

УДК 004.94 + 519.622.2

Чернова Виктория Владимировна

Амурский государственный университет

г. Благовещенск, Россия

E-mail: victoriach@list.ru

Веселова Елена Михайловна

Амурский государственный университет

г. Благовещенск, Россия

E-mail: veselova.em@amursu.ru

Chernova Victoria Vladimirovna

Amur State University

Blagoveshensk, Russia

E-mail: victoriach@list.ru

Veselova Elena Mikhailovna

Amur State University

Blagoveshensk, Russia

E-mail: veselova.em@amursu.ru

МОДЕЛИРОВАНИЕ КРАТКОСРОЧНОЙ ДИНАМИКИ РАКОВЫХ КЛЕТОК В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВИРИОНАМИ

SIMULATION OF THE SHORT-TERM DYNAMICS OF CANCER CELLS UNDER VIRION EXPOSURE

Аннотация. В работе рассмотрена математическая модель для описания краткосрочной динамики изменения количества инфицированных клеток опухоли с течением времени в условиях воздействия онколитическими вирусами. Представлены результаты программной реализации модели в ППП Matlab.

Abstract. The paper considers a mathematical model for describing the short-term dynamics of changes in the number of infected tumor cells over time under the conditions of exposure to oncolytic viruses. The results of the software implementation of the model in Matlab are presented.

Ключевые слова: система обыкновенных дифференциальных уравнений, инфицированные клетки, онколитические вирусы, вычислительный эксперимент, метод Рунге-Кутты, Matlab.

Key words: system of ordinary differential equations, infected cells, oncolytic viruses, computational experiment, Runge-Kutta method.

DOI: 10.22250/20730268_2023_101_40

Введение

На сегодняшний день посредством численного моделирования решается большое количество различных прикладных задач биологии, в том числе и прогнозирование лечения раковой опухоли. Но

многие виды рака невосприимчивы к традиционным методам лечения, требуется разработка новых подходов, среди которых инновационным и перспективным считается метод онколитической виротерапии.

Онколитическая виротерапия – это инновационная терапевтическая стратегия для разрушения опухолей. Онколитические вирусы – вирусы, избирательно инфицирующие и размножающиеся в опухолевых клетках, но не затрагивающие нормальные клетки. Эта идея первоначально была опробована в середине прошлого века, а в последние 20 лет она приобрела новый интерес благодаря технологическим достижениям в вирусологии. Список онколитических вирусов до сих пор пополняется, однако эффективность виротерапии еще недостаточно хорошо изучена, поэтому задача является актуальной.

В настоящее время существует много работ авторов, в которых представлен всесторонний обзор последних достижений в области онколитической виротерапии раковых опухолей различного вида, а также опыт сочетания виротерапии и стандартных методов лечения [1 – 3].

В последние десятилетия проводят обширные математические исследования с использованием экспериментальных данных, прежде чем переходить к доклиническим и клиническим испытаниям. Используя математические подходы, можно ограничить количество комбинаций виротерапии и других методов лечения рака, которые должны быть проверены клинически.

В работе рассмотрена модель, формализованная в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений, для исследования временной динамики клеток опухоли под действием онколитических вирусов.

Цель работы заключается в программной реализации математической модели роста раковой опухоли в условиях лечения онколитическими вирусами.

Постановка задачи

Рассмотрим постановку задачи моделирования роста однородной твердой опухоли, которая основана на обобщенном логистическом уравнении [4], с учетом воздействия на опухоль, подавляющего ее рост:

$$\frac{dm}{dt} = km \left[1 - \left(\frac{m}{Q} \right)^\beta \right] - mp(t), \quad m(t_0) = m_0,$$

где $m(t)$ – количество клеток опухоли в момент времени t ; m_0 – количество клеток опухоли в начальный момент времени t_0 ; k, Q, β – положительные параметры; k – постоянная, характеризующая сопротивляемость организма к росту числа онкологических клеток; Q – предельное число раковых клеток опухоли; $p(t)$ – функция терапии, определенная следующим образом:

$$p(t) = \begin{cases} u_i, & d(i-1) \leq t < \tau + d(i-1) \\ 0, & \tau + d(i-1) \leq t < di \end{cases},$$

где $p(t)$ – количество препарата в i -м дне лечения; τ – количество дней введения препарата; d – период одного курса лечения; $i = 1, 2, \dots, n$ (n – количество курсов лечения).

Реализация модели в ППП Matlab

Модель формализована в виде обыкновенного дифференциального уравнения первого порядка, для решения которого использованы функциональные возможности ППП Matlab. С целью прове-

дения вычислительных экспериментов были иницированы параметры модели в безразмерных единицах: $m(0) = 6$, $t \in [0; 40]$, $k = 0.1$, $Q = 20$, $\beta = 10$.

На рис. 1 (а) показан рост раковых клеток без учета терапии. На рисунке видно, что число раковых клеток достигает плато.

На рис. 1 (б) изображен рост раковых клеток, без учета сопротивляемости организма, т.е. при $k = 0$. На рисунке видно, что число аномальных клеток растет без остановок. К 25 дню число онкологических клеток увеличивается медленнее, чем после 25 дня.

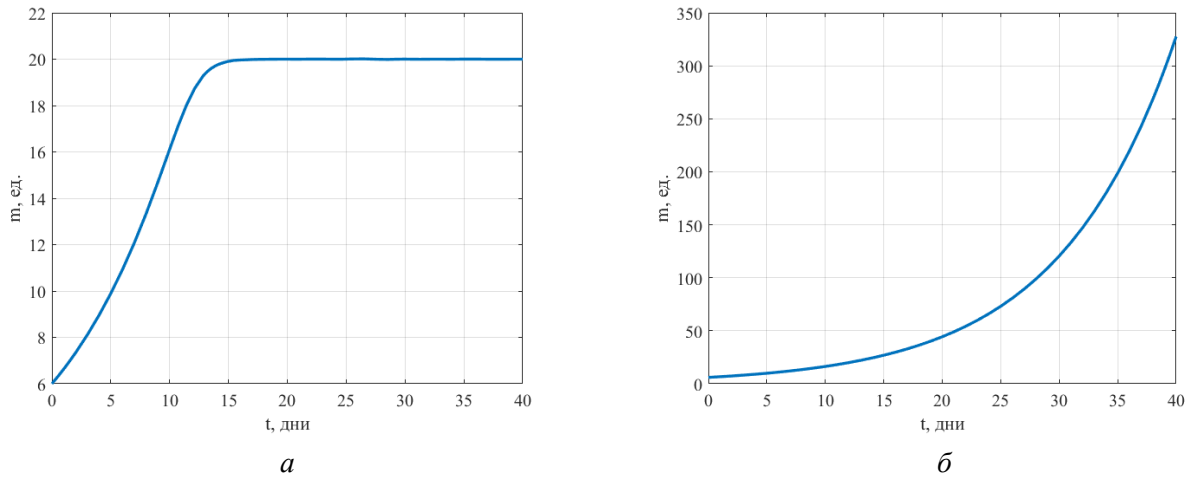


Рис. 1. Рост однородной твердой опухоли: при сопротивляемости организма $k = 0.1$ – а, при отсутствии сопротивляемости организма $k = 0$ – б.

На рис. 2 представлен рост раковых клеток с учетом терапии, которая вводится в некоторые временные промежутки.

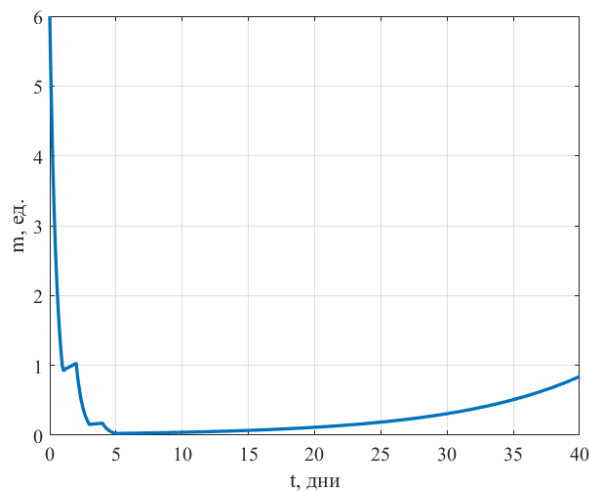


Рис. 2. Рост раковых клеток с учетом терапии.

При проведении вычислительного эксперимента полагаем, что терапия проводилась в 1, 3, 5-й день. На графике видно, что количество аномальных клеток резко сократилось, но не достигло нулевого значения. С 15-го дня количество раковых клеток начинает расти, т.е. организм переходит в стадию регрессии.

Основной характеристикой модели является количество клеток опухоли. Но в модели не учтены структура, вид и размер опухоли, что значительно уменьшает область ее применения.

Постановка задачи моделирования в условиях воздействия вирусами

Рассмотрена математическая модель, предложенная группой исследователей [5, 6] для решения прикладной задачи лечения онкологии при помощи онколитической виротерапии. Модель формализована в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = rU - \beta \frac{UV}{N} - c_k I \frac{UT}{N} \\ \frac{dI}{dt} = \beta \frac{UV}{N} - \delta_I I - c_k I \frac{IT}{N} \\ \frac{dV}{dt} = u + \alpha \delta_I I - \delta_V V \\ \frac{dT}{dt} = c_T I + pA - \delta_T T \\ \frac{dA}{dt} = c_A I - \delta_A A \end{cases}$$

где U – количество неинфицированных опухолевых клеток (ед.); I – количество инфицированных опухолевых клеток (ед.); V – количество вирионов (ед.); T – количество Т-клеток в месте опухоли (ед.); A – количество APC в месте опухоли (ед.); $N = U + I + T + A$; $r, p, \alpha, \beta, c_k, c_T, c_A, \delta_I, \delta_V, \delta_T, \delta_A$ – положительные параметры; u – количество новых вирионов, вводимых в определенный день лечения.

Результаты вычислительных экспериментов

Для реализации модели в ППП Matlab методом Рунге – Кутты четвертого порядка иницированы параметры модели [5, 6], представленные в таблице.

Параметры для реализации модели в размерных величинах

Обозначение	Значение	Единица измерения
r	0.31	день ⁻¹
p	1	день ⁻¹
α	3500	
β	$8.9 \cdot 10^{-4}$	день ⁻¹
c_k	$8.5 \cdot 10^{-7}$	ед. ⁻¹ день ⁻¹
c_T	1.28	день ⁻¹
c_A	0.22	день ⁻¹
δ_I	1	день ⁻¹
δ_V	2.3	день ⁻¹
δ_T	0.35	день ⁻¹
δ_A	0.35	день ⁻¹

Начальные условия: $U(0) = 2 \cdot 10^6$ ед., $I(0) = 8 \cdot 10^6$ ед., $V(0) = 0$ ед., $T(0) = 0$ ед., $A(0) = 0$ ед., $t \in [0; 25]$ дней. Онколитические вирусы вводят в дозах $u = 5 \cdot 10^6$ ед. на первый, третий и пятый день от начала лечения.

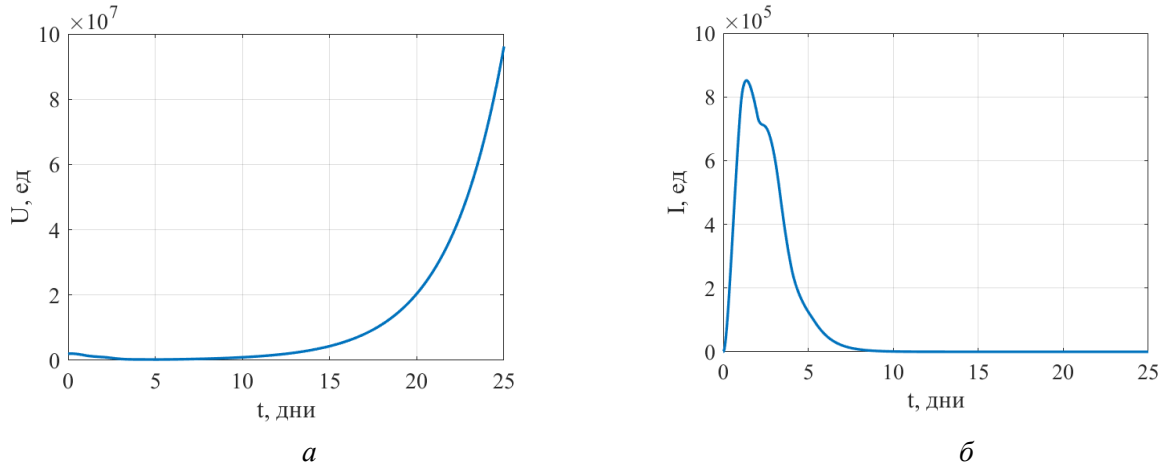


Рис. 3. Изменение клеток: неинфицированных – а, инфицированных – б.

Анализируя результаты вычислительного эксперимента, приведенного на рис. 3, можно заключить, что во время лечения онколитическими вирусами большое количество неинфицированных клеток умирает, но на 20-й день лечения их количество увеличивается, что нельзя сказать про инфицированные клетки.

На рис. 4 представлена динамика изменения вирионов. Количество вирионов в первые пять дней от начала виротерапии начинает активно увеличиваться, но после окончания ввода вирусов их количество уменьшается.

На рис. 5 и 6 представлено изменение с течением времени количества Т-клеток и APC.

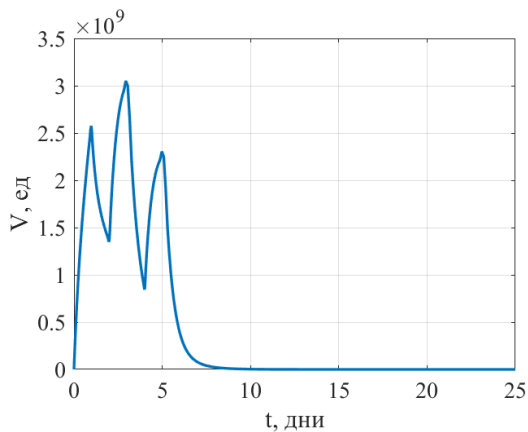


Рис.4. Изменение вирионов.

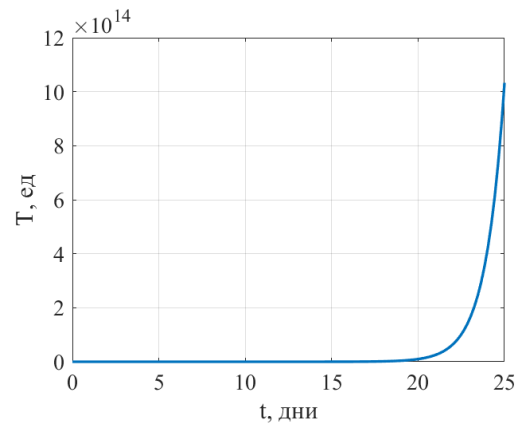


Рис. 5. Изменение Т-клеток в опухоли.

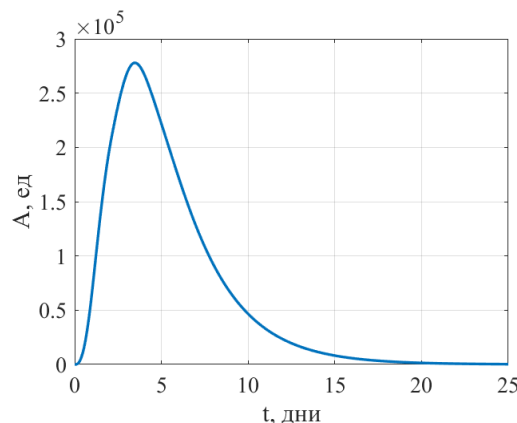


Рис. 6. Изменение количества APC в месте опухоли.

Из эксперимента видно, что Т-клетки, которые отвечают за ответную реакцию организма на появление инфицированных клеток, после начала лечения начинают увеличиваться в количестве, помогая организму оказывать сопротивление.

Изменяя интервал между дозами введения онколитических вирусов и количество единиц вводимых вирионов, можно наблюдать динамику изменения инфицированных и неинфицированных клеток.

Заключение

Проведено численное исследование математической модели краткосрочной динамики раковых клеток в условиях воздействия вирионов. Варьируя начальные параметры модели, можно оценить изменение количества инфицированных и неинфицированных клеток при введении онколитических вирусов. Результаты вычислительных экспериментов позволяют сделать вывод, что при введении более близких друг к другу доз вирионов количество инфицированных клеток уменьшается до минимальных значений.

Дальнейшая работа предполагает проведение численного исследования разных схем введения онколитических вирусов.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект № 122082400001-8.

-
1. England, Ch.E., Heidbuechel, J.P.W., Araujo, R.O., Jenner, A.L. Improving immunovirotherapies: the intersection of mathematical modeling and experiments // *ImmunoInformatics*. – 2022. – V.6 – P. 100011. – DOI: 10.1016/j.immuno.2022.100011
 2. Otero, J.G., Alcamí, A.A., Belmonte-Beitia, J. Dynamics and analysis of a mathematical model of neuroblastoma treated with Celyvir // *Applied Mathematical Modelling*. – 2022. – V. 110 – P. 131-148. – DOI: 10.1016/j.apm.2022.05.038
 3. Zhang, Li, Zhang, Feiyue, Li, Gaofeng, Liang Haifeng. Lung cancer and oncolytic virotherapy – enemy’s enemy // *Translational Oncology*. – 2023. – V. 27 – P. 101563. – DOI: 10.1016/j.tranon.2022.101563
 4. Братусь, А.С. Динамические системы и модели биологии / А.С. Братусь, А.С. Новожилов, А. П. Платонов. – М.: Изд-во Физматлит, 2011. – 400 с. – ISBN: 978-5-9221-1192-8.
 5. Kim, P.S., Crivelli, J.J., Choi, I., et al. Quantitative impact of immunomodulation versus oncolysis with cytokine-expressing virus therapeutics // *Mathematical Biosciences and Engineering*. 2015. – V. 12 – P. 841-858. – DOI:10.3934/mbe.2015.12.841
 6. Abernathy, Z., Abernathy, K., Stevens, J. A mathematical model for tumor growth and treatment using virotherapy // *AIMS Mathematics*. – 2020. – V. 5(5). – P. 4136–4150. – DOI: 10.3934/math.2020265.