

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ УПРАВЛЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ВАКЦИНОТЕРАПИЕЙ

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

Аннотация. Представлены результаты исследования различных стратегий применения механизма гибели опухолевых клеток в результате иммунного ответа организма на введение вирусной вакцины. Результаты получены путем проведения вычислительных экспериментов на программном комплексе в системе MatLab-Simulink. Анализ полученных результатов показал, что размер опухоли в момент начала лечения требует расчета соответствующей дозы для осуществления эффективной стратегии управления введением вирусных вакцин. В результате проведенного вычислительного эксперимента определены дозы вирусной вакцины и моменты ее введения, при однократном введении которых возможно достижение полного уничтожения опухолевых клеток. Однако полное излечение при однократном введении вирусной вакцины возможно только для опухолей небольших размеров. Показано, что стратегия сдерживания роста опухоли в размерах, зафиксированных в момент начала лечения, должна осуществляться путем периодических повторных введений вакцины. Дозы и интервалы между введениями рассчитываются в зависимости от размера опухоли в момент начала лечения. Стратегия подавления роста опухоли до полного уничтожения опухолевых клеток осуществляется путем сокращения длительности интервалов между последующими введениями вакцины. Доза, начальный интервал между введениями и длительность лечения также рассчитываются в зависимости от размера опухоли в момент начала лечения.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. [Loktev, V.B., Ivankina, T.Yu., Netesov, S.V., Chumakov, P.M. Oncolytic Parvoviruses. A new Approaches for Cancer Therapy // Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2012. – No. 67 (2). – P. 42–47. (In Russian)]
2. Лежнин Ю.Н., Кравченко Ю.Е., Фролова Е.И. Онкотоксические белки в противораковой терапии: Механизмы действия // Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49, № 2. – С. 264–278. [Lezhnin, Yu.N., Kravchenko, Yu.E., Frolova, E.I., Chumakov, P.M., Chumakov, S.P. Oncotoxic proteins in cancer therapy: Mechanisms of action // Molecular Biology. – 2015. – Vol. 49, No. 2. – P. 231–243. (In Russian)]
3. Барышников А.Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 3. – С. 127–130. [Baryshnikov, A.Yu. Vzaimootnoshenie opukholi i immunnoj sistemy organizma // Prakticheskaya onkologiya. – 2003. – Т. 4, No. 3. – S. 127–130. (In Russian)]
4. Гриневич Ю.А., Храновская Н.Н. Вакцины на основе антигенпрезентирующих дендритных клеток в иммунотерапии больных со злокачественными опухолями // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 365–370. [Grinevich, Yu.A., Khranovskaya, N.N. Vakciny na osnove antigenprezentiruyushchikh dendritnykh kletok v immunoterapii bol'nykh so zlokachestvennymi opukholyami // Onkologiya. – 2007. – Т. 9, No. 4. – S. 365–370. (In Russian)]
5. Kose, E., Moore, S., Ofodile, C., et al. Immuno-kinetics of Immunotherapy Dosing with DCS // Lellers in Biomathematics. – 2017. – Vol. 4, No. 1. – P. 39–58.
6. De Pillis, L., Gallegos, A., Radunskaya, A. A Model of Dendritic Cell Therapy for Melanoma // Molecular and Cellular Oncology. – 2013. – Vol. 3, No. 56. – P. 1–14.
7. Enderling, H., Chaplin, M.A.J. Mathematical Modeling of Tumor Growth and Treatment // Current Pharmaceutical Design. – 2014. – Vol. 20, No. 2. – P. 1–7.
8. Kim, R., Woods, T., Radunskaya, A. Mathematical Modeling of Tumor Immune Interactions: a Closer Look at the Role of a PD-L1 Inhibitor in Cancer Immunotherapy // Spora: a Journal of Biomathematics.

– 2018. – Vol. 4, No. 1. – P. 25–41.

9. *Kogan, Y., Halevi-Tobias, K., Elishmereni, et al.* Reconsidering the Paradigm of Cancer Immunotherapy by Computationally Aided Real-time Personalization // *Cancer Res.* – 2012. – No. 72. – P. 2218–2227.
10. *Уразова Л.Н.* Эффективность и механизмы противоопухолевого действия вирусных вакцин при экспериментальном онкогенезе. – Дисс. канд. биол. наук. – СПб., 2003. – 196 с. [*Urazova, L.N.* Jeffektivnost' i mehanizmy protivopuholevogo dejstvija virusnyh vakcin pri jeksperimental'nom onkogeneze. Thesis of Candidate of science (Biology). – St. Petersburg, 2003. – 196 s. (In Russian)]
11. *Видяева И.Г.* Вирусные вакцины и их онколизаты в терапии экспериментальных опухолей. – Дисс. канд. мед. наук. – Томск, 2005. – 134 с. [*Vidyayeva, I.G.* Virusnye vakciny i ih onkolizaty v terapii jeksperimental'nyh opuholej. Thesis of Candidate of Science (Medicine). – Tomsk, 2005. – 134 s. (In Russian)]
12. *Громова А.Ю.* Противоопухолевые свойства вакцинного штамма вируса венесуэльского энцефаломиелита и его онколизата. – Дисс. канд. биол. наук. – СПб., 1999. – 114 с. [*Gromova, A.Yu.* Protivoopuholevyye svojstva vakcinnogo shtamma virusa venesujel'skogo jencefalomielita i ego onkolizata. Thesis of Candidate of science (Biology). – St. Petersburg, 1999. – 114 s. (In Russian)]
13. *Бабушкина Н.А., Кузина Е.А., Лоос А.А., Беляева Е.В.* Результаты исследования режимов применения противоопухолевых вирусных вакцин на основе математического моделирования // *Проблемы управления.* – 2018. – № 4. – С. 61–70. [*Babushkina, N.A., Kuzina, E.A., Loos, A.A., Belyaeva, E.V.* Results of the antitumor viral vaccine introduction regimens study based on mathematical modeling // *Control Sciences.* – 2018. – No. 4. – P. 61–70. (In Russian)]
14. *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, No. 1. – P. 59–84.
15. *Бабушкина Н.А.* Оценка управляющих дозовых воздействий противоопухолевой вакцинотерапии с помощью математического моделирования // *Проблемы управления.* – 2013. – № 5. – С. 60–65. [*Babushkina, N.A.* Assessment of Controlling Dosage Treatment Using the Virus-derived Vaccine through the Mathematical Model // *Control Sciences.* – 2013. – No. 5. – P. 60–65. (In Russian)]
16. *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: ВГУ, 2014. – Кн. 1. – С. 153–158. [*Babushkina, N.A., Glumov, V.M.* Matematicheskoe modelirovanie mehanizmov protivopuholevogo dejstvija virusnyh vakcin // *Proceedings of the IX Int. Conf. «Physics and Radioelectronics in Medicine and Ecology» PHREME–2014.* – Vladimir: VGU, 2014. – Vol. 1. – P. 153–158. (In Russian)]
17. *Бабушкина Н.А., Кузина Е.А.* Компьютерные технологии на основе математического моделирования в системной экспериментальной онкологии // Тр. восьмой международной конференции «Управление развитием крупномасштабных систем» (MLSD'2015), Москва. – С. 272–284. [*Babushkina, N.A., Kuzina, E.A.* Komp'yuternye tehnologii na osnove matematicheskogo modelirovanija v sistemnoj jeksperimental'noj onkologii // *Proceedings of the VIII Int. Conf. «Management of Large-Scale System Development» (MLSD'2015), Moscow.* – P. 272–284. (In Russian)]
18. *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. – Кн. 1. – С. 116–121. [*Babushkina, N.A., Glumov, V.M., Kuzina, E.A.* Primenenie komp'yuternyh tehnologij pri jeksperimental'nom izuchenii jeffektivnosti protivopuholevyh virusnyh vakcin // *Proceedings of the XII Int. Conf. «Physics and Radioelectronics in Medicine and Ecology» PHREME'2016.* – Vladimir: VGU, 2016. – Vol. 1. – P. 116–121. (In Russian)]
19. *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.A., Glumov, V.M., Kuzina, E.A.* Using Mathematical Modeling to Assess the Effectiveness of Anti-tumor Vaccine Therapy // *Control Sciences.* – 2017. – No. 3. – P. 49–56. (In Russian)]
20. *Бабушкина Н.А., Кузина Е.А., Лоос А.А., Беляева Е.В.* Оценка эффективных стратегий применения противоопухолевой вакцинотерапии на основе математического моделирования // *Математическая биология и биоинформатика.* – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 34–54. DOI:

- 10.17537/2019.14.34. [Babushkina, N.A., Kuzina, E.A., Loos, A.A., Belyaeva, E.V. Otsenka effektivnykh strategiy primeneniya protivopukholevoy vaksinoterapii na osnove matematicheskogo modelirovaniya // Matematicheskaya biologiya i bioinformatika. – 2019. – Vol. 14, No. 1. – P. 34–54. DOI: 10.17537/2019.14.34. (In Russian)]
21. Skipper, H.F. Kinetics of Mammary Tumor Cell-growth and Implications for Therapy // Cancer. – 1971. – Vol. 28, No. 6. – P. 1479–1499.
22. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. – М.: Наука, 1991. – 304 с. [Marchuk, G.I. Matematicheskie modeli v immunologii. Vychislitel'nye metody i jeksperimenty. – Moscow: Nauka, 1991. – 304 p. (In Russian)]
23. Романюха А.А. Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 293 с. [Romanyukha, A.A. Matematicheskie modeli v immunologii i jepidemiologii infekcionnyh zabolevanij. – Moscow: BINOM. Laboratorija znaniy, 2011. – 293 s. (In Russian)]

Поступила 10.10.2018, после доработки 22.01.2019.
Принята к публикации 11.02.2019.

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

Бабушкина Нина Александровна – канд. биол. наук, ✉ babushkina_na@mail.ru,

Кузина Екатерина Алексеевна – аспирант, ✉ kate_k93@mail.ru,

Лоос Артём Александрович – инженер-программист, ✉ art23.a@yandex.ru,

Беляева Екатерина Владимировна – инженер-программист, ✉ katya_969696@mail.ru,

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

MATHEMATICAL MODELING OF ANTITUMOR VACCINE THERAPY CONTROL

N.A. Babushkina[#], E.A. Kuzina, A.A. Loos, E.V. Belyaeva

V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

[#]✉ babushkina_na@mail.ru

Abstract. The results are presented of exploring the different strategies of applying the antitumor viral vaccines using the mathematical modeling. The model describes the two stages of the tumor cells' death as a result of immune response to the introduction of the viral vaccine. The results are obtained by performing the computing experiment using in the MatLab-Simulink system complex. The analysis of the results obtained has shown that the tumor size at the beginning of the treatment requires the calculation of the appropriate dosage to perform the effective strategy of vaccine introduction control. As the result of the computing experiment, the doses of the viral vaccine and the moments of its introduction are determined that provide the complete elimination of the tumor cells with the single injection. However, the complete recovery with the single introduction of the viral vaccine is possible only for the small-sized tumors. It is shown that the strategy of restraining the tumor in its pre-treatment size is to be implemented by periodic re-introduction of the vaccine. The doses and the intervals between the introductions are calculated based on the tumor size at the beginning of the treatment. The strategy of suppressing the tumor growth until complete elimination of the tumor cells is performed by reducing the time intervals between recurrent vaccine introductions. The dosage, the initial interval between injections, and the duration of the treatment are also calculated depending on the tumor size at the beginning of the treatment.

Keywords: mathematical model, tumor cells, antibodies, vaccine introduction moment, vaccine effectiveness, immune response, virus, vaccine therapy.