Поиск стратегии терапии в модели взаимодействия раковых клеток с клетками иммунной системы

Розова Влада Стефановна

Студент

Факультет ВМК МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: `vsrozova@mail.ru`

Рассматривается модель из шести обыкновенных дифференици-альных уравнений, описывающая динамику взаимодействия раковых клеток, специфического и неспецифического иммунного ответа при воздействии двух типов лекарственной терапии.
Клинические исследования многократно доказывали, что иммунная система играет важную роль в контроле и подавлении раковых заболеваний. Именно поэтому иммунотерапия, призванная усилить иммунный ответ, получила широкое распространение как подход в лечении некоторых форм рака. Кроме того, математически было показано преимущество в применении комбинации иммунотерапии и традиционной химиотерапии перед использованием только одного из лекарственных методов. В данной задаче рассматриваются инъекции интерлейкина-2, модифицирующего иммунный ответ. Необходимо найти оптимальные стратегии $v_M(t)$ и $v_I(t)$ введения химиотерапевтического агента и указанных инъекций.

Используются следующие обозначения: $T(t)$ — популяция раковых клеток, $N(t)$ — естественные киллеры, $L(t)$ — Т-киллеры, $C(t)$ — циркулирующие лимфоциты, $M(t)$ — концентрация химиотерапевтического агента в крови, $I(t)$ — концентрация иммунотерапевтического препарата в крови.

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = aT(1-bT) - cNT - DT - K_T \frac{M}{A+M} T \\ \frac{dN}{dt} = eC - fN + g\frac{T^2}{h+T^2}N - pNT - K_N \frac{M}{A+M} N \\ \frac{dL}{dt} = -mL + j\frac{D^2T^2}{k+D^2T^2}L - qLT + (r_1 N + r_2 C)T - uNL^2 - \\ -K_L \frac{M}{A+M} L + \frac{\lambda L I}{B+I} \\ \frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C \frac{M}{A+M} C \\ \frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M(t) \\ \frac{dI}{dt} = -\mu I + v_I(t) \end{cases}, \quad (1)$$

где $D = \frac{d(L/T)^l}{s+(L/T)^l}$.

Рассматривается задача оптимального управления с целью минимизации к фиксированному моменту времени t^* следующего функционала:

$$J = \begin{cases} T(t^*), \quad L(t^*) \geq \bar{L} \\ T(t^*) + \omega(\bar{L} - L(t^*))^2, \quad L(t^*) < \bar{L} \end{cases}. \tag{2}$$

Кроме того, моделируется ограничение на концентрацию химиотерапевтического лекарства в организме пациента с помощью следующей штрафной функции:

$$\varphi(t) = \begin{cases} 0, \quad M(t) \leq Q \\ \theta(Q - M(t))^2, \quad M(t) > Q \end{cases}. \tag{3}$$

Для нахождения оптимальных управлений $v_M(t)$ и $v_I(t)$ используется принцип максимума Понтрягина и метод последовательных приближений. Численно получены различные варианты стратегий лечения для параметров, соответствующих организму мыши, и для двух наборов параметров, описывающих человеческий организм. Показано, что результаты сильно зависят от начальных условий, поэтому отдельно рассматриваются «здоровая» и ослабленная иммунные системы.

Литература

1. Моисеев Н. Н. Численные методы в теории оптимальных систем. М.: Наука, 1971.

2. de Pillis L. G., Gu W., Radunskaya A. E. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations // Journal of Theoretical Biology. 2006. V. 238. P. 841–862.

3. de Pillis L. G., Radunskaya A. E., Wiseman C. L. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth // Cancer research. 2005. V. 65. P. 7950–7958.

4. Bratus A. S., Fimmel E., Todorov Y., Semenov Y. S., Nurnberg F. On strategies on a mathematical model for leukemia therapy // Nonlinear Analysis: Real World Applications. 2012. V. 13. P. 1044-1059.