

УДК 51–76

ТОЧНЫЕ РЕШЕНИЯ ТИПА БЕГУЩЕЙ ВОЛНЫ ОДНОМЕРНЫХ  
МОДЕЛЕЙ ИНВАЗИИ РАКА

© 2023 М. В. Шубина

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
НИИ ядерной физики им. Д. В. Скобельцына,  
Ленинские горы, 1, стр. 2, г. Москва 119234, Россия

E-mail: yurova-m@rambler.ru

Поступила в редакцию 13.02.2023 г.; после доработки 13.04.2023 г.;  
принята к публикации 27.04.2023 г.

Получены точные аналитические решения уравнений непрерывных математических моделей роста и инвазии опухоли, основанных на модели Чаплейна и Лолас, для случая одного пространственного измерения. Модели представляются системой трёх нелинейных дифференциальных уравнений реакции-диффузии-таксиса в частных производных, описывающих взаимодействие раковых клеток, фермента, разрушающего внеклеточный матрикс и ткани. Построенные решения являются гладкими неотрицательными функциями, зависящими от переменной бегущей волны и определённых условий на модельные параметры.

**Ключевые слова:** дифференциальные уравнения в частных производных, точные решения, уравнения типа бегущей волны, инвазия рака, хемотаксис, гаптотаксис.

DOI: 10.33048/SIBJIM.2023.26.314

## ВВЕДЕНИЕ

Исчерпывающее изложение биологических и медицинских аспектов, лежащих в основе построения математических моделей в онкологии, можно найти в цитируемой литературе [1–36] и ссылках в ней.

В настоящей работе мы получаем точные аналитические решения системы трёх нелинейных дифференциальных уравнений второго порядка в частных производных типа реакция-диффузия-таксис. Эта система основана на непрерывной математической модели роста и инвазии солидных опухолей (solid tumour), предложенной в работе [4], являясь некоторой её модификацией, позволяющей точно решать уравнения системы в переменной бегущей волны.

Исходная модель [4] описывает пространственно-временное поведение и эволюцию опухолевых клеток с плотностью  $c(t, \vec{r})$ , плотность внеклеточного матрикса (ВКМ)  $v(t, \vec{r})$  и концентрацию протеазы (активатора плазминогена, uPA)  $u(t, \vec{r})$ . Предполагается, что плотность числа клеток изменяется из-за дисперсии, возникающей в результате случайного движения, и направленного миграционного ответа опухолевых клеток на градиенты диффундирующих (uPA) и недиффундирующих (ВКМ) макромолекул [4]. Также предполагается, что в отсутствие какого-либо внеклеточного матрикса пролиферация раковых клеток подчиняется логистическому закону роста и внеклеточный матрикс не движется и изменяется исключительно за счёт ухудшения из-за контакта с протеазой uPA и его реконструкции раковыми и другими клетками; слагаемыми, отвечающими за пролиферацию и восстановление, являются последние слагаемые в первых двух уравнениях ниже. Полная система безразмерных уравнений

имеет вид [4]

$$\begin{aligned}c_t &= D_c \nabla^2 c - \chi_c \nabla(c \nabla u) - \xi_c \nabla(c \nabla v) + \mu_1 c(1 - c - v), \\v_t &= -\delta uv + \mu_2 v(1 - c - v), \\u_t &= D_u \nabla^2 u + \alpha c - \beta u,\end{aligned}\tag{1}$$

где постоянные положительные модельные параметры  $D_c$  и  $D_u$  — коэффициенты диффузии клеток и иРА соответственно;  $\chi_c$  и  $\xi_c$  — коэффициенты хемотаксиса и гаптотаксиса;  $\delta$  — скорость разрушения ВКМ под действием иРА;  $\alpha$  и  $\beta$  — скорости образования и распада иРА. Преобразование переменных и параметров в уравнениях (1) в безразмерные величины такое же, как и в работах [2–4]:

$$\begin{aligned}t &\rightarrow t/\tau, \quad x \rightarrow x/L, \quad c \rightarrow c/c_0, \quad v \rightarrow v/v_0, \quad u \rightarrow u/u_0; \\D_c &\rightarrow D_c/D, \quad D_u \rightarrow D_u/D, \quad \chi \rightarrow \chi_c u_0/D, \quad \xi \rightarrow \xi_c v_0/D, \quad \alpha \rightarrow \alpha \tau c_0/u_0; \\ \beta &\rightarrow \beta \tau, \quad \delta \rightarrow \delta \tau u_0; \mu_1 \rightarrow \mu_1 \tau, \quad \mu_2 \rightarrow \mu_2 \tau,\end{aligned}$$

где  $c_0$ ,  $v_0$  и  $u_0$  являются соответствующей эталонной плотностью опухолевых клеток, плотностью внеклеточного матрикса и эталонной концентрацией иРА соответственно;  $\tau = L^2/D$ ,  $L = 0.1 - 1$  см — максимальное расстояние инвазии раковых клеток на ранней стадии инвазии, а  $D = 10^{-6}$  см<sup>2</sup>/с — эталонный коэффициент химической диффузии [4]. Поскольку предполагается, что опухолевые клетки и ферменты, разрушающие матрикс, остаются в пределах рассматриваемой области ткани [3], новая переменная  $x \in [0; 1]$ . Новые параметры обозначаются теми же символами. Следовательно, значения параметров равны:  $D_c \sim 10^{-5} - 10^{-3}$ ,  $D_u \sim 10^{-3} - 1$ ,  $\chi_c \sim \xi_c \sim 10^{-3} - 1$ ,  $\alpha \sim 0.05 - 1$ ,  $\beta \sim 0.13 - 0.95$ ,  $\delta \sim 1 - 20$ ,  $\mu_1 \sim 0.05 - 2$  и  $\mu_2 \sim 0.15 - 2.5$ .

Эта модель, её расширения и обобщения плодотворно изучаются. Однако в большинстве работ анализ подобных систем и их решений проводится численно. Существование решений в переменной бегущей волны для различных моделей опухолевой инвазии с гаптотаксисом было установлено в результате численных расчётов в работе [4], а также в работах [37–40], где проведено детальное исследование поведения бегущей волны. Однако, насколько нам известно, рассмотренные в настоящей статье модели и представленные здесь решения являются новыми.

Становится интересным, можно ли решить эту систему аналитически и получить точные решения, в том числе допускающие удовлетворительную биологическую интерпретацию. Нам представляется, что ответ на этот вопрос отрицательный и, к сожалению, модель (1) не может быть решена аналитически даже в случае одной пространственной переменной.

Целью данной статьи является рассмотрение моделей, которые, по нашему мнению, максимально приближены к модели, представленной выше, и которые могут быть решены точно; мы будем рассматривать модели в одном пространственном измерении. Следуя примеру авторов [4], системы исследуются в предположении, что они безразмерны. При определённых значениях параметров модели мы получаем точные аналитические решения в терминах переменной бегущей волны при скорости, зависящей от этих параметров. Представленные решения содержат как биологически приемлемые, так и решения, не пригодные для биологического анализа. Эти последние решения могут представлять интерес как точные решения систем нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных.

# 1. РАССМАТРИВАЕМЫЕ МОДЕЛИ И ПОСТРОЕНИЕ ТОЧНЫХ РЕШЕНИЙ

## 1.1. Модель без учёта пролиферации

Нам хотелось бы начать с модификации модели, предложенной в работе [3]. Мы исследуем эту модель с логарифмическими функциями хемотактической и галтотактической чувствительности, без членов, описывающих пролиферацию и восстановление и с немного изменённым уравнением для ВКМ. Можно видеть, что модель (1) более сложная и содержит член, описывающий пролиферацию. Тем не менее, сначала кажется интересным точно решить систему, в которой «пролиферация клеток не учитывалась, чтобы сосредоточиться исключительно на роли миграции раковых клеток в инвазии» [5].

Итак, рассматриваемая нами модель в общем случае имеет вид

$$\begin{aligned} c_t &= D_c c_{xx} - \chi_c \left( c \frac{u_x}{u} \right)_x - \xi_c \left( c \frac{v_x}{v} \right)_x, \\ v_t &= -\delta u v^p, \\ u_t &= D_u u_{xx} + \alpha c - \beta u, \end{aligned} \quad (2)$$

где переменные и параметры модели определены выше. Второе уравнение в (2) отличается от [3, 4] наличием степени  $p$  у функции  $v$ , и мы считаем, что  $0 < p < 1$ . Для  $p = 1$  мы не получаем биологически приемлемых решений, однако, как мы увидим ниже,  $p$  может быть взято очень близко к единице, например,  $p = 0.95$ . Здесь преобразование переменных и параметров в безразмерные величины такое же, как и выше, за исключением  $\delta$ ,  $\chi_c$  и  $\xi_c$ :  $\delta \rightarrow \delta \tau u_0 v_0^{p-1}$ , поэтому  $\delta \sim 10^{-5(p-1)} - 20 \times 10^{-6(p-1)}$ ; что касается  $\chi_c$  и  $\xi_c$ , мы берём безразмерные величины как в [4], т. е.  $\chi_c \sim \xi_c \sim 10^{-3} - 1$ .

В переменной бегущей волны вида  $y = x - \nu t$ ,  $\nu = \text{const}$  эта система имеет вид

$$\begin{aligned} \nu c + D_c c_y - \chi_c c (\ln u)_y - \xi_c c (\ln v)_y &= \lambda, \\ \nu v_y - \delta u v^p &= 0, \\ \nu u_y + D_u u_{yy} + \alpha c - \beta u &= 0, \end{aligned} \quad (2')$$

где  $c = c(y)$ ,  $v = v(y)$ ,  $u = u(y)$  и  $\lambda$  — постоянная интегрирования. Далее мы берём  $\lambda = 0$ . Если ввести функцию

$$F = \frac{v^{1-p}}{1-p}, \quad (3)$$

первые два уравнения в (2') дают

$$\begin{aligned} c &= C_c (e^{-\nu y} v^{\xi_c} u^{\chi_c})^{1/D_c}, \\ u &= \frac{\nu}{\delta} F_y, \end{aligned} \quad (4)$$

где постоянная  $C_c > 0$ . Подставляя (3) и (4) в третье уравнение системы (2'), получаем

$$D_u F_{yyy} + \nu F_{yy} - \beta F_y + C_1 e^{-\frac{\nu}{D_c} y} F_y^{\frac{\chi_c}{D_c}} F^{\frac{\xi_c}{D_c(1-p)}} = 0, \quad (5)$$

$C_1 = C_c \alpha (\nu/\delta)^{\frac{\chi_c}{D_c}-1} (1-p)^{\frac{\xi_c}{D_c(1-p)}}$ , и далее мы будем исследовать это уравнение.

Как нам кажется, при произвольных значениях параметров системы невозможно получить точное решение в явном виде. Поэтому мы накладываем ряд ограничений на эти параметры. Так, пусть

$$\chi_c/D_c = 1, \quad (6)$$

т. е.  $\chi_c = D_c \sim 10^{-3}$ . Тогда есть «выбранное» значение скорости бегущих волн, для которого мы получаем два класса различных решений. Пусть

$$\nu^2 = \frac{\beta D_c^2}{D_u - D_c}. \quad (7)$$

Это можно сделать, поскольку  $D_u \geq D_c$  и мы не рассматриваем случай  $D_u = D_c$ . Тогда можно показать, что уравнение (5) приводится к виду

$$F_{yy} - \frac{\nu(D_u - D_c)}{D_u D_c} F_y + \frac{C_1 D_c (1-p)}{D_u (\xi_c + D_c (1-p))} e^{-\frac{\nu}{D_c} y} F^{\frac{\xi_c}{D_c(1-p)}+1} = 0 \quad (8)$$

с постоянной интегрирования, равной нулю. Для интегрирования этого уравнения воспользуемся методом групп Ли инфинитезимальных преобразований [41]. Находим групповой инвариант второго продолжения вектора однопараметрической группы симметрии (8) и с его помощью преобразуем уравнение (8) в уравнение первого порядка. Оказывается, существуют две нетривиальные группы симметрии, зависящие от соотношения параметров, которые дают два разных типа решений. Рассмотрим первое из них.

### 1.2. Точное решение

Возможность свести уравнение (8) к уравнению первого порядка и решить его требует выполнения следующего условия:

$$1 - p = \frac{\xi_c (D_u - D_c)}{2 D_u D_c}. \quad (9)$$

Введём новую переменную  $z$  и новую функцию  $w$ :

$$\begin{aligned} z &= F e^{-\frac{\nu(1-p)}{\xi_c} y}, \\ w &= -\frac{D_c}{\nu} F_y e^{-\frac{\nu(1-p)}{\xi_c} y}, \end{aligned} \quad (10)$$

тогда после элементарного интегрирования уравнение (8) превращается в квадратное уравнение на  $w(z)$ :

$$w^2 + \frac{2(1-p)D_c}{\xi_c} z w + C_2 z^{\frac{\xi_c}{D_c(1-p)}+2} = 0, \quad (11)$$

где постоянная интегрирования равна нулю и  $C_2 = \frac{2C_c D_c^4 (1-p)^{\frac{\xi_c}{D_c(1-p)}+2}}{\nu^2 (\xi_c + D_c(1-p)) (\xi_c + 2D_c(1-p))}$ . Возвращаясь к исходной функции  $F$  и переменной  $y$  и интегрируя (11), получаем решение для  $F$ :

$$F = C_3 (e^{-\frac{\nu}{D_c} y} + C_F)^{-\frac{2D_c(1-p)}{\xi_c}}, \quad (12)$$

где  $C_F$  — положительная постоянная и

$$C_3 = \left( C_F \frac{2\nu^2 D_u (\xi_c + D_c(1-p)) (\xi_c + 2D_c(1-p)) (1-p)^{-\frac{\xi_c}{D_c(1-p)}}}{C_c \alpha D_c^2 \xi_c^2} \right)^{\frac{D_c(1-p)}{\xi_c}}.$$

Подставляя это в уравнения (3) и (4), получаем первый тип решений системы (2) в форме

$$\begin{aligned} c(y) &= C_c e^{-\frac{2\nu}{D_c} y} (e^{-\frac{\nu}{D_c} y} + C_F)^{-\frac{D_u(\xi_c + 2D_c(1-p))}{\xi_c} - 2}, \\ v(y) &= C_v (e^{-\frac{\nu}{D_c} y} + C_F)^{-\frac{2D_c}{\xi_c}}, \\ u(y) &= C_u e^{-\frac{\nu}{D_c} y} (e^{-\frac{\nu}{D_c} y} + C_F)^{-\frac{D_u(\xi_c + 2D_c(1-p))}{\xi_c}}, \end{aligned} \quad (13)$$

где постоянные имеют вид

$$\begin{aligned} C_v &= \left( \frac{C_F}{C_c} \frac{\beta(\xi_c + D_c(1-p))(\xi_c + 2D_c(1-p))}{\alpha D_c \xi_c (1-p)} \right)^{D_c/\xi_c}, \\ C_u &= C_v^{\frac{1}{1-p}} \frac{\beta D_c}{\delta D_u (1-p)}, \\ C_C &= C_c C_u C_v^{\xi_c/D_c}. \end{aligned} \quad (14)$$

Как видно из уравнений (13), эти решения являются положительными функциями, определёнными для всех значений  $y$ . Несмотря на то, что в силу биологического контекста нас интересуют решения в ограниченной пространственно-временной области, легко видеть, что при  $D_u > D_c$  функции  $c(y)$  и  $u(y)$  обращаются в нуль при  $y \rightarrow \pm\infty$ ; функция  $v(y) \rightarrow C_v C_F^{-2D_c/\xi_c}$  при  $\nu y \rightarrow +\infty$  и  $v(y) \rightarrow 0$  при  $\nu y \rightarrow -\infty$ . Также видно, что  $c(y)$  и  $u(y)$  имеют единственный максимум; его значения, а также асимптотическое значение  $v(y)$  при  $\nu y \rightarrow +\infty$  зависят от выбранных параметров. Эти функции представлены на рис. 1 при  $\nu > 0$  и разных значениях параметров.

### 1.3. Модель с учётом пролиферации

Рассмотрим теперь модель с членами, описывающими пролиферацию и восстановление, модифицированную следующим образом:

$$\begin{aligned} c_t &= D_c c_{xx} - \chi_c (c(u_x + \lambda_u u))_x - \xi_c \left( c \frac{v_x}{v^p} \right)_x + \mu_1 c(1-c), \\ v_t &= -\delta u v^p + \mu_2 v^p (1 - \lambda_c c - v^{1-p}), \\ u_t &= D_u u_{xx} + \alpha c - \beta u, \end{aligned} \quad (15)$$

где мы снова ввели степень  $p$  функции  $v$ ,  $0 < p < 1$ , и постоянную  $\lambda_c > 0$ ; другие переменные и параметры модели определены выше, за исключением  $\mu_2$ :  $\mu_2 \rightarrow \mu_2 \tau v_0^{p-1}$ , поэтому  $\mu_2 \sim 0.15 \times 10^{-5(p-1)} - 2.5 \times 10^{-6(p-1)}$ . Но главным отличием системы (1) от этой является наличие дополнительного члена  $\lambda_u (cu)_x$ ,  $\lambda_u$  — постоянная. Этот член изначально был добавлен в первое уравнение (15), чтобы можно было точно решить систему. Однако графики полученных решений очень близки к графикам численных решений, представленных на рис. 4, 5 в работе [4] для бегущих волн, распространяющихся в ткани. Это предполагает, что добавление вышеуказанного члена не сильно искажает исходную модель, несмотря на то, что коэффициент  $\lambda_u$  нельзя сделать сколь угодно малым; как видно из следующего изложения,  $\lambda_u \geq D_c$ .

В переменной бегущей волны  $y = x - \nu t$ ,  $\nu = \text{const}$  эта система принимает вид

$$\begin{aligned} D_c c_{yy} + \nu c_y - \chi_c (c(u_y + \lambda_u u))_y - \xi_c \left( c \frac{v_y}{v^p} \right)_y + \mu_1 c(1-c) &= 0, \\ \nu v_y - \delta u v^p + \mu_2 v^p (1 - \lambda_c c - v^{1-p}) &= 0, \\ D_u u_{yy} + \nu u_y + \alpha c - \beta u &= 0, \end{aligned} \quad (15')$$

где уже  $c = c(y)$ ,  $v = v(y)$ ,  $u = u(y)$ . Везде ниже мы считаем  $\nu > 0$ .

Как и в случае предыдущей модели (2'), мы должны наложить ряд условий на параметры модели, чтобы получить точные решения в явном виде. Итак, степень  $p$  и постоянная  $\lambda_u$  выражаются через другие параметры модели соотношениями

$$1-p = \frac{\xi_c(\delta\alpha + \beta\mu_2\lambda_c)}{\mu_2(\chi_c\alpha + \xi_c\mu_2\lambda_c)}, \quad \lambda_u = \frac{\beta\sqrt{\xi_c\mu_2\lambda_c - D_c\mu_1}}{\chi_c\alpha}, \quad (16)$$

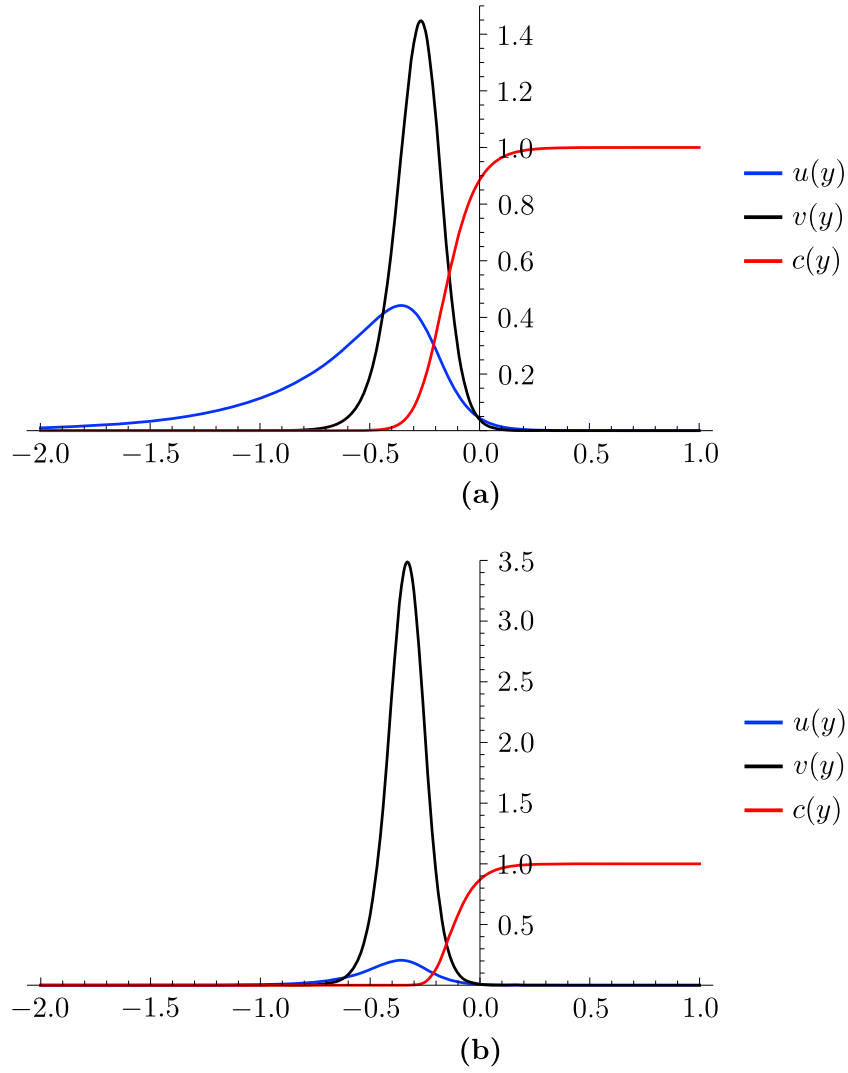


Рис. 1. Графики функций  $u(y)$ ,  $v(y)$ ,  $c(y)$  при  $\nu > 0$  и разных значениях параметров:

- (a)  $p = 0.9$ ,  $D_c = \chi_c = 8 \times 10^{-3}$ ,  $D_u = 10^{-2}$ ,  $\xi_c = 8 \times 10^{-3}$ ,  
 $\alpha = 0.25$ ,  $\beta = 0.3$ ,  $\delta = 10^{0.5}$ ,  $C_F = 15.84$ ,  $C_c = 1$ ;  
 (b)  $p = 0.95$ ,  $D_c = \chi_c = 5 \times 10^{-3}$ ,  $D_u = 10^{-2}$ ,  $\xi_c = 10^{-3}$ ,  
 $\alpha = 0.1$ ,  $\beta = 0.95$ ,  $\delta = 10^{1.25}$ ,  $C_F = 71.25$ ,  $C_c = 1$

где мы ограничены условием  $\xi_c \mu_2 \lambda_c - D_c \mu_1 > 0$ . «Выбранное» значение скорости бегущих волн равно

$$\nu = \frac{\xi_c \mu_2 \lambda_c}{\sqrt{\xi_c \mu_2 \lambda_c - D_c \mu_1}}. \quad (17)$$

И ещё одно необходимое условие, которое надо наложить на константы модели для получения точных решений, имеет вид

$$D_u (\delta \alpha + \beta \mu_2 \lambda_c) (\xi_c \mu_2 \lambda_c - D_c \mu_1) = \chi_c \alpha \mu_2 \lambda_c (\chi_c \alpha + \xi_c \mu_2 \lambda_c). \quad (18)$$

Тогда второе уравнение (15') можно проинтегрировать, и мы получим

$$v(y) = \left( 1 - \frac{\mu_2 \lambda_c D_u (1-p)}{\alpha \nu} u_y - \frac{\delta \alpha + \beta \mu_2 \lambda_c}{\alpha \mu_2} u \right)^{\frac{1}{1-p}}. \quad (19)$$

Далее введём функцию

$$F = c_y + K(c - c^2), \quad K = \frac{\xi_c \mu_2 \lambda_c}{D_c \nu}. \quad (20)$$

Прямой подстановкой можно проверить, что первое уравнение (15') можно привести к виду

$$F_y + \frac{\mu_1 \nu}{\xi_c \mu_2 \lambda_c} F = 0. \quad (21)$$

#### 1.4. Точное решение

Линейное уравнение первого порядка (21) имеет очевидное решение:

$$F = C_F e^{-\frac{\mu_1 \nu}{\xi_c \mu_2 \lambda_c} y}. \quad (22)$$

Рассмотрим случай  $C_F = 0$  или  $F = 0$ . Тогда функция  $c(y)$  должна быть решением уравнения Риккати

$$c_y + K(c - c^2) = 0, \quad (23)$$

где левая часть уравнения (23) одновременно представляет собой уравнение Бюргерса, проинтегрированное в переменной бегущей волны. Таким образом, функция  $c(y)$  является хорошо известным решением уравнения Бюргерса, и нас интересует решение ограниченной «ударной волны»:

$$c = \frac{1}{1 + C_c e^{Ky}}, \quad (24)$$

где  $C_c$  — положительная постоянная. Подставляя это выражение в третье уравнение системы (15') и выбирая постоянную интегрирования так, чтобы функция  $u(y)$  была ограниченной, мы получаем

$$u(y) = \frac{\alpha}{D_u \Delta k k_+} \left( C_c^{\frac{k_+}{K}} \Gamma\left(1 - \frac{k_+}{K}\right) \Gamma\left(1 + \frac{k_+}{K}\right) e^{k_+ y} - {}_2F_1\left(-\frac{k_+}{K}, 1, 1 - \frac{k_+}{K}, -C_c e^{Ky}\right) \right) + \frac{\alpha}{D_u \Delta k k_-} \left( {}_2F_1\left(-\frac{k_-}{K}, 1, 1 - \frac{k_-}{K}, -C_c e^{Ky}\right) \right), \quad (25)$$

где

$$k_{\pm} = \frac{1}{2D_u} (-\nu \pm \sqrt{\nu^2 + 4\beta D_u}), \quad \Delta k = k_- - k_+; \quad (26)$$

$\Gamma$  и  ${}_2F_1$  — гамма-функция и гипергеометрическая функция Гаусса соответственно. Наконец, подставляя уравнение (24) в (19), получаем явное выражение для функции  $v(y)$ .

Легко видеть из уравнения (24), что  $c(y) \rightarrow 0$  при  $y \rightarrow \infty$  и  $c(y) \rightarrow 1$  при  $y \rightarrow -\infty$ . Также при определённом выборе постоянных модели функция  $u(y)$  из (25) является гладкой положительно определённой функцией;  $u(y) \rightarrow 0$  при  $y \rightarrow \infty$  и  $u(y) \rightarrow \alpha/\beta$  при  $y \rightarrow -\infty$ . Что касается функции  $v(y)$ , то из уравнения (19) можно видеть, что  $v(y) \rightarrow 1$  при  $y \rightarrow \infty$  и  $v(y) \rightarrow 1 - \frac{\delta\alpha + \beta\mu_2\lambda_c}{\beta\mu_2}$  при  $y \rightarrow -\infty$  и выбор параметров модели должен обеспечивать условие  $v(y) \geq 0$ . Эти функции представлены на рис. 2.

Можно заметить, что полученные графики очень близки к графикам на рис. 4, 5 работы [4], показывающих эволюцию  $c(x, t)$ ,  $u(x, t)$  и  $v(x, t)$ .

## 2. ДРУГИЕ РЕШЕНИЯ

Нам представляется, что других точных решений, приемлемых с биологической точки зрения, нет. Приведём теперь решения, которые могут быть интересны как точные решения систем нелинейных уравнений в частных производных.

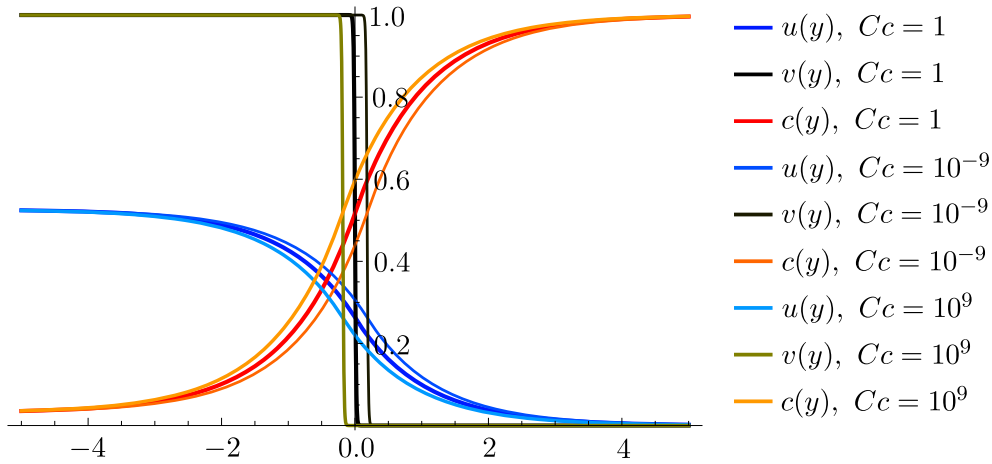


Рис. 2. Графики функций  $u(y)$ ,  $v(y)$  и  $c(y)$  для различных значений постоянной  $Cc$ :  
 $p = 0.868$ ,  $D_c = 10^{-5}$ ,  $D_u = 1$ ,  $\chi_c = 0.475$ ,  $\xi_c = 3.4 \times 10^{-2}$ ,  
 $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 0.95$ ,  $\delta = 4.6$ ,  $\mu_1 = 0.05$ ,  $\mu_2 = 2.5$

### 2.1. Решения модели без учёта пролиферации

Вернёмся к уравнению (8) и рассмотрим соотношение, аналогичное (9):

$$1 - p = \frac{\xi_c(D_u - D_c)}{D_c(2D_c - D_u)}. \quad (27)$$

Следует отметить, что условия (9) и (27) не совпадают ни при каких значениях параметров, так как  $D_u > D_c$ . Далее, как видно из уравнения (27), ограничение на  $D_u$  и  $D_c$  становится более строгим:  $D_c < D_u < 2D_c$ . Как и в случае первого класса решений, введём новую переменную  $z$  и новую функцию  $w$ :

$$z = F e^{-\frac{\nu(D_u - D_c)}{D_u D_c} y}, \quad w = F - \frac{D_u D_c}{\nu(D_u - D_c)} F_y. \quad (28)$$

Тогда уравнение (8) превращается в квадратное уравнение относительно  $w(z)$ :

$$w^2 + C_4 z^{\frac{D_u}{D_u - D_c}} - C_w = 0, \quad (29)$$

где  $C_w > 0$  — постоянная интегрирования,  $C_4 = \frac{2C_c \alpha (D_u - D_c)(1-p)^{\frac{\xi_c}{D_c(1-p)}}}{\beta D_c}$ . Затем мы находим решения уравнения (29) в параметрической форме с параметром  $\tau$ :

$$\tau^2 + 1 = \frac{C_w}{C_4} z^{-\frac{D_u}{D_u - D_c}}. \quad (30)$$

Анализ асимптотик решений при  $\pm\infty$  (см. [42]) и требование положительности функций  $c(y)$ ,  $v(y)$  и  $u(y)$  определяют одну из констант интегрирования. Полученные формулы достаточно сложны, поэтому введём обозначения

$$\Theta(\tau) = -\tau {}_2F_1\left(\frac{1}{2}; \frac{3}{2} - \frac{D_c}{D_u}; \frac{3}{2}; -\tau^2\right) + \frac{\sqrt{\pi} \Gamma(1 - D_c/D_u)}{2\Gamma(3/2 - D_c/D_u)} \quad (31)$$

и выразим наши решения через  $\Theta(\tau)$ . Мы также приводим решения для  $\nu > 0$ . Это даёт следующие выражения для второго типа решений:

$$y(\tau) = -\frac{D_u}{\sqrt{\beta(D_u - D_c)}} \ln \left( \frac{C_w^{\frac{1}{2} - \frac{D_c}{D_u}} 2(D_u - D_c)}{C_4^{1 - \frac{D_c}{D_u}} D_u} \Theta(\tau) \right), \quad (32)$$

$$v(\tau) = \left( \frac{C_w^{\frac{1}{2}} D_u (1-p)}{2(D_u - D_c)} \right)^{\frac{1}{1-p}} (\tau^2 + 1)^{-\frac{D_u - D_c}{D_u(1-p)}} (\Theta(\tau))^{-\frac{1}{1-p}}, \quad (33)$$

$$\begin{aligned}
u(\tau) = & -\frac{C_w^{1/2}\beta D_c}{\delta D_u} \tau(\tau^2 + 1)^{-2+D_c/D_u} \left( {}_2F_1\left(\frac{1}{2}; \frac{3}{2} - \frac{D_c}{D_u}; \frac{3}{2}; -\tau^2\right) \right. \\
& \left. - \tau^2 \left(1 - \frac{2D_c}{3D_u}\right) {}_2F_1\left(\frac{3}{2}; \frac{5}{2} - \frac{D_c}{D_u}; \frac{5}{2}; -\tau^2\right) \right)^{-1} \\
& + \frac{C_w^{1/2}\beta D_c}{2\delta(D_u - D_c)} (\tau^2 + 1)^{-1+D_c/D_u} (\Theta(\tau))^{-1}. \quad (34)
\end{aligned}$$

С учётом формулы (4) выражение для функции  $c(\tau)$  имеет вид

$$c(\tau) = \frac{2\beta D_c(D_u - D_c)}{\alpha D_u^2} (\tau^2 + 1)^{1-\frac{2D_c}{D_u}} (\Theta(\tau))^2 u(\tau). \quad (35)$$

Здесь  ${}_2F_1$  — гипергеометрическая функция Гаусса,  $\Gamma$  — гамма-функция. Из выражений (31), (33)–(35) видно, что функции  $v(\tau)$ ,  $u(\tau)$  и  $c(\tau)$  являются гладкими положительно определёнными функциями для всех  $\tau$ . Функция  $c(\tau) \rightarrow 0$  при  $\tau \rightarrow \pm\infty$ , функция  $u(\tau) \rightarrow u_0$  при  $\tau \rightarrow -\infty$  и  $u(\tau)$  обращается в нуль при  $\tau \rightarrow +\infty$ ; функция  $v(\tau) \rightarrow 0$  при  $\tau \rightarrow -\infty$  и  $v(\tau) \rightarrow v_0$  при  $\tau \rightarrow +\infty$ , где значения  $u_0$  и  $v_0$  могут быть получены из выражений (33), (34). Однако, как видно из (31), (32),  $y \rightarrow y_0$  при  $\tau \rightarrow -\infty$ , где  $y_0$  — конечное значение, которое может быть сделано  $< 0$  (или  $\geq 0$ ) выбором постоянных интегрирования. Это приводит к тому, что решения, полученные как функции от  $y$ , можно рассматривать только в ограниченном интервале времени. Другими словами, поскольку  $x \in [0; 1]$  и  $t \geq 0$ , формально  $y \in [-\nu t; 1 - \nu t]$  (при  $\nu > 0$ ). Но так как  $y$  ограничен слева величиной  $y_0$ , то для каждого  $y_0$  существует значение времени  $t_0$ , после которого никакие решения не определены. Графики этих решений представлены на рис. 3.

## 2.2. Решения модели с учётом пролиферации

Рассмотрим снова уравнение (22), и пусть  $C_F \neq 0$ :

$$c_y + K(c - c^2) = C_F e^{-My}, \quad M = \frac{\mu_1 \nu}{\xi_c \mu_2 \lambda_c}. \quad (36)$$

Как и ожидалось, преобразование Коула — Хопфа линеаризует это уравнение. Вводя новую функцию  $\tilde{c}$  и новую переменную  $\xi$  как

$$c = -\frac{1}{K} \frac{\tilde{c}_y}{\tilde{c}}, \quad (37)$$

$$\xi = \frac{2\sqrt{C_F K}}{M} e^{-\frac{M}{2}y}, \quad (38)$$

получаем уравнение Бесселя при  $C_F > 0$  и модифицированное уравнение Бесселя при  $C_F < 0$  с порядком  $\tilde{\nu}^2 = (K/M)^2$ . Нас интересует только гладкое решение, и мы рассматриваем функции Инфельда  $I_{\tilde{\nu}}$  и Макдональда  $K_{\tilde{\nu}}$ . В результате решение для функции  $c(y)$  имеет вид

$$c(y) = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{|\tilde{\nu}|}{\tilde{\nu}}\right) + \sqrt{\frac{|C_F|}{K}} e^{-\frac{M}{2}y} \frac{C_I I_{\tilde{\nu}+1}(\xi) - C_K K_{\tilde{\nu}+1}(\xi)}{C_I I_{\tilde{\nu}}(\xi) + C_K K_{\tilde{\nu}}(\xi)}. \quad (39)$$

Легко видеть, что  $c \rightarrow \infty$  при  $y \rightarrow -\infty$ . Нельзя утверждать, что при произвольных значениях  $\tilde{\nu}$  функция  $c(y)$  всегда будет неотрицательной и не будет расходиться при  $y \rightarrow \infty$ , но, по-видимому, можно исправить это путём подходящего выбора  $C_I$  и  $C_K$ . Тем не менее, экспоненциальный рост при  $y \rightarrow -\infty$  является общим свойством полученных решений. Из (15') можно ожидать, что функция  $u(y)$  также будет экспоненциально расти при  $y \rightarrow -\infty$ . Решая

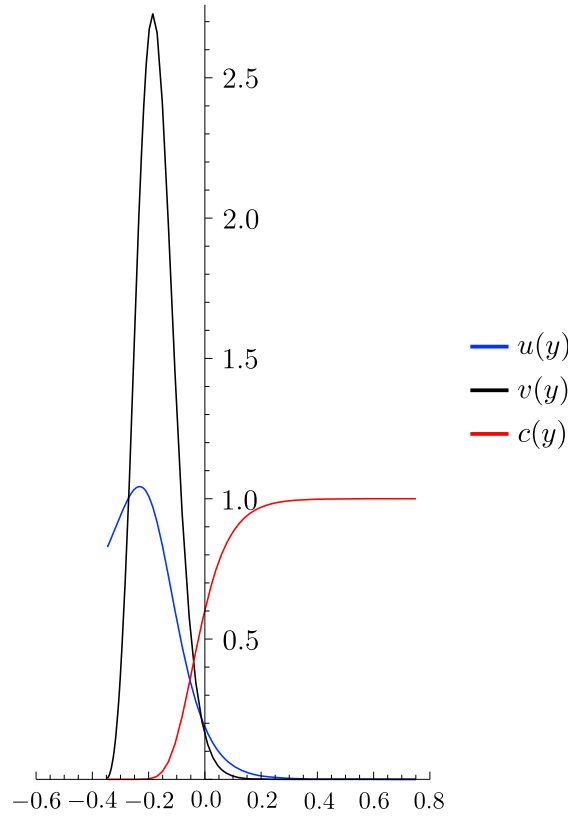


Рис. 3. Графики функций  $u(y)$ ,  $v(y)$  и  $c(y)$ :  
 $p = 0.9$ ,  $D_c = \chi_c = 8 \times 10^{-3}$ ,  $D_u = 10^{-2}$ ,  $\xi_c = 2.4 \times 10^{-3}$ ,  
 $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 0.4$ ,  $\delta = 4$ ,  $C_w = 100$ ,  $C_c = 1$

третье уравнение в (15'), получаем интегралы, которые можно взять точно только для полуцелых  $\tilde{\nu}$ . В частности, для  $\tilde{\nu} = 1/2$  или  $\xi_c \mu_2 \lambda_c = 1, 5 D_c \mu_1$  при  $C_I = \pi C_K$  получаем очень простые выражения для  $c(y)$  и  $u(y)$ :

$$\begin{aligned} c(y) &= \sqrt{|C_F|/K} e^{-Ky}, \\ u(y) &= C_+ e^{k_+ y} + C_- e^{k_- y} - \sqrt{|C_F|/K} \frac{\alpha}{D_u(k_+ + K)(k_- + K)} e^{-Ky}, \end{aligned} \quad (40)$$

где  $C_{\pm}$  являются постоянными; можно положить одну из них или обе равными нулю. Не очевидно, могут ли одновременно выполняться требование  $u \geq 0$  и условия (16)–(18). Но это не главная проблема данного решения. Наиболее сомнительным в нём является выражение для функции  $v(y)$ ; как видно из выражения (19) она либо расходится при  $y \rightarrow -\infty$ , либо равна единице для всех  $y$ . Всё это даёт основание полагать, что эти решения не отвечают разумным требованиям.

Следующее решение ещё менее реалистично. Выражение для  $c(y)$  легко получить подстановкой  $c = e^{-Ky} \tilde{c}$ ,  $\xi_c \mu_2 \lambda_c = 1, 5 D_c \mu_1$ , но при этом функция  $u(y)$  не может быть полностью точно проинтегрирована. Так,

$$c(y) = e^{-Ky} \sqrt{\frac{|C_F|}{K}} \frac{1 - \tilde{C}_c e^{-2\sqrt{\frac{|C_F|}{K}} e^{-Ky}}}{1 + \tilde{C}_c e^{-2\sqrt{\frac{|C_F|}{K}} e^{-Ky}}}. \quad (41)$$

Как и решение выше, эта функция очевидно расходится при  $y \rightarrow -\infty$ . Однако выражение для

$u(y)$  содержит интегралы вида

$$\int \frac{(\ln(t - \tilde{C}_c))^{k_{\pm}/K} dt}{t},$$

которые выражаются через полилогарифм для ограниченного набора  $k_{\pm}$  и не могут быть взяты точно для  $k_{-}$ . Кроме того, мы предполагаем, что  $u(y) \rightarrow$  экспоненциально при  $y \rightarrow -\infty$ , приводя к расходимости  $v(y)$ , как в решении выше.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе мы рассматриваем систему трёх нелинейных дифференциальных уравнений второго порядка в частных производных типа реакция-диффузия-таксис с одним пространственным измерением. Мы получаем точные аналитические решения этой системы, зависящие от переменной бегущей волны. Благодаря тому, что решения выражаются через известные функции и имеют достаточно простой вид, их легко анализировать. Рассматриваемая система является модификацией непрерывной математической модели роста и инвазии опухоли, предложенной в изначальной форме в работах [3, 4]. Авторы решали систему численно, и, как нам представляется, её нельзя решить аналитически. Поэтому мы несколько модифицировали модель, что позволило получить решения в явном виде точно. Приведённые нами графики некоторых полученных решений близки к графикам, полученным численными методами в рамках исходной системы; это позволяет сделать вывод о том, что введённые нами модификации не сильно повлияли на существо первоначальной модели.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Folkman J., Klagsbrun M. Angiogenic Factors, Science. 1987. V. 235, N 4787. P. 442–447.
2. Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis // Bull. Math. Biology. 1998. V. 60. P. 857–899.
3. Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J., Newman E.L., Steele R.J.C., Thompson A.M. Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis // J. Theor. Medicine. 2000. V. 2, N 2. P. 129–154.
4. Chaplain M.A.J., Lolas G. Mathematical modelling of cancer invasion of tissue: dynamic heterogeneity // Amer. Institute Math. Sci. 2006. V. 1, N 3. P. 399–439.
5. Enderling H., Chaplain M.A.J. Mathematical modeling of tumor growth and treatment // Curr. Pharm. Des. 2014. V. 20, N 30, P. 4934–4940.
6. Adam J.A., Bellomo N. A Survey Of models for Tumour-Immune System Dynamics. Boston: Birkhäuser, 1996.
7. Preziosi L. Cancer Modelling and Simulation. Boca Raton: Chapman Hall/CRC Press, 2003.
8. Bellomo N., Chaplain M.A.J., De Angelis E. Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition, and Therapy. Boston: Birkhäuser, 2008. (Modeling and Simulation in Science, Engineering and Technology).
9. Araujo R.P., McElwain D.L.S. A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling // Bull. Math. Biology. 2004. V. 66, N 5. P. 1039–1091.
10. Lowengrub J.S., Frieboes H.B., Jin F., Chuang Y.-L., Li X., Macklin P., Wise S.M., Cristini V. Nonlinear modelling of cancer: bridging the gap between cells and tumours // Nonlinearity. 2010. V. 23. P. R1–R91.
11. Gatenby R.A., Gawlinski E.T. A reaction-diffusion model of cancer invasion // Cancer Res. 1996. V. 56, N 24. P. 5745–5753.
12. Perumpanani A.J., Sherratt J.A., Norbury J., Byrne H.M. Biological inferences from a mathematical model for malignant invasion // Invasion Metastasis. 1996. V. 16, N 4–5. P. 209–221.
13. Patlak C.S. Random walk with persistence and external bias // Bull. Math. Biophys. 1953. V. 15, N 3. P. 311–338.

14. Keller E.F., Segel L.A. Initiation of slime mold aggregation viewed as an instability // J. Theor. Biology. 1970. V. 26, N 3. P. 399–415.
15. Keller E.F., Segel L.A. Model for Chemotaxis // J. Theor. Biology. 1971. V. 30, N 2. P. 225–234.
16. Keller E.F., Segel L.A. Traveling bands of chemotactic bacteria: a theoretical analysis // J. Theor. Biology. 1971. V. 30, N 2. P. 235–248.
17. Painter K. J. Mathematical models for chemotaxis and their applications in self-organisation phenomena // J. Theor. Biology. 2019. V. 481. P. 162–182.
18. Anderson A.R.A. A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: the importance of cell adhesion // Math. Medicine and Biology. 2005. V. 22, N 2. P. 163–186.
19. Chaplain M.A.J., Lolas G. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: The role of the urokinase plasminogen activation system // Math. Models Methods Appl. Sci. 2005. V. 15. P. 1685–1734.
20. Enderling H., Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J., Munro A.J., Vaidya, J.S. Mathematical Modelling of Radiotherapy Strategies for Early Breast Cancer // J. Theor. Biology. 2006. V. 241, N 1. P. 158–171.
21. Andasari V., Gerisch A., Lolas G., South A.P., Chaplain M.A.J. Mathematical modeling of cancer cell invasion of tissue: biological insight from mathematical analysis and computational simulation // J. Math. Biology. 2010, V. 63, N 1. P. 141–171.
22. Gerisch A., Chaplain M.A.J. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: Local and non-local models and the effect of adhesion // J. Theor. Biology. 2008. V. 250, N 4. P. 684–704.
23. Frieboes H.B., Zheng X., Sun C.H., Tromberg B., Gatenby R., Christini V. An integrated computational/experimental model of tumor invasion // Cancer Res. 2006. V. 66. P. 1597–1604.
24. Painter K.J. Modelling cell migration strategies in the extracellular matrix // J. Math. Biology. 2009. V. 58, N 4–5. P. 511–543.
25. Ramis-Conde I., Chaplain M.A.J., Anderson A.R.A. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue // Math. Comput. Model. 2008. V. 47, N 5–6. P. 533–545.
26. Painter K.J., Armstrong N.A., Sherratt J.A. The impact of adhesion on cellular invasion processes in cancer and development // J. Theor. Biology. 2010. V. 264. P. 1057–1067.
27. Peng L., Trucu D., Lin P., Thompson A., Chaplain M.A.J. A multiscale mathematical model of tumour invasive growth // Bull. Math. Biology. 2017. V. 79, N 3. P. 389–429.
28. Domschke P., Trucu D., Gerisch A., Chaplain M.A.J. Structured models of cell migration incorporating molecular binding processes // J. Math. Biology. 2017. V. 75, N 5–6. P. 1517–1561.
29. Bitsouni V., Chaplain M.A.J., Eftimie R. Mathematical modelling of cancer invasion: the multiple roles of TGF- $\beta$  pathway on tumour proliferation and cell adhesion // Math. Models Methods Appl. Sci. 2017. V. 27, N 10. Article 1929.
30. Bitsouni V., Trucu D., Chaplain M.A.J., Eftimie R. Aggregation and travelling wave dynamics in a two-population model of cancer cell growth and invasion // Math. Medicine and Biology. 2018. V. 35, N 4. P. 541–577.
31. Szymanska Z., Cytowski M., Mitchell E., Macnamara C.K., Chaplain M.A.J. Computational modelling of cancer development and growth: modelling at multiple scales and multiscale modelling // Bull. Math. Biology. 2017. V. 80, N 5. P. 1366–1403.
32. Pang P.Y.H., Wang Y. Global existence of a two-dimensional chemotaxis-haptotaxis model with remodeling of non-diffusible attractant // J. Diff. Equ. 2017. V. 263. P. 1269–1292.
33. Ke Y., Zheng J. A note for global existence of a two-dimensional chemotaxis-haptotaxis model with remodeling of non-diffusible attractant // Nonlinearity. 2018. V. 31, N 10. Article 4602.
34. Bubba F., Pouchol C., Ferrand N., Vidal G., Almeida L., Perthame B., Sabbah M. A chemotaxis-based explanation of spheroid formation in 3d cultures of breast cancer cells // J. Theor. Biology. 2019. V. 479. P. 73–80.
35. Xiang T., Zheng J. A new result for 2D boundedness of solutions to a chemotaxis-haptotaxis model with/without sub-logistic source // Nonlinearity. 2019. V. 32. Article 4890.

36. Tao Y., Winkler M. Global classical solutions to a doubly haptotactic cross-diffusion system modeling oncolytic virotherapy // J. Diff. Equ. 2020. V. 268, N 9. Article 4973.
37. Perumpanani A.J., Sherratt J.A., Norbury J., Byrne H. A two parameter family of travelling waves with a singular barrier arising from the modelling of matrix mediated malignant invasion // Physica. Ser. D: Nonlinear Phenomena. 1999. V. 126. P. 145–159.
38. Marchant B.P., Norbury J., Sherratt J.A. Travelling wave solutions to a haptotaxis-dominated model of malignant invasion // Nonlinearity. 2001. V. 14, N 6. P. 1653–1671.
39. Sherratt J. On the form of smooth-front travelling waves in a reaction-diffusion equation with degenerate nonlinear diffusion // Math. Model. Nat. Phenom. 2010. V. 5, N 5. P. 64–79.
40. Harley K., Van Heijster P., Marangell R., Pettet G.J., Wechselberger M. Existence of traveling wave solutions for a model of tumor invasion // J. Appl. Dynam. Syst. 2014. V. 13, N 1. P. 366–396.
41. Olver P.J. Applications of Lie Groups to Differential Equations. Springer-Verl., 1986.
42. Bateman H., Erdélyi A. Higher Transcendental Functions. V. 2. N. Y.; Toronto; London: McGraw-Hill Book Company, 1953.

UDC 51–76

## EXACT TRAVELING WAVE SOLUTIONS OF ONE-DIMENSIONAL MODELS OF CANCER INVASION

© 2023 M. V. Shubina

*M. V. Lomonosov Moscow State University,  
Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics (SINP MSU),  
Leninskie gory 1, build. 2, GSP-1, Moscow 119991, Russia*

E-mail: yurova-m@rambler.ru

Received 13.02.2023, revised 13.04.2023, accepted 27.04.2023

**Abstract.** In this paper we obtain exact analytical solutions of equations of continuous mathematical models of tumour growth and invasion based on the model introduced by Chaplain and Lolas for the case of one space dimension. The models consist of a system of three nonlinear reaction-diffusion-taxis partial differential equations describing the interactions between cancer cells, the matrix degrading enzyme and the tissue. The obtained solutions are smooth non-negative functions depending on the traveling wave variable and certain conditions on the model parameters.

**Keywords:** partial differential equation, exact solution, traveling wave solutions, cancer invasion, chemotaxis, haptotaxis.

DOI: 10.33048/SIBJIM.2023.26.314

### REFERENCES

1. Folkman J., Klagsbrun M. Angiogenic Factors. *Science*, 1987, Vol. 235, No. 4787, pp. 442–447.
2. Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bull. Math. Biology*, 1998, Vol. 60, pp. 857–899.
3. Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J., Newman E.L., Steele R.J.C., Thompson A.M. Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis. *J. Theor. Medicine*, 2000, Vol. 2, No. 2, pp. 129–154.
4. Chaplain M.A.J., Lolas G. Mathematical modelling of cancer invasion of tissue: dynamic heterogeneity. *Amer. Institute Math. Sci.*, 2006, Vol. 1, No. 3, pp. 399–439.
5. Enderling H., Chaplain M.A.J. Mathematical modeling of tumor growth and treatment. *Curr. Pharm. Des.*, 2014, Vol. 20, No. 30, pp. 4934–4940.
6. Adam J.A., Bellomo N. A Survey Of models for Tumour-Immune System Dynamics. Boston: Birkhäuser, 1996.
7. Preziosi L. Cancer Modelling and Simulation. Boca Raton: Chapman Hall/CRC Press, 2003.
8. Bellomo N., Chaplain M.A.J., De Angelis E. Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition, and Therapy. Boston: Birkhäuser, 2008. (Modeling and Simulation in Science, Engineering and Technology).
9. Araujo R.P., McElwain D.L.S. A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling. *Bull. Math. Biology*, 2004, Vol. 66, No. 5, pp. 1039–1091.
10. Lowengrub J.S., Frieboes H.B., Jin F., Chuang Y.-L., Li X., Macklin P., Wise S.M., Cristini V. Nonlinear modelling of cancer: bridging the gap between cells and tumours. *Nonlinearity*, 2010, Vol. 23, pp. R1–R91.
11. Gatenby R.A., Gawlinski E.T. A reaction-diffusion model of cancer invasion. *Cancer Res.*, 1996, Vol. 56, No. 24, pp. 5745–5753.

12. Perumpanani A.J., Sherratt J.A., Norbury J., Byrne H.M. Biological inferences from a mathematical model for malignant invasion. *Invasion Metastasis*, 1996, Vol. 16, No. 4–5, pp. 209–221.
13. Patlak C.S. Random walk with persistence and external bias. *Bull. Math. Biophys.*, 1953, Vol. 15, No. 3, pp. 311–338.
14. Keller E.F., Segel L.A. Initiation of slime mold aggregation viewed as an instability. *J. Theor. Biology*, 1970, Vol. 26, No. 3, pp. 399–415.
15. Keller E.F., Segel L.A. Model for Chemotaxis. *J. Theor. Biology*, 1971, Vol. 30, No. 2, pp. 225–234.
16. Keller E.F., Segel L.A. Traveling bands of chemotactic bacteria: a theoretical analysis. *J. Theor. Biology*, 1971, Vol. 30, No. 2, pp. 235–248.
17. Painter K. J. Mathematical models for chemotaxis and their applications in self-organisation phenomena. *J. Theor. Biology*, 2019, Vol. 481, pp. 162–182.
18. Anderson A.R.A. A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: the importance of cell adhesion. *Math. Medicine and Biology*, 2005, Vol. 22, No. 2, pp. 163–186.
19. Chaplain M.A.J., Lolas G. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: The role of the urokinase plasminogen activation system. *Math. Models Methods Appl. Sci.*, 2005, Vol. 15, pp. 1685–1734.
20. Enderling H., Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J., Munro A.J., Vaidya, J.S. Mathematical Modelling of Radiotherapy Strategies for Early Breast Cancer. *J. Theor. Biology*, 2006, Vol. 241, No. 1, pp. 158–171.
21. Andasari V., Gerisch A., Lolas G., South A.P., Chaplain M.A.J. Mathematical modeling of cancer cell invasion of tissue: biological insight from mathematical analysis and computational simulation. *J. Math. Biology*, 2010, Vol. 63, No. 1, pp. 141–171.
22. Gerisch A., Chaplain M.A.J. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: Local and non-local models and the effect of adhesion. *J. Theor. Biology*, 2008, Vol. 250, No. 4, pp. 684–704.
23. Frieboes H.B., Zheng X., Sun C.H., Tromberg B., Gatenby R., Christini V. An integrated computational/experimental model of tumor invasion. *Cancer Res.*, 2006, Vol. 66, pp. 1597–1604.
24. Painter K.J. Modelling cell migration strategies in the extracellular matrix. *J. Math. Biology*, 2009, Vol. 58, No. 4–5, pp. 511–543.
25. Ramis-Conde I., Chaplain M.A.J., Anderson A.R.A. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue. *Math. Comput. Model.*, 2008, Vol. 47, No. 5–6, pp. 533–545.
26. Painter K.J., Armstrong N.A., Sherratt J.A. The impact of adhesion on cellular invasion processes in cancer and development. *J. Theor. Biology*, 2010, Vol. 264, pp. 1057–1067.
27. Peng L., Trucu D., Lin P., Thompson A., Chaplain M.A.J. A multiscale mathematical model of tumour invasive growth. *Bull. Math. Biology*, 2017, Vol. 79, No. 3, pp. 389–429.
28. Domschke P., Trucu D., Gerisch A., Chaplain M.A.J. Structured models of cell migration incorporating molecular binding processes. *J. Math. Biology*, 2017, Vol. 75, No. 5–6, pp. 1517–1561.
29. Bitsouni V., Chaplain M.A.J., Eftimie R. Mathematical modelling of cancer invasion: the multiple roles of TGF- $\beta$  pathway on tumour proliferation and cell adhesion. *Math. Models Methods Appl. Sci.*, 2017, Vol. 27, No. 10, article 1929.
30. Bitsouni V., Trucu D., Chaplain M.A.J., Eftimie R. Aggregation and travelling wave dynamics in a two-population model of cancer cell growth and invasion. *Math. Medicine and Biology*, 2018, Vol. 35, No. 4, pp. 541–577.
31. Szymanska Z., Cytowski M., Mitchell E., Macnamara C.K., Chaplain M.A.J. Computational modelling of cancer development and growth: modelling at multiple scales and multiscale modelling. *Bull. Math. Biology*, 2017, Vol. 80, No. 5, pp. 1366–1403.
32. Pang P.Y.H., Wang Y. Global existence of a two-dimensional chemotaxis-haptotaxis model with remodeling of non-diffusible attractant. *J. Diff. Equ.*, 2017, Vol. 263, pp. 1269–1292.
33. Ke Y., Zheng J. A note for global existence of a two-dimensional chemotaxis-haptotaxis model with remodeling of non-diffusible attractant. *Nonlinearity*, 2018, Vol. 31, No. 10, article 4602.
34. Bubba F., Pouchol C., Ferrand N., Vidal G., Almeida L., Perthame B., Sabbah M. A chemotaxis-based explanation of spheroid formation in 3d cultures of breast cancer cells. *J. Theor. Biology*, 2019, Vol. 479, pp. 73–80.

35. Xiang T., Zheng J. A new result for 2D boundedness of solutions to a chemotaxis–haptotaxis model with/without sub-logistic source. *Nonlinearity*, 2019, Vol. 32, article 4890.
36. Tao Y., Winkler M. Global classical solutions to a doubly haptotactic cross-diffusion system modeling oncolytic virotherapy. *J. Diff. Equ.*, 2020, Vol. 268, No. 9, article 4973.
37. Perumpanani A.J., Sherratt J.A., Norbury J., Byrne H. A two parameter family of travelling waves with a singular barrier arising from the modelling of matrix mediated malignant invasion. *Physica. Ser. D: Nonlinear Phenomena*, 1999, Vol. 126, pp. 145–159.
38. Marchant B.P., Norbury J., Sherratt J.A. Travelling wave solutions to a haptotaxis-dominated model of malignant invasion. *Nonlinearity*, 2001, Vol. 14, No. 6, pp. 1653–1671.
39. Sherratt J. On the form of smooth-front travelling waves in a reaction-diffusion equation with degenerate nonlinear diffusion. *Math. Model. Nat. Phenom.*, 2010, Vol. 5, No. 5, pp. 64–79.
40. Harley K., Van Heijster P., Marangell R., Pettet G.J., Wechselberger M. Existence of traveling wave solutions for a model of tumor invasion. *J. Appl. Dynam. Syst.*, 2014, Vol. 13, No. 1, pp. 366–396.
41. Olver P.J. Applications of Lie Groups to Differential Equations. Springer-Verl., 1986.
42. Bateman H., Erdélyi A. Higher Transcendental Functions. V. 2. N. Y.; Toronto; London: McGraw-Hill Book Company, 1953.