

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Виль Мария Юрьевна
Выпускная квалификационная работа
Моделирование и анализ динамики онкологических
заболеваний

Уровень образования: магистратура

Направление *01.04.02 «Прикладная математика и информатика»*

Основная образовательная программа: *ВМ.5691 «Прикладная математика и информатика в задачах медицинской диагностики»*

Научный руководитель:

канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры ТСУЭФА

Гончарова Анастасия Борисовна

Рецензент:

канд. пед. наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

Аржаник Марина Борисовна

Санкт-Петербург

2022

Содержание

Содержание.....	2
Введение.....	4
Постановка задачи.....	6
Обзор литературы.....	7
Глава 1. Математическое моделирование онкологического заболевания...	12
1.1. Математическая модель онкологического заболевания с учетом ангиогенеза.....	12
1.2. Математическая модель онкологического заболевания с учетом способности к метастазированию	14
1.3. Математическая модель лечения.....	17
Глава 2. MATLAB SimBiology как инструмент программной реализации математических моделей онкологического заболевания	19
2.1. Основные инструменты SimBiology Model Builder и их свойства..	19
2.2. Реакции и роли разновидностей в них	22
2.3. Представления модели в SimBiology	26
Глава 3. Реализация математических моделей и имитационное моделирование в приложении MATLAB SimBiology	29
3.1. Реализация модели онкологического заболевания с учетом ангиогенеза	29
3.2. Реализация модели с метастазированием.....	31
3.3. Реализация модели с непрерывным лечением.....	34
3.4. Модель с дискретным лечением	37
3.5. Варьирование параметров модели и сравнение результатов моделирования со статистическими данными.....	39

Выводы.....	44
Заключение.....	45
Список литературы.....	47
Приложения.....	53
Приложение 1. Код для реализации модели онкологического заболевания с учетом ангиогенеза в MATLAB R2019b.....	53
Приложение 2. Код для симуляции модели заболевания и построение графика в MATLAB R2019b.....	55
Приложение 3. Код для построения модели с метастазированием в MATLAB R2019b.....	55
Приложение 4. Код для симуляции модели заболевания с метастазированием и построение графика в MATLAB R2019b.....	63
Приложение 5. Код для реализации непрерывного лечения в MATLAB R2019b.....	63
Приложение 6. Код для реализации дозированного лечения в MATLAB R2019b.....	64

Введение

К онкологическим заболеваниям современная медицина относит широкий спектр патологий различных органов, лимфатической и кровеносной системы, скелета, кожи и слизистой оболочки, характеризующихся мутациями в клетках и образованием опухолей различной природы.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) онкологические заболевания являются второй по частоте из основных причин смерти в мире, уступая лидерство только сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). Также важно заметить, что, согласно результатам, представленным в работе [1] доктором медицинских наук Ж. Р. Дажене и другими, в некоторых развитых странах с высоким уровнем дохода смертность от рака встречается чаще, чем от сердечно-сосудистых заболеваний. Этот вывод основан на результатах исследования, проведенного в 2019 году, в которое были включены более 150 000 человек в возрасте от 35 до 70 лет, проживавшие в 21 стране с разным уровнем доходов населения.

В 2020 году во всем мире было зарегистрировано более 19 миллионов новых случаев рака и почти 10 миллионов смертей, вызванных им. Ожидается, что при сохранении текущих тенденций, к 2040 году число новых случаев заболевания раком в год возрастет до 28,4 миллиона, что на 47% больше, чем в 2020 году [2].

В борьбе с онкологическими заболеваниями важными являются не только ранняя диагностика и своевременная эффективная медицинская помощь пациенту в текущий момент времени, но и прогнозирование динамики заболевания. Для этих целей используются математические модели заболеваний с их последующим имитационным моделированием. Данная область науки имеет высокое прикладное значение, позволяя осуществлять различные виды анализа. Путем введения в модель заболевания функции, описывающей лечение (например, введение лекарственных препаратов) [3], можно оценивать его эффективность, рассчитывать необходимые

дозировки, прогнозировать воздействие лечения на опухоль, а также сократить время доклинического исследования новых препаратов и методик лечения. Поэтому в перспективе широкое применение математического моделирования может помочь врачам как в исследовательской, так и в практической деятельности в борьбе за жизни пациентов.

Предложенная в данной работе математическая модель рассматривает процесс распространения опухоли по пораженному органу как интерференционную конкуренцию двух типов клеток (нормальных и злокачественных) за функциональное пространство. Для построения модели используется аппарат обыкновенных дифференциальных уравнений логистического типа. При этом учитывается процесс прорастания опухоли новыми капиллярами, который рассматривается как возникновение нового источника питания, доступного только для злокачественных клеток. Кроме того, приводится упрощенная модель, имитирующая способность злокачественных новообразований к образованию новых очагов. Эта модель может быть изменена с учетом свойств исследуемого заболевания.

В модели лечения, рассмотренной в работе, предполагается, что лекарство уничтожает опухолевые клетки при непосредственном контакте, лекарство вводится в организм непрерывно на всем промежутке лечения, его концентрация считается постоянной, а расход идет только на подавление злокачественных клеток. Также приведена реализация модели лечения с помощью инструментов MATLAB SimBiology, предполагающая дискретный ввод препаратов и их переменную концентрацию.

Постановка задачи

В рамках данной работы были поставлены следующие задачи:

- построить модель онкологического заболевания с учетом интенсивного ангиогенеза¹ опухоли на основе математической модели интерференционной конкуренции и модели роста популяции микроорганизмов, учитывающей насыщение скорости роста культуры по питательному субстрату (модель Моно);
- построить модель, имитирующую способность злокачественных опухолей метастазированию²;
- построить модель лечения в рамках модели с метастазированием;
- реализовать вышеупомянутые модели с помощью MATLAB SimBiology³;
- провести имитационное моделирование (симуляцию) построенных моделей;
- сравнить результаты имитационного моделирования с учетом ангиогенеза со статическими данными.

¹ Ангиогенез (англ. Angiogenesis) – это процесс формирования новых кровеносных сосудов в органе или ткани.

² Метастазирование (англ. Metastasis) – миграция опухолевых клеток и образование вторичных очагов (метастазов) в различных органах и тканях.

³ MATLAB SimBiology – программное обеспечение для моделирования, симуляции и анализа динамических систем.

Обзор литературы

В работе [4] проводится обзор подходов к моделированию естественного роста опухолей и их лечения, наиболее часто используемых в публикациях, представленных в базе PubMed. В качестве основы для математического моделирования онкологических заболеваний широко используется аппарат обыкновенных дифференциальных уравнений. Основное внимание в таких моделях уделяется оценке скорости роста опухоли, а для ее описания используются различные виды функций, например, линейная, экспоненциальная, логистическая и другие. Рассмотрим подробнее некоторые из подходов к описанию роста новообразований и примеры работ, в которых они были использованы.

Описание роста опухоли как линейной функции предполагает постоянную скорость роста нулевого порядка и может иметь следующий вид:

$$\frac{dT}{dt} = k_g,$$

где T – опухолевая нагрузка, k_g – константа скорости роста. Такой подход был применен для описания естественного роста метастатической почечно-клеточной карциномы на основе измерений суммы самых длинных диаметров (SLD) поражений у пациентов в работе [5]. Цель исследования заключалась в анализе эффективности и безопасности препарата эверолимус в различных его дозировках. Модель состоит из одного уравнения, описывающего изменение суммы самых длинных диаметров поражений с учетом влияния препарата. При этом в модели не учитывается метастазирование.

Экспоненциальный рост опухоли предполагает, что скорость роста пропорциональна опухолевой нагрузке. Общий вид уравнения:

$$\frac{dT}{dt} = k_g T.$$

Этот тип функции был принят в широко используемой модели ингибирования роста опухоли (TGI), разработанной Л. Кларе, П. Жераром и другими в работе [6]. В модели также учитывается воздействие лекарства. Кроме того, считается, что скорость гибели клеток вследствие воздействия препарата экспоненциально уменьшается со временем от начального значения, то есть учитывается постепенное развитие резистентности (невосприимчивости).

В ряде работ линейная и экспоненциальная модели расширяются за счет введения термина усадки первого порядка, описывающего естественную гибель опухоли. Для линейной модели:

$$\frac{dT}{dt} = k_g - k_d T,$$

где k_d – параметр скорости гибели клеток. Такой подход был использован в работе [7] для описания естественного роста опухоли на основе измерений SLD. Аналогично, для экспоненциальной модели:

$$\frac{dT}{dt} = k_g T - k_d T,$$

которая использовалась как часть структуры модели для описания естественного роста детской нейробластомы на основе измерений объема опухоли в статье [8]. Такая же структура модели была принята и для описания изменения бремени рака предстательной железы в [9].

По сравнению с линейными и экспоненциальными моделями, в которых рост опухоли ничем не ограничен, логистическая и гомперцевская модели обеспечивают биологически реалистичное изменение скорости роста по мере увеличения опухолевой нагрузки. Логистическая модель роста опухоли предполагает, что рост ограничен емкостью среды, в которой распространяется опухоль:

$$\frac{dT}{dt} = k_g T \left(1 - \frac{T}{T_{max}} \right);$$

здесь T_{max} – емкость среды (максимально возможная опухолевая нагрузка). Такую модель использовали Б. Рибба, Г. Калоши и другие для построения модели ингибирования роста опухоли для глиомы низкой степени злокачественности, леченной химиотерапией и лучевой терапией [10], а также Э. Олье, П. Маццоко и другие при анализе устойчивости глиом к темозоломиду (лекарственный препарат) [11]. В свою очередь, модель Гомперца предполагает, что скорость роста опухоли уменьшается с течением времени.

Наиболее физически обоснованной можно считать логистическую зависимость, которая учитывает самовоспроизведение клеточной популяции и ограниченность функционального пространства, в котором она размножается.

В модели онкологических заболеваний, как правило, включаются два типа клеток – клетки опухоли и клетки нормальной ткани, конкурирующие за функциональное пространство. Такой подход использован, например, в статье [12] для моделирования лечения карциномы яичников. Модель заболевания в данной работе описывает рост популяций нормальных и злокачественных клеток логистическим уравнением.

В большинстве упомянутых выше работ также учитывается воздействие лекарственных препаратов на опухоль, так как наибольший интерес для исследования представляет именно эффективность подавления злокачественных процессов. Это обусловлено повышенным вниманием современного медицинского сообщества к злокачественным новообразованиям и их лечению.

Несомненно, в моделях имеет смысл учитывать различные биологические свойства опухоли и организма в целом. Так, например, в

упомянутой выше работе [12] модель учитывает факторы роста популяции опухолевых клеток, влияющих на их скорость «ухода» от конкуренции за счет «оттеснения» нормальных клеток от источников питания. В ряде работ [8, 9, 10, 11, 13] учитывается гетерогенность опухоли, то есть изменчивость свойств различных опухолевых клеток в результате мутаций. К гетерогенности можно отнести наличие в опухоли как восприимчивых к препарату клеток, так и резистентных к нему, такая модель рассматривается в [11] и, как уже было упомянуто, в модели ингибирования роста опухоли из [6]. В работе [14] предложена математическая модель роста новообразования с учетом иммунного ответа организма. Кроме того, на основе этой модели предложены математические модели разных типов лечения: применение химиотерапии, внешнее (хирургическое) вмешательство и иммунотерапия.

Характерным признаком злокачественных новообразований считается интенсивный ангиогенез, т.е. прорастание опухоли новыми капиллярами [15]. В работе [16] описывается логистическая модель ингибирования роста и ангиогенеза опухоли (почечно-клеточного рака), которая включает в себя два уравнения: уравнение скорости изменения объема опухоли и уравнение скорости изменения максимального объема, возможного при текущей васкуляризации (обеспечении кровеносными сосудами) образования. Само исследование направлено на анализ влияния лекарственного препарата (пазопаниб) на опухоль, соответственно, в уравнения модели также включено его ингибирующее воздействие.

Несмотря на то, что подход, использующий для построения моделей обыкновенные дифференциальные уравнения, является самым распространенным в силу своей относительной простоты реализации, нельзя не отметить, что существуют подходы, которые используют другие типы уравнений, например, интегро-дифференциальные [17, 18]. Помимо этого, используются модели, которые основываются на совершенно другом математическом аппарате. Например, в работе [19] для исследования резистентности применяются элементы теории игр.

При написании данной работы наибольшее внимание уделялось тем публикациям, в которых использовались математические модели, построенные на основе уравнений логистического типа, в частности, работам [12, 14].

Глава 1. Математическое моделирование онкологического заболевания

1.1. Математическая модель онкологического заболевания с учетом ангиогенеза

Как уже было сказано выше, процесс распространения опухоли по пораженному органу можно рассматривать как конкуренцию двух типов клеток (нормальных и злокачественных) за функциональное пространство [20, 21] и описывать его с помощью аппарата обыкновенных дифференциальных уравнений. Так в работе [12] рост обоих типов клеток описывается логистическими уравнениями:

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \mu^u u \left(1 - \frac{u+v}{K}\right); \\ \frac{dv}{dt} = \mu^v v \left(1 - \frac{u+v}{K}\right); \end{cases} \quad (1)$$

где u и v – количества злокачественных и нормальных клеток соответственно, K – размер функционального пространства, μ^u и μ^v – параметры, характеризующие скорости роста численностей популяций клеток. В правой части системы уравнений (1) выражения $-\frac{\mu^u u^2}{K}$ и $-\frac{\mu^v v^2}{K}$ описывают ограниченность скорости размножения опухолевых и нормальных клеток соответственно из-за ограниченности размера функционального пространства K , члены $-\frac{\mu^u uv}{K}$ и $-\frac{\mu^v vu}{K}$ – конкурирующее влияние делящихся и нормальных клеток друг на друга в едином функциональном пространстве.

Характерным признаком злокачественных новообразований считается интенсивный ангиогенез, т.е. прорастание опухоли новыми капиллярами [15]. Этот процесс можно рассматривать как возникновение нового источника питания, доступного только для злокачественных клеток. При этом в модели

можно предположить, что скорость размножения злокачественных клеток на генерируемом дополнительном ресурсе пропорциональна их количеству и количеству этого ресурса. При избытии дополнительного питательного питания для опухолевых клеток скорость роста не должна от него зависеть. Для учета этих предположений можно положить, что скорость роста популяции клеток, делящихся на дополнительном ресурсе v_{res} рассчитывается по формуле Моно [22], которая используется для описания роста биологических культур на питательном субстрате:

$$v_{res} = \mu^u u a_1 \frac{E}{d + E}.$$

Здесь E – текущее количество дополнительного ресурса, потребляемого только делящимися клетками, a_1 – константа скорости потребления дополнительного питания и d – константа. Это выражение учитывает, что в отсутствие ресурса $v_{res} = 0$, а при его избытии $\lim_{E \rightarrow \infty} v_{res} = \mu^u u a_1$.

С учетом этих предположений модель (1) переходит в модель [23]:

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \mu^u u \left(1 + a_1 \frac{E}{d+E} - \frac{u+v}{K} \right); \\ \frac{dv}{dt} = \mu^v v \left(1 - \frac{u+v}{K} \right); \\ \frac{dE}{dt} = C_E (E_0 - E) - \mu^u u a_2 \frac{E}{d+E}. \end{cases} \quad (2)$$

Третье уравнение в этой модели описывает расход питания. В этом уравнении E_0 – количество «резервного» питания, находящееся в системе в отсутствие опухолевых клеток, a_2 – параметр, характеризующий скорость расхода питания, C_E – скорость поступления дополнительного питания в функциональное пространство, $\mu^u u a_2 \frac{E}{d+E}$ – скорость расхода питания. Если считать, что часть ресурса, потребляемого делящимися клетками, расходуется «не эффективно», то в (2) следует считать, что $a_1 < a_2$.

Из системы (2) следует, что значение u удовлетворяет неравенствам:

$$0 < u < 1 + a_1 \frac{E_0}{d + E_0} = u_{max}, \quad (3)$$

то есть объем функционального пространства для u не превышает u_{max} . Как видно из (3), функциональное пространство для опухолевых клеток расширяется вследствие ангиогенеза.

Можно принять $K = 1$ и рассматривать u и v как доли от максимально возможного количества клеток. Тогда система (2) примет вид:

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \mu^u u \left(1 + a_1 \frac{E}{d+E} - u - v \right); \\ \frac{dv}{dt} = \mu^v v (1 - u - v); \\ \frac{dE}{dt} = C_E (E_0 - E) - \mu^u u a_2 \frac{E}{d+E}. \end{cases} \quad (4)$$

1.2. Математическая модель онкологического заболевания с учетом способности к метастазированию

Одним из признаков злокачественных опухолей, отличающих их от доброкачественных новообразований, является их способность к метастазированию. Метастазирование – это процесс образования вторичных опухолевых очагов (метастазов) в результате распространения клеток из первичного очага в другие ткани. Попадая в кровь или лимфу, раковые клетки разносятся по всему организму, оседая на различных органах, где в случае выживания, начинают активно делиться и образуют вторичный очаг. Этот процесс является одной из наиболее серьезных проблем в борьбе с раком, так как в 90% случаев именно метастазы являются причиной гибели онкобольного [24, 25].

Рассмотрим метастазирование как процесс непрерывного «перетекания» раковых клеток из первичного очага во вторичный. Пусть параметры

g ($g \ll 1$) отражают способность клеток опухоли к выходу в кровь или лимфу. При этом, не все отделившиеся и вышедшие за пределы опухоли клетки способны выжить и образовать вторичный очаг, поэтому положим, что параметры s отражают выживаемость этих клеток вне «материнской» опухоли и возможность их закрепления на отдаленных органах.

Пусть, начиная с первой, опухолевые клетки последовательно разносятся по четырем камерам. То есть опухоль во второй камере является вторичной относительно опухоли в первой камере, но первичной относительно опухоли в третьей камере и т.д.

С учетом вышесказанного, система (4) для камер [1]–[4] примет вид:

$$\begin{cases} \frac{du_i}{dt} = \mu_i^u u_i \left(1 + a_{1i} \frac{E_i}{d+E_i} - u_i - v_i\right) + g_{i-1} s_{i-1} u_i - g_i u_i; \\ \frac{dv_i}{dt} = \mu_i^v v_i (1 - u_i - v_i); \\ \frac{dE_i}{dt} = C_{E_i} (E_{0i} - E_i) - \mu_i^u u_i a_{2i} \frac{E_i}{d+E_i}. \end{cases} \quad (5)$$

Здесь i – номер камеры, $i = \overline{1,4}$. Член $g_{i-1} s_{i-1} u_i$ учитывает приток клеток из предыдущей камеры, а член $g_i u_i$ – отток клеток в следующую камеру.

В случае, если $i < 2$, $g_{i-1}, s_{i-1} = 0$ (в камеру [1] нет втекания клеток). Параметр $g_4 = 0$ (из камеры [4] нет вытекания клеток). В такой постановке каждую из камер можно рассматривать как отдельный орган, поражаемый опухолью и ее метастазами.

В общем случае метастазы могут существенно отличаться по своим свойствам от первичной опухоли [26, 27]. Аналогично, отличаются и ткани различных органов. Все это учтено в модели (5) введением различных параметров для каждой из камер.

В клинической практике онкологические заболевания в зависимости от размера опухоли подразделяют на четыре стадии, которые можно сопоставить с четырьмя равными частями функционального пространства для опухолевых

клеток. Поэтому с учетом неравенства (3) можно ввести следующее соответствие:

- если $0 < u \leq 0,25 \cdot u_{max}$ – I стадия;
- если $0,25 \cdot u_{max} < u \leq 0,5 \cdot u_{max}$ – II стадия;
- если $0,5 \cdot u_{max} < u \leq 0,75 \cdot u_{max}$ – III стадия;
- если $0,75 \cdot u_{max} \leq u$ – IV стадия.

Однозначного ответа на вопрос о том, когда в действительности начинается процесс метастазирования, нет. Это зависит от многих факторов, например, от состояния здоровья пациента и от самого заболевания.

Считается, что на третьей стадии опухоль начинает прорастать в близлежащие лимфоузлы, поэтому будем считать, что метастазирование начинается при $0,5 \cdot u_{max} < u$. В модели (5) это можно учесть добавив ряд условий:

$$\begin{cases} g_i = 0, \text{ при } u \leq 0,5 \cdot u_{max}; \\ 0 < g_i \ll 1, \text{ при } 0,5 \cdot u_{max} < u; \end{cases} \quad i = \overline{1,3}. \quad (6)$$

Построенная модель метастазирования рассматривается как линейное распространение опухоли по органам, но может быть изменена с учетом сведений о заболевании. Например, согласно теории метастатического распространения Пэджета "Семя и почва", раковые клетки (семена) конкретных опухолей с наибольшей вероятностью образуют метастазы в определенных органах, "почва" которых имеет благоприятные для них условия [28]. С учетом этих сведений можно изменять схему распространения опухолевых клеток по камерам и задавать параметры внутри камер, опираясь на свойства тканей конкретного органа.

1.3. Математическая модель лечения

Химиотерапия в клинической практике осуществляется путем периодического введения в организм препаратов, воздействующих на злокачественные клетки при контакте с ними. Ввод препаратов осуществляется в течение двух – трех недель [29]. При этом лечение с периодическим применением методов отличных от химиотерапии может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет. Это позволяет сделать предположения о том, что лекарство непрерывно вводится в организм человека на всем интервале времени, в который проводится лечение, его концентрация поддерживается постоянной, а расход идет только на подавление злокачественных клеток. Положим, что препараты уничтожают клетки опухоли при непосредственном контакте, тогда система уравнений, описывающих воздействие лечения, примет вид:

$$\begin{cases} \frac{du_i}{dt} = \mu_i^u u_i \left(1 + a_{1i} \frac{E_i}{d+E_i} - u_i - v_i \right) + g_{i-1} s_{i-1} u_i - g_i u_i - u_i l_i Drug; \\ \frac{dv_i}{dt} = \mu_i^v v_i (1 - u_i - v_i); \\ \frac{dE_i}{dt} = C_{E_i} (E_{0i} - E_i) - \mu_i^u u_i a_{2i} \frac{E_i}{d+E_i}. \end{cases} \quad (7)$$

При этом:

$$\begin{aligned} Drug &= Drug_0, \text{ при } t \in [t_1; t_2]; \\ Drug &= 0, \text{ при } t \notin [t_1; t_2]; \end{aligned} \quad (8)$$

Член $u_i l_i Drug$ описывает расход лекарства на подавление злокачественных клеток в i – ой камере. l_i – параметр, отражающий эффективность воздействия лекарства на злокачественные клетки в i – ой камере (может зависеть, например, от свойств опухоли, или от способности препарата к

накоплению в пораженном органе), t_1 – время начала лечения, t_2 – время его окончания.

Модель (7) совместно с условиями (8) описывает непрерывное введение препаратов на все протяжении лечения и предполагает рассмотрение лечения в рамках модели метастазирования. Но также может быть использована для анализа лечения только в рамках первичной опухоли. Для этого достаточно задать параметры $g = 0$.

Глава 2. MATLAB SimBiology как инструмент программной реализации математических моделей онкологического заболевания

Для оценки адекватности построенной модели, соотнесения результатов моделирования со статистическими данными, а также упрощения анализа удобно использовать программные средства, специально предназначенные для этих целей. Одним из таких средств является программное обеспечение MATLAB SimBiology [30, 31, 32], которое представляет собой набор программных инструментов для моделирования, симуляции и анализа динамических систем для фармакокинетики, фармакодинамики и системной биологии [33]. Этот пакет дает возможность строить модели как с помощью кода непосредственно в среде MATLAB, так и в интерактивном режиме с помощью редактора блок-схем в приложении SimBiology Model Builder. Он также предоставляет различные методы анализа моделей в приложении SimBiology Model Analyzer, и дает возможность развертывать модели в автономные приложения для их исследования конечными пользователями, не имеющими должной подготовки и опыта в области моделирования и симуляции [34, 35, 36].

2.1. Основные инструменты SimBiology Model Builder и их свойства

Приложение SimBiology Model Builder представляет собой инструмент для построения моделей динамических систем в интерактивном режиме в редакторе блок-схем с помощью различных встроенных инструментов.

Интерфейс приложения состоит из панели инструментов и рабочей зоны, которая состоит из трех полей. Построение модели происходит в поле

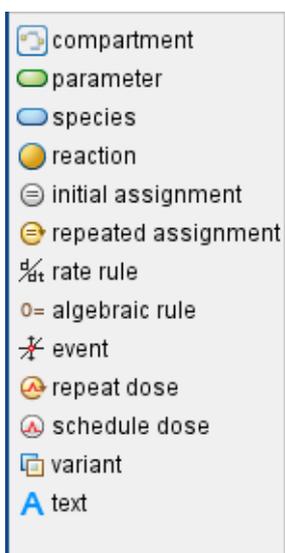


Diagram. В нем при построении содержится набор связанных блоков, который иллюстрирует структуру модели и отношения между блоками. В поле Browser обозреваются все объекты строящейся модели с их значениями и единицами измерения (если они задаются, что не является обязательным). Третье поле содержит в себе инструменты и блоки для построения моделей (Рис. 1). Эти инструменты могут перетаскиваться на поле Diagram и/или на поле Browser. Рассмотрим эти инструменты подробнее:

Рис. 1. Галерея блоков

- **Compartment (отсек):** это ограниченная область, имеющая объем и содержащая в себе разновидности. Все разновидности должны содержаться в отсеке. Также отсеки могут быть вложены друг в друга. Часто они имеют физический смысл.
- **Species (разновидности):** объекты модели, которые участвуют в реакциях. Представляют собой количество, концентрацию или, например, долю. К основным свойствам разновидности относятся: `Name` (имя разновидности), `Scope` (имя отсека, в котором находится разновидность), `InitialAmount` (начальное значение количества/концентрации для разновидности), `InitialAmountUnits` (единицы измерения количества/концентрации для разновидности, можно выбрать из выпадающего списка, задать самостоятельно или не указывать совсем). Также можно задать значение разновидности постоянным, отметив свойство `ConstantAmount`, и указать, что есть граничные условия для разновидности, отметив свойство `BoundaryCondition`. В случае, если отмечено первое свойство, разновидность не будет изменяться совсем, а если второе, то на ее изменение не будут влиять реакции.

- **Reaction (реакция):** описывает процессы, происходящие с разновидностью или с группами разновидностей при их взаимодействии. Реакции являются очень важным инструментом SimBiology, поэтому их детальное описание будет вынесено в отдельный параграф.
- **Parameter (параметр):** значение, на которое ссылаются в выражениях. Основные свойства параметров Name (название параметра), Value (значение параметра), ValueUnits (единицы измерения параметра, их указывать необязательно) и Scope, которое показывает, к чему относится этот параметр в модели. Формально говоря, является он глобальным (может использоваться во всех выражениях в модели, тогда в поле будет указано название модели) или локальным (может использоваться только в определенной реакции, тогда в поле будет прописана эта реакция). Также параметр можно задать постоянным, отметив свойство ConstantValue.
- **Initial assignment (Исходное присвоение):** позволяет задать начальное значение для количества разновидности, объема отсека или параметра как функцию других компонентов модели. Основные настройки: Name (имя правила присвоения) и Rule (математическая запись этого правила).
- **Repeated assignment (Повторяющееся присвоение):** позволяет задать правило (функцию), по которому значение для количества разновидности, объема отсека или параметра должно пересчитываться в каждый момент времени в течение симуляции.
- **Rate rule (Правило скорости):** позволяет задать производную по времени от значений параметров, разновидностей или объема отсека.
- **Algebraic rule (Алгебраическое правило):** позволяет задать ограничения на один или несколько параметров, разновидностей или отсеков, которые должны выполняться во время симуляции.
- **Event (Событие):** позволяет задать дискретный переход в значении параметров, разновидностей или отсеков при выполнении

определенных условий. Основные свойства: Name (название/имя события), Trigger (условие, при котором выполняется событие) и EventFcns (правила изменения значений одного или нескольких объектов модели).

- Repeat dose (повторяющаяся доза): позволяет увеличивать значение разновидности через равные промежутки времени. Самостоятельным блоком не является и обозначается значком над дозируемой разновидностью. Основные свойства: StartTime (время первого введения дозы) и соответствующие единицы измерения, Amount (добавляемое значение) и его единицы измерения, Rate (задает скорость введения) и единицы измерения, Interval (промежуток между введениями) и RepeatCount (количество введений).
- Schedule dose (дозирование по графику): от предыдущего отличается только тем, что дозы планируются не равноинтервально и можно задавать разные значения Amount и Rate для каждого введения.
- Variant (Вариант): позволяет создавать дубликаты модели с разными начальными значениями параметров, разновидностей и объема отсека.
- Text (текст): позволяет делать текстовые заметки прямо на схеме модели.

2.2. Реакции и роли разновидностей в них

Рассмотрим подробнее инструмент Reaction (Рис. 2).

Имя (Name) реакции определяет подпись для реакции на схеме и во всех внутренних представлениях SimBiology, а запись в поле Reaction и есть сама формула реакции. Запись формулы реакции может быть сгенерирована автоматически из построенной схемы модели, а может задаваться вручную в этом поле. Во втором случае все линии в схеме добавятся автоматически в соответствии с этой формулой.

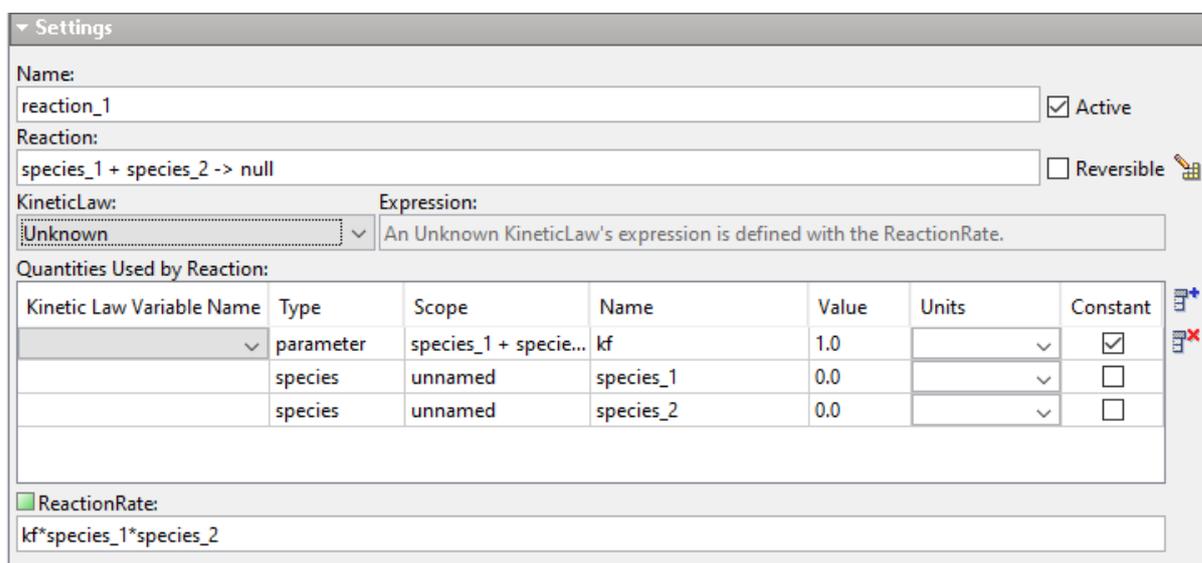


Рис. 2. Основные настройки блока “Reaction”

Если галочкой отмечено свойство `Reversible`⁴, то реакция, соответственно будет обратимой. Обратимая реакция, по сути, представляет собой две реакции, объединенные одной формулой. Например, у нас есть обратимая реакция $A + B \leftrightarrow C$. По факту это значит, что эти разновидности участвуют в реакции $A + B \rightarrow C$ и в реакции $C \rightarrow A + B$.

Следующее свойство `KineticLaw` (кинетический закон). Рассмотрим представленные в SimBiology законы:

- *Unknown*: позволяет задать нестандартный (пользовательский) кинетический закон. Задание выражения для закона происходит в поле `ReactionRate`.
- *MassAction* (Закон кинетики масс): общая запись для необратимой реакции выглядит следующим образом: $(Forward\ Rate\ Parameter) * (MassAction\ Species)$, Для обратимых реакций, соответственно, из формулы выше вычитается слагаемое для скорости обратной реакции: $(Reverse\ Rate\ Parameter) * (MassAction\ Species)$.

⁴ Свойство обратимости применимо только для кинетического закона `MassAction`, на остальные влияния не оказывает.

- *Henri-Michaelis-Menten* (Закон Михаэлиса-Ментена): описывает ферментативную кинетику в биохимии. Выражение для скорости реакций: $V_m * S / (K_m + S)$. Здесь S – это разновидность, V_m , K_m – параметры.
- *Henri-Michaelis-Menten-Reversible* (Обратимый закон Михаэлиса-Ментена): математическое выражение для скорости: $(V_{mf} * S / K_s - V_{mr} * P / K_p) / (1 + S / K_s + P / K_p)$. Здесь S, P это разновидности, V_{mf}, K_s, V_{mr}, K_p – параметры.
- *Hill-Kinetics* (Уравнение Хилла): закон из биохимии. В SimBiology используется частный случай этого уравнения – уравнение Хилла-Ленгмюра. Закон часто используется для описания зависимостей типа «доза – реакция на дозу». Математическое выражение для скорости: $V_m * S^n / (K_p + S^n)$. Здесь S – это разновидность, V_m, K_p, n – параметры.
- *Iso-Uni-Uni* (Закон ферментативной кинетики по механизму Uni Iso Uni): $V_{mf} * (S - P / K_{eq}) / (K_{ms} * (1 + P / K_{mp}) + S * (1 + P / K_{ip}))$. Здесь S и P – это разновидности, $V_{mf}, K_{eq}, K_{ms}, K_{mp}, K_{ip}$ – параметры.
- *Ordered-Bi-Bi* (Закон ферментативной кинетики по механизму Bi-Bi): $V_m / ((K_{sa} * K_{mb} / (A * B)) + K_{ta} / A + K_{tb} / B + 1)$. Здесь A и B – это разновидности, $V_m, K_{sa}, K_{mb}, K_{ta}$ – параметры.
- *Ping-Pong-Bi-Bi* (Закон ферментативной кинетики по механизму Ping-Pong-Bi-Bi): $V_m / (K_{ta} / A + K_{tb} / B + 1)$. Здесь A и B – это разновидности, V_m, K_{ta}, K_{tb} – параметры.
- *Competitive-Inhibition* (Конкуреннтное ингибирование): описывает прерывание химического пути из-за того, что одно химическое вещество подавляет действие другого, конкурируя с ним. $V_m * S / (K_m * (1 + I / K_i) + S)$. Здесь S и I – это разновидности, V_m, K_m, K_i – параметры.

- *NonCompetitive-Inhibition* (Неконкурентное ингибирование): описывает тип ингибирования фермента, при котором ингибитор снижает активность фермента и одинаково хорошо связывается с ферментом, независимо от того, связал он уже субстрат или нет. $Vm * S / ((Ks + S) * (1 + I/Ki))$. Здесь S и I – это разновидности, Vm , Ks , Ki – параметры.
- *UnCompetitive-Inhibition* (Антиконкурентное ингибирование): описывает процесс, когда ингибитор фермента связывается только с комплексом, образованным между ферментом и субстратом. $Vm * S / (Km + S * (1 + I/Ki))$. Здесь S и I это разновидности, Km , Vm , Ki – параметры.

Замечание 1: выражения для скоростей записаны в тех обозначениях, что используются в SimBiology для соответствующих законов.

Замечание 2: почти все представленные в SimBiology законы описывают конкретные химические реакции. Несмотря на это, они могут применяться и для моделирования других процессов, не имеющих к ним прямого отношения, но с аналогичным выражением для скорости реакции. Но в таком случае гораздо проще использовать самостоятельное задание кинетического закона через закон *Unknown*.

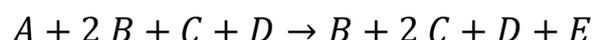
Наиболее применимыми и понятными для реализации моделей онкологических заболеваний являются реакции *MassAction* и *Unknown*.

Разновидности, входящие в реакцию могут иметь разные роли в ней. Они могут быть реагентами, продуктами, а также и реагентами, и продуктами одновременно. Запись реакции в поле Reaction, линии, соединяющие реакцию с разновидностями, и роли разновидностей в реакциях являются взаимозависимыми. Эту зависимость можно охарактеризовать следующим образом:

- если разновидность является реагентом, то линия, соединяющая ее с реакцией, является сплошной, а в формуле реакции такая разновидность стоит только слева;

- если разновидность – продукт, то линия – стрелка от реакции к разновидности, а в формуле она стоит справа;
- если разновидность является одновременно и продуктом, и реагентом, то линия на схеме пунктирная. В таком случае в формуле разновидность указана как справа, так и слева от стрелки, причем ее «количество» может быть как одинаковым с обеих сторон, так и разным.

Например, в реакции:



A – реагент, B , C , D – и реагенты, и продукты одновременно, E – продукт.

2.3. Представления модели в SimBiology

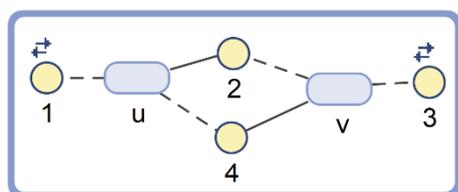


Рис. 3. Представление модели (1) в виде блок-схемы

реализации модели (1).

При построении модели в приложении SimBiology Model Builder чаще всего используются интерактивные инструменты, модель представляется в виде блок-схемы. На рисунке 3 изображена блок-схема для

При этом автоматически генерируются еще два представления: табличное и в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений.

Табличное представление имеет две таблицы (Рис. 4). Первая содержит в себе все возможные правила, которые есть в модели (реакции, начальные и повторные присвоения, правила скорости, алгебраические правила и события), а вторая – элементы, имеющие количество или объем (параметры, разновидности и отсеки). Такое представление позволяет редактировать модель (добавлять элементы в соответствующую таблицу, воспользовавшись полями ввода и выпадающими списками, которые есть над каждой из таблиц, удалять выделенные элементы и редактировать их), соответствующие изменения автоматически отобразятся и на схеме, и в уравнениях.

Представление в виде обыкновенных дифференциальных уравнений по умолчанию записывается через потоки (Рис. 5). Для того чтобы уравнения записывались через скорости реакций, в панели инструментов во вкладке Model необходимо выбрать Tools и отметить свойство Embed Fluxes. После этого система ОДУ будет отображена в привычном виде (Рис. 6).

Add Expression: reaction				Reaction:	Add	Delete
Type	Name	Active	Expression			
1	reaction	1	<input checked="" type="checkbox"/>	$u \leftrightarrow 2u, \mu u - \mu u^2$		
2	reaction	2	<input checked="" type="checkbox"/>	$u + v \rightarrow v, \mu u^*v$		
3	reaction	3	<input checked="" type="checkbox"/>	$v \leftrightarrow 2v, mv^*v - mv^*v^2$		
4	reaction	4	<input checked="" type="checkbox"/>	$u + v \rightarrow u, mv^*u^*v$		

Add Quantity: species							Name:	Add	Delete
Type	Scope	Name	Value	Units	Constant				
1	parameter	model (2)	mu	0.005		<input checked="" type="checkbox"/>			
2	species	c	u	0.05		<input type="checkbox"/>			
3	compartment	model (2)	c	1.0		<input checked="" type="checkbox"/>			
4	species	c	v	1.0		<input type="checkbox"/>			
5	parameter	model (2)	mv	0.004		<input checked="" type="checkbox"/>			

Рис. 4. Табличное представление модели (1) в SimBiology с учетом $K = 1$

Equations	
1	<input type="checkbox"/> Fluxes
2	[1] = $\mu u - \mu u^2$
3	[2] = μu^*v
4	[3] = $mv^*v - mv^*v^2$
5	[4] = mv^*u^*v
6	
7	<input type="checkbox"/> ODEs
8	$d(u)/dt = 1/c * ([1] - [2])$
9	$d(v)/dt = 1/c * ([3] - [4])$
10	

Рис. 5. Представление модели (1) в виде системы ОДУ через потоки с учетом $K = 1$

Equations	
1	<input type="checkbox"/> ODEs
2	$d(u)/dt = 1/c * ((\mu u - \mu u^2) - (\mu u^*v))$
3	$d(v)/dt = 1/c * ((mv^*v - mv^*v^2) - (mv^*u^*v))$
4	

Рис. 6. Представление модели (1) в виде системы ОДУ с учетом $K = 1$

Умножение на величину $1/c$ (c – имя отсека) является следствием технического ограничения SimBiology о том, что все разновидности должны содержаться в отсеке. Для его компенсации объем отсека принимается за единицу ($c = 1$).

В представлении в виде системы ОДУ нельзя внести никакие изменения напрямую. Оно формируется автоматически из других представлений модели. Вид уравнения для динамики конкретной разновидности напрямую зависит от того в каких реакциях и каким образом она участвует [37, 38]. В общем случае можно считать, что в уравнение динамики разновидности войдут все скорости реакций, в которых она участвует, с коэффициентами, равными разности коэффициентов при разновидности справа и слева в записи формулы соответствующей реакции. При этом важно учитывать, что если разновидность в реакции является исключительно реагентом, то справа в формуле реакции этой разновидности не будет вообще, а значит, считается, что коэффициент при разновидности справа нулевой. Аналогично для разновидности, которая выполняет в реакции исключительно роль продукта, коэффициент слева считаем нулевым.

Сопоставляя сгенерированное представление в виде системы ОДУ и систему исходной модели, можно удостовериться в корректности ее реализации средствами MATLAB SimBiology.

Глава 3. Реализация математических моделей и имитационное моделирование в приложении MATLAB SimBiology⁵

3.1. Реализация модели онкологического заболевания с учетом ангиогенеза

Для реализации математической модели (4) в приложении SimBiology Model Builder в виде блок-схемы в поле Diagram в созданный по умолчанию отсек добавляются разновидности u , v , E , соответствующие одноименным объектам модели. Также добавляются параметры системы уравнений (4): μ^u , μ^v , a_1 , a_2 , d , C_E , E_0 .

Таблица 1. Записи реакций и их скоростей для модели онкологического заболевания

	Запись Реакции	Скорость Реакции	Кинетический закон
Реакции, Влияющие на Уравнения для Разновидности u :			
	$u \leftrightarrow 2u$	$\mu^u u - \mu^u u^2$	<i>MassAction</i>
	$u + v \rightarrow v$	$\mu^u uv$	<i>MassAction</i>
	$u + E \rightarrow 2u + E$	$\mu^u u a_1 E / (d + E)$	<i>Unknown</i>
Реакции, Влияющие на Уравнения для Разновидности v :			
	$v \leftrightarrow 2v$	$\mu^v v - \mu^v v^2$	<i>MassAction</i>
	$u + v \rightarrow u$	$\mu^v uv$	<i>MassAction</i>
Реакции, Влияющие на Уравнения для Разновидности E :			
	$E \rightarrow 2E$	$C_E (E_0 - E)$	<i>Unknown</i>
	$u + E \rightarrow u$	$\mu^u u a_2 E / (d + E)$	<i>Unknown</i>

Реакции, реализующие в SimBiology систему (4) приведены в таблице 1. Пусть члены правых частей системы (4), реализующие ограничения на емкость функционального пространства, также реализуются с помощью

⁵ Версия MATLAB: R2019b, Версия SimBiology: 5.9.

реакций. Помимо записи реакции в символьном представлении в таблице 1 также указаны их кинетические законы и скорости.

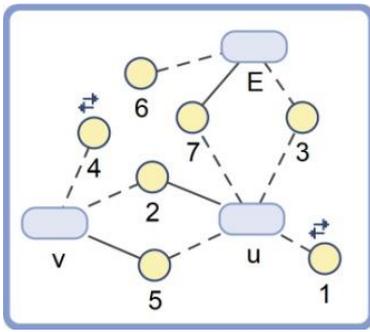


Рис. 8. Блок-схема модели в приложении SimBiology Model

Блок-схема построенной модели изображена на рисунке 8. Номера реакций на рисунке соответствуют порядковым номерам в таблице 1.

Автоматически сгенерированные в SimBiology уравнения приведены на рисунке 9. Они совпадают с системой (4) с учетом $c = 1$.

Equations	
1	ODEs
2	$d(u)/dt = 1/c*((Mu*u-Mu*u^2) - (Mu*u*v) + ((Mu*u*E*a1)/(d+E)))$
3	$d(E)/dt = 1/c*(-((Mu*u*a2*E)/(d+E)) + (Ce*(E0-E)))$
4	$d(v)/dt = 1/c*((Mv*v-Mv*v^2) - (Mv*u*v))$
5	

Рис. 9. Уравнения, сгенерированные в SimBiology

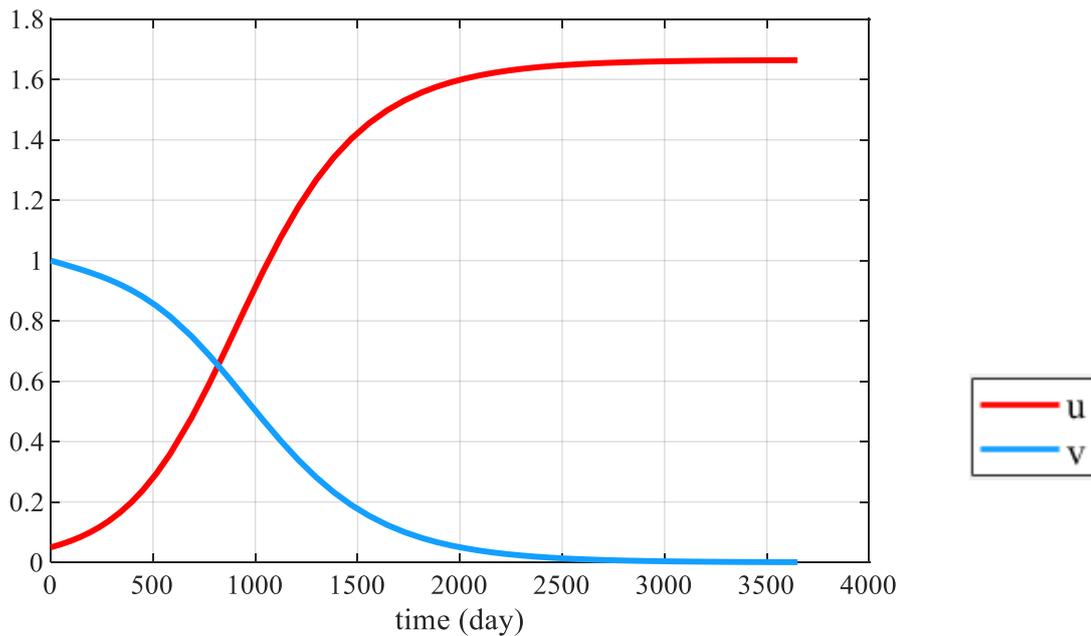


Рис. 10. Зависимость долей опухолевых $u(t)$ и нормальных $v(t)$ клеток от времени t

Результат моделирования (симуляции) динамики популяций нормальных и опухолевых клеток в приложении SimBiology Model Analyzer

представлен на рисунке 10 (численное решение получено с помощью решателя MATLAB «ode45»). Для симуляции начальными значениями для разновидностей приняты: $v = 1$; $u = 0,05$; $E = E_0$. При этом количество дополнительного питания в системе без опухолевых клеток $E_0 = 1$. Значения параметров, использованные при симуляции: $\mu^u = 0,005$; $\mu^v = 0,004$; $a_1 = 1$; $a_2 = 1,1$; $d = 0,3$; $C_E = 0,015$. Такие параметры характерны для рака яичников [23]. Симуляция проводилась на временном отрезке 10 лет (примерно 3650 дней). Превышение значения 1 линией, описывающей динамику злокачественных клеток, связано с выходом опухоли за пределы органа в следствие ангиогенеза, что соответствует неравенству (3).

Код для реализации в MATLAB приведен в приложении 1.

3.2. Реализация модели с метастазированием

Для упрощения построения модели с метастазированием примем, что свойства первичной опухоли и ее метастаз аналогичны, то есть все соответствующие параметры в каждой из камер равны. Если это не так, необходимо создавать отдельные параметры μ^u , μ^v , a_1 , a_2 , d , C_E , E_0 для каждой из камер.

В силу того, что системы (5), описывающие динамику в камерах [1] – [4] соответственно, аналогичны друг другу за исключением членов уравнения динамики злокачественных клеток, учитывающих их «перетекание» между камерами, для построения описанной выше модели метастазирования дублируется модель, блок-схема которой изображена на рисунке 8. При этом можно рассматривать отсеки как органы/ткани, в которых разрастаются опухоль или ее метастазы. Так как распространение опухоли за пределы первичного очага происходит через кровь или лимфу, для соответствия биологическому смыслу создается отсек *plasma*, содержащий камеры [1] – [4] и связывающий их, который далее будет необходим для реализации лечения.

Для создания реакций, осуществляющих переход опухолевых клеток из одной камеры в другую добавляются необходимые параметры: g_1, g_2, g_3 , отражающие способность клеток к выходу за пределы органа, и s, s_2, s_3 , отражающие их выживаемость и способность к закреплению на отдаленных органах. Реакции для реализации модели метастазирования представлены в таблице 2 ($i = \overline{1,3}$), они дополняют множество реакций, аналогичных реакциям из таблицы 1, реализованных для каждого отсека отдельно. Так как в общем случае не все клетки, покинувшие первичную опухоль, выживают и образуют вторичные очаги, для реализации одного перехода используются две реакции. Реакции 8, 10, 12, приведенные в таблице 2, реализуют выход клеток из первичного очага и условно «обнуляет» эти клетки. Приход клеток во вторичный очаг реализуется реакциями 9, 11, 13. Они не уменьшают количество клеток в исходной камере. Реализацию этих переходов можно выполнить одной реакцией, задав веса стрелок от реакции к разновидности во вторичной опухоли с учетом численных значений параметров выживаемости s , но это сделает неудобным варьирование эти параметров в случае необходимости.

Таблица 2. Записи реакций и их скоростей для реализации метастазирования

	Запись реакции	Скорость реакции	Кинетический закон
8, 10, 12	$u_i \rightarrow null$	$g_i u_i$	<i>MassAction</i>
9, 11, 13	$u_i \rightarrow u_i + u_{i+1}$	$g_i s_i u_i$	<i>Unknown</i>

Блок-схема модели с метастазированием представлена на рисунке 11. Сгенерированные уравнения совпадают с уравнениями (6) с учетом упомянутых выше замечаний.

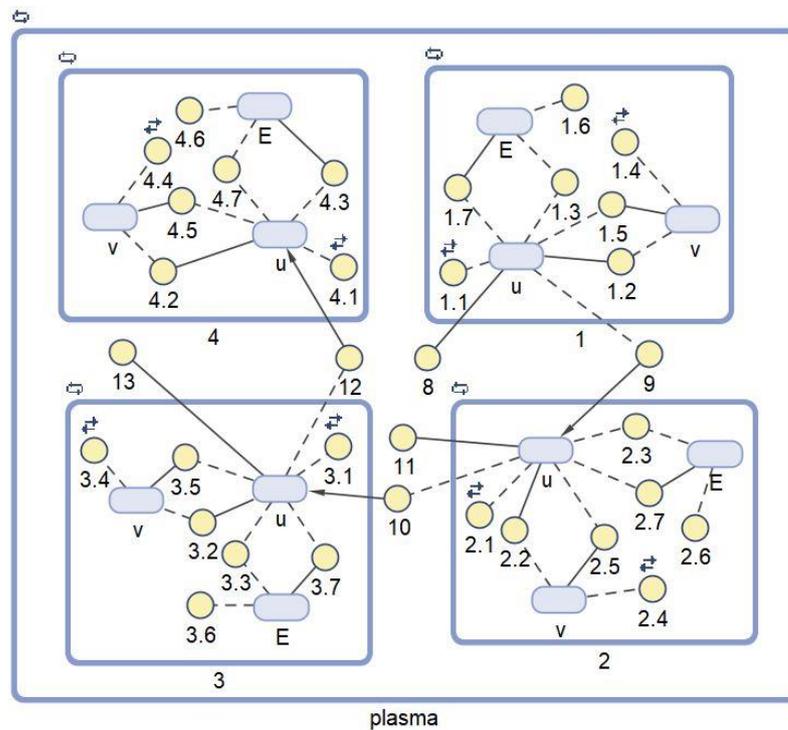


Рис. 11. Блок-схема модели с метастазированием в SimBiology

Для того чтобы начало перетекания клеток из камеры в камеру начиналось не с начала симуляции, а, в соответствии с (6), при достижении клетками определенной доли от функционального пространства злокачественных клеток u_{max} , параметры g_1, g_2, g_3 задаются нулевыми, а для их изменения используется инструмент «Событие» (Рис. 12). На рисунке 12 цифры в квадратных скобках обозначают номер отсека (камеры), в которой содержится разновидность. Такое обозначение используется в SimBiology.

Событие	изменяет
[1]. $u >= 0.5 \cdot u_{max}$	$g_1 = 0.0001$
[2]. $u >= 0.5 \cdot u_{max}$	$g_2 = 0.0001$
[3]. $u >= 0.5 \cdot u_{max}$	$g_3 = 0.0001$

Рис. 12. Инструмент «События» в SimBiology этого создается параметр u_{max} , соответствующий значению u_{max} , и правило *initial assignment* для его расчета по формуле из неравенства (3). При сходстве свойств первичной и вторичных опухолей и, соответственно, равенстве упомянутых выше параметров для всех отсеков достаточно одного параметра для u_{max} , иначе

создается отдельный параметр и соответствующее ему правило для каждой камеры.

Результат симуляции (математического моделирования) построенной модели с метастазированием представлен на рисунке 13. Начальные данные: $v_1 = v_2 = v_3 = v_4 = 1$; $u_1 = 0,05$; $u_2 = u_3 = u_4 = 0$; $E_1 = E_2 = E_3 = E_4 = E_0$. Параметры: $\mu^u = 0,005$; $\mu^v = 0,004$; $a_1 = 1$; $a_2 = 1,1$; $d = 0,3$; $C_E = 0,015$; $E_0 = 1$; $g_1 = g_2 = g_3 = 0$; $s_1 = s_2 = s_3 = 0,1$. Симуляция проводилась на временном отрезке 6000 дней.

Код для реализации в MATLAB приведен в приложении 3.

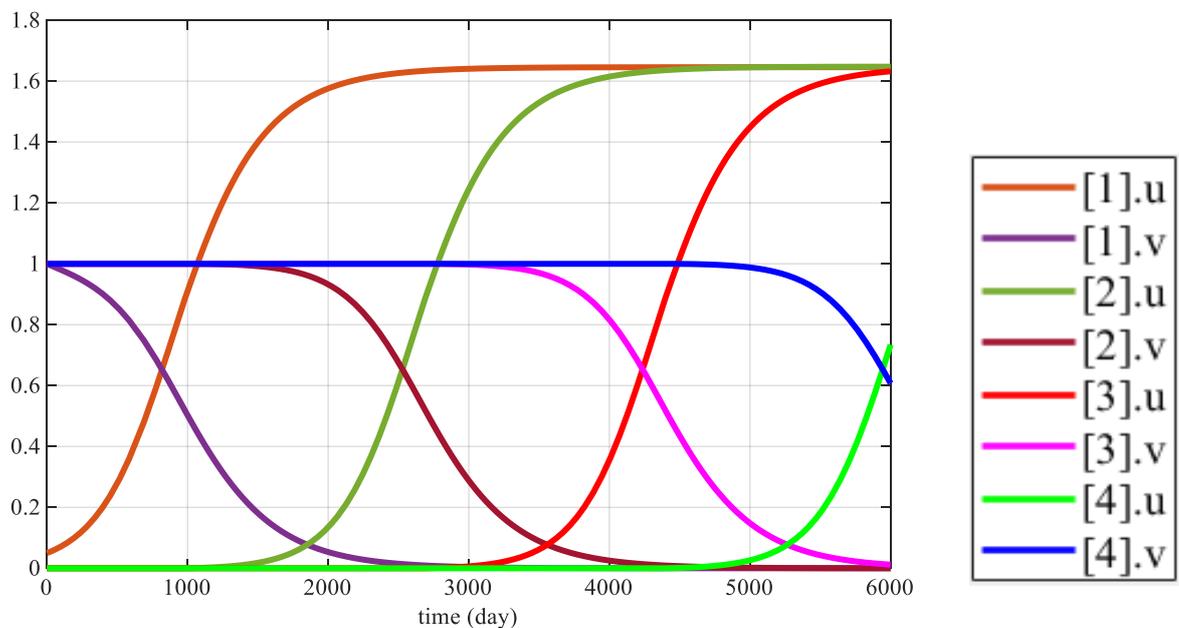


Рис. 13. Зависимость долей опухолевых $u(t)$ и нормальных $v(t)$ клеток в камерах [1] – [4] от времени t при метастазировании

3.3. Реализация модели с непрерывным лечением

Для реализации модели лечения (7), которая удовлетворяет следующим условиям: лекарство в организм вводится непрерывно, его концентрация поддерживается постоянной, а расход идет только на подавление злокачественных клеток, в SimBiology добавляется разновидность *Drug* и

задается константой. В силу того, что лекарства при введении в вену или, например, после всасывания из желудочно-кишечного тракта, попадают к пораженным органам через кровь, а не напрямую в орган или ткань, разновидность *Drug* должна содержаться в отсеке *plasma*. Также добавляются параметры l_1, l_2, l_3, l_4 и реакции, реализующие воздействие лекарства на злокачественные клетки и дополняющие модель, которые представлены в таблице 3 ($i = \overline{1,4}$).

Таблица 3. Записи реакций и их скоростей для реализации лечения

	Запись реакции	Скорость реакции	Кинетический закон
14–17	$Drug + u_i \rightarrow null$	$Drug \cdot l_i \cdot u_i$	<i>MassAction</i>

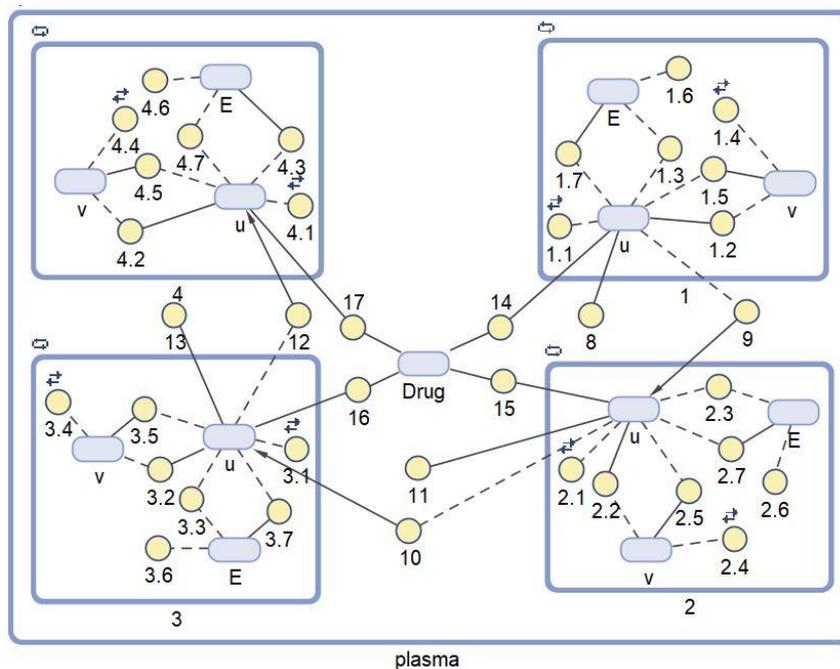


Рис. 14. Блок-схема модели с лечением

Блок-схема построенной модели приведена на рисунке 14.

В соответствии с (8), для реализации воздействия препаратов только на временном интервале $[t_1; t_2]$, когда происходит лечение, используется инструмент «Событие» (Рис. 15). Задается начальное значение параметров $l = 0$ и создаются два события. Первое соответствует моменту начала лечения и изменяет значения этих параметров на ненулевое после момента t_1 . Второе событие соответствует моменту окончания лечения и снова обнуляет

параметры после момента t_2 . Таким образом, до момента t_1 динамика заболевания происходит так, как в модели без лечения, после и до момента t_2 препарат воздействует на злокачественные клетки согласно модели с лечением, а после момента t_2 все возвращается к исходной динамике модели.

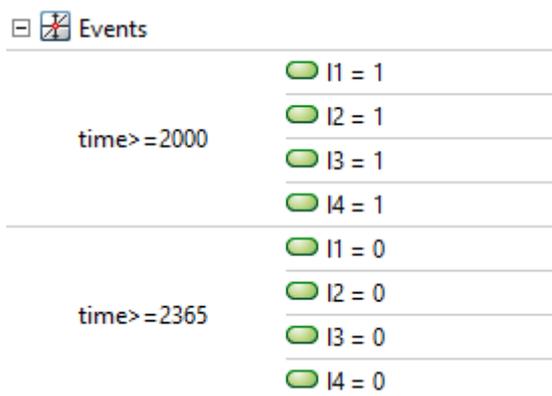


Рис. 15. «События» для реализации лечения

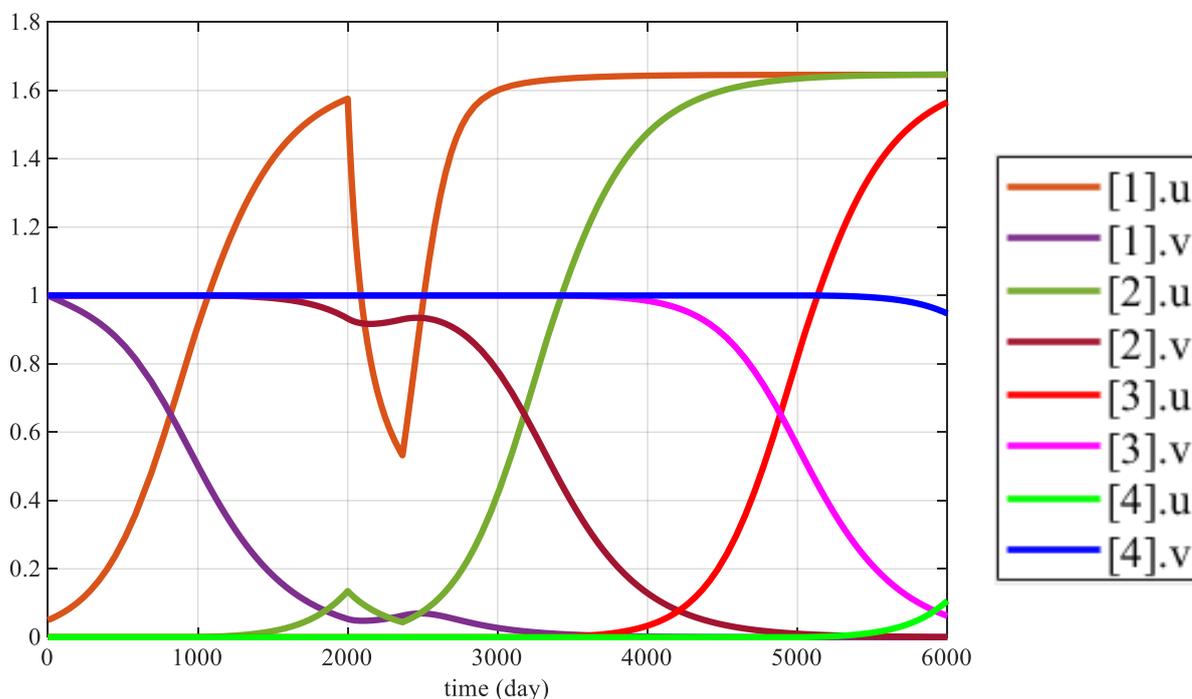


Рис. 16. Зависимость долей опухолевых $u(t)$ и нормальных $v(t)$ клеток в камерах [1] – [4] от времени t при метастазировании и непрерывном лечении

Результат симуляции модели с непрерывным лечением представлен на рисунке 16. Принято, что непрерывное лечение длится с 2000 дня до 2365 дня (1 год), $Drug = 0,007$.

Код для реализации модели непрерывного лечения в MATLAB приведен в приложении 5.

3.4. Модель с дискретным лечением

MATLAB SimBiology позволяет моделировать дискретный ввод лекарственных препаратов в интерактивном режиме. Отказ от предположения о непрерывности введения препаратов осуществляется при помощи встроенных инструментов *repeat dose* (Рис. 17(a)) или *schedule dose* (Рис. 17(б)).

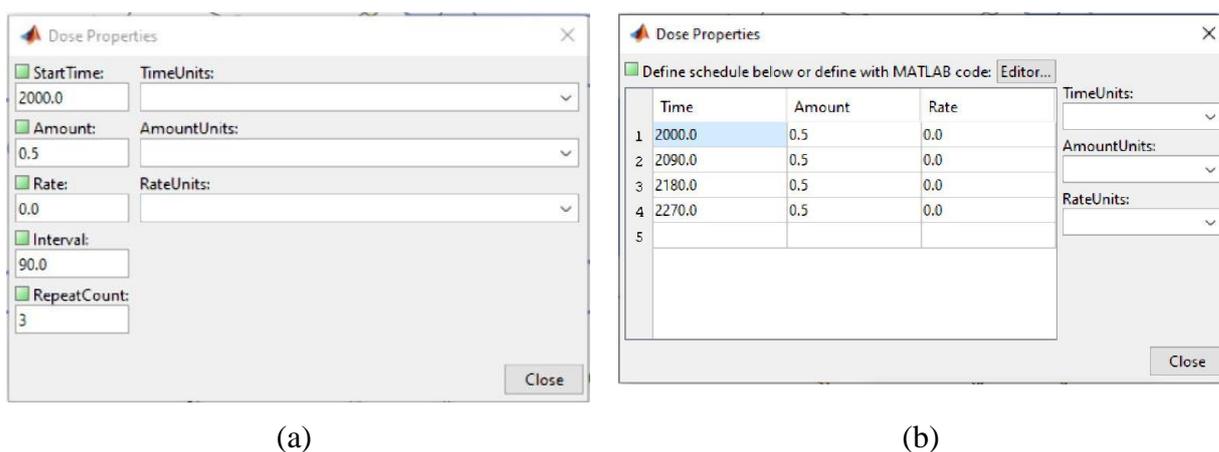


Рис. 17. а) Настройки Инструмента Repeat Dose; б) Настройки Инструмента Schedule Dose

При этом сохраняются предположения о том, что лекарство расходуется только на подавление злокачественных клеток.

В уже построенной модели с лечением удаляются (или деактивируются) события, разновидность *Drug* в начальный момент времени задается нулевой, параметры эффективности лечения ненулевыми и создаются и настраиваются необходимые «дозы». Так как концентрация лекарства больше не является постоянной, к системам (7) добавится уравнение ее динамики:

$$\frac{dDrug}{dt} = - \sum_{i=1}^4 u_i l_i Drug;$$

При этом:

$$Drug(t) = \begin{cases} Dose_t, & \text{при } t \in T; \\ 0, & \text{при } t \notin T. \end{cases}$$

Здесь $Dose_t$ – доза лекарства, вводимая в момент времени t , а T – множество моментов введения лекарства.

На рисунке 18 представлены результаты имитационного моделирования для модели с дискретным лечением. Предполагается, что доза $Drug = 0,5$ вводится раз в три месяца, начиная с 2000 дня, в течение года (4 раза). $l_1 = l_2 = l_3 = l_4 = 1$. На рисунке 19 – динамика концентрации лекарства на отрезке времени, где производится лечение.

Код для реализации дискретного лечения в MATLAB приведен в приложении 6.

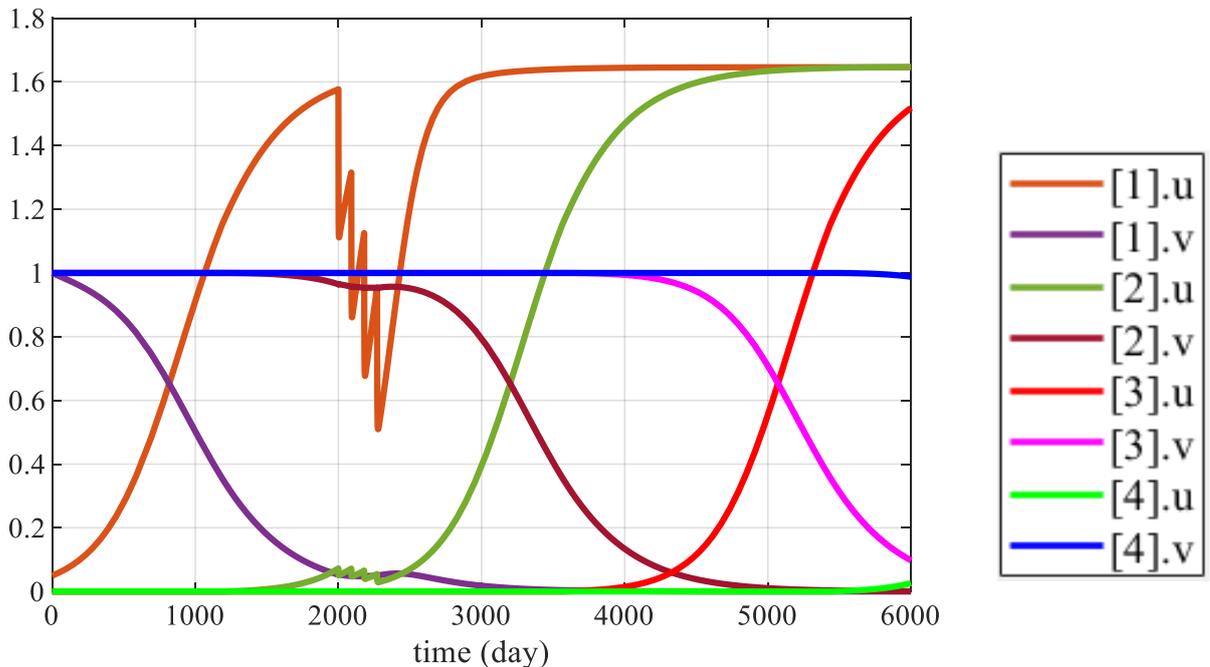


Рис. 18. Зависимость долей опухолевых $u(t)$ и нормальных $v(t)$ клеток в камерах [1] – [4] от времени t при метастазировании и дискретном лечении

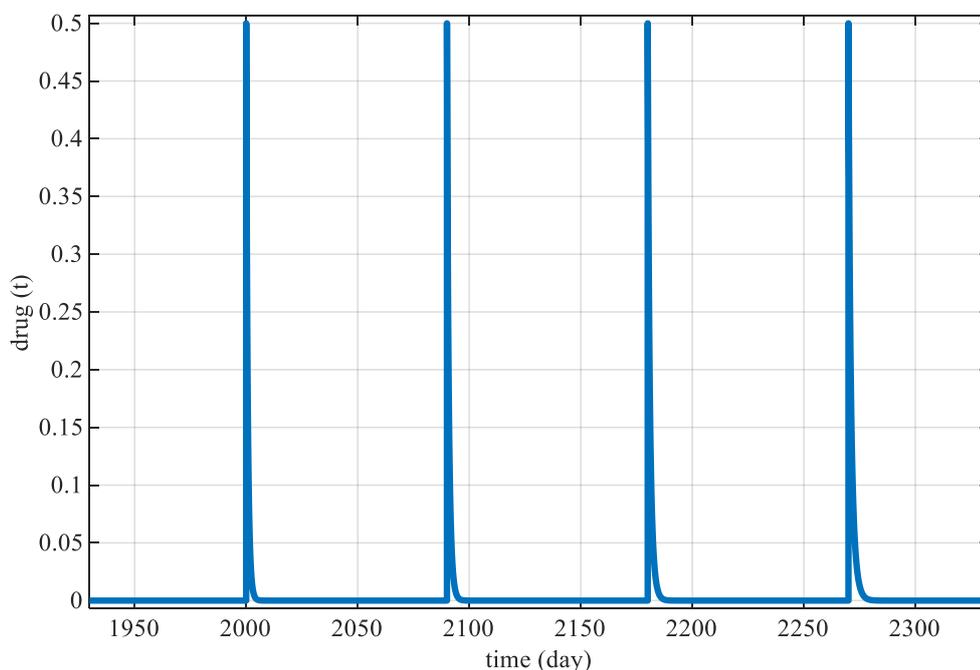


Рис. 19. Динамика количества лекарства $Drug(t)$ на отрезке времени, на котором производится лечение

3.5. Варьирование параметров модели и сравнение результатов моделирования со статистическими данными

Система уравнений (4) содержит следующие параметры: μ^u , μ^v , a_1 , a_2 , d , C_E , E_0 . Наборы этих параметров можно отождествлять с физиологическими характеристиками опухолей и организма пациентов. При различных значениях этих параметров значения функции $u(t)$, описывающей динамику доли опухолевых клеток, как решения системы уравнений (4) будут отличаться и принимать значения из диапазона (3). При этом, в соответствии с введенным ранее разбиением на стадии заболевания в зависимости от размера опухоли, значения функций $u(t)$ в заданный момент времени можно рассматривать как стадию, на которой находится опухоль в этот момент.

Как следует из данных ракового регистра, при выбранной системе определения стадий заболевания промежутки времени между второй и четвертой стадиями может составлять 2 – 3 года [23].

Ранее в разделе 3.1 для имитационного моделирования были использованы следующие значения параметров: $\mu^u = 0,005$; $\mu^v = 0,004$; $a_1 = 1$; $a_2 = 1,1$; $d = 0,3$; $C_E = 0,015$; $E_0 = 1$. Как уже было сказано, такие значения характерны для злокачественных опухолей яичников. В этом случае значение параметра, необходимого для разграничения стадий заболевания, будет $u_{max} = 1,7692$. То есть опухоль достигает второй стадии в момент времени t_{II} , при котором впервые выполняется условие $u(t_{II}) \geq 0,25 \cdot u_{max} = 0,4423$, аналогично, четвертой стадии – в момент времени t_{IV} при котором впервые выполняется $u(t_{IV}) \geq 0,75 \cdot u_{max} = 1,3269$.

Для получения наиболее точных данных по времени наступления стадий необходимо установить шаг для решателя ОДУ не более 1 (то есть, не более одного дня). В приложении SimBiology Model Analyzer это можно сделать в разделе Simulation Settings (Solver Options \rightarrow MaxStep), а в MATLAB R2019b с помощью следующего кода: `set(cs.SolverOptions, 'MaxStep', 1)`, которым необходимо дополнить код из приложения 2.

При начальных данных $v = 1$; $u = 0,05$; $E = E_0$ опухоль достигает второй стадии на 659 день, а четвертой – на 1364 день, то есть промежуток времени между второй и четвертой стадией составляет 705 дней, что приблизительно равно 1,93 года. Этот результат близок к статистическим данным.

На рисунке 20 приведен результат имитационного моделирования модели с учетом ангиогенеза при указанных выше параметрах и начальных данных, а также указаны границы стадий заболевания с учетом введенного ранее разбиения по долям от значения u_{max} .

Очевидно, результатов, полученных на одном наборе параметров недостаточно, чтобы говорить о соответствии модели статистическим данным. Поэтому будем варьировать случайным образом часть параметров при фиксированных начальных данных. Пусть варьируются следующие параметры: μ^u ; μ^v ; a_1 ; a_2 .

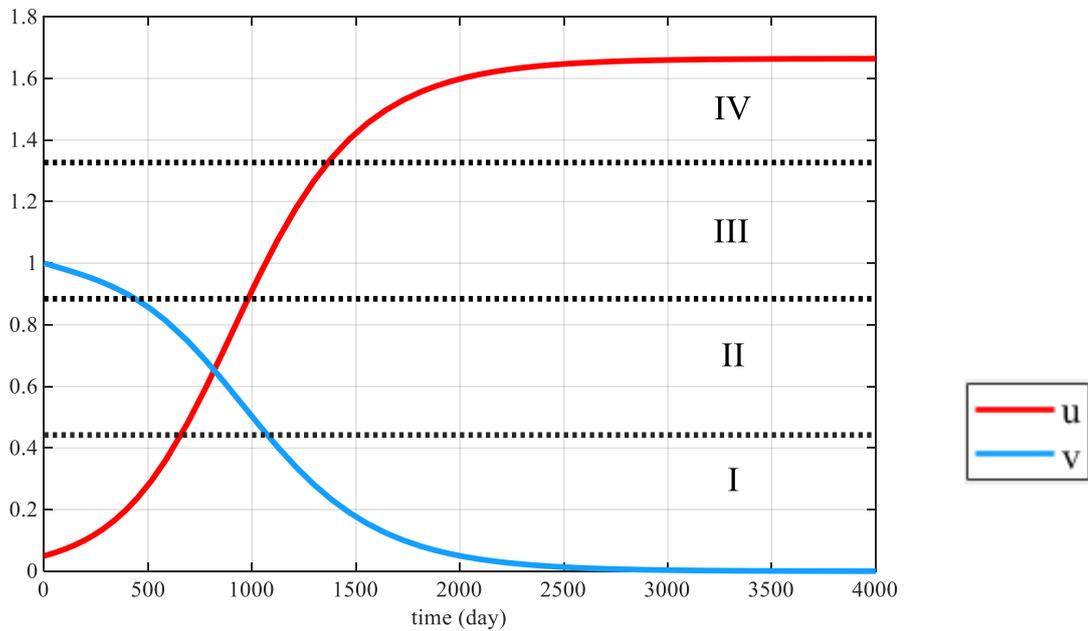


Рис. 20. Результаты имитационного моделирования с разбиением на стадии

В среднем, период удвоения делящихся клеток оценивается в 180 дней [12, 39]. С учетом этого параметр μ^u вычисляется по формуле $\mu^u = \frac{\ln 2}{180} = 0,0038$. Пусть период удвоения делящихся клеток может находиться в интервале от 90 дней до 270 дней, тогда параметр μ^u будем выбирать случайным образом из диапазона [0,0025; 0,0076]. Для параметра μ^v будем использовать тот же диапазон. Для параметра a_2 положим, что он содержится в диапазоне от 0,5 до 1,5. В силу того, что параметр a_1 удовлетворяет условию $a_1 \leq a_2$, будем считать, что он рассчитывается по формуле $a_1 = a_2 - a$, где a – случайное число от 0 до 0,3. Таким образом, генерируем $N = 500$ различных комбинаций параметров, которые можно рассматривать, как 500 разных пациентов.

На диаграмме на рисунке 21 представлено распределение пациентов по времени, прошедшему между моментами наступления второй и четвертой стадий. По горизонтальной оси отмечено время в годах, значения которого округлены до целого числа в соответствии с общими правилами округления десятичных дробей (функция Microsoft EXCEL «Округл» (версия 2013 Professional Plus)), по вертикальной оси – доля пациентов, для которых время принимает такое значения, от общего числа.

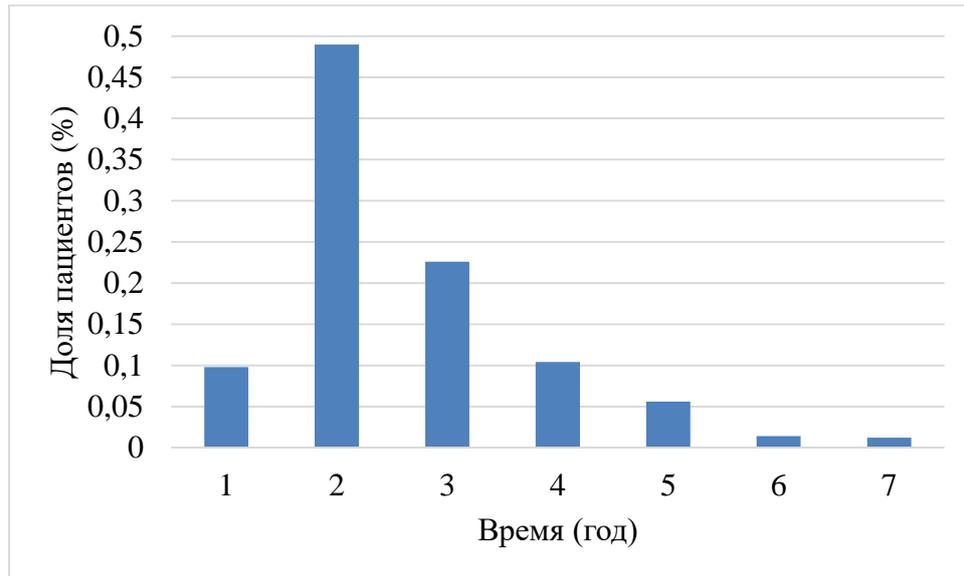


Рис. 21. Распределение пациентов по времени (в годах) перехода со II стадии на IV в долях

При таком варьировании параметров приблизительно 1 год составил промежуток между началом второй и началом четвертой стадии у 49 пациентов (9,8%), приблизительно 2 года – почти у половины, то есть у 245 (49%), приблизительно 3 года – у 113 (22,6%), приблизительно 4 года – у 52 (10,4%), приблизительно 5 – 7 лет – у 41 пациента (8,2%).

В результате эксперимента среднее значение времени перехода со второй стадии на четвертую составило $t_{II-IV_{cp}} = 2,6161$, что согласуется с указанными выше данными. Медиана выборки равна 2,3014, выборочная дисперсия $\sigma = 1,3155$.

Пусть теперь помимо параметров μ^u и μ^v варьируется параметр d в диапазоне от 0,1 до 1, а параметры a_1 и a_2 зафиксированы. Аналогично, сгенерировав $N = 500$ различных комбинаций параметров, получим распределения, представленные на рисунках 23 и 24. Параметры μ^u и μ^v были заново сгенерированы случайным образом из того же диапазона значений.

При таком варианте варьирования параметров приблизительно 1 год составил промежуток между началом второй и началом четвертой стадии у 39 пациентов (7,8%), приблизительно 2 года – более, чем у половины, то есть у

306 (61,2%), приблизительно 3 года – у 137 (27,4%), приблизительно 4 года – у оставшихся 18 (3,6%).

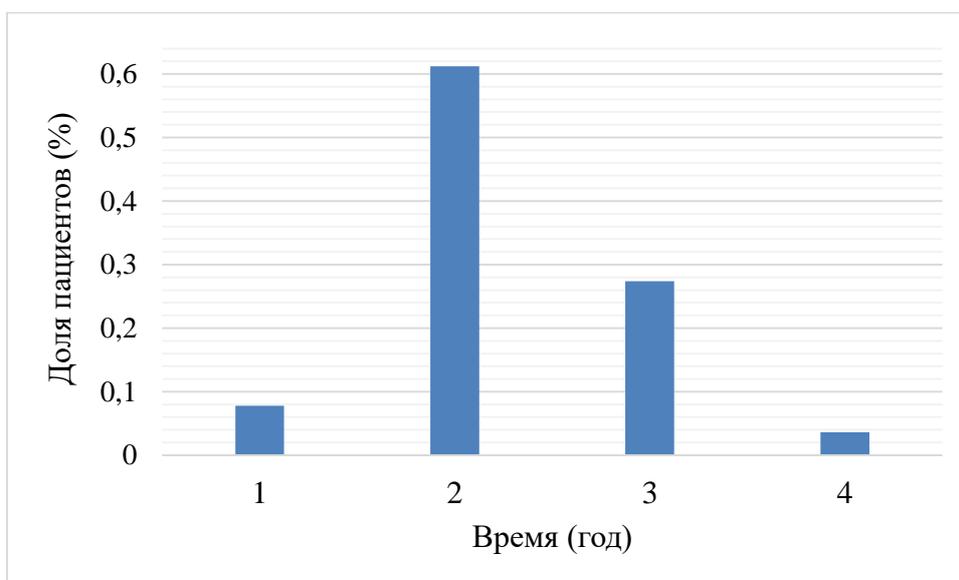


Рис. 22. Распределение пациентов по времени (в годах) перехода со II стадии на IV в относительных значениях при втором наборе варьируемых параметров

Среднее значение времени перехода со второй стадии на четвертую составило $t_{II-IV_{cp}} = 2,2622$, что согласуется с указанными выше данными.

Медиана выборки равна 2,1877, выборочная дисперсия $\sigma = 0,3627$.

Выводы

Анализ результатов моделирования онкологического заболевания показывает, что в результате ангиогенеза функциональное пространство для опухолевых клеток может увеличиваться. Разработанные модели ((2) и (4)) позволяют делать прогноз динамики заболевания во времени, с учетом особенностей функциональных «физиологических» параметров конкретного пациента и свойств опухоли.

Модели лечения (как с учетом метастазирования, так и в пределах одной опухоли при параметрах $g = 0$) дают возможность оценивать влияние применяемых препаратов на заболевание и эффективность новых экспериментальных препаратов в доклиническом исследовании. Путем варьирования начальных данных в каждой из построенных моделей можно анализировать динамику заболевания на любом интересующем временном промежутке.

Модель метастазирования в работе рассматривается как линейное распространение опухоли в функциональном пространстве ее роста, но может быть согласована со сведениями о конкретном заболевании. Например, с учетом теории метастатического распространения Пэджета "Семя и почва" для ее распространения на иные схемы метастазирования.

Приложение SimBiology является эффективным и удобным инструментом для построения, моделирования и анализа сложных моделей динамических систем. Широкий набор функций приложения позволяет не только упростить исследование и прогнозирование течения «заболевания», но и оценить влияние «лечения» на него. Возможность задавать дозировки и курсы лечения в интерактивном режиме может оказывать существенную помощь в подборе программы лечения, как в целом для исследуемого заболевания, так и для отдельного больного путем создания вариантов модели с соответствующими ему параметрами.

Заключение

В процессе работы над темой выпускной квалификационной работы разработаны следующие модели:

- 1) модель онкологического заболевания с учетом ангиогенеза;
- 2) модель образования злокачественной опухоли вторичных очагов;
- 3) модель лечения онкологического заболевания;
- 4) имитационная модель онкологического заболевания и программ его лечения в MATLAB SimBiology.

Помимо этого, в рамках данной работы:

- 5) результаты моделирования сопоставлены со статистическими данными;
- 6) подготовлено краткое описание основных функций и объектов MATLAB SimBiology для практического применения в учебном процессе;
- 7) разработанные модели реализованы в приложении MATLAB SimBiology как программно, так и в интерактивном режиме в редакторе блок-схем приложения SimBiology Model Builder;
- 8) проведена симуляция всех упомянутых выше моделей и построены графики динамики заболевания в каждом случае в приложении SimBiology Model Analyzer.

Результаты работы были представлены на LI международной научной конференции аспирантов и студентов «Процессы управления и устойчивость», проводимой Санкт-Петербургским государственным университетом, и конференции «Моделирование в инженерном деле», проводимой в рамках международного конгресса «Моделирование сложных технических систем» МГТУ им. Н. Э. Баумана при поддержке ООО ЦИТМ «Экспонента».

Основные результаты работ опубликованы в периодической печати:

1. Гончарова А. Б., Василевская Е. В., Колпак Е. П., Виль М. Ю. Математическое моделирование лечения онкологического заболевания // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. Вып. 3(117). С. 13–21. DOI: 10.23670/IRJ.2022.117.3.002.
2. Гончарова А. Б., Колпак Е. П., Виль М. Ю., Абрамова А. В., Бусько Е. А. Математическое моделирование злокачественных опухолей яичников // Вестник СПбГУ. Прикладная математика, информатика, процессы управления. 2022. Вып. 18(1). С. 120–135. DOI: 10.21638/11701/spbu10.2022.110.
3. Гончарова А. Б., Виль М. Ю. Имитационное моделирование онкологического заболевания с использованием приложения MATLAB SimBiology // Моделирование систем и процессов. 2021. Вып. 14(3). С. 90–96. DOI: 10.12737/2219-0767-14-3-90-96.
4. Гончарова А. Б., Виль М. Ю. Применение приложения MATLAB SimBiology для моделирования онкологического заболевания с учетом интерференционной конкуренции // Процессы управления и устойчивость. 2020. Вып. 8(24). С. 192–196.

Список литературы

1. Dagenais G. R., Leong D. P., Rangarajan S., Lanas F., Lopez-Jaramillo P., Gupta R., Diaz R., Avezum A., Oliveira G. B. F., Wielgosz A., Parambath S. R., Mony P., Alhabib K. F., Temizhan A. et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study // *Lancet*. 2020. Vol. 395(10226). P. 785–794. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin*. 2021. Vol. 71(3). P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
3. Liu P., Liu X. Dynamics of a tumor-immune model considering targeted chemotherapy // *Chaos, Solitons and Fractals*. 2017. Вып. 98. P. 7–13. DOI: 10.1016/j.chaos.2017.03.002.
4. Yin A., Moes D. J. A. R., Van Hasselt J. G. C., Swen J. J., Guchelaar H. J. A review of mathematical models for tumor dynamics and treatment resistance evolution of solid tumors // *CPT Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2019. Vol. 8(10). P. 720-737. DOI: 10.1002/psp4.12450.
5. Stein A., Wang W., Carter A. A., Chiparus O., Hollaender N., Kim H., Motzer R. J., Sarr C. Dynamic tumor modeling of the dose-response relationship for everolimus in metastatic renal cell carcinoma using data from the phase 3 RECORD-1 trial // *BMC Cancer*. 2012. Vol. 12(311). DOI: 10.1186/1471-2407-12-311.
6. Claret L., Girard P., Hoff P. M., E. Van Cutsem, Zuideveld K. P., Jorga K., Fagerberg J., Bruno R. Model-based prediction of phase III overall survival in colorectal cancer on the basis of phase II tumor dynamics // *Journal of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27(25). P. 4103–4108. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.0807.

7. De Buck S. S., Jakab A., Boehm M., Bootle D., Juric D., Quadt C., Goggin T. K. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of BYL719, a phosphoinositide 3-kinase antagonist, in adult patients with advanced solid malignancies // *British Journal Clinical Pharmacology*. 2014. Vol. 78(3). P. 543–555. DOI: 10.1111/bcp.12378.
8. 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 (1). P. 318–325. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1243.
9. Ideta A. M., Tanaka G., Takeuchi T., Aihara K. A Mathematical model of intermittent androgen suppression for prostate cancer // *Journal of Nonlinear Science*. 2008. Vol. 18(6). P. 593–614. DOI:10.1007/s00332-008-9031-0.
10. Ribba B., Kaloshi G., Peyre M., Ricard D., Calvez V., Tod M., Cajavec-Bernard B., Idbaih A., Psimaras D., Dainese L., Pallud J., Cartalat-Carel S., Delattre J. Y., Honnorat J., Grenier E., Ducray F. A tumor growth inhibition model for low-grade glioma treated with chemotherapy or radiotherapy // *Clinical Cancer Research*. 2012. Vol. 18(18). P. 5071–5080. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0084.
11. Ollier E., Mazzocco P., Ricard D., Kaloshi G., Idbaih A., Alentorn A., Psimaras D., Honnorat J., Delattre J. Y., Grenier E., Ducray F., Samson A. Analysis of temozolomide resistance in low-grade gliomas using a mechanistic mathematical model // *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2017. Vol. 31(3). P. 347–358. DOI: 10.1111/fcp.12259.
12. Гончарова А. Б., Колпак Е. П., Расулова М. М., Абрамова А. В. Математическое моделирование лечения онкологического заболевания // *Вестник СПбГУ. Прикладная математика, информатика, процессы управления*. 2020. Вып. 10(4). С. 437–446. DOI: 10.21638/11701/spbu10.2020.408.

13. Yang J., Zhao T. J., Yuan C. Q., Xie J. H., Hao F. F. A nonlinear competitive model of the prostate tumor growth under intermittent androgen suppression // *Journal of Theoretical Biology*. 2016. Vol. 404. P. 66–72. DOI: 10.1016/j.jtbi.2016.05.033.
14. Гончарова А. Б., Василевская Е. В., Колпак Е. П., Виль М. Ю. Математическое моделирование лечения онкологического заболевания // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022. Вып. 3(117). С. 13–21. DOI: 10.23670/IRJ.2022.117.3.002.
15. Бусько Е. А., Семиглазов В. В., Мищенко А. В., Шишова А. С., Смирнова В. О., Костромина Е. В., Черная А. В., Артемьева А. С., Криворотько П. В. Возможности ультразвукового цветового доплеровского картирования в ранней диагностике рака молочной желез // *Сибирский онкологический журнал*. 2019. Вып. 4. С. 6–13. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-6-13.
16. Ouerdani A., Struemper H., Suttle A. B., Ouellet D., Ribba B. Preclinical modeling of tumor growth and angiogenesis inhibition to describe pazopanib clinical effects in renal cell carcinoma // *CPT Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2015. Vol. 4(11). P. 660–668. DOI: 10.1002/psp4.12001.
17. Greene J., Lavi O., Gottesman M.M., Levy D. The impact of cell density and mutations in a model of multidrug resistance in solid tumors // *Bulletin of Mathematical Biology*. 2014. Vol. 76(3). P. 627–653. DOI: 10.1007/s11538-014-9936-8.
18. Lavi O., Greene J.M., Levy D., Gottesman M.M. The role of cell density and intratumoral heterogeneity in multidrug resistance // *Cancer Research*. 2013. Vol. 73(24). P. 7168–7175. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1768.
19. Basanta D., Gatenby R.A., Anderson A.R. Exploiting evolution to treat drug resistance: combination therapy and the double bind // *Molecular Pharmacology*. 2012. Vol. 9(4). P. 914–921. DOI: 10.1021/mp200458e.
20. Pang L., Shen L., Zhao Z. Mathematical modelling and analysis of the tumor treatment regimens with pulsed immunotherapy and chemotherapy //

- Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2016. P. 1–12. DOI: 10.1155/2016/6260474.
21. Mahlbacher G. E., Reihmer K. C., Frieboes H. B. Mathematical modeling of tumor-immune cell interactions // *Journal of Theoretical Biology*. 2019. Vol. 469(6). P. 47–60. DOI: 10.1016/j.jtbi.2019.03.002.
 22. Monod J. The growth of bacterial cultures // *Annual Review of Microbiology*. 1949. Vol. 3. P. 371–394. DOI: 10.1146/annurev.mi.03.100149.002103.
 23. Гончарова А. Б., Колпак Е. П., Виль М. Ю., Абрамова А. В., Бусько Е. А. Математическое моделирование злокачественных опухолей яичников // *Вестник СПбГУ. Прикладная математика, информатика, процессы управления*. 2022. Вып. 18(1). С. 120–135. DOI: 10.21638/11701/spbu10.2022.11.
 24. Chitty J. L., Filipe E. C., Lucas M. C., Herrmann D., Cox T. R., Timpson P., Recent advances in understanding the complexities of metastasis // *F1000Research*. 2018. Vol. 7. P. 1–18. DOI: 10.12688/f1000research.15064.2.
 25. Xiangming G., Cancer metastases: challenges and opportunities // *Acta Pharmaceutica Sinica*. 2015. Vol. 5(5). P. 402–418. DOI:10.1016/j.apsb.2015.07.005.
 26. Yates L. R., Knappskog S., Wedge D., Farmery J. H. R., Gonzalez S., et. al. Genomic evolution of breast cancer metastasis and relapse // *Cancer Cell*. 2017. Vol. 32(2). DOI: 10.1016/j.ccell.2017.07.005.
 27. Gerlinger M., Rowan A. J. , Horswell S., et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing // *The New England Journal of Medicine*. 2012. Vol. 366(10). P. 883–892. DOI: 10.1056/NEJMoa1113205.
 28. Ribatti D., Mangialardi G., Vacca A. Stephen Paget and the «seed and soil» theory of metastatic dissemination // *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2006. Vol. 6. P. 145–149. DOI:10.1007/s10238-006-0117-4.

29. Chu E., DeVita V. T. Jr. A history of cancer chemotherapy // *Cancer Research*. 2018. Vol. 68(21). P. 8643–8653.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.
30. Balbas-Martinez V., Asin-Prieto E., Parra-Guillen Z. P., Troconiz I. F. A quantitative systems pharmacology model for the key interleukins involved in crohn's disease // *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2020. Vol. 372(3). P. 299–307. DOI: 10.1124/jpet.119.26053.
31. David A., Larsen K. G., Legay A., Mikucionis M., Poulsen D. B., Sedwards S., Statistical model checking for biological systems // *International journal on software tools for technology transfer*. 2015. Vol. 17(3). P. 351–367. DOI: 10.1007/s10009-014-0323-4.
32. Cutuk A., Hanjalic E. S., Repuh S., Mamatnazarova N. Gene regulation pathway modeling // *9th Mediterranean conference on embedded computing (MECO)*. 2020. P. 782–784. DOI: 10.1109/MECO49872.2020.9134084.
33. Документация SimBiology [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.mathworks.com/products/simbiology.html> (дата обращения 20.03.2021).
34. Hosseini I., Gajjala A., Yadav D. B., Sukumaran S., Ramanujan S., Paxson R., Gadkar K. gPKPDSim: a SimBiology-based GUI application for PKPD modeling in drug development // *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018. Vol. 45(3). P. 259–275.
DOI: 10.1007/s10928-017-9562-9.
35. Hosseini I., Feigelman J., Gajjala A., Susilo M., Ramakrishnan V., Ramanujan S., Gadkar K. gQSPSim: A SimBiology-Based GUI for Standardized QSP Model Development and Application // *CPT Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2020. Vol. 9(3). P. 165–176.
DOI: 10.1002/psp4.12494.
36. Chang J. O., Alsulimani H. H., Han M. R., Ye Q., Buyukozturk F., Kim J., Hands-on modeling/simulation using MATLAB and SimBiology improves

- student learning in graduate pharmacology and pharmaceutical sciences education // FASEB JOURNAL. 2017. Vol. 31(S1). P. 660–670.
37. Гончарова А. Б., Виль М. Ю. Имитационное моделирование онкологического заболевания с использованием приложения MATLAB SimBiology // Моделирование систем и процессов. 2021. Вып. 14(3). С. 90–96. DOI: 10.12737/2219-0767-2021-14-3-90–96.
38. Гончарова А. Б., Виль М. Ю. Применение приложения MATLAB SimBiology для моделирования онкологического заболевания с учетом интерференционной конкуренции // Процессы управления и устойчивость. 2020. Вып. 8(24). С. 192–196.
39. Кит О. И., Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Вереникина Е. В., Черярина Н. Д., Козлова Л. С., Погорелова Ю. А. Факторы роста в ткани различных стадий рака яичников // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017. Вып. 12(1). С. 48–52. DOI: 10.14300/mnnc.2017.

Приложения

Приложение 1. Код для реализации модели онкологического заболевания с учетом ангиогенеза в MATLAB R2019b

```
% создаем модель
model = sbiomodel('Model with angiogenesis');

% Создаем отсек
plasma = addcompartment(model,'plasma');

% создаем отсек
c1 = addcompartment(plasma,'c1');

% добавляем разновидности в созданный отсек и задаем им начальные значения
u = addspecies(c1, 'u', 0.05);
v = addspecies(c1, 'v', 1.0);
E = addspecies(c1, 'E', 1.0);

% добавляем параметры, задавая их глобальными (т.к. предполагаем их равенство для
всех камер). Задаем значения параметров

Mu = addparameter(model, 'Mu', 'Value', 0.005);
Mu.ConstantValue = 1;
Mv = addparameter(model, 'Mv', 'Value', 0.004);
Mv.ConstantValue = 1;
a1 = addparameter(model, 'a1', 'Value', 1.0);
a1.ConstantValue = 1;
a2 = addparameter(model, 'a2', 'Value', 1.1);
a2.ConstantValue = 1;
CE = addparameter(model, 'CE', 'Value', 0.015);
CE.ConstantValue = 1;
d = addparameter(model, 'd', 'Value', 0.3);
d.ConstantValue = 1;
E0 = addparameter(model, 'E0', 'Value', 1.0);
Mv.ConstantValue = 1;
```

```

% добавляем реакции
% реакция 1
r1_1 = addreaction(model,'c1.u <-> 2 c1.u');

% указываем кинетический закон для реакции 1
kl1_1 = addkineticlaw(r1_1, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter и Reverse Rate Parameter
set(kl1_1,'ParameterVariableNames', {'Mu' 'Mu'});
% реакция 2
r1_2 = addreaction(model,'c1.u + c1.v -> c1.v ');

% указываем кинетический закон для реакции 2
kl1_2 = addkineticlaw(r1_2, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter
set(kl1_2,'ParameterVariableNames', {'Mu'});

% реакция 3
r1_3 = addreaction(model,'c1.u + c1.E -> 2 c1.u + c1.E');

% указываем скорость реакции 3
set (r1_3, 'ReactionRate', 'Mu*c1.u*a1*c1.E/(c1.E+d)');

%реакция 4
r1_4 = addreaction(model,'c1.v <-> 2 c1.v');

% указываем кинетический закон для реакции 4
kl1_4= addkineticlaw(r1_4, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter и Reverse Rate Parameter
set(kl1_4,'ParameterVariableNames', {'Mv' 'Mv'});

% реакция 5
r1_5 = addreaction(model,'c1.u + c1.v -> c1.u');

% указываем кинетический закон для реакции 5
kl1_5 = addkineticlaw(r1_5, 'MassAction');

```

```

% устанавливаем Forward Rate Parameter
set(kl1_5, 'ParameterVariableNames', {'Mv'});

% добавляем реакцию 6
r1_6 = addreaction(model, 'c1.E -> 2 c1.E');

% указываем скорость реакции 6
set (r1_6, 'ReactionRate', 'CE*(E0-c1.E)');

% добавляем реакцию 7
r1_7 = addreaction(model, 'c1.u + c1.E -> c1.u');

% указываем скорость реакции 7
set (r1_7, 'ReactionRate', 'Mu*c1.u*a2*c1.E/(d+c1.E)');

```

Приложение 2. Код для симуляции модели заболевания и построение графика в MATLAB R2019b

```

cs = getconfigset(model, 'active');
cs.SolverType = 'ode45';
cs.StopTime = 3650;
cs.CompileOptions.UnitConversion = false;
[t, X] = sbiosimulate(model);

plot(t, X(:,1), t, X(:,2));
legend('u', 'v');
ylabel('Доля клеток');
grid on;

```

Приложение 3. Код для построения модели с метастазированием в MATLAB R2019b

```

% Камера 2

% создаем отсек
c2 = addcompartment(plasma, 'c2');

```

```

% добавляем разновидности в созданный отсек и задаем им начальные значения
u = addspecies(c2, 'u', 0.0);
v = addspecies(c2, 'v', 1.0);
E = addspecies(c2, 'E', 1.0);

% добавляем реакции
% реакция 1

r2_1 = addreaction(model,'c2.u <-> 2 c2.u');

% указываем кинетический закон для реакции 1
kl2_1 = addkineticlaw(r2_1, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter и Reverse Rate Parameter
set(kl2_1,'ParameterVariableNames', {'Mu' 'Mu'});

% реакция 2
r2_2 = addreaction(model,'c2.u + c2.v -> c2.v ');

% указываем кинетический закон для реакции 2
kl2_2 = addkineticlaw(r2_2, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter
set(kl2_2,'ParameterVariableNames', {'Mu'});

% реакция 3
r2_3 = addreaction(model,'c2.u + c2.E -> 2 c2.u + c2.E');

% указываем скорость реакции 3
set (r2_3, 'ReactionRate', 'Mu*c2.u*a1*c2.E/(c2.E+d)');

%реакция 4
r2_4 = addreaction(model,'c2.v <-> 2 c2.v');

% указываем кинетический закон для реакции 4
kl2_4= addkineticlaw(r2_4, 'MassAction');

```

```

% устанавливаем Forward Rate Parameter и Reverse Rate Parameter
set(kl2_4,'ParameterVariableNames', {'Mv' 'Mv'});

% реакция 5
r2_5 = addreaction(model,'c2.u + c2.v -> c2.u');

% указываем кинетический закон для реакции 5
kl2_5 = addkineticlaw(r2_5, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter
set(kl2_5,'ParameterVariableNames', {'Mv'});

% добавляем реакцию 6
r2_6 = addreaction(model,'c2.E -> 2 c2.E');

% указываем скорость реакции 6
set (r2_6, 'ReactionRate', 'CE*(E0-c2.E)');

% добавляем реакцию 7
r2_7 = addreaction(model,'c2.u + c2.E -> c2.u');

% указываем скорость реакции 7
set (r2_7, 'ReactionRate', 'Mu*c2.u*a2*c2.E/(d+c2.E)');

% Камера 3

% создаем отсек
c3 = addcompartment(plasma,'c3');

% добавляем разновидности в созданный отсек и задаем им начальные значения
u = addspecies(c3, 'u', 0.0);
v = addspecies(c3, 'v', 1.0);
E = addspecies(c3, 'E', 1.0);

% добавляем реакции
% реакция 1

r3_1 = addreaction(model,'c3.u <-> 2 c3.u');

```

```

% указываем кинетический закон для реакции 1
kl3_1 = addkineticlaw(r3_1, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter и Reverse Rate Parameter
set(kl3_1, 'ParameterVariableNames', {'Mu' 'Mu'});

% реакция 2
r3_2 = addreaction(model, 'c3.u + c3.v -> c3.v ');

% указываем кинетический закон для реакции 2
kl3_2 = addkineticlaw(r3_2, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter
set(kl3_2, 'ParameterVariableNames', {'Mu'});

% реакция 3
r3_3 = addreaction(model, 'c3.u + c3.E -> 2 c3.u + c3.E');

% указываем скорость реакции 3
set (r3_3, 'ReactionRate', 'Mu*c3.u*a1*c3.E/(c3.E+d)');

% реакция 4
r3_4 = addreaction(model, 'c3.v <-> 2 c3.v');

% указываем кинетический закон для реакции 4
kl3_4 = addkineticlaw(r3_4, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter и Reverse Rate Parameter
set(kl3_4, 'ParameterVariableNames', {'Mv' 'Mv'});

% реакция 5
r3_5 = addreaction(model, 'c3.u + c3.v -> c3.u');

% указываем кинетический закон для реакции 5
kl3_5 = addkineticlaw(r3_5, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter

```

```

set(kl3_5,'ParameterVariableNames', {'Mv'});

% добавляем реакцию 6
r3_6 = addreaction(model,'c3.E -> 2 c3.E');

% указываем скорость реакции 6
set (r3_6, 'ReactionRate', 'CE*(E0-c3.E)');

% добавляем реакцию 7
r3_7 = addreaction(model,'c3.u + c3.E -> c3.u');

% указываем скорость реакции 7
set (r3_7, 'ReactionRate', 'Mu*c3.u*a2*c3.E/(d+c3.E)');

% Камера 4

% создаем отсек
c4 = addcompartment(plasma,'c4');

% добавляем разновидности в созданный отсек и задаем им начальные значения
u = addspecies(c4, 'u', 0.0);
v = addspecies(c4, 'v', 1.0);
E = addspecies(c4, 'E', 1.0);

% добавляем реакции
% реакция 1

r4_1 = addreaction(model,'c4.u <-> 2 c4.u');

% указываем кинетический закон для реакции 1
kl4_1 = addkineticlaw(r4_1, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter и Reverse Rate Parameter
set(kl4_1,'ParameterVariableNames', {'Mu' 'Mu'});

% реакция 2
r4_2 = addreaction(model,'c4.u + c4.v -> c4.v ');

```

```

% указываем кинетический закон для реакции 2
kl4_2 = addkineticlaw(r4_2, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter
set(kl4_2, 'ParameterVariableNames', {'Mu'});

% реакция 3
r4_3 = addreaction(model, 'c4.u + c4.E -> 2 c4.u + c4.E');

% указываем скорость реакции 3
set(r4_3, 'ReactionRate', 'Mu*c4.u*a1*c4.E/(c4.E+d)');

% реакция 4
r4_4 = addreaction(model, 'c4.v <-> 2 c4.v');

% указываем кинетический закон для реакции 4
kl4_4 = addkineticlaw(r4_4, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter и Reverse Rate Parameter
set(kl4_4, 'ParameterVariableNames', {'Mv' 'Mv'});

% реакция 5
r4_5 = addreaction(model, 'c4.u + c4.v -> c4.u');

% указываем кинетический закон для реакции 5
kl4_5 = addkineticlaw(r4_5, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter
set(kl4_5, 'ParameterVariableNames', {'Mv'});

% добавляем реакцию 6
r4_6 = addreaction(model, 'c4.E -> 2 c4.E');

% указываем скорость реакции 6
set(r4_6, 'ReactionRate', 'CE*(E0-c4.E)');

% добавляем реакцию 7
r4_7 = addreaction(model, 'c4.u + c4.E -> c4.u');

```

```
% указываем скорость реакции 7
set (r4_7, 'ReactionRate', 'Mu*c4.u*a2*c4.E/(d+c4.E)');
```

```
%добавляем параметры вытекания и втекания
```

```
g1 = addparameter(model, 'g1', 'Value', 0.0);
g1.ConstantValue = 0;
g2 = addparameter(model, 'g2', 'Value', 0.0);
g2.ConstantValue = 0;
g3 = addparameter(model, 'g3', 'Value', 0.0);
g3.ConstantValue = 0;
s1 = addparameter(model, 's1', 'Value', 0.1);
s1.ConstantValue = 1;
s2 = addparameter(model, 's2', 'Value', 0.1);
s2.ConstantValue = 1;
s3 = addparameter(model, 's3', 'Value', 0.1);
s3.ConstantValue = 1;
```

```
% добавляем реакции перетекания
```

```
% реакция 8 (c1->c2)
```

```
r8 = addreaction(model,'c1.u -> null');
```

```
% указываем кинетический закон для реакции 8
```

```
kl8 = addkineticlaw(r8, 'MassAction');
```

```
% устанавливаем Forward Rate Parameter
```

```
set(kl8,'ParameterVariableNames', {'g1'});
```

```
% добавляем реакцию 9
```

```
r9 = addreaction(model,'c1.u -> c1.u + c2.u');
```

```
% указываем скорость реакции 9
```

```
set (r9, 'ReactionRate', 'g1*s1*c1.u');
```

```
% реакция 10 (c2->c3)
```

```
r10 = addreaction(model,'c2.u -> null');
```

```

% указываем кинетический закон для реакции 10
kl10 = addkineticlaw(r10, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter
set(kl10, 'ParameterVariableNames', {'g2'});
% добавляем реакцию 11
r11 = addreaction(model, 'c2.u -> c2.u + c3.u');

% указываем скорость реакции 11
set (r11, 'ReactionRate', 'g2*s2*c2.u');

% реакция 12 (c3->c4)
r12 = addreaction(model, 'c3.u -> null');

% указываем кинетический закон для реакции 12
kl12 = addkineticlaw(r12, 'MassAction');

% устанавливаем Forward Rate Parameter
set(kl12, 'ParameterVariableNames', {'g3'});

% добавляем реакцию 13
r13 = addreaction(model, 'c3.u -> c3.u + c4.u');

% указываем скорость реакции 13
set (r13, 'ReactionRate', 'g3*s3*c3.u');

% создаем параметр для начала перетекания
umax = addparameter(model, 'umax', 'Value', 1.0);
umax.ConstantValue = 0;

% создаем правило для его расчета
rule1 = addrule(model, 'umax=1+a1*E0/(E0+d)', 'InitialAssignment');

% создаем события
event1 = addevent(model, 'c1.u >= 0.5*umax', 'g1 = 0.0001');
event2 = addevent(model, 'c2.u >= 0.5*umax', 'g2 = 0.0001');
event3 = addevent(model, 'c3.u >= 0.5*umax', 'g3 = 0.0001');

```

Приложение 4. Код для симуляции модели заболевания с метастазированием и построение графика в MATLAB R2019b

```
cs = getconfigset(model,'active');
cs.SolverType = 'ode45';
cs.StopTime = 3650;
cs.CompileOptions.UnitConversion = false;
[t,X] = sbiosimulate(model);

plot(t, X(:,1), t, X(:,2), t, X(:,4), t, X(:,5), t, X(:,7), t, X(:,8), t, X(:,10), t, X(:,11));
ylabel('Доля клеток');
grid on;
```

Приложение 5. Код для реализации непрерывного лечения в MATLAB R2019b

```
% добавляем разновидность Drug
Drug = addspecies(plasma, 'Drug', 'ConstantAmount', 0.007);

% добавляем параметры
I1 = addparameter(model, 'I1', 'Value', 0);
I1.ConstantValue = 0;
I2 = addparameter(model, 'I2', 'Value', 0);
I2.ConstantValue = 0;
I3 = addparameter(model, 'I3', 'Value', 0);
I3.ConstantValue = 0;
I4 = addparameter(model, 'I4', 'Value', 0);
I4.ConstantValue = 0;

% добавляем реакцию 14
r14 = addreaction(model,'plasma.Drug + c1.u -> null');
kl14 = addkineticlaw(r14, 'MassAction');
set(kl14,'ParameterVariableNames', {'I1'});

% добавляем реакцию 15
r15 = addreaction(model,'plasma.Drug + c2.u -> null');
```

```

kl15 = addkineticlaw(r15, 'MassAction');
set(kl15,'ParameterVariableNames', {'I2'});

% добавляем реакцию 16
r16 = addreaction(model,'plasma.Drug + c3.u -> null');
kl16 = addkineticlaw(r16, 'MassAction');
set(kl16,'ParameterVariableNames', {'I3'});

% добавляем реакцию 17
r17 = addreaction(model,'plasma.Drug + c4.u -> null');
kl17 = addkineticlaw(r17, 'MassAction');
set(kl17,'ParameterVariableNames', {'I4'});

% создаем события
I1 = addparameter(model, 'I1', 'Value', 0);
I2 = addparameter(model, 'I2', 'Value', 0);
I3 = addparameter(model, 'I3', 'Value', 0);
I4 = addparameter(model, 'I4', 'Value', 0);

```

Приложение 6. Код для реализации дозированного лечения в MATLAB R2019b

```

% делаем разновидность Drug переменной
Drug.ConstantAmount = 0;

% задаем начальное значение Drug нулем
Drug.InitialAmount = 0;

% создаем дозу и прописываем ее свойства
dose = adddose(model, 'dose', 'repeat');
dose.Amount = 0.5;
dose.TargetName = 'Drug';
dose.StartTime = 2000;
dose.RepeatCount = 3;
dose.Interval = 90;
dose.Active = true;

%удаляем события

```

```
delete(Start);  
delete(Finish);
```

```
% задаем параметры лечения ненулевыми
```

```
set(I1,'Value',1.0);  
set(I2,'Value',1.0);  
set(I3,'Value',1.0);  
set(I4,'Value',1.0);
```