

УДК 517.977.1+517.938

ПОСТРОЕНИЕ УПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ МОДЕЛИ ИММУНОТЕРАПИИ РАКА С ПОМОЩЬЮ БЛОЧНОГО ПОДХОДА

А.В. Уткин

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН
Россия, 117997, Москва, Профсоюзная ул., 65
E-mail: Utkin-AV@rambler.ru

О.С. Ткачева

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН
Россия, 117997, Москва, Профсоюзная ул., 65
E-mail: tkolga@gmail.com

М.С. Виноградова

МГТУ им. Н.Э. Баумана
Россия, 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., 5, стр. 1
E-mail: m-s-vinogradova@yandex.ru

Ключевые слова: математическая модель иммунотерапии, блочный подход, линеаризация обратной связью.

Аннотация: В работе рассматривается математическая модель иммунотерапии рака. Модель является модификацией трехмерной модели иммунного ответа введением уравнения, описывающего динамику иммунотерапии. Итоговая модель представляет собой систему из четырех обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих динамику изменения раковых, здоровых, иммунных клеток и взаимодействие иммунных клеток с интерлейкином. В работе решается задача стабилизации количества раковых клеток с применением блочного подхода с использованием линеаризации обратной связью.

1. Введение

Одним из перспективных направлений лечения онкологических заболеваний является иммунотерапия [1, 2]. В частности, ее применяют для лечения опухолей головного мозга, например, глиомы. Рассмотрим модель взаимодействия раковых,

здоровых клеток ткани и иммунных клеток [1]:

$$(1) \quad \begin{cases} \frac{dH}{dt} = \alpha H \left(1 - \frac{H}{K_1}\right) - \gamma_1 TH \\ \frac{dL}{dt} = \frac{n_1 TL}{\kappa_1 + T} - \delta TL - \rho L \\ \frac{dT}{dt} = \beta T \left(1 - \frac{T}{K_2}\right) - \gamma_2 TH - \frac{n_2 TL}{\kappa_2 + T}, \end{cases}$$

Здесь первое уравнение описывает скорость изменения количества здоровых клеток ткани (T), при которой рост клеток выполняет логистическую функцию с экологической биотической емкостью K_1 . Под емкостью среды в данном случае понимается пределы ресурсов, за счет которых существует клетки, это можно считать ограничивающим фактором среды. Отметим, что пролиферация (деление) опухолевых клеток происходит быстрее, чем пролиферация здоровых клеток. т.е. $\beta > \alpha$. Параметр γ_1 – это скорость инактивации здоровых клеток раковыми. Второе уравнение соответствует скорости изменения количества иммунных клеток, уничтожающих раковые клетки. Распознавание опухолевых (раковых) клеток иммунными клетками зависит от антигенности опухолевой клетки. Механизм распознавания клетки достаточно сложный, поэтому в [1] предполагается, что иммунные клетки идентифицируют опухолевые клетки с постоянной скоростью n_1 и коэффициентом жесткости клеточной мембраны κ_1 . Иммунные клетки L (Т-киллеры) подавляются опухолевыми клетками со скоростью δ , а также умирают с естественной смертностью ρ . Кроме того, скорость ингибирования здоровых клеток опухолевыми клетками выше, чем скорость ингибирования опухолевых клеток здоровыми клетками, т. е. $\gamma_1 > \gamma_2$.

Третье уравнение соответствует скорости изменения опухолевых клеток. Опухолевые клетки T растут в соответствии с логистической функцией со скоростью роста β и экологической биотической емкостью K_2 . Деграцию опухолевых клеток здоровыми клетками в ходе конкуренции считают по скорости γ_2 . Параметры n_2 и κ_2 характеризуют клиренс опухолевых клеток иммунными клетками в соответствии с кинетикой Михаэлиса-Ментен [2–4]. Все параметры системы (2) предполагаются положительными.

Целью лечения рака является либо полное уничтожение раковых клеток, либо уменьшение их количества до определенного уровня, чтобы использовать хирургические методы. Однако в этой модели невозможно напрямую влиять на количество иммунных клеток, борющихся с раковыми. Поэтому, опираясь на [5], введем еще одну переменную I – концентрация (МЕ/л) ИЛ-2 (интерлейкин-2) на литр крови. Интерлейкин-2 – это цитокин, который определяет тип и роль иммунного ответа. Уравнение, описывающее изменение концентрации ИЛ-2 в крови, в простейшем случае имеет вид [5]:

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_1 I + U.$$

Здесь U – это количество вводимого в день ИЛ-2 на литр объема тела (в МЕ/л в день).

Учтем воздействие интерлейкина на количество иммунных клеток L с помощью следующего слагаемого [2, 5]:

$$\frac{\theta mL}{\theta + I}.$$

Тогда модель иммунотерапии приобретает вид:

$$(2) \quad \begin{cases} \frac{dH}{dt} = \alpha H \left(1 - \frac{H}{K_1}\right) - \gamma_1 TH \\ \frac{dT}{dt} = \beta T \left(1 - \frac{T}{K_2}\right) - \gamma_2 TH - \frac{n_2 TL}{\kappa_2 + T}, \\ \frac{dL}{dt} = \frac{\theta mL}{\theta + I} + \frac{n_1 TL}{\kappa_1 + T} - \delta TL - \rho L, \\ \frac{dI}{dt} = -\mu_1 I + U. \end{cases}$$

Сформулируем следующую задачу управления: $T \rightarrow 0$, $H \geq H^*$. Поскольку мы не можем с помощью иммунотерапии одновременно влиять на H и T , так как мы имеем задачу с недостатком управляющих воздействий, то первое уравнение примем за нулевую динамику. Нарушение условия $H \geq H^*$ – как сигнал прекратить лечение или снизить дозу. Рассмотрим L во втором уравнении как управляющее воздействие U_L [6]:

$$\frac{dT}{dt} = \beta T \left(1 - \frac{T}{K_2}\right) - \gamma_2 TH - \frac{n_2 T}{\kappa_2 + T} U_L.$$

Заметим, что при $T = 0$ будет теряться управляемость данного уравнения, с другой стороны, из $T = 0$ следует $T \equiv 0$. Также зафиксируем тот факт, что:

$$\frac{n_2 T}{\kappa_2 + T} \geq 0$$

Заметим, что если

$$U_L = const \gg \max\left\{\beta T \left(1 - \frac{T}{K_2}\right) - \gamma_2 TH\right\},$$

то $T \rightarrow 0$.

Для того чтобы добиться этого, обратимся к третьему уравнению, описывающему динамику L и введем следующую ошибку стабилизации: $e_3 = L - U_L$. Необходимо, чтобы $e_3 \rightarrow 0$. Для этого рассмотрим динамику невязки:

$$\dot{e}_3 = \dot{L} - \dot{U}_L = \frac{\theta mL}{\theta + I} + \frac{n_1 TL}{\kappa_1 + T} - \delta TL - \rho L$$

. Перепишем в переменных e_3 :

$$\dot{e}_3 = \frac{\theta m(e_3 - U_L)}{\theta + I} + \frac{n_1 T(e_3 - U_L)}{\kappa_1 + T} - \delta T(e_3 - U_L) - \rho(e_3 - U_L)$$

. Примем за фиктивное управление $U_I = \frac{\theta m}{\theta + I}$:

$$\dot{e}_3 = (e_3 - U_L)U_I + \frac{n_1 T(e_3 - U_L)}{\kappa_1 + T} - \delta T(e_3 - U_L) - \rho(e_3 - U_L)$$

. Используем в качестве фиктивного управления обратную линеаризующую связь:

$$U_I = -c_1(e_3 - U_L) - \frac{n_1 T(e_3 - U_L)}{\kappa_1 + T} + \delta T(e_3 - U_L) + \rho(e_3 - U_L)$$

. Выразим желаемое поведение I_* :

$$I_* = \frac{\theta m}{U_I} - \theta$$

. Оценим ошибку стабилизации $e_4 = I - I_*$. Выпишем ее динамику:

$$\dot{e}_4 = -\mu_1(e_4 + I_*) + U - \dot{I}_*$$

. Заметим, что слагаемое $-\mu_1 e_4$ обеспечивает $e_4 \rightarrow 0$ при нейтрализации остальных слагаемых. Тогда в качестве реального управления вновь выберем линеаризующую обратную связь:

$$(3) \quad U = \dot{I}_* + \mu_1 I_* - c_2 e_4.$$

Таким образом, с помощью уравнения (3) мы замыкаем систему (2) обратной связью, обеспечивая уничтожение раковых клеток.

Список литературы

1. Das P., Mukherjee S. Stochastic dynamics of Michaelis–Menten kinetics based tumor-immune interactions // *Physica A*. 2019.
2. Das S., Mukherjee S. An investigation on Michaelis-Menten kinetics based complex dynamics of tumor - immune interaction // *Chaos, Solitons and Fractals*. 2019. Vol. 128. P. 297–305.
3. Panetta J.C., Schaiquevich P., Santana V.M., Stewart C.F. Using pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation to evaluate importance of schedule in topotecan therapy for pediatric neuroblastoma // *Clinical Cancer Research*. 2008. Vol. 14, No. 1. P. 318–325.
4. Гончарова А.Б., Василевская Е.В., Колпак Е.П., Виль М.Ю. Математическое моделирование лечения онкологического заболевания // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022. № 3 (117). С. 13–21.
5. de Pillis L.G., and etc. Mathematical Model Creation for Cancer Chemo-Immunotherapy // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2009. Vol. 10, No. 3. P. 165–184.
6. Ткачева О.С., Уткин А.В., Виноградова М.С. Сравнительный анализ стратегий управления для математической модели лекарственной терапии глиомы // *Труды 15-й Международной конференции «Управление развитием крупномасштабных систем» (MLSD'2022)*. М.: ИПУ РАН, 2022. С. 608–612.