

На правах рукописи



**Красняков Иван Васильевич**

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РОСТА ИНВАЗИВНОЙ  
КАРЦИНОМЫ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ ИЗМЕНЕНИИ ФЕНОТИПА  
КЛЕТОК**

1.2.2 Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Пермь — 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Пермский национальный исследовательский политехнический университет».

Научный руководитель: **Брацун Дмитрий Анатольевич**, доктор физико-математических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Русаков Сергей Владимирович**, доктор физико-математических наук, профессор, ФГАОУ ВО ПГНИУ кафедра «Прикладная математика и информатика», заведующий кафедрой

**Шатров Анатолий Викторович**, доктор физико-математических наук, профессор, ФГБОУ ВО ВятГУ, кафедра «Электронно-вычислительные машины», главный научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Защита состоится **« 22 » ноября 2022 г.** в 16.00 часов на заседании диссертационного совета Д ПНИПУ.01.19 на базе ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет» по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Комсомольский проспект, 29, ауд. 423 б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО Пермского национального исследовательского политехнического университета (pstu.ru).

Автореферат разослан **« 26 » сентября 2022 г.**

Учёный секретарь  
диссертационного совета Д ПНИПУ.01.19,  
кандидат физико-математических наук

/ Е.Л. Кротова

## Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** В последние годы при изучении новообразований с помощью современных экспериментальных методов (белковые флуоресцентные маркеры, генетический анализ, данные цитологии и гистологии) было получено достаточно свидетельств о гетерогенности опухолей<sup>1</sup>. Это позволило выдвинуть концепцию, в рамках которой опухоль представляет собой своеобразный орган (или даже организм), живущий по определённым законам. Внутри опухоли наблюдается дифференциация клеток по группам, которые выполняют определённые специфические функции. Это означает, что раковые клетки обмениваются сигналами и координируют свою деятельность. Этот вывод подтверждается способностью опухоли образовывать пространственные структуры, *морфологические формы*<sup>2</sup>, которые помогают раковым клеткам коллективно защищаться от различного рода терапий, а также повышают их потенциал к метастазированию. Таким образом, раковая опухоль представляет собой сложную самоорганизующуюся систему, которая может адаптироваться к изменению внешних условий и динамически менять свою линию поведения под воздействием внешних сигналов (например, изменений в ткани, где развивается опухоль, или проводимого курса лечения). При этом раковые клетки могут менять свой фенотип в ходе эволюции опухоли, что является важным механизмом для её выживания. Новые медико-биологические факты о развитии опухолей требуют своего осмысления в рамках математических моделей нового поколения.

Математическое моделирование процессов возникновения и роста злокачественных опухолей, несомненно, является одним из магистральных направлений применения математических методов в биологии и медицине. Абсолютное большинство предшествующих работ использовало один из трёх подходов (или их гибридную комбинацию) при описании опухоли: модель сплошной среды, клеточный автомат, молекулярную динамику. Континуальный подход хорошо подходит для осреднённого описания свойств опухоли, но игнорирует поведение отдельных клеток в ансамбле. Клеточный автомат позволяет видеть дискретное строение опухоли, но пространственная «клетка» навязывается методом дискретизации. Как правило, этот элемент зафиксирован в пространстве и стационарен во времени и не имеет никакого отношения к клетке живой ткани. Молекулярная динамика (метод сферических частиц) идёт дальше всех, вводя в рассмотрение «клетки», имитирующие поведение реальных клеток ткани. Однако, метод фокусирует внимание на изучении силового взаимодействия этих объектов, игнорируя индивидуальные изменения их объёма и формы. Каждый из этих подходов к построению модели имеет

---

<sup>1</sup> Tabassum D.P., Polyak K. Tumorigenesis: it takes a village // Nat. Rev. Cancer. – 2015. – Vol. 8. – P. 473-483.

<sup>2</sup> Gerashchenko T.S., Denisov E.V., Novikov N.M., et al. Different morphological structures of breast tumors demonstrate individual drug resistance gene expression profiles // Exp. Oncol. – 2018. – Vol. 40, No. 3. – P. 228-234.

преимущества и недостатки, но не удовлетворяет всей совокупности требований, которые формируются под давлением новых экспериментальных фактов. Моделирование живой ткани подразумевает разработку многоуровневой динамической модели, которая видит как глобальное поведение системы, так и учитывает дискретность её строения и позволяет проследить поведение индивидуальных клеток в ансамбле. Клетки должны иметь динамически меняющийся объём, форму, быть эластичными по отношению к внешнему механическому воздействию, иметь способность к перемещению и делению. Эти процессы должны регулироваться обменом между клетками механическими и химическими сигналами. Последние выступают по большей части в форме белковых команд, которые приходят с уровня клеточных ядер, где протекают биохимические процессы генной регуляции. Такой подход получил название *сложной дискретной модели деформируемой клетки с индивидуальной динамикой*. Развитие этого направления, а также быстрая эволюция вычислительной техники, в последние годы привели к возможности описания процессов в живых тканях и сравнения с данными экспериментов.

Кроме этого, в диссертации впервые предлагается использовать меры *энтропии* и *сложности*, вычисление которых строится с помощью локального базиса *шиарлет–преобразований*, для количественного описания морфологических форм опухолей на параметрической плоскости. Под информационной энтропией понимается мера неопределенности исследуемой системы в духе Шеннона, а под сложностью — мера отклонения системы от её равновесного состояния.

Всё выше перечисленное подчеркивает **актуальность** работы в области математического моделирования и разработке новых программных комплексов для изучения живой ткани и процессов в ней.

**Цель работы.** Разработка и исследование математической модели гетерогенной карциномы, основанной на индивидуальной динамике отдельных клеток, способных динамически менять свой фенотип в зависимости от своего микроокружения.

**Задачи исследования.** Достижение поставленной в работе цели предполагает решение следующих задач:

1. Разработка дискретной хемомеханической модели клеточной ткани, которая включает как индивидуальную динамику отдельных клеток, способных совершить *эпителиально-мезенхимальный переход*, так и эволюцию всей ткани как целого.
2. Разработка математической модели гетерогенной карциномы, клетки которой могут менять свой фенотип с *эпителиального* на *мезенхимальный* и наоборот с *мезенхимального* на *эпителиальный* в зависимости от локальных хемомеханических свойств клеточной ткани.
3. Проведение численных экспериментов в широком диапазоне управляющих параметров с целью изучения различных архитектурных (морфологических) форм мало- и многоклеточной опухоли, которые

возникают в процессе её роста. Сравнение полученных результатов численного моделирования опухолевых структур с реальными гистологическими образцами.

4. Классификация различных архитектурных (морфологических) форм карциномы на основе вычисления локальных и глобальных спектров *сложности* и *энтропии* этих структур.

**Методология и методы исследования.** Поставленные в работе задачи решены с помощью методов и подходов математического моделирования сложных систем с индивидуальной динамикой, вычислительной механики, преобразования цифровых изображений (шиарлет–преобразование), сбора и обработки статистических данных и методов создания программных средств.

**Научная новизна работы:**

1. Впервые разработана дискретная математическая модель роста карциномы с индивидуальной динамикой клеток, учитывающая гетерогенность опухоли. Модель включает в себя динамическое изменение фенотипа раковых клеток, который определяется локальными свойствами клеточной среды и влияет на глобальное структурообразование при канцерогенезе.
2. Проведен анализ принятых при постановке задачи гипотез и параметров численной реализации математической модели гетерогенной карциномы, влияющих на результаты численного моделирования. Выделены управляющие параметры математической модели, которые непосредственно определяют различные архитектурные формы растущей опухоли.
3. Впервые проведено сравнение архитектурных форм растущей карциномы, полученных в ходе численного эксперимента, с гистологическими образцами из врачебной практики. Проведена классификация полученных структур и их идентификация с натурными морфологическими формами опухолей.
4. Впервые реализовано применение вычисления спектров *сложности* и *энтропии* цифровых изображений опухолей, полученных в результате численного эксперимента. Продемонстрировано, что эти спектры могут служить основой для идентификации архитектурных форм с помощью систем искусственного интеллекта.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Разработанная математическая модель гетерогенной карциномы позволяет проследить динамику развития опухоли от её зарождения до появления метастазирования. Это позволяет воспроизводить при имитационном моделировании скрытую от врача динамику карциномы, которая включает процессы формирования морфологических структур опухоли, а также индивидуальные или коллективные формы миграции раковых клеток. Это составляет важную **теоретическую значимость** работы.

В настоящее время, как известно, врач-онколог ставит диагноз, опираясь на визуальное изучение гистологического образца пациента и на

свой опыт. Гистологический срез является всего лишь фиксированным в определённый момент времени одним кадром эволюции рака, выполненным в определенной локации опухоли. Такая классификация является субъективной и зависит от квалификации врача. Поэтому остро стоит вопрос о разработке алгоритмов автоматизированной классификации опухолей на основе гистологических образцов. **Практическая значимость** работы заключается в том, что впервые предлагается использовать для этой цели меры *энтропии* и *сложности* морфологических форм опухоли, оценка которых может быть организована с помощью шпирлет-преобразования. Более того, в работе показано, что данные спектров этих величин могут быть использованы для автоматической классификации опухолей с помощью систем искусственного интеллекта. Таким образом, предложенный автором алгоритм классификации структур инвазивной карциномы в перспективе может быть использован онкологами–клиницистами при анализе цифровых изображений гистологических срезов.

**На защиту выносятся следующие положения.**

1. Совокупность положений дискретной математической модели эпителия с индивидуальной динамикой клеток, которая включает деление, интеркаляцию и *эпителиально-мезенхимальный переход* клеток.
2. Совокупность положений дискретной математической модели коллективной миграции клеток гетерогенной карциномы с учётом возможности динамической смены клетками фенотипа за счёт *эпителиально-мезенхимального* и обратного к нему *мезенхимально-эпителиального переходов*.
3. Карта обнаруженных архитектурных форм многоклеточной миграции инвазивной карциномы на плоскости управляющих параметров интеркаляции здоровых и раковых клеток. Совокупность положений дискретной математической модели миграции малоклеточных групп гетерогенной карциномы. Результаты численного моделирования образования малоклеточных структур инвазивной карциномы.
4. Алгоритм классификации архитектурных форм инвазивной карциномы, основанный на вычислении спектров *энтропии* и *сложности* опухоли, представленной двумерным цифровым изображением.

**Достоверность** полученных результатов по злокачественному структурообразованию, полученных при численных экспериментах, обеспечивается удовлетворительным качественным соответствием с морфологическими формами, наблюдаемыми при клинических исследованиях<sup>3,4</sup>.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих научных конференциях:

---

<sup>3</sup> Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Денисов Е.В., и др. Инвазия опухолевых эпителиальных клеток: механизмы и проявления // Acta Naturae. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 18-31.

<sup>4</sup> Sinn H.P., Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition // Breast Care. – 2013. – Vol. 8. – P. 149-154.

XXV, XXVI, XXVII, XXX всероссийской школе–конференции молодых учёных и студентов «Математическое моделирование в естественных науках» (Пермь, 2016, 2017, 2018, 2021); международной конференции «Physics of cancer: interdisciplinary problems and clinical applications», (Томск, 2017); XXV, XXVI, XXVII, XXIX международной конференции «Математика. Компьютер. Образование» (Дубна, 2018, Пущино, 2019, Дубна, 2020, 2022); летней школе по биоинформатике, (Санкт-Петербург, 2018); V, VI всероссийской конференции с международным участием «Пермские гидродинамические научные чтения», (Пермь, 2018, 2019); XXI, XXII всероссийской конференции «Зимняя школа по механике сплошных сред», (Пермь, 2019, 2021); VI съезде биофизиков России, (Сочи, 2019); всероссийской конференции молодых учёных–механиков, (Сочи, 2020) VI всероссийской научной конференции с элементами школы молодых учёных «Теплофизика и физическая гидродинамика», (Севастополь, 2021). Также диссертационная работа докладывалась и обсуждалась на семинарах кафедры «Прикладная физика» (рук. доц. Д.А. Брацун), кафедры «Математическое моделирование систем и процессов» (рук. проф. П.В. Трусков), кафедры «Механика композиционных материалов и конструкций» (рук. проф. А.Н. Аношкин) ПНИПУ, лаборатории «Физических основ прочности» ИМСС УрО РАН (рук. проф. О.Б. Наймарк), Института механики сплошных сред ПФИЦ УрО РАН (рук. Академик РАН В.П. Матвеев), кафедры «Биофизика» МГУ им. М.В. Ломоносова (рук. проф. А.Б. Рубин).

**Публикации.** Результаты исследований по теме диссертации представлены в 25 публикациях, из которых 7 работ опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК и в изданиях, входящих в базу цитирования Web of Science и/или Scopus, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 17 публикаций в тезисах докладов и материалах конференций. **Личное участие автора.** Постановка задач в работах [1–4] была выполнена научным руководителем, д.ф.-м.н. Д.А. Брацуном при участии соискателя, и соавтором части работ проф. Л.М. Писменом (Технион, Израиль). Инициатива в проведении исследований и постановка задач в работах [5–7] принадлежит диссертанту. Анализ результатов во всех работах был выполнен совместно с научным руководителем и проф. Л.М. Писменом. Разработка алгоритмов, реализация их в виде программ для ЭВМ, проведение численных экспериментов осуществлялось во всех случаях лично диссертантом. Также лично автором работы разработана программа для анализа и классификации архитектурных форм карциномы, основанная на вычислении спектров *энтропии* и *сложности* цифровых изображений.

**Структура и объём диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка литературы и приложения. Работа изложена на 163 страницах, содержит 37 иллюстраций и 4 таблицы. Список литературы включает 154 наименования.

Исследование выполнено при финансовой поддержке: РФФИ (проект № 20-31-90024\20), реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет–2030», программы мегагрантов (проект № 075-15-2021-578), министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FSNM-2020-0026).

### Основное содержание работы

Во **введении** обоснована актуальность и новизна исследуемых в диссертации проблем, сформулированы цели и задачи, представлено краткое содержание работы, перечислены полученные результаты, описано их практическое и научное значение.

**Первая глава** посвящена литературному обзору современного состояния исследований в области математического моделирования злокачественных новообразований. Проведён анализ имеющихся подходов, применяемых при математическом моделировании многоклеточных сред и роста опухоли, описаны преимущества модели деформируемой клетки. Приводится обзор работ, посвящённых оценке энтропии и сложности структур, заданных двумерным цифровым изображением. Подчеркивается, что *энтропия* понимается как информационная энтропия Шеннона. *Сложность* даёт другое измерение свойств информации, заключенной в системе, характеризуя степень её неравновесности. Отмечается, что сложность объекта нельзя измерить однозначно, потому что она зависит от природы описания и от масштаба наблюдения. Данный метод позволяет определять количественные характеристики пространственно-распределённой структуры, представленной на цифровом растровом изображении.

**Вторая глава** посвящена формулировке выносимой на защиту дискретной хемомеханической математической модели эпителиальной ткани, которая состоит из большого числа элементов (клеток). В **разделе 2.1** подробно описан объект моделирования (плоский однослойный эпителий) и его основные свойства. **Раздел 2.2** посвящён концептуальной и математической постановке задачи. Приведены основные свойства и гипотезы, которыми должна обладать разрабатываемая математическая модель, с учётом описания, приведённого в разделе 2.1. Основная гипотеза включает представление клетки в виде динамически меняющегося многоугольника (Рис. 1). Записаны основные уравнения математической модели для химических полей:

$$\frac{dC_i}{dt} = \Phi_i(C) - \beta_c C_i + \sum_{j=1}^{N_i(t)} J_{ij}, \quad (1)$$

$$J_{ij} = \alpha l_{ij} (C_i - C_j). \quad (2)$$

Уравнения (1–2) описывают перенос вещества в клетках, где  $\Phi_i$  — в общем случае, нелинейная векторная функция, описывающая кинетику химических реакций,  $C_i$  — вектор концентраций веществ, участвующих

либо в процессах генной регуляции, либо в питании в  $i$ -ой клетке,  $\beta_C$  — коэффициент деградации белка. Суммирование в (1) ведётся по клеткам, которые являются соседями  $i$ -клетки и которые вносят вклад в общий диффузионный поток. Стоит заметить, что поле концентраций  $C$  не является непрерывным, так как каждая клетка считается в модели пикселем поля.  $\mathbf{J}_{ij}$  — поток вещества  $C$  из клетки  $i$  в клетку  $j$ ,  $\alpha$  — коэффициент, характеризующий процесс диффузии,  $l_{ij}$  — длина общего ребра между  $i$ - и  $j$ -клетками (Рис. 1). Поток вещества между клетками, задаваемый (2), пропорционален длине общей границы клеток и разности концентраций вещества в клетках.

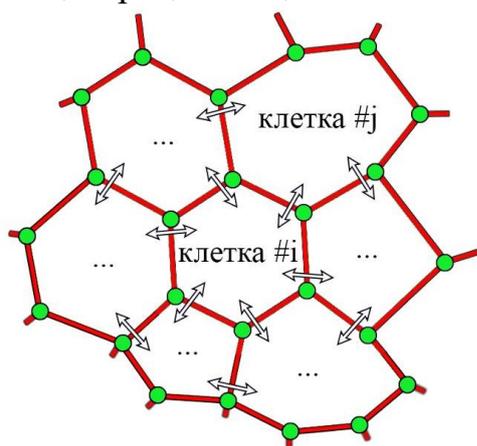


Рис. 1 — Схематическое изображение клеток математической модели

Каждая клетка—многоугольник меняет своё положение в пространстве посредством перемещения её узлов. Равнодействующая механических сил, приложенных к  $\xi$ -ому узлу (узлы отмечены на Рис. 1 зелёными кружками), является градиентом потенциальной энергии (3) по радиус-вектору  $\xi$ -ого узла:

$$\mathbf{F}_{\xi} = -\frac{\partial U}{\partial \mathbf{R}_{\xi}}, \quad (4)$$

где  $\mathbf{R}_{\xi}$  — радиус-вектор  $\xi$ -ого узла. Смещение узлов приводит к деформации клетки.

Далее в модели используется аппарат механики Аристотеля, который позволяет существенно сократить объём вычислений. Кроме того, это оправдано тем, что проницаемость ткани для клеток мала (аналогично закону Дарси для просачивания жидкости через пористую среду). При таком подходе в уравнении движения силы напрямую определяют скорость движения объекта:

Потенциальная механическая энергия ткани определяется эластичностью входящих в неё клеток:

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N(t)} \left( \mu L_i^2(t) + \eta (A_i(t) - A_0)^2 \right), \quad (3)$$

где  $L_i(t)$  и  $A_i(t)$  — периметр и площадь  $i$ -клетки в момент времени  $t$ . Суммирование ведётся по всем  $N(t)$  клеткам рассматриваемой системы, число которых также может меняться со временем (например, за счёт деления клеток). Коэффициенты эластичности  $\mu$  и  $\eta$  являются управляющими параметрами модели, которые определяют свойства деформации среды. Первое слагаемое в (3) описывает сопротивление клеток их чрезмерному растяжению, второе — характеризует стремление клеток сохранять свою среднюю площадь  $A_0$  и сопротивляться действию сил растяжения и сжатия со стороны среды.

$$\mathbf{V}_\xi = \frac{d\mathbf{R}_\xi}{dt} = k(\mathbf{F}_\xi + \mathbf{F}_\xi^l) \mathbf{H}(|\mathbf{F}_\xi + \mathbf{F}_\xi^l| - F_0), \quad (5)$$

где  $\mathbf{H}$  — функция Хэвисайда,  $k$  — коэффициент мобильности с подходящей размерностью,  $F_0$  — параметр, определяющий критическую силу, ниже которой узел остаётся неподвижным (порог начала движения).

Для здоровых клеток эпителия в модели предполагается, что вероятность  $p$  деления клетки зависит от количества её узлов  $n$ :

$$p = p_0 q^{n-6}, \quad (6)$$

где  $p_0$  и  $q$  — параметры задачи. Параметр  $p_0$  равен вероятности деления гексагональной клетки и отвечает за частоту деления всех клеток. В случае  $q > 1$  деление клеток происходит тем чаще, чем больше у неё вершин.

Важное свойство эпителия — интеркаляция клеток. Она необходима для ослабления давления, оказываемого на клетку в ткани, для снятия локальных напряжений, а также для уменьшения потенциальной энергии всей ткани в случае её структурной перестройки. Алгоритм интеркаляции записан следующим образом:

$$p_{\text{int}} = \begin{cases} 1, & l_i < l_0 \\ 0, & l_i \geq l_0 \end{cases}, \quad (7)$$

где  $p_{\text{int}}$  — вероятность интеркаляции клеток. Механизм (7) срабатывает, если перемычка между клетками становится меньше критического значения  $l_0$ . Деление и интеркаляция позволяют клеткам динамически менять форму и размер за счёт изменения количества вершин многоугольника под действием потенциальных сил (3). Таким образом, каждая клетка в модели испытывает ряд хемомеханических воздействий, под влиянием которых она эволюционирует со всей системой.

В целом математическая модель эпителия (1-7) фокусирует внимание только на механических и хемомеханических взаимодействиях между клетками. Вопрос о необходимости учёта «активной силы», который обсуждается применительно к живой ткани, намеренно исключён в работе из рассмотрения. Клеточная ткань эволюционирует таким образом, чтобы уменьшить локально и глобально свою потенциальную энергию (3).

**Раздел 2.3** посвящён описанию алгоритма функционирования разработанной математической модели, которая реализована на языке программирования C++. При запуске программы происходит считывание параметров из файла *configuration.cfg*, который должен находиться в одном каталоге с исполняемым файлом. Затем в основном цикле программы *main.cpp* проводится расчёт энергии узлов, действующих на них сил, вычисление их скоростей смещения и новых позиций. Далее выполняется расчёт химических полей в системе, а затем проводится проверка на деление клеток, выполняется обновление геометрии клеток. Именно в такой последовательности происходит расчёт всех процессов и механизмов, пока значение переменной  $t$  не сравняется со значением, указанным пользователем, как время завершения расчёта.

В разделе 2.4 представлены результаты численного решения некоторых задач, тестирующие возможности модели. В разделе 2.4.1 представлена модель амебоидного перемещения клетки в ткани эпителия, в разделе 2.4.2 — модель роста клеточной массы, в разделе 2.4.3 — простейшая модель морфогенеза. Полученные численные результаты демонстрируют такие возможности разработанной математической модели как симуляция динамических изменений в ткани, включая локальные перестройки положения клеток, групповые эффекты, движение границ ткани. Модель с индивидуальной динамикой позволяет следить за динамикой отдельных клеток, получая полную информацию о локальных характеристиках движения, силах, критических деформациях в среде.

В главе 3 описывается выносимая на защиту математическая модель роста гетерогенной карциномы в ткани эпителия и проводится численное моделирование развития многоклеточных и малоклеточных групп инвазивной карциномы. В разделе 3.1 вводится функция, которая описывает текущий фенотип клетки по её положению в клеточной массе:

$$S_i(t) = \frac{1}{N_i(t)} \left( N_i(t) - \sum_{j=1}^{N_i(t)} Z_j \right), \quad (8)$$

где  $N_i(t)$  — общее число соседних клеток любого типа для рассматриваемой  $i$ -ой клетки,  $Z$  — функция состояния клетки, которая принимает два значения:  $Z = 0$  — для здоровых и  $Z = 1$  — для раковых клеток. Таким образом, выражение в скобках в (8) определяет число здоровых клеток среди соседей  $i$ -ой раковой клетки. Функция (8) определена так, чтобы крайние значения  $S_i = 0$  и  $1$  отвечали эпителиальному и мезенхимальному фенотипам соответственно. При этом промежуточные значения функции определяют переходный фенотип (Рис. 2).

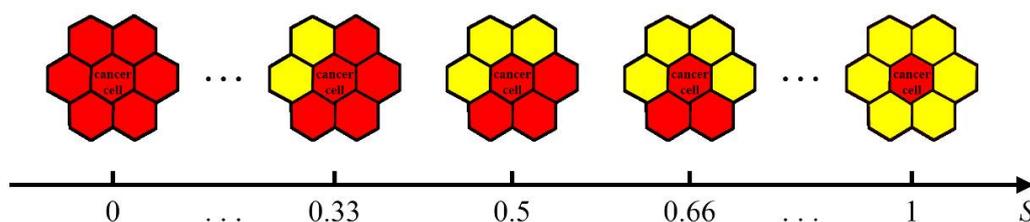


Рис. 2 — Диаграмма классификации раковых клеток в процессе их эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) для идеального случая гексагональной клетки. Фенотип центральной клетки меняется слева направо в зависимости от значений индекса ЭМП  $S_i$  (8)

Распределение вероятностей для пролиферации каждой клетки определяется её фенотипом и доступом к питательному веществу:

$$P_{\text{div}}^i = P_0 + P_1 \text{H} \left( \frac{C_i}{C_0} - 1 \right) \frac{(1 - S_i)^m}{(1 + (1 - S_i)^m)} \frac{S_i^n}{(1 + S_i^n)}. \quad (9)$$

Здесь  $P_0$  — базовая вероятность деления, задаваемая распределением (6),  $P_1$  — нормировочный коэффициент, зависящий от  $m$  и  $n$ ,  $C_0$  — пороговое

значение для концентрации питательного вещества,  $m$  и  $n$  — параметры функции Хилла. В **разделе 3.2** представлены результаты численного расчёта, полученные для коллективной миграции большого числа клеток в составе гетерогенной опухоли и карта режимов роста опухоли (Рис. 3), выносимая на защиту, в параметрах интеркаляции  $l_0^{\text{norm}}$  и  $l_0^{\text{can}}$  для здоровых и раковых клеток соответственно.

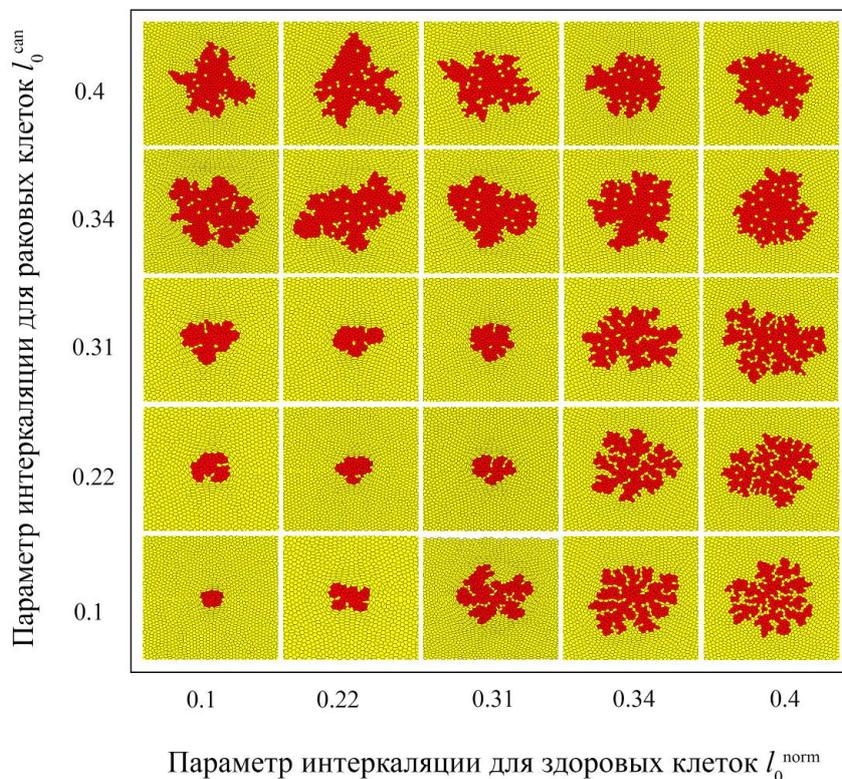


Рис. 3 — Карта характерных режимов роста опухоли, полученных после интегрирования уравнений за 130 ед. времени

В **разделе 3.3** представлены результаты подробного исследования хорошо дифференцированных злокачественных структур, полученных в ходе численного эксперимента, а именно **сóлидной (раздел 3.3.1)**, **папиллярной (раздел 3.3.2)** и **криброзной (раздел 3.3.3)** карцином. Результаты численного расчёта для карциномы сóлидного типа приведены на Рис. 4.

**Раздел 3.4** посвящён модификации разработанной математической модели на случай образования малоклеточных структур инвазивной карциномы неспецифического типа. В этом случае потенциальная энергия эпителиальной ткани описывается следующим уравнением:

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N(t)} \left[ \eta (A(t) - A_0)^2 + \sum_{j=1}^{N_{0i}(t)} \mu_l l_{ij}^2(t) \right]. \quad (10)$$

Суммирование в скобках проводится по числу сторон клетки  $N_{0i}(t)$ . В отличие от (3), коэффициент эластичности  $\mu$ , связанный с растяжением клетки, зависит от концентрации следующим образом:

$$\mu_i = \mu_0 - \beta C_i^{\text{can}}, \quad (11)$$

здесь  $\mu_0$  и  $\beta$  – параметры задачи. Основываясь на экспериментальных данных мы предполагаем, что раковые клетки синтезируют белок, способствующий размягчению здоровой ткани и облегчающий миграцию раковых клеток. Параметр  $\mu_0$  описывает коэффициент эластичности клетки и способность изменять свой периметр, а коэффициент  $\beta$  описывает скорость деградации белка, синтезируемого раковыми клетками. Таким образом, второе слагаемое в выражении (10) адаптивным образом зависит от тех условий, в которых находится клетка.

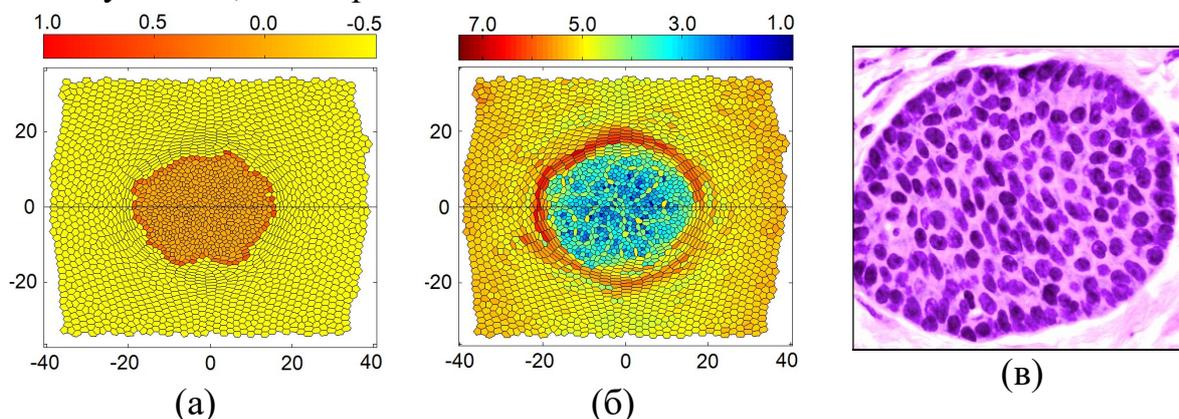


Рис. 4 — Результат численного расчёта развития гетерогенной карциномы солидного типа: поле индекса эпителиально-мезенхимального перехода ( $S$ ) клеток в раковой опухоли (а), здоровые клетки эпителия отмечены жёлтым; поле периметра клеток (б), показаны мгновенные значения периметра после интегрирования с начального пласта эпителия, состоящего из правильных гексагонов и одной раковой клетки в центре; для сравнения приведена микрофотография карциномы молочной железы солидного типа, окраска гематоксилином и эозином (в). Опухоль характеризуется компактным расположением раковых клеток с чёткой границей со здоровой тканью

Разработанная математическая модель при существенной доработке в направлении внутриклеточных процессов может осуществлять прогнозирование развития злокачественных новообразований в эпителиальных тканях. Параметры, характеризующие начальное состояние ткани, позволяют учесть индивидуальные особенности организма.

В четвёртой главе описан алгоритм вычисления спектров энтропии и сложности цифрового изображения, основанный на шярлет-преобразовании (раздел 4.1 – 4.3). Это преобразование, которое позволяет эффективно кодировать анизотропные элементы в многопараметрических классах задач. Шярлеты строятся путём параболического масштабирования, сдвига и преобразования, применяемых к нескольким производящим функциям. В разделе 4.4 описана численная реализация разработанного алгоритма, а в разделе 4.5 приведены результаты анализа изображений в цифровом виде здорового эпителия, полученных численно. Затем было выполнено вычисление спектров энтропии и сложности для растущей карциномы. Результаты этого анализа представлены в разделе 4.6. Показано, что по вычисляемым спектрам становится возможным дать количественную оценку различным типам морфологических структур инвазивной карциномы при многоклеточной миграции, которые были получены в ходе численных экспериментов.

Вариация глобальной сложности папиллярной и криброзной структур с изменением параметра интеркаляции представлена на Рис. 5. Из карты структур, представленной на Рис. 3, можно заметить, что при малых значениях интеркаляции для раковых  $l_0^{can} \in [0,1-0,22]$  и здоровых  $l_0^{norm} \in [0,1-0,22]$  клеток реализуется солидно-подобный тип опухоли (Рис. 4). На Рис. 5 эти

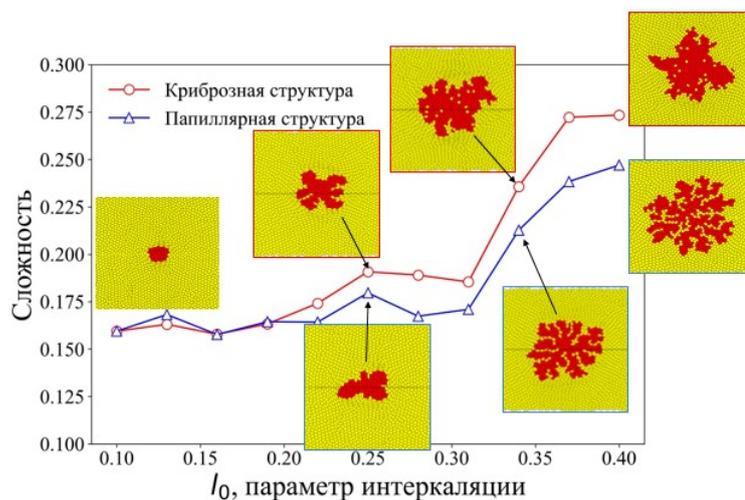


Рис. 5 — Динамика изменений глобальных индексов сложности, для папиллярной и криброзной карциномы

случаи практически неотличимы по значениям индекса глобальной сложности. При увеличении параметров интеркаляции появляется возможность дифференцировать структуры не только качественно, но и количественно.

В разделе 4.7 представлено подробное параметрическое исследование инвазивных структур опухоли при различных значениях  $l_0^{norm}$  и  $l_0^{can}$ . Обнаружено, что пара значений сложность–энтропия уникальным образом определяет вид опухоли.

Это создаёт базу для применения алгоритма автоматической классификации структур, этому посвящён раздел 4.8. К полученным результатам был применён простой алгоритм для нахождения  $k$ -ближайших соседей ( $k$ -NN) при требовании одинакового объёма изучаемых морфологических структур (Рис. 6).

При классификации методом  $k$ -NN объект присваивается к тому классу, который является наиболее распространённым среди  $k$  соседей этого объекта, классы которых уже известны. На врезке к Рис. 6 видно, что исходный набор опухолей однозначно распадается на два класса при  $k = 2$  и при  $k = 3$ . Выделенные классы идентифицируются как криброзная и папиллярная карциномы.

Интересный пример дают структуры под номерами 9 и 10, которые являются переходными формами между двумя классами. Хотя каждая из этих опухолей имеет характерные черты как криброзной (включение островков здоровых клеток), так и папиллярной (пальцевидные выросты) структур, алгоритм  $k$ -NN, после соответствующего обучения, классифицирует их как криброзные опухоли.

Разработанный программный комплекс для классификации пространственных структур в терминах «Энтропия–Сложность» после решения ряда практических задач, связанных с предобработкой цифровых изображений, может применяться как вспомогательный инструмент для объективной классификации раковых структур.

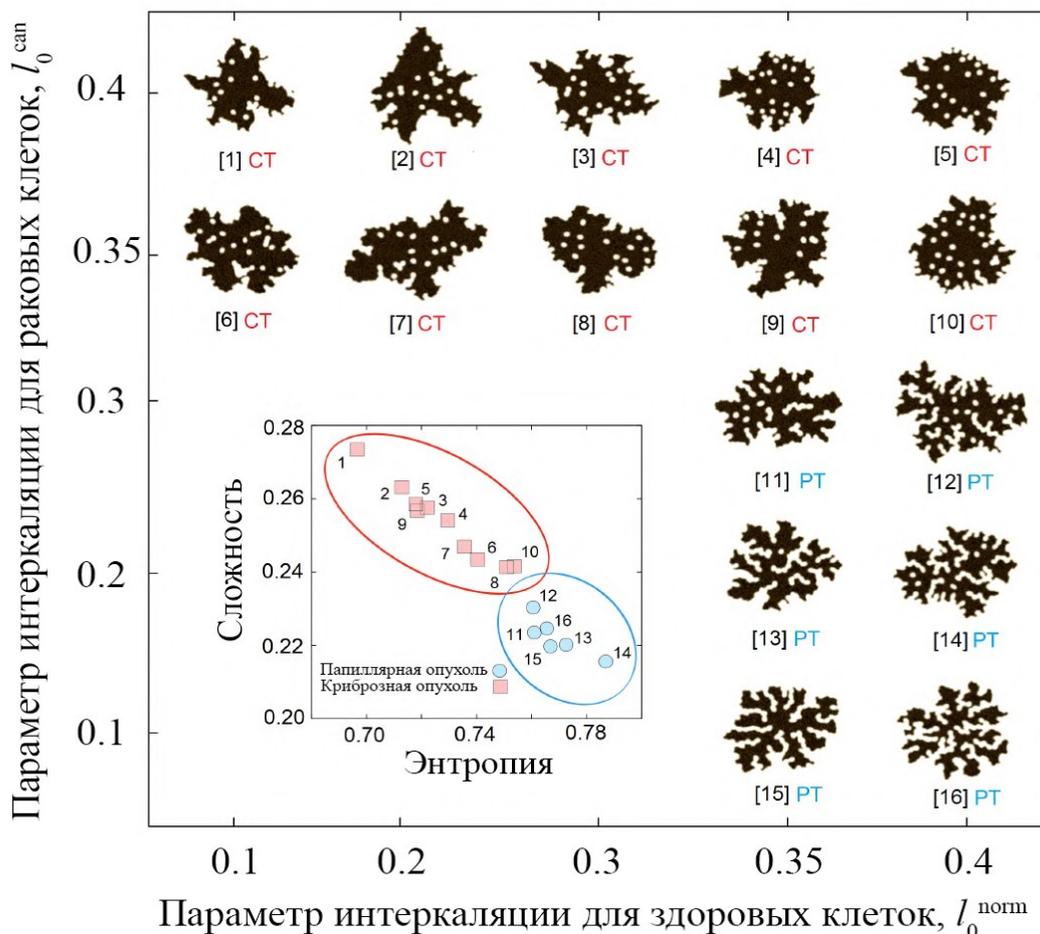


Рис. 6 — Карта морфологических форм инвазивной карциномы на плоскости параметров интеркаляции  $l_0^{\text{norm}}$  и  $l_0^{\text{can}}$  для здоровых и раковых клеток соответственно. На врезке представлен результат работы алгоритма. Ансамбль распадается на два класса — крибозные (квадраты) и папиллярные (кружки) структуры. Номера структур на карте соответствуют номерам точек, показанных на врезке. Аббревиатуры СТ и РТ обозначают соответственно крибозную и папиллярную опухоли

В **заключении** представлены основные результаты и выводы диссертации:

1. Разработана дискретная хемомеханическая математическая модель роста и развития эпителиальной ткани, в основе которой лежит модель деформируемой клетки с индивидуальной динамикой. Используя такой подход становится возможным достаточно подробно описать функциональную единицу живой материи — клетку, которая может менять свою форму и тип поведения в ходе своей эволюции, учесть многоуровневое строение живой материи, а также наблюдать за динамикой отдельных клеток в клеточной массе.
2. Разработана дискретная хемомеханическая математическая модель роста инвазивной карциномы как гетерогенного образования, которая учитывает *эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП)* и обратный к нему *мезенхимально-эпителиальный переход (МЭП)* раковых клеток. Применение разработанной математической модели даёт возможность демонстрации динамики развития злокачественной структуры в эпителиальной ткани.

3. В ходе численных расчётов была воспроизведена динамика роста основных, хорошо дифференцированных, архитектурных форм инвазивной карциномы. Определены факторы (параметры модели), влияющие на морфологию структур инвазивной карциномы, полученных в ходе численных экспериментов, которые описаны с биомедицинской точки зрения. При верификации использовались существующие литературные данные, полученные в результате исследований *in vitro*.
4. Разработан программный комплекс для классификации полученных структур инвазивной карциномы в терминах «Энтропия–Сложность». Выполнена классификация различных архитектурных образцов опухолей на основе вычисления их спектров энтропии и сложности. Приведён пример использования метода для автоматической классификации типов карцином, основанного на оценке мер энтропии и сложности.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

#### Основные публикации

1. Bratsun D.A., Krasnyakov I.V., Pismen L.M. Chemo-elastic modeling of invasive carcinoma development accompanied by oncogenic epithelial-mesenchymal transition // AIP Conference Proceedings. – 2017. – Vol. 1882. – Art. 020008. (**Scopus**)
2. Красняков И.В., Брацун Д.А., Письмен Л.М. Математическое моделирование роста карциномы при динамическом изменении фенотипа клеток // Компьютерные исследования и моделирование. – 2018. – Т. 10, № 6. – С. 879-902. Переводная версия: Computer Research and Modeling. – 2018. – Vol. 10, No. 6. – P. 879-902. (**ВАК, Scopus**)
3. Bratsun D.A., Krasnyakov I.V., Pismen L.M. Biomechanical modeling of invasive breast carcinoma under a dynamic change in cell phenotype: collective migration of large groups of cells // Biomechanics and Modeling in Mechanobiology. – 2020. – Vol. 19. – P. 723-743. (**WoS, Scopus**)
4. Красняков И.В., Брацун Д.А., Писмен Л.М. Математическое моделирование роста эпителиальной ткани // Российский журнал биомеханики. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 439-454. Переводная версия: Russian Journal of Biomechanics. – 2020. – Vol. 24, No. 4. – P. 375-388. (**ВАК, Scopus**)
5. Krasnyakov I.V., Bratsun D.A., Pismen L.M. Mathematical modeling of invasive carcinoma: biomechanics of small groups of cancer cells // Journal of Physics: Conference Series. – 2021. – Vol. 1945. – Art. 012025. (**Scopus**)
6. Красняков И.В., Брацун Д.А. Математическое моделирование формирования малоклеточных групп инвазивной карциномы неспецифического типа // Российский журнал биомеханики. – 2021. – Т. 25, № 2. – С. 173-185. Переводная версия: Russian Journal of Biomechanics. – 2021. – Vol. 22, No. 2. – P. 147-158. (**ВАК, Scopus**)
7. Bratsun D.A., Krasnyakov I.V. Study of architectural forms of invasive carcinoma based on the measurement of pattern complexity // Mathematical

### Свидетельство

8. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022617468 «Программный код для вычисления мер «Энтропия–Сложность» пространственных структур инвазивной карциномы, полученных численно, основанный на вычислении перестановочной энтропии Бандта–Помпе и шварц–преобразовании» / Красняков И.В. Дата регистрации 21.04.2022.

### Прочие публикации

9. Красняков И.В., Брацун Д.А., Письмен Л.М. Математическое моделирование роста карциномы с учётом ЭМ-перехода и динамического изменения фенотипа клеток // Математическое моделирование в естественных науках, Пермь, 3 – 6 октября 2018 г. Тезисы докладов. – Пермь: издательство ПНИПУ, 2018 – С. 143-145.
10. Красняков И.В., Брацун Д.А., Писмен Л.М. Математическое моделирование форм коллективной миграции клеток рака молочной железы // Двадцать седьмая международная конференция «Математика. Компьютер. Образование», Дубна, 27 января – 1 февраля 2020 г. Тезисы докладов. – Ижевск: издательство АНО «Ижевский институт компьютерных исследований», 2020 – С. 101.
11. Красняков И.В., Брацун Д.А. Математическое моделирование многоклеточных структур инвазивной карциномы молочной железы – применение shearlet-transform для анализа структур // Всероссийская конференция молодых учёных-механиков YSM-2020, Сочи, «Буревестник» МГУ, 3 – 13 сентября 2020 г.: Тезисы докладов. – М.: Издательство Московского университета, 2020 – С. 91.
12. Красняков И.В., Брацун Д.А., Писмен Л.М. Математическое моделирование инвазивной карциномы: биомеханика малых групп раковых клеток // XXII Зимняя школа по механике сплошных сред, Пермь, 22 – 26 марта 2021 г. Тезисы докладов – Пермь: ПФИЦ УрО РАН, 2021 – С. 185.