

ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ВАКЦИНОТЕРАПИИ

Н.А. Бабушкина, В.М. Глумов, Е.А. Кузина

На основе математической модели противоопухолевой вакцинотерапии разработан алгоритм расчета дозы и момента введения вирусной вакцины, при котором реакция иммунной системы на вирус и инфицированные опухолевые клетки максимально эффективна. Разработан метод расчета предельно допустимого размера экспериментальных опухолей, превышение которого снижает эффективность вакцинотерапии, основанный на математическом описании динамики снижения численности фракции быстро пролиферирующих опухолевых клеток по мере увеличения размеров опухоли. Получены графики, отражающие изменение эффективности стимуляции иммунной системы организма в зависимости от дозы и момента введения вакцины и позволяющие оптимально управлять динамикой иммунного ответа при вакцинотерапии.

Ключевые слова: математическая модель, опухолевые клетки, антитела, момент введения вакцины, эффективность вакцины, иммунная реакция, вирус, вакцинотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

В конце двадцатого века появилось новое направление в лечении злокачественных опухолей — биотерапия. Одно из ведущих направлений в биотерапии — вакцинотерапия рака. Ее возможности были исследованы в работах А.Ю. Барышникова на экспериментальных моделях роста опухолей животных [1, 2] и показали свою эффективность.

Один из подходов к созданию эффективных противоопухолевых вакцин заключается в использовании вирусов, способных выявлять злокачественные клетки. Избирательно адсорбируясь на поверхности опухолевых клеток, проникая внутрь и размножаясь, вирус приводит их к гибели. Кроме того, размножаясь в опухолевых клетках, вирусы индуцируют новые белковые образования на поверхности мембран инфицированных опухолевых клеток, которые начинают восприниматься иммунной системой организма как чужеродные опухолевые клетки. В результате происходит стимуляция иммунной системы на выработку антител как против введенного вируса, так и против инфицированных опухолевых клеток, взаимодействие с которыми также приводит к их гибели. Таким образом, механизм гибели опухолевых клеток при

вакцинотерапии работает в два этапа — под действием самого вируса и в результате стимуляции иммунной системы [3—7].

Один из первых идеологов создания таких вакцин профессор Г.Я. Свет-Молдавский назвал процесс образования белковых образований «искусственной гетерогенизацией опухолевых клеток под влиянием вирусной инфекции».

Одним из вирусов, обладающих высокой эффективностью по выявлению опухолевых клеток ряда экспериментальных опухолей мышей, является вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей (ВЭЛ), эффективность которого была подробно исследована в ряде работ [3—5].

В настоящее время в молекулярной биологии проведены исследования онколитического действия группы белков, обладающих высоким потенциалом противоопухолевой активности. В том числе изучался вирусный белок парвовируса Н-1, который способен размножаться в злокачественных опухолевых клетках и приводить их к гибели [8—15].

Парвовирус Н-1 крыс, также как и вирус ВЭЛ, не является патогенным для человека и не размножается в здоровых тканях, но избирательно поражает злокачественные опухолевые клетки [8—10].

Избирательность действия парвовируса Н-1 на опухолевые клетки связана с тем, что синтез ДНК парвовируса Н-1 не происходит на неделящихся клетках. Поэтому вирус способен делиться, размножаясь только на активно пролиферирующих опухолевых клетках [10, 11]. В отличие от нормальных клеток тканей злокачественные опухолевые клетки обладают более высокой скоростью пролиферации, что позволяет вирусам их распознавать.

Один из механизмов гибели клеток под действием крысиного парвовируса Н-1 реализуется в результате блокировки клеточного цикла деления опухолевой клетки в фазе G2 белком NS1 [8—11]. Другой механизм гибели клеток под действием крысиного парвовируса Н-1 реализуется путем индукции на инфицированных опухолевых клетках онколитических вирусных белков NS1, которые вызывают иммуномодулирующий эффект, стимулирующий иммунную систему на образование антител против них, что также приводит опухолевые клетки к гибели [11—13, 16].

Таким образом, проведенные исследования указывают на два возможных механизма гибели опухолевых клеток — как под действием крысиного парвовируса Н-1 [8—17], так и в результате введения вируса ВЭЛ [3—5].

В работах [6, 7, 18] была представлена математическая модель вакцинотерапии, которая описывает механизм двухэтапной гибели опухолевых клеток при однократном введении вакцины с вирусом ВЭЛ на 1-е сутки после перевивки аденокарциномы Эрлиха мышам.

Целью данной работы было исследование эффективности двухэтапной стимуляции иммунной системы при введении вирусной вакцины в широком диапазоне доз и моментов введения путем проведения вычислительного эксперимента на построенной модели вакцинотерапии. В качестве критерия эффективности принималась численность антител, продуцируемых иммунной системой против вируса и против инфицированных опухолевых клеток.

Актуальность данного исследования заключается в необходимости всестороннего изучения эффективности нового метода лечения рака — вакцинотерапии, механизм действия которого основан на стимуляции иммунной системы организма опухоленосителя против собственных опухолевых клеток. Этот метод широко изучается специалистами в области молекулярной биологии, экспериментальной онкологии иммунологами в опытах *in vitro* и *in vivo*. Применение метода математического моделирования, позволяющего проводить вычислительные эксперименты на компьютере, позволяет ускорить процесс изучения и обеспечить перенос полученных результатов от эксперимента в клинику.

Результат исследования состоит в получении расчетных кривых, описывающих зависимость численности продуцируемых иммунной системой антител на каждом из двух этапов ее стимуляции, при различных дозах вирусной вакцины, вводимых в опухоли различных размеров.

1. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДВУХЭТАПНОЙ ГИБЕЛИ ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Математическая модель двухэтапной гибели опухолевых клеток после введения вирусной вакцины описывается дифференциальным уравнением вида [6, 7, 18, 19]:

$$\begin{aligned} dN_V(t)/dt = & \lambda(t)N(t)\theta(t_V - t) + [\lambda(t - t_V) - \\ & - KV(\tau_1 - t) - K_{AV}A_V(t - t_V)]N_V(t - t_V)\theta(t_N - t) + \\ & + [\lambda(t - t_N) - K_{AN}A_N(t - t_N)]N_V(t - t_N), \quad (1) \end{aligned}$$

где $N(t)$ — численность популяции опухолевых клеток до введения вакцины, $\lambda(t)$ — темп размножения популяции опухолевых клеток в экспериментальной опухоли без введения вакцины, $N_V(t)$ — численность популяции быстро пролиферирующих инфицированных опухолевых клеток после введения вакцины, $P(t)$ — функция для оценки доли быстро пролиферирующих клеток в момент введения вакцины, $A_V(t - t_V)$ — численность антител против вируса, $A_N(t - t_N)$ — численность антител против инфицированных опухолевых клеток, $t_V = \tau_1 + Z_{CV}$ — момент начала иммунной реакции против вируса, $t_N = \tau_1 + Z_{CN}$ — момент начала иммунной реакции против инфицированных опухолевых клеток, τ_1 — момент введения вакцины, Z_{CV} и Z_{CN} — время запаздывания иммунной реакции против вируса и против инфицированных опухолевых клеток, $\theta(t)$ — функция Хевисайда, K_{AN} , K_{AV} и K_V — размерные коэффициенты.

В уравнении (1) первое слагаемое описывает динамику роста опухолевых клеток до введения вирусной вакцины, второе слагаемое — гибель инфицированных опухолевых клеток под действием вируса, и, наконец, третье слагаемое — гибель опухолевых клеток под действием антител, которые образует иммунная система против инфицированных опухолевых клеток.

Для описания закономерностей развития реакции иммунной системы на появление чужеродных клеток была взята за основу математическая модель инфекционного заболевания Г.И. Марчука [17, 20—23]. Иммунная реакция на вирусное вторжение включает в себя реакцию Т- и В-системы иммунного ответа, которые в данной модели не разделялись и рассматривались, как действующие совместно. Поэтому под иммунной реакцией по-



нимается образование антител и плазматических клеток, специфичных вирусу ВЭЛ и инфицированным опухолевым клеткам, прошедшим этап «гетерогенизации».

Динамика численности вирусов согласно математической модели инфекционного заболевания Г.И. Марчука описывается уравнением вида [6, 17]:

$$dV(t)/dt = \alpha_V V(t) - \beta_V A_V(t) V(t), \quad (2)$$

где $V_0 = V(\tau_1)$ — начальная доза вирусной вакцины, τ_1 — момент первого введения вирусной вакцины, α_V — темп размножения вирусов внутри клетки, β_V — темп гибели вирусов при их взаимодействии с антителами $A_V(t)$.

В модели вакцинотерапии начальное условие $V_0 = V(\tau_1)$ рассматривается как управляющий параметр, характеризующий вводимую дозу вирусной вакцины. Иммунный ответ организма на введение вируса, а затем и на образующийся клон инфицированных опухолевых клеток определяется численностью антител и плазматических клеток. Их численность рассчитывается по следующим четырем дифференциальным уравнениям [6, 7, 17] для каждого из двух этапов стимуляции иммунной системы на вирус и на инфицированные опухолевые клетки:

- уравнение динамики численности антител против вируса $A_V(t)$:

$$dA_V(t)/dt = \alpha_A C_V(t - t_V) - \beta_{AV} A_V(t - t_V) V(t - t_V) - \beta_V A_V(t - \tau_1), \quad (3)$$

где α_A — темп образования антител из одной плазматической клетки, β_{AV} — темп убыли антител из-за взаимодействия с вирусами $A_V(t)$, β_V — темп уменьшения численности антител путем естественного разрушения;

- уравнение динамики образования плазматических клеток $C_V(t)$:

$$dC_V(t)/dt = \alpha_C V(t - \tau_1) A_V(t - t_V) - \beta_{CV} [C_V(t - \tau_1) - C_{VN}], \text{ при } C_V(\tau_1) = C_{VN}, \quad (4)$$

где α_C — темп образования плазматических клеток, β_{CV} — размерный коэффициент, Z_{CV} — время запаздывания иммунной реакции на образование клона плазматических клеток; второе слагаемое в этом уравнении отражает поддержание исходной численности плазматических клеток в норме C_{VN} ;

- уравнение динамики численности антител $A_N(t)$, действующих на инфицированные опухолевые клетки:

$$dA_N(t)/dt = \alpha_{AN} C_N(t - t_N) - \beta_{AN} A_N(t - t_N) \times N_V(t - t_N) P(t_N) - \beta_{NN} A_N(t - t_N), \quad (5)$$

где α_{AN} — темп образования антител из одной плазматической клетки, β_{AN} — темп убыли антител $A_N(t)$ из-за взаимодействия с зараженными опухолевыми клетками $N_V(t)$, β_{NN} — темп уменьшения численности антител путем естественного разрушения;

- уравнение динамики образования плазматических клеток $C_N(t)$:

$$dC_N(t)/dt = \alpha_{CN} N_V(t) A_N(t - t_N) - \beta_{CN} [C_N(t - t_N) - C_{NN}], \quad (6)$$

при $C_{AN}(\tau_1) = C_{NN}$, где α_{CN} — темп образования плазматических клеток, β_{CN} — размерный коэффициент, Z_{CN} — время запаздывания иммунной реакции для образования клона плазматических клеток против инфицированных опухолевых клеток, $N_V(t) = N(t)P(t)$ — численность быстро пролиферирующей фракции на момент начала образования антител против инфицированных опухолевых клеток $t = \tau_1 + Z_{CN}$.

В работе предложен метод расчета размера опухоли, при котором достигается максимальная численность быстро пролиферирующей фракции опухолевых клеток. Метод основан на модели Skipper [24], в которой описан механизм изменения соотношения численности фракции быстро пролиферирующих клеток и фракции медленно пролиферирующих клеток по мере увеличения размеров опухоли. Онкологам хорошо известно, что доля фракции быстро пролиферирующих клеток в общем объеме опухоли снижается по мере увеличения ее размеров, что приводит к уменьшению чувствительности опухоли к препаратам и снижает эффективность применения химиотерапии, лучевой терапии и других методов противоопухолевой терапии.

Фракция быстро пролиферирующих опухолевых клеток располагается около кровеносных сосудов (оксигенированная фракция), а фракция медленно пролиферирующих клеток расположена ближе к периферии опухоли (гипоксичная фракция). По мере роста опухоли увеличивается доля медленно пролиферирующей фракции благодаря оттеснению ее на периферию опухоли, содержащую меньше кровеносных сосудов. Уменьшение скорости пролиферации гипоксичной фракции снижает вероятность абсорбции вирусов на опухолевых клетках, что приводит к снижению эффективности поражающего действия вируса на опухоль. Поэтому от доли быстро пролиферирующей фракции в общей популяции опухолевых клеток в момент введения вирусной вакцины зависит эффективность противоопухолевой терапии.

Для адекватного описания динамики снижения доли быстро пролиферирующих клеток по ме-

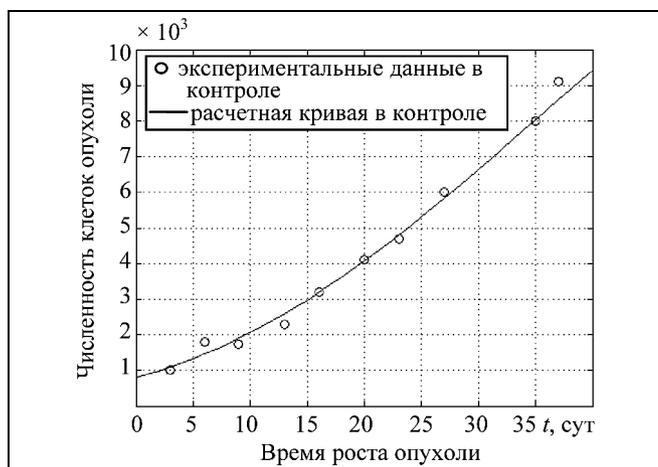


Рис. 1. Аппроксимация функцией Гомпертца экспериментальных кривых роста аденокарциномы Эрлиха без введения вакцины

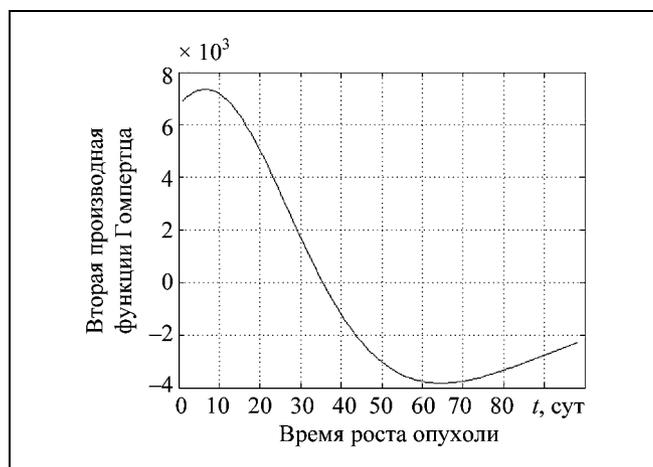


Рис. 2. График второй производной функции Гомпертца определяет момент смены знака производной на 35-е сутки роста опухоли

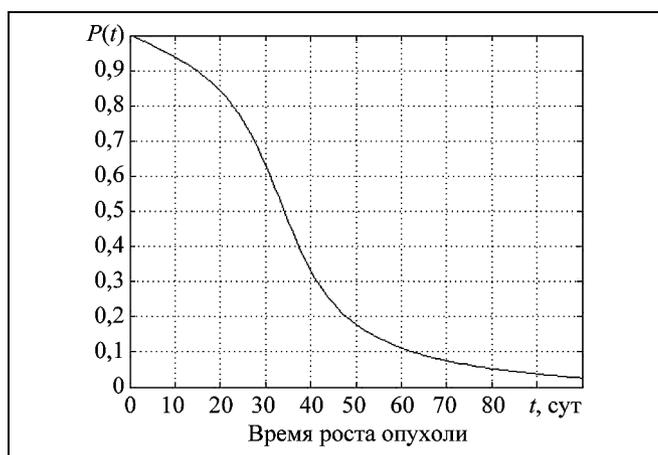


Рис. 3. Динамика уменьшения доли фракции быстро пролиферирующих опухолевых клеток в общей численности опухолевых клеток по мере увеличения размеров опухоли

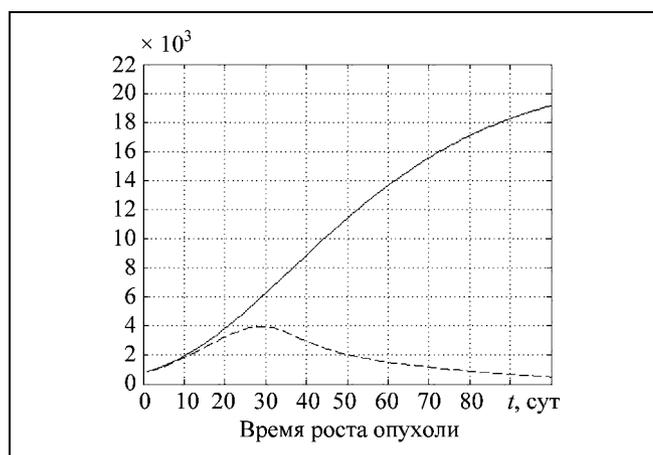


Рис. 4. Динамика роста опухоли в контроле $N(t)$ (сплошная кривая) и динамика численности быстро пролиферирующих опухолевых клеток $N_p(t)$ (штриховая кривая)

ре увеличения размера опухоли была взята функция $P(t)$ в виде

$$P(t) = 1 - [1/K_p \operatorname{arctg}(2\alpha_p \beta_p t / (1 - \beta_p^2 t^2))], \quad (7)$$

где α_p и K_p — постоянные параметры, t — текущее время, $\beta_p = 1/t^*$, t^* — момент времени, при котором численности фракций быстро и медленно пролиферирующих клеток равны.

До момента t^* в опухоли преобладает фракция быстро пролиферирующих клеток, и поэтому действие вирусной вакцины более эффективно. После момента t^* в опухоли преобладает фракция медленно пролиферирующих клеток и эффективность вакцинотерапии снижается. Оценка момента равенства численности обеих фракций опухолевых клеток принципиально важна для определения эффективности действия вакцины в момент ее

введения, поскольку необходима для расчета оптимальных режимов введения вирусных вакцин.

Параметры функции $P(t)$ оценивались по экспериментальным данным о росте аденокарциномы Эрлиха мышей в контрольной группе (рис. 1). Для аппроксимации роста экспериментальной опухоли была взята функция Гомпертца, параметры которой определялись методом регрессионного анализа [6]:

$$N(t) = N_0 \exp(\alpha (1 - \exp(-\beta t))), \quad (8)$$

где N_0 — начальная численность опухолевых клеток, α и β — параметры функции Гомпертца.

График второй производной функции Гомпертца определяет момент смены знака производной, при котором численности быстро и медленно пролиферирующих фракций равны. Согласно расче-

там, это происходит на 35-е сутки с момента перевивки опухоли животным (рис. 2).

Динамику снижения доли быстро пролиферирующей фракции в общей популяции опухолевых клеток по мере роста опухоли отражает график функции $P(t)$ (рис. 3). Динамика численности быстро пролиферирующей фракции опухолевых клеток и динамика роста суммарно численности опухолевых клеток показаны на рис. 4.

Таким образом, математическая модель вакцинотерапии представлена системой из восьми дифференциальных уравнений.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА НА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ВАКЦИНОТЕРАПИИ

Математическая модель вакцинотерапии была реализована в виде комплекса программ в среде MatLab-Simulink для проведения вычислительных экспериментов.

Значения параметров модели определялись в результате аппроксимации экспериментальных данных роста аденокарциномы Эрлиха у мышей после однократного введения вакцины с вирусом ВЭЛ на 1 сут после перевивки опухоли животным (рис. 5) [3–5]. Результаты аппроксимации приведены на рис. 6 [6, 7, 18].

Расчетные кривые динамики инфицированных опухолевых клеток $N_V(t)$ после каждого из двух этапов стимуляции иммунной системы, полученные на основании уравнений (1)–(6) модели, приведены на рис. 7 и 8 [6, 7, 18].

В результате исследования модели при однократном введении различных доз вирусных вакцин на первые сутки после перевивки опухоли животным были получены графики изменения численности образования антител против вируса $A_V(t)$ (рис. 9) и антител против инфицированных опухолевых клеток $A_N(t)$ (рис. 10). Полученные графики отражают два принципиально разных типа реакции иммунной системы. Эффективность образования антител против вируса возрастает пропорционально дозе и имеет линейный характер (см. рис. 9). Реакция иммунной системы на зараженные опухолевые клетки имеет нелинейный характер (см. рис. 10).

Нелинейность характера иммунного ответа при увеличении дозы вирусов может быть вызвана изменением соотношения числа погибающих опухолевых клеток на первом и втором этапах. При малых дозах вирусной вакцины на первом этапе погибает незначительная часть опухолевых клеток, но при этом образуется большое число инфицированных опухолевых клеток, которые способны

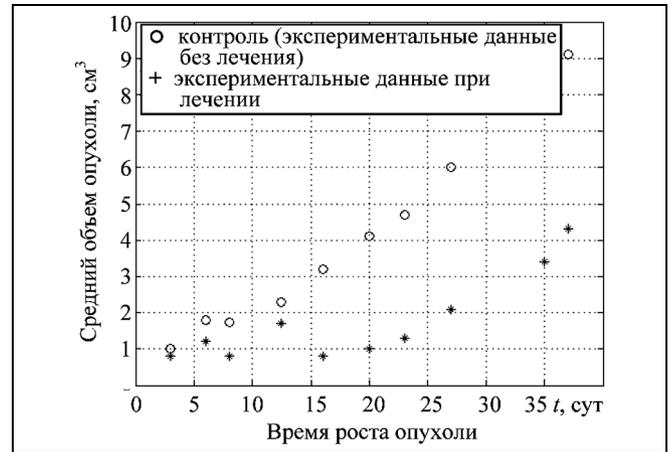


Рис. 5. Экспериментальные кривые роста аденокарциномы Эрлиха без введения вакцины и после однократного введения вакцины



Рис. 6. Динамика роста суммарной численности $N(t)$ и фракции зараженных опухолевых клеток $N_R(t)$ после введения вирусной вакцины

вызывать стимуляцию иммунной системы. Падение численности антител против инфицированных опухолевых клеток при дальнейшем увеличении дозы вируса происходит в связи с увеличением числа погибающих клеток уже на первом этапе стимуляции иммунной системы. Это приводит к уменьшению численности инфицированных клеток, что в свою очередь и снижает образование специфических им антител на втором этапе стимуляции иммунной системы.

Таким образом, при введении значительных доз вируса происходит гибель практически всей популяции опухолевых клеток уже на первом этапе стимуляции иммунной системы против вируса. Это приводит к быстрому и эффективному уничтожению опухоли, но при этом не развивается второй этап стимуляции иммунной системы и как следствие не образуются антитела против инфицированных опухолевых клеток.

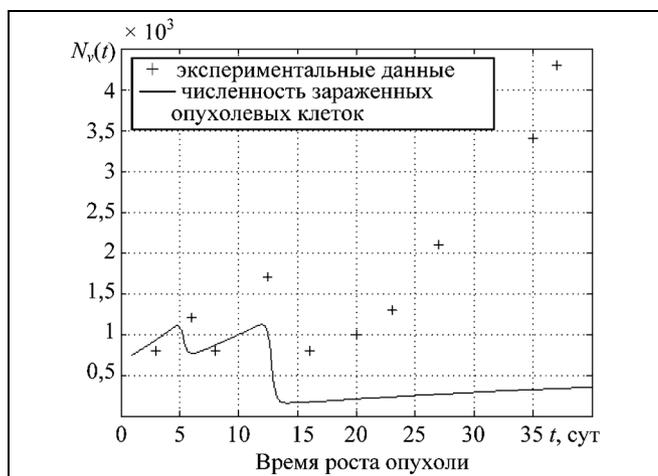


Рис. 7. Расчетные кривые динамики численности зараженных опухолевых клеток после двух этапов развития иммунной реакции

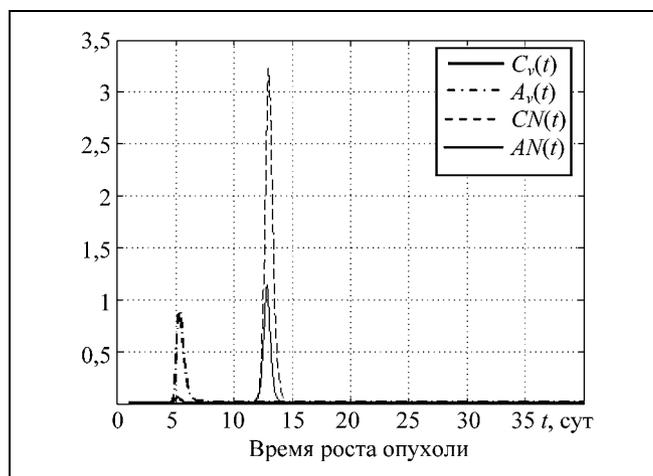


Рис. 8. Расчетные кривые динамики образования антител на двух этапах развития иммунной реакции

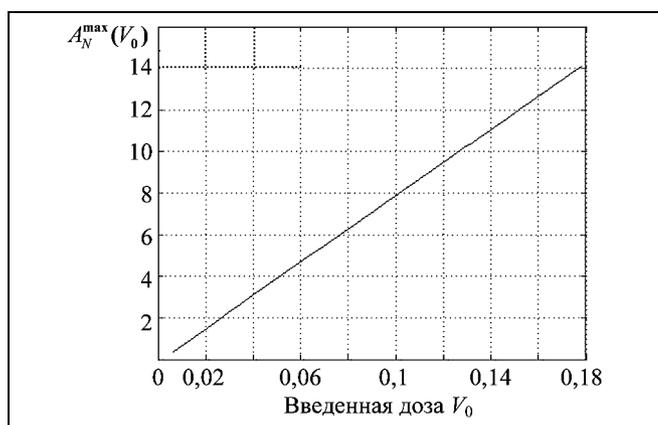


Рис. 9. График изменения численности антител $A_N^{\max}(V_0)$ против вируса в зависимости от введенной дозы V_0 при введении на 1 сут (первый этап стимуляции иммунной системы)

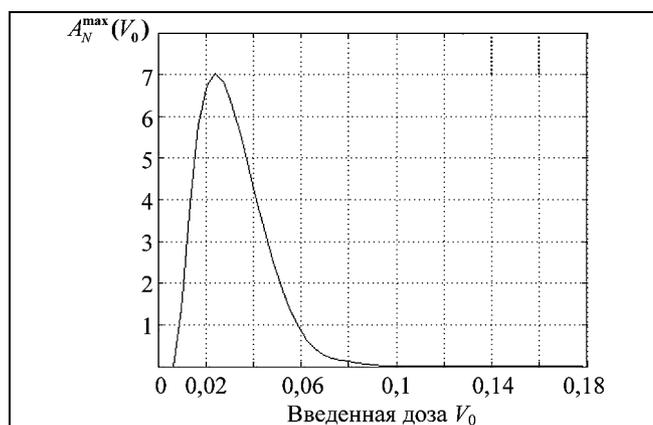


Рис. 10. График изменения численности антител $A_N^{\max}(V_0)$ против зараженных опухолевых клеток в зависимости от введенной дозы V_0 при введении на 1 сут (второй этап стимуляции иммунной системы)

Оставшиеся в живых инфицированные опухолевые клетки, сохранившие способность к размножению, могут вызывать повторный рост опухоли. Отсутствие специфичных им антител не сможет сдерживать повторный рост опухолевых клеток. Поэтому образование максимально возможной численности антител против инфицированных опухолевых клеток было принято в качестве критерия эффективности работы иммунной системы. Таким образом, определение дозы, при которой возможно образование максимальной численности антител против опухоли хозяина, составляет первоочередную задачу данного исследования.

Оценка реакции иммунной системы на введение вирусных вакцин при различных размерах опухоли показало, что образование антител против вируса и против инфицированных опухолевых клеток сохраняет два принципиально разных типа

реакции иммунной системы. Эффективность образования антител против вируса возрастает пропорционально дозе и не зависит от размера опухоли (см. рис. 9). Реакция иммунной системы на инфицированные опухолевые клетки имеет аналогичный нелинейный характер, но зависит от размера опухоли (рис. 11). Графики изменения образования численности антител против инфицированных клеток в зависимости от размера опухоли в момент введения вакцины (рис. 12) отражают динамику снижения доли быстро пролиферирующей фракции опухолевых клеток по мере увеличения размера опухоли. Согласно проведенным расчетам после 35 суток численность быстро пролиферирующей фракции в общем объеме опухоли начинает уменьшаться, что и приводит к снижению численности образования антител против инфицирован-

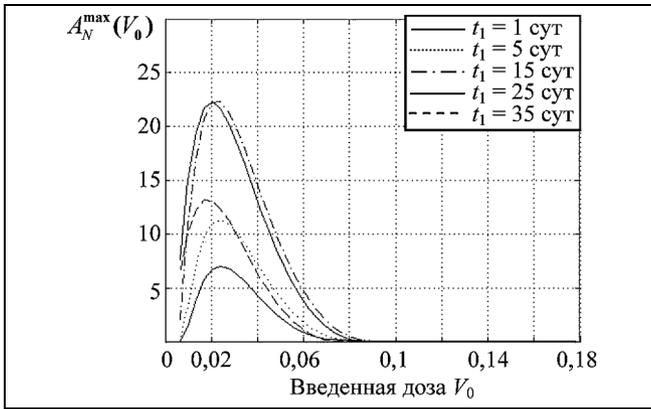


Рис. 11. График изменения численности антител $A_N^{\max}(V_0)$ против зараженных опухолевых клеток в зависимости от введенной дозы V_0 при различных моментах введения вакцины ($\tau_1 = 1, 5, 15, 25, 35$ сут)

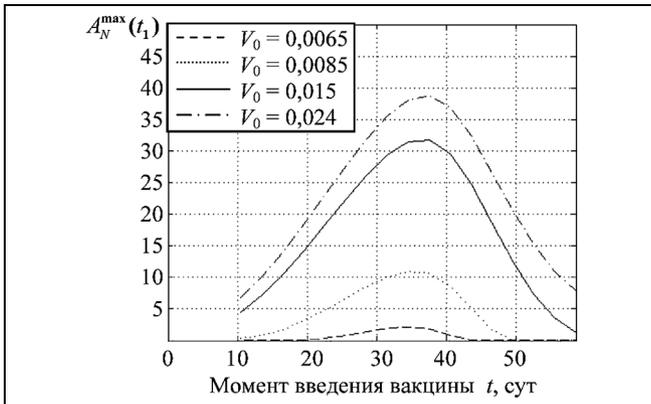


Рис. 12. График изменения численности антител $A_N^{\max}(V_0)$ против вируса в зависимости от размера опухоли (для доз $V_0 = 0,0065; 0,0085; 0,015; 0,024$)

ных опухолевых клеток на поздних этапах проведения противоопухолевой терапии.

Проведенные исследования показали, что эффективность вакцинотерапии зависит от размера опухоли в момент введения вакцины. На начальном периоде роста опухоли популяция опухолевых клеток недостаточна для образования достаточной численности инфицированных опухолевых клеток, способных стимулировать иммунную систему на образование специфичных ей антител. Поэтому по принятому в работе критерию образования максимальной численности антител против инфицированных опухолевых клеток вакцинотерапия в начальном периоде роста опухоли может оказаться мало эффективной.

Однако, если оценивать эффективность лечения по численности погибающих клеток в результате введения больших доз вирусов и при мини-

мальной численности антител против инфицированных опухолевых клеток, то стратегию лечения нужно рассчитывать исходя из других критериев эффективности, которые в данной работе не рассматривались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Математическое моделирование механизмов гибели опухолевых клеток под действием вирусных вакцин позволяет оценить эффективность метода вакцинотерапии, по экспериментальным кинетическим кривым роста опухоли без лечения и после введения вакцины и математической модели, описывающей механизм гибели опухолевых клеток после введения вирусных вакцин. Разработанный комплекс программ на основе математической модели вакцинотерапии позволяет исследовать эффективность данного метода лечения при различных лечебных воздействиях, которые могут задаваться в широком диапазоне доз и моментов введения вирусных вакцин. Такой подход позволяет в дальнейшем реализовать алгоритм поиска оптимальных режимов применения вакцинотерапии.

В рамках разработанной математической модели вакцинотерапии определены максимально эффективная доза вакцины и момент ее введения, при котором образуется максимальная численность антител против инфицированных опухолевых клеток. Выбор такого критерия связан с тем, что данный метод лечения злокачественных опухолей по механизму действия служит прививкой от злокачественных инфицированных опухолевых клеток, развивающихся в организме. Образованные иммунной системой антитела против инфицированных опухолевых клеток в виде клеток памяти могут служить для уничтожения опухолевых клеток при повторном возобновлении роста опухоли.

В результате проведенных исследований было показано, что размер опухоли в момент введения вирусной вакцины существенно влияет на эффективность образования иммунной системой антител против инфицированных опухолевых клеток. В рамках построенной модели показано, что целесообразнее применять вакцинотерапию не на начальных этапах роста опухоли, а в период, когда фракция быстро пролиферирующих клеток достигает максимальной численности и составляет более 50 % от общего объема опухоли. В работе представлен метод расчета предельного размера экспериментальной опухоли, до которого можно рекомендовать эффективное применение метода вакцинотерапии.

Результаты проведенных вычислительных экспериментов на модели показали, что зависимость эффективности от дозы вирусной вакцины имеет нелинейный характер. Следовательно, поиск ми-

нимально эффективной, предельно допустимой и максимально эффективной дозы вакцины в эксперименте путем эмпирического перебора разных доз потребует больших затрат времени и животных, что приведет к увеличению стоимости экспериментальных исследований и потере необходимой информации.

Предложенный в работе математический метод оценки оптимального момента введения вакцины для образования иммунной системой максимальной численности антител против инфицированных опухолевых клеток, представляет собой новый подход к оценке периода роста опухоли, наиболее эффективного для экспериментального изучения при любом методе противоопухолевой терапии.

В рамках разработанной математической модели вакцинотерапии определены момент введения вакцины и максимальная эффективная доза, при которых образуется максимальная численность антител против опухолевых клеток. Получены зависимости «доза — эффект» и «эффект — момент введения», определены максимально эффективная доза и оптимальный момент для однократного введения вирусных вакцин, определен диапазон эффективных доз и моментов введения для построения стратегии лечения при многократных введениях вирусных вакцин. Полученные результаты, как надеются авторы, могут послужить основой для оптимизации управления лечением рака методом вакцинотерапии при многократном дискретном введении вирусных вакцин по выбранному критерию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников А.Ю. Принципы и практика вакцинотерапии рака // Бюллетень СО РАМН — 2004. — № 2 (112). — С. 59—63.
2. Ostrand-Rosenberg S., Clements V.K., Pulasko B.A., et al. Cell-based vaccines for the stimulation of immunity to metastatic cancer // Immunol.Reviews. — 1999. — Vol. 178. — P. 101—114.
3. Уразова Л.Н. Эффективность и механизмы противоопухолевого действия вирусных вакцин при экспериментальном онкогенезе: дис. ... д-ра биол. наук. — СПб., 2003. — 196 с.
4. Видяева И.Г. Вирусные вакцины и их онколизаты в терапии экспериментальных опухолей: дис.. канд. мед. наук. — Томск, 2005. — 134 с.
5. Громова А.Ю. Противоопухолевые свойства вакцинного штамма вируса везикулярного энцефаломиелита и его онколизата: дис... канд. биол. наук. — СПб., 1999. — 114 с.
6. Бабушкина Н.А. Оценка управляющих дозовых воздействий противоопухолевой вакцинотерапии с помощью математического моделирования // Проблемы управления. — 2013. — № 5. — С. 60—65.
7. Бабушкина Н.А. Глумов В.М. Математическое моделирование механизмов противоопухолевого действия вирусных вакцин / Тр. XI междунар. науч. конф. «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» ФРЭМЭ'2014. — Владимир: ВГУ, 2014. — Кн. 1. — С. 153—158.
8. Лежнин Ю.Н., Кравченко Ю.Е., Фролова Е.И. и др. Онкотоксические белки в противораковой терапии: Механизмы действия // Молекулярная биология. — 2015. — Т. 49, № 2. — С. 264—278.
9. Hristov G., Krömer, M., Li J., et al. Throughitsnon structural protein NS1, parvovirus H-1 induces apoptosis via accumula-

- tion of reactive oxygenspecies // Journal of virology. — 2010. — Vol. 84, N. 12. — P. 5909—5922.
10. Rommelaere J., Geletneky K., Angelova A.L., et al. Oncolytic parvovirusesas cancer therapeutics // Cytokine&growthfactor-reviews. — 2010. — Vol. 21, N 2. — P. 185—195.
11. Cotmore S.F., Tattersall P. Parvoviral hostrangeand cell entry mechanisms // Advancesinvirusresearch. — 2007. — Vol. 70. — P. 183—232.
12. Moehler M.H., Zeidler M., Wilsberg V. et al. Parvovirus H-1-induced tumor cell death enhances human immune response in vitro via increased phagocytosis, maturation, and cross-presentation by dendritic cells // Human gene therapy. — 2005. — Vol. 16, N 8. — P. 996—1005.
13. Grekova S.P., Aprahamian M., Daeffler L., et al. Interferon γ improves the vaccination potential of oncolytic parvovirus H-1PV for the treatment of peritoneal carcinomatosis in pancreatic cancer // Cancer biology & therapy. — 2011. — Vol. 12, N 10. — P. 888—895.
14. Raykov Z., Grekova S., Galabov A.S., et al. Combined oncolytic and vaccination activities of parvovirus H-1 in a metastatic tumor model // Oncology reports. — 2007. — Vol. 17, N. 6. — P. 1493—1500.
15. Angelova A.L., Aprahamian M., Balboni G., et al. Oncolytic rat parvovirus H-1PV, a candidate for the treatment of human lymphoma: In vitro and in vivo studies // Molecular Therapy. — 2009. — Vol. 17, N. 7. — P. 1164—1172.
16. Бабушкина Н.А., Глумов В.М., Кузина Е.А. Применение компьютерных технологий при экспериментальном изучении эффективности противоопухолевых вирусных вакцин // Тр. XII междунар. науч. конф. «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» ФРЭМЭ'2016. — Владимир: ВГУ, 2016. — Кн. 1. — С. 116—121.
17. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. — М.: Наука, 1991. — 304 с.
18. Бабушкина Н.А., Кузина Е.А. Компьютерные технологии на основе математического моделирования в системной экспериментальной онкологии // Тр. восьмой междунар. конф. «Управление развитием крупномасштабных систем» MLS'D'2015 / Москва, ИПУ РАН. — М., 2015. — С. 272—284.
19. Babushkina N., Glumov V., Kuzina E. The results of the study of antitumoral viral vaccines based on mathematical model of vaccine therapy for experimental studies // Presentation report 1st Russian-German Conf. on MultiScale BioMathematics — Coherent Modeling of Human Body System, Biokybernetika-2016, МГУ им. М.В. Ломоносова, 7—9 ноября 2016.
20. Романюха А.А. Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. — 2011. — 293 с.
21. Болодурин И.П., Луговскова Ю.П. Оптимальное управление иммунологическими реакциями организма человека // Проблемы управления. — 2009. — № 5. — С. 44—52.
22. Русаков С.В., Чирков М.В. Математическая модель влияния иммунотерапии на динамику иммунного ответа // Проблемы управления. — 2012. — № 6. — С. 45—50.
23. Русаков С.В., Чирков М.В. Идентификация параметров и управление в математических моделях иммунного ответа // Российский журнал биомеханики. — 2014. — Т. 18, № 2. — С. 259—269.
24. Skipper H.F. Kinetics of mammary tumor cell-growth and implications for therapy // Cancer. — 1971. — Vol. 28, N 6. — P. 1479—1499.

Статья представлена к публикации членом редколлегии А.И. Михальским.

Бабушкина Нина Александровна — канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, ✉ babushkina_na@mail.ru,

Глумов Виктор Михайлович — д-р техн. наук, вед. науч. сотрудник, ✉ vglum@ipu.ru,

Кузина Екатерина Алексеевна — аспирант, инженер-программист, ✉ kate_k93@mail.ru,

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, г. Москва.