

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЯ МЕТОДОМ ИММУНОТЕРАПИИ

MATHEMATICAL MODELING OF THE CANCER TREATMENT BASED ON IMMUNOTHERAPY

**A. Goncharova
E. Kolpak**

Summary. A mathematical model of the immune response to the appearance of neoplasms in the body has been developed, taking into account the interaction of dividing cells and cells of the immune system. Contact interaction is considered as a competition of two types of cells in the functional space. Possible variants of stationary states are determined. As methods of treatment, a model of external intervention and immunotherapy is proposed, which affects the rates of biochemical reactions.

Keywords: mathematical modeling; sustainability; differential equations; neoplasm; treatment model; relapse.

Гончарова Анастасия Борисовна

К.ф.-м.н., старший преподаватель, Санкт-Петербургский государственный университет
a.goncharova@spbu.ru

Колпак Евгений Петрович

Д.ф.-м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет
e.kolpak@spbu.ru

Аннотация. Разработана математическая модель иммунного ответа на возникновение в организме новообразования, учитывающая взаимодействие делящихся клеток и клеток иммунной системы. Контактное взаимодействие рассматривается как конкуренция двух типов клеток в функциональном пространстве. Определяются возможные варианты стационарных состояний. В качестве методов лечения предлагается модель внешнего вмешательства и иммунотерапии, влияющей на скорости биохимических реакций.

Ключевые слова: математическое моделирование, устойчивость, новообразование, модель лечения, рецидив.

Введение

Злокачественные новообразования являются важнейшей медицинской и социальной проблемой. Они характеризуются высокой смертностью, занимая по этому показателю 2–3 место после смертности от сердечнососудистых заболеваний. Трудноизлечимы — пятилетнее время дожития после лечения по некоторым локализациям составляет около 20% от всех прошедших курс лечения. В социальном плане — слабым участием населения в профилактической поддержке. Обращение за медицинской помощью происходит уже при высокой степени заболеваемости, и, как следствие этого, высока смертность в течение первых двух лет после обращения в органы здравоохранения. По некоторым локализациям на сегодняшний день не найдены эффективные средства лечения, а по некоторым высока стоимость лечения [1,2]

Наименьшей структурной единицей всего живого является клетка. [3]. Клетки являются частью многоклеточного организма, в котором они объединены в ткани и органы и связаны различными формами регуляции. Нормально функционирующая клетка может делиться несколько раз. Но в ней заложена программированная

клеточная гибель — апоптоз, энергетически зависимый и генетически контролируемый процесс, освобождающий организм от ненужных клеток. В этом процессе место погибших клеток занимают новые клетки. Погибшие клетки исчезают бесследно и быстро. Окружающие клетки при этом смыкаются, так что структура ткани не изменяется. При снижении апоптоза происходит накопление клеток, а при увеличении наблюдается уменьшение количества клеток в ткани.

Иммунная система объединяет ткани и органы, в которых происходит образование, взаимодействие и рециркуляция клеток (иммуноцитов), распознающих генетически чужеродные субстанции (антигены) и осуществляющие специфические защитные реакции. Главными клетками, осуществляющими иммунологический контроль и защиту организма, являются Т-лимфоциты. Обнаруженный иммуноцитами антиген захватывается и передается Т-лимфоциту. После ликвидации антигена часть Т-лимфоцитов сохраняется в клетках памяти. Повторная встреча с антигеном приводит к более быстрой и интенсивной защитной реакции.

Опухолевый рост — патологический процесс, характеризующийся патологическим разрастанием ткани с при-

знаками атипизма. Клетки злокачественных опухолей не погибают естественным образом (нарушен контроль апоптоза), оставаясь незрелыми и быстро делящимися, не дифференцируются, оставаясь «бессмертными» [4, 5]. Опухоль растет автономно, не нуждаясь в ростовых стимулах, полностью или частично вырабатывает свои собственные ростовые факторы, а также выводит из своей ткани вещества, ингибирующие митоз. Злокачественная опухоль может осуществлять инвазивный рост с прорастанием и разрушением прилежащих тканей и органов [3].

Период удвоения солидных опухолей у человека по разным оценкам изменяется от 15 до 1400 дней [6]. Для наиболее часто встречаемых опухолей молочной железы у женщин и рака легкого у мужчин период удвоения по различным оценкам изменяется [4] от 30 до 200 дней. Однако, детальное исследование кинетики роста опухоли у человека не считается приемлемым в силу этических причин.

Математическая модель

Размножение клеток — само регулируемый процесс. Такой процесс можно описать на основе логистического уравнения [7]

$$\frac{dN}{dt} = \mu N \left(1 - \frac{N}{N_*} \right), \quad (1)$$

где μ — удельная скорость роста, а N_* — число клеток, необходимых для нормального функционирования органа, который они образуют.

Стационарное состояние $N = 0$ — неустойчивое, а $N = N_*$ — устойчивое. То есть в соответствующем функциональном органе появление небольшого количества «избыточных» клеток приводит их к быстрой гибели, а недостаток быстро восполняется.

Клетки злокачественной опухоли (делящиеся клетки) размножаются, как и нормальные, путем деления непрерывно, не погибая. Рост опухоли происходит в некотором функциональном пространстве организма. Если опухоль заполняет все это пространство, то дальнейший ее рост может сопровождаться, либо инвазией в окружающие ткани, либо метастазированием в соседние органы. Поэтому для описания динамики размножения делящихся клеток в ограниченном функциональном пространстве можно использовать логистическое уравнение (1).

Клетки иммунной системы (эффекторные клетки) обнаруживают делящиеся клетки и уничтожают их, при этом частично погибают и сами. Модель взаимодействия между делящимися клетками и клетками иммунной системы как модель конкуренции предложена в [8, 9]:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \mu T(1-T) - \alpha_1 TE, \\ \frac{dE}{dt} &= \frac{b_1 TE}{b_2 + T} - \alpha_2 TE - \gamma E, \end{aligned} \quad (2)$$

где E — количество эффекторных клеток, $\alpha_1, \alpha_2, b_1, b_2, \gamma, \mu$ — параметры.

Взаимодействие этих двух типов клеток происходит при их контакте со скоростью гибели делящихся клеток $\alpha_1 TE$, а эффекторных — $\alpha_2 TE$. Эффекторные клетки «стремятся» со скоростью γE , а генерируются при появлении делящихся клеток со скоростью

$$\frac{b_1 TE}{b_2 + T}.$$

В этой модели учитывается, что скорость поступления эффекторных клеток в функциональное пространство ограничена величиной $b_1 E$.

К системе уравнений (2) добавляются начальные условия

$$T(t=0) = T_\epsilon, E(t=0) = E_\epsilon,$$

где T_ϵ и E_ϵ — малые положительные величины.

Эти начальные условия подразумевают, что в начальный момент времени в функциональном пространстве появляется малое количество делящихся клеток и одновременно с ними иммунная система реагирует на их появление и вырабатывает небольшое количество эффекторных.

Система уравнений (2) может иметь три стационарные точки.

1. Стационарная точка системы уравнений (2)

$$T = 0, E = 0$$

будет неустойчивой, поскольку одно из двух собственных значений

$$\lambda_1 = \mu, \lambda_2 = -\gamma$$

матрицы Якоби правой части системы уравнений (2) является положительным.

2. В стационарной точке

$$T = 1, E = 0$$

собственные значения матрицы Якоби

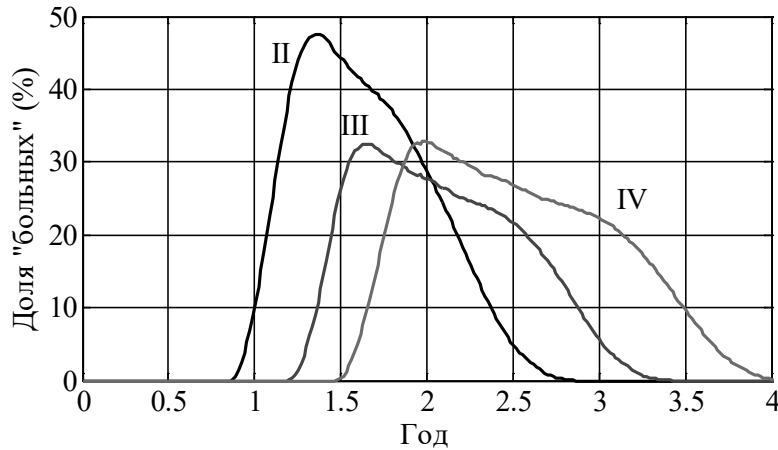


Рис. 1. Распределение числа «больных» по стадиям заболевания во времени

$$\lambda_1 = -\mu, \lambda_2 = \frac{b_1}{b_2 + 1} - \alpha_2 - \gamma$$

будут отрицательными, если выполняется неравенство

$$\frac{b_1}{b_2 + 1} < \alpha_2 + \gamma.$$

То есть при больших «расходах» эффекторных клеток на уничтожение делящихся (при больших значениях α_2), или при высоких скоростях «старения» эффекторных клеток (при больших значениях γ) делящиеся клетки достигнут максимального значения $T = I$.

3. Третья стационарная точка, лежащая в области $0 < T < 1, 0 < E$, находится из системы уравнений

$$\begin{aligned} \frac{b_1 T}{b_2 + 1} - \alpha_2 T - \gamma &= 0, \\ \frac{\mu}{\alpha_1} (1 - T) - E &= 0. \end{aligned} \tag{3}$$

Левая часть первого уравнения при $T = 0$ принимает отрицательные значения, а при выполнении неравенства

$$\alpha_2 + \gamma < \frac{b_1}{b_2 + 1} \tag{4}$$

при $T = 1$ будет принимать положительные значения. Поэтому в этом случае стационарная точка, в которой $0 < T < 1$ и $0 < E$ будет существовать. При этом первая и вторая стационарные точки будут неустойчивыми. То есть при малых скоростях «старения» эффекторных клеток (при высокой «активности» иммунного ответа) делящиеся клетки могут и не занимать все функциональное пространство. Неравенство (4), накладываемое на параметры системы уравнений (2), обеспечивает

устойчивость стационарного состояния (3), в котором рост количества делящихся клеток будет стабилизирован. Если же это неравенство не выполняется, то делящиеся клетки постепенно заполняют все функциональное пространство.

Таким образом, модель (2) не допускает существование устойчивого стационарного состояния с отсутствующими делящимися клетками. Стационарная точка, определяемая из системы уравнений (3) будет либо устойчивым фокусом, либо устойчивым узлом. То есть, это стационарное состояние можно сопоставлять с «хроническим заболеванием», или считать опухоль «дремлющей».

Модель стадий заболевания и модель лечения

В систему уравнений (2) входят 6 параметров. Конкретный набор этих параметров можно сопоставлять с биохимическими характеристиками конкретного «больного». Выбирая эти характеристики случайным образом из заданного диапазона для N «больных», можно построить распределение «больных» по стадиям заболевания [10]. Четыре стадии «заболевания» в модели (2) вводятся исходя из значений функции $T(t)$, попадающие в диапазоны: $0 \leq T(t) < 0.2$ — стадия I, $0.20 \leq T(t) < 0.40$ — стадия II, $0.40 \leq T(t) < 0.60$ — стадия III, $0.60 \leq T(t) < 0.80$ — стадия IV.

Распределение 50 000 условных больных по стадиям заболевания (как результат решения задачи Коши для системы уравнений (3)) в разные моменты времени отражено на рис. 1. Стадии отмечены римскими цифрами. Параметры выбирались случайным образом из диапазонов: $\alpha_1 \in [0.005; 0.010]$, $\alpha_2 \in [0.001; 0.002]$, $b_1 \in [0.015; 0.030]$, $b_2 \in [0.05; 1.0]$, $\gamma \in [0.01; 0.02]$, $\mu \in [0.004; 0.008]$.

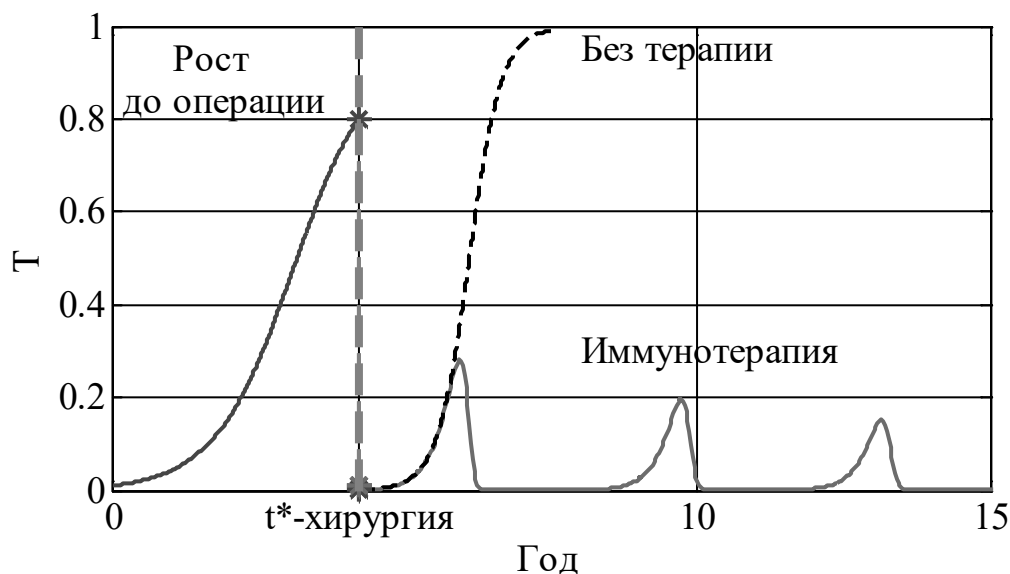


Рис. 2. Изменение функции $T(t)$ во времени, с учетом «лечения» (хирургия + иммунотерапия)

Распределение «больных» по стадиям в момент времени $t = 1.5$ года согласно рис. 1 следующее: стадия I — 18%, стадия II — 40%, стадия III — 32%, стадия IV — 17%. В Российской Федерации по данным Популяционного ракового регистра [10] число больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования на I и II стадии заболевания составляет около 50% больных, на III и IV стадиях по 20%. То есть расчетные данные, в предположении, что диагноз ставится через 1.5 года после начала заболевания, согласуются с данными ракового регистра [10].

Одним из основных методов лечения является внешнее вмешательство [11]. Но на всех этапах лечения человека применяется поли химиотерапия. Наряду с этими методами применяется и иммунотерапия [10]. Лечение начинается с момента постановки диагноза, который может быть поставлен в том случае, если опухоль достигла клинически определяемого размера [12]. Внешнее вмешательство моделируется следующим образом. В момент времени $t = t_*$ количество делящихся клеток достигших значения $T = T_*$, уменьшается до малого по сравнению с единицей значения δT . Если осуществляется полное удаление, то принимается, что $\delta T = 0$. Однако поскольку стационарная точка $T = 0, E = 0$ является неустойчивой, то при любом сколь угодно малом значении δT процесс роста количества делящихся клеток продолжится.

В рамках модели (2) при выполнении неравенства (4) существует только одно устойчивое стационарное состояние: $T = 1, E = 0$. Поэтому в этом случае внешнее вмешательство не изменит стационарное состояние си-

стемы уравнений (4). Химиотерапия также будет носить локальный характер, понижая периодически количество делящихся клеток. При иммунотерапии можно, увеличивая скорость поступления в функциональное пространство эффекторных клеток, изменить соотношения между параметрами в (4) таким образом, что устойчивым равновесным состоянием станет состояние, определяемой из соотношений (3).

Модель иммунотерапии после внешнего вмешательства (при $t > t_*$) имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \mu T(1 - T) - \alpha_1 TE, \\ \frac{dE}{dt} &= \left(1 + Drug(1 - e^{-\alpha(t-t_*)})\right) \frac{b_1 TE}{b_2 + T} - \alpha_2 TE - \gamma E, \end{aligned} \quad (5)$$

Этот вариант стабилизации числа делящихся клеток позволяет за счет введения химиопрепаратов $Drug$ увеличить скорость возникновения клеток иммунной системы. Параметр α характеризует скорость «внедрения» препаратов $Drug$ в биохимические реакции.

На рисунке 2 приведены результат численного решения системы уравнений (5) для случая параметров $\mu = 0.004, \alpha_1 = 0.005, \alpha_2 = 0.001, b_1 = 0.015, b_2 = 0.05, \gamma = 0.01, Drug = 0.03, \alpha = 0.1$ в виде зависимости функции $T(t)$ от времени. При этом наборе параметров устойчивой стационарной точкой является $T = 1, E = 0$. На участке $0 \leq t < t_*$ происходит рост числа делящихся клеток. В момент времени $t_* = 4$ осуществляется внешнее вмешательство, уменьшающее количество де-

лящихся клеток до значения δT и вводятся химические препараты $Drug = 0.03$, постепенно включающиеся в механизмы увеличения скорости поступления числа клеток иммунной системы в функциональное пространство.

При рассмотренном варианте «лечения» неравенство (4) со временем будет нарушено, устойчивой стационарной точкой станет точка (3), в которой делящиеся клетки будут занимать только часть функционального пространства. Сразу после внешнего вмешательства, поскольку все делящиеся клетки не уничтожены, снова начинается рост числа делящихся клеток. Результат влияния иммунотерапии скажется спустя некоторое время. После момента времени $t = b$ начнется уменьшение число делящихся клеток с постепенным переходом в «хроническое» стационарное состояние. Вариант роста число делящихся клеток без

«лечения» после момента времени $t = t_*$ отмечен пунктирной линией.

Решение задач Коши для систем обыкновенных дифференциальных уравнений осуществлялось в среде математического пакета Matlab [13] с применением встроенных функций `ode**`.

Заключение

Разработанная математическая модель новообразования позволяют объяснить зависимость роста числа делящихся клеток от активности иммунной системы. Математическое моделирование применения иммунотерапии к лечению онкологических заболеваний в клинической практике дает возможность оценить необходимую длительность лечения до наступления ремиссии, а так же время проявления рецидива.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В. М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей Часть I / В. М. Мерабишвили, СПб: 2015. — 223 с.
2. Kolpak E. P. Oncological diseases in St. Petersburg, Russia / E. P. Kolpak, I. S. Frantsuzova, E. O. Evmenova // Drug Invention Today. — 2019. — Vol. 11(3). — P. 510–516.
3. Патология: учебное пособие / А. Б. Салтыков и др. Ростов н/Д: Феникс, 2017. — 331 с.
4. Моисеенко В. М. «Естественная история» роста рака молочной железы / В. М. Моисеенко // Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2004. С. 198–212.
5. Bajaj J. Stem cells in cancer initiation and progression / J. Bajaj, E. Diaz, T. Reya // The Journal of cell biology. — 2020. — 219 (1). DOI: 10.1083/jcb.201911053. Идентификатор PubMed: 31874116.
6. Esmail Mehrara Specific Growth+ Rate versus Doubling Time for Quantitative Characterization of Tumor Growth Rate / Esmail Mehrara, Eva Forssell-Aronsson, Ha'kan Ahlman, Peter Bernhardt // Cancer Res. — 2007. — Vol. 67 (8). — P. 3970–3975. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-3822.
7. Murray J. D. Mathematical Biology / J. D. Murray New York: Springer-Verlag Heidelberg, 2002. — 776 p.
8. Francisco J. Solis, Sandra E. Delgadillo Discrete modeling of aggressive tumor growth with gradual effect of chemotherapy / Francisco J. Solis, Sandra E. Delgadillo // Mathematical and Computer Modelling. — 2013. — V. 57. — P. 1919–1926. doi:10.1016/j.mcm.2011.12.032.
9. Jin Yang Modelling effects of a chemotherapeutic dose response on a stochastic tumour-immune model / Jin Yang, Yuanshun Tan, A. R. Cheke // Chaos, Solitons and Fractals. — 2019. — V. 123. — P. 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2019.03.029>.
10. The State of Cancer Care Provided to the Population of Russia in 2018. Moscow: FSBI P. A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Branch Office of FSBI NMRRС, Ministry of Health of Russia; 2018. p. 236. Available from: <https://nood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Staticheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf>. <http://www.oncology.ru/service/statistics>. [Last accessed on 2020 October 22].
11. Chu E. Physicians cancer chemotherapy drug manual / E. Chu, V. T. DeVita V. T. 2007. Jones and Bartlett publishers. Boston, 2007. — 455 p.
12. Goncharova A.B Preliminary medical diagnostics based on the fuzzy sets theory using the Sugeno measure / Goncharova A.B // Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta, Prikladnaya Matematika, Informatika, Protsessy Upravleniya. — 20129. — V. 15, — № 4. — P. 529–543. DOI: 10.21638/11702/spbu10.2019.409.
13. Колпак Е. П. Вычисления в Matlab: учебное пособие / Е. П. Колпак. — Казань: Изд-во «Бук», 2016. — 184 с.

© Гончарова Анастасия Борисовна (a.goncharova@spbu.ru), Колпак Евгений Петрович (e.kolpak@spbu.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»