УДК 616-006:519.7

ОЦЕНКА УПРАВЛЯЮЩИХ ДОЗОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ВАКЦИНОТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Н.А. Бабушкина

Представлена математическая модель противоопухолевой вакцинотерапии с использованием вируса. Модель описывает двухэтапный механизм гибели опухолевых клеток, вызванный реакцией иммунной системы против вируса, и последующую их гибель в результате развития иммунной реакции против погибших инфицированных опухолевых клеток. Получена оценка параметров модели и выполнена проверка ее адекватности с учетом экспериментальных кинетических кривых роста. Предложен подход, позволяющий получить оценки управляющих дозовых воздействий на основе построенной модели.

Ключевые слова: математическая модель, опухолевые клетки, управляющее дозовое воздействие, иммунная реакция, вирус, вакцинотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к проблеме противоопухолевого действия вирусов связан с развитием исследований по иммунотерапии опухолей [1—6]. Проводимые исследования представляют значительный теоретический и практический интерес в связи с широкой распространенностью онкологических заболеваний. Начиная с средины XX в., усилия ученых были направлены на поиск вирусов, которые были бы неопасными для человека, но в то же время были эффективны в борьбе со злокачественными опухолями. Отбор и изучение различных вирусов был первым этапом на пути разработки иммунологических методов лечения рака. Одним из вирусов, обладающим высокой эффективностью по отношению к ряду экспериментальных опухолей, признан вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей (ВЭЛ), который был подробно изучен в ряде диссертационных работ [1—3]. Эффективность взаимодействия вируса ВЭЛ с опухолевыми клетками примерно в 1000 раз выше, чем с нормальными здоровыми тканями организма, что свидетельствует практически об отсутствии токсического влияния вируса на организм. Отсутствие токсических эффектов при иммунотерапии представляет собой значительное преимущество данного метода лечения по сравнению с химиотерапией.

Противоопухолевое действие таких вирусов заключается в том, что вирус может распознавать злокачественные клетки, адсорбируясь на их поверхности и проникая внутрь, что приводит к разрушению и последующей гибели опухолевой клетки. Было показано, что погибающие в результате заражения вирусом злокачественные клетки способны в свою очередь вызывать активацию иммунной системы организма для выработки антител, специфичных данной опухоли. Таким образом, при вакцинотерапии вирус выступает в роли специфического маркера опухолевых клеток, позволяя преодолевать невосприимчивость иммунной системы организма к своим опухолевым клеткам.

Применение метода вакцинотерапии в экспериментальных и клинических исследованиях требует оценки эффективности вводимых доз вируса. Отсутствие явно выраженной токсичности позво-

ляет значительно расширить диапазон применяемых доз. Это влечет за собой увеличение объема экспериментальных исследований и значительное удорожание исследовательских работ. Проведение компьютерных экспериментов с помощью математической модели вакцинотерапии позволяет выявить эффективные дозы вируса, рассчитать оптимальные режимы их введения для получения полной регрессии опухоли и тем самым сократить время проведения экспериментальных исследований и значительно снизить их стоимость.

Первый этап на этом пути состоит в разработке адекватной математической модели, описывающей механизм гибели опухолевых клеток под действием вируса. При построении математической модели были использованы результаты экспериментальных исследований, полученных в указанных диссертационных работах. В качестве вакцинного препарата был рассмотрен вирус ВЭЛ, обладающий высокой чувствительностью к экспериментальной опухоли мышей аденокарциноме Эрлиха. Оценка параметров модели, описывающей развитие иммунного ответа на введение вакцины вируса ВЭЛ, и проверка ее адекватности проводилась с использованием кинетических кривых роста экспериментальной опухоли Эрлиха.

1. МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ВИРУСНЫХ ВАКЦИН

Обобщая результаты исследований [1—3], можно сделать вывод о том, что первой причиной гибели опухолевых клеток является прямое проникновение вируса в опухолевую клетку при ее заражении. Гибель зараженных клеток под действием вируса происходит медленно, однако количество зараженных клеток способствует увеличению численности вируса благодаря его активному размножению в зараженных опухолевых клетках.

Введение в организм чужеродного вируса вызывает активацию иммунной системы организма, в результате образуются антитела, специфичные данному вирусу. Под действием образованных антител гибнут как вирусы, так и зараженные ими опухолевые клетки, что приводит к быстрому уменьшению численности обеих популяций.

Погибшие зараженные опухолевые клетки являются чужеродными для организма, что вызывает повторную активацию иммунной системы на их появление. В результате образуются антитела, специфичные опухолевым клеткам и вызывающие их гибель уже без участия вирусов. Таким образом, существует два последовательных этапа активации иммунной реакции организма на введение вирусной вакцины. Первый этап связан с появлением вируса, а второй этап связан с появлением погибших опухолевых клеток, зараженных этим вирусом.

Задача, поставленная в данной работе, состоит в разработке математической модели механизма действия введенного вируса на гибель опухолевых клеток.

Эффект от примененной дозы вируса определяется силой и длительностью иммунной реакции, как первичной, так и вторичной. Сила иммунной реакции определяется численностью образовавшихся антител, а длительность их пребывания в организме зависит от момента начала образования антител до их полного исчезновения из организма. Значения этих параметров должны быть количественно определены в модели и описаны соответствующими уравнениями. Тогда математическая модель рассматривается как объект управления численностью опухолевых клеток. Оптимальный подбор управляющих воздействий должен приводить к полному исчезновению опухолевых клеток или к длительному периоду задержки возобновления ее роста. В качестве управляющих воздействий рассматриваются доза вируса, число (кратность) воздействий и моменты повторных введений вируса.

2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ВАКЦИНОЙ ВИРУСА ВЭЛ

Процесс роста опухолевых клеток без лечения (контроль) описывается простым дифференциальным уравнением [7—10]:

$$dN(t)/dt = \lambda(t)N(t), \qquad (1)$$

где $N(t)$ — численность опухолевых клеток, t — время, $\lambda(t)$ — параметр, характеризующий скорость роста опухолевых клеток.

Функция $\lambda(t)$ определялась по экспериментальным кривым изменения объема аденокарциномы Эрлиха методом регрессионного анализа в системе MatLab (рис. 1). Отметим, что объем опухоли связан с численностью опухолевых клеток в данном объеме через параметр плотности опухоли, который является величиной постоянной.

Было определено, что экспериментальная кривая роста опухоли без лечения наиболее точно описывается функцией Гомпертца, которая является решением уравнения (1) при $\lambda(t) = \alpha_N\beta_N\exp(-\beta_N t)$, и имеет вид:

$$N(t) = N_\infty\exp(-\alpha_N\exp(-\beta_N t)) = \\ = N_0\exp(\alpha_N(1 - \beta_N\exp(-\beta_N t))),$$

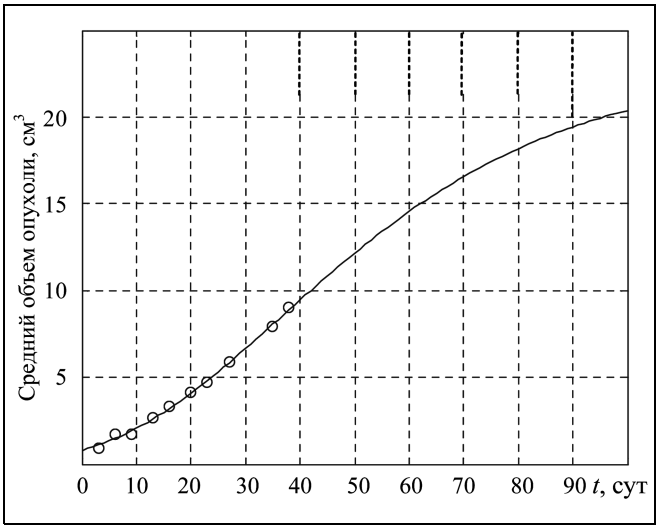

Рис. 1. Экспериментальные кривые роста аденокарциномы Эрлиха в контроле: ○ — экспериментальные данные в контроле; —— — расчетная кривая в контроле

где $N_\infty = N_0\exp(\alpha_N)$ — максимальный размер опухоли при $t \to \infty$, N_0 — начальное количество опухолевых клеток в момент $t = 0$.

Расчетные значения параметров функции Гомпертца, описывающей рост опухоли без лечения, равны $\alpha_N = 3{,}3613$, $\beta_N = 0{,}0332$, $N_\infty = 23$ и $N_0 = 0{,}79$ при минимальном значении суммы квадратов отклонений 0,21.

Анализ экспериментальных данных о росте опухоли после введения вирусной вакцины (см. далее нижнюю кривую на рис. 4) позволяет выделить два периода интенсивной гибели опухолевых клеток. Первый период продолжается с 6 по 8 сутки, а второй — с 13 по 16 сутки. Учитывая ранее сказанное о двух механизмах гибели опухолевых клеток, можно считать, что первый этап связан с реакцией иммунной системы на вирус и образованием антител, специфичных данному вирусу. А второй этап связан с появлением погибших опухолевых клеток, зараженных вирусом, и образованием антител, специфичных данным опухолевым клеткам.

Уравнение динамики гибели опухолевых клеток в результате действия вируса $V(t)$ и специфичных ему антител $A_V(t)$ можно записать в виде

$$dN(t)/dt = [\lambda(t) - K_{AV}A_V(t) - K_V V(t)]N(t), \quad (2)$$

где $\lambda(t) = \alpha_N\beta_N\exp(-\beta_N t)$ — скорость роста опухолевых клеток без лечения; $A_V(t)$ — численность антител, специфичных вирусу; $V(t)$ — численность вирусов; K_{AV} и K_V — размерные коэффициенты.

Согласно базовой математической модели инфекционного заболевания, разработанной под руководством Г.И. Марчука [11—14], иммунный ответ организма на введение вируса описывается следующими дифференциальными уравнениями.

- Уравнение изменения численности вирусов $V(t)$:

$$dV(t)/dt = \alpha_V V(t) - \beta_V A_V(t)V(t), \quad (3)$$

где α_V — скорость размножения вирусов, β_V — скорость гибели антител и вирусов при их взаимодействии, $V(t_1) = V_0(t)$ — начальная доза вируса ВЭЛ, $t_1 = 1$ сут — момент введения вирусной вакцины.

- Уравнение изменения численности плазматических клеток $C_V(t)$:

$$dC_V(t)/dt = \alpha_C V(t)A_V(t)\theta(t - Z_{CV}) - \\ - \beta_{CV}[C_V(t) - C_{VN}], \quad (4)$$

где α_C — скорость образования плазматических клеток, β_{CV} — размерный коэффициент, $\theta(t - Z_{CV})$ — функция Хевисайда, Z_{CV} — задержка во времени на образование клона плазматических клеток. Второй член в правой части этого уравнения описывает поддержание исходной численности плазматических клеток в организме C_{VN}.

- Уравнение изменения численности антител, специфичных данному вирусу $A_V(t)$:

$$dA_V(t)/dt = \alpha_A C_V(t)\theta(t - Z_{CV}) - \\ - \beta_V A_V(t)V(t) - \beta_A A_V(t), \quad (5)$$

где α_A — скорость образования антител из одной плазматической клетки, β_V — скорость убыли антител из-за взаимодействия с вирусами, β_A — скорость уменьшения количества антител из-за естественного разрушения.

- Уравнение динамики гибели опухолевых клеток $N(t)$ в результате действия антител, специфичных данной опухоли $A_N(t)$, а также еще оставшихся в организме антител, специфичных вирусу $A_V(t)$:

$$dN(t)/dt = [\lambda(t) - K_{AV}A_V(t) - K_{AN}A_N(t)]N(t), \quad (6)$$

где K_{AV} и K_{AN} — размерные коэффициенты.

- Уравнения изменения численности антител $A_N(t)$ и плазматических клеток $C_N(t)$, специфичных опухолевым клеткам [8, 10, 11]:

$$dA_N(t)/dt = \alpha_{AN}C_{AN}(t)\theta(t - Z_{CN}) - \\ - \beta_{AN}A_N(t)N(t) - \beta_{NN}A_N(t), \quad (7)$$

где α_{AN} — скорость образования антител из одной плазматической клетки, β_{AN} — скорость убыли антител из-за взаимодействия с опухолевыми клетками, β_{NN} — скорость уменьшения количества антител из-за естественного разрушения,

$$dC_{AN}(t)/dt = \alpha_{CN}N(t)A_N(t)\theta(t - Z_{CN}) - \\ - \beta_{CN}[C_{AN}(t) - C_{NN}], \quad (8)$$

где α_{CN} — скорость образования плазматических клеток, β_{CN} — размерный коэффициент, Z_{CN} — задержка во времени на образование клона плазматических клеток на погибшие опухолевые клетки, зараженные вирусом.

- Уравнение роста опухоли после окончания действия иммунной защиты и снижения численности антител $A_V(t)$ и $A_N(t)$ до незначительного уровня:

$$dN(t)/dt = \lambda(t - Z_N)N(t - Z_N), \quad (10)$$

где Z_N — момент возобновления роста опухоли оставшимися в живых опухолевыми клетками.

Таким образом, математическую модель, описывающую рост опухоли до и после введения вируса, в которой отражено действие двух механизмов гибели опухолевых клеток, можно записать в виде:

$$dN(t)/dt = \lambda(t)N(t)\theta(t_{V1} - t) + \\ + [\lambda(t) - K_{AV}A_V(t) - K_V V(t)]N(t)\theta(t - Z_{CV}) + \\ + [\lambda(t) - K_{AV}A_V(t) - K_{AN}A_N(t)]N(t)\theta(t - Z_{CN}) + \\ + \lambda(t - Z_N)N(t - Z_N)\theta(t - Z_N), \quad (11)$$

где t_{V1} — момент введения вирусной вакцины, Z_{CV} — момент начала иммунного ответа против вирусов, Z_{CV} — момент начала иммунного ответа против погибших опухолевых клеток, зараженных вирусом, Z_N — момент возобновления роста оставшихся в живых клеток опухоли.

3. ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Для адекватного описания экспериментальной кинетической кривой роста опухоли после введения вакцины вируса ВЭЛ применялся известный метод решения обратных задач динамики [15], согласно которому определялись параметры системы нелинейных уравнений модели (1)—(11). Для получения оценок значений параметров модели применялось компьютерное моделирование в системе MatLab с использованием приложения Simulink. Данный подход позволяет исследовать математическую модель при различных начальных условиях по координатам и задании различных параметров управляющих воздействий как по уровню, так и по времени начала воздействий.

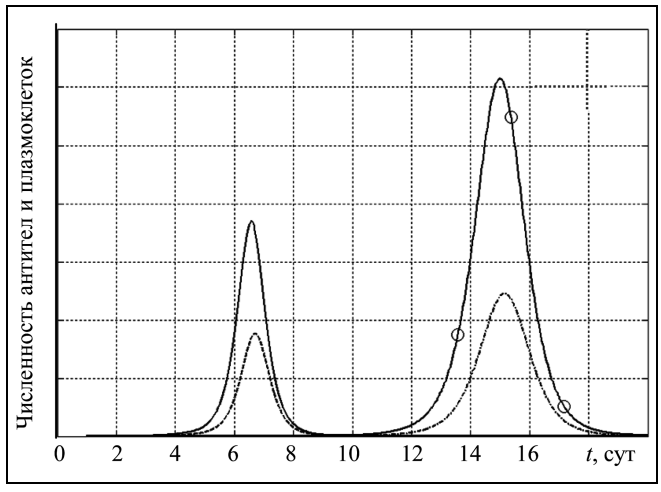

Рис. 2. Расчетные кривые динамики развития иммунной реакции: --- $A_V(t)$ и —— $C_V(t)$ — численности антител и плазматических клеток против вируса ВЭЛ; —·— $A_N(t)$ и —○— $C_{AN}(t)$ — численности антител и плазматических клеток после вторичного иммунного ответа

В качестве начального условия для оценки координаты $N(t)$ принималось расчетное значение функции Гомпертца при $N(0) = N_0 = 0{,}79$, полученное из решения уравнения (1) при $t = 0$, соответствующее началу эксперимента.

Начальное значение по координате $V(t)$ в момент введения вируса $t_{V1} = 1$ сут и характер изменения $V(t)$ определялись из уравнения (2). Согласно методу решения обратных задач динамики [7] уравнение (2) приводится к виду

$$V(t) = 1/K_V[\lambda(t) - K_{AV}A_V(0) - 1/N(t)dN(t)/dt], \quad (12)$$

где $A_V(0)$ — начальное значение численности антител против вируса в момент начала иммунной реакции на введение вируса t_{V1}, которое близко к нулю и сохраняет постоянное значение на периоде образования клона плазматических клеток Z_{CV}.

Метод решения обратных задач применялся также для оценки параметров в уравнениях (4), (5), (7) и (8), описывающих иммунную реакцию и которые приводятся к виду, аналогичному выражению (12).

На рис. 2 представлены расчетные кривые динамики параметров иммунной системы организма при значениях параметров модели $\alpha_V = 0{,}3$; $\beta_V = 4{,}5$; $\alpha_A = 5{,}8$; $\beta_V = 70{,}5$; $\beta_A = 10{,}2$; $\alpha_C = 655{,}5$;

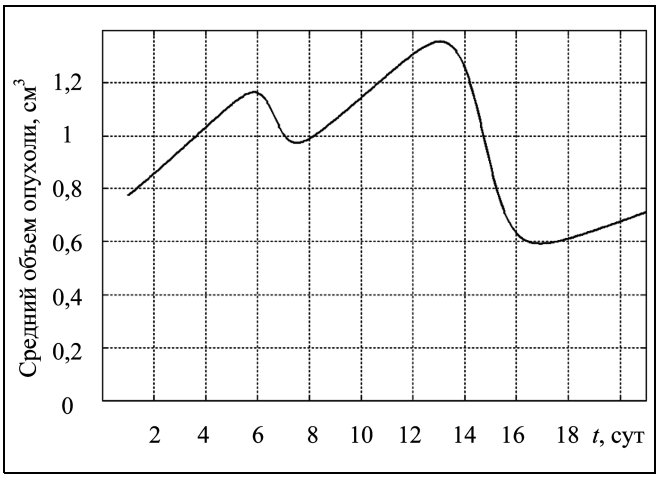

Рис. 3. Расчетные кривые динамики изменения объема опухоли после введения вирусной вакцины

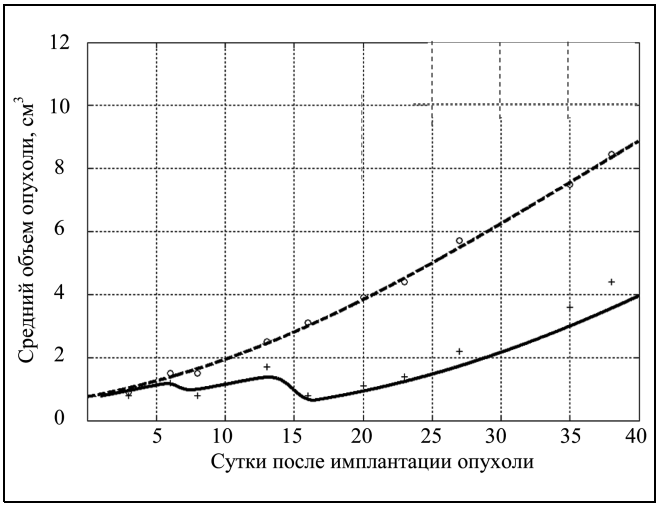

Рис. 4. Расчетные кривые, аппроксимирующие экспериментальные данные роста аденокарциномы Эрлиха: —— — в контроле; ----- после введения вирусной вакцины ВЭЛ; +, ○ — экспериментальные значения

$\beta_{CV} = 10{,}5$; $K_{AV} = 0{,}8$; $\alpha_{AN} = 5{,}7$; $\beta_{AN} = 9$; $\beta_{NN} = 5{,}2$; $\alpha_{CN} = 2{,}6$; $\beta_{CN} = 10$; $K_{AN} = 1$ и начальных условиях $V(0) = 0{,}015$; $A_V(0) = 0{,}002$; $C_V(0) = 0{,}001$; $A_N(0) = 0$; $C_N(0) = 0{,}35 \cdot 10^{-3}$.

В соответствии с расчетными данными динамики развития иммунной реакции на введение вируса была рассчитана динамика изменения численности опухолевых клеток в результате их гибели при взаимодействии с антителами, специфичными введенному вирусу $A_V(t)$ и опухолевым клеткам, зараженным данным вирусом $A_N(t)$ (рис. 3).

Рост опухоли $N(t)$ после окончания иммунной реакции и практического отсутствия антител $A_N(t)$ по модельным расчетам происходит со скоростью, определенной параметрами функции Гомпертца в контроле с задержкой во времени на $Z_N = 18$ сут согласно уравнению модели (10).

На рис. 4 приведены результаты аппроксимации экспериментальных данных роста опухоли без лечения и после введения вирусной вакцины расчетными кривыми согласно построенной математической модели (1)—(11). Как видно, расчетные кривые с достаточной степенью точности описывают экспериментальные данные, что свидетельствует об адекватности построенной математической модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Построенная математическая модель противоопухолевой вакцинотерапии представляет собой первую попытку описать механизм противоопухолевого действия вирусных вакцин на примере вируса ВЭЛ. Модель описывает двухэтапный механизм гибели опухолевых клеток, вызванный проникновением в нее вируса. Очевидно, что эффективность данного метода лечения злокачественных опухолей непосредственно зависит от способности иммунной системы быстро и в больших количествах образовывать антитела как против самих вирусов, так и против клеток опухоли. В практическом отсутствии токсичности заключается преимущество данного метода лечения по сравнению с химиотерапией. По результатам расчетов на модели можно сделать следующие выводы.

Построенная модель позволяет вычислять длительность задержки роста опухолевых клеток от момента введения вакцинного препарата до возобновления роста оставшихся в живых опухолевых клеток. Задержка роста опухоли служит критерием оценки эффективности применяемой дозы для любого метода противоопухолевой терапии и используется в данной математической модели иммунной терапии злокачественных опухолей.

Модель позволяет рассчитать максимально эффективную дозу вируса как при однократном введении, так и при многократных введениях вирусных вакцин, для которых можно достичь длительной и устойчивой регрессии опухоли. Расчет эффективных доз — первый и необходимый этап разработки оптимальных режимов управления лечением.

Построенная математическая модель, описывающая механизм гибели опухолевых клеток при вакцинотерапии, может рассматриваться как объ-

ект управления процессом лечения опухолевого заболевания путем введения управляющих дозовых воздействий, которыми могут быть дозы вируса, а также количество и частота его введений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Уразова Л.Н.* Эффективность и механизмы противоопухолевого действия вирусных вакцин при экспериментальном онкогенезе: дис. ... д-ра биол. наук. — СПб., 2003. — 196 с.
2. *Видяева И.Г.* Вирусные вакцины и их онколизаты в терапии экспериментальных опухолей: дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2005. — 134 с.
3. *Громова А.Ю.* Противоопухолевые свойства вакцинного штамма вируса венесуэльского энцефаломиелита и его онколизата: дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 1999. — 114 с.
4. *Lisette G. de Pillis, Ami E. Radunskaya, and Charles L. Wiseman.* A Validated Mathematical Model of Cell-Mediated Immune Response to Tumor Growth // Cancer Research. — 2005. — N 65. — P. 7950—7958.
5. *Palladini A., Nicoletti G., Pappalardo F.,* et al. In silico Modeling and In vivo Efficacy of Cancer-Preventive Vaccinations // Cancer Research. — 2010. — N 70. — P. 7755—7763.
6. *Kogan Yu., Halevi-Tobias K., Elishmereni M.,* et al. Reconsidering the Paradigm of Cancer Immunotherapy by Computationally Aided Real-time Personalization // Cancer Research. — 2012. — N 72. — P. 2218—2227.
7. *Бабушкина Н.А.* Использование математического моделирования для оптимизации режимов химиотерапии на экспериментальных опухолях // IV Междун. конф. SICPRO—05 «Идентификация систем и задачи управления» / ИПУ РАН. — М., 2005.
8. *Бабушкина Н.А., Островская Л.А., Рыкова В.А., Фомина М.М.* Моделирование эффективности действия противоопухолевых препаратов в сверхмалых дозах для оптимизации режимов их введения // Проблемы управления. — 2005. — № 4. — С. 47—54.
9. *Бабушкина Н.А., Островская Л.А., Рыкова В.А., Фомина М.М.* Моделирование развития экспериментальных опухолей для сравнительной оценки действия противоопухолевых препаратов в терапевтической и сверхмалых дозах // Системотехника. — 2007. — № 5. — С. 11—17.
10. *Бабушкина Н.А.* Управление процессом химиотерапии с использованием ферромагнитных наночастиц // Проблемы управления. — 2011. — № 3. — С. 56—63.
11. *Марчук Г.И.* Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. — М.: Наука, 1991. — 304 с.
12. *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Иммунология. — М.: Мир, 2000. — 592 с.
13. *Романюха А.А., Руднев С.Г.* Математическое моделирование иммунно-воспалительных процессов в легких. Поиск оптимальности / Ред. В.П. Дымников. — М.: ИВМ РАН, 2000. — С. 212—233.
14. *Романюха А.А.* Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. — 293 с.
15. *Крутько П.Д.* Обратные задачи в теории автоматического управления. Цикл лекций: Уч. пособие для вузов.— М.: Машиностроение, 2004. — 576 с.

Статья представлена к публикации членом редколлегии В.Н. Новосельцевым.

Бабушкина Нина Александровна — канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, г. Москва,
☎ (495) 334-93-71, ✉ BabushKiNa_Na@mail.ru.

XII Всероссийское совещание по проблемам управления

Москва, Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, 16—19 июня 2014 г.

XII Всероссийское совещание по проблемам управления, посвященное 75-летию Института проблем управления (ИПУ) имени В.А. Трапезникова РАН, организуется ИПУ РАН при поддержке РФФИ, Отделения энергетики, машиностроения, механики и процессов управления РАН, Российского национального комитета по автоматическому управлению, Академии навигации и управления движением, Научного совета РАН по комплексным проблемам управления и автоматизации, Совета по мехатронике и робототехнике РАН.

Основные направления работы Совещания

- Теория систем управления
- Управление подвижными объектами и навигация
- Интеллектуальные системы управления
- Управление в промышленности, транспортом и логистикой
- Управление системами междисциплинарной природы
- Средства измерения, вычислений и контроля в управлении
- Системный анализ и принятие решений в задачах управления
- Информационные технологии в управлении
- Проблемы образования в области управления: современное содержание и технологии обучения

Подробная информация о Совещании находится на сайте http://vspu2014.ipu.ru.
Срок окончательной подачи докладов через систему подачи докладов на сайте — **30 ноября 2013 г.**

Контакты: *Иван Николаевич Барабанов*, ученый секретарь Программного комитета,
☎(495) 335-23-53, ✉ivbar@ipu.ru.