

О КИНЕТИКЕ ГОМПЕРЦА В МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

ABOUT GOMPERTZ KINETICS IN MATHEMATICAL MODELS OF NEOPLASMS

**A. Goncharova
E. Kolpak**

Summary. The article considers two mathematical models of neoplasm. In one model, Gompertz kinetics is taken into account, in the second — Ferhulst. A comparison of the results on the dynamics of cell population growth for both models is given. In the simulation simulation, a comparison of the distributions of “patients” by the stationary volume of the tumor, by the volume of the tumor at the end of treatment is given. Statistical theoretical dependences coincide with high accuracy. It is shown that Gompertz kinetics is physically poorly substantiated.

Keywords: mathematical modeling, neoplasm, treatment, stability, stationary state/.

Гончарова Анастасия Борисовна

К.ф.-м.н., доцент

Санкт-петербургский государственный
университет

a.goncharova.spbu.ru

Колпак Евгений Петрович

Д.ф.-м.н., профессор

Санкт-Петербургский государственный
университет

st006751@spbu.ru

Аннотация. В статье рассматриваются две математические модели новообразования. В одной модели учитывается кинетика Гомперца, во второй — Ферхюльста. Дается сопоставление результатов по динамике роста клеточной популяции для обеих моделей. В имитационном моделировании приведено сопоставление распределений «больных» по стационарному объему опухоли, по объему опухоли по окончании лечения. Статистические теоретические зависимости с высокой точностью совпадают. Показано, что кинетика Гомперца физически плохо обоснована.

Ключевые слова: математическое моделирование, новообразование, лечение, устойчивость, стационарное состояние.

Введение

Злокачественные новообразования являются достаточно распространенными. В популяционном раковом регистре РФ на учете стоит около 3.5 млн. граждан страны. Заболевания трудноизлечимы, характеризуются высокой смертностью и малым временем дожития [1]. За последние 50 лет по смертности они занимают 2–3 место в структуре всех заболеваний. Пятилетняя выживаемость составляет около 50% от всех прошедших курс лечения, несмотря на различные мероприятия, проводимые с целью улучшения онкологической поддержки населения, и постоянно расширяющийся список медицинских препаратов.

Новообразование образуется клетками с нарушенным механизмом самоликвидации. В рамках мноклональной теории возникновения таких клеток предполагается, что они образуются из одной клетки-родоначальницы, претерпевшей опухолевую трансформацию. Постепенно образуются популяции клеток с нарушенным механизмом апоптоза, сохраняющаяся в организме и увеличивающаяся в размерах. В математической модели роста популяции делящихся клеток предполагается, что клетки размножаются в функцио-

нальном пространстве ограниченного объема. Кроме делящихся клеток в этом пространства находятся лимфоциты, уничтожающие делящиеся клетки. Остальными типами взаимодействия пренебрегается. Для описания роста популяции делящихся клеток в большинстве разработанных локальных моделей используется кинетика Ферхюльста [1, 2], значительно реже — кинетика Гомперца [3, 4].

Модель кинетики Гомперца

Модель ответа иммунной системы на возникновение делящихся клеток для кинетики Гомперца представлена системой дифференциальных уравнений [4]

$$\frac{dT}{dt} = -\mu T \ln \frac{T}{T_\infty} - \alpha_1 TL - \beta T Drug,$$

$$\frac{dL}{dt} = L_0 - L - \alpha_2 TL, \quad (1)$$

где T — количество делящихся клеток, L — количество лимфоцитов, L_0 — количество лимфоцитов, содержащихся в функциональном пространстве в отсутствие делящихся клеток, T_∞ — максимальное количество делящихся клеток, которое может содержаться в функциональном пространстве. Уничтожение де-

лящихся клеток лимфоцитами и гибель лимфоцитов происходит при непосредственном взаимном контакте (слагаемые $\alpha_1 TL$ и $\alpha_2 TL$ в первом и втором уравнениях). В модель вводятся лекарственные препараты $Drug$, уничтожающие делящиеся клетки со скоростью $\beta T Drug$. Параметры $\mu, \alpha_1, \alpha_2, \beta$ характеризуют скорости реакций.

Система уравнений (1) имеет стационарную точку

$$T = 0, L = L_0,$$

соответствующую отсутствию делящихся клеток. Эта точка будет неустойчивой, поскольку при $T \rightarrow 0$

$$-\ln \frac{T}{T_\infty} \rightarrow \infty,$$

соответственно одно из двух собственных значений матрицы Якоби правой части уравнений (1) будет положительным.

Вторая стационарная точка находится как решение системы уравнений

$$\begin{aligned} -\mu \ln \frac{T}{T_\infty} - (\alpha_1 L + \beta Drug) &= 0, \\ L_0 - L - \alpha_2 TL &= 0 \end{aligned} \quad (2)$$

Функция $-\mu \ln \frac{T}{T_\infty}$

при $T \rightarrow 0$ стремится к $+\infty$, внутри промежутка $(0, T_\infty]$ принимает положительные значения, в точке $T = T_\infty$ обращается в 0. Поэтому левая часть первого уравнения в системе уравнений (2) при любом положительном значении L может обращаться в ноль только в одной внутренней точке промежутка $(0, T_\infty]$. А из второго уравнения в (2) следует, что L должно удовлетворять ограничениям $0 < L < L_0$. Это означает, что система уравнений (1) имеет единственную стационарную точку, лежащую в области: $0 < L < L_0, 0 < T < T_0$. Таким образом, в модели (1) независимо от количества лекарственных препаратов в стационарном состоянии есть и делящиеся клетки, и лимфоциты.

Модель кинетики Ферхюльста

Для роста популяции делящихся клеток при наличии иммунного ответа система уравнений для кинетики Ферхюльста принимает вид [1]

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \mu T \left(1 - \frac{T}{T_\infty}\right) - \alpha_1 TL - \beta T Drug, \\ \frac{dL}{dt} &= L_0 - L - \alpha_2 TL \end{aligned} \quad (3)$$

В стационарной точке системы уравнений (3)

$$T = 0, L = L_0$$

собственными значениями матрицы Якоби будут

$$\lambda_1 = \mu - \alpha_1 L_0 - \beta Drug, \lambda_2 = -1.$$

При выполнении неравенства

$$\mu < \alpha_1 L_0 + \beta Drug \quad (4)$$

эта стационарная точка будет устойчивой.

В отсутствии препаратов (при $Drug = 0$) при малом количестве лимфоцитов (при $L_0 < \mu/\alpha_1$) стационарная точка будет неустойчивой, малочисленная популяция делящихся клеток будет увеличиваться в размерах. Неравенство (4) также определяет и пороговое значения $Drug$, необходимое для уменьшения численности делящихся клеток.

Вторая стационарная точка системы уравнений (3) находится из решения системы уравнений

$$\begin{aligned} \mu \left(\frac{T}{T_\infty} - 1\right) (1 + \alpha_2 T) + \alpha_1 L_0 + \beta Drug (1 + \alpha_2 T) &= 0 \\ L_0 - L - \alpha_2 TL &= 0. \end{aligned} \quad (5)$$

при условии, согласно (4), что $\mu > \alpha_1 L_0 + \beta Drug$.

При $T = 0$ левая часть первого уравнения в (5) принимает положительное значение, а при $T = T_\infty$ — отрицательное. Поскольку первое уравнение в системе уравнений (5) представляет собой квадратное уравнение относительно T с отрицательным свободным членом, то система уравнений (5) будет иметь единственный положительный корень, удовлетворяющий неравенствам

$$0 < T < T_\infty, 0 < L < L_0.$$

Таким образом, в отличие от модели Гомперца в модели Ферхюльста возможна гибель делящихся клеток либо за счет увеличения количества лимфоцитов, либо за счет препаратов.

На рис. 1 отражены зависимости функций $f_G(T) = T \ln T$ и $f_L(T) = T(1 - T)$ от T на промежутке $[0, 1]$. Пунктирными линиями отмечены «точки» максимума. Максимум функции $f_G(T)$ достигается в точке $T = 0.37$ и равен 0.36. Максимум функции $f_L(T)$ достигается в точке $T = 0.50$ и равен 0.25. На рис. 2 отражена зависимость $T = T(t)$ для кинетики Гомперца (кривая Gom) и кинетики Ферхюльста (кривая Log) для случая параметров $a_1 = 0.001, a_2 = 15, \mu = 0.004, Drug = 0, T_\infty = 1$. Параметр $\mu = 0.004$ соответствует периоду удвоения клеток в 180 дней [5, 6].

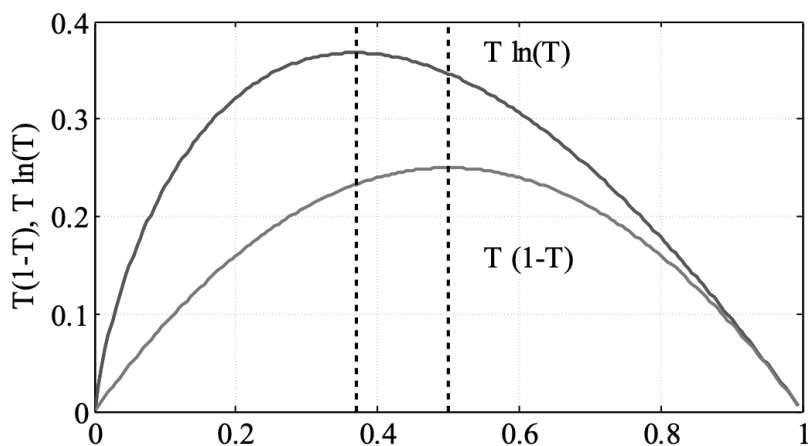


Рис. 1. Зависимость функций $f_G(T) = T \ln T$ и $f_L(T) = T(1-T)$ от T .

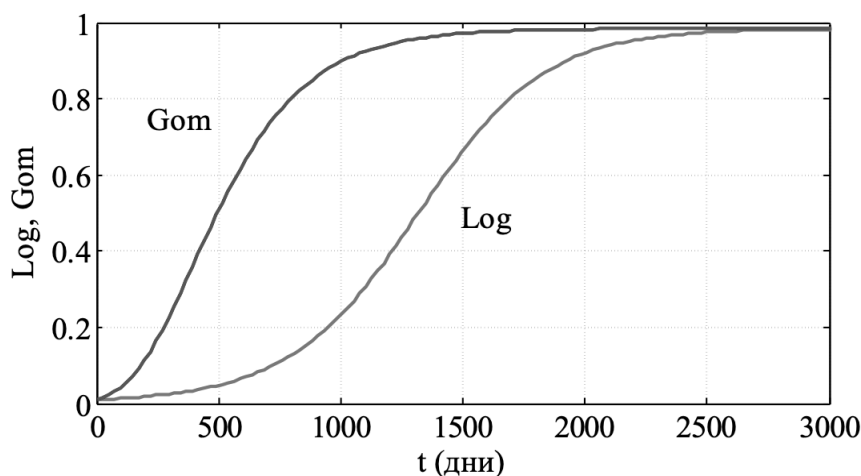


Рис. 2. Изменений функций $T(t)$ для кинетики Ферхюльста (Log) и кинетики Гомперца (Gom).

Имитационное моделирование

В системах уравнений (1) и (3) содержатся параметры α_1, α_2, μ . Эти параметры сопоставляются с индивидуальными биохимическими характеристиками опухоли конкретного «больного» [5]. Выбор этих параметров из заданного диапазона случайным образом позволяет с помощью результатов решения системы уравнений (1) или (3) получить распределение «больных» по стадиям заболевания, по продолжительности лечения и другим распределениям [7], которые можно получить в рамках математических моделей (1) и (3).

Распределение 5 000 условных «больных» по стационарным значениям T_{stat} для систем уравнений (1) и (3) отражено на рис. 3. Параметры выбирались случайным образом из диапазонов: $a_1 \in (0.01, 0.03)$, $a_2 \in (10, 20)$, $\mu \in (0.003, 0.005)$ для кинетики Ферхюль-

ста и $\mu \in (0.003, 0.005)/1.5$ для кинетики Гомперца, $b_1 Drug \in (0.008, 0.016)$. Уменьшение параметра μ для кинетики Гомперца по сравнению с кинетикой Ферхюльста позволяет «уравновесить» максимумы кинетических функций $f_G(T)$ и $f_L(T)$ (рис. 1).

В клинической практике введены четыре стадии заболевания [8]. Они определяются исходя анализа различных физических факторов — размеров опухоли, плотности, инвазии, метастазирование и др. В рамках моделей (1) и (3) стадии заболевания определяются степенью заполнения делящимися клетками функционального пространства:

- стадия I: $0 < T < 0.25T_\infty$,
- стадия II: $0.25T_\infty \leq T < 0.50T_\infty$,
- стадия III: $0.50T_\infty \leq T < 0.75T_\infty$,
- стадия IV: $0.75T_\infty \leq T < 1.00T_\infty$.

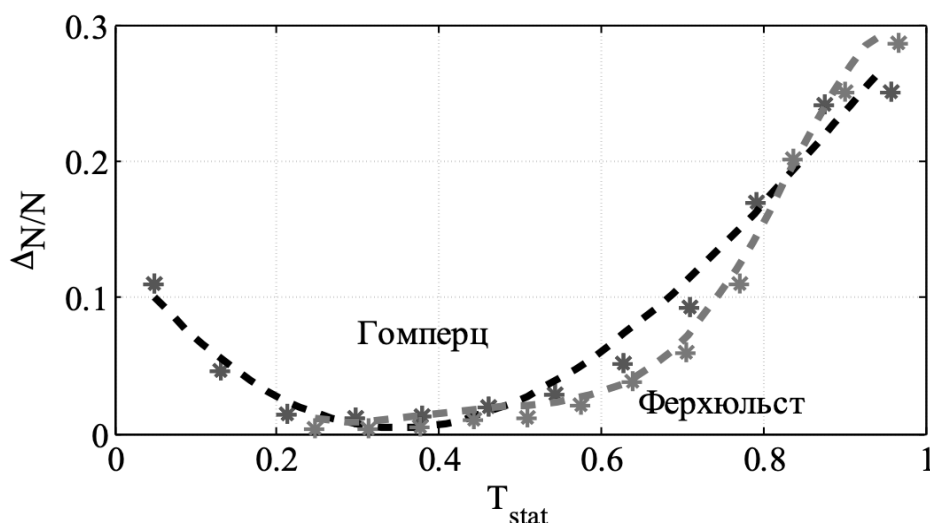


Рис. 3. Распределение «больных» по стационарным значениям.

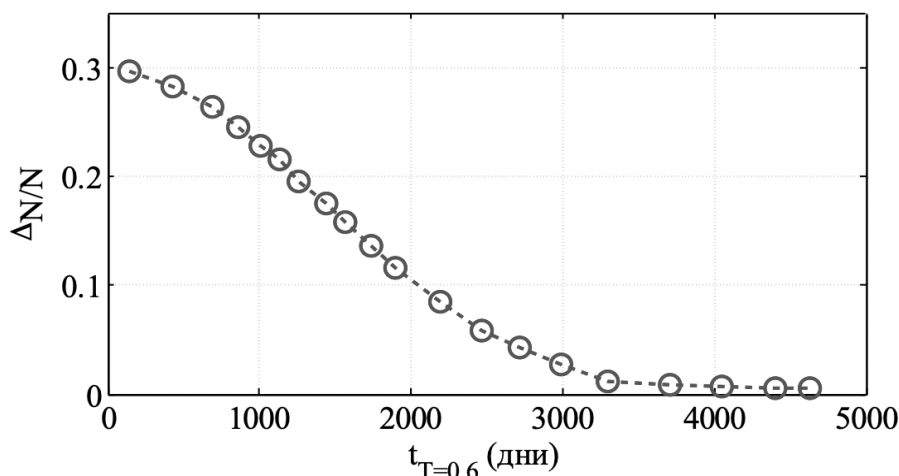


Рис. 4. Распределение «больных» по времени наступления III стадии «заболевания».

Около половины обратившихся за онкологической поддержкой пациентов имеют III или IV стадии заболевания [5, 8]. Лечение заболевания длится от нескольких месяцев до нескольких лет [6]. Модель (1) не допускает полную ликвидацию делящихся клеток, а модель (3) допускает. Для сравнения результатов лечения, предполагалось, что ввод препаратов начинался в момент достижения значения $T = 0.6$ (на третьей стадии заболевания), а лечение длилось 2 года.

Выбор параметров, содержащихся в уравнениях (1) и (3), осуществлялся случайным образом из диапазонов: $a_1 \in (0.01, 0.03)$, $a_2 \in (10, 20)$, $\mu \in (0.003, 0.005)$ для модели (3) и $\mu \in (0.003, 0.005)/1.5$ для модели (1), $Drug = 0$, $T_\infty = 1$. На рис. 4 приведено распределение 5 000 «больных» по времени достижения значения

$T = 0.6$, а на рис. 5 — распределение этих же «больных» по количеству оставшихся делящихся клеток, при условии, что «лечение» начиналось в момент достижения $T = 0.6$, а количество препаратов выбиралось случайным образом — $b_i Drug \in (0.008, 0.016)$. Эти зависимости для обеих моделей отличались в максимальных отклонениях не более чем на 3%.

Как следует из анализа полученных результатов динамики роста популяции делящихся клеток для кинетики Гомперца и кинетики Ферхюльста отличаются (рис. 1–2). Распределения больных по времени достижения заданного значения количества делящихся клеток и количества оставшихся клеток после заданного промежутка времени для обеих моделей могут быть близкими (рис. 3–5).

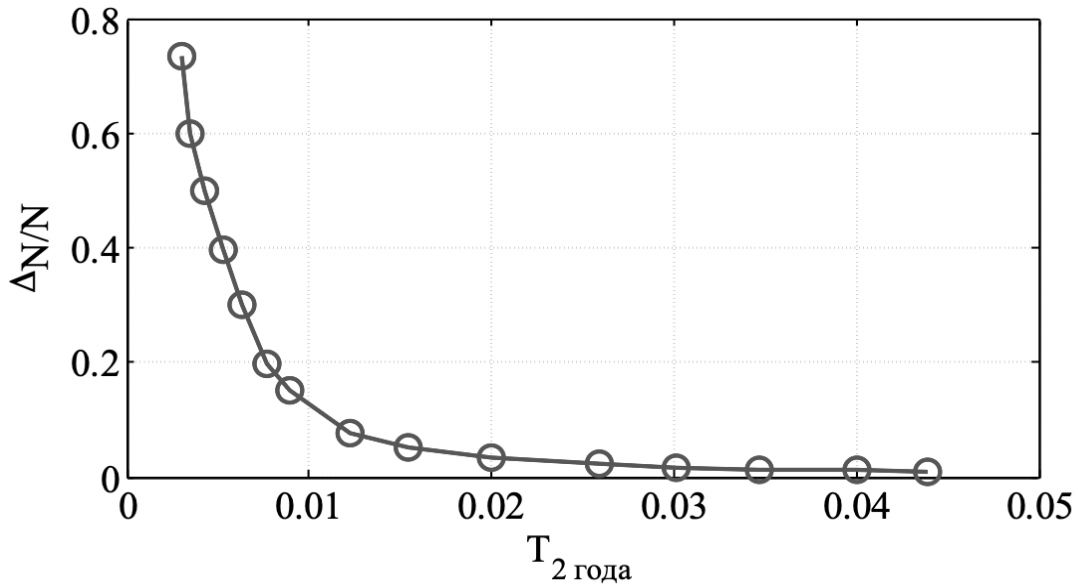


Рис. 5. Распределение «больных» по оставшемуся количеству делящихся клеток через 2 года «лечения».

В обеих моделях функциональное пространство не может заполниться делящимися клетками полностью. Собственная скорость роста популяции делящихся клеток в отсутствие лимфоцитов и препаратов при $t = 0$ в модели Гомперца

$$\frac{dT}{dt} = +\infty,$$

а в модели Ферхюльста

$$\frac{dT}{dt} = \mu.$$

То есть в модели Ферхюльста параметр μ представляет собой удельную скорость роста популяции делящихся клеток при малой их численности, а в модели Гомперца при малой численности делящихся клеток физический смысл параметра μ объяснить сложно. Кроме этого, в модели Гомперца при $t = 0$ скорость

роста популяции делящихся клеток равна бесконечности, что сложно объяснить в рамках моноклональной теории возникновения раковых клеток, которая предполагает постепенный рост популяции делящихся клеток из клетки прародительницы. В дополнение к этому в модели Гомперца под знаком логарифма стоит безразмерная, но измеряемая величина, а логарифм этой величины не имеет физического смысла. То есть, кинетика Гомперца дает результаты близкие с кинетикой Ферхюльста и вполне приемлема для математического описания динамики новообразования, но ее физическое обоснование оставляет желать лучшего.

Заключение

Математические модели роста новообразования с учетом иммунного ответа с кинетикой Гомперца и кинетикой Ферхюльста позволяют оценить динамику роста популяции делящихся клеток. Имитационное моделирование дает возможность построить различные распределения условных «больных».

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончарова А.Б., Колпак Е.П., Расулова М.М., Абрамова А.В. Математическое моделирование лечения онкологического заболевания // Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. — 2020. Т. 16. — № 4. — С. 437–446.
2. Byrne H.M., Breward C.J.W., Lewis C.E. The role of cell-cell interactions in a two-phase model for avascular tumour growth // Journal of Mathematical Biology. — 2001. — Vol. 45. № 2. — P. 125–131.
3. Filippo Cacace, Valerio Cusimano, Luisa Di Paola, Alfredo Germani Observer-based techniques for the identification and analysis of avascular tumor growth // Mathematical Biosciences. — 2011. — V. 234. — P. 147–153. doi:10.1016/j.mbs.2011.10.002.

4. Isaeva O.G., Osipov V. A. Different strategies for cancer treatment: Mathematical modelling // Computational and Mathematical Methods in Medicine.— 2008.— Vol. 10.— No. 4.— P. 253–272. DOI: 10.1080/17486700802536054.
5. Гончарова А.Б., Колпак Е.П., Расулова М.М., Абрамова А.В. Математическое моделирование лечения онкологического заболевания // Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления.— 2020. Т. 16.— № 4.— С. 437–446.
6. Моисеенко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы // Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. СПб.: ООО «Издательство Н-Л». — 2004. — С. 198–212.
7. Тонеева Д.В., Гончарова А.Б., Сергеева Е.И. Алгоритм построения экспертной системы диагностики заболеваний на основе дифференциально-диагностических признаков // Технические науки — от теории к практике. — 2016. — № 11 (59). — С. 37–43.
8. 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://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statichicheskijj-ezhgodnik-Gercena-2018.pdf>. <http://www.oncology.ru/service/statistics>. [Last accessed on 2021 October 22].

© Гончарова Анастасия Борисовна (a.goncharova.spbu.ru), Колпак Евгений Петрович (st006751@spbu.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Санкт-Петербургский государственный университет