



A Developed Computational Model of Oxygen Diffusion Caused by Angiogenesis in a Cancer Tissue

Borzouei, Mahmood¹ / Emadi-Baygi, Modjtaba^{2*} / Mardaani, Mohammad³ / Rabani, Hassan⁴

¹ - Ph.D., Department of Physics, Faculty of Science, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

² - Associate Professor, Department of Genetics, Faculty of Science, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

³ - Professor, Department of Physics, Faculty of Science, Shahrekord University, Shahrekord, Iran / Nanotechnology Research Center, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

⁴ - Associate Professor, Department of Physics, Faculty of Science, Shahrekord University, Shahrekord, Iran / Nanotechnology Research Center, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/ijbme.2023.2004938.1851

Received: 16 June 2023

Revised: 13 October 2023

Accepted: 14 November 2023

KEYWORDS

Tumor Dynamic
Vascular Network
Reaction-Diffusion Equation
Oxygen Distribution

ABSTRACT

It is critical for developing treatment strategies to investigate and analyze the growth dynamics and changes of invasive tumors in response to various microenvironmental conditions. When a tumor reaches its maximum amount of non-vascular growth, its cells compete for more food and oxygen sources, triggering complex processes in its evolution. Understanding the distribution of oxygen in the tumor environment is critical for unraveling the complexities of cancer progression. Existing physical models for studying oxygen distribution in tumors are based on reaction-diffusion equations, which include factors such as the formation and distribution of the new vascular network. In this study, we presented a computational model to investigate the distribution of oxygen in a hypoxic tumor based on the formation of the vascular network, which has fewer limitations and computational complexity than many common methods and reduces the volume of calculations. When complete with sufficient clinical data, this model can lead to the development of efficient tools in the treatment strategy of some cancers.

***Corresponding Author**

Address: Department of Genetics, Faculty of Science, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

Postal Code: 88186-34141

E-Mail: emadi-m@sku.ac.ir

Tel: +98-38-32324401





مدل محاسباتی توسعه یافته‌ی پخش اکسیژن ناشی از رگ‌زایی در یک تودینه‌ی سرطانی

برزوئی، محمود^۱ / عمادی بایگی، مجتبی^{۲*} / مردانی، محمد^۳ / ربانی، حسن^۴

^۱ - دکتری، گروه فیزیک، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

^۲ - دانشیار، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

^۳ - استاد، گروه فیزیک، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران / مرکز پژوهشی فناوری نانو، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

^۴ - دانشیار، گروه فیزیک، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران / مرکز پژوهشی فناوری نانو، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/ijbme.2023.2004938.1851

پذیرش: ۲۳ آبان ۱۴۰۲

بازنگری: ۲۱ مهر ۱۴۰۲

ثبت در سامانه: ۲۶ خرداد ۱۴۰۲

چکیده

بررسی و تحلیل دینامیک رشد و تغییرات تودینه‌های مهاجم در پاسخ به شرایط ریزمحیطی متفاوت جهت طراحی رویکردهای درمانی بسیار مهم است. رسیدن یک تودینه به حداکثر میزان رشد غیرعروقی سبب شروع رقابت یاخته‌های آن جهت رسیدن به منابع غذایی و اکسیژن بیش‌تر و آغاز فرایندهایی پیچیده در مسیر تحول آن می‌شود. درک توزیع اکسیژن در محیط تودینه برای مطالعه‌ی پیچیدگی‌های موجود در روند پیش‌رفت سرطان اهمیت ویژه‌ای دارد. مدل‌های فیزیکی موجود برای بررسی توزیع اکسیژن در تودینه‌ها بر اساس معادلات واکنش-پخش بوده که عامل‌هایی مانند تشکیل و توزیع شبکه‌ی عروقی جدید در آن موثر است. در این مطالعه یک مدل محاسباتی برای بررسی توزیع اکسیژن با توجه به تشکیل شبکه‌ی عروقی در یک تودینه‌ی کم‌اکسیژن شده ارائه گردیده است که نسبت به بسیاری از روش‌های معمول، محدودیت‌ها و پیچیدگی‌های محاسباتی بسیار کم‌تری دارد و حجم محاسبات را کاهش می‌دهد. در این مدل، پخش اکسیژن از شبکه‌ی عروقی درون تودینه با استفاده از حل معادله‌ی پخش اکسیژن به وسیله‌ی تغییر نگاه به شرایط مرزی و هم‌چنین حذف شرط هم‌گرایی در حل عددی معادله‌ی پخش شبیه‌سازی شده است. این مدل زمانی که با داده‌های بالینی کافی تکمیل شود می‌تواند به توسعه‌ی ابزارهای کارآمد در رویکرد درمانی برخی سرطان‌ها منجر شود.

واژه‌های کلیدی

دینامیک تودینه
شبکه‌ی عروقی
معادله‌ی واکنش-پخش
توزیع اکسیژن

*نویسنده‌ی مسئول

نشانی: گروه ژنتیک، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

تلفن: +۹۸-۳۸-۳۲۳۲۴۴۰۱

پست الکترونیک: emadi-m@sku.ac.ir

کد پستی: ۸۸۱۸۶-۳۴۱۴۱



۱- مقدمه

رخنمودهای انعطافی می‌کند. به همین دلیل یاخته‌های تودینه با توجه به شرایط محیطی می‌توانند تکثیر شوند و یا سکون عمیق^۶ را برای زنده ماندن انتخاب کنند [۶]. انعطاف‌پذیری رخنمودی^۷ به یاخته‌های سرطانی اجازه می‌دهد تا در شرایط بهینه و در محیط‌های نامطلوب و بالقوه کشنده به سرعت تکثیر شوند و به سرعت یک رخنمود خاموش و اتوفاژیک^۸ را اتخاذ کنند که احتمال بقا را به حداکثر می‌رساند. هم‌چنین مهاجرت به مکان‌های با شرایط محیطی بهتر نیز یکی دیگر از رخنمودهای انعطافی است [۷]. هنگامی که شرایط ریزمحیطی برای یک یاخته‌ی تودینه بهینه باشد، در بهترین نرخ تکثیر قرار گرفته و در شرایط سخت محیطی از حداقل منابع موجود فقط برای زنده ماندن بهره می‌برد. هم‌چنین یاخته‌های تودینه در مواجهه با یک محیط پر استرس، سطوحی از تحرک و مهاجرت‌پذیری را پیدا می‌کنند که منجر به مهاجرت یاخته‌ها به نقطه‌ای دیگر در امتداد غلظت اکسیژن می‌شود. این پویایی تطبیقی ممکن است در یاخته‌های سرطانی در طول فرایند گذار پوششی-میان‌آکنه‌ای^۹ مشاهده شده که باعث افزایش تحرک و مهاجرت یاخته‌های سرطانی می‌شود [۸].

ترابرد دگرگشته‌ها^{۱۰} و املاح در بافت بیش‌تر به شکل پخش بین رگ‌ها و محیط اطراف است که بسته به جرم مولکولی آن‌ها با سرعت‌های متفاوتی انجام می‌شود. اگر این دگرگشته‌ها در بافت جذب شوند و یا تحت واکنش شیمیایی قرار گیرند، برای حفظ شرایط پایدار باید گرادیان‌های فضایی وجود داشته باشند تا بافت را تغذیه کنند. در بسیاری از موارد، تغییرات دگرگشته‌ها در بافت بسیار شدید است. برای مثال بیش‌ترین فاصله‌ی پخش اکسیژن در محیط بافت در بازه‌ی ۱۰ تا ۲۰ μm قرار دارد [۹] و دسترسی به اکسیژن در مقیاس بسیار کوچکی در بافت امکان‌پذیر است. هم‌چنین رسیدن داروهای درمانی سرطانی به قسمت‌های درونی تودینه مهم و دشوار بوده چرا که سامانه‌ی عروقی نامنظم و پیچیده‌ی تودینه بر خلاف بافت‌های معمول است [۱۰]. مدل‌هایی نیز برای شبیه‌سازی پخش اکسیژن در محیط تودینه توسعه داده شده که یکی از اولین آن‌ها مدل استوانه‌ای کروگ^{۱۱} است که عروق درون تودینه را به شکل شبکه‌ای از استوانه‌های موازی با فاصله‌ی برابر در نظر می‌گیرد [۱۱]. این مدل فاصله‌ی زیادی با واقعیت شبکه‌ی عروقی درون

کم‌اکسیژنی^۱ یکی از عامل‌های اصلی در تکامل تودینه‌ها و رشد آن‌ها است و نقشی کلیدی در شروع فرایندهای مهمی مانند مهاجرت^۲ یاخته‌ها و دگرنشینی^۳ سرطانی دارد. یکی از واکنش‌های مهم یاخته‌های تودینه در مواجهه با کم‌اکسیژنی و شرایط سخت ریزمحیطی، القای فرایند رگ‌زایی^۴ درون تودینه است. در یک بافت غیرسرطانی، الگوی شگفت‌انگیز از مهندسی بیولوژیک و سازمان‌دهی رگ‌های خونی مشاهده شده که تحویل پیوسته‌ی اجزای مورد نیاز و حذف مواد زاید را برای یاخته‌های طبیعی تضمین می‌کند [۱]. در یک بافت سرطانی به دلیل عدم وجود هماهنگی جمعی میان یاخته‌های تودینه در القای رگ‌زایی، شبکه‌ای نامنظم و پیچیده از عروق جدید تشکیل شده که نقص‌های فراوانی داشته و در بهترین وضعیت با فراهم کردن مواد غذایی و اکسیژن لازم برای برخی از یاخته‌ها باعث تداوم رشد تودینه می‌شود. علاوه بر این برای برخی دیگر از یاخته‌ها شرایط متناوب و یا نامنظمی به وجود می‌آید که باعث ظهور رخنمودهای^۵ مختلف یاخته‌ای مانند رخنمود مهاجمی می‌شود [۲]. فرایند رگ‌زایی در تودینه‌های چگال یکی از رویکردهای اتخاذ شده توسط یاخته‌های سرطانی برای تداوم رشد تودینه است. پخش اکسیژن و مواد غذایی از نزدیک‌ترین رگ‌ها در مراحل اولیه‌ی رشد تودینه و تا زمانی که ابعاد آن به ۱ تا ۲ میلی‌متر برسد کافی است و پس از آن یاخته‌های تودینه برای رسیدن به فضا و اکسیژن رقابت خواهند کرد [۳]. در نتیجه هر یاخته‌ی تودینه واحد انتخاب شده [۴] و تولید ناهماهنگ عامل‌های رگ‌زایی را برای افزایش شایستگی فردی و ایجاد رگ‌های خونی جدید به سمت خود آغاز می‌کند. در محیط دارویی سرطانی، هر یاخته‌ی سرطانی باید برای فضا و مواد مغذی با یاخته‌های دیگر رقابت کند. این امر یک دینامیک بسیار متفاوت ایجاد کرده که در آن رگ‌زایی نه توسط کل ارگانسیم بلکه توسط یاخته‌های منفرد صرفاً برای منافع خود آن‌ها ترویج می‌شود. این رفتار یاخته‌های تودینه منجر به رشد شبکه‌ی عروقی نامنظم و ناپایداری شده که زمینه‌ی رشد بیش‌تر تودینه را فراهم می‌کند [۵]. گسترش این شبکه باعث ایجاد تغییرهای فضایی و زمانی غیرقابل پیش‌بینی در شرایط محیطی شده و یاخته‌های تودینه را وادار به سازگاری و بروز

^۶ Phenotypic Heterogeneity^۸ Autophagic^۹ Epithelial-Mesenchymal Transition^{۱۰} Metabolites^{۱۱} Krogh^۱ Hypoxia^۲ Invasion^۳ Metastasis^۴ Angiogenesis^۵ Phenotypes^۶ Profound Quiescence



معین، وضعیت جدید آن مشخص شده است. کاهش حجم محاسبات در شبیه‌سازی دینامیک تودینه به خصوص برای بررسی مدل‌های سه‌بعدی و مدل‌های دارای تعداد متغیرهای بیش‌تر، بسیار مفید و کمک کننده است.

۲- مواد و روش‌ها

در این مقاله فرض شده که یک تودینه‌ی سرطانی چگال به بیش‌ترین رشد غیرعروقی خود دست یافته است. در این حالت یاخته‌هایی که دچار کمبود اکسیژن یا حالت کم‌اکسیژنی شده‌اند، ترشح عامل‌های رگ‌زایی را با هدف رسیدن این عامل‌ها به نزدیک‌ترین رگ خونی و تشکیل جوانه‌ها آغاز می‌کنند [۱۷]، [۱۸]. سپس با مهاجرت جوانه‌ها به سمت تودینه، فرایند رگ‌زایی شروع شده و صرف نظر از اندازه یا ظرفیت رگ خونی والد ادامه می‌یابد. تشکیل این شبکه‌ی عروقی بر میزان اکسیژن درون محیط تاثیر گذاشته و باعث تداوم رشد یاخته‌های تودینه می‌شود [۱۹]. برای بررسی پخش اکسیژن حاصل از شبکه‌ی عروقی جدید، ساختمان این شبکه‌ی پیچیده مورد نیاز بوده که این ساختار مانند مدل محاسباتی که پیش از این توسعه داده شده [۲۰] با استفاده از حل معادلات دیفرانسیل دگرگشته‌های موثر در فرایند رگ‌زایی و نیز استفاده از مدل اتوماتای یاخته‌ای برای تشکیل شبکه‌ی عروقی فراهم شده است.

در ریزمحیط پیچیده‌ی تودینه، غلظت هر ماده‌ی شیمیایی مطابق قانون‌های اساسی مشابه انتقال گرما رفتار می‌کند. یک جریان مولکولی از مناطق با غلظت بالاتر به مناطق با غلظت کمتر وجود دارد که از قانون فیک پیروی می‌کند.

$$J = -D_0 \nabla C \quad (1)$$

در این رابطه J بردار شار انتشاری، D_0 ثابت پخش مولکول‌های اکسیژن و C غلظت آن‌ها است. اساس اکثر مطالعات مدل‌سازی ریاضی، یک معادله‌ی دیفرانسیل جزئی (PDE) است که تغییرات عوامل مختلف را توصیف می‌کند. این PDE در اصل معادله‌ی بقای ماده بوده و به شرح زیر است.

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \nabla \cdot J = g \quad (2)$$

این رابطه در فضای دوبعدی به شکل زیر است.

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \frac{\partial J_x}{\partial x} + \frac{\partial J_y}{\partial y} = g(C, x, y, t) \quad (3)$$

بافت‌ها دارد و بسیاری از ویژگی‌های تراپردی را در نظر نمی‌گیرد. یکی دیگر از مدل‌های رایج در این زمینه، استفاده از روش تفاضل محدود^۱ [۱۲، ۱۳] است که قابلیت بررسی نرخ‌های غیرخطی جذب و تولید را دارد و درک واقع‌بینانه‌تری از پخش اکسیژن در بافت تودینه را ارائه می‌دهد. نقطه‌ی ضعف بزرگ این روش، نیازمندی آن به تعریف مش‌بندی فضایی بسیار ریز (Δx) برای ارائه‌ی وضوح کافی از شبکه‌ی عروقی و بافت است. شرط هم‌گرایی محاسبات در این روش $(D\Delta t/\Delta x^2) \leq 1.2$ بوده که در آن ثابت پخش D مضربی از $10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ است [۱۴]. با این شرایط، گام زمانی باید در ابعاد میلی‌ثانیه باشد که نیاز محاسباتی سنگینی را علاوه بر مش‌بندی فضایی ایجاد می‌کند. در این مقاله قسمتی از یک تودینه‌ی کم‌اکسیژن شده به عنوان بافت سرطانی مورد بررسی قرار گرفته که یک شبکه‌ی عروقی را به سمت خود القا کرده است. تشکیل این شبکه‌ی عروقی با توجه به تغییرات در غلظت دگرگشته‌های موثر در فرایند رگ‌زایی و استفاده از مدل اتوماتای سلولی [۱۵، ۱۶] شبیه‌سازی شده است. در واقع با حل معادلات دیفرانسیل مربوط به تغییرات در غلظت دگرگشته‌ها و تبیین قواعدی برای به‌کارگیری در مدل اتوماتای سلولی، شبکه‌ی عروقی جدید با مهاجرت یاخته‌های اندوتلیال^۲ عروقی ساخته شده است.

در این مقاله یک مدل محاسباتی دوبعدی برای مدل‌سازی پخش اکسیژن درون بافت تودینه ارائه شده که شامل معادله‌ی دیفرانسیل پخش اکسیژن درون تودینه‌ای بوده که به دلیل رسیدن به نهایت رشد غیرعروقی خود دچار کم‌اکسیژنی شده و با القای فرایند رگ‌زایی، شبکه‌ای پیچیده و نامنظم از عروق جدید را از نزدیک‌ترین رگ اصلی اطراف تودینه به سمت خود تشکیل داده است. جریان خون توسط این شبکه به محیط اطراف پخش شده که این فرایند با حل معادله‌ی پخش اکسیژن در اطراف شبکه‌ی عروقی بررسی شده است. این مطالعه با هدف رفع دشواری‌های اصلی روش تفاضل محدود در حل معادلات دیفرانسیل به خصوص معادلات پخش دگرگشته‌هایی که سرعت انتشار سریع‌تری در محیط‌ها دارند انجام شده و نتایج به دست آمده مطابق انتظار حاکی از پخش اکسیژن در تودینه بوده است. بدین منظور با تغییر نگاه به شرایط مرزی مساله و حذف شرایط مرزی صفر که در مدل‌های مشابه از آن استفاده شده، شرط هم‌گرایی جواب کنار گذاشته شده و محاسبات عددی در شبیه‌سازی بسیار کم‌تر شده است. در بررسی معادله‌ی پخش اکسیژن از توزیع قبلی آن در بافت تودینه استفاده شده و با اعمال تغییرهای مربوط به منابع و مصارف نقطه‌ای در یک بازه‌ی زمانی

^۱ Endothelial Cells

^۲ Finite Difference Method

شرط صفر بودن شار انتشار کل اکسیژن در مرز باعث شده که مقدار کل اکسیژن درون بافت دارای نرخ تغییراتی برابر با کل منابع درون آن ناحیه باشد. پس مساله برای کل فضا به شکل رابطه‌ی (۵) و برای داخل محیط به شکل رابطه‌ی (۶) است.

$$\frac{\partial C_0(x, y, t)}{\partial t} - D_0 \nabla^2 C_0(x, y, t) = \psi(x, y, t) \quad (5)$$

$$\int \left(\frac{\partial C_0(x, y, t)}{\partial t} - \psi(x, y, t) \right) dx dy = 0 \quad (6)$$

در این روابط $\psi(x, y, t)$ توزیع منابع و مصارف اکسیژن است. برای حل این مساله با شرط موجود، تابع گرین که به صورت $G(x-x', y-y', t-t')$ تعریف شده به معنی غلظت اکسیژن در مختصات (x, y) و در زمان t ناشی از منابع موجود در نقطه‌ی (x', y') در زمان t' تعریف شده که پاسخ معادله‌ی زیر است.

$$\frac{\partial G}{\partial t} - D_0 \nabla^2 G = \delta(x-x')\delta(y-y')\delta(t-t') \quad (7)$$

پاسخ این معادله برای $t > t'$ به صورت زیر است [۲۲].

$$G(x-x', y-y', t-t') = \frac{1}{(4\pi D_0(t-t'))^{3/2}} \exp\left(\frac{-\rho^2}{4\pi D_0(t-t')}\right) \quad (8)$$

در این رابطه معادله‌ی زیر برقرار است.

$$\rho = \sqrt{(x-x')^2 + (y-y')^2}$$

حال غلظت اکسیژن با حل انتگرال زیر قابل محاسبه است.

$$C_0(x, y, t) = \int_0^t \int [G(x-x', y-y', t-t') \times \psi(x', y', t')] dx' dy' dt' + C_0 \quad (9)$$

در این رابطه C_0 یک غلظت یک‌نواخت اولیه است. در روش حل عددی، برای تقسیم‌بندی زمان، بازه‌ی زمانی $[0, t]$ به n قسمت مساوی به طول Δt تقسیم می‌شود. با این فرض $\psi(x, y, t)$ به صورت $\psi_k(x, y)$ نوشته شده که به معنی مقدار این تابع در بازه‌ی زمانی k -ام است. هم‌چنین سهم یک منبع موجود در نقطه‌ی (x', y') در بازه‌ی زمانی k -ام در غلظت اکسیژن لحظه‌ی t به صورت زیر است.

$$\bar{G}_k(x-x', y-y', t) = \int_{t_{k-1}}^{t_k} G(x-x', y-y', t) dt' \quad (10)$$

این بدان معنا بوده که سرعت تغییر غلظت مولکول در یک ناحیه‌ی معین از فضا در اطراف موقعیت (x, y) به خروج مولکول‌ها از آن ناحیه و نیز به ناپدید شدن آن مولکول‌ها به دلیل واکنش با سایر مواد شیمیایی یا تولید آن‌ها به دلیل منابع فضایی که با عبارت واکنش $g(C, x, y, t)$ معرفی شده است بستگی دارد. با ترکیب این معادلات با هم، معادله‌ی کامل واکنش-پخش به دست آمده و بدین ترتیب توزیع اکسیژن در تودینه‌های تحت کم‌اکسیژنی با انتشار محدود با استفاده از معادله‌ی واکنش-پخش زیر مدل‌سازی می‌شود [۲۱].

$$\frac{\partial C_0}{\partial t} - D_0 \left(\frac{\partial^2 C_0}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_0}{\partial y^2} \right) = g(C_0) \quad (4)$$

در این رابطه $C_0(x, y, t)$ توزیع فضایی-زمانی غلظت اکسیژن است. در این مطالعه تمرکز روی یک ناحیه‌ی فضایی بسیار کوچک است و پارامتر پخش اکسیژن ثابت و مستقل از مکان در نظر گرفته شده تا پخش اکسیژن همگن باشد. تابع g نرخ تولید یا مصرف اکسیژن توسط بافت تودینه بوده که در این‌جا به صورت تابعی از غلظت اکسیژن موجود $C_0(x, y, t)$ در نظر گرفته شده است. در واقع تغییرات زمانی اکسیژن در هر نقطه وابسته به شیو غلظت اکسیژن و هم‌چنین تولید یا مصرف اکسیژن توسط اجزای بافت تودینه است.

محیط شبیه‌سازی برای بررسی توزیع اکسیژن شامل شبکه‌ی عروقی و بافت اطراف آن است. در حل مساله به روش تفاضل محدود، تعیین تکلیف شرایط مرزی ضروری است که به طور معمول شرایط مرزی صفر در لبه‌های فضای شبیه‌سازی در نظر گرفته می‌شود. در شبیه‌سازی‌های عددی شرایط مرزی صفر مانند یک تقارن آینه‌ای می‌تواند غیریک‌نواختی‌های موجود در توزیع عروقی نزدیک مرزها را بزرگ‌نمایی کند. برای حل این مشکل فرض شده است که فضای شبیه‌سازی در فضای نامتناهی دوبعدی قرار دارد و شرایط مرزی صفر برای آن در نظر گرفته نمی‌شود. تنها یک شرط در تمام لحظات زمان بررسی شده است که طبق آن باید شار انتشار کل اکسیژن در مرز صفر باشد. بدین منظور متغیری به نام غلظت محیطی $G_0(t)$ در حد فواصل دور از محیط بافت تعریف شده است تا در تحقق شرط کمک کننده باشد. هم‌چنین فرض شده که طبق اصل پایستگی جرم، ناحیه‌ی نامتناهی خارج محیط دارای منبع فضایی یک‌نواخت $\psi_0(t)$ بوده که رابطه‌ی زیر برقرار است.

$$\frac{dG_0(t)}{dt} = \psi_0(t)$$

($P_0=k_H C_0$) که تناسب بین غلظت و فشار نسبی را بیان می‌کند می‌توان در رابطه‌ی بالا فشار نسبی را جایگزین غلظت اکسیژن نمود که k_H عدد ثابت به نام ثابت قانون هنری است [۲۳].

به طور خلاصه این مدل به دنبال شبیه‌سازی پخش اکسیژن ناشی از شبکه‌ی عروقی درون یک تودینه‌ی کم‌اکسیژن با استفاده از یک مدل جدید و بهینه است. فرض شده است که تودینه به نهایت رشد غیرعروقی خود رسیده و یاخته‌های کم‌اکسیژن تودینه با پخش ناهماهنگ دگرگشته‌ها، القای رگ‌زایی را آغاز می‌کنند. برای شبیه‌سازی رگ‌زایی از یک مدل هیبریدی شامل معادلات دیفرانسیل دگرگشته‌های موثر در رگ‌زایی به علاوه‌ی مدل اتوماتای یاخته‌ای جهت تعریف قواعد حاکم بر پخش یاخته‌های اندوتلیال عروقی استفاده شده و ساختمان شبکه‌ی پیچیده‌ی عروقی ناشی از رگ‌زایی درون تودینه‌ی کم‌اکسیژن به دست آورده شده است [۲۰]. با به دست آوردن شبکه‌ی عروقی حاصل از رگ‌زایی، قدرت منابع مختلف در هر یک از نقاط شبکه‌ای مشخص شده است. پس از آن می‌توان در هر لحظه از زمان و هر نقطه از فضای مش‌بندی شده، غلظت اکسیژن موجود را با رعایت شرط صفر بودن شار محاسبه کرد. این شرط مطابق رابطه‌ی (۱۴) در هر گام زمانی بررسی شده و نتیجه‌ی حاصل از آن که غلظت محیطی در حد فواصل دور بوده در گام زمانی بعد تاثیر داده شده است. از مزیت‌های این روش می‌توان به رهایی از بار محاسباتی ناشی از اعمال شرط هم‌گرایی جواب‌ها و هم‌چنین کاربرد آن برای سامانه‌های با ابعاد بیش‌تر و بزرگ‌تر اشاره کرد.

به عنوان یک مثال از مدل ارائه شده، شبیه‌سازی برای یک بافت دوبعدی 1×1 میلی‌متر انجام شده که به طور یک‌نواخت به شبکه‌ای 50×50 قسمتی تقسیم‌بندی شده است. در این حالت فرض شده که رگ اصلی در بالای فضای شبیه‌سازی قرار دارد و یک توزیع اولیه‌ی گاوسی به عنوان تودینه‌ی اولیه در نظر گرفته شده است (شکل ۱). دو شبکه‌ی مجزا برای یاخته‌های تودینه و یاخته‌های اندوتلیال عروقی ساخته شده است با این محدودیت که هر شبکه فقط می‌تواند در هر لحظه‌ی زمانی یک یاخته داشته باشد. فرض شده است که چهار یاخته‌ی اندوتلیال شروع کننده‌ی فرایند رگ‌زایی بوده و با تکثیر آن‌ها شبکه‌ی عروقی جدید تولید می‌شود. معادلات دیفرانسیل دگرگشته‌های ریزمحیطی به صورت عددی با استفاده از روش تفاضل محدود حل شده است. با فرض شار صفر در امتداد مرزهای دامنه‌ی شبیه‌سازی، شرایط مرزی همگن نیومن برای این معادلات اجرا شده است [۲۰]. در ادامه با استفاده از شبکه‌ی عروقی به دست

با توجه به تعریف تابع خطای $\text{erf}(x)$ و استفاده از رابطه‌ی (۸) مقدار تابع رابطه‌ی (۱۰) در پایان یک بازه‌ی زمانی Δt به صورت زیر قابل محاسبه است.

$$\bar{G}_k(x-x', y-y', \Delta t) = \frac{1}{4\pi D_0 \rho} \left(1 - \text{erf} \left(\frac{\rho}{\sqrt{4D_0 \Delta t}} \right) \right) \quad (11)$$

با توجه به روابط (۹) و (۱۰) و با اندکی محاسبات، غلظت اکسیژن در هر نقطه و در لحظه‌ی t_k به فرم زیر به دست می‌آید.

$$C_0(x, y, t_k) = \int [G(x-x', y-y', \Delta t) \times (C_0(x', y', t_{k-1}) - G_{0k-1})] dx' dy' + \int [G(x-x', y-y', \Delta t) \times (\psi_k(x', y') - \psi_{0k})] dx' dy' \quad (12)$$

برای مش‌بندی فضای شبیه‌سازی، شبکه‌ی عروقی به تعداد یاخته‌های اندوتلیال (N^v) و محیط بافت (بافت تودینه و بافت عادی) به تعداد نقاط باقی‌مانده (N^l) در اتوماتای یاخته‌ای تقسیم می‌شود. فرض می‌شود که هر کدام از این نقاط دارای سطح کوچک S هستند. در این صورت G_{ij}^{tv} و G_{ij}^{tl} به ترتیب به عنوان میزان غلظت اکسیژن در لحظه‌ی t در نقطه‌ی بافت شماره‌ی i ناشی از منابع موجود در بافت و عروق شماره‌ی j تعریف می‌شود. هم‌چنین \bar{G}_{ij}^{tv} و \bar{G}_{ij}^{tl} همان تعریف‌های بالا در بازه‌ی زمانی Δt هستند. در این صورت نمایش رابطه‌ی (۱۲) در شکل گسسته‌ی فضایی به صورت زیر است.

$$C_{0ik} = \sum_{j=1}^{N^l} S G_{ij}^{tl} (C_{0ik-1} - G_{0k-1}) + \sum_{j=1}^{N^v} \bar{G}_{ij}^{tv} (\phi_{jk} - S(G_{0k} - G_{0k-1})/\Delta t) + \sum_{j=1}^{N^v} G_{ij}^{tv} q_{jk} + G_{0k} \quad (13)$$

$$i = 1 \dots N^l$$

در این رابطه ϕ و q به ترتیب قدرت منابع در نقاط بافت و عروق درون شبکه بوده و در هر بازه‌ی زمانی می‌توانند تحت شرایط مساله تغییر کنند. هم‌چنین شرط صفر بودن شار اکسیژن در مرز محیط در رابطه‌ی (۶) به صورت زیر است.

$$\sum_{j=1}^{N^l} \phi_{jk} + \sum_{j=1}^{N^v} q_{jk} = \frac{S}{\Delta t} \sum_{j=1}^{N^l} (C_{0ik} - C_{0ik-1}) \quad (14)$$

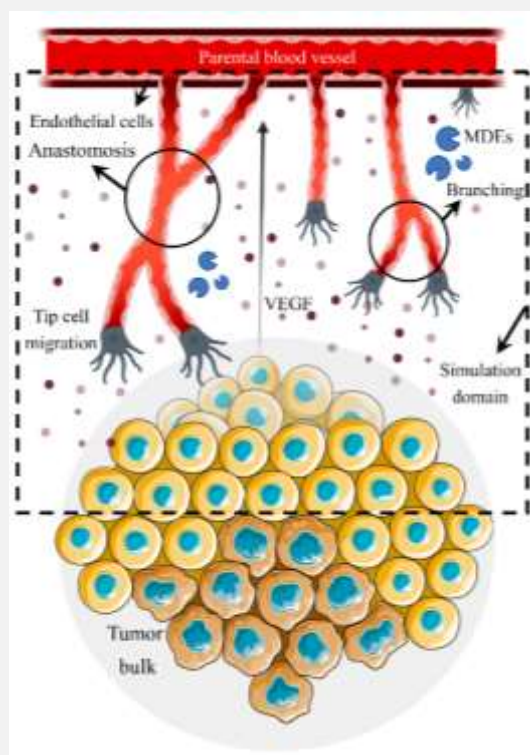
با بررسی این شرط در هر بازه‌ی زمانی می‌توان میزان غلظت محیطی در حد فواصل دور را مشخص نمود. با قانون هنری^۱

^۱ Henry's Law

عروقی ناشی از رگ‌زایی درون تودینه طراحی شده، ساخت مدل جامعی که بتواند دینامیک تکاملی یک تودینه‌ی عروقی را توصیف کند ضروری است. بدین منظور یک مدل ترکیبی متشکل از معادلات دیفرانسیل جزئی، مدل اتوماتای یاخته‌ای و قواعد احتمالاتی ساخته شده که با استفاده از روندنمای^۱ رسم شده در شکل (۲) جزئیات این مدل به شرح زیر است. به طور کلی دو روند موازی در این مدل دنبال شده که شامل شبیه‌سازی رشد عروقی تودینه به همراه تحولات یاخته‌های سرطانی فردی و نیز شبیه‌سازی رگ‌زایی درون شبکه‌ی مورد بررسی است. این دو فرایند به این دلیل که از نظر زیستی تحول گام به گامی ندارند، باید در روندهای زمانی متفاوتی شبیه‌سازی شوند. در ابتدا فرض شده که یک تودینه به نهایت رشد غیرعروقی خود رسیده و با کم‌اکسیژن شدن یاخته‌های سرطانی، افزایش حجم تودینه متوقف شده است. در نتیجه یاخته‌های سرطانی برای رهایی از این شرایط و با هدف بهبود وضعیت نسبی اکسیژن و مواد غذایی موضعی برای خود، ترشح عامل‌های رگ‌زایی را در یک فرایند ناهماهنگ با دیگر یاخته‌های مجموعه‌ی تودینه آغاز می‌کنند. این عامل‌ها در بافت اطراف تودینه پخش شده و نزدیک‌ترین رگ خونی موجود را به تشکیل یاخته‌های نوک^۲ و شروع فرایند رگ‌زایی وادار می‌کنند. به طور هم‌زمان، یاخته‌های سرطانی به همراه یاخته‌های اندوتلیال عروقی با هدف تسهیل مهاجرت یاخته‌های اندوتلیال و پیش‌روی شبکه‌ی عروقی جدید، ترشح آنزیم‌های تخریب‌کننده‌ی شبکه‌ی برون یاخته‌ای^۳ (MDEs) را آغاز می‌کنند.

با حل معادلات دیفرانسیل مربوط به عامل‌های رشد اندوتلیال عروقی^۴ (VEGF)، MDEs و شبکه‌ی برون یاخته‌ای^۵ (ECM) می‌توان قواعد مهاجرت یاخته‌های اندوتلیال عروقی را که بر اساس تصادف، کموتاکسیس و هاپتوتاکسیس مشخص می‌شوند، تعیین نمود [۲۰]. با توجه به این قواعد به دست آمده و قوانین اتوماتای یاخته‌ای مربوط به فرایند رگ‌زایی، شبکه‌ی عروقی جدید ساخته می‌شود. این شبکه شامل تشکیل شاخه و تلاقی رگ‌ها نیز می‌باشد. تکثیر یاخته‌های اندوتلیال عروقی در جهت گرادیان عامل‌های رگ‌زایی بوده و شبکه‌ی پیچیده و سازمان نیافته از عروق خونی نابالغ تشکیل می‌شود. به صورت هم‌زمان معادله‌ی دیفرانسیل پخش اکسیژن توسط شبکه‌ی عروقی جدید نیز حل شده و اکسیژن اضافه شده به محیط شبکه با اکسیژن زمینه‌ی محیطی جمع می‌شود. با توجه به

آمده، حل معادله‌ی پخش اکسیژن و تعیین توزیع آن در محیط شبیه‌سازی دنبال شده است. تمام عامل‌های مورد استفاده در این شبیه‌سازی و مقادیر آن‌ها در جدول (۱) آورده شده است.



شکل (۱) - طرح الگوار از حوزه‌ی شبیه‌سازی تعریف شده در مدل [۲۰]

جدول (۱) - مقادیر عامل‌های مورد استفاده در مدل

منبع	توصیف	مقدار	عامل
-	گام فضایی	$20 \mu\text{m}$	Δx
-	واحد طول	1 mm	L
[۱۴]	واحد زمان	16 hr	τ
[۲۴]	ضریب پخش اکسیژن	$2 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$	D_0
[۲۵]	ثابت هنری	$2/5 \text{ mmHg}$	k_H

باید به این نکته اشاره شود که تمام معادلات دیفرانسیل به کار رفته در این مدل با مقادیر مرجع مناسبی بدون بعدسازی شده است [۱۲]. از این جهت برخی از ثابت‌ها مانند ثابت هنری با یکای تغییر یافته در این جدول تعریف شده است.

۳- نتایج

همان‌گونه که در قسمت قبل اشاره شد، جهت تحلیل و مشاهده‌ی نتایج مدلی که برای پخش اکسیژن از شبکه‌ی

^۱ Vascular Endothelial Growth Factors

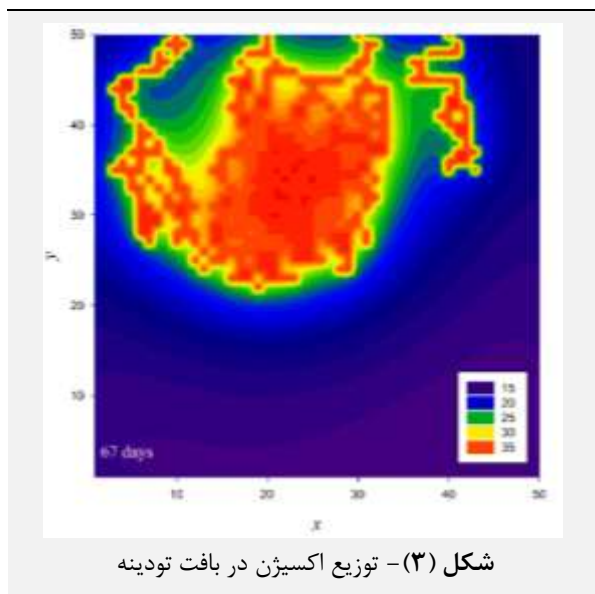
^۵ Extracellular Matrix

^۱ Flowchart

^۲ Tip cells

^۳ Matrix Degradation Enzymes

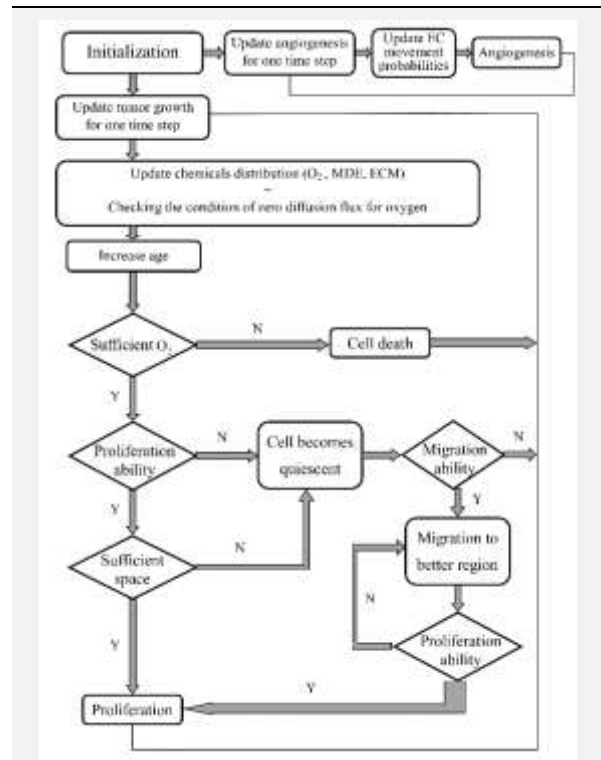
همان‌گونه که در مقدمه اشاره شد، پخش دگرگشته‌های موثر در رگ‌زایی مانند مدل محاسباتی جامعی که پیش از این توسعه یافته، انجام شده و تشکیل و پیش‌روی شبکه‌ی عروقی که از یک رگ اصلی شروع شده و به سمت تودینه پیش‌روی می‌کند برای اطلاعات لازم در بررسی پخش اکسیژن مورد استفاده قرار گرفته است [۲۰]. پیش‌روی رگ‌های عروقی جدید با فرایندهایی مانند انشعاب رگ‌ها و پیوند یاخسته‌های اندوتلیال همراه است که بر اساس رویکرد تصادفی فرایند رگ‌زایی ایجاد شده و باعث پیچیده‌تر شدن شبکه‌ی عروقی و ناپایداری شرایط ریزمحیطی اطراف خود می‌شوند. سپس استفاده از معادله‌ی پخش اکسیژن، توزیع اکسیژن در محیط توسط شبکه‌ی عروقی به دست آمده محاسبه شده و فشار جزئی اکسیژن در اطراف شبکه‌ی عروقی به دست آمده است. این اکسیژن اضافی به اکسیژن موجود در محیط اضافه شده و برخی از یاخسته‌های تودینه را از کم‌اکسیژنی خارج می‌کند. فشار نسبی اکسیژن فراهم شده توسط شبکه‌ی عروقی در شکل (۳) نشان داده شده است. مشاهده می‌شود که رگ‌های عروقی دارای بیش‌ترین میزان فشار نسبی اکسیژن بوده و آن را به فضای اطراف خود پخش می‌کنند. از آن‌جا که شبکه‌ی عروقی جدید از عروق نابالغ و نامنظم ساخته شده است هر مویرگ نمی‌تواند اکسیژن را به طور گسترده در محیط تودینه پخش کند و فقط می‌تواند اکسیژن را به یاخسته‌های اطراف برساند. با توجه به شعاع پخش اکسیژن در اطراف هر یک از مویرگ‌ها در شکل (۳) این انتظار از نتایج به دست آمده از مدل برآورده شده است.



شکل (۳) - توزیع اکسیژن در بافت تودینه

در شکل (۴) مقایسه‌ای میان نتایج به دست آمده در این مدل با نتایج موجود از حل معادله‌ی پخش اکسیژن در یک تودینه به وسیله‌ی روش تفاضل محدود [۲۶] و همچنین نتایج

میزان اکسیژن موضعی در هر نقطه از شبکه می‌توان به توصیف وضعیت یاخسته‌های سرطانی فردی پرداخت.

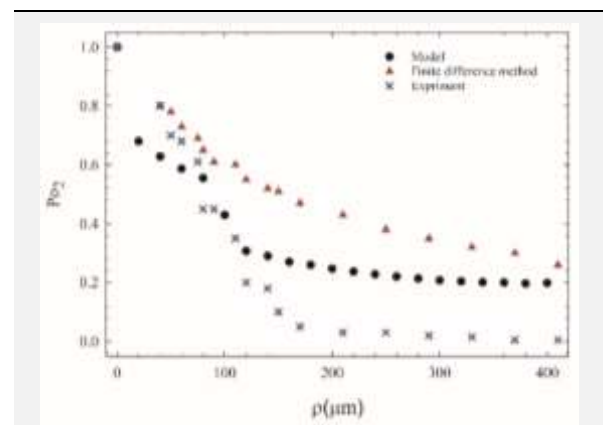


شکل (۲) - روندنمای مدل ترکیبی برای دینامیک تکاملی تودینه‌ی سرطانی

با پیش‌روی شبکه‌ی عروقی جدید به سمت تودینه، شرایط ریزمحیطی برای برخی از یاخسته‌هایی که در لبه‌ی تودینه کم‌اکسیژن قرار دارند بهتر شده و این یاخسته‌ها در صورتی که اکسیژن کافی دریافت کنند می‌توانند با بیش‌ترین سرعت تکثیر شده و رشد تودینه را دوباره آغاز کنند. از آن‌جا که اکسیژن از مویرگ‌های شبکه‌ی عروقی با برد کوتاهی پخش شده و همچنین به دلیل شبکه‌ی عروقی ناپایدار و سازمان نیافته، شرایط ریزمحیطی برای برخی از یاخسته‌های تودینه بهبود نیافته و گاهی حتی ممکن است نوسان‌ها و تغییرات زیادی در شرایط ریزمحیطی برخی یاخسته‌های سرطانی مشاهده شود. بر این اساس میزان اکسیژن موضعی برای هر یاخسته‌ی سرطانی بررسی شده و اگر از یک آستانه‌ی مشخص کم‌تر باشد آن یاخسته رخنمود مرده را اختیار خواهد کرد. یاخسته‌های مرده تا آخر زمان شبیه‌سازی وضعیت خود را حفظ می‌کنند. در صورتی که اکسیژن موضعی برای یک یاخسته‌ی سرطانی بیش‌تر از یک آستانه‌ی مشخص باشد آن یاخسته به شرط وجود فضای کافی تکثیر می‌شود. یکی از یاخسته‌های دختر ایجاد شده در مکان یاخسته‌ی مادر جای داده شده و یاخسته‌ی دختر دیگر به صورت تصادفی در یکی از سایت‌های خالی همسایه جای می‌گیرد.

اکسیژن لازم را برای بافت تودینه تامین کنند. در نتیجه یاخته‌های تودینه با شرایط کم‌اکسیژنی مواجه هستند. با استفاده از برخی مدل‌های پخش دگرگشته‌ها و گشت تصادفی، فرایند رگ‌زایی از طریق تعامل‌های دینامیکی غیرخطی درون تودینه تعریف شده و شبکه‌ی مویرگی جدید در تودینه‌ی کم‌اکسیژن شده تولید گردیده است. از آن‌جا که شبکه‌ی عروقی تشکیل شده توسط رگ‌زایی نامرتب و نابالغ است، نقشی کلیدی در ایجاد ناهمگنی محیطی در تودینه دارد. توزیع اکسیژن در محیط تودینه با استفاده از این شبکه‌ی عروقی جدید با حل یک معادله‌ی پخش به دست آمده است. تغییرات موضعی در غلظت اکسیژن، تغییرات موضعی در حالت‌های رخنمودی تودینه را تحریک کرده که در نهایت منجر به ناهمگنی رخنمودی داخل تودینه می‌شود. هم‌چنین توزیع محدود اکسیژن به دست آمده مطابق انتظار بوده چرا که پخش اکسیژن توسط شبکه‌ی عروقی در بافت دارای برد بسیار کوتاهی است و فقط توانایی تغذیه‌ی یاخته‌های اطراف خود را دارد. برای حل معادله‌ی پخش اکسیژن درون تودینه از رویکردی بهره گرفته شده که سختی‌ها و نیازهای محاسباتی بسیار کم‌تری نسبت به روش‌های مرسوم و مطالعه‌های مشابه دارد و به همین دلیل تعمیم این مدل به سه بعد و یا استفاده از آن برای محیط‌های بزرگ‌تر با مشقت کم‌تری مواجه است. به عنوان مثال اگر همین مدل و هندسه با استفاده از روش تفاضل محدود پیش برود، گام زمانی مورد نیاز برای حل عددی معادله‌ی پخش اکسیژن در حدود میلی‌ثانیه بوده و با توجه به این که واحد زمان بنا بر ملاحظاتی برابر با ۱۶ ساعت اختیار شده، حجم محاسباتی قابل ملاحظه‌ای به مدل تحمیل می‌شود. در برخی از مدل‌های مرسوم برای تعیین توزیع اکسیژن درون تودینه، با هدف استفاده از روش‌های تحلیلی حل معادلات دیفرانسیل، از هندسه‌های شبکه‌ی عروقی درون تودینه استفاده شده است که فاصله‌ی زیادی با رگ‌زایی درون تودینه و شبکه‌ی عروقی پیچیده‌ی درون آن دارد و همین عامل باعث می‌شود که نتوان اعتبار بالایی برای نتایج این مدل‌ها قائل شد. در برخی دیگر از مدل‌ها که به حل عددی معادلات دیفرانسیل و شبیه‌سازی شبکه‌ی عروقی درون تودینه پرداخته‌اند، استفاده از روش‌هایی مانند روش تفاضل محدود برای حل معادلات دیفرانسیل، دشواری‌هایی مانند شرایط مرزی و حجم بالای محاسبات به دلیل رعایت شرط هم‌گرایی جواب‌ها را موجب شده است. در این مطالعه با هدف رهایی از دشواری‌های معمول در حل عددی معادله‌ی پخش اکسیژن، تغییراتی در تعریف شرایط مرزی ایجاد شده و با کمک این تعریف، شرط هم‌گرایی جواب کنار گذاشته

آزمایشگاهی محاسبه‌ی فشار نسبی در یک تودینه [۲۷] نمایش داده شده است. در روش‌های آزمایشگاهی، محققان با کشت یاخته‌های سرطانی و با اندازه‌گیری فشار درون بافتی اکسیژن می‌توانند به توزیع دقیق آن در بافت تودینه دسترسی داشته باشند اما محدودیت‌های مربوط به مقیاس‌های مکانی و زمانی درگیر در ژنتیک سرطان و رشد تودینه راه را برای ظهور مدل‌ها و نگاه‌های جدید باز نگاه داشته است چرا که مطالعه‌ی بسیاری از ویژگی‌های سرطان با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی مقدور نیست. روش‌های محاسباتی به محققان اجازه می‌دهد تا فرضیه‌های خود را بدون مواجهه با مشکلات و محدودیت‌های روش‌های تجربی بررسی کرده و از نتایج آن‌ها در تایید فرضیه‌ها و شبیه‌سازی‌های خود استفاده کنند. زمانی که یافته‌های جدید تجربی در آزمایش‌ها به دست آید، مدل‌های محاسباتی می‌توانند در کشف سازوکار و محرک‌های اساسی بسیار کمک کننده باشند. استفاده از روش تفاضل محدود در حل معادلات دیفرانسیل جزئی بسیار معمول است اما در برخی از موارد محدودیت‌هایی از جمله حجم محاسباتی سنگین و ناهم‌آهنگی مربوط به شرایط مرزی ایجاد می‌کند. در شکل (۴) فشار نسبی اکسیژن درون تودینه بر حسب فاصله از یک رگ خونی رسم شده است. هم‌چنین فشار نسبی اکسیژن با توجه به مقدار آن در عروق خونی بدون بعد شده است. پیش‌بینی‌های این مدل نسبت به مدل تفاضل محدود تا حدودی به نتایج واقعی نزدیک‌تر شده است و باز هم می‌توان با انتخاب بهینه‌ی برخی عامل‌های شبیه‌سازی، نتایج را به واقعیت نزدیک‌تر کرد.



شکل (۴) - مقایسه‌ی مدل‌های محاسباتی با نتایج آزمایشگاهی [۱۷، ۱۸]

۴- بحث

در این مقاله تودینه‌ای مورد بررسی قرار گرفته است که به حداکثر رشد غیرعروقی خود رسیده و عروق موجود نمی‌توانند



- Hall/CRC mathematical and computational biology series, 1st ed., Chapman and Hall London, 2003, pp. 47–183.
- [4] L. M. F. Merlo, J. Pepper, B. J. Reid, and C. C. Maley, "Cancer as an evolutionary and ecological process," *Nature Reviews Cancer*, vol. 6, no. 12, pp. 924–935, 2006.
- [5] C. C. Maley et al., "Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms," *Nature Reviews Cancer*, vol. 17, no. 10, pp. 605–619, 2017.
- [۶] س. ح. سبزویشان، ف. پورحسن‌زاده. «پیشنهاد روشی جدید برای کند کردن رشد تومور بدون رگ» نشریه‌ی علمی مهندسی پزشکی زیستی، دوره ۱۱، شماره ۱، ۱۳۹۶.
- [7] J. Xing and X. Tian, "Investigating epithelial-to-mesenchymal transition with integrated computational and experimental approaches," *Physical Biology*, vol. 16, no. 3, p. 031001, 2019.
- [8] Yilmaz, M. & Christofori, G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion. *Cancer Metastasis Rev.* 28, 15–33, 2009.
- [9] D. A. Beard, "Modeling of Oxygen Transport and Cellular Energetics Explains Observations on In Vivo Cardiac Energy Metabolism," *PLOS Computational Biology*, vol. 2, no. 9, p. e107, 2006.
- [10] F. Terragni, M. Carretero, V. Capasso, and L. L. Bonilla, "Stochastic model of tumor-induced angiogenesis: Ensemble averages and deterministic equations," *Physical Review E*, vol. 93, no. 2, 2016.
- [11] I. L. Espinoza, P. Peschke, and C. P. Karger, "A model to simulate the oxygen distribution in hypoxic tumors for different vascular architectures," *Medical Physics*, vol. 40, no. 8, p. 081703, 2013.
- [۱۲] م. روغنی یزدی، ن. نقوی، ف. حسینی. «مدل‌سازی و شبیه‌سازی فرایند رشد عروقی تومور» نشریه‌ی علمی مهندسی پزشکی زیستی، دوره ۹، شماره ۲، ۱۳۹۴.
- [13] L. C. Franssen, T. Lorenzi, A. E. F. Burgess, and M. A. J. Chaplain, "A Mathematical Framework for Modelling the Metastatic Spread of Cancer," *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 81, no. 6, pp. 1965–2010, 2019.
- [14] A. R. A. Anderson, M. a. J. Chaplain, and K. A. Rejniak, "Single-cell-based models in biology and medicine," *Mathematical Medicine and Biology*, vol. 25, no. 2, pp. 185–186, 2007.
- [۱۵] ف. پورحسن‌زاده، س. ح. سبزویشان، ع. علیزاده، ا. عصمتی، «مدل اتوماتای سلولی ترکیبی چندمقیاسه‌ی رشد تومور بدون رگ: اثر مواد غذایی و اسیدپتیه بر رشد تومور» نشریه‌ی علمی مهندسی پزشکی زیستی، شماره ۱۰، دوره ۲، ۱۳۹۵.

شده و محاسبات عددی در شبیه‌سازی بسیار کم‌تر شده است. این دست‌آورد باعث شده که بتوان معادلات دیفرانسیل جزئی را با سرعت بسیار بالاتر و بدون نگرانی‌های بیان شده حل کرد. در نهایت نتایج این مدل می‌تواند در آزمایش‌های مربوط درون‌تنی و برون‌تنی ارزیابی و تایید شده و در صورت لزوم ممکن است به راحتی مطابق با یافته‌های آن‌ها اصلاح و به‌روز شود. علاوه بر این می‌توان با ایجاد یک رویکرد تصادفی که تغییرات محیطی را به صورت تصادفی نشان می‌دهد، با کاهش جریان خون و اکسیژن در یک منطقه همراه با افزایش در یک منطقه‌ی مجاور، بازی حاصل جمع صفر را مشاهده و تغییرهای محیطی را واقعی‌تر کرد.

۵- نتیجه‌گیری

در این مقاله به بررسی پخش اکسیژن توسط شبکه‌ی عروقی درون تودینه پرداخته شده است. حل عددی معادلات دیفرانسیل جزئی در برخی موارد با دشواری‌هایی روبه‌رو است که می‌تواند روند شبیه‌سازی‌ها را بسیار کند و دشوار کند. در این مطالعه روشی برای حل عددی معادلات دیفرانسیل بدون دشواری‌های مربوط به شرایط مرزی و هم‌گرایی جواب‌ها ارائه شده است. در واقع با تغییر نگاه به شرایط مرزی مساله و حذف شرایط مرزی صفر که در مدل‌های مشابه از آن استفاده شده، شرط هم‌گرایی جواب کنار گذاشته شده و محاسبات عددی در شبیه‌سازی بسیار کم‌تر شده است. هم‌چنین در بررسی معادله‌ی پخش اکسیژن از توزیع قبلی آن در بافت تودینه استفاده شده و با اعمال تغییرهای مربوط به منابع و مصارف نقطه‌ای در یک بازه‌ی زمانی معین، وضعیت جدید آن مشخص شده است. در ادامه می‌توان از ابتکار این روش در بررسی مدل‌های بزرگ‌تر و پیچیده‌تر استفاده نمود و هم‌چنین مدل کامل‌تر و واقعی‌تری از پخش اکسیژن درون تودینه‌ای را ساخت. برای این کار لازم است که با تعریف برخی از اثرات فیزیکی و مکانیکی درون تودینه، پیچیدگی‌ها و آشفتگی‌های همودینامیکی جریان خون در مدل وارد شده و نتایج به دست آمده واقعی‌تر شود.

۶- مراجع

- [1] Pries, A. R., Reglin, B. & Secomb, T. W. Structural adaptation of microvascular networks: functional roles of adaptive responses. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 281, 2001.
- [2] Betof, A. S. et al. Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *J. Natl Cancer Inst.* 107, djv040, 2015.
- [3] H. A. Levine and B. D. Sleeman, "Modelling Tumour-Induced Angiogenesis," in Chapman &



- cancer response to radiation treatment,” bioRxiv, 2020.
- [22] H. S. Carslaw and J. C. Jaeger, *Conduction of Heat in Solids*, 2nd ed. Oxford University Press, 1959.
- [23] R. Sander, “Compilation of Henry’s law constants (version 4.0) for water as solvent,” *Atmospheric Chemistry and Physics*, vol. 15, no. 8, pp. 4399–4981, 2015.
- [24] A. Dasu, I. Toma-Dasu, and M. Karlsson, “Theoretical simulation of tumour oxygenation and results from acute and chronic hypoxia,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, no. 17, pp. 2829–2842, 2003.
- [25] D. C. Chow, L. Wenning, W. R. Miller, and E. T. Papoutsakis, “Modeling pO₂ Distributions in the Bone Marrow Hematopoietic Compartment. I. Krogh’s Model,” *Biophysical Journal*, vol. 81, no. 2, pp. 675–684, 2001.
- [26] C. Diepart, B. F. Jordan, and B. Gallez, “A New EPR Oximetry Protocol to Estimate the Tissue Oxygen Consumption In Vivo,” *Radiation Research*, vol. 172, no. 2, pp. 220–225, 2009.
- [27] H. Lyng, K. Sundfør, G. Tanum, and E. K. Rofstad, “Oxygen Tension in Primary Tumours of the Uterine Cervix and Lymph Node Metastases of the Head and Neck,” Springer eBooks, pp. 55–60, 1997.
- [۱۶] ف. پورحسن زاده، س. ح. سبزویشان، د. نوزادمکوندی، «ارائه‌ی یک مدل رشد تومور ناهمگون با اثر سلول‌های موثر ایمنی بر اساس اتوماتای سلولی: بررسی مدل از نقطه‌نظر درمانی» نشریه‌ی علمی مهندسی پزشکی زیستی، شماره ۱۳، دوره ۲، ۱۳۹۸.
- [17] S. Pillay, H. M. Byrne, and P. K. Maini, “Modeling angiogenesis: A discrete to continuum description,” *Physical Review*, vol. 95, no. 1, 2017.
- [18] H. Yanagisawa, M. Sugimoto, and T. Miyashita, “Mathematical simulation of tumour angiogenesis: angiopoietin balance is a key factor in vessel growth and regression,” *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, 2021.
- [19] M. Robertson-Tessi, R. J. Gillies, R. A. Gatenby, and A. R. A. Anderson, “Impact of Metabolic Heterogeneity on Tumor Growth, Invasion, and Treatment Outcomes,” *Cancer Research*, vol. 75, no. 8, pp. 1567–1579, 2015.
- [20] M. Borzouei, M. Mardaani, M. Emadi-Baygi, and H. Rabani, “Development of a coupled modeling for tumor growth, angiogenesis, oxygen delivery, and phenotypic heterogeneity,” *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 2023.
- [21] T. Korhonen, J. H. Lagerlöf, and A. Muntean, “Computational study of the effect of hypoxia on