

**ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕАКЦИИ  
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА ОПУХОЛЬ НА ОСНОВЕ  
УТОЧНЕННОЙ МОДЕЛИ РЕШИНЬО И ДЕ ЛИЗИ***Н.И. Еремеева*

Статья посвящена моделированию реакции иммунной системы на наличие опухолевого процесса в начальной стадии. На этом этапе заболевания ключевую роль в развитии болезни играет иммунитет. Именно иммунологическая недостаточность является одной из главных причин высокого уровня заболеваемости злокачественными новообразованиями. В работе описывается уточненная математическая модель реакции иммунной системы на опухоль. Представляемая модель построена на основе математической модели Решиньо и Де Лизи. В созданной модели, в отличие от классической, учитывается тот факт, что наличие опухолевого процесса подавляюще действует на иммунную систему, и предполагается возможность введения лимфоцитов извне для стимуляции иммунного ответа. В статье приводится пример численного прогнозирования развития опухолевого процесса, основанного на построенной модели. Кроме того, в работе описывается алгоритм определения оптимального уровня вводимых лимфоцитов. Алгоритм основан на анализе особых точек системы и численного моделирования.

*Ключевые слова:* математическая модель; иммунная реакция; опухоль.

**Введение.** В настоящее время математическое моделирование и вычислительный эксперимент стали составными частями исследования большого круга задач. Благодаря своей универсальности метод математического моделирования применим в самых разных областях, в том числе и в медицине. Большое количество математических исследований посвящено одной из самых важных проблем современной медицины – онкологическим заболеваниям.

В любом организме с течением времени возникают раковые новообразования, но благодаря работе иммунитета большинство из них прекращают свой рост. Роль иммунитета на начальной стадии развития опухоли очень важна [1]. Именно иммунологическая недостаточность является одной из главных причин необыкновенно высокого уровня заболеваемости злокачественными новообразованиями. Хотя механизмы иммунного надзора (обнаружения и ликвидации опухолевых клеток) недостаточно изучены, и ряд клинических исследований показывает, что улучшение иммунной системы при иммунотерапии не всегда положительно влияет на течение заболевания, тем не менее, за эффективной иммунотерапией перспективное будущее. Контролируемая стимуляция иммунитета на начальном этапе может помочь нейтрализовать опухолевый процесс и не дать развиться болезни.

В данной статье рассматривается пример использования математического моделирования и численного эксперимента для определения оптимального уровня стимуляции иммунного ответа на наличие опухолевого процесса в начальной стадии.

В качестве базовой математической модели используется уточненная модель Решиньо и Де Лизи реакции иммунной системы на опухоль [2]. В уточненной модели в отличие от классической модели Решиньо и Де Лизи [3], будет учитываться тот

факт, что по мере развития злокачественной опухоли происходит подавление общего состояния иммунной системы, о чем свидетельствуют различные медицинские исследования [1]. Кроме того, в новой модели будет предполагаться возможность поступления лимфоцитов извне, что позволит моделировать реакцию иммунитета и даст более широкие возможности для нейтрализации опухолевого процесса и уменьшения вероятности возникновения болезни.

### 1. Построение уточненной модели реакции иммунной системы на опухоль.

Введем следующие обозначения:  $L$  – количество свободных лимфоцитов на поверхности опухоли;  $C$  – количество опухолевых клеток как внутри, так и на поверхности опухоли;  $C_s$  – количество опухолевых клеток, расположенных на поверхности опухоли;  $\bar{C}$  – количество опухолевых клеток на поверхности опухоли, не связанных с лимфоцитами;  $C_f$  – количество опухолевых клеток (как внутри, так и на поверхности) не связанных с лимфоцитами.

Как правило, на начальной стадии опухоль имеет форму, близкую шарообразной. Если считать, что опухолевые клетки распределены равномерно, то

$$C_s = K_1 C^{\frac{2}{3}}, \quad K_1 = \text{const.} \quad (1)$$

Будем предполагать, что взаимодействие опухолевых клеток с лимфоцитами происходит только на поверхности опухоли. В этом случае количество связанных опухолевых клеток  $C_s - \bar{C}$  пропорционально  $L$  и  $\bar{C}$ , то есть

$$C_s - \bar{C} = K_2 \bar{C} L, \quad K_2 = \text{const.} \quad (2)$$

Следовательно, количество опухолевых клеток не связанных с лимфоцитами равно

$$C_f = C + \bar{C} - C_s = C - K_2 \bar{C} L = C - \frac{K_1 K_2 C^{\frac{2}{3}}}{K_2 L + 1} L. \quad (3)$$

Рост количества лимфоцитов связан с иммунной реакцией на опухолевые клетки, но рост этот ограничен. Существует максимальный размер популяции  $L_{\max}$ , при котором уровень стимуляции становится равным нулю. Кроме того, рост количества лимфоцитов замедляется по мере развития злокачественной опухоли, так как происходит подавление общего состояния иммунной системы. Однако это влияние не является очень значительным, то есть зависимость между  $\frac{\dot{L}}{L}$  и  $C$  не является обратно пропорциональной. Будем предполагать, что  $\frac{\dot{L}}{L}$  пропорционально  $C^{-\mu}$ ,  $\mu \in (0, 1)$ . Кроме того, будем считать возможным искусственное введение лимфоцитов, то есть увеличение количества лимфоцитов будет происходить в том числе и за счет искусственного введения их извне с постоянной скоростью  $M$ .

Гибель лимфоцитов происходит, как и по естественным причинам (постоянный уровень смертности  $\lambda_1$ ), так и в результате связывания с поверхностными опухолевыми клетками. Таким образом, получим первое динамическое уравнение

$$\dot{L} = -\lambda_1 L + \alpha'_1 \frac{K_1 C^{\frac{2}{3}-\mu} L}{K_2 L + 1} \left(1 - \frac{L}{L_{\max}}\right) - \beta'_1 C^{\frac{2}{3}} + M. \quad (4)$$

Рост популяции опухолевых клеток зависит от количества клеток, не связанных с лимфоцитами. Гибель опухолевых клеток происходит во всей опухоли по естественным причинам ( $\lambda'_3$  – постоянный уровень смертности) и на поверхности опухоли за

счет связывания с лимфоцитами. Следовательно, динамика численности популяции опухолевых клеток задается уравнением

$$\dot{C} = \lambda'_2 C_f - \alpha'_2 \bar{C} L - \lambda'_3 C. \quad (5)$$

Учитывая (3), будем иметь

$$\dot{C} = -\frac{K_1 L C^{\frac{2}{3}}}{K_2 L + 1} (\lambda'_2 K_2 + \alpha'_2) + (\lambda'_2 - \lambda'_3) C. \quad (6)$$

Преобразуем уравнения (6) и (8), вводя новые переменные и обозначения

$$x = K_2 L, \quad y = K_2 C, \quad \lambda_2 = \lambda'_2 - \lambda'_3, \quad c = K_2 L_{\max}, \quad \tilde{x} = \frac{K_2 M}{\lambda_1}, \quad (7)$$

$$\alpha_1 = \alpha'_1 K_1 K_2^{\frac{1}{3}}, \quad \beta = \beta'_1 K_2^{\frac{1}{3}}, \quad \alpha_2 = \lambda'_2 K_2^{\frac{1}{3}} K_1 + \frac{\alpha'_2 K_1}{K_2^{\frac{2}{3}}}. \quad (8)$$

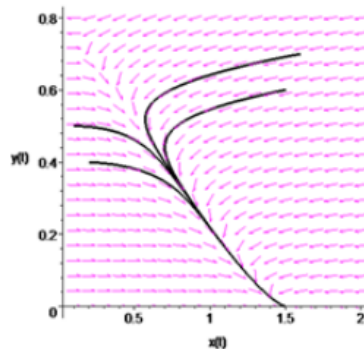
В результате получим динамические уравнения, описывающие задачу

$$\begin{cases} \dot{x} = -\lambda_1 (x - \tilde{x}) + \alpha_1 \frac{xy^{\frac{2}{3}-\mu}}{1+x} \left(1 - \frac{x}{c}\right) - \beta y^{\frac{2}{3}}, \\ \dot{y} = \lambda_2 y - \alpha_2 \frac{xy^{\frac{2}{3}}}{1+x}. \end{cases} \quad (9)$$

**2. Пример численного расчета модели.** Пусть в результате лабораторных исследований некоторого пациента получены значения коэффициентов:  $\alpha_1 = 0,01$ ,  $\alpha_2 = 0,1$ ,  $\lambda_1 = 0,5$ ,  $\lambda_2 = 0,01$ ,  $\beta = 0,9$ ,  $c = 2500$ ,  $\mu = \frac{1}{6}$ . На основе анализа величины и плотности опухоли определены границы начального значения переменной  $y(t)$ :  $y(0) \in [0,4; 0,7]$ , а на основе лабораторных исследований – границы начального значения переменной  $x(t)$ :  $x(0) \in [0,1; 1,6]$ .

Требуется для данного больного сделать прогноз эффективности введения лимфоцитов с параметром скорости  $\tilde{x} = 1,5$ .

На рис. 1 изображены график векторного поля и фазовые траектории, соответствующие начальным условиям  $(0,6; 0,73)$ ,  $(1,5; 0,6)$ ,  $(0,1; 0,5)$  и  $(0,2; 0,4)$ .



**Рис. 1.** Численное решение задачи с коэффициентами  $\alpha_1 = 0,45$ ,  $\alpha_2 = 0,1$ ,  $\lambda_1 = 0,5$ ,  $\lambda_2 = 0,01$ ,  $\beta = 0,9$ ,  $c = 2500$ ,  $\mu = \frac{1}{6}$ ,  $\tilde{x} = 1,5$

Численное исследование показывает, что количество опухолевых клеток, которое характеризуется функцией  $y(t)$ , уменьшается, то есть введение лимфоцитов с данной скоростью эффективно.

**3. Численное определение эффективной дозы вводимых лимфоцитов.** Одним из преимуществ математического моделирования является возможность замены натуральных экспериментов численными, что особенно важно в медицинских исследованиях.

Для большей наглядности рассмотрим конкретный пример численного определения минимальной эффективной дозы вводимых лимфоцитов на основе построенной математической модели.

Пусть в ходе клинических исследований некоторого больного получены следующие значения коэффициентов задачи:  $K_1 = 2$ ,  $K_2 = 0,05$ ,  $L_{\max} = 50000$ ,  $\alpha'_1 = 0,5$ ,  $\alpha'_2 = 0,02$ ,  $\lambda_1 = 0,05$ ,  $\lambda'_2 = 0,8$ ,  $\lambda'_3 = 0,3$ ,  $\mu = \frac{1}{3}$ ,  $\beta'_1 = 0,03$ .

Используя формулы (7) – (9), получим систему дифференциальных уравнений, описывающих изменение количества лимфоцитов  $x(t)$  и опухолевых клеток  $y(t)$  в этом случае:

$$\begin{cases} \dot{x} = -0,05(x - \tilde{x}) + 0,368 \frac{xy^{\frac{1}{3}}}{1+x} \left(1 - \frac{x}{2500}\right) - 0,011y^{\frac{2}{3}}, \\ \dot{y} = 0,5y - 0,825 \frac{xy^{\frac{2}{3}}}{1+x}. \end{cases} \quad (10)$$

Для получения общей картины поведения функций  $x(t)$  и  $y(t)$  построим фазовый портрет системы.

Найдем особые точки  $(x^*; y^*)$ , приравняв к нулю правые части уравнений системы. Получим, что при  $\tilde{x} > 0$  в области  $x > 0$ ,  $y > 0$  система имеет две стационарные точки

$$\begin{cases} x_1^* = \tilde{x}, & \begin{cases} x_2^* = x_0, \\ y_2^* = \left(\frac{0,65x_0}{1+x_0}\right)^3, \end{cases} \\ y_1^* = 0, \end{cases} \quad (11)$$

где  $\tilde{x}$  – положительное решение уравнения

$$\tilde{x} = x + \left(\frac{x}{1+x}\right)^2 (0,00486x - 11,558). \quad (12)$$

Чтобы определить характер особых точек, производим замены

$$\begin{cases} x(t) = u(t) + x_i^*, \\ y(t) = v(t) + y_i^*, \end{cases} \quad i = 1, 2, \quad (13)$$

раскладываем функции, содержащиеся в правых частях, в ряды по степеням  $u$  и  $v$  и отбрасываем слагаемые, степень которых больше 1.

В случае первой особой точки  $(x_1^*; y_1^*)$  система, полученная после отбрасывания степеней больших 1, приводится к линейному уравнению

$$\frac{du}{dv} = -\frac{0,05u}{0,5v - Bv^{\frac{2}{3}}} + \frac{A - 0,011v^{\frac{1}{3}}}{0,5v^{\frac{2}{3}} - Bv^{\frac{1}{3}}}, \quad A = \frac{0,368\tilde{x}}{1+\tilde{x}} \left(1 - \frac{\tilde{x}}{2500}\right), \quad B = \frac{0,825\tilde{x}}{1+\tilde{x}}, \quad (14)$$

решением которого является функция

$$\begin{aligned} u(v, C) = & \left(\frac{30A}{13} - \frac{33B}{130}\right) \left(B - 0,5v^{\frac{1}{3}}\right) - \frac{33}{460} \left(B - 0,5v^{\frac{1}{3}}\right)^2 + \\ & + C \left(B - 0,5v^{\frac{1}{3}}\right)^{-0,3} - 10AB - 0,55B^2. \end{aligned} \quad (15)$$

На рис. 2 изображено несколько интегральных кривых уравнения (14) при  $\tilde{x} = 0,3$ .

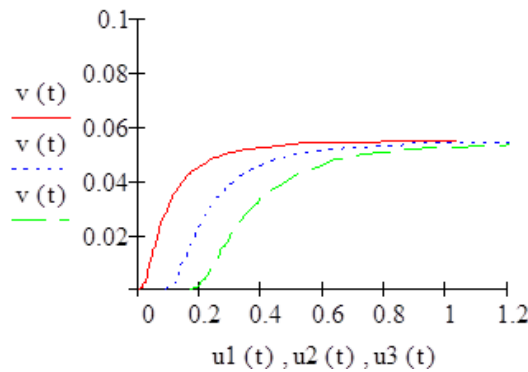


Рис. 2. Поведение фазовых кривых в окрестности особой точки  $(x_1^*; y_1^*)$

Исследование особой точки  $(x_2^*; y_2^*)$  приводит к выводу, что она при всех  $\tilde{x} > 0$  будет седлом, так как собственные числа будут действительными числами разных знаков.

Учитывая характер особых точек, а также знаки  $\dot{x}(t)$  и  $\dot{y}(t)$ , можно построить фазовый портрет системы (10). Например, при  $\tilde{x} = 0,3$  получим фазовый портрет, изображенный на рис. 3 (при этом особые точки будут иметь координаты  $(0,3; 0)$  и  $(9,773; 3,354)$ ).

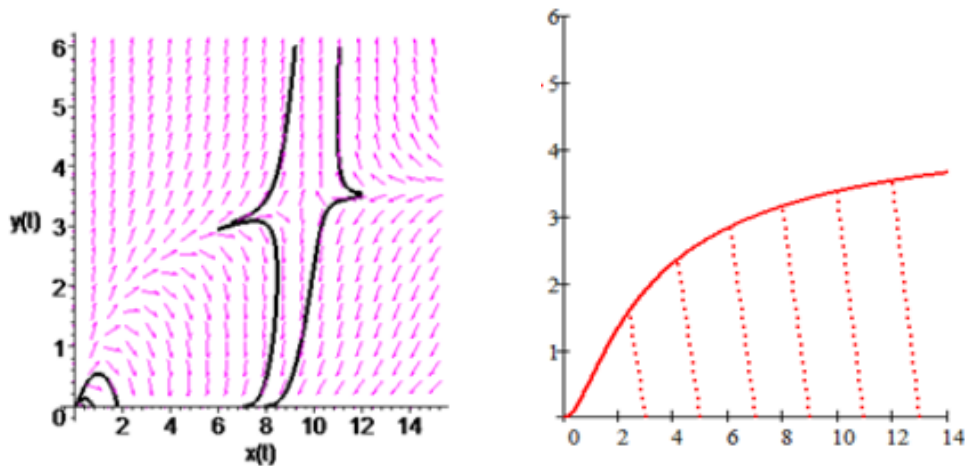


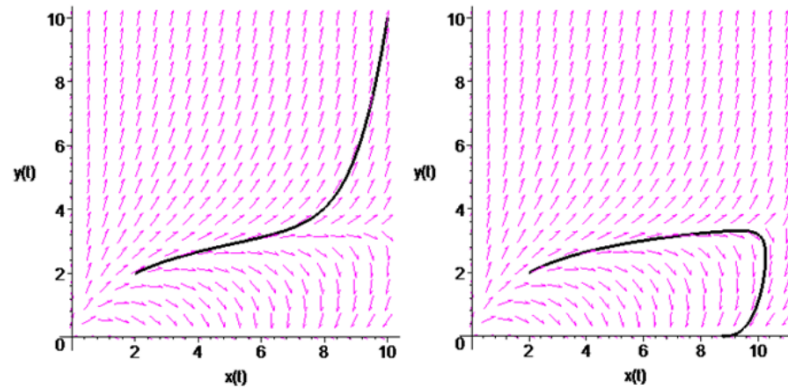
Рис. 3. Фазовый портрет и несколько фазовых кривых системы (13) при  $\tilde{x} = 0,3$  (слева) и область убывания функции  $y(t)$  (справа)

Заметим, что при увеличении  $\tilde{x}$  происходит сдвиг обеих особых точек вправо, то есть фазовые траектории становятся более пологими. Среди всех решений системы нас интересуют те, при которых функция  $y(t)$  убывает, то есть  $\dot{y}(t)$  должна быть отрицательной. Соответствующая область изображена на рис. 3 справа (область под графиком функции  $y = \left(\frac{1,65x}{1+x}\right)^3$ ).

Так как с ростом  $\tilde{x}$  фазовые траектории получаются более пологими, то вероятность попадания (с некоторого момента) фазовой кривой в область  $\dot{y}(t) < 0$  становится больше. Таким образом, увеличивая  $\tilde{x}$  можно добиться изменения поведения

фазовой кривой (возрастание  $y(t)$  сменить на убывание). Наименьшее значение  $\tilde{x}_{\min}$ , при котором достигается этот эффект, является искомым.

Например, анализируя решение рассматриваемой задачи с начальным условием  $x(0) = 2, y(0) = 2$  (рис. 4), получаем, что при  $\tilde{x} = 1,5$  фазовая кривая демонстрирует увеличение  $y(t)$ , а при  $\tilde{x} = 1,6$  уменьшение. Следовательно,  $\tilde{x}_{\min} = 1,6$ .



**Рис. 4.** Фазовые кривые задачи, соответствующие начальному условию  $(2, 2)$  при  $\tilde{x} = 1,5$  (слева) и  $\tilde{x} = 1,6$  (справа)

Составим на основе численного эксперимента таблицу зависимости эффективной скорости вводимых лимфоцитов  $\tilde{x}_{\min}$  от количества лимфоцитов в организме в начальный момент исследования  $x(0)$  и от начальной величины опухоли  $y(0)$ .

**Таблица**

Значения  $\tilde{x}_{\min}$  в зависимости от количества лимфоцитов в организме в начальный момент (строка) и от начальной величины опухоли (столбец)

$y(0), x(0)$	1	1,25	1,5	1,75	2	2,25	2,5
1	0	0	0	0	0	0	0
1,25	0,7	0	0	0	0	0	0
1,5	2,6	1,0	0	0	0	0	0
1,75	5,3	3,4	1,7	0,4	0	0	0
2	9,0	6,7	4,8	3,1	1,6	0,3	0
2,25	13,9	11,3	9,0	7,0	5,2	3,6	2,2
2,5	20,6	17,5	14,9	12,5	10,4	8,5	6,7

**Заключение.** Многообразие природы опухолевых заболеваний делает невозможным создание единой математической модели, описывающей взаимодействие организма с возникшей опухолью. Как правило создаются модели, рассматривающие определенные параметры применительно к конкретным видам опухолей и на определенных стадиях заболевания.

Как принято в математическом моделировании, существующие модели дорабатываются, в них вносятся уточнения, вводятся новые параметры. В данной работе рассматривалась уточненная модель, построенная на основе математической модели Решиньо и Де Лизи реакции иммунной системы на опухоль. Усовершенствования модели связаны с тем, что, во-первых, в новой модели учитывается, что при прогрессировании болезни происходит подавление общего состояния иммунной системы, во-вторых, предусматривается возможность поступления лимфоцитов извне.

В представленной работе рассмотрены конкретные примеры численного моделирования на основе построенной модели. Несмотря на конкретику, принципы, использовавшиеся в них, применимы в общем случае.

## Литература

1. Шапот, В.С. О проявлениях и механизмах системного действия опухоли на организм / В.С. Шапот // Патолофизиология и экспериментальная терапия. – 1974. – № 3. – С. 3.
2. Еремеева, Н.И. Моделирование реакции иммунной системы на опухоль / Н.И. Еремеева // Вестник ТвГУ. Серия: Прикладная математика. – 2013. – № 4 (31). – С. 27–37.
3. Эрроусмит, Д. Обыкновенные дифференциальные уравнения. Качественная теория с приложениями / Д. Эрроусмит, К. Плейс. – М.: Мир, 1986.

Нина Игоревна Еремеева, кандидат физико-математических наук, доцент, кафедры «Высшая математика», Димитровградский инженерно-технологический институт – филиал Национального исследовательского ядерного университета МИФИ, (г. Димитровград, Российская Федерация), eremeev.juri@yandex.ru.

*Поступила в редакцию 2 февраля 2016 г.*

MSC 93A30

DOI: 10.14529/mmp160209

## Numerical Modelling of the Reaction of the Immune System to the Tumor Based on the Revised Model of Resigno and De Lisi

*N.I. Eremeeva*, Dimitrovgrad Engineering and Technological Institute – Branch of the National Research Nuclear University MEPHI, Dimitrovgrad, Russian Federation, eremeev.juri@yandex.ru

The article is devoted to the modelling of the immune response for the presence of cancer at initial stage. At this stage the key role in the development of disease is given to the immune system. It is the immunological insufficiency that is a major cause of high incidence of malignant neoplasms. The article describes the mathematical model of the immune response to the tumor. The presented model is based on the mathematical model of Resigno and De Lisi. In the created model, unlike the classical one, we take into account the fact that the presence of cancer overwhelmingly affects the immune system, and assumes the possibility of introducing of outside lymphocytes for immune response stimulation. This article provides an example of numerical prediction of tumor development, based on the constructed model. In addition the paper describes an algorithm for determining of the optimal level of input lymphocytes. The algorithm is based on the analysis of singular points of the system and numerical simulation.

*Keywords: mathematical model; immune response; tumor.*

## References

1. Shapot V.S. [On the Manifestations and Mechanisms of the Systemic Effects of the Tumor on the Body]. *Journal of Pathophysiology and Experimental Therapy*, 1974, vol. 2, p. 3. (in Russian)
2. Eremeeva N.I. [Modelling the Immune Response to the Tumor]. *Herald of Tver State University. Series: Applied Mathematics*, 2013, vol. 4 (31), pp. 27–37. (in Russian)
3. Arrowsmith D.K., Place C.M. *Ordinary Differential Equations: a Qualitative Approach with Applications*. London, New York, Chapman and Hall, 1982. 252 p.

*Received February 2, 2016*