

# Разработка модели процесса роста опухоли как объекта управления биотехнической системы

С. Е. Душин<sup>1</sup>, К. В. Ратник<sup>2</sup>, Д. А. Черных<sup>3</sup>

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет  
«ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

<sup>1</sup>dushins@yandex.ru, <sup>2</sup>kristi.2001@yandex.ru, <sup>3</sup>chernix2222@gmail.com

**Аннотация.** Работа посвящена исследованию биологических процессов, протекающих в организме, с точки зрения объекта управления. В качестве объекта исследования рассматривается кинетика роста двух клеточных популяций: иммунных и опухолевых клеток. В ходе исследования используется математическая модель неинвазивной опухоли де Пиллис и Радунской. По аналогии с техническими системами, изучаются равновесные состояния системы, и производится анализ фазовых портретов в их окрестностях. Основным результатом исследования является более глубокое понимание динамики системы клеточных взаимодействий, что может способствовать улучшению качеству оказываемой медицинской помощи в области онкологии.

**Ключевые слова:** опухоль; НК-клетки; математическое моделирование; управление; химиотерапия

## I. МЕТОДЫ И ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ ПРОЦЕССА РОСТА ОПУХОЛИ

Проблема онкологической заболеваемости в настоящее время стоит довольно остро. На сегодняшний день доступно довольно большое количество методов, позволяющих изучать процессы роста и помогающих отслеживать изменения состояния опухоли. В разной степени применяются в клинической практике методики, основанные на использовании машинного обучения, математическом моделировании процессов развития опухоли, исследования живых тканей организма и т. д. В данной работе рассматриваются процессы роста опухолевых клеток, представленная математической моделью в виде системы дифференциальных уравнений. Моделирование позволяет исследовать различные аспекты роста опухоли, такие как ее размер, форма, распространение и взаимодействие с другими клетками организма.

Одной из важных областей применения математического моделирования в борьбе с онкологическим заболеванием является разработка новых лекарств и прогнозирование результатов лечения. Математические модели учитывают индивидуальные факторы и особенности пациента, а также действия различных лекарственных препаратов, предсказывая эффективность всевозможных комбинаций лекарств, тем самым позволяя подобрать оптимальные стратегии лечения. Это способствует ускорению процесса разработки новых препаратов, и выбрать наиболее эффективные методы лечения для каждого отдельного пациента.

## II. ВИДЫ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

При моделировании процессов опухолевого роста выделяют стохастические, детерминированные и гибридные математические модели.

Стохастические модели, построенные на основе описания случайных процессов, позволяют более точно исследовать протекание опухолевого роста. Особенностью данного типа моделей является, возможность учитывать изменения в среде роста клеточной популяции, мутации и миграцию клеточных комплексов. Стохастические модели дают возможность моделирования различных аспектов роста опухоли и могут быть использованы для прогнозирования эффективности лекарственных препаратов. В качестве примера можно привести модели, которые используют алгоритм Гиллеспи [1–2].

Детерминированные модели базируются на обыкновенных дифференциальных уравнениях и в основном применяются для описания конкретных особенностей роста опухоли. Примеры таких моделей представлены в работах [3–4].

В свою очередь гибридные модели совмещают в себе некоторые аспекты моделей, упомянутых ранее. Они позволяют описывать более сложные процессы роста численности опухолевых клеток, учитывая различные условия среды. Примером гибридной модели является модель, которая была разработана [5].

В данной работе исследуется детерминированная модель де Пиллис и Радунской [3], позволяющая учитывать взаимодействие между клетками и включающая факторы роста новообразования. Эта модель позволяет прогнозировать эффективность различных методов лечения и оптимизировать процесс лечения онкологического заболевания. Она представлена следующей системой нелинейных дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= aT(1-bT) - cNT, \\ \frac{dN}{dt} &= eC - Nf + g \frac{T}{h+T} N - pNT, \\ \frac{dC}{dt} &= \alpha - \beta C. \end{aligned} \quad (1)$$

где  $T(t)$  – популяция опухолевых клеток;  $N(t)$  – общая популяция естественных клеток-киллеров (НК-клеток);  $C(t)$  – количество циркулирующих лимфоцитов.

Параметры данной модели можно трактовать следующим образом:

- $a$  – скорость роста опухоли;
- $1/b$  – пропускная способность опухоли;
- $c$  – дробное (не)-пересаженное лиганд-поражение опухолевых клеток НК-клетками;
- $e$  – доля циркулирующих лимфоцитов, которые становятся НК-клетками;
- $f$  – уровень смертности НК-клеток;
- $g$  – максимальная скорость рекрутирования НК-клеток опухолевыми клетками;
- $h$  – коэффициент крутизны кривой рекрутирования НК-клеток;
- $p$  – скорость инактивации НК-клеток опухолевыми клетками;
- $\alpha$  – постоянный источник циркулирующих лимфоцитов;
- $\beta$  – естественная гибель и дифференцировка циркулирующих лимфоцитов.

При исследовании были использованы данные, полученные в ходе экспериментов на лабораторных мышах [6], а также данные клинических исследований для двух пациентов [7].

### III. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ РАВНОВЕСИЯ

Анализ равновесных режимов представляется важной задачей, позволяющей определить возможные устойчивые патологические состояния системы, а также исследовать ее поведение при изменении параметров. Получаемые результаты следует учитывать при разработке системы управления.

Для удобства анализа система (1) преобразуется к безразмерным величинам. Тогда она примет следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= C - Nf + g \frac{T}{h+T} N - pNT, \\ \frac{dT}{dt} &= T(1-T) - cNT, \\ \frac{dC}{dt} &= 1 - \beta C. \end{aligned} \quad (2)$$

Перед началом нахождения положений равновесий и определения их устойчивости можно отметить, что последнее уравнение в системе (2) не содержит других переменных, поэтому в равновесии переменная  $C = 1/\beta$ . Таким образом, остается система из двух уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= \frac{1}{\beta} - Nf + g \frac{T}{h+T} N - pNT, \\ \frac{dT}{dt} &= T(1-T) - cNT. \end{aligned} \quad (3)$$

#### A. Определение и анализ координат состояния равновесия в случае зарождения опухоли

Условно, можно разделить состояния организма на две группы – пациент здоров, то есть опухолевые клетки в организме отсутствуют, и пациент болен, то есть в

организме присутствует некоторое количество опухолевых (мутировавших) клеток. Конечно, переход из здорового состояния в состояние онкологической болезни на практике трудно обнаруживается.

Для начала рассмотрим случай, которому соответствует решение  $T(t)=0$ . Точка равновесия в данном случае имеет координаты  $(N_E; T_E) = (0; 1/\beta f)$ .

В ходе расчетов было определено, что для каждого испытуемого данная точка является седловой. Это означает, что при минимальном отклонении система выйдет из равновесия. Действительно, опухоль начинает неконтролируемо расти при появлении хотя бы одной мутировавшей клетки. Таким образом, исследуемая модель соответствует только онкологическому заболеванию и переход из здорового состояния не описывает, т.е. предраковое состояние не учитывает.

#### B. Определение и анализ координат состояний равновесия в случае наличия опухолевых клеток в организме

Перейдем к рассмотрению случая, когда в организме есть опухолевые клетки. (при  $T \neq 0$ ). Преобразовав второе уравнение из системы (3), можно получить, что  $N = \frac{1-T}{c}$ . При подстановке этого выражения в оставшееся уравнение системы, получается кубическое уравнение относительно переменной  $T$ :

$$\begin{aligned} T^3 + \frac{f-g-hp-p}{p} T^2 + \frac{\beta hf - \beta f + \beta g - \beta ph + c}{\beta p} T + \\ + \frac{h(-\beta f + c)}{\beta p} = 0. \end{aligned}$$

Корни данного уравнения позволяют отыскать координаты состояния равновесия системы. В табл. 1 представлены размеры популяций клеток в состоянии равновесия организма.

ТАБЛИЦА I. КООРДИНАТЫ ОСОБЫХ ТОЧЕК

	Мышь	Пациент 1	Пациент 2
Точка 1	(3.73; 0.99) Уст. Узел.	(0.005; 1) Уст. Узел.	(0.006; 1) Уст. узел.
Точка 2	(375.73; 0) Седло	(375.73 ; 0.0) Седло	(536.595; 0) Седло
Точка 3	(648080; 0.09) Седло	Имеет отрицательную координату	Имеет отрицательную координату
Точка 4	(719395; 8.57*10 <sup>-10</sup> ) Устойчивый фокус	Имеет отрицательную координату	Имеет отрицательную координату

Из анализа таблицы следует, что в системе обязательно присутствует два равновесных режима – состояние, отвечающее отсутствию опухоли, являющееся неустойчивым (точка 2), и устойчивое состояние, при котором количество злокачественных клеток достигает максимального значения (точка 1). В случае пациентов 1 и 2, когда существуют только эти два положения равновесия, организмы испытуемых не способны самостоятельно справиться с опухолью в случае возникновения хотя бы одной опухолевой клетки.

Кроме того, в системе также возможно наличие двух дополнительных положений равновесия, как это

происходит в случае лабораторной мыши. Точка 4 представляет собой устойчивый фокус, отвечающий состоянию спящей опухоли. Особая точка 3 является седлом. Она находится между узлом и фокусом и представляет собой бифуркационную (критическую) точку, которая определяет дальнейшее развитие болезни.

За счет вариации параметров системы возможно изменение ее поведения. Например, на рис. 1 представлены бифуркационные диаграммы для испытуемых, на которых показано изменение поведения системы при вариации параметра  $c$ , отвечающего за скорость уничтожения опухолевых клеток НК-клетками.

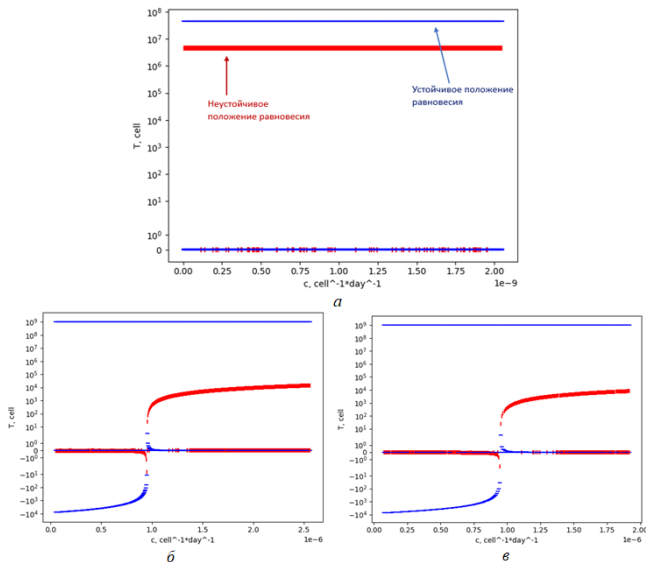


Рис. 1. Бифуркационная диаграмма устойчивости состояний равновесия относительно скорости уничтожения опухолевых клеток НК-клетками для лабораторной мыши (а), пациента 1 (б) и пациента 2 (в)

При анализе было выявлено, что существуют диапазоны значений, при которых безопуховое состояние становится устойчивым. Кроме того, для пациентов появляются новые, биологически релевантные положения равновесия.

#### IV. ПОВЕДЕНИЕ СИСТЕМЫ В ОКРЕСТНОСТИ СОСТОЯНИЙ РАВНОВЕСИЯ

Рассматривается поведение системы в окрестности равновесных точек с целью выявления определенных закономерностей. Методами компьютерного моделирования строятся фазовые портреты найденных положений равновесия для каждого организма.

##### A. Нулевое равновесие

На рис. 2 приведены фазовые портреты системы в окрестности нулевого состояния равновесия для лабораторной мыши и пациентов. Для каждого испытуемого были получены схожие результаты, из чего можно сделать вывод, что тип особой точки при отсутствии опухолевых клеток в организме – седло, что соответствует зарождению новообразования.

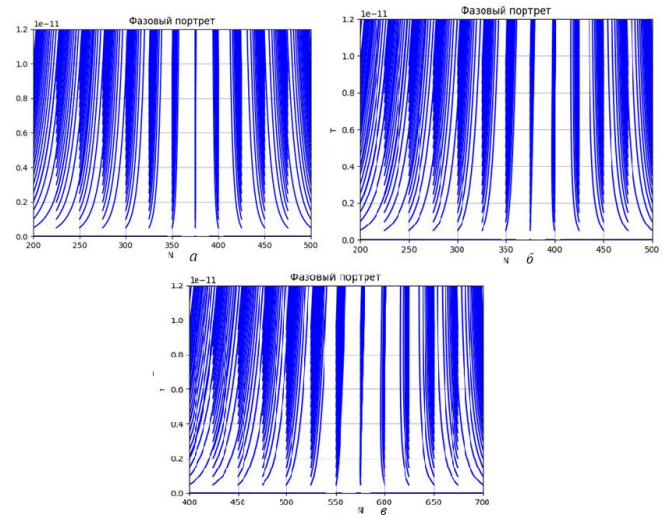


Рис. 2. Фазовый портрет системы в окрестности безопухового состояния равновесия для лабораторной мыши (а), пациента 1 (б) и пациента 2 (в)

##### B. Состояние прорастания опухоли

Узел соответствует прорастанию опухоли. Фазовые портреты в окрестности данной точки для каждого испытуемого приведены на рис. 3. Это состояние равновесия является устойчивым и отвечает случаю, когда опухолевая клетка совершила 3/4 удвоений от количества делений, обычно исчерпывающих жизнеспособность организма больного [8]. Дальнейшее увеличение числа клеток не рассматривается, так как максимальное количество ограничено допустимым внутренним пространством опухоли.

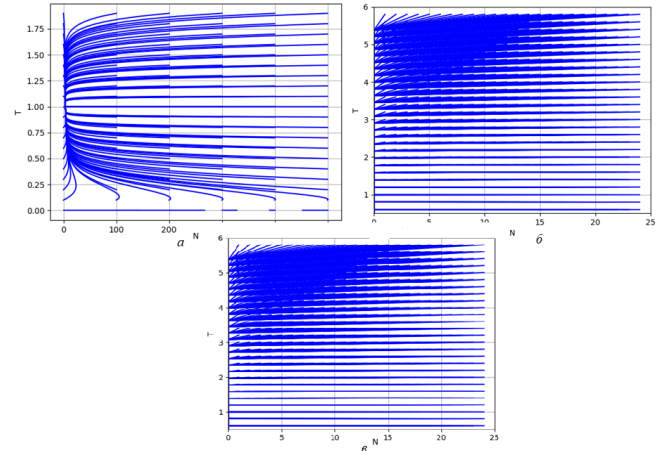


Рис. 3. Фазовый портрет системы в окрестности состояния равновесия, отвечающего прорастанию опухоли для лабораторной мыши (а), пациента 1 (б) и пациента 2 (в)

##### C. Состояние ремиссии опухоли

Тип особой точки, фазовый портрет в окрестности которой приведён на рис. 4 – устойчивый фокус. При этом в системе возможны затухающие колебания обеих популяций клеток. В данном случае это может привести к выходу опухоли из «спящей» фазы и её переходу к узловому состоянию равновесия, которое соответствует активному росту опухоли.

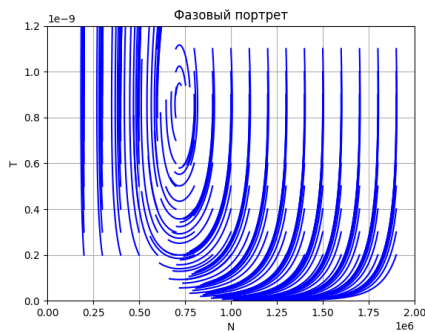


Рис. 4. Фазовый портрет системы в окрестности состояния равновесия, отвечающего спящей опухоли для лабораторной мыши

#### D. Переходное состояние опухоли

Фазовый портрет в окрестности последнего из возможных состояний равновесия для мыши представлен на рис. 5. Данное состояние равновесия является критической точкой перехода между положениями равновесия  $(N_{E1}; T_{E1})$  и  $(N_{E4}; T_{E4})$ . Первое представляет собой случай, когда организм испытуемого не справляется с опухолью, а второе – когда иммунитет способен её побороть. Последнее означает, что небольшие изменения в системе могут привести либо к успешному иммунному ответу, либо к росту опухоли, либо к возникновению аутоиммунного заболевания. Поэтому важно понять динамику системы вокруг седловой точки и определить факторы, которые могут повлиять на направление сдвига.

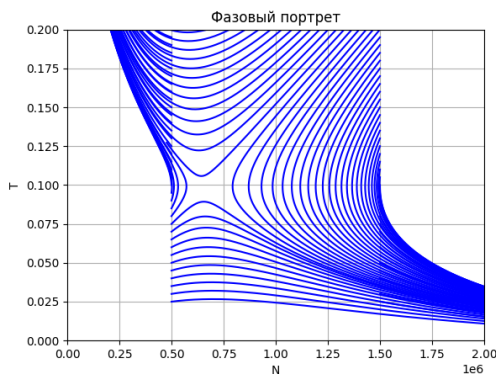


Рис. 5. Фазовый портрет системы в окрестности состояния равновесия, являющегося критической точкой перехода для лабораторной мыши

#### V. ХИМИОТЕРАПИЯ КАК ПРОЦЕСС УПРАВЛЕНИЯ РОСТОМ ОПУХОЛИ

В качестве метода лечения рассматривается химиотерапия. Для этого в систему добавляется новая переменная  $M(t)$ , отвечающая за концентрацию химиотерапевтического препарата в кровотоке.

Далее, необходимо дополнить модель новыми членами, такими как рост количества лекарства в организме –  $G_M$ , фракционная гибель опухолевых и иммунных клеток  $(F_{MT}, F_{MN}, F_{CM})$  и внешнее медикаментозное вмешательство  $(H_M)$  [3].

На основе предположения, что скорость вывода препарата из организма пропорциональна его концентрации [3], было получено выражение:

$$G_M = -\gamma M$$

Теперь перейдем к выводу формулы, описывающей фракционную гибель клеток для каждой популяции. Уничтожение клеток происходит вследствие воздействия на них химиотерапевтическим препаратом. Так как эффективность препаратов ограничена, в моделях обычно используется выражение  $1 - e^{-M}$  [9].

В данной работе исследуется опухоль небольших размеров, поэтому можно предположить, что при моделировании не потребуется использование высоких концентраций препарата. В связи с линейной зависимостью гибели при относительно низких концентрациях препарата в изучаемой модели используются приближенные выражения, характеризующие частичную гибель клеток:

$$F_{M\phi} = K_{\phi} M \phi,$$

для  $\phi = T, N, C$

При описании члена, отвечающего за внешнее медикаментозное вмешательство, количество препарата, вводимого с течением времени, характеризуется функцией

$$H_M = v_M(t).$$

После учета всех компонент взаимодействия клеток и лекарственного препарата получается система уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= aT(1-bT) - cNT - MTK_T, \\ \frac{dN}{dt} &= eC - Nf + g \frac{T}{h+T} N - pNT - NMK_N, \\ \frac{dC}{dt} &= \alpha - \beta C - MCK_C, \\ \frac{dM}{dt} &= -\gamma M + v_M(t). \end{aligned} \quad (4)$$

где  $K_C, K_N$  – фракционное уничтожение иммунных клеток химиотерапией;  $K_T$  – фракционное уничтожение опухолевых клеток химиотерапией;  $\gamma$  – скорость распада химиотерапевтических препаратов.

Значения параметров были выбраны из [3]. Скорость распада лекарства получена на основании экспериментальных данных для химиотерапевтического препарата доксорубицина. Параметры  $K_N, K_C$  предполагаются меньшими по значениям, чем  $K_T$ , но порядки величин одинаковы. Здесь используется предположение, что уничтожение опухолевых клеток происходит быстрее уничтожения иммунных.

Было проведено несколько вычислительных экспериментов, демонстрирующих эффективность химиотерапии. Для начала рассматривается случай, когда на начальной стадии организм лабораторной мыши самостоятельно справляется с раком, но затем происходит рецидив заболевания. Как видно из рис. 6, один курс лечения химиотерапией приводит к полной ремиссии.

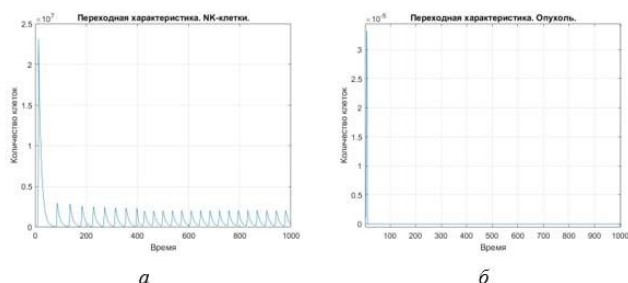


Рис. 6. Переходные процессы в системе для лабораторной мыши после одного курса лечения химиотерапией

Испытания для пациента 1 показали (рис. 7а), что одного курса лечения недостаточно для вхождения в состояние ремиссии. Это происходит из-за отсутствия состояния равновесия, отвечающего спящей опухоли, а также неустойчивости положений равновесия, при которых количество опухолевых клеток стремится к нулю. Аналогичная ситуация происходит и для пациента 2 (рис. 7б), поэтому в данном случае можно сделать вывод о необходимости применения комбинированной терапии.

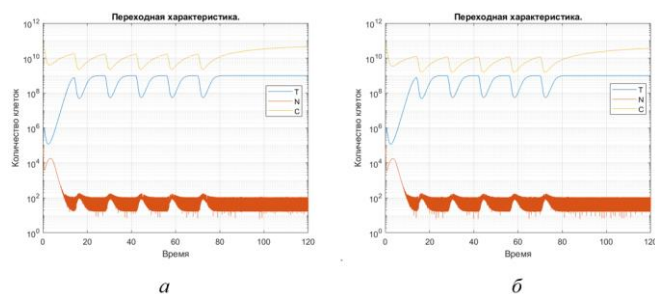


Рис. 7. Переходные процессы в системе для пациента 1 (а) и пациента 2 (б) для случая, когда применения химиотерапии недостаточно для ремиссии заболевания

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применения только химиотерапии достаточно при устойчивости безопухолевых положений равновесия. Также, данный метод можно использовать для временного уменьшения размера опухоли при последующей операции. В других случаях необходимо изменять состояние самой системы или использовать комбинированные подходы к лечению.

## VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В модели неинвазивной опухоли обязательно присутствует два положения равновесия, соответствующие отсутствию опухоли и её переходу в инвазивный рак.
2. Возможно существование двух дополнительных равновесных режимов – переломной точки и спящего рака. Данные точки могут стать биологически релевантными при изменении параметров системы.

3. Применение химиотерапии как лечения оптимально только в случае устойчивости безопухолевых режимов. Иначе следует использовать комбинированный подход.
4. На основе полученных результатов возможно дальнейшее развитие исследования. Направлениями развития являются: усложнение существующей модели, переход к моделям, описывающим конкретные виды опухолей, применение различных методов лечения и их комбинаций для нахождения более эффективного подхода, а также разработка медицинской биотехнической системы управления с использованием современных методов диагностики.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Graziola P. Figueredo. Comparing Stochastic Differential Equations and Agent-Based Modelling and Simulation for Early-Stage Cancer // Plos One. 2014 [Электронный ресурс]. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0095150> (дата обращения: 08.06.2023).
- [2] Zhu T., Hu Y., Ma Z., Zhang D., Li T. Efficient simulation under a population genetics model of carcinogenesis // Oxford University Press. 2011. Vol. 27. № 6. P. 837-843 [Электронный ресурс]. URL: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/27/6/837/236135> (дата обращения: 08.06.2023).
- [3] de Pillis L.G., Gua W., Radunskaya A.E. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations // Journal of Theoretical Biology. 2006. № 238. P. 841-822 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022519305002936> (дата обращения: 08.06.2023).
- [4] Kuznetsov V., Makalkin I., Taylor M., Perelson A. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis // Bulletin of Mathematical Biology. 1994. Vol. 56. № 2, P. 295–321.
- [5] Kim Y., Stolarska M., Othmer H. A hybrid model for tumor spheroid growth in vitro I: theoretical development and early results // Mathematical Models and Methods in Applied Sciences. 2007. Vol. 17. P. 1773-1798 [Электронный ресурс]. URL: [https://www.researchgate.net/publication/224010914\\_A\\_hybrid\\_model\\_for\\_tumor\\_spheroid\\_growth\\_In\\_Vitro\\_I\\_theoretical\\_development\\_and\\_early\\_results](https://www.researchgate.net/publication/224010914_A_hybrid_model_for_tumor_spheroid_growth_In_Vitro_I_theoretical_development_and_early_results) (дата обращения: 10.06.2023).
- [6] Diefenbach A., Jensen E. R., Jamieson A.M., Raulet D., Rae1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumor immunity // Nature. 2001. P. 165–171 [Электронный ресурс]. URL: [https://www.researchgate.net/publication/11789877\\_Rae1\\_and\\_H60\\_ligands\\_of\\_the\\_NKG2D\\_receptor\\_stimulate\\_tumor\\_immunity](https://www.researchgate.net/publication/11789877_Rae1_and_H60_ligands_of_the_NKG2D_receptor_stimulate_tumor_immunity) (дата обращения: 18.06.2023).
- [7] Dudley M.E., Wunderlich J.R., Robbins P.F., Yang J.C., Hwu P., Schwartzentruber D.J., Topalian S.L., Sherry R., Restifo N.P., Hubicki A.M., Robinson M.R., Raffeld M., Duray P., Seipp C.A., Rogers-Freezer L., Morton K.E., Mavroukakis S.A., White D.E., Rosenberg S.A. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes // Science. 2002. № 298 (5594). P. 850–854.
- [8] А. Тамело и др. Методы и аппаратные средства диагностики онкологических заболеваний : метод. пособие по курсу «Техника СВЧ и КВЧ в медицинских приборах» для студ. спец. «Медицинская электроника» и магистрантов спец. «Радиофизика». Минск: БГУИР, 2008. 47 с.
- [9] Gardner S.N. A mechanistic, predictive model of dose–response curves for cell cycle phase-specific and nonspecific drugs // Cancer Research. 2000. № 60 (5). P. 1417–1425.