

УДК 616-006:519.7

# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРАТЕГИЙ УПРАВЛЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ВАКЦИНОТЕРАПИЕЙ

**Н.А. Бабушкина**

*Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН*  
Россия, 117997, Москва, Профсоюзная ул., 65  
E-mail: [nb\\_38540@ipu.ru](mailto:nb_38540@ipu.ru)

**Е.А. Кузина**

*Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН*  
Россия, 117997, Москва, Профсоюзная ул., 65  
E-mail: [nb\\_38540@ipu.ru](mailto:nb_38540@ipu.ru)

**А.А. Лоос**

*Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН*  
Россия, 117997, Москва, Профсоюзная ул., 65  
E-mail: [nb\\_38540@ipu.ru](mailto:nb_38540@ipu.ru)

**Е.В. Беляева**

*Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН*  
Россия, 117997, Москва, Профсоюзная ул., 65  
E-mail: [nb\\_38540@ipu.ru](mailto:nb_38540@ipu.ru)

**Ключевые слова:** математическое моделирование, опухолевые клетки, вакциноterapia, иммунотерапия, стратегии введения вирусных вакцин.

**Аннотация:** В работе представлены результаты поиска эффективных стратегий введения противоопухолевых вирусных вакцин, полученных в результате вычислительного эксперимента на математических моделях. Выявлены стратегии введения вакцин позволяющие стабилизировать размер опухоли, зафиксированный в момент начала лечения, и стратегии позволяющие уничтожить опухолевые клетки при ограниченном размере опухоли в момент начала лечения. Построены графики, которые позволяют определять дозу вакцины и длительность интервалов между введениями в зависимости от размера опухоли в момент начала лечения.

## 1. Введение

Для решения проблемы успешного лечения онкологических заболеваний в настоящее время активно разрабатываются различные методы иммунотерапии, которые имеют большие перспективы для окончательной победы над этим заболеванием. Общепринятыми методами борьбы с раком являются хирургия, химиотерапия и лучевая терапия. Однако эти методы направлены на ликвидацию опухолевых клеток, а не для предотвращения ее роста. Основной целью методов иммунотерапии является опти-

мальная активация противоопухолевого иммунитета собственного организма, в котором развивается процесс роста опухоли.

Все методы иммунотерапии решают одну и ту же задачу - побороть невосприимчивость иммунной системы организма к собственным опухолевым клеткам.

Преимуществом метода иммунотерапии является отсутствие токсических эффектов, связанных с поражением здоровых тканей организма, возникающих при химиотерапии и лучевой терапии. Это исключает необходимость дополнительного лечения для ликвидации токсических поражений, что делает этот метод иммунотерапии более безопасным и экономически более эффективным по сравнению с другими подходами к лечению онкологических заболеваний.

Применение противоопухолевых вирусных вакцин является одним из методов иммунотерапии. Роль противоопухолевых вирусов заключается в поиске опухолевых клеток, которые обладают высокой скоростью пролиферации по сравнению с нормальными здоровыми клетками тканей различных органов.

Вирусы абсорбируются на поверхности опухолевой клетки, внедряются внутрь и начинают там размножаться. В результате опухолевая клетка погибает, а количество вирусов увеличивается. В ответ на появление в организме вирусов иммунная система образует специфичные антитела, которые их уничтожают. Осаждаясь на опухолевой клетке, вирус оставляет на ее поверхности новые белковые образования, которые являются своеобразными «метками». Это позволяет иммунной системе воспринимать инфицированные вирусом опухолевые клетки как чужеродные для организма. В результате иммунная система начинает образовывать антитела для борьбы с ними.

Первый этап иммунного ответа связан с образованием антител против вируса (гуморальный иммунный ответ – образование В-лимфоцитов),

Второй этап иммунного ответа связан с образованием антител против инфицированных опухолевых клеток (клеточный иммунный ответ – образование Т-лимфоцитов киллеров).

Таким образом, два этапа гибели опухолевых клеток связаны с действием двух типов антител, которые образуются иммунной системой организма.

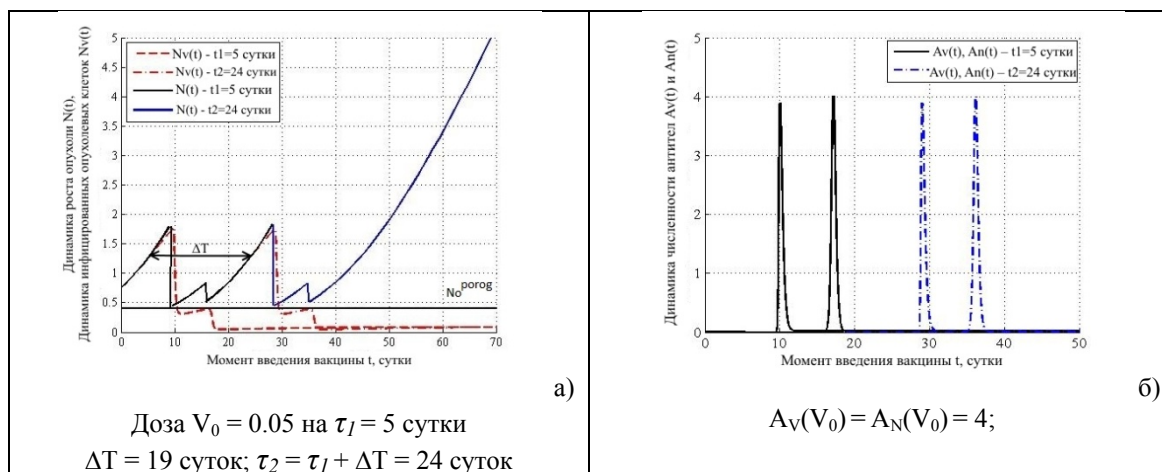
В работе были поставлены и решены следующие задачи:

- 1) Моделирование механизма двухэтапной гибели опухолевых клеток при введении вирусной вакцины.
- 2) Моделирование динамики иммунного ответа организма на введение вирусной вакцины для оценки эффективности различных доз.
- 3) Поиск эффективных стратегий многократного введения вирусных вакцин путем вычислительных экспериментов на модели вакцинотерапии.

Для решения этих задач был разработан программный комплекс в системе MatLab – Simulink и проведен вычислительный эксперимент, который позволил исследовать эффективность различных стратегий введения вирусных вакцин в зависимости от дозы и размера опухоли в момент ее введения.

## **2. Стратегия стабилизации размера опухоли на уровне, зафиксированном в момент начала лечения**

Было показано, что стратегия стабилизации размера опухоли может быть реализована только для доз, при введении которых образуется равное количество антител на первом и втором этапах иммунного ответа (рис. 1).



**Рис. 1.** Кинетическая траектория роста опухоли при стратегии стабилизации объема опухоли в момент начала лечения: а) траектории роста опухоли при введении вирусной вакцины на  $\tau_1 = 1, 3, 5, 8$  суток; б) динамика образования антител  $A_V(V_0, \tau_1)$  и антител  $A_N(V_0, \tau_1)$  на 1-ом и 2-ом этапах иммунного ответа.

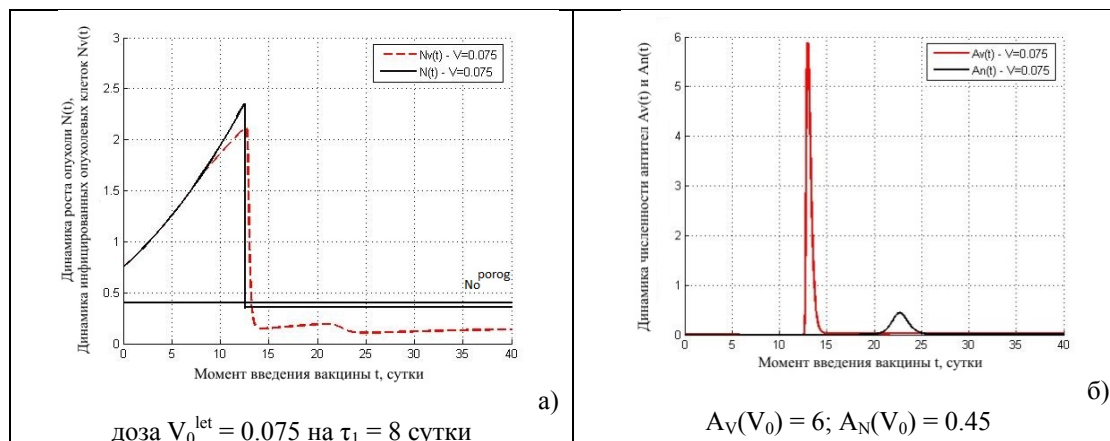
Стратегия стабилизации роста опухоли выполняется в узком диапазоне доз от  $V_0^{stab} = 0.04$  до  $V_0^{stab} = 0.06$ , при постоянном значении длительности интервала между повторными введениями вакцины.

Было определено, что длительность интервалов между введениями вакцины  $\Delta T$  и величина применяемых доз вирусной вакцины возрастает с увеличением размера опухоли.

При этой стратегии введения вакцины происходит образование антител против собственных опухолевых клеток в достаточно большом количестве. Присутствие таких антител в организме в виде клеток памяти является стабилизатором процесса роста опухоли без образования метастазов.

### 3. Стратегия полного уничтожения опухолевых клеток при однократном введении вирусной вакцины

Согласно полученным результатам при однократном введении вирусной вакцины можно добиться гибели опухолевых клеток уже на первом этапе иммунного ответа (рис. 1а). Это достигается при условии, когда численность образующихся антител на первом этапе превышает численность антител образующихся на втором этапе иммунного ответа (рис. 2б).



**Рис. 2.** Кинетические траектории роста опухоли при стратегии гибели всей популяции опухолевых клеток при дозах  $V = V_0^{let} - RN_0^V < N_0^{porog}$ : а) траектории роста опухоли при введении вирусной вакцины на  $\tau_1 = 1, 3, 5, 8$  суток; б) динамика образования антител  $A_V(V_0, \tau_1)$  и антител  $A_N(V_0, \tau_1)$  на 1-ом и 2-ом этапах иммунного ответа.

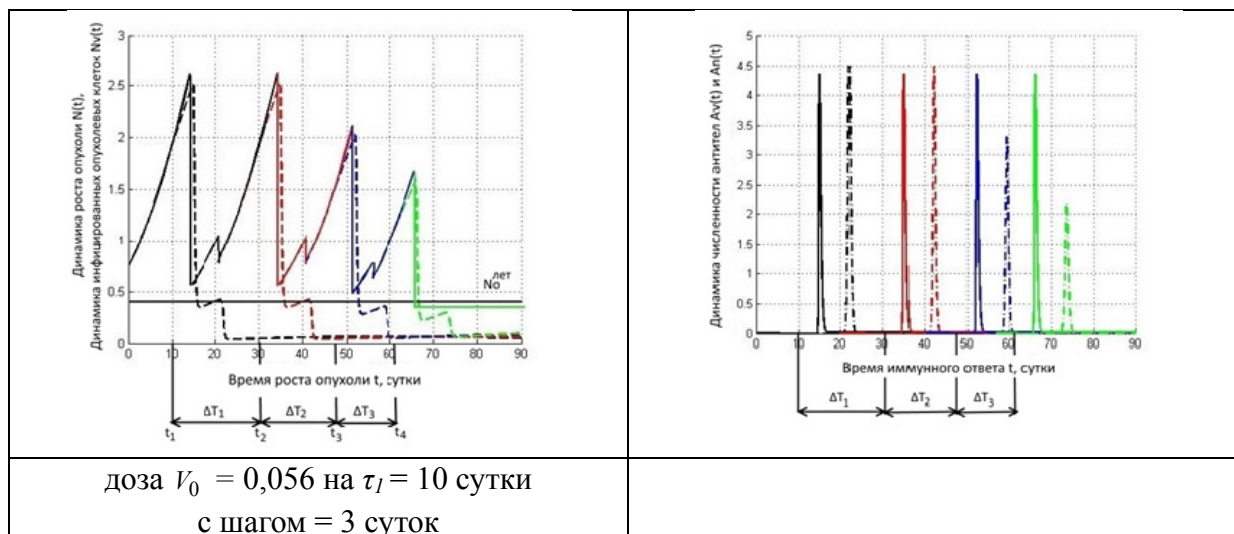
Величина летальных доз  $V_0^{let}$ , приводящих к уничтожению всех опухолевых клеток на первом этапе иммунного ответа, зависит от размера опухоли в момент введения вирусной вакцины. Однако этот результат возможен только для опухолей небольших размеров, продолжительность роста которых не превышает 8 суток.

#### 4. Стратегия многократного введения вирусной вакцины для полного уничтожения опухолевых клеток

Для решения задачи полного уничтожения опухолевых клеток при больших размерах опухолей была определена стратегия стабилизации роста опухоли, при которой сокращалась длительность интервалов между повторными введениями вирусной вакцины (рис. 3).

Расчеты показали, что данная стратегия введения вирусной вакцины, позволяющая добиваться полного уничтожения опухолевых клеток возможна только для опухолей, длительность роста которых не превышает 20 суток.

Для опухолей больших размеров необходимо проводить хирургическое вмешательство, либо использовать стратегию стабилизации роста опухоли.



**Рис. 3.** Траектории роста опухоли при стратегии многократного введения вирусной вакцины с сокращением интервала между последовательными введениями, а)  $N(t)$  – сплошная линия,  $Nv(t)$  – пунктир; б) динамика образования антител после первого и второго этапов иммунного ответа:  $A_V(t)$  – Сплошная линия,  $-A_N(t)$  – пунктирная линия.

## 4. Заключение

В работе приведены результаты исследования эффективных стратегий введения противоопухолевой вирусной вакцины, основанные на компьютерном алгоритме, который использует математическое моделирование и экспериментальные данные роста опухоли после введения вирусной вакцины.

Стратегия стабилизации размера опухоли в момент начала лечения может применяться для пациентов, которым не показано проведение хирургического вмешательства, что открывает перспективы лечения и свободу выбора для пациентов с поздними стадиями развития опухолей.

Полное уничтожение опухолевых клеток при однократном введении вирусной вакцины возможно для небольших размеров опухоли. Результаты моделирования согласуются с клиническими данными о том, что достичь полного излечения от онкологического заболевания возможно при ранней диагностике рака.

Стратегия полного уничтожения опухолевых клеток путем многократного введения вирусной вакцины с пошаговым сокращением интервалов между введениями возможно применять только для размеров опухоли, продолжительность роста которых не превышает 20 суток.

Разработанный алгоритм расчетов эффективных стратегий применения вирусных вакцин может быть использован для различных видов экспериментальных опухолей и типов противоопухолевых вирусных вакцин.

## Список литературы

1. 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.
2. 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.
3. 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.
  4. Palladini A., Nicoletti G., Pappalardo F., Murgo A., Grosso V., Stivani V., Ianzano M., Antognoli A., Croci S., Landuzzi L., De Giovanni C., Nanni P., Motta S., Lollini P.L. In silico Modeling and In vivo Efficacy of Cancer-Preventive Vaccinations // Cancer Res. 2010. No. 70. P. 7755-7763.
  5. Лежнин Ю.Н., Кравченко Ю.Е., Фролова Е.И., Чумаков П.М., Чумаков С.П. Онкотоксические белки в противораковой терапии: Механизмы действия // Молекулярная биология. 2015. Т. 49, № 2. С. 264-278.
  6. 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.
  7. Rommelaere J., Geletneky K., Angelova A.L., Daeffler L., Dinsart C., Kiprianova I., Schlehofer J.R., Raykov Z. Oncolytic parvoviruses as cancer therapeutics // Cytokine & growth factor reviews. 2010. Vol. 21, No. 2. P. 185-195.
  8. Kose E., Moore S., Ofodile C., Radunskaya A., Swanson E., Zollinger E. Immuno-kinetics of immunotherapy dosing with DCS // Lellers in Biomathematics. 2017. Vol. 4, No. 1. P. 39-58.
  9. 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.
  10. DePillis L., Gallegos A., Radunskaya A. A model of dendritic cell therapy for melanoma // Published online 2013, March 19. doi: [10.3389/fonc.2013.00056](https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00056).