurchenkov V. V., Sinha B., Kießling T. R., Fetler L., Rico F., Scheuring S., Lamaze C., Simon A. Cellular capsules as a tool for multicellular spheroid production and for investigating the mechanics of tumor progression *in vitro* // *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2013. Vol. 110, № 37. P. 14843–14848. <https://doi.org/10.1073/pnas.1309482110>
20. Delarue M., Hartung J., Schreck C. F., Gniewek P., Hu L., Herminghaus S., Hallatschek O. Self-driven jamming in growing microbial populations // *Nat. Phys*. 2016. Vol. 12, № 8. P. 762–766. <https://doi.org/10.1038/nphys3741>
21. Rizzuti F., Mascheroni P., Arcucci S., Ben-M'eriem Z., Prunet A., Barentin C., Rivi'ere C., Delanoë-Ayari H., Hatzikirou H., Guillermet-Guibert J., Delarue M. Mechanical control of cell proliferation increases resistance to chemotherapeutic agents // *Phys. Rev. Lett*. 2020. Vol. 125, № 12. P. 128103 (1–7). <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.125.128103>
22. Alric B., Formosa-Dague C., Dague E., Holt L., Delarue M. Macromolecular crowding limits growth under pressure // *Nat. Phys*. 2022. Vol. 18, № 4. P. 411–416. <https://doi.org/10.1038/s41567-022-01506-1>
23. Liedekerke P. V., Neitsch J., Johann T., Alessandri K., Nassoy P., Drasdo D. Quantitative cell-based model predicts mechanical stress response of growing tumor spheroids over various growth conditions and cell lines // *PLoS Comput. Biol*. 2019. Vol. 15. P. e1006273 (1–44). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006273>
24. Nürnberg E., Vitacolonna M., Klicks J., von Molitor E., Cesetti T., Keller F., Bruch R., Ertongur-Fauth T., Riedel K., Scholz P., Lau T., Schneider R., Meier J., Hafner M., Rudolf R. Routine optical clearing of 3d-cell cultures: Simplicity forward // *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2020. Vol. 7. P. 1–19. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00020>
25. Gunasingh G., Browning A., Haass N. Rapid optical clearing for high-throughput analysis of tumour spheroids // *Preprints*. 2022. Vol. 186. P. 1–8. <https://doi.org/10.20944/preprints202111.0488.v1>
26. Gayathri K., Puja L., Sebastian J., Sivakumar K., Mishra R. Understanding the combined effects of high glucose induced hyper-osmotic stress and oxygen tension in the progression of tumourigenesis: From mechanism to anti-cancer therapeutics // *Cells*. 2023. Vol. 12, № 6. P. 825 (1–30). <https://doi.org/10.3390/cells12060825>
27. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике. М. ; Ижевск : Институт компьютерных исследований, 2003. 402 с.
28. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика. М. : Наука, 1984. 304 с.
29. 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, № 3. P. 032416. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.99.032416>



30. Семенова Н. И., Тучин В. В. Влияние осмотического давления на раковые клетки в трехмерной клеточной решетке и клеточном сфероиде // Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. 2021. Т. 29, № 4. С. 559–570. <https://doi.org/10.18500/0869-6632-2021-29-4-559-570>
 31. Semenova N., Tuchin V. V. 3D models of the dynamics of cancer cells under external pressure // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. 2021. Vol. 31, № 8. P. 083122 (1–8). <https://doi.org/10.1063/5.0056764>
 32. Svetlitsyna N., Semenova N., Tuchin V. V. Conditions of acceleration and deceleration of the cancer cell growth under osmotic pressure // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. 2024. Vol. 34, № 2. P. 0211024 (1–6). <https://doi.org/10.1063/5.0189550>
 33. Программа для моделирования роста меланомы на двумерной поверхности эпидермиса в условиях осмотического и механического давления. Семенова Н. И., Светлицына Н. А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023665951. Заявка № 2023665233. Дата поступления 23.07.2023. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 24 июля 2023 г.
 34. Phototherapy for Psoriasis [сайт]. URL: <https://www.psoriasis.org/phototherapy/> (дата обращения: 29.06.2024).
 35. Selifonov A., Selifonova E., Tuchin V. V. Effect of e-liquid on the optical properties of the gingival mucosa: Ex vivo studies // IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics. 2023. Vol. 29, iss. 4. P. 7100808 (1–8). <https://doi.org/10.1109/JSTQE.2023.3259244>
- ## References
1. Wang Ch., Zeng Y., Chen K.-F., Lin J., Yuan Q., Jiang X., Wu G., Wang F., Jia Y.-G., Li W. A self-monitoring microneedle patch for light-controlled synergistic treatment of melanoma. *Bioactive Materials*, 2023, no. 27, pp. 58–71. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.03.016>
 2. Apalla Z., Nashan D., Weller R. B., Castellsague X. Skin cancer: Epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *Dermatol. Ther.*, 2017, vol. 7, pp. 5–19. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0165-y>
 3. Lo J. A., Fisher D. E. The melanoma revolution: From UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. *Science*, 2014, vol. 346, no. 6212, pp. 945–949. <https://doi.org/10.1126/science.1253735>
 4. Saginala K., Barsouk A., Aluru J. S., Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of melanoma. *Med. Sci.*, 2021, vol. 9, no. 63. <https://doi.org/10.3390/medsci9040063>
 5. Bakhareva Y. O., Tarakanova V. O., Rubanyak M. Yu., Kamenskikh E. M. Melanoma of the skin (C43): Analysis of morbidity and mortality trends in the light of the COVID-19 pandemic, molecular epidemiology. *Voprosy Onkologii*, 2023, vol. 69, no. 4, pp. 631–638 (in Russian). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-4-631-638>
 6. Schadendorf D., Berking C., Griewank K. G., Gutzmer R., Hauschild A., Stang A., Roesch A., Ugurel S. Melanoma. *The Lancet*, 2018, vol. 392, pp. 971–984. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31559-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31559-9)
 7. Poklepovic A. S., Luke J. J. Considering adjuvant therapy for stage II melanoma. *Cancer*, 2020, vol. 12, no. 6, pp. 116–1174. <https://doi.org/10.1002/cncr.32585>
 8. Shirzadfar H., Riahi S., Ghaziasgar M. S. Cancer imaging and brain tumor diagnosis. *Journal of Bioanalysis & Biomedicine*, 2017, vol. 9, no. 1. <https://doi.org/10.4172/1948-593X.1000e149>
 9. Shirzadfar H., Khanahmadi M. Current approaches and novel treatment methods for cancer and radiotherapy. *International Journal of Biosensors & Bioelectronics*, 2018, vol. 4, no. 5, pp. 224–229. <https://doi.org/10.15406/ijbsbe.2018.04.00131>
 10. Blackadar C. B. Historical review of the causes of cancer. *World J Clin Oncol*, 2016, vol. 7, no. 1, pp. 54–86. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.54>
 11. Li Q., Lei X., Zhu J., Zhong Y., Yang J., Wang J., Tan H. Radiotherapy/Chemotherapy-Immunotherapy for Cancer Management: From Mechanisms to Clinical Implications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2023, vol. 22, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1155/2023/7530794>
 12. Tandle A., Blazer D., Libutti S. Antiangiogenic gene therapy of Cancer: Recent developments. *Journal of Translational Medicine*, 2024, vol. 2, no. 22. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-2-22>
 13. Kuznetsov M., Kolobov A. Antiangiogenic Therapy Efficacy Can Be Tumor-Size Dependent, as Mathematical Modeling Suggests. *Mathematics*, 2024, no. 12, pp. 353 (1–15). <https://doi.org/10.20944/preprints202312.1177.v1>
 14. Kong C., Chen X. Combined Photodynamic and Photothermal Therapy and Immunotherapy for Cancer Treatment: A Review. *International Journal of Nanomedicine*, 2022, vol. 17, pp. 6427–6446. <https://doi.org/10.2147/IJN.S388996>
 15. Tuchina D. K., Sindeeva O. A., Tuchin V. V., Meerovich I. G., Zherdeva V. V., Kazachkina N. I., Solov'ev I. D., Savitsky A. P., Bogdanov A. A. Prospects for multimodal visualisation of biological tissues using fluorescence imaging. *Quantum Electronics*, 2021, vol. 51, no. 2, pp. 104–117. <https://doi.org/10.1070/QEL17512>
 16. Tuchin V. V., Zhu D., Genina E. A. *Handbook of Tissue Optical Clearing: New Prospects in Optical Imaging*. Boca Raton, FL, Taylor & Francis Group LLC, CRC Press, 2022. 688 p.
 17. Ye Y., Lin J. Fingering Instability Accelerates Population Growth of a Proliferating Cell Collective. *Physical Review Letters*, 2024, no. 132, pp. 018402 (1–7). <https://doi.org/10.1101/2023.05.28.542614>
 18. Helmlinger G., Netti P., Lichtenbeld H., Melder R., Jain R. Solid stress inhibits the growth of multicellular tumor spheroids. *Nat. Biotechnol.*, 1997, vol. 15, pp. 778–783. <https://doi.org/10.1038/nbt0897-778>
 19. Alessandri K., Sarangi B. R., Gurchenkov V. V., Sinha B., Kießling T. R., Fetler L., Rico F., Scheuring S.,



- Lamaze C., Simon A. Cellular capsules as a tool for multicellular spheroid production and for investigating the mechanics of tumor progression *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2013, vol. 110, no. 37, pp. 14843–14848. <https://doi.org/10.1073/pnas.1309482110>
20. Delarue M., Hartung J., Schreck C. F., Gniewek P., Hu L., Herminghaus S., Hallatschek O. Self-driven jamming in growing microbial populations. *Nat. Phys.*, 2016, vol. 12, no. 8, pp. 762–766. <https://doi.org/10.1038/nphys3741>
 21. Rizzuti F., Mascheroni P., Arcucci S., Ben-M'eriem Z., Prunet A., Barentin C., Rivi'ere C., Delanoë-Ayari H., Hatzikirou H., Guillermet-Guibert J., Delarue M. Mechanical control of cell proliferation increases resistance to chemotherapeutic agents. *Phys. Rev. Lett.*, 2020, vol. 125, no. 12, pp. 128103 (1–7). <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.125.128103>
 22. Alric B., Formosa-Dague C., Dague E., Holt L., Delarue M. Macromolecular crowding limits growth under pressure. *Nat. Phys.*, 2022, vol. 18, pp. 411–416. <https://doi.org/10.1038/s41567-022-01506-1>
 23. Liedekerke P. V., Neitsch J., Johann T., Alessandri K., Nassoy P., Drasdo D. Quantitative cell-based model predicts mechanical stress response of growing tumor spheroids over various growth conditions and cell lines. *PLoS Comput. Biol.*, 2019, vol. 15, pp. e1006273 (1–44). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006273>
 24. Nürnberg E., Vitacolonna M., Klicks J., von Mollitor E., Cesetti T., Keller F., Bruch R., Ertongur-Fauth T., Riedel K., Scholz P., Lau T., Schneider R., Meier J., Hafner M., Rudolf R. Routine optical clearing of 3d-cell cultures: Simplicity forward. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2020, vol. 7, pp. 1–19. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00020>
 25. Gunasingh G., Browning A., Haass N. Rapid optical clearing for high-throughput analysis of tumour spheroids. *Preprints*, 2022, vol. 186, pp. 1–8. <https://doi.org/10.20944/preprints202111.0488.v1>
 26. Gayathri K., Puja L., Sebastian J., Sivakumar K., Mishra R. Understanding the combined effects of high glucose induced hyper-osmotic stress and oxygen tension in the progression of tumorigenesis: From mechanism to anti-cancer therapeutics. *Cells*, 2023, vol. 12, no. 6, pp. 825 (1–30). <https://doi.org/10.3390/cells12060825>
 27. Romanovsky Y. M., Stepanova N. V., Chernavsky D. S. *Matematicheskoe modelirovanie v biofizike* [Mathematical modelling in biophysics]. Moscow, Izhevsk, Institute of Computer Research Publ., 2003. 402 p. (in Russian).
 28. Romanovsky Y. M., Stepanova N. V., Chernavsky D. S. *Matematicheskay biofizika* [Mathematical Biophysics]. Moscow, Nauka, 1984. 304 p. (in Russian).
 29. Hoshino T., Liu M.-W., Wu K.-A., Chen H.-Y., Tsuryama T., Komura S. Pattern formation of skin cancers: Effects of cancer proliferation and hydrodynamic interactions. *Phys. Rev. E*, 2019, vol. 99, no. 3, pp. 032416. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.99.032416>
 30. Semenova N., Tuchin V. V. Impact of osmotic pressure on cancer cells in a three-dimensional cellular lattice and cell spheroid. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*, vol. 29, no. 4, pp. 559–570 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/0869-6632-2021-29-4-559-570>
 31. Semenova N., Tuchin V. V. 3D models of the dynamics of cancer cells under external pressure. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 2021, vol. 31, no. 8, pp. 083122 (1–8). <https://doi.org/10.1063/5.0056764>
 32. Svetlitsyna N., Semenova N., Tuchin V. V. Conditions of acceleration and deceleration of the cancer cell growth under osmotic pressure. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 2024, vol. 34, no. 2, pp. 0211024 (1–6). <https://doi.org/10.1063/5.0189550>
 33. *Program for modeling melanoma growth on two-dimensional epidermis surface under conditions of osmotic and mechanical pressure*. Semenova N. I., Svetlitsyna N. A. Certificate of state registration of computer program No. 2023665951. Application No. 2023665233. Date of receipt July 23, 2023. Registered in the Register of Computer Programs July 24, 2023.
 34. *Phototherapy for Psoriasis*. Site. Available at: <https://www.psoriasis.org/phototherapy/> (accessed June 29, 2024).
 35. Selifonov A., Selifonova E., Tuchin V. V. Effect of e-liquid on the optical properties of the gingival mucosa: Ex vivo studies. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2023, vol. 29, iss. 4, pp. 7100808 (1–8). <https://doi.org/10.1109/JSTQE.2023.3259244>

Поступила в редакцию 08.07.2024; одобрена после рецензирования 01.10.2024; принята к публикации 15.10.2024
 The article was submitted 08.07.2024; approved after reviewing 01.10.2024; accepted for publication 15.10.2024