УДК 616-006: 519.7

DOI:https://doi.org/10.25728/pu.2018.4.8

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕЖИМОВ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВИРУСНЫХ ВАКЦИН НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Н.А. Бабушкина, Е.А. Кузина, А.А. Лоос, Е.В. Беляева

Представлено математическое описание двухэтапной гибели опухолевых клеток в результате иммунного ответа организма на введение вирусной вакцины. Математическое описание в виде системы нелинейных дифференциальных уравнений реализовано как программный комплекс в системе MatLab-Simulink. В результате проведенного вычислительного эксперимента определены две стратегии эффективного применения противоопухолевой вирусной вакцины. Одна позволяет достичь полного уничтожения опухолевых клеток после однократного введения вакцины. Другая стратегия позволяет стабилизировать размер опухоли путем повторных введений вакцины. Предложенный подход к изучению эффективности метода вакцинотерапии может быть применен для различных видов экспериментальных опухолей и типов противоопухолевых вакцин.

Ключевые слова: математическая модель, опухолевые клетки, антитела, момент введения вакцины, эффективность вакцины, иммунная реакция, вирус, вакцинотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Применение для лечения онкологических заболеваний противоопухолевых вирусных вакцин изучается на протяжении нескольких десятилетий. Эффективность этого метода была доказана на экспериментальных моделях роста опухолей в работах [1—4]. Однако применение вакцинотерапии в клинической практике до настоящего времени не распространено и требует проведения дополнительных исследований.

Преимуществом метода вакцинотерапии по сравнению с лучевой и химиотерапией является отсутствие токсических эффектов, связанных с поражением нормальных здоровых тканей организма. Это позволяет расширять диапазон применяемых доз. Экспериментальный путь поиска наиболее эффективных стратегий введения вирусных вакцин требует больших затрат времени и средств на проведение исследований.

Затраты на экспериментальные исследования могут снижаться благодаря внедрению математи-

ческого моделирования на различных этапах проведения экспериментальных исследований, а также на этапе переноса полученных результатов в клинику.

Эффективность однократного введения вирусной вакцины оценивалась путем математического моделирования механизма гибели опухолевых клеток при вакцинотерапии, для чего применялись:

- математическая модель вакцинотерапии, описывающая механизм гибели опухолевых клеток в результате иммунного ответа на введение вируса [5-10];
- математическая модель Г.И. Марчука, описывающая динамику иммунного ответа организма на введение вируса [11, 12];
- математическая модель H.F. Skipper, описывающая динамику снижения доли быстро делящихся опухолевых клеток по мере увеличения размеров опухоли [13];
- математическая модель противоопухолевой терапии с разрывными траекториями, оценивающая эффективность лечебных воздействий по тра-



екториям роста опухоли в эксперименте [10—14]; управление динамикой развития опухоли происходит дискретно в моменты введения вакцины извне.

Разработанная математическая модель вакцинотерапии служит адекватным и фундаментальным описанием механизма действия противоопухолевых вирусных вакцин, в этом заключается ее достоинство и отличие от других математических моделей, предложенных для исследования режимов применения вакцинотерапии [15—19].

Сложность динамических нелинейных математических моделей, описывающих реакции иммунной системы и механизм гибели опухолевых клеток при вакцинотерапии, не позволяет получить решение аналитическим путем без применения вычислительных программных комплексов. Разработанный программный модуль в среде MatLab-Simulink позволяет исследовать эффективность различных стратегий введения вирусных вакцин при широком диапазоне доз и моментов их введения. Это сокращает объем экспериментальных исследований и расходы на животных и препараты, что является экономически более эффективным.

Актуальность настоящего исследования заключается в том, что результаты моделирования позволяют обоснованно и целенаправленно дополнять результаты экспериментального и во многом эмпирического подхода к поиску эффективных стратегий лечения методом вакцинотерапии.

Цель данного исследования состоит в определении эффективности стратегии однократного введения вирусной вакцины, позволяющей максимизировать число погибших опухолевых клеток или достичь полного уничтожения опухолевых клеток.

Практическая значимость данной работы заключается в том, что математические модели, описывающие механизм гибели опухолевых клеток при введении вирусных вакцин были реализованы в виде программного комплекса для проведения компьютерных вычислительных экспериментов. Анализ полученных результатов позволяет получить зависимость эффективности иммунного ответа от дозы, описать динамику развития опухолевого процесса после введения вакцины. Полученные данные могут быть использованы для расчета оптимальных стратегий применения вирусных вакцин.

1. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДВУХЭТАПНОЙ ГИБЕЛИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ ВАКЦИНОТЕРАПИИ

Процесс двухэтапной гибели опухолевых клеток в результате иммунного ответа организма на

введение вирусной вакцины представлен математической моделью противоопухолевой вакцинотерапии [5-10].

Процесс образования антител иммунной системой организма в ответ на вторжение чужеродных антигенов описан в математической модели инфекционного заболевания, которая разработана под руководством Г.И. Марчука [11, 12]. Данная модель служит базовой моделью, описывающей динамику развития иммунного ответа организма на введение любых вирусных вакцин. В работах [2—4, 20—25] было показано, что противоопухолевые вакцины не является патогенными для организма. Следовательно, они не могут вызвать поражения здоровых органов и избирательно действуют только на инфицированные вирусом опухолевые клетки.

В связи с этим в модели Г.И. Марчука, вместо уравнения, описывающего динамику доли пораженного органа, была применена математическая модель вакцинотерапии, описывающая динамику двухэтапной гибели инфицированных вирусом опухолевых клеток. Параметры других трех уравнений модели инфекционного заболевания были адаптированы в соответствии с имеющимися траекториями роста экспериментальной опухоли после введения вирусной вакцины с вирусом ВЭЛ [2—10].

Таким образом, математическая модель инфекционного заболевания по теории Г.И. Марчука работает совместно с моделью вакцинотерапии.

1.1. Математическая модель вакцинотерапии

Математическая модель двухэтапной гибели опухолевых клеток после введения вирусной вакцины описывается дифференциальным уравнением вида [5-10]:

$$\begin{split} dN_{V}(t)/dt &= \lambda \ (t)N(t)\theta(t_{V}-t) + [\lambda \ (t-t_{V}) - \\ -K_{V}V(\tau_{1}-t) - K_{AV}A_{V}(t-t_{V})]N_{V}(t-t_{V})\theta(t_{N}-t) + \\ + [\lambda \ (t-t_{N}) - K_{AN}A_{N}(t-t_{N})]N_{V}(t-t_{N}), \end{split} \tag{1}$$

где N(t) — численность популяции опухолевых клеток до введения вакцины, $\lambda(t)$ — темп размножения популяции опухолевых клеток в экспериментальной опухоли без введения вакцины, τ_1 — момент введения вакцины, Z_{CV} и Z_{CN} — время запаздывания иммунной реакции против вируса и против инфицированных опухолевых клеток, $A_V(t-t_V)$ — численность антител против вируса, $A_N(t-t_N)$ — численность антител против инфицированных опухолевых клеток, $t_V = \tau_1 + Z_{CV}$ — момент начала иммунной реакции против вирусов, $t_N = \tau_1 + Z_{CN}$ — момент начала иммунной реакции против опухолевых клеток, $\theta(t)$ — функция Хевипротив опухолевых клеток, $\theta(t)$ — функция Хеви



сайда, K_{AN} , K_{AV} и K_V — размерные коэффициенты [9, c.~50].

Первое слагаемое уравнения (1) описывает динамику роста опухолевых клеток до введения вирусной вакцины. Второе слагаемое описывает гибель инфицированных опухолевых клеток под действием вируса. Третье слагаемое уравнения описывает гибель опухолевых клеток под действием антител, которые образует иммунная система против инфицированных опухолевых клеток.

1.2. Математическая модель инфекционного заболевания по теории Г.И. Марчука

Для описания закономерностей развития реакции иммунной системы на появление чужеродных клеток была взята за основу математическая модель инфекционного заболевания [11—12]. Динамика численности вирусов согласно этой модели описывается уравнениями вида [9, *c.* 51]:

$$dV(t)/dt = \alpha_V V(t) - \beta_V A_V(t) V(t), \qquad (2)$$

где $V_0 = V(\tau_1)$ — начальная доза вирусной вакцины, τ_1 — момент первого введения вирусной вакцины, α_V — темп размножения вирусов внутри клетки, β_V — темп гибели вирусов при их взаимодействии с антителами $A_V(t)$ [9, c. 51].

Начальное условие для решения уравнения (2) принято в модели вакцинотерапии в качестве управляющего параметра, характеризующего вводимую дозу вирусной вакцины $V_0 = V(\tau_1)$.

Первый этап иммунного ответа организма на введение вируса определяется численностью антител $A_V(t)$, которая вычисляется из уравнения:

$$dA_{V}(t)/dt = \alpha_{A}C_{V}(t - t_{V}) - \beta_{AV}A_{V}(t - t_{V})V(t - t_{V}) - \beta_{AV}A_{V}(t - \tau_{1}),$$
(3)

где α_A — темп образования антител из одной плазматической клетки, β_{AV} — темп убыли антител изза взаимодействия с вирусами $A_V(t)$, β_V — темп уменьшения численности антител благодаря естественному разрушению.

Численность образования плазматических клеток $C_V(t)$ определяется из уравнения

$$\begin{split} \frac{dC_V(t)}{dt} &= \alpha_C V(t-\tau_1) A_V(t-t_V) - \\ -\beta_{CV} [C_V(t-\tau_1) - C_{VN}], \text{ при } C_V(\tau_1) &= C_{VN}, \ (4) \end{split}$$

где α_C — темп образования плазматических клеток, β_{CV} — размерный коэффициент, Z_{CV} — время запаздывания иммунной реакции на образование клона плазматических клеток. Второе слагаемое в

правой части этого уравнения отражает поддержание исходной численности плазматических клеток в норме C_{VN} [9, c. 51].

Второй этап иммунного ответа организма на образовавшиеся инфицированные клетки определяется численностью антител $A_N(t)$, которая вычисляется из уравнения:

$$\frac{dA_{N}(t)}{dt} = \alpha_{AN}C_{N}(t - t_{N}) - \beta_{AN}A_{N}(t - t_{N})N_{V}(t - t_{N}) - \beta_{NN}A_{N}(t - t_{N}), \quad (5)$$

где α_{AN} — темп образования антител из одной плазматической клетки, β_{AN} — темп убыли антител $A_N(t)$ благодаря взаимодействию с инфицированными опухолевыми клетками $N_V(t)$, β_{NN} — темп уменьшения численности антител из-за естественного разрушения.

Численность образования плазматических клеток $C_N(t)$ определяется из уравнения

$$\frac{dC_{N}(t)}{dt} = \alpha_{CN}N_{V}(t)A_{N}(t-t_{N}) - \beta_{CN}[C_{N}(t-t_{N}) - C_{NN}],$$
(6)

при $C_N(\tau_1) = C_{NN}$, где α_{CN} — темп образования плазматических клеток, β_{CN} — размерный коэффициент, Z_{CN} — время запаздывания иммунной реакции для образования клона плазматических клеток против инфицированных опухолевых клеток [9, c. 51].

1.3. Кинетическая математическая модель роста опухоли по теории Н.F. Skipper

Для адекватного описания эффективности действия вирусных вакцин необходимо учитывать, что один из факторов высокой избирательности действия вирусов по отношению к опухолевым клеткам состоит в высокой скорости их деления по сравнению с нормальными тканями организма. В измеряемом объеме опухоли присутствуют фракции быстро и медленно делящихся опухолевых клеток. По мере увеличения размера опухоли доля фракции быстро делящихся опухолевых клеток уменьшается, а доля фракции медленно делящихся клеток и временно не делящихся клеток напротив увеличивается, что описано в математической модели роста опухоли в работе Н. F. Skipper [13].

Для описания снижения избирательности действия противоопухолевых вирусов в опухолях больших размеров в модель введена функция P(t), которая описывает динамику снижения доли быстро



пролиферирующей фракции клеток по мере увеличения размеров опухоли [9, c. 51-52]:

$$P(t) = 1 - [1/K_p \pi * \arctan(2\alpha_p \beta_p t / (1 - \beta_p^2 t^2))], \quad (7)$$

где α_P и K_P — постоянные параметры, t — текущее время роста популяции опухолевых клеток, $\beta_P = 1/t^*$, где t^* — момент времени, при котором численности фракций быстро и медленно пролиферирующих клеток равны.

Тогда число инфицированных клеток в измеряемом объеме опухоли вычисляется как $N_V(t_N) = N(t_N)P(t)$.

1.4. Математическая модель противоопухолевой терапии с разрывными траекториями для прогнозирования динамики роста опухоли

Математическая модель противоопухолевой терапии с разрывными траекториями [5—10] применяется для построения кинетических кривых роста опухоли после введения вирусной вакцины. Управление динамикой развития опухоли происходит дискретно в моменты введения вакцины в организм. Управляющим параметром служит доза вируса.

Дифференциальное уравнение, описывающее двухэтапную гибель опухолевых клеток, имеет вид:

$$\begin{split} dN(t)/dt &= \lambda(t)N(t)\theta(t_V - t) - S_V(V_0, \tau_1)N(t_V) \times \\ &\times \delta(t - t_V) + \lambda(t - t_V)N(t - \varepsilon_V(V_0))\theta(t_N - t) - \\ &- S_N(N_V, \tau_1)N(t_N)\delta(t - t_N) + \\ &+ \lambda(t - t_N)N(t - \varepsilon_N(V_0), \end{split} \tag{8}$$

где N(t) — численность опухолевых клеток в измеряемом объеме опухоли в эксперименте в момент времени t, $\delta(t-t_V)$ и $\delta(t-t_N)$ — импульсная функция Дирака, описывающая мгновенную гибель опухолевых клеток на каждом их двух этапов стимуляции иммунной системы, $S_V(V_0, t_V)$ и $S_N(V_0, t_N)$ — относительное уменьшение размера опухоли в момент их гибели на каждом их двух этапов, $\varepsilon_V(V_0, t_V)$ и $\varepsilon_N(V_0, t_N)$ — задержка роста опухоли после гибели клеток на каждом из двух этапов иммунного ответа.

В модели вакцинотерапии (1)—(7) было принято допущение о том, что относительное уменьшение объема опухоли происходит только из-за гибели инфицированных вирусом опухолевых клеток $N_V(t)$. Число погибающих опухолевых клеток вычисляется как разность между максимальной и

минимальной численностью инфицированных клеток после каждого этапа гибели из уравнений:

$$\Delta N_{V}(t_{V}) = N_{V}(t_{1}^{V}) - N_{V}(t_{2}^{V}), \tag{9}$$

$$\Delta N_V(t_N) = N_V(t_1^N) - N_V(t_2^N), \tag{10}$$

где t_1^V , t_1^N и t_2^V , t_2^N — моменты начала и окончания иммунной реакции против вируса и против инфицированных опухолевых клеток соответственно.

Относительное уменьшение размера опухоли в моменты их гибели на каждом из двух этапов определяется из уравнений:

$$S_V(V_0, t_V) = \frac{\Delta N_V(t_V)}{N(t_V)},$$
 (11)

$$S_N(V_0, t_N) = \frac{\Delta N_V(t_N)}{N(t_N)},$$
 (12)

где $N(t_V)$ и $N(t_N)$ — численность опухолевых клеток в измеряемом объеме опухоли в эксперименте в моменты t_V и t_N .

Гибель опухолевых клеток вызывает задержку роста опухоли. Длительность задержки роста опухоли $\varepsilon_V(V_0,\ t_V)$ и $\varepsilon_N(V_0,\ t_N)$ определяется интервалом времени, в течение которого происходят гибель и последующее восстановление численности опухолевых клеток до исходных размеров в момент начала иммунного ответа. Значения длительности задержки роста опухоли $\varepsilon_V(V_0,\ t_V)$ и $\varepsilon_N(V_0,\ t_N)$ определялись из условия равенства размеров опухоли в момент начала иммунного ответа и через интервал времени, соответствующий задержке роста опухоли согласно уравнениям:

$$N(t_V) = N(t_V + \varepsilon_V(V_0, t_V)),$$
 (13)

$$N(t_N) = N(t_N + \varepsilon_N(V_0, t_N)).$$
 (14)

Согласно модели (8) кинетические кривые роста опухоли до и после каждого этапа гибели опухолевых клеток описываются уравнениями Гомпертца в виде (15) и (16), в которых учитывается сдвиг во времени на длительность задержки роста:

$$N(t - t_{V}) =$$

$$= RN_{0}^{V} \exp(\alpha_{N}(1 - \exp(-\beta_{N}(t_{V} - \varepsilon_{V}(V_{0}))))), (15)$$

$$N(t - t_{N}) =$$

$$= RN_{0}^{N} \exp(\alpha_{N}(1 - \exp(-\beta_{N}(t_{N} - \varepsilon_{N}(V_{0}))))), (16)$$

где $RN_0^V(V_0)$ и $RN_0^N(V_0)$ — численности выживших опухолевых клеток после первого и второго этапов



Значения параметров моделей

Урав нение	Параметр	Описание
(8)	$\alpha_N = 3,3613; \ \beta_N = 0,0332;$ $N_{\infty} = 23; \ N_0 = 0,76$	Параметры функции Гомперца, аппроксимирующей экспериментальные кривые роста популяции опухолевых клеток без введения вакцины (контроль)
(1)	$\begin{aligned} \tau_1 &= 1 \\ Z_{CV} &= 4,5 \\ Z_{CN} &= 10,5 \\ t_V &= \tau_1 + Z_{CV} \\ t_N &= \tau_1 + Z_{CN} \end{aligned}$	Момент первого введения вирусной вакцины Время запаздывания иммунного ответа против вируса Время запаздывания иммунного ответа против инфицированных опухолевых клеток Момент начала иммунного ответа против вируса Момент начала иммунного ответа против инфицированных опухолевых клеток
(2)	$\alpha_V = 0.1$ $\beta_V = 15$ $V_0 = 0.015$	Темп размножения вирусов Темп гибели вирусов при их взаимодействии с антителами Доза вирусной вакцины
(3)	$\alpha_A = 100$ $\beta_{AV} = 70$ $\beta_A = 5$ $Av^{\text{max}} = 1,05$	Темп образования антител из одной плазматической клетки Темп убыли антител из-за взаимодействия с вирусами Темп уменьшения численности антител из-за естественного разрушения Максимальное расчетное количество антител
(4)	$\alpha_C = 100$ $\beta_{CV} = 4.5$ $C_{VN} = 0.001$	Темп образования плазматических клеток Размерный коэффициент Исходная численность плазматических клеток
(5)	$\alpha_{AN} = 30$ $\beta_{AN} = 6,2$ $\beta_{NN} = 6,3$ $A_N^{\text{max}} = 4,64$	Темп образования антител из одной плазматической клетки Темп убыли антител из-за взаимодействия с опухолевыми клетками Темп уменьшения количества антител за счет естественного разрушения Максимальное расчетное количество антител
(6)	$\alpha_{CN} = 76,677$ $\beta_{CN} = 38$ $C_{NN} = 0,0001$	Темп образования плазматических клеток Размерный коэффициент Исходная численность плазматических клеток
(1)	$K_V = 0.25;$ $K_{AV} = 0.8; K_{AN} = 0.8$	Постоянные коэффициенты уравнения динамики численности клеток после однократного введения вакцины
(7)	$\alpha_p = 0.3;$ $K_p = 0.95; \beta_p = 1/t^*$ $t^* = 35 \text{ cyr}$	Параметры функции $P(t)$, описывающей динамику снижения доли быстро пролиферирующих клеток по мере увеличения размера опухоли Момент времени, при котором численность фракций быстро и медленно пролиферирующих клеток равны
(8)	$\varepsilon_V = 4.3 \text{ cyr}$ $\varepsilon_{CN} = 9.8 \text{ cyr}$ $t_1^V = 5.82; t_1^N = 12.32$ $t_2^V = 7.13; t_2^N = 14.288$ $N_V^V(t_1^V) = 1.31;$ $N_V^N(t_1^N) = 1.15$	Задержка роста опухолевых клеток в результате их гибели под действием вируса Задержка роста опухолевых клеток в результате их гибели под действием антител против инфицированных опухолевых клеток Моменты достижения максимальной численности инфицированных опухолевых клеток к началу иммунной реакции Моменты достижения минимальной численности инфицированных опухолевых клеток к окончанию иммунной реакции Максимальные значения численности инфицированных опухолевых клеток перед началом иммунной реакции на каждом из двух этапов их гибели



гибели, способных возобновить рост опухоли. Их значения определяются из уравнений [10]:

$$RN_0^V = N(t_V) - \Delta N_V^V(V_0, t_V),$$

$$RN_0^N = N(t_N) - \Delta N_V^N(V_0, t_N).$$

При введении вирусной вакцины инфицируется не вся популяция опухолевых клеток, которая измеряется в эксперименте N(t). Вирусы осаждаются преимущественно на фракцию быстро делящихся опухолевых клеток. Выжившие и не инфицированные опухолевые клетки RN_0^V и RN_0^N способны возобновить рост опухоли, который наблюдается в эксперименте.

Для оценки эффективности дозы вирусной вакцины, которая может уничтожить все клетки опухоли, в модель было введено пороговое значение минимальной численности опухолевых клеток N_0^{let} , которое способно дать начало процессу возобновления роста опухоли. Если траектория роста опухоли после введения вакцины опускается ниже порогового значения $RN_0^V < N_0^{let}$ и $RN_0^N < N_0^{let}$, это трактуется в модели как полное уничтожение опухолевых клеток.

Значения параметров модели вакцинотерапии и модели противоопухолевой терапии с разрывными траекториями приведены в таблице.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СТРАТЕГИЙ ВАКЦИНОТЕРАПИИ

Вычислительный эксперимент проводился в системе MatLab-Simulink, где был реализован комплекс программ, описывающих механизм гибели и процесс роста опухоли после введения вирусной вакцины. С помощью разработанного комплекса программ была оценена эффективность метода вакцинотерапии при введении вирусных вакцин в диапазоне доз от $V_0 = 0.01$ до $V_0 = 0.1$ и моментов их введения на интервале от 1 сут до $t^* = 35$ сут [9].

Эффективность метода оценивалась после каждого из двух этапов иммунного ответа по двум параметрам:

- численность образованных антител $A_V(V_0, \tau_1)$ и $A_N(V_0, \tau_1),$
- численность погибающих опухолевых клеток $\Delta N_V(V_0,\ t_V)$ и $\Delta N_V(V_0,\ t_N)$.

В результате вычислительного эксперимента были получены расчетные графики изменения числа антител на первом и втором этапе иммунного ответа (рис. 1)) [9].

Эти графики отражают два принципиально разных типа зависимости численность образуемых антител от дозы вирусной вакцины. Динамика образования антител против вируса $A_{\nu}(t)$ имеет линейный характер, возрастает пропорционально введенной дозе вируса и не зависит от размера опухоли в момент введения вакцины (см. рис. 1, a)).

Динамика образования антител против инфицированных опухолевых клеток $A_N(t)$ имеет нелинейный характер и зависит от размера опухоли в момент введения вакцины (см. рис. $1, \delta$)). Полученная нелинейная зависимость позволяет определить максимально эффективную дозу вируса

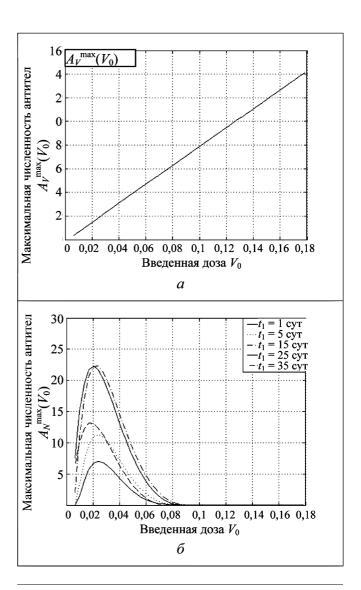


Рис. 1. Расчетные графики образования антител в зависимости от введенной дозы V_0 при разных моментах введения вакцины $\tau_1=1,\ 5,\ 15,\ 25,\ 35$ сут: $a-A_V(V_0)$ антитела против вируса (первый этап иммунного ответа); $\delta-A_N(V_0,\ \tau_1)$ антитела против инфицированных опухолевых клеток (второй этап иммунного ответа)



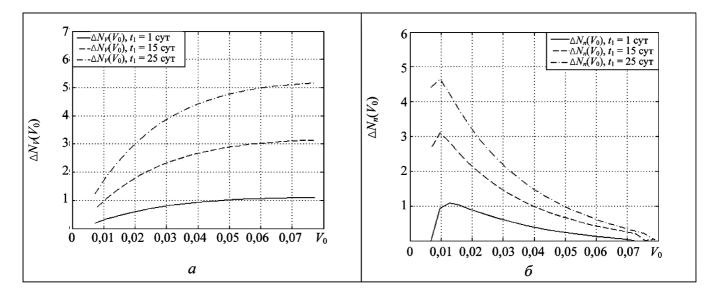


Рис. 2. Расчетный график числа погибающих инфицированных клеток в зависимости от дозы при введении вакцины на τ_1 = 1, 15, 25 сут: $a - \Delta N_V^V(V_0)$ (первый этап иммунного ответа); $\delta - \Delta N_V^N(V_0)$ (второй этап иммунного ответа)

 $V_0^{\rm max}=0,024,$ при введении которой образуется максимальное число антител против инфицированных опухолевых клеток.

При ведении незначительных доз меньше $V_0^{\rm max}$ после первого этапа иммунного ответа погибает незначительная часть опухолевых клеток, но образуется большое число инфицированных опухолевых клеток, которые способны вызывать иммунный ответ на втором этапе. При увеличении дозы свыше $V_0^{\rm max}$ растет число клеток, погибающих на первом этапе иммунного ответа. Это приводит к уменьшению образования инфицированных клеток. В результате снижается число образуемых антител $A_N(V_0, \tau_1)$ на втором этапе иммунного ответа.

При введении значительных доз вируса более $V_0=0.1$ гибнет практически вся популяция опухолевых клеток уже на первом этапе. Это приводит к быстрому и эффективному уничтожению опухоли, но при этом отсутствует второй этап иммунного ответа и не образуются антитела против инфицированных опухолевых клеток.

Как показывают результаты вычислительного эксперимента, образование антител против инфицированных опухолевых клеток $A_N(V_0, \tau_1)$ зависит не только от дозы, но и от момента введения τ_1 вирусной вакцины, а значит, от размера опухоли в момент введения. Динамика снижения доли быстро пролиферирующей фракции опухолевых клеток по мере увеличения размера опухоли описывается функцией P(t) (7).

На основании зависимостей $A_V(t)$ и $A_N(V_0, \tau_1)$ определялась численность погибающих опухолевых клеток на каждом из двух этапов иммунного ответа (рис. 2).

Динамика гибели опухолевых клеток на каждом этапе принципиально различается. Число погибших клеток на первом этапе $\Delta N_V^V(V_0,\,t_V)$ при увеличении дозы растет, но не может превышать размера опухоли в момент введения вакцины. При увеличении размера опухоли в момент введения вакцины растет и число погибающих клеток (см. рис. $2,\,a$). На втором этапе число погибающих клеток $\Delta N_V^N(V_0,\,t_N)$ при увеличении дозы вакцины снижается в результате уменьшения образования антител $A_N(V_0,\,\tau_1)$ (см. рис. $2,\,\delta$).

3. КИНЕТИЧЕСКИЕ ТРАЕКТОРИИ РОСТА ОПУХОЛИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВИРУСНОЙ ВАКЦИНЫ

Для прогнозирования динамики роста опухоли после введения различных доз вирусной вакцины в различные моменты введения авторы воспользовались математической моделью противоопухолевой терапии с разрывными траекториями согласно уравнениям (8)—(16) [5—10]. Объектом управления служит процесс изменения численности опухолевых клеток после введения вирусной вакцины, а управляющим параметром — доза вакцины при заданном размере опухоли в момент ее введения.

Оценка эффективности стратегии введения вирусных вакцин проводилась на основании дости-



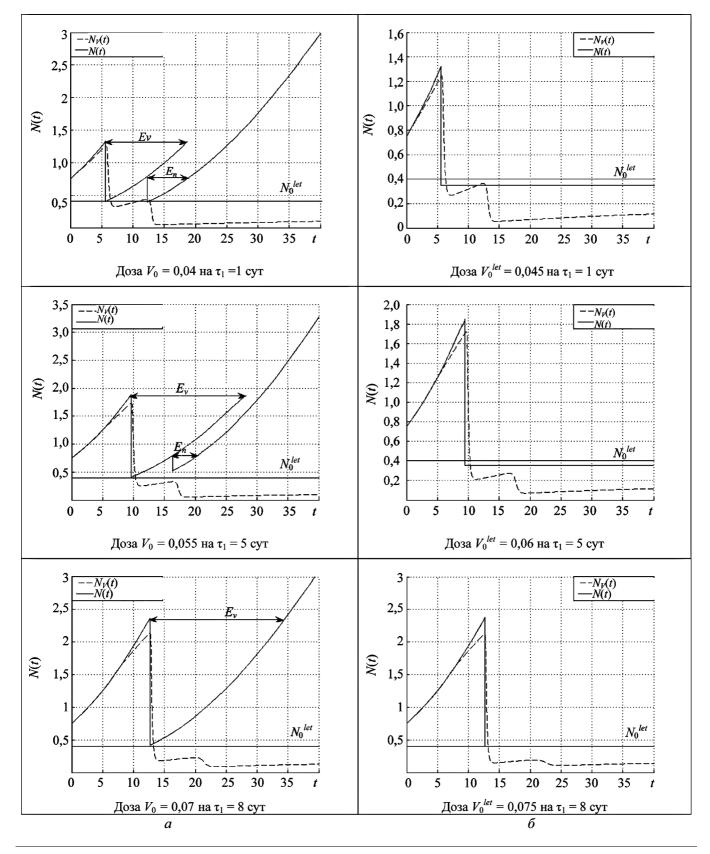


Рис. 3. Кинетические траектории роста опухоли при введении вирусной вакцины на τ_1 = 1, 5, 8 сут: a — при дозах $RN_0^V \geq N_0^{let}$; δ — при дозах $RN_0^V < N_0^{let}$



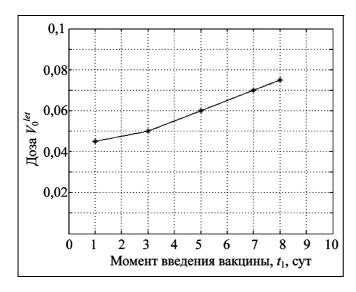


Рис. 4. Зависимость летальной дозы $V_0^{let}(au_1)$ от размера опухоли в момент ввеления вакцины

жения порогового значения N_0^{let} , которое определяет предел минимальной численности опухолевых клеток, способных дать начало процессу роста опухоли. Возобновление роста опухоли после каждого из двух этапов их гибели возможно при условии, что число выживших опухолевых клеток RN_0^V и RN_0^N выше порогового значения. Если число выживших опухолевых клеток ниже порогового значения, то возобновления роста опухоли не будет, что трактуется в модели как полное уничтожение опухолевых клеток. Длительность периода жизни условно принималась продолжительности жизни экспериментальных животных без опухоли.

По имеющимся экспериментальным данным [2—4] было принято, что значение $N_0^{let}=N_0/2=0.76/2=0.4$, где N_0 — начальная численность популяции опухолевых клеток.

Кинетические траектории роста опухоли, полученные в результате вычислительного эксперимента в системе MatLab-Simulink (рис. 3), позволили определить летальные дозы $V_0^{let}(\tau_1)$, при введении которых численность опухолевых клеток становится ниже порога, что трактуется в модели как полное уничтожение опухолевых клеток.

На основе этих траекторий была построена зависимость величины летальной дозы V_0^{let} от размера опухоли в момент введения вирусной вакцины (рис. 4).

Результаты исследования показали, что на данном виде опухоли полное уничтожение опухоле-

вых клеток при однократном введении вакцины возможно только для опухолей, продолжительность роста которых меньше 9 сут.

Для опухолей, продолжительность роста которых более 8 сут, достичь полного уничтожения опухолевых клеток при однократном введении вакцины в дозах исследуемого диапазона невозможно. Полученные результаты позволяют выделить две стратегии применения противоопухолевых вирусных вакцин.

Одна стратегия, при которой возможно снижение численности выживших клеток ниже порога N_0^{let} (см. рис. 3, δ) на первом этапе иммунного ответа, может трактоваться как полное уничтожение опухолевых клеток. Однако эта стратегия возможна только для ограниченного размера опухоли (см. рис. 4).

Другая стратегия, при которой возможно стабилизировать размер опухоли, зафиксированный в момент начала лечения, заключается в повторных введениях вирусной вакцины. Стратегия стабилизации возможна для опухолей, продолжительность роста которых не превышает 25 сут [9].

Исследование стратегии стабилизации роста опухоли путем повторных введений вирусной вакцины является задачей дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено математическое описание сложных процессов двухэтапной гибели опухолевых клеток, которые происходят в результате иммунного ответа организма на введение противоопухолевой вирусной вакцины. Математическое описание представляет собой систему нелинейных дифференциальных уравнений, которые реализованы в виде программного комплекса в системе MatLab-Simulink. В результате вычислительного эксперимента получена оценка эффективности однократных введений вирусной вакцины в широком диапазоне доз при заданных размерах опухоли в момент ее введения.

Анализ результатов вычислительного эксперимента показал, что возможны две стратегии введения противоопухолевых вирусных вакцин.

Одна из них позволяет добиться полного уничтожения опухолевых клеток при однократном введении вакцины. Получен график зависимости дозы вирусной вакцины от размера опухоли в момент введения вакцины. Показано, что полное уничтожение опухолевых клеток возможно только для опухолей небольших размеров, продолжительность роста которых не превышает 8 сут. Полученный результат свидетельствует о том, что ранняя диагностика рака и выявление опухолей на ранней



стадии их роста позволяет добиться уничтожения опухолевых клеток при введении доз вакцины, соответствующих их размерам.

Другая стратегия позволяет стабилизировать размер опухоли путем повторных введений вакцины. Опухолевые клетки гибнут на каждом из двух этапов иммунного ответа, что приводит к образованию антител против собственных опухолевых клеток. Присутствие таких антител в организме служит регулятором процесса стабилизации роста опухоли. Стратегия стабилизации роста опухоли позволяет избежать хирургического вмешательства и применять вакцинотерапию в качестве регулярной прививки от собственных опухолевых клеток.

Разработка новых методов лечения онкологических заболеваний непосредственно связана со стоимостью проведения научных экспериментальных исследований. Снижение их стоимости может осуществляться путем активного внедрения методов математического моделирования и проведения компьютерных вычислительных экспериментов, которые позволят сократить расходы на экспериментальных животных и препараты.

ЛИТЕРАТУРА

- Барышников А.Ю. Принципы и практика вакцинотерапии рака // Бюллетень СО РАМН / Москва. 2004. № 2 (112). С. 59—63.
- Громова А.Ю. Противоопухолевые свойства вакцинного штамма вируса венесуэльского энцефаломиелита и его онколизата: дис... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 114 с.
- Уразова Л.Н. Эффективность и механизмы противоопухолевого действия вирусных вакцин при экспериментальном онкогенезе: дис. ... д-ра биол. наук. — СПб., 2003. — 196 с.
- 4. Видяева И.Г. Вирусные вакцины и их онколизаты в терапии экспериментальных опухолей: дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2005. 134 с.
- Бабушкина Н.А. Оценка управляющих дозовых воздействий противоопухолевой вакцинотерапии с помощью математического моделирования // Проблемы управления. 2013. № 5. С. 60—65.
- 6. Бабушкина Н.А., Глумов В.М. Математическое моделирование механизмов противоопухолевого действия вирусных вакцин / Тр. XI междунар. науч. конф. «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» ФРЭМЭ 2014, Владимир Суздаль. Кн. 1. С. 153—158.
- 7. Бабушкина Н.А., Кузина Е.А. Компьютерные технологии на основе математического моделирования в системной экспериментальной онкологии // Тр. восьмой междунар. конф. «Управление развитием крупномасштабных систем» (MLSD'2015), Москва. С. 272—284.
- 8. Бабушкина Н.А., Глумов В.М., Кузина Е.А. Применение компьютерных технологий при экспериментальном изучении эффективности противоопухолевых вирусных вакцин // Тр. XII междунар. науч. конф. «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» (ФРЭМЭ 2016), Владимир Суздаль, 4—7 июля 2016 г. Кн. 1. С. 116—121.
- Бабушкина Н А., Глумов В.М., Кузина Е.А. Применение математического моделирования для оценки эффективности метода противоопухолевой терапии // Проблемы управления. 2017. № 3. С. 49—56.

- Babushkina N., Kuzina E. Analytical study of the antitumor viral vaccine introduction regimens based on mathematical modeling // Advances in Systems Science and Applications. 2018. Vol. 18, N 1. P. 59—84.
- Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. — М.: Наука, 1991. — 304 с.
- 12. *Романюха А.А.* Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 293 с.
- Skipper H.F. Kinetics of mammory tumor cell-growth and implications for therapy // Cancer. 1971. Vol. 28, N 6. P. 1479—1499.
- 14. *Бабушкина Н.А.* Управление процессом химиотерапии с использованием ферромагнитных наночастиц // Проблемы управления. 2011. № 3. С. 56—63.
- Болодурина И.П., Луговскова Ю.П. Оптимальное управление иммунологическими реакциями организма человека // Проблемы управления. 2009. № 5. С. 44—52.
- 16. *Русаков С.В.*, *Чирков М.В.* Математическая модель влияния иммунотерапии на динамику иммунного ответа // Проблемы управления. 2012. № 6. С. 45—50.
- 17. *Русаков С.В.*, *Чирков М.В.* Идентификация параметров и управление в математических моделях иммунного ответа // Российский журнал биомеханики. 2014. Т. 18, № 2. С. 259—269.
- Kogan Y., Halevi-Tobias K., Elishmeren M., et al. Reconsidering the Paradigm of Cancer Immunotherapy by Computationally Aided Real-time Personalization // Cancer Res. 2012. N 72. P. 2218—2227.
- Palladini, A., Nicoletti, G., Pappalardo, F., et al. In silico Modeling and In vivo Efficacy of Cancer-Preventive Vaccinations // Cancer Res. 2010. № 70. P. 7755—7763.
- 20. Локтев В.Б., Иванькина Т.Ю., Нетесов С.В., Чумаков П.М. Онколитические парвовирусы. Новые подходы к лечению раковых заболеваний // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. № 2. С. 42—47.
- 21. Лежнин Ю.Н., Кравченко Ю.Е., Фролова Е.И. и др. Онкотоксические белки в противораковой терапии: механизмы действия // Молекулярная биология. 2015. Т. 49, № 2. С. 264—278.
- Hristov G., Krômer M., Li J., N., et al. Through its non structural protein NS1, parvovirus H-1 induces apoptosis via accumulation of reactive oxygen species // Journal of virology. 2010. Vol. 84, N 12. P. 5909—5922.
- Rommelaere J., Geletneky K., Angelova A.L., et al. Oncolytic parvovirusesas cancer therapeutics // Cytokine & growth factor reviews. — 2010. — Vol. 21. — N 2. — P. 185—195.
- 24. Grekova S.P., Aprahamian M., Daeffler L., et al. Interferon γ improves the vaccination potential of oncolytic parvovirus H-1PV for the treatment of peritoneal carcinomatosis in pancreatic cancer // Cancer biology & therapy. 2011. Vol. 12, N 10. P. 888—895.
- 25. Angelova A.L., Aprahamian M., Balboni G., et al. Oncolytic rat parvovirus H-1PV, a candidate for the treatment of human lymphoma: In vitro and in vivo studies // Molecular Therapy. 2009. Vol. 17, N 7. P. 1164—1172.

Статья представлена к публикации членом редколлегии А.И. Михальским.

Бабушкина Нина Александровна — канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, ⊠ babushkina_na@mail.ru,

Кузина Екатерина Алексеевна — аспирант, инженер-программист, ⊠ kate_k93@mail.ru,

Лоос Артем Александрович — инженер-программист, \bowtie art23.a@yandex.ru,

Беляева Екатерина Владимировна — инженер-программист, ⊠ katya_969696@mail.ru,

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, г. Москва.

70