

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертационную работу Кузнецова Максима Борисовича
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РОСТА ОПУХОЛИ
ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ И РАДИОТЕРАПИИ,
представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук
по специальности
03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика

В современной онкологии математические модели становятся необходимым инструментом для изучения и прогнозирования роста опухолей и результатов разных стратегий лечения. Моделирование роста и терапии опухоли как сложной системы дает инструмент для объяснения и прогнозирования различных явлений, возникающих при развитии онкологического заболевания. Наиболее значимым в прикладном отношении является поиск возможностей оптимизации терапевтических протоколов. Уже сейчас применяются методы подстройки расписания процедур радиотерапии в режиме реального времени. Модельный подход позволяет идти дальше и изучать возможности сочетания различных методов лечения и искать терапевтические решения, включающие различные механизмы угнетающего влияния на опухоль. Здесь встает сложная проблема выбора оптимальных доз и оптимальных моментов (временных диапазонов) различных типов воздействия на опухоль. Клинические испытания различных протоколов комплексной терапии требуют большого времени, больших расходов и уязвимы в этическом отношении, т.к. неудачные сценарии лечения могут принести вред пациентам. Достаточно обоснованная математическая модель процессов роста и терапии опухоли позволяет изучить механизмы роста опухоли и воздействия различных терапевтических подходов. В дальнейшем на уровне компьютерного эксперимента могут быть отобраны наиболее перспективные варианты сочетания различных методов лечения. Таким образом, процесс подбора терапевтических протоколов может быть многократно ускорен, хотя, безусловно, рекомендуемые на основе моделирования оптимальные варианты требуют окончательной проверки в клинических испытаниях.

М.Б. Кузнецов в своем исследовании разрабатывает физиологически обоснованную модель роста солидной опухоли, включающую диффузный рост, обусловленный собственной подвижностью клеток опухоли, и рост компактной опухоли, происходящий за счет конвективных потоков, возникающих вследствие деления клеток в плотной несжимаемой ткани.

Автор изучает на модели особенности роста опухоли в присутствии антиангиогенной терапии (ААТ), действие которой направлено на прекращение ангиогенеза, т.е., формирования новых кровеносных сосудов, питающих опухоль. Цель такого воздействия - ограничение притока питательных веществ к опухоли и замедление ее роста. Доклинические испытания на мышах демонстрируют высокую эффективность ААТ на ранних стадиях развития опухоли, однако клинические испытания на больных поздних стадий течения болезни не показывают высокой результативности. Результаты исследования модели М.Б. Кузнецова позволяют установить причины такого несоответствия.

В ходе доклинических испытаний на мышах было установлено, что на ранних стадиях развития опухоли ААТ приводит к временному повышению уровня кислорода внутри опухоли. Это явление делает привлекательным сочетание на этом интервале ААТ с радиационной терапией (РТ), эффективность которой повышается с повышением уровня кислорода. Однако результаты доклинических и клинических испытаний сочетания ААТ и РТ дают неоднозначные результаты. Представленная в работе модель позволяет разобраться в механизмах, лежащих в основе этих несоответствий и обосновать оптимальный вариант ААТ+РТ терапии на ранних стадиях развития опухоли.

Таким образом, актуальность и практическая значимость работы не вызывает сомнений.

Работа построена по традиционному плану, и начинается с обязательной вводной части. Литературный обзор представляет самостоятельный интерес. Первая часть обзора посвящена ангиогенезу и антиангиогенной терапии. Приводятся современные сведения об особенностях роста опухолей, свидетельствующие о том, что прогрессия онкологического заболевания определяется развитием опухолевых клеток под влиянием селекции, одним из движущих факторов которой является конкуренция за питательные ресурсы. Ангиогенез обеспечивает поступление питательных веществ и во многом определяет рост солидной опухоли, естественно, что антиангиогенная терапия является мощным средством борьбы с ростом опухоли.

Во второй части литературного обзора рассматриваются современные подходы к математическому моделированию роста опухоли. Обсуждаются преимущества и недостатки системно-динамических и агентных моделей роста опухоли разной степени детализации, дается критический анализ наиболее распространенных моделей. Показана необходимость создания физиологически обоснованной математической модели роста опухоли с учетом ангиогенеза и ААТ, оптимальной по сложности и использующей параметры, значения которой поддаются оценке.

Во второй главе формулируется модель роста солидной опухоли с учетом антиангиогенной терапии, представлена пространственно-непрерывная модель роста моноклональной васкуляризованной опухоли в ткани. Важным преимуществом модели является одновременный учет как собственной подвижности злокачественных клеток, так и конвективного движения, возникающего вследствие их пролиферации. Разработка модели, позволяющей описывать два типа роста опухоли – инвазивный и компактный, а также их комбинацию, и моделировать процесс озлокачествления опухоли по мере ее роста и переход от солидной в инвазивную стадию является одним из важных достоинств диссертационной работы.

Общий эффект ангиогенеза в этой модели учитывается на качественном уровне путем увеличения значения единственного параметра, который соответствует увеличению плотности капилляров и увеличению проницаемости сосудов, в модели делается предположение о равномерном проявлении обоих указанных эффектов под действием ААТ, которая приводит к нормализации структуры капилляров и дальнейшей нормализации их плотности. При этом параметр P уменьшается до значения, которое соответствует нормальной ткани. Аналитические

оценки, проведенные для компактно растущих опухолей, позволяют предположить, что ААТ может обеспечить снижение скорости их роста в несколько раз.

Далее автором рассмотрены модели инвазивных опухолей, в росте которых определяющую роль играет диффузия. В этих моделях параметр P в явном виде не входит в выражение для скорости роста опухоли, однако его величина влияет на общее число клеток опухоли, что заставляет сделать предположение о влиянии ААТ и на рост инвазивных опухолей. Численное моделирование роста опухолей смешанного компактно-диффузионного типа показывает, что максимально возможный антиангиогенный эффект с точки зрения снижения скорости опухоли для высокоинвазивных опухолей должен составлять около 10-15%.

Результаты исследования свидетельствуют об ограничениях классических реакционно-диффузионных моделей роста опухоли для исследования лечения онкологических заболеваний. Игнорирование конвективного движения привело бы к неверному выводу о безразличии скорости роста опухоли к ангиогенезу.

В третьей главе работы представлена математическая модель роста злокачественной васкуляризованной опухоли в ткани, учитывающая ключевые особенности ее метаболизма и притока в ткань основных питательных веществ: кислорода и глюкозы. Модель разработана для исследования причин явления временного облучения внутриопухолевой гипоксии в первые дни ААТ и представляет собой значительно усложненную версию модели, рассмотренной в предыдущей главе. В модели рассматривается действие и динамика первого клинически одобренного антиангиогенного препарата бевацизумаба. Он вводится внутривенно, что отражается в обыкновенном дифференциальном уравнении для его концентрации в крови, состоящем из члена введения, благодаря которому концентрация бевацизумаба в крови резко увеличивается в момент его инъекции, и члена его выведения из крови. Результаты моделирования говорят в пользу гипотезы о том, что увеличение кровотока может быть не единственной причиной временного повышения уровня кислорода в опухоли во время ААТ, являясь также следствием уменьшения общей скорости потребления кислорода опухолью из-за снижения уровня ее пролиферации, вызванного нехваткой питательных веществ. Проведено исследование зависимости эффекта от ключевых параметров в реалистическом диапазоне их значений. Проверка с помощью модели гипотез о механизмах, лежащих в основе явления временного повышения уровня кислорода при ААТ, относится к важным результатам диссертационной работы, поскольку это явление дает возможность проведения в этом временном диапазоне эффективной радиотерапии.

Четвертая глава посвящена исследованию противоопухолевой эффективности комбинированных фракционированной радиотерапии (РТ) и ААТ. Представлена математическая модель роста опухоли с учетом комбинированных РТ и ААТ, основанная на модели, изученной в предыдущей главе, с учетом увеличения кровотока в опухолевых микрососудах при нормализации их структуры. РТ приводит к прямой мгновенной гибели части злокачественных клеток, при этом присутствие кислорода повышает ее эффективность.

Модель используется для исследования эффективности комбинированных РТ и ААТ при вариации радиочувствительности опухоли, которая является характеристикой, специфичной как для типа опухоли, так и для пациента, и изменяющейся на практике в широком диапазоне. Результаты этих симуляций показывают, что тип влияния ААТ на общую эффективность такого лечения зависит от радиочувствительности опухоли. Если радиочувствительность опухоли низкая, РТ сама по себе не может уничтожить все опухолевые клетки, и включение ААТ может продлить выживаемость пациента. Однако при высокой радиочувствительности опухоли ААТ может скомпрометировать лечебное действие фракционированной РТ.

В целом работа представляет собой отличный пример моделирования сложной системы, для которой механизмы взаимодействия ее компонентов недостаточно точно установлены, а величины параметров могут быть оценены очень приблизительно, что характерно для биологических систем. Именно в изучение таких сложных систем математическая биология может внести особенно ценный вклад, проясняя механизмы, лежащие в основе функционирования системы, и проверяя имеющиеся гипотезы.

Выполнен очень большой объем работы, автор демонстрирует глубокие знания предмета исследования и высокую квалификацию в области математического моделирования. Работа имеет несомненное практическое значение.

Следует сделать некоторые критические замечания.

1. На стр. 49, глава 2 формулируется базовая модель, используемая далее автором. Следовало бы более подробно описать природу, физические и биофизические механизмы конвективного движения клеток опухоли. Представленные в литературе модельные представления конвективного движения имеются в литературном обзоре, но в данном месте работы следовало бы описать конвекцию более подробно.
2. Следовало бы пояснить более подробно физические механизмы терапевтического воздействия радиотерапии, в частности причины повышения ее эффективности при повышении уровня кислорода в опухоли. Тогда был бы более понятен вывод (стр. 124): «...с помощью модели было продемонстрировано, что среднее внутриопухолевое давление кислорода, которое часто измеряется в соответствующих экспериментах, не является параметром, который непосредственно влияет на эффективность РТ, поэтому его использование в оценках эффективности РТ должно приводить к ее недооценке.»
3. Работа не свободна от ошибок в падежах и спряжениях глаголов, связанных с компьютерной работой над текстом.

Указанные выше замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика (по физико-математическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Работа оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Соискатель Кузнецов Максим Борисович заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика.

15.02.2021

Официальный оппонент

Профессор кафедры биофизики биологического факультета
Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

Доктор физ.-мат наук

Ризниченко Галина Юрьевна

