

P19-2009-132

О. Г. Исаева<sup>1</sup>, В. А. Осипов<sup>2</sup>

**ВЛИЯНИЕ РАДИОТЕРАПИИ  
НА ПРОТИВОРАКОВЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ:  
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ**

Направлено в журнал «Радиационная биология. Радиоэкология»

---

<sup>1</sup>E-mail: issaeva@theor.jinr.ru

<sup>2</sup>E-mail: osipov@theor.jinr.ru

Исаева О. Г., Осипов В. А.

P19-2009-132

Влияние радиотерапии на противораковый иммунный ответ:  
математическое моделирование

Рассмотрено влияние радиотерапии на динамику иммунного ответа на рост злокачественных новообразований на примере предложенной нами ранее математической модели противоракового иммунитета. Расчет стандартного курса радиотерапии показывает, что в случае слабого иммунного ответа после лечения опухоль снова возрастает до максимального размера, в то время как сильная иммунная система способна сдерживать рост популяции выживших после радиотерапии опухолевых клеток. Выполнен расчет режима вакцинации после радиотерапии. Обнаружена высокая эффективность вакцинации, если ее назначить не позднее определенного промежутка времени после окончания курса радиотерапии. Рассмотрены различные режимы радиотерапии. Показано, что режим гиперфракционирования является более эффективным для лечения по сравнению с остальными режимами.

Работа выполнена в Лаборатории теоретической физики им. Н. Н. Боголюбова ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2009

Isaeva O. G., Osipov V. A.

P19-2009-132

Effects of Radiotherapy on Anti-Cancer Immune Response:  
Mathematical Modeling

The influence of radiotherapy on the tumor-immune dynamics is studied within our recent model. Simulation of the standard course of radiotherapy shows that in the case of weak immune response a few months after cure the tumor achieves the maximum size, whereas the strong immune system is able to handle the growth of survived tumor cells population. Simulation of vaccine therapy after radiotherapy has been carried out. The high efficiency of vaccination is found provided that it is assigned during a certain period of time after radiotherapy. Different strategies of radiotherapy have been considered. It is shown that hyper fractionation is more effective for treatment in comparison with other cures.

The investigation has been performed at the Bogoliubov Laboratory of Theoretical Physics, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2009

## ВВЕДЕНИЕ

Радиотерапия относится к одному из самых эффективных методов лечения злокачественных новообразований по степени поражения опухолевой ткани. Несмотря на то, что современные методы моделирования потока ионизирующего излучения позволяют добиваться сосредоточения летальной дозы непосредственно в опухолевой ткани, проблема поражения здоровых клеток остается актуальной. Наиболее радиочувствительными являются ткани, способные к обновлению в течение жизни организма. К ним относятся красный костный мозг, органы иммунной системы, кожа, слизистые оболочки и эпителий различных органов. Поэтому подбор подходящего курса облучения согласно состоянию здоровья пациента, в частности функционированию его иммунной системы, имеет большое значение. Как правило, радиотерапия проводится в щадящем режиме, либо исключается у пациентов с ослабленным иммунным ответом. С осторожностью производится облучение органов, расположенных близко к лимфоидным органам.

В настоящее время внимание исследователей привлекают стратегии сочетания традиционных методов лечения рака, таких как хирургия, химиотерапия и радиотерапия, с методами иммуно- и биотерапии [1, 2]. Особый интерес вызывает сочетание иммунотерапии и радиотерапии. В литературе широко обсуждается факт усиления местного противоракового иммунного ответа после радиотерапии (см. [2] и указанные там ссылки). К настоящему времени не известны точные механизмы влияния ионизирующей радиации на опухолевую иммуногенность. Однако некоторые доклинические исследования указывают на возможность повышения противораковых эффектов при сочетании различных иммунотерапевтических стратегий и радиотерапии.

В клинических исследованиях эффективность различных режимов фракционирования оценивают в рамках линейно-квадратичной модели (ЛКМ) кривой доза–эффект, предложенной Фаулером и Стерном [3]. Позднее Барендсен ввел понятие биологической эффективной дозы для оценки токсичности ионизирующего излучения [4]. В настоящее время важное практическое значение имеет такой параметр ЛКМ, как фактор фракционирования дозы, учитывающий репарацию радиационных повреждений в перерывах между облучениями [5–8]. Такие процессы, как частичное восполнение кле-

точной популяции в период между сеансами, а также потеря клеток вследствие гипоксии и недостатка питательных веществ также оказывают большое влияние на эффективность радиотерапии. В [9] рассмотрена учитывающая эти факторы ЛКМ, на примере которой выполнена оценка оптимального курса лечения. ЛКМ используется также при описании эффектов радиотерапии в моделях популяционной динамики [10, 11]. Так, в [10] в рамках кинетической модели, описывающей динамику опухолевых клеток и лимфоцитов, а также опухолевых клеток, подвергшихся некрозу, исследуются эффекты радиотерапии. При этом изучается зависимость эффективности лечения от параметров иммунного ответа. Следует отметить ряд кинетических моделей динамики радиационных повреждений, которые сводятся к ЛКМ с фактором фракционирования дозы для случая малых и средних доз излучений [12–14]. Подробный обзор этих моделей представлен в [15]. В [11] на примере модифицированной модели ангиогенеза, которая состоит из двух обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) для популяций опухолевых и эндотелиальных клеток [16], рассмотрена проблема расчета оптимального лечения. В отличие от [10] в [11] скорость гибели клеток от радиационного поражения описывается согласно кинетической модели потенциально летальных и летальных повреждений [13]. В рамках теории оптимального управления получены режимы радиотерапии и ангиогенной терапии, основанной на применении ангиогенных ингибиторов, а также их оптимального сочетания для максимального уменьшения размера первичной опухоли.

В данной статье рассматривается влияние радиотерапии на динамику противоракового иммунного ответа на примере недавно развитой нами модели [17, 18]. Облучение ионизирующей радиацией приводит к значительному разрушению не только опухолевых клеток и цитотоксических  $T$ -лимфоцитов, но и кровеносных сосудов, доставляющих в опухолевую ткань кислород и другие питательные вещества [19]. Поэтому для описания динамики выжившей после радиотерапии популяции опухолевых клеток необходимо учитывать восстановление популяции эндотелиальных клеток, формирующих кровеносные сосуды. С этой целью дополним нашу модель тремя уравнениями, два из которых описывают динамику эндотелиальных клеток и ангиогенного фактора (АФ), а третье — популяцию нормальных клеток. В целях упрощения анализа мы не будем учитывать пространственную неоднородность и миграцию клеток. На ранних стадиях фазы сосудистого роста популяция опухолевых клеток достаточно мала, в ней нет выделенных областей, характеризующихся низким содержанием кислорода и, как следствие, отличающихся по радиочувствительности от более оксигенированных участков. Поэтому можно полагать, что развитие опухоли происходит в объеме полного перемешивания рассматриваемых клеточных популяций.

Для того чтобы учесть эффекты радиотерапии, мы добавим в систему уравнения для среднего числа повреждений ДНК в клетке и соответствующие

слагаемые — в уравнения для клеточных популяций. Мы не будем рассматривать возможное влияние радиотерапии на параметры модели, поскольку не существует достоверных данных о том, какие именно механизмы ответственны за усиление противоракового иммунного ответа вследствие воздействия ионизирующей радиацией. В данной работе мы выполним расчет различных режимов радиотерапии. С помощью численных экспериментов сделаем оценку максимального промежутка времени после радиотерапии, в течение которого необходимо начать вакцинную терапию для достижения наибольшего эффекта.

## МОДЕЛЬ

С ростом популяции опухолевых клеток увеличивается их потребность в питательных веществах и существующей капиллярной сети становится недостаточно для дальнейшего размножения раковых клеток. Однако, как и здоровые клетки ткани, раковые клетки способны стимулировать рост недостающих сосудов [20]. В ответ на гипоксию или гипогликемию запускается механизм ангиогенеза, в ходе которого клетки начинают вырабатывать АФ, например, фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС). Эти факторы, взаимодействуя с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, вызывают их пролиферацию и способствуют формированию новых кровеносных сосудов в опухоли. Многие ангиогенные факторы способны подавлять противораковый иммунный ответ [21, 22]. Рассмотрим модель взаимодействия опухоли и иммунной системы, учитывающую влияние ангиогенеза.

Систему ОДУ для популяций раковых клеток —  $T(t)$ , цитотоксических  $T$ -лимфоцитов (ЦТЛ) —  $L(t)$ , интерлейкина-2 —  $I_2(t)$ , эндотелиальных клеток —  $E(t)$ , клеток здоровой ткани —  $N(t)$ , ангиогенного фактора —  $S(t)$ , а также среднего числа повреждений ДНК —  $U_1(t)$  и  $U_2(t)$  запишем в виде

$$\frac{dT}{dt} = -aT \ln \frac{bT}{aE} - cTL - r_1U_1T - r_2U_1^2T, \quad (1)$$

$$\frac{dL}{dt} = \frac{dE}{E + E_0} + eLI_2 - fL - r_3U_1L - r_4U_1^2L, \quad (2)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \frac{gT}{(T + l)(\alpha S + 1)} - jLI_2 - kTI_2 - m_1I_2, \quad (3)$$

$$\frac{dE}{dt} = -f_1E + qSE - r_5U_2E - r_6U_2^2E, \quad (4)$$

$$\frac{dN}{dt} = \frac{g_1EN_0}{E + E_0} - f_2N - k_1TN - r_1U_1N - r_2U_1^2N, \quad (5)$$

$$\frac{dS}{dt} = \frac{p_4T^2}{T^2 + \tau_s^2} + \frac{g_2E_0N_0}{N + N_0} - j_1SE - m_2S, \quad (6)$$

$$\frac{dU_1}{dt} = \delta_1 R(t) - \lambda_1 U_1 - \kappa_1 U_1^2, \quad (7)$$

$$\frac{dU_2}{dt} = \delta_2 R(t) - \lambda_2 U_2 - \kappa_2 U_2^2. \quad (8)$$

Прежде всего рассмотрим уравнения (1), (2) и (3). В первом слагаемом уравнения (1) аналогично [16] мы учитываем увеличение выживаемости раковых клеток пропорционально числу эндотелиальных клеток. Далее принимаем, что скорость притока ЦТЛ в место опухолевой локализации также зависит от степени васкуляризации, т. е. от числа эндотелиальных клеток (первое слагаемое в уравнении (2)). В модели учитывается иммуносупрессивное действие АФ. Аналогично [21] в уравнении (3) в первом слагаемом учитывается подавление антигенной презентации вследствие того, что молекулы ФРЭС препятствуют нормальному развитию антигенпредставляющих клеток [22]. Следует отметить, что в результате резкого сокращения числа ЦТЛ после воздействия ионизирующей радиации естественная элиминация молекул ИЛ-2 становится существенной по отношению к скорости поглощения их лимфоцитами. Поэтому мы дополнили уравнение (3) слагаемым, описывающим естественную убыль молекул ИЛ-2.

Рассмотрим уравнения (4), (5) и (6), описывающие динамику эндотелиальных и нормальных клеток, а также ангиогенного фактора соответственно. Первое слагаемое в (4) характеризует гибель эндотелиальных клеток. Второе слагаемое описывает прирост эндотелиальных клеток, индуцированный присутствием АФ. Поскольку развитие популяции нормальной ткани зависит от обеспечения питательными веществами, которые доставляются с кровью, считается, что скорость роста зависит от числа эндотелиальных клеток. Учитывая контролируемое развитие нормальной ткани, для описания скорости прироста в уравнении (5) мы используем закон с насыщением  $g_2 N_0 E / (E + E_0)$ , где  $E_0$  и  $N_0$  — постоянные величины. Второе слагаемое описывает естественную гибель нормальных клеток. Скорость гибели нормальных клеток, обусловленная присутствием раковых клеток, описывается выражением  $k_1 T N$ . Продукция АФ может быть стимулирована как опухолевыми, так и здоровыми клетками, которые находятся в условиях недостатка питательных веществ. Аналогично [21] для описания продукции АФ будем использовать закон  $p_4 T^2 / (T^2 + \tau_S^2)$  (6). Чтобы учесть контролируемый рост эндотелиальных клеток, мы полагаем, что скорость продукции АФ нормальными клетками уменьшается с ростом популяции последних и равна  $n E_0 N_0 / (N + N_0)$  (6). В самом деле, с одной стороны, увеличение роста популяции нормальных клеток увеличивает их потребность в питательных веществах, а значит, чтобы ограничить рост ткани, необходимо ингибировать развитие сосудов. С другой стороны, уменьшение популяции нормальных клеток ниже уровня  $N_0$

должно стимулировать выработку АФ для восстановления сосудов и потока питательных веществ. Третье слагаемое в (6) описывает потребление АФ эндотелиальными клетками [23]. Последнее слагаемое представляет скорость элиминации АФ.

Положим, что раковые клетки, ЦТЛ, а также нормальные клетки относятся к рано реагирующим, а эндотелиальные клетки — к поздно реагирующим тканям. Как правило, они отличаются по радиочувствительности и способности к репарации повреждений. Поэтому в модели мы используем два уравнения для радиационных повреждений. Уравнения (7) и (8) записаны аналогично модели динамики радиационных повреждений, предложенной в [12]. Скорость роста числа повреждений ДНК, угрожающих жизни клетки, увеличивается пропорционально мощности поглощенной дозы  $R(t)$  (первое слагаемое в уравнениях (7) и (8)). Скорость репарации описывается вторым слагаемым в (7) и (8). Выражение  $\kappa_i U_i^2$  ( $i = 1, 2$ ) в (7) и (8) есть скорость удаления повреждений в результате бинарной репарации [5]. Исходя из уравнения для летальных повреждений в модели [12] скорость гибели клеток в ходе «летального восстановления» опишем выражением вида  $r_i U_j C$  ( $i = 1, 3$  и  $5$ ,  $j = 1$  и  $2$ ,  $C = T, L, E$ ) в (1), (2), (4). Скорость гибели клеток в результате неправильной бинарной репарации представлена выражением  $r_i U_j^2 C$  ( $i = 2, 4$  и  $6$ ,  $j = 1$  и  $2$ ,  $C = T, L, E$ ) в уравнениях (1), (2), (4) соответственно. В качестве нормальной ткани рассмотрим клетки здоровой ткани опухолевого ложа. Некоторые формы злокачественных опухолей развиваются из клеток быстрообновляющихся тканей, которые нередко обладают той же радиочувствительностью, что и опухолевые клетки. Поэтому в выражениях для скорости гибели нормальных клеток в (5) мы используем параметры опухолевых клеток.

Итак, окончательно мы имеем сложную систему восьми дифференциальных нелинейных уравнений, из которых (1)–(6) описывают динамику иммунного ответа на злокачественный рост с учетом ангиогенеза, а также взаимодействия опухоли со здоровой тканью. Следует подчеркнуть, что в случае  $E(t) = \text{const}$  и  $S(t) = \text{const}$ , мы снова возвращаемся к модели иммунного ответа на злокачественный рост, учитывая развитие опухоли в рамках существующей стационарной сосудистой системы. Обратим также внимание, что уравнения (4)–(6) при  $T(t) = 0$  (здоровая ткань) можно рассматривать как самостоятельную простую модель динамики здоровой ткани в ответ на дефицит питательных веществ.

## ПАРАМЕТРЫ МОДЕЛИ

Представленная система (1)–(8) содержит много параметров, которые влияют на динамику клеточных популяций. Для того чтобы отразить зависимость результатов радиотерапии от состояния иммунной системы, мы рассмо-

трим два набора параметров (см. табл. 1). А именно, воспользуемся наборами параметров P1 и P3 из нашей предыдущей работы [18], которые характеризуют слабый и сильный иммунный ответ соответственно. Для удобства разделим модельные параметры на две подгруппы: системные и терапевтические. Некоторые системные параметры были оценены из экспериментальных данных. Подробно об оценке параметров P1 и P3 можно узнать в [18]. Здесь мы обсудим только те параметры, которые были введены в рассмотрение в данной работе. Величины  $m_1$  и  $m_2$  можно рассчитать, зная время полувыведения цитокинов [24], по формуле  $\ln 2/t_{1/2}$ . Аналогично, предполагая средние времена жизни эндотелиальных и нормальных клеток равными примерно 40–50 и 10 сут соответственно, можно оценить их скорости гибели по формуле  $1/T$ , где  $T$  — среднее время жизни.

**Таблица 1. Параметры модели**

Параметр	Единицы	Описание	Значение	Источник
$a$	сут <sup>-1</sup>	Скорость роста опухоли	0,13	[18]
$b/E_0$	кл. <sup>-1</sup> · сут <sup>-1</sup>	$aE(t)/b$ максимально возможная численность опухолевой популяции	$3 \cdot 10^{-10}$	[18]
$c$	кл. <sup>-1</sup> · сут <sup>-1</sup>	Скорость инактивации опухолевых клеток ЦТЛ	$4,4 \cdot 10^{-9}$ (P1) $5,5 \cdot 10^{-9}$ (P3)	[18]
$d$	кл. · сут <sup>-1</sup>	Скорость притока ЦТЛ	$14,6 \cdot 10^6$	[18]
$e$	ед. <sup>-1</sup> · сут <sup>-1</sup>	Скорость пролиферации ЦТЛ под влиянием ИЛ-2	$9,9 \cdot 10^{-9}$ (P1) $1,0 \cdot 10^{-8}$ (P3)	[18]
$f$	сут <sup>-1</sup>	Скорость гибели ЦТЛ	0,33	[18]
$g$	ед. · сут <sup>-1</sup>	Антигенная презентация	$1,6 \cdot 10^7$ (P1) $2,4 \cdot 10^7$ (P3)	[18]
$j$	кл. <sup>-1</sup> · сут <sup>-1</sup>	Скорость потребления ИЛ-2 ЦТЛ	$3,3 \cdot 10^{-9}$ (P1) $3,7 \cdot 10^{-9}$ (P3)	[18]
$k$	кл. <sup>-1</sup> · сут <sup>-1</sup>	Инактивация молекул ИЛ-2 опухолевыми продуктами	$1,8 \cdot 10^{-8}$ (P1) $2,1 \cdot 10^{-8}$ (P3)	[18]
$l$	кл.	Постоянная полунасыщения	$3 \cdot 10^6$	[18]



Продолжение таблицы 1.

Параметр	Единицы	Описание	Значение	Источник
$\alpha$	ед. <sup>-1</sup>	$1/\alpha$ — это число молекул АФ, при котором антигенная презентация уменьшается в 2 раза	$1 \cdot 10^{-10}$	
$m_1$	сут <sup>-1</sup>	Скорость элиминации ИЛ-2	0,02	[24]
$m_2$	сут <sup>-1</sup>	Скорость элиминации АФ	0,007	[24]
$f_1$	сут <sup>-1</sup>	Скорость убыли эндотелиальных клеток	0,023	
$f_2$	сут <sup>-1</sup>	Скорость гибели здоровых клеток	0,1	
$q$	ед. <sup>-1</sup> · сут <sup>-1</sup>	Скорость пролиферации эндотелиальных клеток под действием АФ	$4,62 \cdot 10^{-11}$	
$g_1$	сут <sup>-1</sup>	Скорость прироста нормальной ткани	0,25	
$g_2$	ед. · кл. <sup>-1</sup> · сут <sup>-1</sup>	Скорость продукции АФ нормальными клетками	851,4	
$k_1$	кл. <sup>-1</sup> · сут <sup>-1</sup>	Скорость гибели нормальных клеток вследствие взаимодействия с опухолевыми клетками	$2,97 \cdot 10^{-10}$	
$p_4$	кл. · сут <sup>-1</sup>	Скорость продукции АФ	$3,07 \cdot 10^8$	[21]
$\tau_S$	кл.	Постоянная полунасыщения продукции АФ	$10^6$	[21]
$j_1$	кл. <sup>-1</sup> · сут <sup>-1</sup>	Скорость потребления АФ эндотелиальными клетками	$3,17 \cdot 10^{-6}$	
	$T_0 = 10^8$ кл. $E_0 = 5 \cdot 10^4$ кл.	$L_0 = 9 \cdot 10^7$ кл. $N_0 = 10^7$ кл.	$I_{20} = 2 \cdot 10^7$ кл. $S_0 = 3 \cdot 10^9$ ед.	

Таблица 2. Параметры радиотерапии

Параметр	Единицы	Описание	Значение	Источник
$\delta_1$	$\text{Гр}^{-1}$	Число двунитевых разрывов на 1 Гр	8	[15]
$\delta_2$	$\text{Гр}^{-1}$		6	см. текст
$\lambda_1$	$\text{сут}^{-1}$	Скорость репарации повреждений ДНК	8,7	[9]
$\lambda_2$	$\text{сут}^{-1}$		4,3	[11]
$r_1$	$\text{сут}^{-1}$	$r_j$ — скорость гибели клеток	0,76	
$r_2$	$\text{сут}^{-1}$	от «летального восстановления»,	0,02	
$r_3$	$\text{сут}^{-1}$	$r_k$ — скорость гибели клеток	0,326	
$r_4$	$\text{сут}^{-1}$	в результате неправильной	0,008	
$r_5$	$\text{сут}^{-1}$	бинарной репарации,	0,1	
$r_6$	$\text{сут}^{-1}$	$j = 1, 3, 5, k = 2, 4, 6$	0,008	
$F$		Доля клоногенных клеток	0,047	

Выполним оценку параметров радиотерапии (табл. 2). Как показано в [15], для малых доз облучения (т.е. приняв  $\lambda_i U_i \gg \kappa_i U_i^2$ ) прямым интегрированием системы [12] можно получить функцию выживаемости в виде известной ЛКМ с фактором фракционирования дозы, зависящим от режима облучения. При этом параметры  $\alpha_i$  и  $\beta_i$  ЛКМ для каждой из рассматриваемых клеточных популяций записываются в виде  $\alpha_i = r_j \delta / \lambda$ , а  $\beta_i = \delta^2 r_k / 2\lambda$ , где  $i = T, L, E$  и  $N, j = 1, 3$  и  $5$  и  $k = 2, 4$  и  $6$ . Напомним, что в рамках данной статьи принимается, что популяции раковых и нормальных клеток имеют одинаковую радиочувствительность, т.е.  $\alpha_T = \alpha_N, \beta_T = \beta_N$ . Исходя из известных значений  $\alpha_T, \beta_T$  и  $\alpha_E, \beta_E$ , взятых из [11], а также зная среднее время репарации повреждений, отношение  $\alpha/\beta$  и число двунитевых разрывов на 1 Гр ионизирующей радиации  $\delta$  для рано и поздно реагирующих тканей, по указанным формулам можно оценить значения  $r_j$  и  $r_k$  (см. табл. 2). Учитывая, что рано реагирующие ткани более радиочувствительны по сравнению с поздно реагирующими, мы полагаем  $\delta_1 > \delta_2$ .

## АНАЛИЗ МОДЕЛИ

**Масштабирование.** С целью упрощения анализа и численного расчета перепишем систему (1)–(8) в нормированных переменных:  $T' = T/T_0, L' = L/L_0, I'_2 = I_2/I_{20}, E' = E/E_0, N' = N/N_0, S' = S/S_0, \tau = ft$ . Поскольку число радиационных повреждений на клетку мало по сравнению с размерами клеточных популяций, мы не будем нормировать величины  $U_1$  и  $U_2$ . Полагая  $\lambda_i U_i \gg \kappa_i U_i^2$ , аналогично [15] исключим слагаемое  $\kappa_i U_i^2$  при  $i = 1$  и  $2$  из уравнений (1) и (2). Значения  $L_0, I_{20}$  и  $S_0$ , указанные в табл. 1, взяты из [22, 25]. Диаметр опухоли примем равным примерно 5 мм. Средний

размер клетки — порядка 10 мкм. По этим параметрам мы оценили, что в опухоли находится порядка  $5 \cdot 10^7$  клеток. Для удобства выберем масштаб популяции опухолевых клеток  $T_0$  равным  $10^8$ . Будем полагать, что нормальных клеток в 10 раз меньше, чем опухолевых. Число эндотелиальных клеток оценим следующим образом. Положим, что капилляр имеет цилиндрическую форму. Длина цилиндра равна диаметру опухоли, а средний диаметр капилляра примем равным 10 мкм. Таким образом, можно оценить площадь внутренней поверхности капилляра. Считая, что диаметр эндотелиальных клеток (10–20 мкм) много больше толщины, оценим число клеток, укладывающихся на внутренней поверхности капилляра. Получим примерно 200. Учитывая, что в опухоли такого размера может быть порядка 100 капилляров, можно предположить масштаб популяции эндотелиальных клеток  $E_0$  равным  $5 \cdot 10^4$ . Итак, система (1)–(8) в безразмерных переменных имеет вид (для удобства уберем штрихи)

$$\frac{dT}{d\tau} = -\eta_1 T \ln \frac{\eta_2 T}{\eta_1 E} - \eta_3 T L - \gamma_1 U_1 T - \gamma_2 U_1^2 T, \quad (9)$$

$$\frac{dL}{d\tau} = \frac{\eta_4 E}{E+1} + \eta_5 L I_2 - L - \gamma_3 U_1 L - \gamma_4 U_1^2 L, \quad (10)$$

$$\frac{dI_2}{d\tau} = \frac{\eta_6 T}{(T + \eta_9)(\eta_{10} S + 1)} - \eta_7 L I_2 - \eta_8 T I_2 - \eta_{11} I_2, \quad (11)$$

$$\frac{dE}{d\tau} = -\mu_2 E + \mu_1 S E - \gamma_5 U_2 E - \gamma_6 U_2^2 E, \quad (12)$$

$$\frac{dN}{d\tau} = \frac{\mu_3 E}{E+1} - \mu_4 N - \mu_5 T N - \gamma_1 U_1 N - \gamma_2 U_1^2 N, \quad (13)$$

$$\frac{dS}{d\tau} = \frac{\mu_6 T^2}{T^2 + \mu_7} + \frac{\mu_8}{N+1} - \mu_9 S E - \mu_{10} S, \quad (14)$$

$$\frac{dU_1}{d\tau} = \sigma_1 d_\tau - \sigma_2 U_1, \quad (15)$$

$$\frac{dU_2}{d\tau} = \sigma_3 d_\tau - \sigma_4 U_2. \quad (16)$$

Системные параметры имеют вид  $\eta_1 = a/f$ ,  $\eta_2 = bT_0/(fE_0)$ ,  $\eta_3 = cL_0/f$ ,  $\eta_4 = d/(fL_0)$ ,  $\eta_5 = eI_{20}/f$ ,  $\eta_6 = g/(fI_{20})$ ,  $\eta_7 = jL_0/f$ ,  $\eta_8 = kT_0/f$ ,  $\eta_9 = l/T_0$ ,  $\eta_{10} = \alpha S_0$ ,  $\eta_{11} = m_1/f$ ,  $\mu_1 = qS_0/f$ ,  $\mu_2 = f_1/f$ ,  $\mu_3 = g_1/f$ ,  $\mu_4 = f_2/f$ ,  $\mu_5 = k_1 T_0/f$ ,  $\mu_6 = p_4/(fS_0)$ ,  $\mu_7 = \tau_S^2/T_0^2$ ,  $\mu_8 = g_2 E_0/(fS_0)$ ,  $\mu_9 = j_1 E_0/f$ ,  $\mu_{10} = m_2/f$ . Параметры радиотерапии  $\sigma_1 = \delta_1/f$ ,  $\sigma_2 = \lambda_1/f$ ,  $\sigma_3 = \delta_2/f$ ,  $\sigma_4 = \lambda_2/f$ ,  $\gamma_j = r_j/f$ ,  $\gamma_k = r_k/f$ , где  $j = 1, 3, 5$ , а  $k = 2, 4, 6$ .

**Анализ стационарных состояний.** Выполним анализ системы (17)–(22) без учета радиотерапии, когда  $U_1(t) = U_2(t) = 0$ .

$$\frac{dT}{d\tau} = -\eta_1 T \ln \frac{\eta_2 T}{\eta_1 E} - \eta_3 T L, \quad (17)$$

$$\frac{dL}{d\tau} = \frac{\eta_4 E}{E+1} + \eta_5 L I_2 - L, \quad (18)$$

$$\frac{dI_2}{d\tau} = \frac{\eta_6 T}{(T + \eta_9)(\eta_{10} S + 1)} - \eta_7 L I_2 - \eta_8 T I_2 - \eta_{11} I_2, \quad (19)$$

$$\frac{dE}{d\tau} = -\mu_2 E + \mu_1 S E, \quad (20)$$

$$\frac{dN}{d\tau} = \frac{\mu_3 E}{E+1} - \mu_4 N - \mu_5 T N, \quad (21)$$

$$\frac{dS}{d\tau} = \frac{\mu_6 T^2}{T^2 + \mu_7} + \frac{\mu_8}{N+1} - \mu_9 S E - \mu_{10} S. \quad (22)$$

Стационарные состояния найдем, решив систему нелинейных алгебраических уравнений, полученную при приравнивании левых частей (17)–(22) нулю. Из уравнений (20)–(22) найдем стационарные значения  $\bar{E}$ , выраженные через  $\bar{T}$ . Первое из них равно нулю. Второе является решением квадратного уравнения

$$A\bar{E}^2 + B\bar{E} + C = 0,$$

где

$$\begin{aligned} A &= (\bar{T}^2 + \mu_7)\mu_2\mu_9(\mu_3 + \mu_4 + \mu_5\bar{T}) > 0, \\ C &= (\mu_4 + \mu_5\bar{T})(\bar{T}^2 + \mu_7)(\mu_{10}\mu_2 - \mu_8\mu_1) - \mu_1\mu_6\bar{T}^2, \\ B &= (\bar{T}^2 + \mu_7)(\mu_4 + \mu_5\bar{T})\mu_2\mu_9 - \mu_3(\mu_1\mu_6\bar{T}^2 - \mu_{10}\mu_2(\bar{T}^2 + \mu_7)) + C. \end{aligned} \quad (23)$$

Когда  $\bar{T} = 0$ , уравнения (20)–(22) описывают динамику здоровой ткани без опухоли. При этом существует стационарное состояние  $(0, 0, \mu_8/\mu_{10})$ , которое соответствует полному подавлению популяции эндотелиальных и нормальных клеток. Восстановление здоровой ткани возможно, если это стационарное состояние неустойчиво. Для этого необходимо, чтобы выполнялось неравенство

$$\mu_8/\mu_{10} > \mu_2/\mu_1. \quad (24)$$

Как видно из уравнения (23), в этом случае система имеет еще одну устойчивую стационарную точку  $(\bar{E}_{02}, \bar{N}_{02}, \mu_2/\mu_1)$ , которая соответствует нормальной регенерации ткани до определенного стационарного значения. Поэтому параметры системы будем выбирать в соответствии с неравенством (24). Вернемся к исследованию стационарных состояний полной системы (17)–(22), не

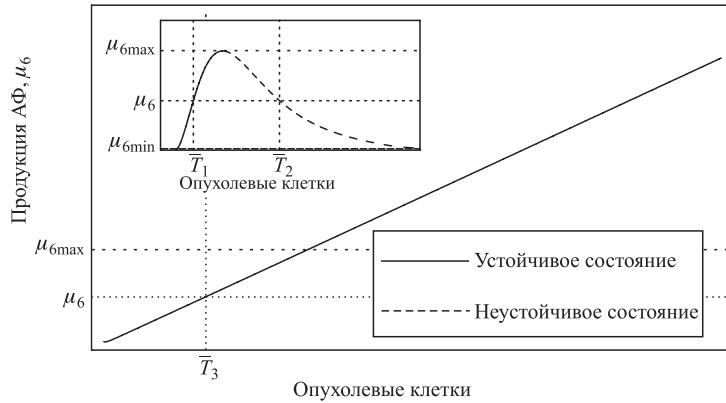


Рис. 1. Бифуркационная диаграмма безразмерного параметра, характеризующего продукцию АФ,  $\mu_6$ . На вкладке изображена часть бифуркационной диаграммы при малых значениях  $\mu_6$ . При  $\mu_6 < \mu_{6 \min}$  существует только одна устойчивая стационарная точка. При  $\mu_{6 \min} < \mu_6 < \mu_{6 \max}$  появляются еще две особые точки — неустойчивая и устойчивая. При  $\mu_6 > \mu_{6 \max}$  имеет место только одна устойчивая особая точка

исключающей развитие популяции раковых клеток. Как показывает анализ, стационарное состояние  $(0, \bar{L}_{02}, 0, \bar{E}_{02}, \bar{N}_{02}, \bar{S}_{02})$  является неустойчивым. Следовательно, как и в модели без учета сосудистого роста, описанной в предыдущей работе, в данной системе недопустим режим полной регрессии опухоли [18]. Из уравнения (23) видно, что при условии если неравенство (24) выполняется, то для любого  $T$  система имеет ненулевые стационарные точки, зависящие от значений модельных параметров.

Прежде чем перейти к описанию ненулевых стационарных состояний системы, отметим важное свойство условия (24). Современные методы антиангиогенной терапии направлены либо на угнетение продукции ангиогенных факторов, либо блокируют рецепторы к АФ на эндотелиальных клетках. Причем под действием такой терапии наравне с опухолевыми клетками подавляется также продукция АФ нормальными клетками. Таким образом, учет терапии с применением препаратов, снижающих продукцию АФ, приведет к уменьшению параметра  $\mu_8$  в нашей системе, значение которого зависит от концентрации антиангиогенных агентов. С другой стороны, воздействие агентов, блокирующих рецепторы к АФ, может привести к уменьшению значения параметра  $\mu_1$ . Как видно, выполнение условия (24) зависит от значений  $\mu_1$  и  $\mu_8$ , следовательно, существует опасность его нарушения и возникновения ситуации дефицита АФ, ведущей к невозможности восстановления ткани, недопустимой для организма. Таким образом, условие (24) можно использовать для оценки максимально допустимой концентрации антиангиогенных агентов.

Рассмотрим бифуркационную диаграмму для безразмерного параметра  $\mu_6$ , характеризующего продукцию АФ опухолевыми клетками, представленную на рис. 1. Как видно, с ростом величины  $\mu_6$  происходит изменение стационарного режима системы. Так, при  $\mu_6 < \mu_{6 \min}$  система (17)–(22) имеет только одну устойчивую стационарную точку  $(\bar{T}_1, \bar{L}_1, \bar{I}_{21}, \bar{E}_1, \bar{N}_1, \bar{S}_{02})$ , где  $\bar{S}_{02} = \mu_2/\mu_1$ . Таким образом, имеет место режим регрессии опухоли до малого размера в результате иммунного ответа. Как показывает анализ, в данной системе такой результат возможен при очень низком, практически нулевом значении  $\mu_{6 \min}$ . Это означает, что иммунная система способна сдерживать рост опухолевой популяции, в которой отсутствует процесс ангиогенеза или происходит на низком уровне. В этом случае она описывает скрытый опухолевый процесс. При более высоком значении параметра  $\mu_{6 \min} < \mu_6 < \mu_{6 \max}$  система (17)–(22) имеет две устойчивые стационарные точки  $(\bar{T}_1, \bar{L}_1, \bar{I}_{21}, \bar{E}_1, \bar{N}_1, \bar{S}_{02})$  и  $(\bar{T}_3, \bar{L}_3, \bar{I}_{23}, \bar{E}_3, \bar{N}_3, \bar{S}_{02})$  и одну неустойчивую  $(\bar{T}_2, \bar{L}_2, \bar{I}_{22}, \bar{E}_2, \bar{N}_2, \bar{S}_{02})$ . Таким образом, возможны два сценария развития опухоли. Во-первых, в случае опухоли небольшого размера и достаточной популяции ЦТЛ, система стремится к точке  $(\bar{T}_1, \bar{L}_1, \bar{I}_{21}, \bar{E}_1, \bar{N}_1, \bar{S}_{02})$ , которая соответствует режиму ремиссии опухоли под действием иммунной системы. Во-вторых, когда число ЦТЛ недостаточно велико, чтобы сдерживать развитие опухолевых клеток, система стремится к точке  $(\bar{T}_3, \bar{L}_3, \bar{I}_{23}, \bar{E}_3, \bar{N}_3, \bar{S}_{02})$ . Имеет место прогрессирующий рост опухоли. В то же время размер популяции опухолевых клеток контролируется состоянием капиллярной сети, которое в модели характеризуется числом эндотелиальных клеток. Наконец, при дальнейшем увеличении продукции АФ  $\mu_6 > \mu_{6 \max}$  система переходит к стационарному режиму, когда существует только одна ненулевая особая точка  $(\bar{T}_3, \bar{L}_3, \bar{I}_{23}, \bar{E}_3, \bar{N}_3, \bar{S}_{02})$ , соответствующая большой опухолевой популяции. Таким образом, имеет место агрессивное развитие опухоли и иммунной системы недостаточно, чтобы контролировать рост.

**Анализ чувствительности.** Рассмотрим, как небольшая вариация параметров системы (1)–(8) без учета радиотерапии может повлиять на результат расчета. Для этого значение каждого параметра из группы РЗ (табл. 1) будем изменять на 1% и рассчитывать, на сколько процентов и в какую сторону изменится величина опухолевой популяции на 60-е сутки. Мы выбираем группу параметров РЗ, поскольку в этом случае система имеет две устойчивые и одну неустойчивую ненулевые особые точки. Следовательно, небольшое отклонение параметров от исходной величины может привести к смещению динамического равновесия в другую стационарную точку. На рис. 2 представлена диаграмма анализа чувствительности. Видно, что наибольшее влияние на результат оказывают параметры опухолевого роста и иммунного ответа, в частности скорость пролиферации опухолевых клеток  $a$ , скорость уничтожения опухолевых клеток ЦТЛ  $c$ , скорость пролиферации и гибели ЦТЛ  $e$  и  $f$  соответственно, а также степень антигенной презентации  $g$  и инактивация мо-

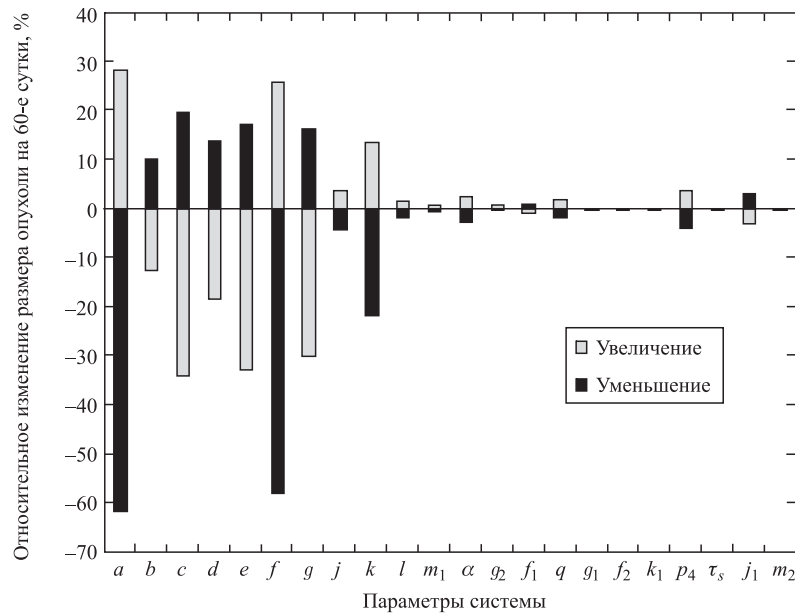


Рис. 2. Диаграмма анализа чувствительности для набора параметров РЗ. Система чувствительна к скорости пролиферации опухолевых клеток  $a$ , скорости гибели ЦТЛ  $f$ , скорости инактивации опухолевых клеток ЦТЛ  $c$ , антигенной презентации  $g$ , скорости пролиферации ЦТЛ  $e$  и скорости инактивации молекул ИЛ-2 продуктами метаболизма опухоли  $k$ . Показана небольшая чувствительность системы к параметру, характеризующему подавление иммунной системы АФ,  $\alpha$ , к скорости продукции АФ  $p_4$  и к скорости поглощения АФ эндотелиальными клетками  $j_1$

лекул ИЛ-2 продуктами метаболизма опухолевых клеток  $k$ . Система практически нечувствительна к скоростям элиминации ИЛ-2 и АФ  $m_1$  и  $m_2$  соответственно. Состояние системы почти не изменяется в ответ на 1%-ю вариацию скорости продукции АФ  $g_2$  и скорости гибели эндотелиальных клеток  $f_1$ . Параметры уравнения (5) также не оказывают заметного эффекта на результат. Интересно отметить небольшую чувствительность системы к параметрам подавления иммунного ответа АФ  $\alpha$ , скорости продукции АФ опухолевыми клетками  $p_4$ , скорости потребления АФ эндотелиальными клетками  $j_1$  и, наконец, скорости пролиферации эндотелиальных клеток  $q$ .

На основании результатов анализа чувствительности и исследования стационарных состояний можно сделать вывод, что данная модель отражает важную роль индуцированного опухолью ангиогенеза в динамике противоракового иммунного ответа.

## ЧИСЛЕННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ

**Радиотерапия и противораковая вакцина.** Рассмотрим эффекты стандартного курса радиотерапии 30 сеансов облучения в дозе 2 Гр за 5 мин ежедневно, исключая выходные. Выполним расчет для двух наборов модельных параметров P1 и P3 (табл. 1). На рис. 3 и 4 представлены результаты для P3. Видно, что радиотерапия приводит к значительному сокращению рассматриваемых клеточных популяций. Особенно сильно снижаются популяции раковых и эндотелиальных клеток. Интересно отметить динамику концентраций цитокинов ИЛ-2 и АФ, которые представлены на рис. 3, в и 4, в соответственно. На фоне уменьшения числа опухолевых клеток в начале радиотерапии наблюдается кратковременное повышение уровня ИЛ-2. Затем его концентрация монотонно убывает в течение курса и нескольких суток после

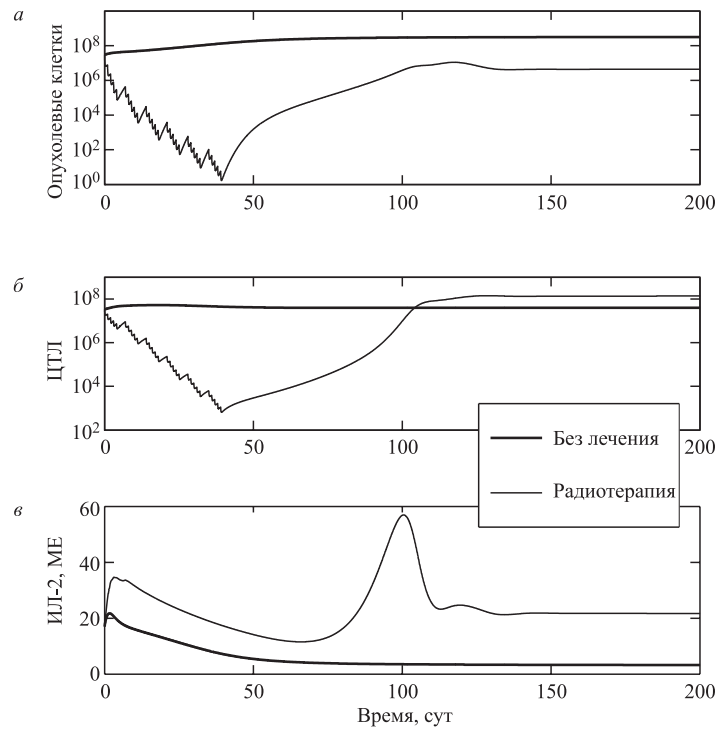


Рис. 3. Эффекты радиотерапии; 30 сеансов облучения при дозе 2 Гр ежедневно, исключая выходные дни, для набора параметров P3: а) опухолевые клетки, б) цитотоксические T-лимфоциты и в) интерлейкин-2. Начальные условия:  $3 \cdot 10^7$  опухолевых клеток,  $3,42 \cdot 10^7$  ЦТЛ,  $1,7 \cdot 10^7$  молекул ИЛ-2,  $4 \cdot 10^4$  эндотелиальных клеток,  $8 \cdot 10^6$  нормальных клеток и  $6 \cdot 10^8$  молекул АФ



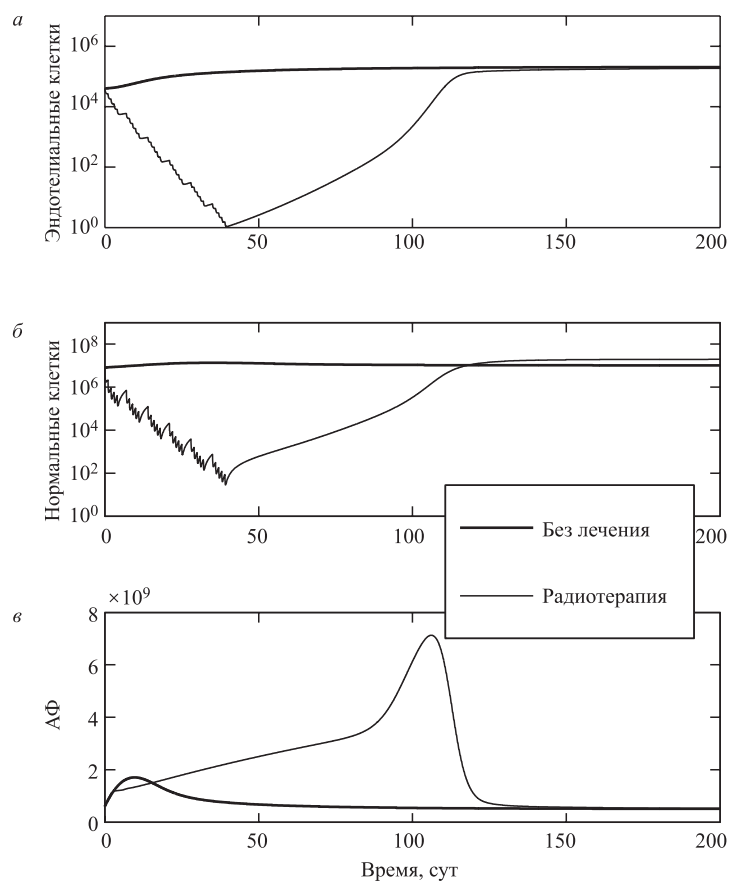


Рис. 4. Эффекты радиотерапии; 30 сеансов облучения при дозе 2 Гр ежедневно, исключая выходные дни, для набора параметров РЗ: *a*) эндотелиальные клетки, *б*) нормальные клетки и *в*) ангиогенный фактор. Начальные условия:  $3 \cdot 10^7$  опухолевых клеток,  $3,42 \cdot 10^7$  ЦТЛ,  $1,7 \cdot 10^7$  молекул ИЛ-2,  $4 \cdot 10^4$  эндотелиальных клеток,  $8 \cdot 10^6$  нормальных клеток и  $6 \cdot 10^8$  молекул АФ

окончания, хотя уровень ИЛ-2 остается довольно высоким, чем в случае без лечения. Уменьшение концентрации ИЛ-2 во время курса облучения обусловлено естественной элиминацией, поскольку популяция опухолевых клеток и ЦТЛ, поглощающих ИЛ-2, также уменьшается. Возможной причиной снижения концентрации ИЛ-2 служит возрастающая концентрация АФ (рис. 4, *в*). Увеличение концентрации АФ, возможно, связано с уменьшением популяции нормальных клеток. Напомним, что в нашей модели сокращение количе-

ства нормальных клеток ниже некоторого критического значения приводит к усилению продукции АФ. Кроме того, вследствие снижения числа эндотелиальных клеток уменьшается присоединение АФ. Восстановление популяции раковых клеток также способствует увеличению концентрации АФ. С этим связано изменение наклона кривой (рис. 4, в) примерно через 1,5 месяца после окончания радиотерапии, когда популяция раковых клеток достигла большой величины. Чуть раньше, примерно через месяц после окончания лечения, как видно на рис. 3, в, наблюдается возрастание концентрации ИЛ-2, что означает выраженную стимуляцию иммунного ответа, вызванную ростом опухоли. Это

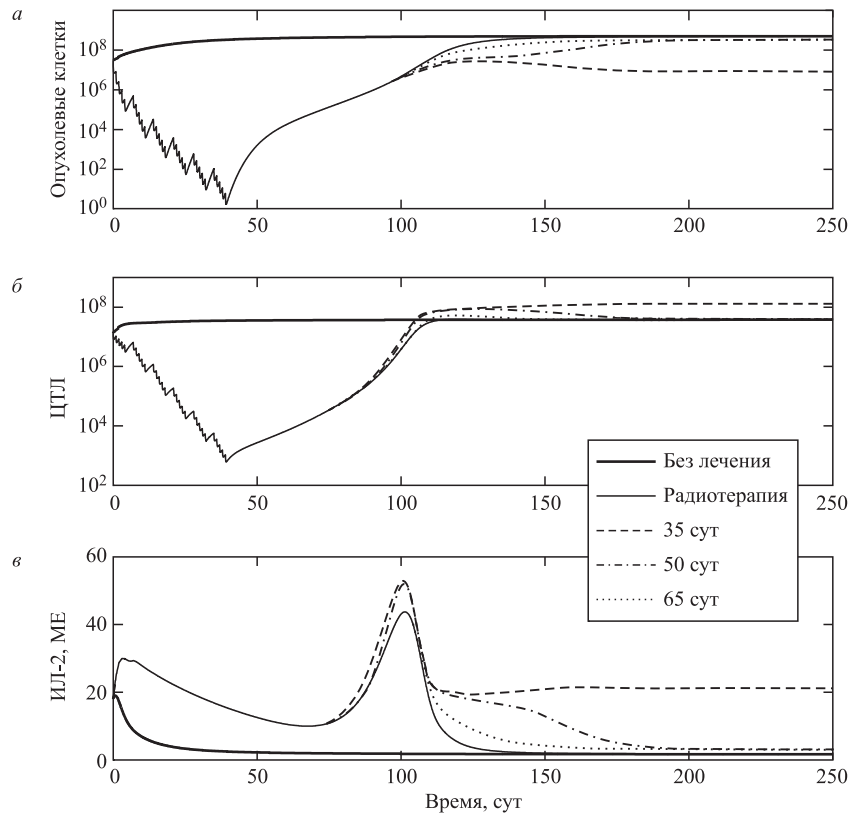


Рис. 5. Эффекты радиотерапии; 30 сеансов облучения при дозе 2 Гр ежедневно, исключая выходные дни, и последующей вакцинальной терапии для набора параметров P1: а) опухолевые клетки, б) ЦТЛ и в) интерлейкин-2. Начальные условия:  $3 \cdot 10^7$  опухолевых клеток,  $1,35 \cdot 10^7$  ЦТЛ,  $1,8 \cdot 10^7$  молекул ИЛ-2,  $4 \cdot 10^4$  эндотелиальных клеток,  $8 \cdot 10^6$  нормальных клеток и  $6 \cdot 10^8$  молекул АФ

приводит к повышению скорости роста популяции ЦТЛ, восполнение которой до сих пор осуществлялось благодаря постепенному восстановлению количества эндотелиальных клеток и слабой пролиферации за счет небольшого уровня ИЛ-2 (рис. 4, б). По графикам, представленным на рис. 3, а, видно, что после радиотерапии популяция опухолевых клеток восстанавливается до величины, много меньшей по сравнению со случаем без лечения. Таким образом, имеет место ремиссия опухоли. Возможно, это связано не только с сокращением популяции опухолевых клеток после радиотерапии, но также и с более высоким уровнем ИЛ-2, чем в случае без лечения. Данный результат позволяет сделать вывод об усилении противоракового иммунного ответа после радиотерапии, которое отмечается в литературе [2]. Заметим, что стационар-

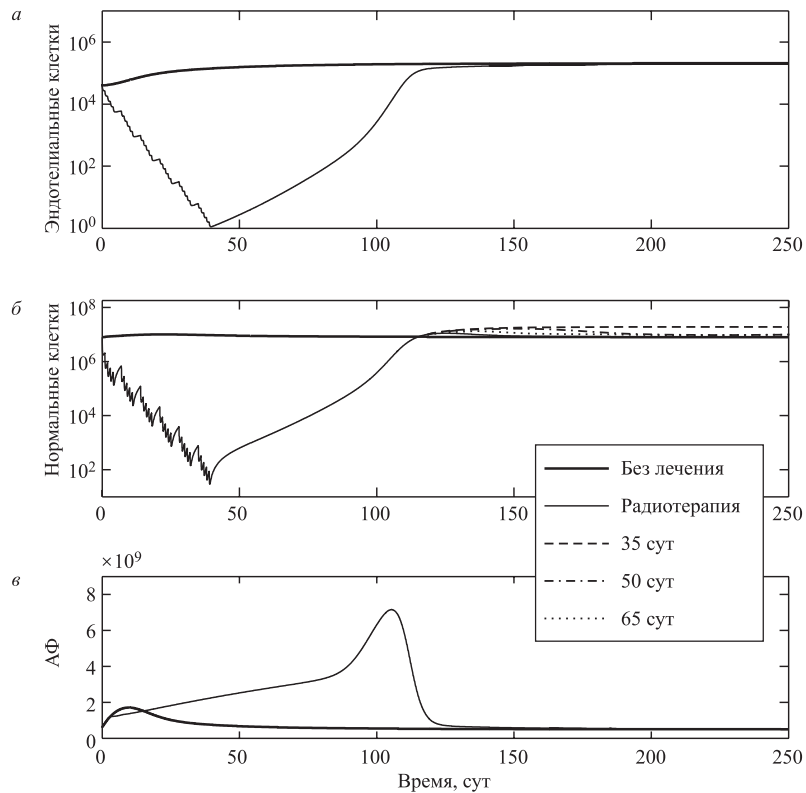


Рис. 6. Эффекты радиотерапии; 30 сеансов облучения при дозе 2 Гр ежедневно, исключая выходные дни, и последующей вакцинальной терапии для набора параметров P1: а) эндотелиальные клетки, б) нормальные клетки и в) ангиогенный фактор. Начальные условия:  $3 \cdot 10^7$  опухолевых клеток,  $1,35 \cdot 10^7$  ЦТЛ,  $1,8 \cdot 10^7$  молекул ИЛ-2,  $4 \cdot 10^4$  эндотелиальных клеток,  $8 \cdot 10^6$  нормальных клеток и  $6 \cdot 10^8$  молекул АФ

ные значения популяций эндотелиальных клеток в случае радиотерапии и без лечения практически не отличаются друг от друга.

Результаты расчета радиотерапии для P1 представлены на рис. 5 и 6. Напомним, что в отличие от P3 в этом случае система (17)–(22) имеет только одну устойчивую стационарную точку, соответствующую большому размеру опухоли. Поэтому радиотерапия оказывается неэффективной, и примерно через 5 месяцев после окончания лечения популяция раковых клеток возрастает до максимально возможной величины. В нашей предыдущей работе эффекты вакцинации учитываются через изменение модельных параметров, для которых была показана чувствительность к вакцине. Как было показано, пертурбация параметров переводит систему в стационарный режим, где существуют две устойчивые стационарные точки. Таким образом, становится возможным достижение режима ремиссии опухоли. В данном исследовании представлены результаты расчета режима вакцинной терапии, назначенного спустя 35, 50 и 65 сут после окончания радиотерапии. Как и в предыдущем исследовании, значения параметров  $c$ ,  $e$ ,  $g$  и  $j$  увеличим соответственно на 20, 15, 30 и 20 % на время действия вакцины. В данном исследовании мы полагаем, что вакцина эффективна от момента начала ее действия в течение всего промежутка времени, заданного для расчета. Следует также упомянуть, что начальные условия для P1 выбраны таким образом, чтобы вакцинная терапия без радиотерапии оказалась неэффективной. Расчеты показывают, что вакцинная терапия, назначенная в течение 35 сут после прекращения курса радиотерапии, усиливает рост ИЛ-2 и популяции ЦТЛ и их количества становится достаточно для уменьшения и дальнейшего контроля популяции опухолевых клеток (рис. 5). За более длительный промежуток времени между курсами радиотерапии и вакцинации популяция опухолевых клеток успевает восстановиться до большой величины, так что увеличения популяции ЦТЛ не хватает, чтобы сдерживать рост опухоли.

**Режимы радиотерапии.** Выполним расчет различных курсов радиотерапии, в которых размер полной дозы составляет 60 Гр. Для оценки эффективности радиотерапии обычно используют величину, называемую вероятностью излечения [11, 26]. Аналогично [11] оценим вероятность излечения по формуле  $\exp(-FT(t_f))$ , где  $FT(t_f)$  есть доля опухолевых клеток, способных к пролиферации в момент прекращения лечения  $t_f$ . Величину этого параметра будем оценивать, полагая, что стандартный курс радиотерапии (30 ежедневных сеансов облучения в дозе, равной 2 Гр) дает вероятность излечения 50 % (табл. 2). Для определения качества режима облучения интересно рассчитать изменение биологических эффективных доз (БЭД) для нормальных и эндотелиальных клеток в зависимости от дозы за один сеанс облучения. Значение БЭД определяют по формуле  $-\ln(E(t_f)/E(0))/\alpha_E$ . Заметим, что в нашей модели учитывается восполнение популяций как эндотелиальных, так и нормальных клеток. Поэтому, чтобы избежать отрицательного значения БЭД, в

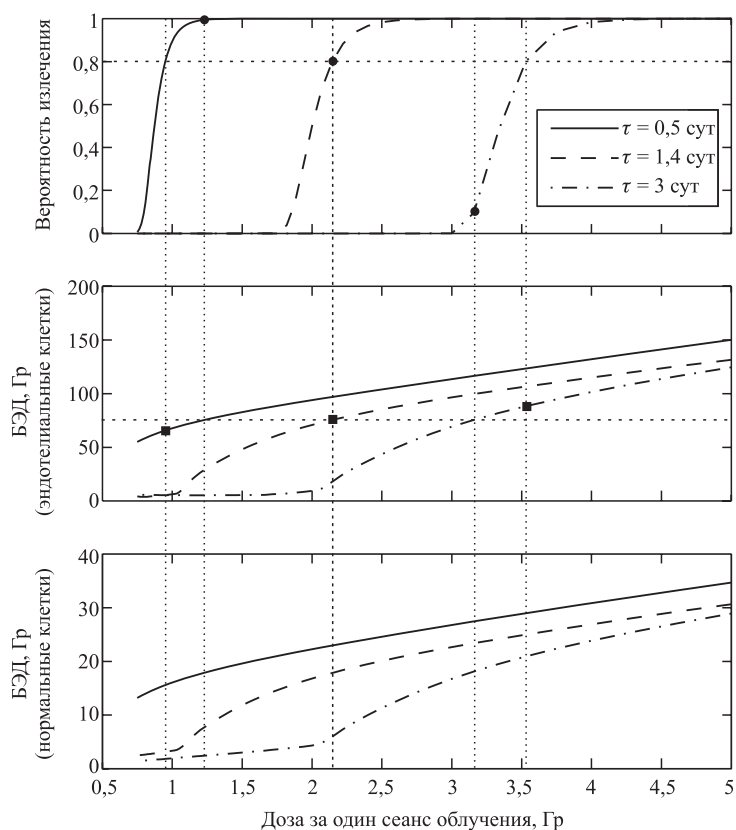


Рис. 7. Режимы радиотерапии с полной дозой 60 Гр, разбитой на разное число сеансов, разделенных интервалами 0,5, 1,4 и 3 сут

качестве этой величины выберем максимальное значение выражения  $\text{БЭД}(t) - \inf(\text{БЭД}(s))$ , где  $0 < s, t < t_f$ . На рис. 7 представлены зависимости вероятности излечения и БЭД для эндотелиальных и нормальных клеток от дозы за сеанс. При этом рассмотрено три случая, когда период времени между сеансами составляет 0,5, 1,4 и 3 сут. Поведение кривых вероятности излечения качественно согласуется с кривыми, полученными в работе [9]. Обратим внимание на изменение наклона кривых при возрастании дозы, полученных для двух различных интервалов между сеансами облучения 1,4 и 3 сут. Такое поведение, вероятно, связано с более высоким уровнем репопуляции тканей и соответственно медленным ростом БЭД при малых дозах. Увеличение дозы приводит к большему повреждению ткани, которое не может быть скомпенсировано за счет регенерации. Поэтому при высоких дозах наблюдается бо-

лее резкое возрастание БЭД. Рассмотрим кривые, представленные на рис. 7, более детально. Выделим определенную величину вероятности излечения, например 0,8. Как видно, чем больше интервал между облучениями, тем выше изоэффективная доза за сеанс. Таким образом, для случая 12-часового интервала БЭД эндотелиальных клеток заметно меньше по сравнению с остальными режимами. По графику также видно, что режим с 12-часовым интервалом между облучениями позволяет получить наибольшую вероятность излечения по сравнению с остальными курсами, если в качестве изоэффекта выбрать БЭД эндотелиальных клеток. В то же время важно отметить, что по достижении максимальной вероятности излечения дальнейшее увеличение дозы становится бессмысленным и разумно выбрать более щадящий режим фракционирования. В самом деле, для выделенной определенной дозы за сеанс гиперфракционирование является самым эффективным. Однако здесь следует учитывать также большую степень поражения нормальной ткани для данной конкретной дозы.

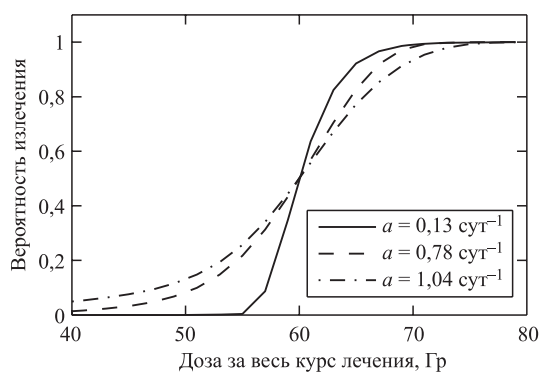


Рис. 8. Вероятность излечения в зависимости от полной дозы, разбитой на 30 сеансов, для трех случаев скорости пролиферации опухолевых клеток:  $0,13$ ,  $0,78$  и  $1,04 \text{ сут}^{-1}$

Приведем результаты расчета вероятности излечения в зависимости от полной дозы радиотерапии, полученной за 30 сеансов облучения, рассчитанные для трех значений скорости пролиферации раковых клеток (рис. 8). Видно, что для быстрорастущих опухолей имеет место более медленный рост вероятности излечения с увеличением полной дозы. Аналогично предыдущим рассуждениям подобное поведение кривых можно объяснить тем, что при высоких скоростях пролиферации клеток происходит быстрое восполнение ткани за время между облучениями и, как следствие, небольшое увеличение дозы дает незначительный вклад в вероятность излечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе представлена расширенная модель противоракового иммунного ответа, учитывающая влияние ангиогенеза и эффекты радиотерапии. В результате анализа стационарных состояний системы без радиотерапии получено неравенство, связывающее четыре модельных параметра: скорость продукции АФ в ответ на дефицит нормальной ткани, скорость элиминации АФ, скорость пролиферации и скорость гибели эндотелиальных клеток. В случае нарушения этого неравенства имеет место режим полного подавления всех рассматриваемых клеточных популяций системы, что недопустимо для нормального развития ткани. Таким образом, данное неравенство можно использовать для расчета максимальных доз антиангиогенных препаратов, от концентрации которых зависят скорость продукции АФ и скорость пролиферации эндотелиальных клеток. В самом деле, исследования этих препаратов указывают на проблему контроля уровня АФ вследствие того, что эти цитокины играют важную роль в заживлении ран при ремоделировании капиллярных сетей. Выключение этих процессов может привести к серьезным нарушениям в работе органов.

При анализе модели обнаружены следующие режимы динамики сосудистой фазы роста опухоли. При низких, практически нулевых, значениях скорости продукции ангиогенных факторов имеет место снижение опухоли до малого размера под действием иммунной системы. Этот режим соответствует скрытому неагрессивному развитию болезни. С увеличением скорости продукции АФ в зависимости от начального размера опухолевой популяции и количества ЦТЛ возможны два режима динамики системы: регрессия опухоли до малого размера и прогрессивный рост. При высоких значениях скорости продукции АФ популяция опухоли становится способной избежать иммунного ответа. Этот случай соответствует неконтролируемому росту злокачественной опухоли.

Рассмотрено влияние стандартного курса радиотерапии на динамику системы для двух групп параметров, характеризующих различное состояние иммунной системы. Результаты расчета показывают, что в случае сильного иммунного ответа радиотерапия способствует достижению режима ремиссии опухоли, тогда как в случае слабого иммунного ответа для прекращения роста опухоли требуется назначение вспомогательной вакцинной терапии в срок не позднее 35 сут после окончания курса радиотерапии. Обнаружено, что увеличение перерыва между радиотерапией и вакцинацией более 35 сут приводит к неэффективности вакцины, поскольку к этому времени популяция опухолевых клеток достигает достаточно большой величины, чтобы избежать иммунного ответа. Таким образом, показано, что эффективность радиотерапии зависит от состояния иммунной системы.

Чтобы проиллюстрировать зависимость результата лечения от дозы, представлены кривые вероятности излечения и БЭД, рассчитанные для различных интервалов между облучениями. Показано, что, с одной стороны, с ростом дозы на сеанс возрастает вероятность излечения, с другой стороны, с повышением дозы увеличивается степень повреждения нормальных клеток. Обнаружено, что увеличение перерыва между сеансами радиотерапии позволяет уменьшить отрицательное воздействие на нормальные ткани. Однако такой курс радиотерапии уступает по эффективности режиму с более частыми облучениями. А именно, для достижения той же вероятности излечения, как в результате гиперфракционирования, в режиме радиотерапии с редкими облучениями потребуется сильно увеличить дозу однократного воздействия, что приведет к более сильному поражению здоровых клеток. Кривые вероятности излечения в зависимости от полной дозы для различных значений скорости пролиферации опухолей указывают, что при дозах выше стандартной для быстрорастущих опухолей требуется более высокая изoeffективная доза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Buzaid A. C.* Strategies for combining chemotherapy and biotherapy in melanoma // *Cancer Control*. 2000. V. 7, No. 2. P. 185–197.
2. *Demaria S., Bhardwaj N., McBride W. H., Formenti S. C.* Combining radiotherapy and immunotherapy: a revived partnership // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. V. 63, No. 3. P. 655–666.
3. *Fowler J. F., Stern B. E.* Dose-rate effects: some theoretical and practical considerations // *Br. J. Radiol.* 1960. V. 33. P. 389–395.
4. *Barendsen G. W.* Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982. V. 8. P. 1981–1997.
5. *Lea D. E.* *Actions of Radiations on Living Cells*. London: Cambridge University Press, 1946.
6. *Dale R. G.* The application of the linear–quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy // *Br. J. Radiol.* 1985. V. 58. P. 515–528.
7. *Thames H. D.* An «incomplete-repair» model for survival after fractionated and continuous irradiations // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985. V. 47. P. 319–339.
8. *Thames H. D., Hendry J. L.* *Fractionation in Radiotherapy*. London: Taylor and Francis, 1987.
9. *Dale B. J., Dale R. G.* Mathematical models of tumour and normal tissue response // *Acta Oncologica*. 1999. V. 38, No. 7. P. 883–893.
10. *Sotolongo-Grau O., Rodríguez-Pérez D., Santos-Miranda J. A., Sotolongo-Costa O., Antoranz J. C.* Immune system-tumour efficiency ratio as a new oncological index for radiotherapy treatment optimization // *Math. Med. Biol.* (published online 7 July 2009).
11. *Ergun A., Camphausen K., Wein L. M.* Optimal scheduling of radiotherapy and angiogenic inhibitors // *Bulletin of Mathematical Biology*. 2003 V. 65. P. 407–424.



12. Tobias C. A., Blakely E. A., Ngo F. Q. H., Yang T. C. Y. The repair-misrepair model of cell survival // *Radiation Biology in Cancer Research* / Ed. by R. E. Meyn and H. R. Withers. N.Y.: Raven Press, 1980. P. 195–229.
13. Curtis S. B. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation. A unified repair model // *Radiation Research*. 1986. V. 106. P. 252–270. Published erratum appears in «*Radiation Research*», 1989. V. 119. P. 584.
14. Kiefer J. A Repair Fixation Model // *Quantitative Mathematical Models in Radiation Biology* / Ed. by J. Kiefer. Berlin and N.Y.: Springer-Verlag, 1988. P. 171–180.
15. Sachs R. K., Hahnfeldt P., Brenner D. J. The link between low-LET dose-response relations and the underlying kinetics of damage production/repair/misrepair // *Int. J. Radiat. Biol.* 1997. V. 72, No. 4. P. 351–374.
16. Hahnfeldt P., Panigraphy D., Folkman J., Hlatky L. Tumor development under angiogenic signaling: a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy // *Cancer Res.* 1999. V. 59. P. 4770–4775.
17. Isaeva O. G., Osipov V. A. Modelling of anti-tumour immune response: immunocorrective effect of weak centimeter electromagnetic waves // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2009. V. 10, No. 3. P. 185–201.
18. Isaeva O. G., Osipov V. A. Different strategies for cancer treatment: mathematical modeling // *Computational and Mathematical Methods in Medicine* (published online 9 February 2009). Available at q-bio/0605046.
19. Garcia-Barros M., Paris F., Cordon-Cardo C., Lyden D., Rafii S., Haimovitz-Friedman A., Fuks Z., Kolesnick R. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis // *Science*. 2003. V. 300. P. 1155–1159.
20. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // *N. Engl. J. Med.* 1971. V. 285. P. 1182–1186.
21. Arciero J. C., Kirschner D. E., Jackson T. L. A mathematical model of tumor-immune evasion and siRNA treatment // *Disc. Cont. Dyn. Syst-B.* 2004. V. 4. P. 39–58.
22. Ohm J. E., Carbone D. P. VEGF as a mediator of tumor-associated immunodeficiency immunologic research // *Immunologic Research*. 2001. V. 23, No. 2/3. P. 263–272.
23. Anderson A. R. A., Chaplain M. A. J. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis // *Bulletin of Mathematical Biology*. 1998. V. 60. P. 857–900.
24. Reissenberger K., Egarter C., Vogl S., Sternberger B., Kiss H., Husslein P. The transfer of interleukin-8 across the human placenta perfused in vitro // *Obstet Gynecol.* 1996. V. 87. P. 613–616.
25. Kirschner D., Panetta J. C. Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction // *J. Math. Biol.* 1998. V. 37. P. 235–252.
26. Tucker S. L., Taylor J. M. G. Improved models of tumor cure // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. V. 70. P. 539–553.

Получено 7 сентября 2009 г.

Редактор *А. И. Петровская*

Подписано в печать 27.11.2009.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 1,62. Уч.-изд. л. 2,01. Тираж 220 экз. Заказ № 56797.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований  
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: [publish@jinr.ru](mailto:publish@jinr.ru)

[www.jinr.ru/publish/](http://www.jinr.ru/publish/)