

На правах рукописи

Азаров Иван Борисович

**РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К СТОХАСТИЧЕСКОМУ МОДЕЛИРОВАНИЮ
ИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ**

1.5.8. – математическая биология, биоинформатика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата биологических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Институт вычислительной математики имени Г. И. Марчука Российской академии наук» (ИВМ РАН)

Научный руководитель: Кандидат биологических наук,
Песков Кирилл Витальевич

Научный консультант Кандидат биологических наук,
Косинский Юрий Анзельмович

Официальные
оппоненты:

Ведущая организация:

Защита состоится «__» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета
Д ... (Д ...) при

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ИППИ РАН.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Онкологические заболевания относятся к числу наиболее опасных для жизни заболеваний в индустриально развитых странах. Хотя общепризнанные методы лечения рака, включая хирургическую резекцию первичной опухоли, лучевую и химиотерапию, хорошо зарекомендовали себя, рак, согласно докладам Всемирной Организации Здравоохранения, по-прежнему остаётся причиной 25% смертей и является второй по значимости причиной смерти в промышленно развитых странах. Ежегодно умирает около 1% пациентов, у которых диагностирован рак. Пятилетняя выживаемость составляет около 10–20% при раке лёгкого, пищевода и желудка, 40–60% при раке толстой кишки, мочевого пузыря, шейки матки и 60–80% при раке молочной и предстательной железы (Coleman, M. P. et al. 2003).

Если первичные опухоли в большинстве случаев можно эффективно лечить комбинацией стандартных методов терапии, предотвращение метастатического распространения опухолевых клеток в настоящее время неэффективно. Таким образом, устранение рассредоточенных опухолевых клеток, присутствующих в кровотоке и в различных органах, где они образуют обособленные метастазы, является одной из основных задач терапии рака. Одним из методов лечения метастатических форм рака является иммунотерапия, получившая особенно широкое распространение в последние 10 лет. Подходы, которые применяются в иммунотерапии, основаны на стимулировании ответа иммунной системы с помощью различных иммуномодуляторов, таких как цитокины, вакцины, модифицированные клетки или антитела. Иммунотерапия предназначена для восстановления иммунного надзора и ответа иммунной системы хозяина при борьбе с раком (Mellman, I. et al. 2023).

Одним из наиболее перспективных иммунотерапевтических противораковых препаратов нового поколения является ипилимумаб – лекарственное средство, которое в марте 2011 г. было одобрено Управлением по Контролю Качества Пищевых Продуктов и Лекарственных Средств (FDA) США для лечения меланомы на поздней стадии (Sondak, V. K. et al. 2011). Ипилимумаб представляет собой моноклональное антитело, активизирующее работу иммунной системы человека за счёт комплементарного связывания и блокировки рецептора CTLA-4. За счёт этого ипилимумаб препятствует взаимодействию CTLA-4 и лигандов, B7-1 и B7-2, освобождая эти молекулы для взаимодействия с корецептором CD28 и активации Т-лимфоцитарного ответа (Seidel, J. A. et al. 2018). Из клинических исследований ипилимумаба известно, что этот препарат обладает узким терапевтическим окном, то есть интервал доз, при которых данный препарат обладает терапевтическим эффектом без проявления токсичности, ограничен, вследствие чего особенно актуальным становится детальное изучение механизма действия ипилимумаба для выработки модифицированных схем и усовершенствованных методов лечения в комбинации с другими препаратами (Hodi, F. S. et al. 2010).

Одним из методов, способных предложить и обосновать новые схемы лечения, является математическое моделирование (Venkatakrisnan K., Ecsedy J.A. 2017). В рамках текущей работы была разработана биологически обоснованная двухмерная агент-ориентированная модель (АОМ) одного из ключевых элементов иммунной системы – лимфатического узла (ЛУ) для исследования роли подвижности Т-клеток во взаимодействии с антиген-презентирующими клетками и потенциальных ответов системы при блокаде действия иммунного контрольного регулятора CTLA-4. АОМ лимфоузла позволила интегрировать

данные таких разных экспериментальных методик, как 2-фотонную микроскопию и гистологический анализ в единое математическое описание и исследовать особенности механизма действия блокаторов CTLA-4. Результаты, полученные при помощи АОМ, в свою очередь, могут быть использованы при построении системно-фармакологических моделей и поиске оптимизированных схем применения иммунотерапии раковых заболеваний.

Цель диссертационной работы

Цель работы состояла в разработке многоуровневой модели формирования и развития иммунного Т-клеточного ответа в лимфоузлах и её применения для изучения механистических аспектов действия ингибитора CTLA-4.

Для достижения поставленной цели в ходе работы решались следующие задачи:

- 1. Разработка математической модели движения Т-клеток по фибронектиновым волокнам внутри Т-зоны лимфоузла на основе клеточных моделей Поттса (КМП) для описания миграции Т-клеток, реалистичной с биологической точки зрения, и изучения влияния различных видов хемотаксиса на интенсивность и стабильность миграции лимфоцитов.**
- 2. Построение двухмерной агент-ориентированной математической модели лимфоузла, описывающей взаимодействие наивных Т-лимфоцитов с антиген-презентирующими дендритными клетками (ДК) и влияние различных факторов на ход развития иммунного ответа.**
- 3. Интеграция иммунного Т-клеточного ответа в двухмерную агент-ориентированную модель ЛУ с учётом ингибирования иммунной контрольной точки анти CTLA-4 и применение итоговой модели для изучения особенностей механизма действия подобных лекарственных препаратов.**

Личный вклад автора

Автором была отобрана и проанализирована релевантная области исследования литература. Автор адаптировал подход, основанный на минимизации свободной энергии системы (клеточных моделей Поттса), к описанию скольжения лимфоцита вдоль ретикулярных волокон. Автор разработал агентную модель развития иммунного ответа, учитывающую взаимодействие отдельных клеток при формировании иммунного ответа, и провёл множественные вычисления для выявления роли различных состояний Т-клеток в развитии специфического иммунного ответа. Автор развил созданную модель для описания эффекта иммуно-терапевтического препарата анти CTLA-4 на формирование иммунного ответа.

Положения, выносимые на защиту

- Скольжение Т-лимфоцитов вдоль фибронектинового волокна внутри лимфоузла не может происходить за счёт пространственного хемотаксиса или гаптотаксиса по отдельности. Устойчивое, безотрывное скольжение лимфоцитов возможно благодаря их комбинации либо же с задействованием Гамильтониана, дополнительного к хемотаксису и отвечающего за активное протрузивное движение лимфоцитов.
- Наивные лимфоциты ведут поиск родственных им дендритных клеток за счёт случайных блужданий, тогда как направленное движение за счёт хемотаксиса проявляется только для Т-клеток, прошедших первичную активацию.
- Для полноценного эффекта анти CTLA-4 необходимо задействование трёх исследованных независимых механизмов действия ингибитора: увеличения уровня активации Т-клетки в ходе одиночного контакта, уменьшения полумаксимальной аффинности Т-клеточного рецептора к антигену по отношению к вероятности первичной активации и продолжительности коротких контактов.
- Возникающие в ходе применения анти CTLA-4 нежелательные явления являются неотъемлемым следствием выявленных механизмов действия препарата, так как блокада CTLA-4 приводит к снижению средней аффинности пролиферирующих клонов и расширению репертуара активных Т-лимфоцитов.

Научная новизна

Несмотря на то, что в последние годы было предпринято несколько успешных попыток математического описания механизмов клеточной миграции (Guisoni N. et al. 2018, 2020), ни в одной из этих работ не удалось найти комплексного сравнения нескольких механизмов скольжения. Более того там, где подобное скольжение Т-клеток было реализовано, не рассматривалась непрерывность подобного движения и не вероятность срыва или застревания клеток были допустимы, что впервые было реализовано в рамках настоящей диссертации.

Работы, в которых мультиагентный подход использовался для взаимодействия иммунной системы с раковыми образованиями, как правило недостаточно детально описывали процессы, протекающие в ЛУ (Kather J.N., et al. 2017). Таким образом, предложенная в данной работе двухмерная агент-ориентированная модель ЛУ является существенным расширением области применения АОМ, позволяющим проводить ряд уникальных численных экспериментов. Результаты моделирования, изложенные в четвёртой главе настоящей диссертации, исследуют роль хемотаксиса в накоплении уникальных контактов Т-клеток с ДК, а также роль количества этих контактов в возникновении и развитии иммунного ответа. В частности, была подтверждена гипотеза, что хемотаксис способен играть

роль селективной ловушки антиген-специфичных активированных клонов, что более чётко согласуется с различными экспериментальными данными, чем аналогичные работы, выполненные в парадигме Поттсовского моделирования (Miller M.J., et al. 2004; Vroomans RMA, et al. 2012). Также анализ публикаций свидетельствует, что представленные результаты являются первым и единственным примером, когда агент-ориентированное моделирование применялось для детального анализа механизмов действия ингибитора CTLA-4, что позволило как выделить ключевые элементы разностороннего эффекта подобных препаратов, так и механистически объяснить особенности их профиля безопасности.

Отдельно стоит отметить, что разработанная в рамках программного пакета широкого профиля NetLogo платформа для построения моделей КМП и агентного моделирования ЛУ является гибкой, универсальной, не требующей для решения конкретной биофизической задачи высоких вычислительных ресурсов. Также в сравнении с существующими пакетами Поттсовского моделирования, предложенное решение открыто для глубокой настройки всех параметров (Wilensky, U. 1999).

Научно-практическая значимость

В ходе данной работы была создана механистическая модель на основе минимизации свободной энергии системы, описывающая скользящее движение Т-клеток вдоль участков ретикулярной сети. Данная КМП модель оказалась способной протестировать несколько гипотетических механизмов скольжения Т-лимфоцитов и отсеять те из них, что были неспособны обеспечить естественные скорости безотрывного скольжения в рамках предложенного энергетического формализма. Модель скольжения лимфоцитов вдоль ретикулярных волокон, наиболее обоснованная с физической точки зрения, как автором диссертации, так и более ранних публикациях (Guisoni N. et al. 2018, 2020) использовалась в дальнейшем в качестве базиса для описания движения множества лимфоцитов по Т-зоне ЛУ. Более крупномасштабная агентная модель ЛУ использовала её наработки в упрощенном виде.

Математическая модель ЛУ позволила ответить на ряд фундаментальных вопросов о механизмах взаимодействия ДК и Т-клеток, а также смогла прояснить роли отдельных иммунных контрольных точек в нём. В частности, искусственная иммунная система, реализованная в виде компьютерной программы, позволила адекватно описывать динамику возникновения иммунного ответа. Создание стохастической модели контактов дендритных и Т-клеток позволило сделать вывод о роли хемотаксиса в экспансии антиген-специфичных клонов. Дополнительно на базе механистической модели развития Т-клеточного ответа были выявлены независимые элементы механизма действия блокады рецептора CTLA-4. В работе было показано, как каждый из этих элементов влияет на амплитуду, длительность и

разнообразие потенциального иммунного ответа. Также с помощью модели было предложено объяснение возникновения нежелательных явлений (НЯ) аутоиммунной природы при ингибировании CTLA-4, что является одним из ключевых факторов для разработки новых персонализированных методов противораковой терапии.

Разработанная математическая модель ЛУ (возникновения иммунного Т-клеточного ответа) может соединяться в единый комплекс и непосредственно интегрировать элементы традиционных моделей количественной системной фармакологии (КСФ) на основе ОДУ в задачах по разработке лекарств (Truong, V. T., et al. 2022). С другой стороны, представленная АОМ обогащает традиционные детерминистические подходы к моделированию процессов в ЛУ способностью предсказывать новые, зачастую контринтуитивные исходы применения новых видов терапии (Kather, J. N. et al. 2017). В совокупности предложенная математическая платформа: КМП, описывающая миграцию Т-клеток, и АОМ лимфоузла, предсказывает ход лечения и объясняет фармакодинамические свойства ингибитора контрольной точки анти CTLA-4 и может быть использована как для поиска новых режимов и типов терапии, так и для пристального изучения динамики специфического иммунного ответа (Popel A.S., et al. 2019, Azarov I., et al. 2022).

Апробация работы

Основные положения диссертации были представлены на десяти российских и международных конференциях и симпозиумах: 17th International Symposium on Mathematical and Computational Biology в 2017 году, Mathematical modelling in biomedicine в 2019 году, Applied Mathematics in Immunology and Virology в 2022 году; X, XII, XIII, XIV, XV, XVII конференции «Математические модели и численные методы в биологии и медицине» с 2018 по 2025 год, Modern Models and Methods of Mathematical Immunology в 2025 году.

Публикации

По материалам диссертации было опубликовано 4 работы в российских и международных научных изданиях в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень, рекомендованный ВАК (3 статьи входят в Q1-Q2 квартили Scopus). Также у автора 3 выступления на конференциях по тематике диссертации и публикация соответствующих тезисов в трудах следующих конференций: Mathematical modelling in biomedicine – 2019, Applied Mathematics in Immunology and Virology – 2022, Modern Models and Methods of Mathematical Immunology – 2025.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания методов и подходов моделирования, представления результатов и их обсуждения, заключения и списка

литературы, включающего 213 источников. Работа изложена на 180 страницах, содержит 35 рисунков и 9 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обосновывается актуальность работы, формулируются цели и задачи работы, описывается научная новизна и практическая значимость данного исследования, степень достоверности результатов и значимость работы подтверждаются списком публикаций и конференций, на которых результаты были апробированы.

Первая глава диссертации является обзором литературы, который формирует необходимую базу для понимания научно-философского контекста, обуславливающего актуальность и место этой работы в области математического моделирования эффекта специфичного иммунного ответа на онкологические заболевания.

В разделе 1.1 вводится понятие эмерджентных явлений и обсуждаются сложные нелинейные системы. Приведён список требований к методам моделирования для того, чтобы они могли воспроизводить эмерджентность численно. Раздел 1.2 посвящён методу клеточных автоматов, как предшественнику агентного моделирования и клеточных моделей Поттса. Раздел 1.3 выводит происхождение клеточных моделей Поттса из модели Изинга и алгоритма Метрополиса, попутно объясняя, как теория ферромагнетизма помогла создать подход для описания биологических тканей. Раздел 1.4 описывает структуру, сильные и слабые стороны агентного моделирования, как суперпозиции клеточных автоматов и подвижных агентов. В разделе 1.5 собраны примеры АОМ и КМП, применяемых для описания работы иммунной системы и её взаимодействия со злокачественными новообразованиями.

Вторая глава посвящена методам и подходам моделирования. Дело в том, что, как описано в разделе 2.1, математическое описание процессов, происходящих в человеческом организме возможно вести на разных уровнях (рис. 1).

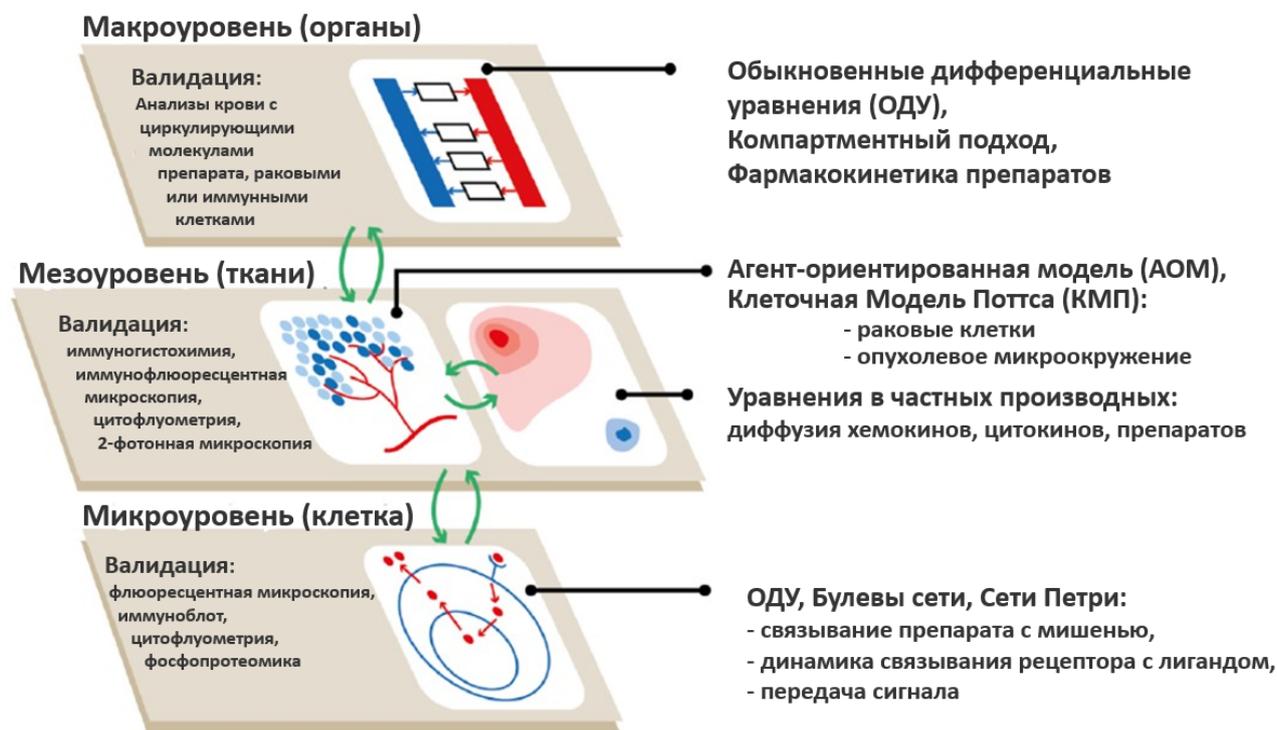


Рисунок 1. Различные уровни моделирования биологических процессов внутри человеческого организма. Подготовлено автором на основе материалов (Norton, K. A., et al. 2019).

Микроуровень описания соответствует процессам, происходящим внутри клеток, и осуществляется, в основном, с помощью дифференциальных уравнений, описывающих биохимические реакции. Мезоуровень описания затрагивает взаимодействие различных клеток друг с другом и результаты такого взаимодействия. Отдельные клетки удобнее рассматривать в качестве дискретных объектов, совмещающих детерминистические и стохастические формы поведения. На мезоуровне также существует множество подходов “индивидуализированного” описания процессов, например АОМ подход. Макроуровень описания касается всего организма и позволяет феноменологически описывать распространение лекарств по органам и тканям (фармакокинетика), действие лекарства на организм и отдельные биомаркеры (фармакодинамика). Макроуровню описания соответствует компартментный подход на основе ОДУ (Norton, K. A., et al. 2019). Мезоуровневые задачи динамического взаимодействия множества подвижных биологических клеток обычно подразумевают использование либо АОМ, либо КМП. Вопрос, какой из них, применять, зависит непосредственно от решаемых вопросов и точки приложения математической модели. Сценарий плотно упакованных тканей, либо ситуация, когда существенную роль играет форма движущихся клеток, подразумевает использование КМП, тогда как более разреженные множества взаимодействующих клеток, когда их форма и механика взаимодействий не играют большой роли, могут описываться с помощью АОМ. Ключевой способностью АОМ является возможность описания комплексного, порой

стохастического поведения агентов. Благодаря этой детали агентные модели стоят особняком относительно остальных методов мезоуровневого моделирования и способны воспроизводить эмерджентные явления. Настоящая диссертация, посвящённая задачам математического моделирования иммунных процессов в человеческом организме, требует использования двух подходов: АОМ и КМП. При этом использование КМП было необходимым для детализированного реалистичного описания скольжения Т-клеток по фибронектиновым волокнам с учётом лежащих в основе биофизических процессов. Для описания возникновения иммунного ответа, как эмерджентного явления, требовалось описание большого числа клеток, и для этой задачи было оправданным применение АОМ.

Разделы второй главы 2.2 – 2.4 посвящены клеточным моделям Поттса как методу, основанному на минимизации свободной энергии системы. Данный метод применяется, чтобы интегрировать в рамках единого подхода осцилляции клеточных мембран и процессы миграции клеток. Расчётная область дискретизируется с помощью элементарных сайтов – узлов решётки, из которых состоят биологические клетки и межклеточное пространство. Каждому сайту присваивается одно значение “спина” $\sigma(i,j)$. Биологические клетки состоят из всей совокупности сайтов с одинаковым спином σ : обычно несколько десятков или сотен сайтов на клетку (Glazier, J. A., & Graner, F. 1993). Дальнейшее поведение системы описывается с помощью Гамильтониана – эффективной функции энергии. Основной Гамильтониан, предложенный Грейнером и Глазье (Graner, F., Glazier J.A. 1992), включает в себя слагаемое поверхностной энергии для описания взаимодействия между клетками и ограничения на площадь, периметр или характерную длину клеток:

$$\mathcal{H}_{GGH} = \sum_{(i,j)(i',j')} J[\tau(\sigma), \tau(\sigma')] \cdot (1 - \delta_{\sigma(i,j)\sigma(i',j')}) + \lambda \cdot \sum_{\sigma} [a(\sigma) - A_{\tau(\sigma)}]^2$$

Суммирование в первом слагаемом осуществляется по соседним сайтам. По определению символа Кронекера, энергия взаимодействия сайтов с одинаковым спином равна 0. J – удельная поверхностная энергия взаимодействия смежных сайтов, принадлежащих разным клеткам (с разными спинами σ). Клетка состоит из всех сайтов с одинаковым спином, поэтому энергия взаимодействия сайтов внутри клетки равна нулю. τ – индекс типа клетки, то есть ткани: J зависит от того, какие ткани контактируют. Также для описания поведения биологических клеток в двухмерном виде важно учитывать ограничения на площадь, периметр или характерную длину клеток. Согласно закону Гука, выражение для энергии деформации упругих тел содержит величины отклонения площади или периметра от целевого значения в квадратичной форме. Во втором слагаемом суммирование ведётся по спинам σ (то

есть по отдельным биологическим клеткам). λ – множитель Лагранжа, отвечающий за вес данного ограничения. $a(\sigma)$ – текущая площадь клетки σ . $A_{\tau(\sigma)}$ – значение целевой площади для клеток типа τ . Слагаемое аналогичного вида используется также и для ограничений на периметр клетки. Дальнейшую эволюцию системы определяет изменение гамильтониана по отношению к значению \mathcal{H} на предыдущий моменту времени, а не его абсолютное значение:

$$\Delta\mathcal{H} = \mathcal{H}_{final} - \mathcal{H}_{initial}$$

Для учёта того, что миграция по градиенту хемокинов является более выгодной с энергетической точки зрения, чем движение в противоположную сторону, $\Delta\mathcal{H}$ модифицируют, добавляя слагаемое, связанное с хемотаксисом, как было предложено в (Savill, N. J., & Hogeweg, P. 1997):

$$\Delta\mathcal{H}' = \Delta\mathcal{H} + \lambda_{chem}(c(x) - c(x'))$$

Поправка вносит вклад в расчёт вероятности копирования спина с сайта x на x' . Таким образом, если концентрация $c(x')$ больше $c(x)$, то это приводит к увеличению вероятности копирования спина с x на x' на микроуровне. Для описания персистивного движения использовалась дополнительная поправка к Гамильтониану, соответствующая направленной миграции вдоль некоторой обобщённой силы (Guisoni, N. et al. 2018):

$$\Delta\mathcal{H} = \Delta\mathcal{H}_0 + \vec{F} \cdot \vec{\Delta r}$$

где $\Delta\mathcal{H}_0$ обозначает изменение Гамильтониана, как это было описано в предыдущих уравнениях. И если сила прилагается к центру масс биологической клетки, то сама поправка относится к конкретной клетке. Приведённое уравнение можно использовать и для описания активного цитоскелетного движения клетки. В таком случае абсолютное значение движущей силы $|\vec{F}|$ будет постоянным, а направление движущей силы \vec{F} будет обновляться согласно решению стохастического дифференциального уравнения (Guisoni, N. et al. 2020):

$$\Theta(t^*) = \phi \cdot \overline{\alpha(t^* - 1)} + \Delta\Theta \cdot \epsilon(t^*)$$

где t^* означает текущий временной шаг, ϕ – процент значения угла предыдущего шага, который остается для следующего шага, $\Delta\Theta$ – амплитуда отклонения от предыдущего направления, $\epsilon(t)$ – процесс белого шума с нулевым средним значением и единичной дисперсией ($\sigma_\epsilon^2 = 1$). Множитель $\overline{\alpha(t^* - 1)}$ – средний угол принятых смещений клетки за последнее τ шагов Монте-Карло, это способ введения положительной обратной связи в динамику поляризации клеток, чтобы протрузии клеток отражали динамику на предыдущих этапах движения.

Динамика изменений конфигурации в КМП основана на принципе минимизации свободной энергии (Marion, B. et al. 1995) и реализуется с помощью методов Монте-Карло в

виде алгоритма Метрополиса (Metropolis, N. 1953). В настоящей работе применялся модифицированный алгоритм Метрополиса (Sahni, P. et al. 1983), ему соответствует шаг 2. Соответствующие шаги представлены ниже:

- 1) Выбор случайного сайта-кандидата с координатами (i, j) и спином σ .
- 2) Выбор случайного нового значения спина σ' , причём σ' выбирается среди значений сайтов соседей.
- 3) Расчёт Гамильтониана системы \mathcal{H}_{final} в новой конфигурации.
- 4) Расчёт вероятности изменения спина $\sigma(i, j)$ на σ' :

$$p(\sigma \rightarrow \sigma') = \begin{cases} e^{-\frac{\Delta\mathcal{H}}{kT}}, & \text{if } \Delta\mathcal{H} > 0 \\ 1, & \text{if } \Delta\mathcal{H} \leq 0 \end{cases}$$

5) Далее количество выполненных попыток увеличивается на 1 и производится переход к шагу №1 следующей итерации цикла алгоритма Метрополиса. Рассчитанная вероятность используется на шаге 5 либо для принятия, либо для отклонения копирования конкретного спина.

Разделы 2.5 – 2.11 посвящены агент-ориентированному моделированию – микроскопическому имитационному подходу для описания стохастического взаимодействия независимых биологических объектов. Все процессы в рамках АОМ моделируются с помощью вспомогательных сущностей – агентов. Агенты – независимые объекты, следующие заранее прописанным инструкциям (с разной степенью детерминизма). Исходя из практической точки зрения, Макал и Норф перечислили ряд свойств, которыми должны обладать структурные единицы АОМ (Macal, C. M., & North, M. J. 2009). В частности, агент является идентифицируемым, обособленным объектом с набором характеристик и правил, регулирующих его поведение, и способностью принимать решения; агенты автономны; агенты имеют протоколы для взаимодействий с другими агентами, например для непосредственных контактов, и для реакций на окружающую среду; агенты обладают способностью распознавать и различать прочих агентов; агент может быть ориентированным на достижение цели, которая регулирует его поведение. Важнейшей характеристикой агентов, является, прежде всего, их автономность. Агенты независимо взаимодействуют с окружающей средой и с прочими агентами, по крайней мере, в широком диапазоне ситуаций, представляющих интерес. Агенты также обладают поведенческой гибкостью и способностью адаптировать своё поведение на основе опыта. Имплементация разновидностей опыта требует форм памяти у агентов. Также агенты могут иметь правила следующего уровня, которые изменяют, в свою очередь, их изначальные правила поведения.

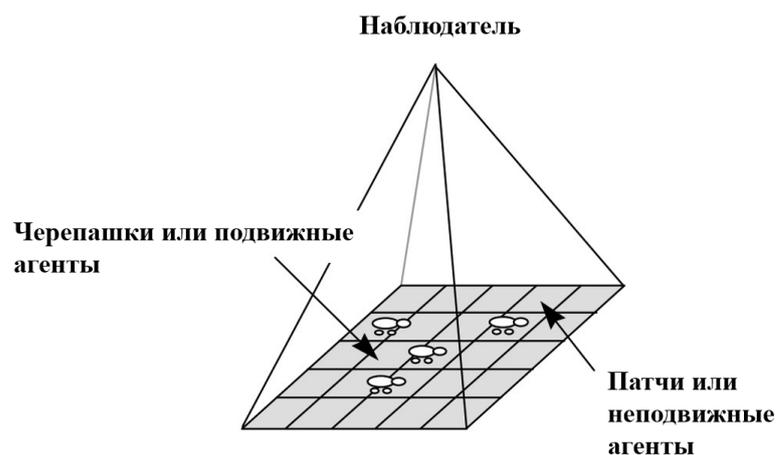


Рисунок 2. Типы агентов и их роли в рамках АОМ. Рисунок подготовлен автором на основе работы (Batty, M., & Jiang, B. (1999).

В АОМ может быть выделено 4 типа агентов (Мезенцев, К. Н. 2015):

1. “Черепашки” – подвижные и активно взаимодействующие друг с другом и со средой агенты. В настоящей работе в роли таковых выступали Т-клетки в различных состояниях.
2. “Патчи” – стационарные агенты, представляющие собой неподвижную среду, при этом вся вычислительная область разбита на патчи. Патчи могут иметь множество различных атрибутов или переменных, но, прежде всего, они обладают единичным размером. Тогда как “черепашки” в общем случае являются точечными объектами. Патчи также можно называть шагом дискретизации пространства моделирования.
3. “Связи” – объекты, играющие роль связей между черепашками, совокупность всех связей отражает топологию взаимодействия между агентами.
4. “Наблюдатель” – фиксирует изменения, происходящие в виртуальном мире, и может вмешиваться в жизнь агентов, может служить в качестве отладчика тестируемых команд.

С помощью патчей в модели задавалось основное пространство лимфоузла, дендритные клетки, медуллярные синусы и непроницаемые границы Т-зоны лимфоузла. Основной переменной, определявшей переход Т-клеток из одного состояния в другое (рис. 3), был уровень активации Т-клеток $S(t)$, прошедших первичную активацию. Уровень активации аккумулировался с насыщением по логистическому закону при контакте с дендритными клетками и снижался по экспоненциальному закону, в соответствии с ранее опубликованной статьёй (Vogle G., Dunbar P.R. 2010):

$$S(t) = S_0 + \frac{\alpha}{1 + e^{-\beta t}}, \quad S(t) = S_0 \cdot e^{-\lambda t},$$

где α уровень насыщения сигнала активации, β – время достижения максимального уровня активации в ходе единичного контакта, λ – константа спада, а S_0 – стартовый уровень активации. Возможность пролиферировать получали лимфоциты, чей уровень активации превышал пороговый, благодаря повышенному сродству с антигеном

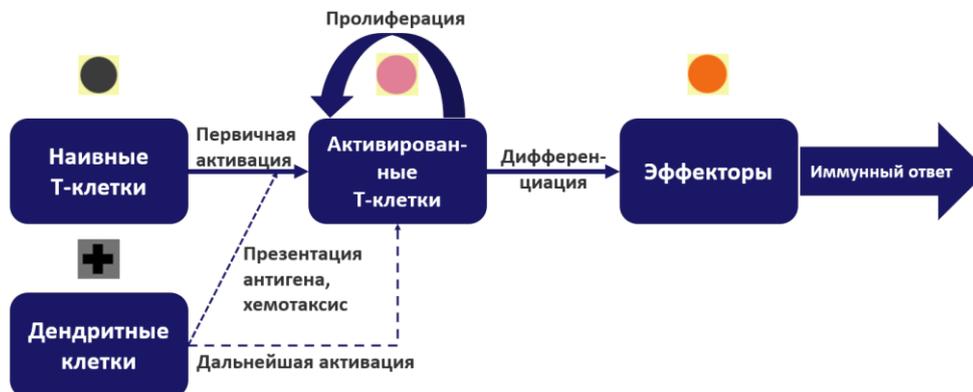


Рисунок 3. Агенты, использованные для описания экспансии иммунного ответа и их возможные состояния в упрощённом виде.

Вероятность первичной активации Т-клеток P_{prime} и продолжительность коротких контактов $T_{contact}$ зависели от сродства их Т-клеточных рецепторов к антигену, презентруемому дендритными клетками. Для описания этой зависимости использовалось уравнение Хилла в соответствии с (Moreau H.D., 2016):

$$P_{prime} = \frac{Aff^n}{Aff^n + K_{prime}^n}, \quad T_{contact} = \frac{T_{max} \cdot Aff^n}{Aff^n + K_{prolif}^n}$$

где Aff – аффинность Т-клеточного рецептора к антигену, который несёт ДК; n – коэффициент Хилла; K_{prime} – константа первичной активации, аффинность, соответствующая вероятности первичной активации, равной 0.5; K_{prolif} – аффинность Т-клеток, соответствующая продолжительности коротких контактов в $0.5T_{max}$. В работе исследовался эффект анти CTLA-4 на вероятность первичной активации (K_{prime}), продолжительность коротких контактов (K_{prolif}) и интенсивность накопления уровня активации в ходе коротких контактов (α). Эти варианты тестировались в качестве независимых механизмов действия, оправданных с биологической точки зрения.

Стохастическое движение Т-клеток в мульти-агентной модели феноменологически воспроизводило скорость и двухмерную диффузию, наблюдаемые в экспериментах. Помимо естественных ограничений на длину скачка и невозможность прохода через клетки или границы Т-зоны значением 80° был ограничен угол максимального поворота лимфоцита θ_{max} относительно предыдущего направления. Это свойство обеспечивало персистивность движения, то есть сохранение направления движения в течение некоторого времени, и

приводило к невозможности моделируемых клеток менять угол моментально. В действительности причины персистивного движения кроются в архитектуре Т-зоны лимфоузла: Т-клетки преимущественно движутся по протяжённым линейным структурам, фибронектиновым волокнам ретикулярной сети фибробластов, а движение связано с поляризацией протрузивных областей. Для более глубокого понимания процесса скольжения лимфоцитов по фибронектиновым волокнам была создана модель, более обоснованная с физической точки зрения, – Поттсовская модель движения Т-клеток по ретикулярной сети фибробластов, подробно изложенная в третьей главе диссертации.

В разделах 2.4 и 2.9 анализировалось доступное программное обеспечение. Для создания Поттсовской модели скольжения Т-клеток по фибронектиновым волокнам не применялись готовые пакеты с имплементированными Гамильтонианами, вместо этого Гамильтонианы и иные элементы КМП были самостоятельно воспроизведены в среде разработки NetLogo на интерпретируемом лисп-подобном языке функционального программирования NetLogo с использованием элементов NetLogo – “патчей” в качестве элементарных сайтов, которые составляют биологические клетки (Wilensky, U. 1999).

Разработка АОМ иммунного ответа также проводилась в программной среде NetLogo (Wilensky, U. 1999). Параллельный запуск большого количества расчётов по воспроизведению иммунного Т-клеточного ответа на вычислительном кластере проводился с помощью расширения BehaviorSpace (<https://ccl.northwestern.edu/netlogo/docs/behaviorspace.html>), созданного для исследования пространства параметров.

Обработка данных и построение графиков велись в среде R Statistics (Team, R. Core. 2020) с задействованием отдельно устанавливаемых пакетов ggplot2 (Wickham, H. 2016) и dplyr (Wickham H. et al, 2023), входящих в набор пакетов, связанных общими принципами, tidyverse (Wickham, H. et al, 2019).

Третья глава диссертационной работы была посвящена тестированию различных гипотез, описывающих механизмы скольжения Т-клеток вдоль ретикулярных волокон на основе КМП (Таблица 1).

Гипотеза	Биологические механизмы	Прохождение дистанции / скорость
1	Адгезия Т-клеток к фибронектиновым волокнам и пространственный хемотаксис вдоль оси X	Дистанция пройдена в 14 случаях из 20, скорость – 8.6 мкм/мин
2	Адгезия Т-клеток к фибронектиновым волокнам и гаптотаксис вдоль волокна	Соответствующий алгоритм не работает, скорость не может быть рассчитана

3	Адгезия Т-клеток к фибронектиновым волокнам, гаптотаксис вдоль волокна, хемотаксис в узком слое вдоль волокна и нормальная компонента, прижимающая к волокну	Противоположный конец волокна достигнут, но наблюдается неправдоподобное растяжение клеток, скорость не может быть рассчитана
4	Адгезия Т-клеток к фибронектиновым волокнам, гаптотаксис вдоль волокна, хемотаксис в узком слое вдоль волокна	Дистанция пройдена в 20 случаях из 20, скорость – 20.7 мкм/мин
5	Адгезия Т-клеток к фибронектиновым волокнам, пространственный хемотаксис вдоль оси X и протрузивное стохастическое движение с положительной обратной связью для обеспечения персистивности	Дистанция пройдена в 20 случаях из 20, скорость – 13.86 мкм/мин

Таблица 1. Биологические механизмы скольжения Т-клеток, лежащие в основе протестированных гипотез, и результаты тестирования.

Численные эксперименты продемонстрировали следующее: пространственный градиент хемокинов в некоторых случаях обеспечивает правдоподобную миграцию лимфоцитов, однако не является универсальным решением задачи, поскольку в ряде случаев клетки срывались с волокна. Концентрация хемокинов, линейно распределённая вдоль волокна, или, иными словами, механизм гаптотаксиса также не решает задачу реалистичной миграции, по крайней мере, в рамках КМП, поскольку к поверхностной концентрации хемокина чувствительны только сайты, непосредственно примыкающие к волокну. Продукция хемокинов ретикулярными волокнами и диффузии хемокинов с волокна в объём решали задачу, но с нарушением условий правдоподобия, в частности клетки скорее растягивались на более, чем половину расчётной области, фрагментировались и теряли часть своей площади, чем проходили дистанцию. Тем не менее проблема была успешно решена путём создания более сложной конструкции: (1) линейного градиента концентрации хемокинов вдоль волокна, то есть гаптотаксиса, и (2) приповерхностного слоя хемокинов с тангенциально направленным градиентом концентрации. Возможная биологическая интерпретация такого приповерхностного слоя хемокинов вокруг волокна может заключаться в том, что хемокины удерживаются «шубой» из филаментов (Mogilner, A. 2009). Пятая из проверенных гипотез демонстрировала, что наиболее биологически правдоподобное воспроизведение миграции лимфоцитов вдоль волокон достигается за счёт добавления стохастических элементов к механизму миграции в форме активного цитоскелетного движения, а не в виде предлагаемых в первых работах по КМП флуктуаций мембраны. Наиболее правдоподобная пятая гипотеза с персистивностью, обусловленной ограниченным углом отклонения от предыдущего направления $\Delta\theta = 60^\circ$, характеристическим временем усреднения направления предыдущих

шагов: $\tau = 10$ шагов Монте-Карло и относительным вкладом предыдущего направления: $\phi = 0.95$ была феноменологически адаптирована для внедрения подобных правил движения в крупно-масштабную АОМ лимфоузла, где за персистивность движения отвечал только один параметр θ_{\max} , оцениваемый на основе 2-фотонных экспериментальных данных.

Четвёртая глава диссертационной работы представляет исследование влияния хемоаттракции на количество контактов между Т-клетками и ДК. В рамках решения данной задачи была построена АОМ, которая представляла собой двумерную решётку 100×100 патчей с шагом дискретизации 5 мкм. По ней разбрасывалось случайным образом 8 ДК и 2000 Т-клеток. За шаг по времени продолжительностью в 30 секунд Т-клетка могла осуществить скачок на 1 патч в случайном направлении. Шаг отменялся, если впереди находились другая Т-клетка либо граница ЛУ, либо ДК. В этом случае Т-клетка ждала следующего шага и затем предпринимала новую попытку совершить скачок в другом направлении. Граничные условия для расчётной области были взяты периодическими с боковых границ. На нижней и верхней границах расчётной области находились медуллярные синусы, осуществляющие отток Т-клеток из Т-зоны. Новые Т-клетки взамен ушедших появлялись с боковых границ для поддержания плотности. Диаграмма состояний Т-клеток для данной модели представлена на рисунке 3. Расчётная область АОМ лимфоузла представлена на рисунке 4.

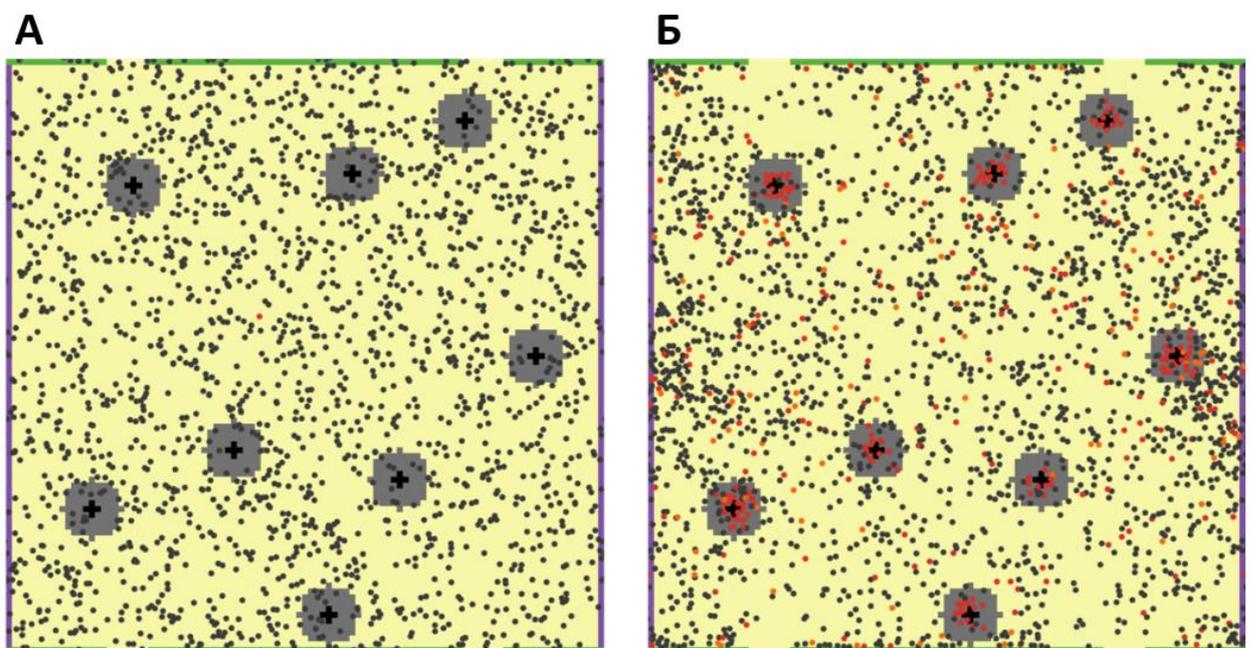


Рисунок 4. Скриншот расчётной области АОМ лимфоузла. Т-клетки представлены в виде точек разных цветов, чёрные – наивные, красные – активированные, оранжевые – дифференцированные Т-эффекторы. Дендритные клетки изображены в виде крестообразных фигур. Хемокиновые облака вокруг ДК окрашены в серый цвет. (А) Скриншот в начале расчётов: присутствуют 2000 наивных, не родственных Т-клеток и только

одна наивная родственная Т-клетка. (Б) Снимок на 7-й день численного эксперимента с включённой функцией локального хемотаксиса. Рисунок подготовлен автором.

Согласно проведённым расчётам, полное количество контактов (рис. 5А) между Т-клетками и ДК слабо зависело от суммарного размера медуллярных синусов (МС), через которые клетки выходили из Т-зоны. В сценарии хемоаттракции было получено гораздо большее суммарное число контактов по сравнению со сценарием “случайных блужданий” (за 3 виртуальных дня симуляций). Области высокой плотности наивных Т-клеток, так называемые “рой”, формировались вокруг ДК при включении хемотаксиса, и именно хемотаксис объясняет существенное увеличение суммарного количества контактов между Т-клетками и ДК.

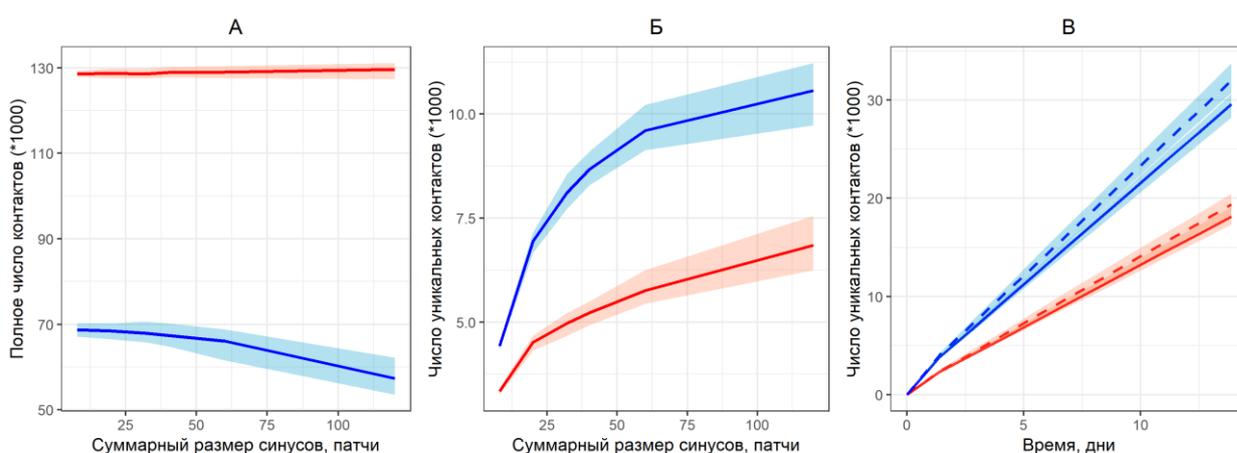


Рисунок 5. Зависимость полного числа контактов (А) и числа уникальных контактов (Б) Т-клеток с ДК от суммарного размера медуллярных синусов. (В) Накопление числа уникальных контактов Т-лимфоцитов с ДК в зависимости от времени.

Однако, количество уникальных контактов увеличивалось с ростом суммарного размера МС, что являлось следствием более высокой скорости оборота Т-клеток (рис. 5Б). Результаты моделирования (рис. 5В) иллюстрируют следующий вывод: сценарий “случайных блужданий” (синяя кривая) лимфоцитов приводит к значительно большему количеству уникальных контактов между Т-клетками и ДК по сравнению со сценарием хемоаттракции (красная кривая). Результаты моделирования с помощью двумерной АОМ полностью согласовывались с результатами, представленными Риггсом и соавторами (Riggs, T. et al. 2010). Полученная линейная динамика накопления контактов Т-лимфоцитов с ДК, наблюдаемая через 1–2 дня после начала моделирования (рис. 5В), показала, что система достигает к этому времени состояния равновесия. Скорости накопления уникальных контактов, как демонстрируют численные эксперименты, значительно выше в случае “случайных блужданий” по сравнению со сценарием хемотаксиса.

Второй задачей четвёртой главы было изучить процессы первичной активации и пролиферации родственных Т-клеток. В модели использовались небольшие, хотя и ненулевые значения частоты появления в системе родственных Т-клеток, то есть вероятность того, что новая Т-клетка будет специфичной к презентуемому антигену и сможет пройти первичную активацию.

Попытки воспроизвести иммунный Т-клеточный ответ, используя сценарий “случайных блужданий”, как для наивных, так и для активированных лимфоцитов оказались безуспешными: экспансия родственных Т-клеток была слишком медленной в этом случае (результаты не показаны). Поэтому была предложена гипотеза, согласно которой хемотаксис в направлении ближайшей ДК является избирательным для уже активированных родственных Т-клеток. Гипотеза о селективности хемотаксиса Т-клеток применительно к активированным родственным клонам встречается в литературе (Miller, M.J. et al. 2004). Промежуточная же гипотеза о селективности хемотаксиса по отношению ко всем родственным клонам, в том числе и наивным, в литературе не встречалась и требовала логического обоснования. Таким образом, данный численный эксперимент был призван проверить гипотезу о том, что хемотаксис должен становиться селективной ловушкой для родственных и уже активированных Т-клеток в массиве наивных, чтобы увеличивать вероятность коротких контактов с ДК и последующей активации.

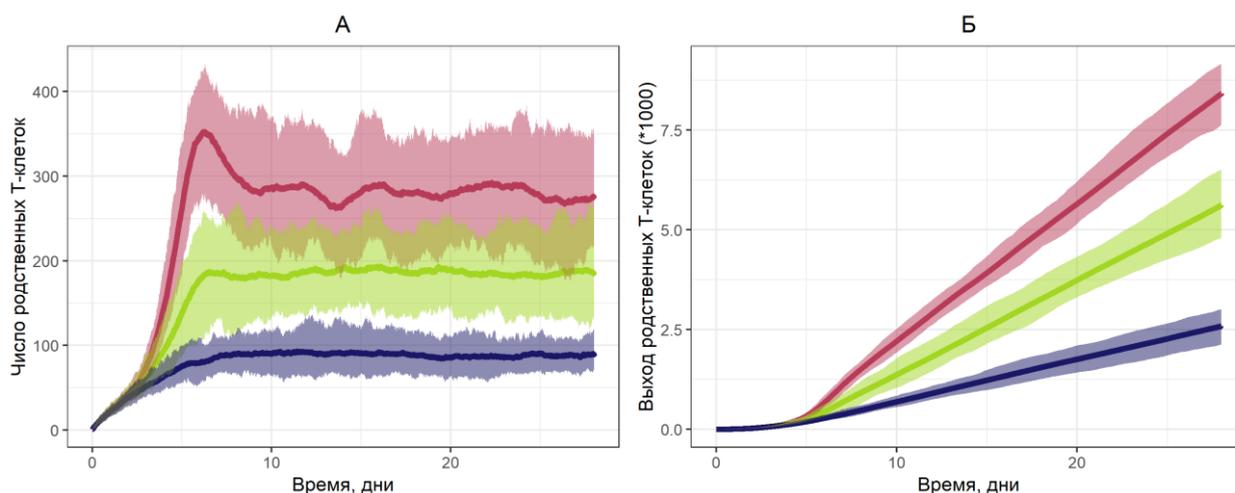


Рисунок 6. Моделирование количества родственных Т-клеток в Т-зоне ЛУ (А) и их совокупного оттока через эфферентные лимфатические сосуды (Б). Было протестировано несколько значений силы хемотаксиса: 1/8 (синяя линия), 1/4 (зеленая линия) и 1/3 (красная линия). В качестве максимального количества делений было взято 10 делений, а родственная частота была равна 1/100. Графики основаны на 45 прогонах модели продолжительностью 28 виртуальных дня каждый. Линии – медианные значения; области сплошной заливки – 90%-ые предсказательные интервалы.

Результаты модели оказались чувствительными к силе хемотаксиса (рис. 6): более сильный хемотаксис приводил к большему количеству родственных Т-клеток в вычислительной области за счет упрощения пролиферации Т-клеток. Учёт в модели хемотракции активированных Т-клеток привёл к накоплению Т-клеток в виде кластеров роящихся клеток вокруг ДК, что находит подтверждение в литературе (Miller, M.J. et al. 2004). В дальнейшем это привело к более длительному периоду полужизни этих лимфоцитов в ЛУ, замедляя их выход через МС, и более частым контактам с ДК, способствующим наращиванию уровня активации. Перечисленные факторы позволяли эффективно увеличивать суммарное количество делений Т-клеток в системе.

В **пятой главе** диссертации изложено исследование эффекта отдельных механизмов действия иммуно-онкологического препарата анти СТЛА-4 на уровень родственных Т-клеток. В рамках численных экспериментов проверялись следующие механизмы: (I) увеличение вероятности первичной активации (Hopkins, A.C. et al. 2018), (II) увеличение продолжительности коротких контактов (Robert, L. et al. 2014) и (III) увеличение амплитуды сигнала активации в ходе единичных коротких контактов (Brunner-Weinzierl, M. C. et al. 2018). Как продемонстрировано на рисунке 7 и в таблице 2, кумулятивный эффект всех трёх механизмов в стационарном режиме превышает сумму эффектов отдельных механизмов, что позволяет сделать вывод о независимости этих механизмов и выделить аддитивный и синергетический вклады этих механизмов.

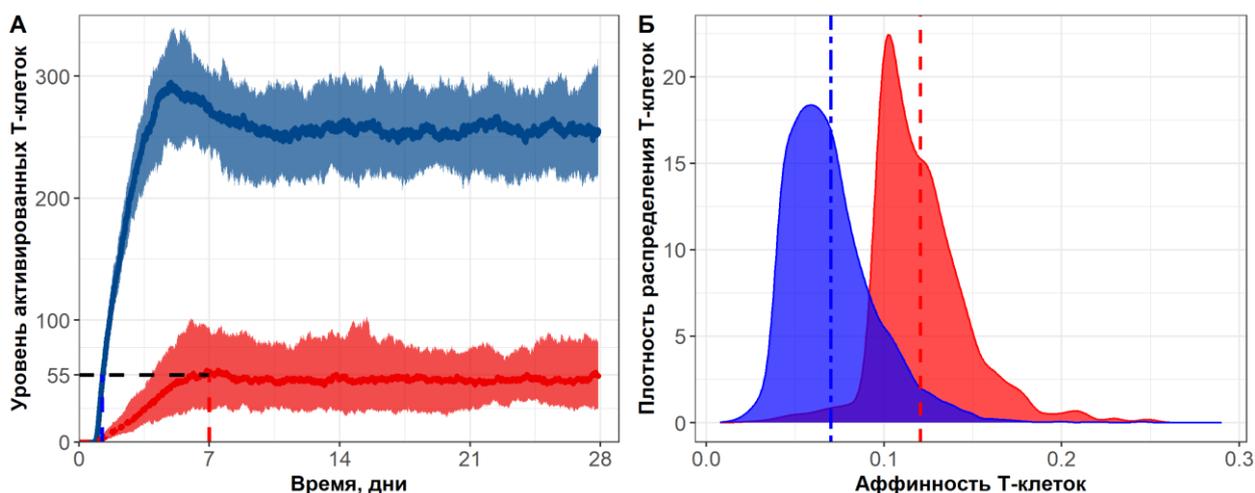


Рисунок 7. (А) Динамика численности активированных Т-клеток в Т-зоне ЛУ в ходе развития иммунного ответа: контрольные условия отображены красной кривой, терапия антителами, блокирующими СТЛА-4, обозначена синей кривой. (Б) Итоговая плотность распределения аффинности активированных Т-лимфоцитов: пунктирные вертикальные линии соответствуют средней аффинности для сценариев контроля или терапии. Значения, использовавшиеся в ходе расчётов: $\alpha = 3$, $K_{\text{prime}} = 0.1$, $K_{\text{prolif}} = 0.1$ (синий цвет; иммунотерапия) и $\alpha = 1$, $K_{\text{prime}} = 0.2$, $K_{\text{prolif}} = 0.2$ (красный цвет; контроль).

В условиях блокады CTLA-4 и с учётом всех трёх гипотетических механизмов было достигнуто почти 5-кратное увеличение числа активированных Т-клеток, и при этом наблюдалась ускоренная пролиферация лимфоцитов: число активированных Т-клеток, наблюдаемое в контрольной группе, достигалось в течение 1.25 дня против 7 дней (рис. 7А). Комбинация всех трёх элементарных механизмов показала явное влияние на итоговое распределение аффинности активированных Т-клеток при развитии иммунного ответа. В случае отсутствия иммунотерапии средняя аффинность составляла 0.12, а при блокаде CTLA-4: $\overline{Aff} = 0.07$ (рис. 7В). Таким образом, учёт всех трёх механизмов действия ингибитора контрольной точки и усиление иммунного ответа приводили к значительному уменьшению аффинности нарождающихся Т-клеток в сторону от интересующего антигена, но с соответствующим увеличением числа Т-клеток.

Для сравнения между собой различных механизмов действия анти CTLA-4 использовались формулы:

$$Eff_{hyp} = NTC_{hyp} - NTC_{Control}, \quad \Delta Eff_{hyp} = Eff_{hyp} - \sum_i Eff_{hyp_i},$$

где Eff_{hyp} представляет собой эффект блокады CTLA-4 в соответствии с одной из сформулированных гипотез, NTC_{hyp} – медианное значение количества активированных Т-клеток в стационарном состоянии (блокада CTLA-4 в соответствии с одной из гипотез), а $NTC_{Control}$ представляет собой тот же самый медианный уровень лимфоцитов, но в условиях контроля (без приёма анти CTLA-4). Вторая формула использовалась для учёта возможных синергетических эффектов (ΔEff_{hyp}) при комбинации двух или трёх элементарных механизмов, $\sum_i Eff_{hyp_i}$ – сумма эффектов элементарных механизмов, составляющих данную гипотезу, но применяемых независимо друг от друга.

Гипотеза	Стационарное число родственных лимфоцитов (NTC_{hyp})	Эффект конкретного механизма (Eff_{hyp})	Синергетический эффект сочетания механизмов (ΔEff_{hyp})
0 (Контроль)	52	0	0
I (K_{prime})	90	38	0
II (K_{prolif})	80	28	0
III (α)	82	30	0
I + II	173	121	55
I + III	139	87	19
II + III	123	71	13
I + II + III	257	205	109

Таблица 2. Эффект блокады CTLA-4 согласно различным гипотезам действия ингибитора контрольной точки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время актуальным остаётся ряд задач, связанных с механистическим описанием и предсказанием эффективности иммунотерапевтических препаратов, направленных на борьбу с онкологическими заболеваниями. В отличие от достаточно прямолинейного и предсказуемого действия химиотерапевтических агентов ингибиторы иммунных контрольных точек могут вызывать обострения аутоиммунных процессов, а потому требуют глубокого понимания иммунных процессов, лежащих в основе иммуностимулирующего эффекта для персонализации схем лечения и используемых дозировок (Ahmed, M. et al. 2022).

Т-клеточный иммунный ответ базируется на случайных контактах лимфоцитов и антиген-презентирующих ДК, и для описания соответствующих процессов удобным инструментом являются стохастические имитационные модели. В рамках диссертационной работы было исследовано формирование иммунного Т-клеточного ответа на основе математической модели Т-зоны лимфоузла. Так, в качестве имитационной модели взаимодействия Т-клеток с дендритными клетками использовалась АОМ Т-зоны лимфатического узла, обогащённая выводами автономной клеточной модели Поттса, сфокусировавшейся на детальном описании процесса движения Т-клеток внутри ЛУ. Крупномасштабная агентная модель ЛУ позволила собрать в рамках единого описания разнообразные экспериментальные данные, и продемонстрировать, что без хемотаксиса со стороны ДК формирование иммунного ответа невозможно. Однако, исходя из анализа эффективности сканирования клонального разнообразия, применение хемотаксиса ограничивается уже активированными Т-клетками.

Агентная модель Т-зоны лимфоузла была расширена и адаптирована для механистического описания эффекта анти CTLA-4. Из всего набора гипотетических механизмов действия данного препарата были отобраны биологически-правдоподобные независимые механизмы действия. Численные эксперименты доказали необходимость задействования всех механизмов для воспроизведения реальных величин усиления иммунного ответа, а также выявили синергетический эффект при сочетании нескольких гипотез. Эмерджентным феноменом, выявленным в ходе расчётов, стало уменьшение специфичности усиливающегося иммунного ответа, на практике приводящее к увлечению вероятности возникновения аутоиммунных нежелательных явлений, наблюдаемых в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Для решения задач механистического описания противоракового иммунного ответа были предложены и реализованы стохастические агентные модели формирования иммунного Т-клеточного ответа и действия ингибитора CTLA-4.
2. Клеточная модель Поттса, посвящённая скольжению Т-клеток вдоль фибронектиновых волокон, позволила выявить, что движение Т-клеток внутри лимфоузлов не может происходить за счёт хемотаксиса или гаптотаксиса по отдельности. Устойчивое скольжение возможно благодаря их комбинации либо же с учётом персистивного характера движения лимфоцитов по волокнам, моделируемым в виде пространственных коридоров.
3. Наиболее реалистичный механизм скольжения Т-клеток по фибронектиновым волокнам с использованием стохастического персистивного механизма движения обосновывает необходимость учёта персистивности в более крупномасштабных моделях ЛУ.
4. Разработанная АОМ контакта Т-клеток и ДК позволила утверждать, что поиск родственных ДК наивными лимфоцитами происходит за счёт случайных блужданий. Более направленное движение за счёт хемотаксиса имеет место для Т-клеток, прошедших первичную активацию. Хемотаксис играет роль селективной ловушки для активированных родственных клонов.
5. Мультиагентная модель действия ингибитора контрольной точки анти CTLA-4 позволила выявить независимые ключевые механизмы действия данного иммуно-терапевтического препарата. Для учёта полноценного действия ингибитора CTLA-4 необходимо задействование всех трёх механизмов: увеличения уровня активации Т-лимфоцита в ходе одиночного контакта с ДК, уменьшения полумаксимальной аффинности Т-клеточного рецептора к антигену в отношении вероятности первичной активации и в отношении продолжительности коротких контактов.
6. Возникающие в ходе применения анти CTLA-4 НЯ являются неотъемлемым следствием выявленных механизмов действия препарата, так как согласно представленной модели, применение анти CTLA-4 приводит к снижению средней аффинности пролиферирующих клонов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Azarov, I.* Reticular network as the lymph nodes railroad system: T cells migration modeling by the free energy minimization technique // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 2025 Nov 6. WoS JIF = 0.6. doi: 10.1515/rnam-2025-0025 [1.25/1.25].
Работа опубликована в открытой печати.
2. *Peskov, K., Azarov, I., Chu, L., Voronova, V., Kosinsky, Y., & Helmlinger, G.* Quantitative mechanistic modeling in support of pharmacological therapeutics development in immunoncology // *Frontiers in Immunology*. 2019 Apr 30. WoS JIF = 5.9. doi: 10.3389/fimmu.2019.00924 [0.69/0.65].
Работа опубликована в открытой печати. Автор участвовал в составлении обзора и подготовил разделы, касающиеся агент-ориентированного моделирования. Helmlinger G. и Chu L. участвовали в написании статьи и обсуждении концепции работы.
3. *Azarov, I., Peskov, K., Helmlinger, G., & Kosinsky, Y.* Role of T cell-to-dendritic cell chemoattraction in T cell priming initiation in the lymph node: an agent-based modeling study // *Frontiers in Immunology*. 2019 Jun 11. WoS JIF = 5.9. doi: 10.3389/fimmu.2019.01289 [0.62/0.60].
Работа опубликована в открытой печати. Автором разработаны методы решения задач и получены все основные результаты, относящиеся к созданию методов моделирования и построению модели Т-клеточного иммунного ответа. Helmlinger G. участвовал в написании статьи и обсуждении результатов.
4. *Azarov, I., Helmlinger, G., Kosinsky, Y., & Peskov, K.* Elaborating on anti CTLA-4 mechanisms of action using an agent-based modeling approach // *Frontiers in Applied Mathematics and Statistics*. 2022 Oct 26. WoS JIF = 1.5. doi: 10.3389/fams.2022.993581 [0.87/0.85].
Работа опубликована в открытой печати. Автором разработаны методы решения задач и получены все основные результаты, относящиеся к созданию методов моделирования и построению модели действия anti CTLA-4. Helmlinger G. участвовал в написании статьи и обсуждении результатов.