

УПРАВЛЕНИЕ ПРОЦЕССОМ ХИМИОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФЕРРОМАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ

Н.А. Бабушкина

Представлена математическая модель химиотерапии с использованием ферромагнитных наночастиц, описывающая процесс гибели клеток при лечении методом магнитной локализации противоопухолевого препарата в опухоли. Отмечено, что данный метод позволяет уничтожить как оксигенированные опухолевые клетки, расположенные рядом с кровеносными сосудами, так и гипоксичные клетки на периферии опухоли, и значительно повысить эффективность химиотерапии. В качестве одного из управляющих параметров выбрана напряженность внешнего магнитного поля в момент введения препарата.

Ключевые слова: математическая модель, химиотерапия, опухолевые клетки, магнитное поле, эффективная доза.

ВВЕДЕНИЕ

Химиотерапия с использованием ферромагнитных наночастиц (ФМНЧ) осуществляется методом магнитной локализации противоопухолевого препарата в опухоли, который заключается в следующем [1–4]. Противоопухолевые препараты на ФМНЧ вводятся в виде суспензии непосредственно в артерию, питающую опухоль. Внешнее магнитное поле, созданное в области локализации опухоли, позволяет удерживать ферромагнитные наночастицы в кровеносных сосудах, пронизывающих опухоль. Под действием магнитного поля происходят взаимное притяжение ферромагнитных частиц и их агломерация. Магнитная сила, действующая на агломераты, обеспечивает их прижатие к стенкам сосудов и фиксацию. При этом затрудняется кровоснабжение опухоли и формируется депо противоопухолевого препарата во внутренней части опухоли. Чем выше напряженность магнитного поля и время его воздействия, тем более крупные агломераты образуются в кровеносных сосудах и выше уровень концентрации препарата внутри опухоли. Процессом химиотерапии можно управлять выбором параметров внешнего магнитного поля. Концентрация препарата в опу-

холи оказывается значительно выше, чем в окружающих нормальных тканях, где препарат практически отсутствует, тем самым снижается его токсическое действие и появляется возможность увеличивать применяемые дозы.

В течение нескольких суток после введения препарат десорбируется с ферромагнитных частиц в опухоль, вызывая пролонгированную гибель опухолевых клеток. Эффективность действия препарата зависит от уровня его концентрации в опухоли и от длительности периода десорбции. Сила внешнего магнитного поля в момент введения препарата формирует объем эффективной дозы, приводящей к гибели клеток в первые сутки введения, и определяет параметры скорости снижения концентрации препарата в течение периода десорбции. Скорость десорбции препарата зависит от нескольких параметров, к которым можно отнести силу внешнего магнитного поля, время его воздействия, сорбционную емкость ФМНЧ и биохимические свойства препарата.

Экспериментальная кривая, характеризующая динамику снижения концентрации препарата в опухоли (рис. 1), отражает типичный характер снижения концентрации препарата, десорбирующегося с ФМНЧ в опухоль. После нормирования этой кривой относительно исходной концентра-

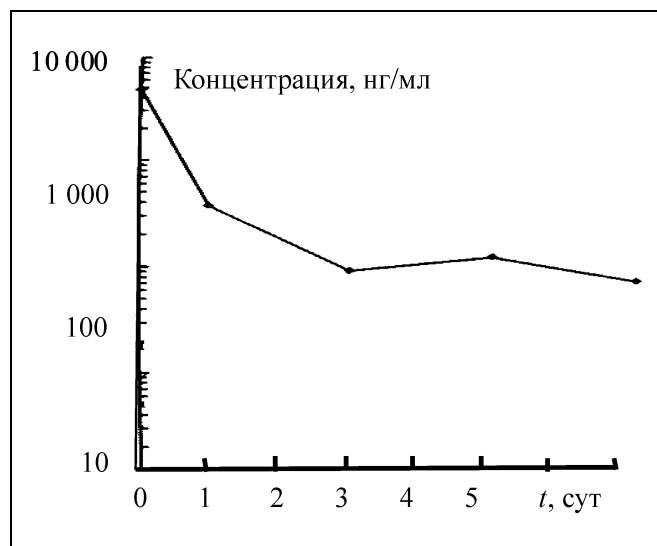


Рис. 1. Изменение концентрации карминомицина в опухоли после однократного введения в дозе 8 мг/кг, адсорбированного на ферромагнитных частицах. Магнитное поле (2000 Э) было приложено к области опухоли. По оси абсцисс — время после введения препарата, по оси ординат — концентрация препарата в логарифмическом масштабе [5]

ции D_0 (рис. 2, а), она была аппроксимирована экспоненциальной функцией:

$$F(\mu) = D_0 e^{-\mu t}, \quad (1)$$

где μ — скорость десорбции препарата в опухоль, t — время.

На рис. 2, б приведены расчетные кривые при различных значениях скорости десорбции, откуда видно, что от скорости десорбции μ будет зависеть как размер эффективной дозы, которая десорбируется в опухоль в первые сутки после введения препарата, так и длительность периода его последующей десорбции в опухоль. Таким образом, скорость десорбции μ характеризует влияние внешних управляющих воздействий.

Анализ экспериментальных кривых снижения концентрации противоопухолевого препарата в опухоли (см. рис. 2, а) свидетельствует, что максимальное количество противоопухолевого препарата поступает в опухоль в течение первых суток после введения. Причем снижение концентрации может достигать 90 % от исходного значения. Длительность периода последующей десорбции препарата в опухоль продолжается более семи суток и зависит от скорости десорбции μ .

Доля погибших опухолевых клеток в течение первых суток зависит от той части дозы, которая десорбировалась в опухоль в первые сутки. По аналогии с действием препарата при стандартной химиотерапии гибель клеток в первые сутки мож-

но считать мгновенной и для описания их гибели использовать базовую математическую модель химиотерапии [6–8], разработанную в Институте проблем управления РАН [11, 12]. Основные положения базовой модели в доработанном варианте были использованы для описания и оптимизации режимов применения противоопухолевых препаратов в сверхмалых дозах [9, 10].

Очевидно, что наиболее интенсивно будут погибать клетки, находящиеся вблизи кровеносных сосудов (оксигенированная фракция опухолевых

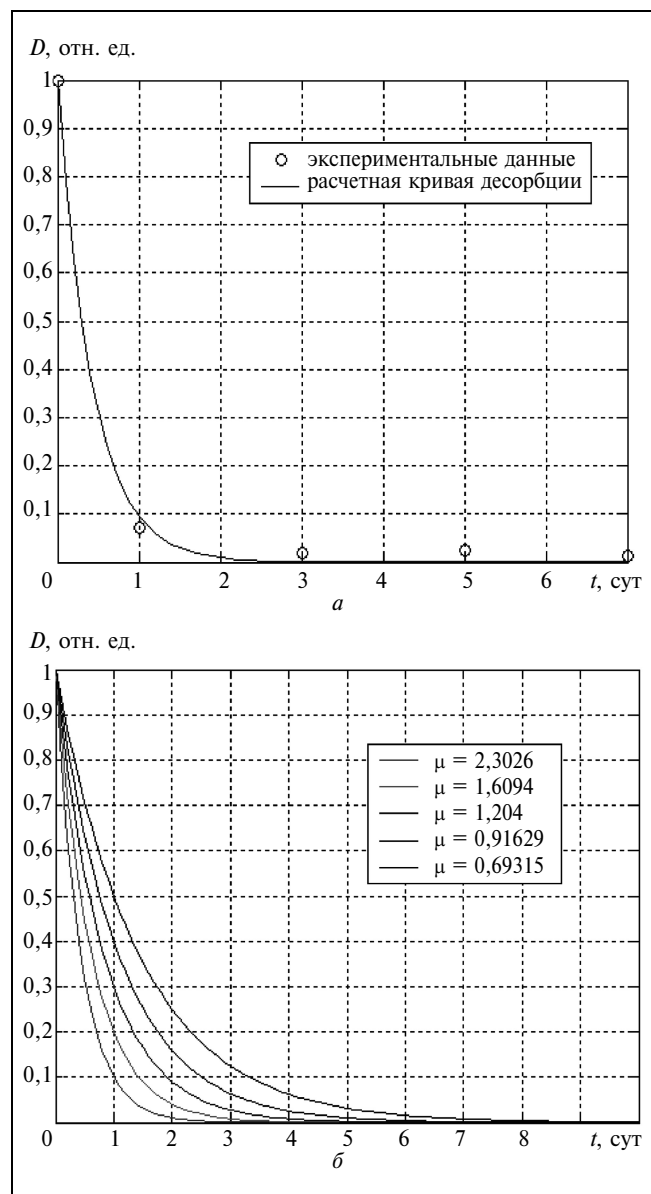


Рис. 2. Расчетные кривые десорбции препарата с ферромагнитных частиц в опухоль при различных значениях скорости десорбции μ :

а — аппроксимация экспериментальных данных; б — расчетные кривые; D — концентрация препарата (доза)

клеток). Оставшиеся в живых — это клетки на периферии опухоли (гипоксичная фракция опухолевых клеток). Вдали от кровеносных сосудов они обладают меньшей скоростью пролиферации и менее подвержены действию препарата, который сконцентрирован в депо кровеносных сосудов основной массы опухоли. Однако, по мере гибели оксигенированной фракции и ее элиминации из опухоли, клетки гипоксичной фракции получают доступ к кровеносным сосудам и скорость их пролиферации возрастает. Это приводит к гибели гипоксичной фракции клеток в течение периода десорбции препарата с ферромагнитных частиц в опухоль до момента полного исчезновения препарата из опухоли. Оставшиеся в живых клетки будут размножаться, что в дальнейшем может приводить к рецидиву роста опухоли. Следовательно, при химиотерапии необходимо стремиться к минимизации численности оставшихся в живых клеток путем применения максимально допустимых доз и выбора соответствующего внешнего магнитного поля.

1. БАЗОВАЯ МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ХИМИОТЕРАПИИ

Базовая модель химиотерапии была построена на двух постулатах:

- популяция опухолевых клеток однородна и все клетки обладают одинаковой скоростью пролиферации;
- рост опухоли без введения препарата (в контроле) описывается функцией Гомпертца

$$V(t) = V_0 e^{\alpha(1 - e^{-\beta t})}, \quad (2)$$

которая является решением дифференциального уравнения:

$$\dot{V}(t) = \alpha \beta e^{-\beta t} V(t), \quad V(0) = V_0, \quad (3)$$

где α и β — параметры функции Гомпертца и $V(t)$ — объем опухоли в момент t .

При $t \rightarrow \infty$ значение функции Гомпертца асимптотически приближается к максимально достижимому размеру опухоли V_∞ :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} V(t) = V_0 e^\alpha. \quad (4)$$

Как показали результаты оценки параметров математической модели (α , β и V_∞) на примере многочисленных экспериментальных кривых роста опухолей, данные параметры сохраняют свои значения, вычисленные в контроле, и после введения препаратов в различных дозах [6—8]. Одна-

ко значения данных параметров различны для каждого вида опухоли и характеризуют ее индивидуальные особенности.

Исходя из известных данных о высокой скорости метаболизма для большинства противоопухолевых препаратов, в базовой модели химиотерапии принято считать, что в момент введения препарата клетки гибнут мгновенно (в течение первых суток). Кривая роста опухоли после введения описывается той же функцией Гомпертца, но со сдвигом во времени на период задержки роста опухоли, который вызван гибелью клеток. Тогда динамика изменения объема опухоли до и после однократного введения препарата описывается следующим дифференциальным уравнением:

$$\begin{aligned} \dot{V}(t) = & \alpha \beta e^{-\beta t} V(t) \theta(t - \tau) - \\ & - S(D) V(\tau) \delta(t - \tau) + \\ & + \alpha \beta e^{-\beta(t - \varepsilon(D, \tau))} V(t) \theta(t - \tau), \end{aligned} \quad (5)$$

где $S(D)$ — доля погибших клеток в момент введения препарата в дозе D ; $\varepsilon(D, \tau)$ — длительность задержки роста опухоли в зависимости от дозы и момента введения препарата τ ; $\delta(t - \tau_1)$ — импульсная функция Дирака; $\theta(t - \tau_1)$ — функция Хевисайда;

$$\theta(t - \tau_1) = \begin{cases} 0, & t < \tau_1, \\ 1, & t > \tau_1, \end{cases}$$

τ_1 — момент введения препарата.

Доля погибших клеток в момент введения препарата

$$S(D) = \frac{V(\tau^-) - V(\tau^+)}{V(\tau^-)}, \quad (6)$$

где $V(\tau^-) = V(\tau)$ — объем опухоли до введения препарата, $V(\tau^+) = V(\tau - \varepsilon)$ — объем опухоли сразу после введения препарата.

После преобразований было получено выражение для оценки доли погибших клеток в зависимости от длительности задержки роста опухоли $\varepsilon(D)$:

$$\begin{aligned} S(D) = & 1 - \exp(\alpha[\exp(-\beta\tau_1) - \\ & - \exp(\beta(\tau_1 - \varepsilon(D)))]). \end{aligned} \quad (7)$$

Параметр $\varepsilon(D)$ характеризует длительность восстановления размеров опухоли от момента введения препарата τ_1 до момента достижения опухолью исходного размера. Параметр $\varepsilon(D)$ принят в качестве критерия оценки эффективности применяемой дозы [7, 8].

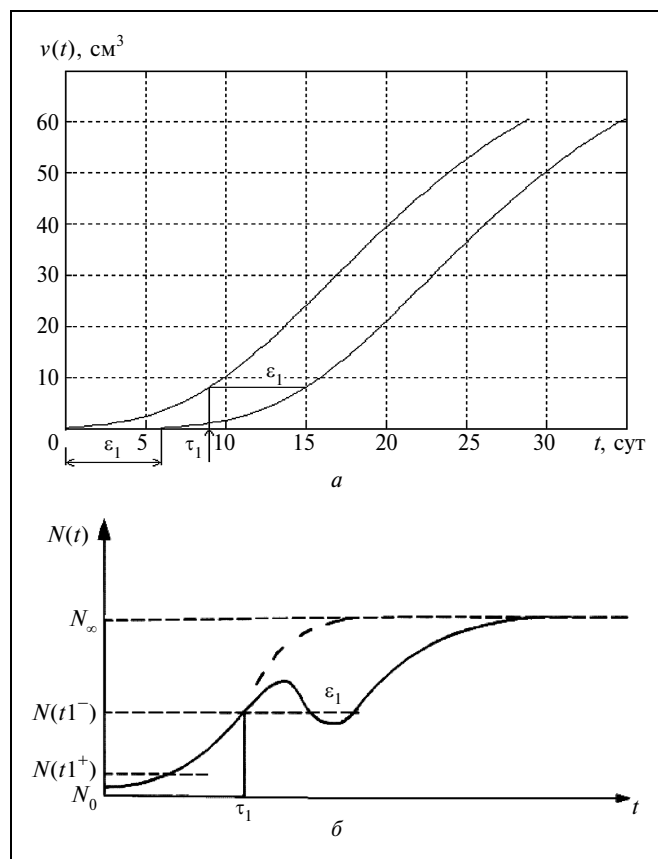


Рис. 3. Расчетные модельные кривые роста опухоли Са-755 в контроле и после введения препарата 5-ФУ (а); типичная кривая роста опухоли до и после введения препарата (б); τ_1 — момент введения препарата; ε_1 — задержка роста опухоли; $N(t)$ — численность опухолевых клеток; N_∞ — предельно достижимая численность клеток данного вида опухоли, штриховая кривая предполагаемого роста опухоли в контроле [7, 8]

На рис. 3, а показаны расчетные кривые роста опухоли, иллюстрирующие работу базовой модели.

Для базовой математической модели по результатам аппроксимации экспериментальных данных о длительности задержки роста опухоли при проведении стандартной высокодозовой химиотерапии [7, 8] были получены выражения для расчета зависимости «доза — эффект»

$$\varepsilon(D, \tau) = \varepsilon_0(\tau) e^{\alpha_\varepsilon (1 - e^{-\beta_\varepsilon D})}, \quad (8)$$

$$\varepsilon_0(\tau) = K_\varepsilon e^{-\gamma \tau}, \quad (9)$$

где α_ε и β_ε — параметры, описывающие изменение длительности задержки от дозы D при $\tau = \text{const}$; K_ε и γ — параметры, описывающие зависимость длительности задержки от момента τ введения при $D = \text{const}$.

Уравнения (2)—(9) представляют собой базовую математическую модель, описывающую рост и гибель опухолевых клеток при стандартной высокодозовой химиотерапии.

2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ХИМИОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФМНЧ

Как известно, эффективность химиотерапии снижается по мере увеличения размеров опухоли [7, 8, 11, 12]. Это связано с уменьшением доли быстро пролиферирующих клеток, расположенных вблизи кровеносных сосудов, и увеличением доли клеток на периферии опухоли, которые находятся в состоянии покоя или низкой пролиферативной активности, в результате чего они не поддаются воздействию препарата. При химиотерапии с использованием ФМНЧ методом магнитной локализации препарата в опухоли эффект от действия препарата наблюдается не только в первые сутки после введения, но и в течение всего периода его десорбции с ферромагнитных частиц в опухоль. Поэтому в данной модели эффект химиотерапевтического воздействия был разделен на две составляющие. Первая из них описывает гибель опухолевых клеток, прилегающих к кровеносным сосудам, в первые сутки после введения препарата (оксигенированная фракция), а вторая — гибель клеток, расположенных вдали от кровеносных сосудов на периферии опухоли (гипоксичная фракция). Тогда уравнение динамики изменения объема опухоли до и после однократного введения препарата может быть записана в виде:

$$\begin{aligned} \dot{V}(t) = & L(t)V(t)\theta(\tau - t) - \\ & - [S_{ox}(D, \tau) + S_{gp}(T_{DS}, \tau)]V(\tau)\delta(t - \tau) + \\ & + L(t - \varepsilon)V(t - \varepsilon)\theta(t - \tau), \end{aligned} \quad (10)$$

где $V(t)$ — объем опухоли; $L(t) = \alpha\beta e^{-\beta t}$, — параметры функции Гомпертца, характеризующие скорость роста опухоли до введения препарата; $S_{ox}(D, \tau)$ — доля погибших оксигенированных клеток в момент введения препарата; $S_{gp}(T_{DS}, \tau)$ — доля погибших гипоксичных клеток в течение периода десорбции; T_{DS} — длительность периода десорбции препарата; $L(t - \varepsilon) = \alpha_1\beta_1 e^{-\beta_1(t - \varepsilon)}$ — параметры функции Гомпертца после введения препарата; $\varepsilon = \varepsilon(D_{xt}, \tau)$ — задержка роста опухоли, вызванная эффективной частью дозы в первые сутки после введения, оценка которой проводилась на основании зависимости «доза — эффект» (8) и (9).

Учитывая, что при методе магнитной локализации реально действующая доза в момент введения $D_{\text{хт}}$ меньше, чем введенная доза D , эффект от ее действия $\varepsilon(D_{\text{хт}}, \tau)$, будет меньше, чем от дозы D . Значение действующей дозы $D_{\text{хт}}$ зависит от скорости десорбции μ и определяется следующим образом:

$$D_{\text{хт}} = D(1 - F(\mu)) = D(1 - e^{-\mu t}). \quad (11)$$

Учитывая, что доза $D_{\text{хт}}$ действует только в течение первых суток после введения препарата, т. е. при $t = 1$, уравнение (11) можно записать в виде:

$$D_{\text{хт}} = D(1 - e^{-\mu}). \quad (12)$$

Доля погибших гипоксичных клеток опухоли в течение всего периода десорбции препарата внутрь опухоли оценивалась величиной $S_{\text{gp}}(T_{\text{DS}}, \tau)$ (рис. 4–6). Их гибель зависит как от скорости

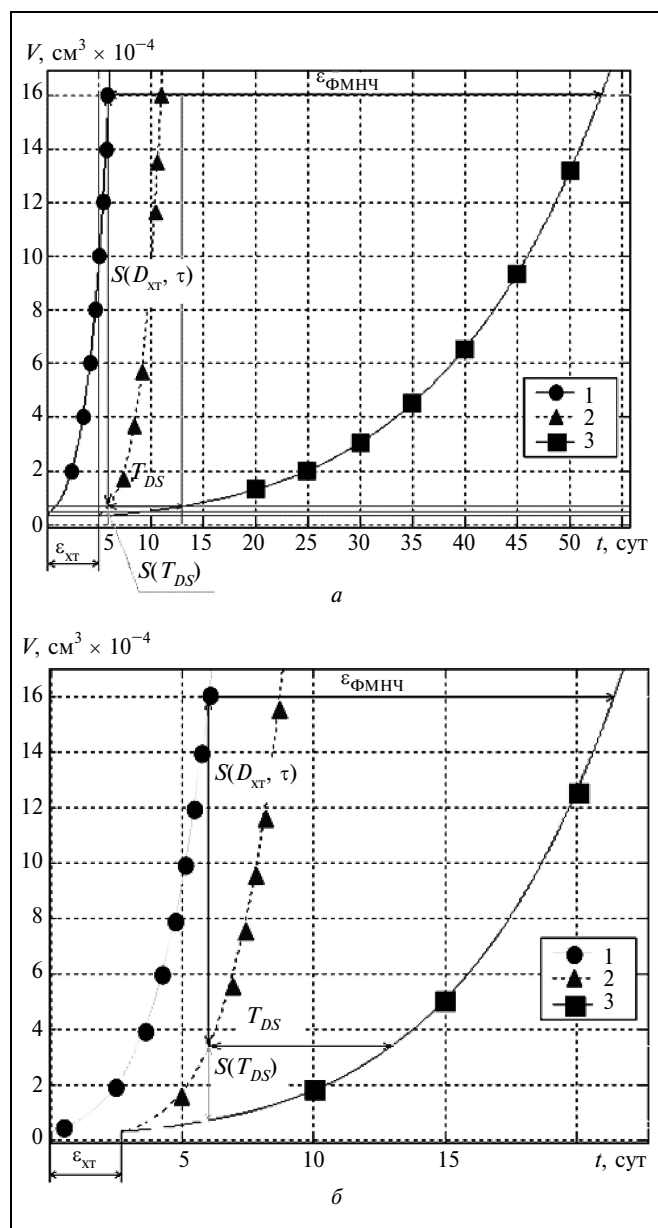


Рис. 4. Расчетные модельные кривые роста Са-755 после введения 5-ФУ на 6-е сутки; период десорбции $T_{\text{DS}} = 7$ сут: 1 — контроль; 2 — после химиотерапии при дозе $D_{\text{хт}} = 0,9$ МПД (а) и $D_{\text{хт}} = 0,5$ МПД (б); 3 — после введения препарата на ФМНЧ

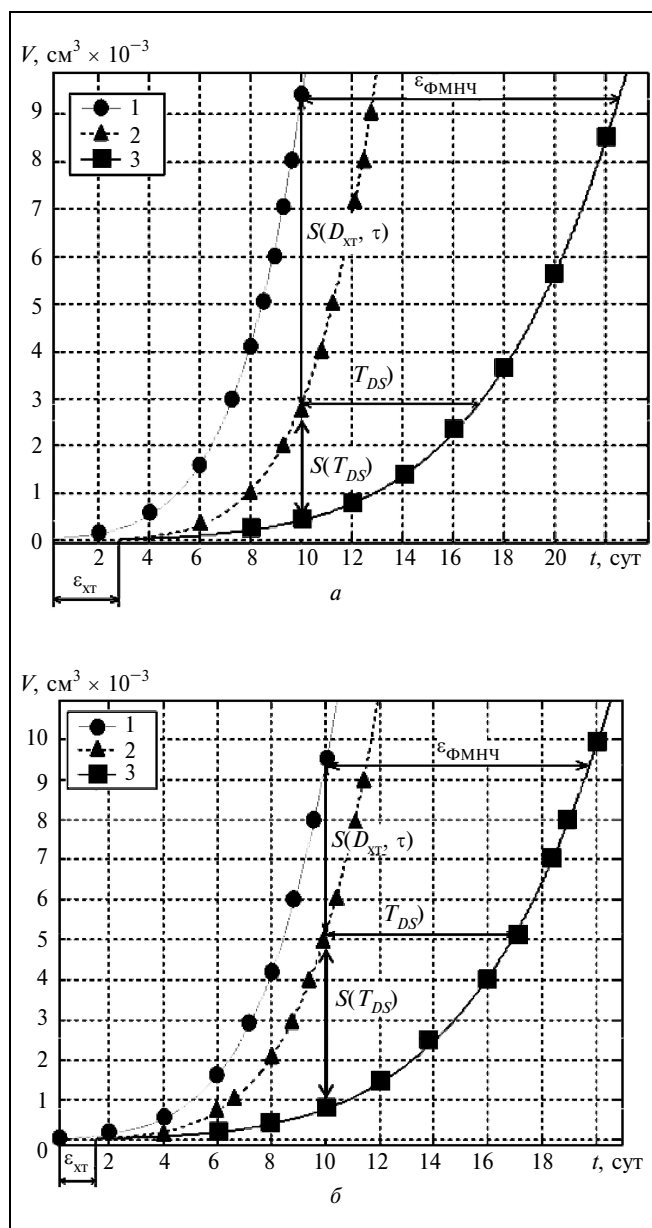


Рис. 5. Расчетные модельные кривые роста опухоли Са-755 после введения препарата 5-ФУ на 10-е сутки, период десорбции $T_{\text{DS}} = 7$ сут: 1 — контроль; 2 — после химиотерапии при дозе $D_{\text{хт}} = 0,9$ МПД (а) и $D_{\text{хт}} = 0,5$ МПД (б); 3 — после введения препарата на ФМНЧ

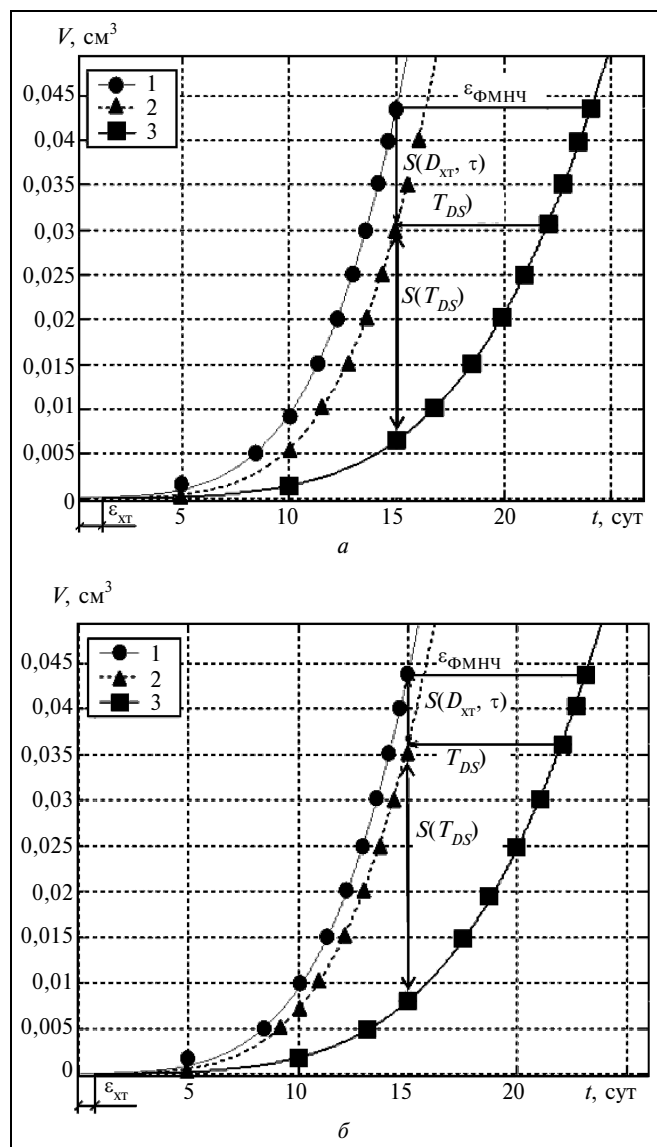


Рис. 6. Расчетные модельные кривые роста опухоли Ca-755 после введения препарата 5-ФУ на 15-е сутки, период десорбции $T_{DS} = 7$ сут:
1 — контроль; 2 — после химиотерапии при дозе $D_{xt} = 0,9$ МПД (а) и $D_{xt} = 0,5$ МПД (б); 3 — после введения препарата на ФМНЧ

снижения уровня концентрации препарата в опухоли $F(\mu)$, так и от размера опухоли в момент введения τ .

3. ИССЛЕДОВАНИЕ МОДЕЛИ ХИМИОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФМНЧ

Исследование модели проводилось на примере роста экспериментальной опухоли (карциномы Ca-755) мышей при проведении высокодозовой терапии 5-фторурацилом (5-ФУ) [7, 8]. Кинетическая кривая роста карциномы Ca-755 в контроле

(без введения препарата) и после введения препарата описывается функцией Гомпертца, параметры которой оставались неизменными после введения различных доз препарата 5-ФУ (табл. 1 и 2).

Параметры зависимости «доза—эффект» определены на основании экспериментальных данных об эффективности 5-ФУ для доз в диапазоне от 36 до 183 мг/кг при проведении стандартной химиотерапии [7, 8]. Как известно, длительность задержки роста опухоли существенно зависит от момента введения препарата, что связано с изменением соотношения между численностью фракций оксигенированных и гипоксичных клеток в опухоли по мере ее роста. Эффективность химиотерапии с использованием ФМНЧ исследовалась методом модельных экспериментов для МПД = 183 мг/кг на 6-е, 10-е и 15-е сутки после перевивки опухоли животным. Полученные результаты представлены в табл. 1—3 и на рис. 4—6.

На рисунках показаны 3 расчетные кривые. Кривая 1 описывает рост опухоли без лечения (контроль) (см. табл. 1). Кривая 2 описывает теоретически возможный рост опухоли согласно базовой модели химиотерапии после введения препарата в дозе D_{xt} . Это приводит к гибели быстро пролиферирующей фракции оксигенированных клеток, $S_{oc}(D_{xt}, \tau)$ в результате чего рост опухоли задерживается на $\epsilon(D_{xt}, \tau)$ (табл. 2). Кривая 3 описывает рост опухоли после химиотерапии с использованием ФМНЧ, эффективность которой оценивается длительностью задержки ее роста $\epsilon_{ФМНЧ}(D_{xt}, \tau)$ (см. табл. 3). Этот параметр легко измеряем в эксперименте и позволяет сравнить эффективность двух методов химиотерапии (см. табл. 2, 3).

Таблица 1

Параметры роста опухоли в контроле

Ca-755	Параметры функции Гомпертца	V_0	α	β	V_∞
	Контроль	0,003	10,4	0,08	96,6

Таблица 2

Параметры модели при введении 5-ФУ в дозе $D =$ МПД на 6-, 10- и 15-е сутки

	Параметры модели	β	ε	$S(D)$
Ca-755	$\tau_1 = 6$ сут	0,08	5,5	0,97
	$\tau_1 = 10$ сут		3,1	0,71
	$\tau_1 = 15$ сут		1,4	0,32
Примечание. $V_0 = 0,003$; $\alpha = 10,4$; $V_\infty = 96,6$.				

Таблица 3

Параметры модели при химиотерапии с использованием ФМНЧ препаратом 5-ФУ в дозе $D = \text{МПД}$ на 6-, 10- и 15-е сутки при периоде десорбции $T_{DS} = 7 \text{ сут} = \text{const}$

Химиотерапия при $T_{DS} = 7 \text{ сут}$		$\varepsilon_{\text{ФМНЧ}}$	$\beta_{\text{ХТ}}$	β_1	$S_{\alpha}(D, \tau)$	$S_{gp}(T_{DS}, \tau)$	$S(D)_{\text{ФМНЧ}}$
$\tau_1 = 6 \text{ сут}$	$D_{\text{ХТ}} = 0,9D$	47	5	0,01	0,96	0,02	0,98
	$D_{\text{ХТ}} = 0,5D$	15,43	2,7	0,026	0,79	0,17	0,96
$\tau_1 = 10 \text{ сут}$	$D_{\text{ХТ}} = 0,9D$	12,52	2,8	0,041	0,69	0,26	0,95
	$D_{\text{ХТ}} = 0,5D$	9,76	1,51	0,044	0,45	0,47	0,92
$\tau_1 = 15 \text{ сут}$	$D_{\text{ХТ}} = 0,9D$	9,05	1,36	0,053	0,3	0,55	0,85
	$D_{\text{ХТ}} = 0,5D$	8,09	0,73	0,054	0,17	0,65	0,82
Примечание. $V_0 = 0,003$; $\alpha = 10,4$; $V_{\infty} = 96,6$.							

Доля гипоксичных опухолевых клеток $S_{gp}(T_{DS}, \tau)$, погибающих в течение периода десорбции препарата, зависит от длительности этого периода T_{DS} и момента начала лечения τ . Суммарная гибель клеток определяется суммой погибших оксигенированных и гипоксичных опухолевых клеток (см. табл. 3).

Анализ значений параметров функции Гомпертца для роста опухоли при стандартной химиотерапии (см. табл. 2) и при химиотерапии с использованием ФМНЧ (см. табл. 3) позволяет сделать вывод о том, что параметры α и V_{∞} сохраняют свои значения для обоих методов лечения, что свидетельствует о постоянстве характерных особенностей скорости роста опухоли. Значение же параметра β_1 при химиотерапии с использованием ФМНЧ меняет свои значения по сравнению со значением данного параметра при высокодозовой химиотерапии.

Исследование модели химиотерапии с использованием ФМНЧ показало, что параметр β_1 функции Гомпертца зависит от длительности периода T_{DS} и момента введения препарата τ . Для определения вида зависимости $\beta_1(T_{DS}, \tau)$ были исследованы режимы введения препарата в $D = \text{МПД}$ на 6-, 10-, 15- и 20-е сутки при изменении длительности периода десорбции от 4 до 10 сут. В результате были получены следующие зависимости:

$$\beta_1(T_{DS}, \tau) = \beta e^{-K(\tau)T_{DS}}, \quad (13)$$

где β — параметр функции Гомпертца для роста опухоли в контроле, $K(\tau)$ — параметр экспоненты, характеризующий зависимость β_1 от момента введения препарата τ при заданном значении $T_{DS} = \text{const}$, и

$$K(\tau) = K_0 e^{-\gamma \tau}, \quad (14)$$

где β , γ и K_0 — постоянные параметры.

Таким образом, в результате проведенных исследований математическая модель гибели опухолевых клеток при химиотерапии с использованием ФМНЧ представлена в виде системы уравнений (1, 7—14).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При построении математической модели химиотерапии с использованием ФМНЧ было выявлено, что эффект действия препарата можно разделить на две составляющие. Первая составляющая оценивает долю погибших клеток в первые сутки после введения препарата, а вторая составляющая оценивает долю погибших клеток в течение периода десорбции препарата в опухоль с ФМНЧ. Тогда гибель опухолевых клеток определяется суммой этих двух составляющих.

Важным преимуществом химиотерапии с использованием ФМНЧ перед стандартной высокодозовой терапией является возможность осуществлять длительное пролонгированное воздействие на фракцию гипоксичных медленно пролиферирующих клеток опухоли в течение периода десорбции препарата с ФМНЧ. За счет гибели гипоксичных клеток происходит значительное повышение эффективности химиотерапии, что является преимуществом данного метода лечения по сравнению со стандартным методом высокодозовой терапии.

Исследования на модели показали, что скорость десорбции является параметром, который определяет гибель как оксигенированных клеток в первые сутки введения препарата, так и пролонгированную гибель гипоксичных клеток в течение всего периода присутствия препарата внутри опухоли. Управляя параметрами внешнего электромагнитного поля и временем его воздействия на опухоль можно создавать агломераты из ФМНЧ



различного размера, что позволяет изменять концентрацию препарата в опухоли и влиять на длительность периода его десорбции. Следовательно, скорость десорбции является одним из параметров, которым можно управлять, задавая различные значения внешнего магнитного поля.

Результаты моделирования химиотерапии с использованием ФМНЧ показали, что вторым по важности параметром, определяющим эффективность лечения, является момент введения препарата, от которого зависит размер опухоли. Как известно, соотношение доли оксигенированной и гипоксичной фракций меняется в процессе роста опухоли [9, 10]. Доля оксигенированной фракции уменьшается, а доля гипоксичных клеток возрастает, составляя основную часть от объема опухоли на поздних этапах ее роста. Поэтому для оптимизации управляющих воздействий необходимо знать соотношение долей каждой из фракций в момент введения препарата [11, 12]. Тогда тактика оптимального управления, направленная на достижение максимальной суммарной гибели клеток обеих фракций, состоит в выборе такого значения скорости десорбции μ , которое соответствует количественному соотношению оксигенированных и гипоксичных клеток в момент введения препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брусенцов Н.А., Брусенцова Т.Н. Создание биологических препаратов для диагностики и терапии онкологических больных: биосовместимые магнитные носители, иммуномагнитные сорбенты, принципы и методы иммуномагнитной сепарации антигенов (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. — 2001. — Т. 35, № 6. — С. 10—14.
2. Кузнецов А.А. Применение магнитоуправляемых микрочастиц в медицине // Применение биоманитных носителей в медицине: Материалы симпозиума. — М.: ИБХФ РАН, 2001. — С. 3—14.
3. Dextran-ferrite-enhancement of MRI and magnetohydrodynamic thermochemotherapy / N.A. Brusentsov, T.N. Brusentsova, E.Yu. Filinova, et al. // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. — 2007. — N 311. — P. 211—215.
4. Effects of targeting magnetic drug nanoparticles on human cholangiocarcinoma xenografts in nude mice / Tao Tang, Jian-Wei Zheng, Bo Chen, et al. // Hepatobiliary Pancreat dis Int. — June 15, 2007. — Vol 6, N 3. — P. 303—307.
5. Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers / U. Häfeli, W. Schütt, J. Teller, M. Zborowski. — New York — London: Plenum Press, 1997. — С. 386.
6. Бабушкина Н.А., Софьина З.П. Выбор режима введения противоопухолевого препарата с использованием математического моделирования // Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. — Черногловка, 1982. — С. 67—78.
7. Бабушкина Н.А. Математическое моделирование сложных режимов химиотерапии экспериментальных опухолей: — дисс. канд. биол. наук. — М.: Институт химической физики АН СССР, Москва, 1985. — 189 с.
8. Бабушкина Н.А. Использование математического моделирования для оптимизации режимов химиотерапии на экспериментальных опухолях // IV Междун. конф. SICPRO—05 «Идентификация систем и задачи управления» / ИПУ РАН. — М., 2005.
9. Моделирование эффективности действия противоопухолевых препаратов в сверхмалых дозах для оптимизации режимов их введения / Н.А. Бабушкина, Л.А. Островская, В.А. Рыкова, М.М. Фомина // Проблемы управления. — 2005. — № 4. — С. 47—54.
10. Моделирование развития экспериментальных опухолей для сравнительной оценки действия противоопухолевых препаратов в терапевтической и сверхмалых дозах / Н.А. Бабушкина, Л.А. Островская, В.А. Рыкова, М.М. Фомина // Системотехника. — 2007. — № 5. — С. 11—17.
11. Иванов В.К. Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии опухолей. — М.: Энергоатомиздат. — 1986. — 216 с.
12. Иванов И.К., Петровский А.М. Пошаговые и многошаговые процессы управления в задачах оптимизации лучевой терапии опухолей // Математические модели в иммунологии и медицине. — М., 1986.

Статья представлена к публикации членом редколлегии В.Н. Новосельским.

Бабушкина Нина Александровна — канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, г. Москва, ☎ (495)334-88-20, ✉ Babushkina_na@mail.ru.

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО УПРАВЛЕНИЮ ДВИЖЕНИЕМ КОРАБЛЕЙ И СПЕЦИАЛЬНЫХ ПОДВОДНЫХ АППАРАТОВ

г. Адлер, 20—24 июня 2011 г.

Конференция посвящена безопасному автоматическому управлению подвижными объектами, а также:

- моделированию информационно-управляющих систем;
- вопросам построения исследовательских стендов и тренажеров;
- методам идентификации, фильтрации и оценивания параметров объекта управления;
- логическим, в том числе, оптимальным законам управления движением;
- способам автоматического проектирования высоконадежных систем автоматического управления;
- мониторингу состояния объектов.

Подробнее на сайте http://www.ipu.ru/s_006/s_006_003_47.htm,
e-mail: ostresov@ipu.rssi.ru.