

Бифуркация рождения цикла в модели противораковой вирусной терапии

Е.А. Щепакина¹, Е.А. Тропкина¹

¹Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Московское шоссе 34А, Самара, Россия, 443086

Аннотация. В работе исследуется динамическая модель противораковой вирусной терапии. Идея такой терапии заключается в том, чтобы внедрить вирус, который поражает и убивает раковые клетки более эффективно, чем другие клетки. Рассматривается случай, когда раковая популяция представлена одним типом клеток. Исследуются условия возникновения автоколебаний в динамической системе, моделирующей данный процесс, что позволяет изучить возможные эффекты противораковой вирусной терапии.

1. Введение

Только недавно, после десятилетий исследований, онколитическая вирусотерапия перешла к клиническому применению. Онколитический вирус преимущественно реплицируется в опухолевых клетках, избирательно проникая в них; когда эти клетки погибают под вирусным бременем, высвобожденные вирусные частицы продолжают инфицировать другие раковые клетки. Онколитические вирусы также способны стимулировать противоопухолевый иммунный ответ. В связи с этим, для улучшения конкретных аспектов безопасности и эффективности противоракового лечения определение оптимальных методов лечения для групп пациентов или даже отдельных пациентов становится главным приоритетом. Математическое моделирование может обеспечить поддержку в этой области, используя экспериментальные и клинические данные для генерации гипотез о механизмах, лежащих в основе сложной биологии, и, в конечном счете, для прогнозирования оптимальных протоколов лечения различных онкологий.

В настоящей статье рассматривается математическая модель, описывающая взаимодействие между онколитическим вирусом и опухолевыми клетками. Рассматривается случай, когда раковая популяция представлена одним типом клеток. Исследуются условия возникновения автоколебаний в динамической системе, моделирующей данный процесс, что позволяет изучить возможные эффекты противораковой вирусной терапии.

2. Модель противораковой вирусной терапии

Рассмотрим опухоль, которая состоит из раковых клеток, одинаково восприимчивых к онколитическому вирусу [1–3], с размером популяции $C_s(t)$, и раковых клеток, инфицированных вирусом, с размером популяции $C_i(t)$. Помимо этих взаимодействующих популяций раковых клеток, система включает в себя популяцию свободных вирусных частиц размера $v(t)$. Все популяции раковых клеток способны к размножению, хотя скорость размножения инфицированных клеток, a_i , может быть значительно ниже, чем

у неинфицированных клеток, a_s . Предполагается, что воспроизводство регулируется логистическим законом. Обе популяции раковых клеток конкурируют за ресурс с разными конкурентными возможностями. Все дочерние клетки инфицированных раковых клеток C_i также инфицированы.

Репликация (размножение) вируса происходит двумя способами: с помощью свободных вирионов, освобождающихся при гибели зараженных клеток, и передачей от клетки к клетке. Передача свободными вирионами является преобладающей в жидких формах рака, например, при лейкемии, где передача от клетки к клетке маловероятна и незначительна, тогда как для опухолей распространение свободных вирусных частиц является медленным, и, следовательно, передача от клетки к клетке будет преобладать.

Рассмотрим случай отсутствия иммунного ответа или, что то же самое, постоянного уровня иммунного ответа.

Предположим, что на данной стадии заболевания метастазирование еще не началось, другими словами существует одна опухоль, в которой сконцентрированы все раковые клетки. Размер опухоли (или размер популяции раковых клеток) ограничен емкостью популяции K и пропорционален общему количеству раковых клеток: $N(t) = C_s(t) + C_i(t)$. Для простоты в рамках данной работы мы предполагаем, что размер опухоли является постоянным, $N \equiv const$, в то время как локальная концентрация каждой из популяций раковых клеток варьируется от 0 до K . Это соответствует предположению о том, что шкала времени роста опухоли медленнее, чем динамика вируса.

Средняя продолжительность жизни инфицированных клеток и свободных вирусных частиц составляет $1/m_i$ и $1/m_v$, соответственно. В данных предположениях динамическая модель процесса описывается системой

$$\begin{aligned} \frac{dC_s}{dt} &= a_s C_s (1 - b_{ss} C_s - b_{si} C_i) - \alpha_s C_s v - \beta_s C_i C_s \frac{1}{N}, \\ \frac{dC_i}{dt} &= a_i C_i (1 - b_{is} C_s - b_{ii} C_i) + \alpha_s C_s v + \beta_s C_i C_s \frac{1}{N} - m_i C_i, \\ \varepsilon \frac{dv}{dt} &= k_i m_i C_i - \mu k_s \alpha_s C_s v - m_v v. \end{aligned} \quad (1)$$

Здесь b_{ss} , b_{si} , b_{is} и b_{ii} — коэффициенты внутривидовой конкуренции, $\alpha_s C_s v$ — скорость, с которой свободный литический вирус присоединяется к незараженной клетке, тем самым заражая ее. Отметим, что при этом вирус перестает быть свободным со скоростью $\mu k_s \alpha_s C_s v$, где μ — малый положительный параметр. Параметр β_s характеризует среднюю скорость передачи от клетки к клетке, которая пропорциональна локальным концентрациям инфицированных и неинфицированных клеток. Так как вирус литический, то инфицированные клетки, погибая со скоростью $m_i C_i$, продуцируют свободные вирусные частицы со скоростью k_i на единицу популяции. Малый положительный параметр ε отражает разницу в временных шкалах динамики раковых клеток и вируса. Таким образом, система (1) является сингулярно возмущенной.

Для исследования возможных эффектов противораковой вирусной терапии, описываемой системой (1), применим качественную теорию сингулярно возмущенных систем [4].

3. Редукция модели

Для редукции модели (1) воспользуемся методом инвариантных многообразий [5].

Рассмотрим сначала случай $\mu = 0$, что соответствует предположению о том, что отток свободных вирусов при заражении раковых клеток незначителен на фоне их стремительного размножения. Тогда система (1) принимает вид

$$\frac{dC_s}{dt} = a_s C_s (1 - b_{ss} C_s - b_{si} C_i) - \alpha_s C_s v - \beta_s C_i C_s \frac{1}{N},$$

$$\begin{aligned}\frac{dC_i}{dt} &= a_i C_i (1 - b_{is} C_s - b_{ii} C_i) + \alpha_s C_s v + \beta_s C_i C_s \frac{1}{N} - m_i C_i, \\ \varepsilon \frac{dv}{dt} &= k_i m_i C_i - m_v v.\end{aligned}\quad (2)$$

Вырожденная система для системы (2) имеет вид:

$$\begin{aligned}\frac{dC_s}{dt} &= a_s C_s (1 - b_{ss} C_s - b_{si} C_i) - \alpha_s C_s v - \beta_s C_i C_s \frac{1}{N}, \\ \frac{dC_i}{dt} &= a_i C_i (1 - b_{is} C_s - b_{ii} C_i) + \alpha_s C_s v + \beta_s C_i C_s \frac{1}{N} - m_i C_i, \\ 0 &= k_i m_i C_i - m_v v.\end{aligned}$$

Последнее уравнение этой системы определяет нулевое приближение медленного инвариантного многообразия:

$$v = \frac{k_i m_i C_i}{m_v}.$$

Заметим, что производная по переменной v от правой части последнего уравнения системы (2) отрицательна. Следовательно, медленное инвариантное многообразие является устойчивым [4, 5]. Тогда можно сделать переход к редуцированной системе:

$$\begin{aligned}\frac{dC_s}{dt} &= a_s C_s (1 - b_{ss} C_s - b_{si} C_i) - A_1 C_s C_i, \\ \frac{dC_i}{dt} &= a_i C_i (1 - b_{is} C_s - b_{ii} C_i) + A_1 C_s C_i - m_i C_i,\end{aligned}\quad (3)$$

где $A_1 = \frac{\alpha_s k_i m_i}{m_v} + \frac{\beta_s}{N}$.

Задача состоит в определении таких условий на параметры, входящих в систему (3), при которых происходит бифуркация рождения предельного цикла.

Система (3) имеет четыре положения равновесия:

$$O_1(0, 0), O_2\left(0, \frac{a_i - m_i}{a_{ii} b_{ii}}\right), O_3\left(\frac{1}{b_{ss}}, 0\right), O_4\left(C_s^{(4)}, C_i^{(4)}\right),$$

где

$$C_s^{(4)} = \frac{a_i b_{ii} a_s - (a_i - m_i)(a_s b_{si} + A_1)}{a_{ii} b_{ii} a_s b_{ss} - (a_i b_{is} - A_1)(a_s b_{si} + A_1)}, C_i^{(4)} = \frac{a_s b_{ss}(a_i - m_i) - a_s(a_i b_{is} - A_1)}{a_{ii} b_{ii} a_s b_{ss} - (a_i b_{is} - A_1)(a_s b_{si} + A_1)}.$$

Отметим, что в физически интересной области фазового пространства координаты всех особых точек неотрицательны.

Матрица Якоби системы (3) имеет вид

$$J = \begin{pmatrix} a_s(1 - 2b_{ss}C_s - b_{si}C_i) - A_1C_i & -(a_s b_{si} + A_1)C_s \\ -(a_i b_{is} - A_1)C_i & a_i(1 - b_{is}C_s - 2b_{ii}C_i) - m_i + A_1C_s \end{pmatrix}.$$

В окрестности положения равновесия O_1 имеем

$$J|_{O_1} = \begin{pmatrix} a_s & 0 \\ 0 & a_i - m_i \end{pmatrix}.$$

В силу того, что данная матрица имеет собственные числа $\lambda_1 = a_s > 0$, $\lambda_2 = a_i - m_i$, при $a_i < m_i$ точка O_1 является седлом, при $a_i > m_i$ точка O_1 – неустойчивый узел.

Матрица Якоби в положении равновесия O_2 имеет вид:

$$J|_{O_2} = \begin{pmatrix} a_s - \frac{(a_s b_{si} + A_1)(a_i - m_i)}{a_i b_{ii}} & 0 \\ -\frac{(a_i b_{is} - A_1)(a_i - m_i)}{a_i b_{ii}} & -(a_i - m_i) \end{pmatrix}.$$

Ее собственные значения $\lambda_1 = a_s - \frac{(a_s b_{si} + A_1)(a_i - m_i)}{a_i b_{ii}}$, $\lambda_2 = -(a_i - m_i)$. В физически интересной области фазового пространства $\lambda_2 = -(a_i - m_i) < 0$. Тогда при $a_s < \frac{(a_s b_{si} + A_1)(a_i - m_i)}{a_i b_{ii}}$ особая точка O_4 является устойчивым узлом, в противном случае — седлом.

Матрица Якоби в окрестности точки O_3

$$J|_{O_3} = \begin{pmatrix} -a_s & -\frac{a_s b_{si} + A_1}{b_{ss}} \\ 0 & a_i - m_i - \frac{a_i b_{is} - A_1}{b_{ss}} \end{pmatrix}$$

имеет собственные числа $\lambda_1 = -a_s < 0$, $\lambda_2 = a_i - m_i - \frac{a_i b_{is} - A_1}{b_{ss}}$. Точка O_3 при $a_i - m_i < \frac{a_i b_{is} - A_1}{b_{ss}}$ является устойчивым узлом, в противном случае — седлом.

В окрестности положения равновесия O_4 имеем

$$J|_{O_4} = \begin{pmatrix} -a_s b_{ss} C_s^{(4)} & -(a_s b_{si} + A_1) C_s^{(4)} \\ -(a_i b_{is} - A_1) C_i^{(4)} & -a_i b_{ii} C_i^{(4)} \end{pmatrix},$$

где $C_s^{(4)}$, $C_i^{(4)}$ — координаты точки O_4 .

Характеристический многочлен имеет вид

$$\lambda^2 + \lambda(a_i b_{ii} C_i^{(4)} + a_s b_{ss} C_s^{(4)}) + [a_s b_{ss} a_i b_{ii} - (a_s b_{si} + A_1)(a_i b_{is} - A_1)] C_i^{(4)} C_s^{(4)} = 0.$$

Необходимыми условиями устойчивости положения равновесия O_4 являются

$$a_i b_{ii} C_i^{(4)} + a_s b_{ss} C_s^{(4)} > 0,$$

$$a_s b_{ss} a_i b_{ii} - (a_s b_{si} + A_1)(a_i b_{is} - A_1) > 0,$$

$$C_i^{(4)} > 0,$$

$$C_s^{(4)} > 0.$$

При выполнении второго неравенства особая точка O_4 является либо устойчивым узлом, либо устойчивым фокусом.

В случае же когда

$$a_s b_{ss} a_i b_{ii} - (a_s b_{si} + A_1)(a_i b_{is} - A_1) < 0$$

особая точка O_4 является седлом.

Отметим, что при $a_s = 0$, $a_i = m_i$ происходит бифуркация и три особые точки O_1 , O_2 и O_4 сливаются в точку с координатами $(0, 0)$.

Из проведенного исследования становится очевидным, что при $\mu = 0$ ни при каких допустимых значениях параметров, входящих в систему (3), не происходит рождения предельного цикла.

4. Бифуркация рождения цикла

Рассмотрим систему (1) при произвольных значениях малого параметра μ .

Медленное инвариантное многообразие в этом случае имеет вид:

$$v = \frac{k_i m_i C_i}{\mu k_s \alpha_s C_s + m_v}.$$

Для удобства дальнейшего исследования разложим эту функцию в ряд по степеням малого параметра μ и в полученном выражении учтем только слагаемые, содержащие μ в степени не выше первой:

$$v = \frac{k_i m_i C_i}{m_v} - \mu \frac{k_i m_i k_s \alpha_s}{m_v^2} C_i C_s. \quad (4)$$

Тогда исходная система на устойчивом многообразии (4) принимает вид

$$\frac{dC_s}{dt} = a_s C_s (1 - b_{ss} C_s - b_{si} C_i) - A_1 C_s C_i + \mu A_2 C_i C_s^2, \quad (5)$$

$$\frac{dC_i}{dt} = a_i C_i (1 - b_{is} C_s - b_{ii} C_i) + A_1 C_s C_i - m_i C_i - \mu A_2 C_i C_s^2,$$

где $A_1 = \frac{\alpha_s k_i m_i}{m_v} + \frac{\beta_s}{N}$, $A_2 = \frac{\alpha_s^2 k_i m_i k_s}{m_v^2}$.

Определим, при каких значениях параметров происходит бифуркация рождения предельного цикла.

Точки

$$O_1(0, 0), O_2\left(0, \frac{a_i - m_i}{a_{ii} b_{ii}}\right), O_3\left(\frac{1}{b_{ss}}, 0\right)$$

являются положениями равновесия системы (5). Еще три особые точки определяются системой

$$\begin{aligned} a_s(1 - b_{ss} C_s - b_{si} C_i) - A_1 C_i + \mu A_2 C_i C_s &= 0, \\ a_i(1 - b_{is} C_s - b_{ii} C_i) + A_1 C_s - m_i - \mu A_2 C_s^2 &= 0. \end{aligned} \quad (6)$$

Интерес представляют только точки с положительными координатами.

Условия устойчивости особых точек O_1 и O_2 будут такими же, как и в случае $\mu = 0$.

Матрица Якоби системы (5) в окрестности точки O_3 имеет вид

$$J|_{O_3} = \begin{pmatrix} -a_s & -\frac{a_s b_{si} + A_1}{b_{ss}} \\ 0 & a_i - m_i - \frac{a_i b_{is} - A_1}{b_{ss}} - \frac{\mu A_2}{b_{ss}^2} \end{pmatrix}.$$

Ее собственные числа $\lambda_1 = -a_s$, $\lambda_2 = a_i - m_i - \frac{a_i b_{is} - A_1}{b_{ss}} - \frac{\mu A_2}{b_{ss}^2}$. Так как $\lambda_1 < 0$, то устойчивость положение равновесия O_3 зависит от значения λ_2 . Точка O_3 при

$$a_i - m_i < \frac{a_i b_{is} - A_1}{b_{ss}} + \frac{\mu A_2}{b_{ss}^2}$$

является устойчивым узлом, в противном случае — седлом.

Для особых точек, определяемых системой (6), матрица Якоби имеет вид

$$\tilde{J} = \begin{pmatrix} -a_s b_{ss} \tilde{C}_s + \mu A_2 \tilde{C}_i \tilde{C}_s & -(a_s b_{si} + A_1) \tilde{C}_s + \mu A_2 \tilde{C}_s^2 \\ -(a_i b_{is} - A_1) \tilde{C}_i - 2\mu A_2 \tilde{C}_i \tilde{C}_s & -a_i b_{ii} \tilde{C}_i \end{pmatrix},$$

где пара $(\tilde{C}_s, \tilde{C}_i)$ — одно из решений системы (6). Напомним, $\tilde{C}_s > 0, \tilde{C}_i > 0$.

Необходимым условием возникновения предельного цикла является одновременное выполнение условий $\text{tr } \tilde{J} = 0$ и $\det \tilde{J} > 0$. Другими словами, должны выполняться условия:

$$-a_i b_{ii} \tilde{C}_i - a_s b_{ss} \tilde{C}_s + \mu A_2 \tilde{C}_i \tilde{C}_s = 0,$$

$$a_i b_{ii} (a_s b_{ss} - \mu A_2 \tilde{C}_i) - (a_i b_{is} - A_1 + 2\mu A_2 \tilde{C}_s)(a_s b_{si} + A_1 - \mu A_2 \tilde{C}_s) > 0.$$

Первое равенство дает значение

$$\mu = \mu^* = \frac{a_i b_{ii} \tilde{C}_i + a_s b_{ss} \tilde{C}_s}{A_2 \tilde{C}_i \tilde{C}_s},$$

при котором устойчивый фокус (рисунок 1) системы (5) с координатами $(\tilde{C}_s, \tilde{C}_i)$, удовлетворяющих неравенствам

$$\begin{aligned} \det \tilde{J} &> 0, \\ (\text{tr } \tilde{J})^2 - 4 \det \tilde{J} &< 0, \end{aligned}$$

теряет устойчивость (рисунок 2), и одновременно с этим происходит рождение предельного цикла (рисунок 3). При построении траекторий с начальной точкой $(0,0025; 0,111)$ были выбраны следующие значения параметров:

$$a_s = 1; a_i = 1; b_{ss} = 1; b_{si} = 0,1; b_{is} = 1; b_{ii} = 1; A_1 = 10; A_2 = 4101,692094; m_i = 0,91;$$

значение параметра μ указано в подписях к рисункам.

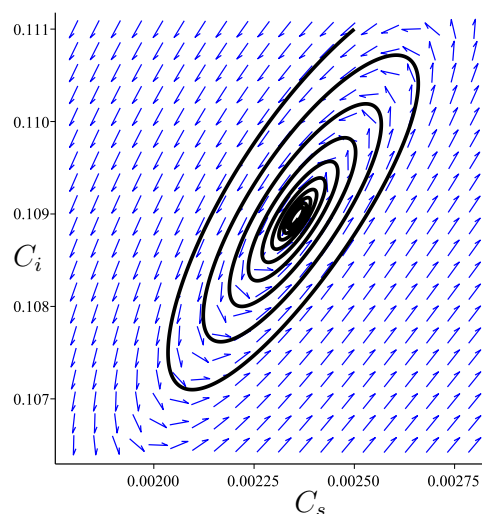


Рисунок 1. Устойчивый фокус; $\mu = 0,0978$.

Численный эксперимент демонстрирует высокую чувствительность динамики решений системы (5) к значениям ее параметров.

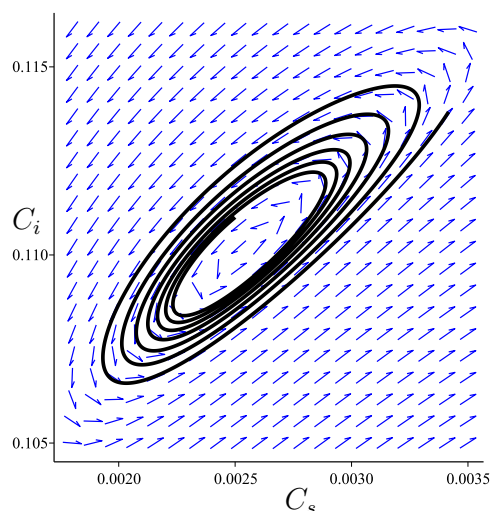


Рисунок 2. Неустойчивый фокус; $\mu = 0,1004$.

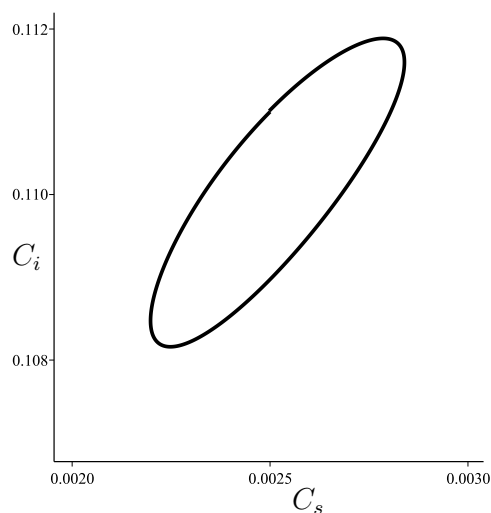


Рисунок 3. Предельный цикл; $\mu = 0,1000$.

5. Заключение

Фундаментальная особенность, выявленная при моделировании исследуемого процесса, заключается в высокой чувствительности моделирующей системы к параметрам, которые составляют большую часть вариаций на ранних или поздних стадиях онколитической вирусотерапии.

С клинической точки зрения наши результаты показывают, что разработка онколитического вируса, который не является на 100% специфичным для опухоли, может увеличить количество вирусных частиц, которые, в свою очередь, могут дополнительно инфицировать опухолевые клетки.

6. Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Самарской области в рамках научного проекта 16-41-630529.

7. Литература

- [1] Friedman, A. Combination therapy for cancer with oncolytic virus and checkpoint inhibitor: A mathematical model / A. Friedman, X. Lai // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13(2). – P. e0192449. DOI: 10.1371/journal.pone.0192449.
- [2] Mahasa, K.J. Oncolytic potency and reduced virus tumor-specificity in oncolytic virotherapy. A mathematical modelling approach / K.J. Mahasa, A. Eladdadi, L. de Pillis, R. Ouifki // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12(9). – P. e0184347. DOI: 10.1371/journal.pone.0184347.
- [3] Santiago, D.N. Fighting cancer with mathematics and viruses / D.N. Santiago, J.P.W. Heidbuechel, W.M. Kandell, R. Walker, J. Djeu, C.E. Engeland, D. Abate-Daga, H. Enderling // Viruses. – 2017. – Vol. 9(9). – P. 239. DOI: 10.3390/v9090239.
- [4] Стрыгин, В.В. Разделение движений методом интегральных многообразий / В.В. Стрыгин, В.А. Соболев – М.: Наука, 1988. – 256 с.
- [5] Соболев, В.А. Редукция моделей и критические явления в макрокинетике / В.А. Соболев, Е.А. Щепакина – М.: Физматлит, 2010. – 320 с.

Birth cycle bifurcation in a model of oncolytic virus therapy

Е.А. Shchepakina¹, Е.А. Tropkina¹

¹Samara National Research University, Moskovskoe Shosse 34A, Samara, Russia, 443086

Abstract. The paper deals with a dynamical model of oncolytic virus therapy. The idea of the therapy is to introduce a virus that affects and kills cancer cells more efficiently than other cells. We consider a case when a single cell type represents the cancer population. The conditions for the occurrence of self-oscillations in the dynamical model are studied. This allows us to study the possible effects of anti-cancer viral therapy.