

УДК: 616-006: 519.7

## **Оценка эффективных стратегий применения противоопухолевой вакцинотерапии на основе математического моделирования**

**Бабушкина Н.А.<sup>\*</sup>, Кузина Е.А.<sup>†</sup>, Лоос А.А.<sup>‡</sup>, Беляева Е.В.<sup>§</sup>**

*Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, Москва, Россия*

**Аннотация.** В работе представлено математическое описание двухэтапной гибели опухолевых клеток, которое происходит в результате иммунного ответа организма на введение вирусной вакцины. Математическое описание представлено системой нелинейных уравнений, реализованных в виде программного комплекса в системе MatLab-Simulink. В результате проведённого вычислительного эксперимента определены две стратегии эффективного применения противоопухолевой вирусной вакцины. Одна позволяет достичь полного уничтожения опухолевых клеток после однократного введения вакцины. Другая стратегия позволяет стабилизировать размер опухоли путём повторных введений вакцины. Расчёт соответствующих доз проводился на основании математической модели вакцинотерапии по количеству погибающих опухолевых клеток на каждом из двух этапов иммунного ответа организма. Прогноз динамики роста опухоли в зависимости от стратегии применения вирусных вакцин проводился на основании математической модели противоопухолевой терапии с разрывными траекториями. В результате проведённых вычислительных экспериментов определены размеры опухоли в момент начала лечения и дозы, при однократном введении которых возможно полное уничтожение опухолевых клеток. Определены дозы и длительности интервалов между последовательными введениями вирусных вакцин для стратегии стабилизации размера опухоли, который зафиксирован в момент начала лечения. Предложенный подход к изучению эффективности метода вакцинотерапии может быть использован для различных видов экспериментальных опухолей и типов противоопухолевых вакцин.

**Ключевые слова:** математическая модель, экспериментальная онкология, опухолевые клетки, кинетические кривые роста опухоли, вакцинотерапия, вирус, иммунный ответ, антитела.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Проблема моделирования механизма противоопухолевого действия вирусных вакцин связана с развитием исследований по иммунотерапии опухолей, которые активно изучаются в настоящее время. Начиная с середины XX века, усилия ученых были направлены на поиск вирусов, которые были бы не опасными для человека, но обладали способностью распознавать злокачественные клетки и уничтожать их [1–4].

Противоопухолевое действие таких вирусов заключается в том, что однократное их

---

<sup>\*</sup>babushkina\_na@mail.ru

<sup>†</sup>kate\_k93@mail.ru

<sup>‡</sup>art23.a@yandex.ru

<sup>§</sup>katya\_96969696@mail.ru

введение вызывает двухэтапную гибель опухолевых клеток на последовательно протекающих периодах времени.

Первый этап связан с действием самого вируса. Осаждаясь на поверхности опухолевой клетки, вирус проникает внутрь, размножается и приводит клетку к гибели. При этом иммунная система реагирует на вторжение вируса и уничтожает его вместе с опухолевой клеткой.

Второй этап гибели происходит позднее и связан с реакцией иммунной системы на популяцию инфицированных опухолевых клеток. Осаждаясь на опухолевые клетки, вирус оставляет на поверхности мембран специфические белковые образования. Таким образом появляется популяция инфицированных опухолевых клеток, которые воспринимаются иммунной системой как чужеродные. В ответ иммунная система образует антитела, которые уничтожают инфицированные опухолевые клетки растущей в организме опухоли [1–12]. Таким образом, при вакцинотерапии вирус выступает в роли специфического маркера опухолевых клеток, позволяя преодолевать невосприимчивость иммунной системы организма к своим собственным опухолевым клеткам.

В настоящее время разработаны различные виды вакцин, принцип действия которых аналогичен противоопухолевым вирусным вакцинам. Эти вакцины также решают задачу преодолеть невосприимчивость иммунной системы к собственным опухолевым клеткам. Функцию вируса в них выполняют дендритные иммунные клетки (ДК) [13–15]. Роль дендритных клеток заключается в считывании информации о специфичности рецепторов на поверхности опухолевых клеток, растущих в организме. Активированные дендритные клетки, которые являются носителями информации о специфичности рецепторов опухолевых клеток, мигрируют в лимфатические органы и передают информацию Т-лимфоцитам. Активированные Т-лимфоциты, проходя этап созревания превращаются в Т-лимфоциты-киллеры и участвуют в борьбе с опухолевыми клетками, вызывая их гибель [13–16].

Преимуществом метода иммунотерапии является отсутствие токсических эффектов, связанных с поражением здоровых тканей организма, возникающих при химиотерапии и лучевой терапии. Это исключает необходимость дополнительного лечения для ликвидации токсических поражений, что делает этот метод иммунотерапии более безопасным и экономически более эффективным по сравнению с другими подходами к лечению онкологических заболеваний.

Отсутствие явно выраженной токсичности позволяет значительно расширить диапазон применяемых доз. Это влечет за собой увеличение объема экспериментальных исследований и значительное удорожание исследовательских работ. Проведение компьютерных вычислительных экспериментов на основе математической модели вакцинотерапии позволяет выявить управляющие дозовые воздействия, оценить зависимость эффективности иммунного ответа от дозы вакцины, описать динамику развития опухолевого процесса при различных стратегиях введения вакцины. На основе данных, полученных в результате вычислительных экспериментах на модели, можно определять оптимальные стратегии применения вирусных вакцин для достижения полной регрессии опухоли.

## 1. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Разработанная математическая модель противоопухолевой вакцинотерапии описывает процесс двухэтапной гибели опухолевых клеток в результате иммунного ответа организма на введение вирусной вакцины [17–22].

Математическая модель вакцинотерапии построена на основании математической модели инфекционного заболевания, разработанной под руководством академика Г.И. Марчука, которая является базовой моделью для описания развития иммунного

ответа организма на вторжение вируса [22–24]. Было показано, что противоопухолевая вакцина с вирусом ВЭЛ (вирус энцефаломиелита лошадей) [2–4] не является патогенной для организма. Следовательно, она не может вызвать инфекционного заболевания здоровых органов и действует только на опухолевые клетки.

В связи с этим, в модели инфекционного заболевания Г.И. Марчука, уравнение, описывающее динамику доли пораженного органа, было заменено на дифференциальное уравнение, которое описывает динамику двухэтапной гибели опухолевых клеток после введения вирусной вакцины с вирусом ВЭЛ [17–21].

Таким образом, математическая модель инфекционного заболевания Г.И. Марчука работает совместно с моделью вакцинотерапии.

В работе были поставлены следующие задачи:

1. Моделирование механизма двухэтапной гибели опухолевых клеток при введении вирусной вакцины.
2. Моделирование динамики иммунного ответа организма на введение вирусной вакцины для оценки эффективности различных доз.
3. Поиск эффективных стратегий многократного введения вирусных вакцин путём вычислительных экспериментов на модели вакцинотерапии.

Для решения этих задач был разработан программный комплекс в системе MatLab – Simulink и проведён вычислительный эксперимент, который позволил исследовать эффективность различных стратегий введения вирусных вакцин в зависимости от дозы и размера опухоли в момент её введения.

## 2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВАКЦИНОТЕРАПИИ ВИРУСОМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА ЛОШАДЕЙ

Математическая модель вакцинотерапии описывает механизм гибели опухолевых клеток под действием двух факторов – самого вируса и антител против инфицированных опухолевых клеток, на основании экспериментальных данных роста опухоли Эрлиха у экспериментальных животных после однократного введения вакцины с вирусом ВЭЛ [2–4].

Эксперименты проводились на 2-х месячных самках мышей линии BALB/c, C57B1/6 и DBA/2 массой 20–22 г разведения питомника лаборатории ЭБМ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН. Всего в экспериментах было использовано 690 животных» [2].

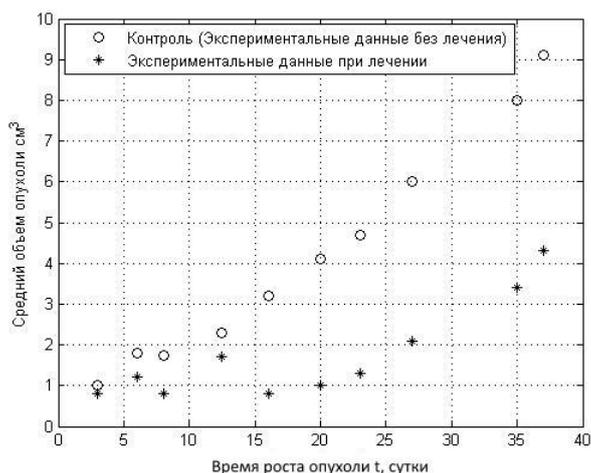
В качестве моделей экспериментального опухолевого роста использовали штаммы перевиваемых солидных опухолей, полученные из банка опухолевых штаммов ВОИЦ (Москва) [2]. Доза прививки опухолей составляла  $1-2 \cdot 10^6$  клеток/животное подкожно или внутримышечно. Клетки аденокарциномы Эрлиха (асцитный вариант) и эритромиелоз К-562 использовали для постановки цитологического теста и количественной оценки апоптоза, индуцируемого вирусами. Вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей: аттенуированный штамм 2621 [2].

Динамика роста опухолевых клеток без введения вакцины (рис. 1) описывается дифференциальным уравнением:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \lambda(t) \cdot N(t) \text{ при } N(t_0) = N_0, \quad (1)$$

где  $N_0$  – начальная численность популяции опухолевых клеток,  $\lambda(t)$  – темп размножения опухолевых клеток.

Значения параметров роста опухоли определялись по экспериментальным данным методом регрессионного анализа (таблица 1). Значения параметров роста опухоли для контрольной кривой сохраняли свои значения при описании роста опухоли после введения вирусной вакцины (таблица 1).



**Рис. 1.** Экспериментальные данные роста аденокарциномы Эрлиха без лечения и после однократного введения вакцины [2].

Экспериментальные данные роста опухоли после введения вакцины (рис. 1) имеют два этапа снижения численности опухолевых клеток, которые соответствуют двум этапам их гибели.

В результате взаимодействия вируса с опухолевыми клетками в измеряемом объёме опухоли образуются три популяции опухолевых клеток (рис. 2).



**Рис. 2.** Схема взаимодействия вируса с опухолевыми клетками.

Популяция опухолевых клеток носителей вируса, это часть опухолевых клеток, на которых абсорбируется вирус. Проникая внутрь клетки и размножаясь там, вирус приводит опухолевую клетку к гибели.

Популяция инфицированных вирусом опухолевых клеток – это часть опухолевых

клеток, на клеточной мембране которых образуются специфические белковые образования, по которым иммунная система начинает воспринимать эти опухолевые клетки как чужеродные в организме.

Популяция растущих опухолевых клеток – это часть опухолевых клеток, оставшихся в живых, не инфицированных вирусом и способных к размножению и возобновлению роста опухоли.

Математическая модель вакцинотерапии, описывающая динамику двухэтапной гибели опухолевых клеток представлена в виде системы дифференциальных уравнений (1–10) [19–21].

Динамика роста опухоли до введения вакцины описывается дифференциальным уравнением вида:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \lambda(t)N(t), \quad t \in [0, t_v], \text{ при } N_0 = N(t_0), \quad (2)$$

где  $N(t)$  – популяция опухолевых клеток до введения вакцины,

$t_v = \tau_1 + Z_{CV}$  – момент начала иммунной реакции против вирусов.

$\tau_1$  – момент введения вакцины,

$Z_{CV}$  – время запаздывания иммунной реакции против вируса.

Динамика роста и гибели инфицированных опухолевых клеток после введения вируса описывается дифференциальным уравнением вида:

$$\frac{dN_v(t)}{dt} = [\lambda(t) - K_v V(t) - K_{AV} A_v(t)] \cdot N_v(t), \quad t \in (t_v, t_N], \text{ при } N_{v0} = N(t_v), \quad (3)$$

где  $N_v(t)$  – популяция инфицированных опухолевых клеток после введения вакцины,

$V(t)$  – численность вирусов,

$A_v(t)$  – численность антител против вируса,

$K_v$  – коэффициент темпа размножения вируса в опухолевой клетке,

$K_{AV}$  – коэффициент темпа гибели вирусов в результате взаимодействия с антителами  $A_v(t)$ .

Динамика роста и гибели инфицированных опухолевых клеток под действием антител на втором этапе описывается дифференциальным уравнением вида:

$$\frac{dN_v(t)}{dt} = [\lambda(t) - K_{AN} A_N(t)] \cdot N_v(t), \quad t \in [t_N, t_L], \text{ при } N_{v0} = N(t_N), \quad (4)$$

где  $t_N = \tau_1 + Z_{CN}$  – момент начала иммунной реакции против инфицированных опухолевых клеток,

$Z_{CN}$  – время запаздывания иммунной реакции против инфицированных опухолевых клеток,

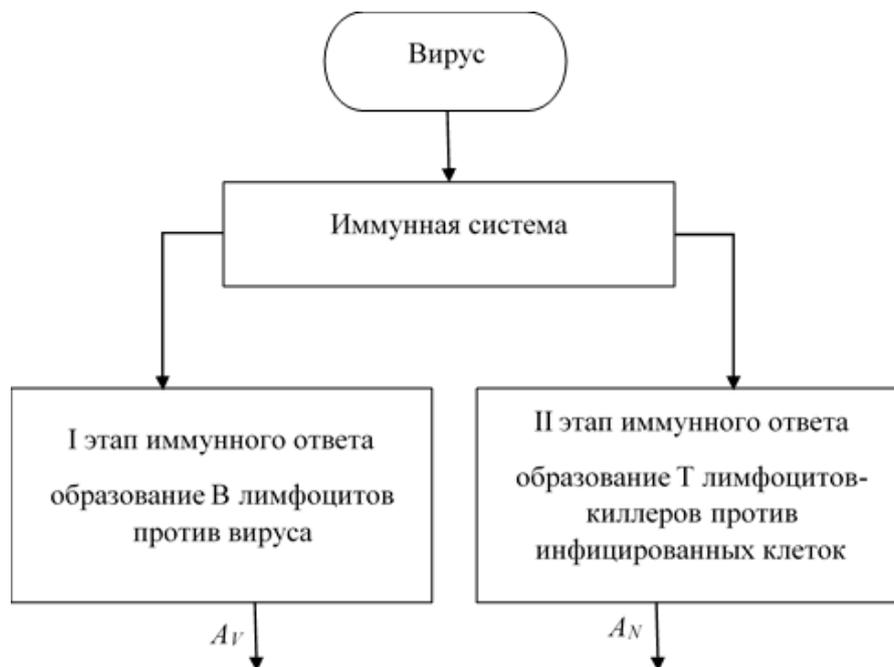
$A_N(t)$  – численность антител против инфицированных опухолевых клеток,

$K_{AN}$  – размерный коэффициент.

Гибель опухолевых клеток на каждом из двух этапов происходит в результате развития иммунного ответа организма на введение вирусной вакцины (рис. 3).

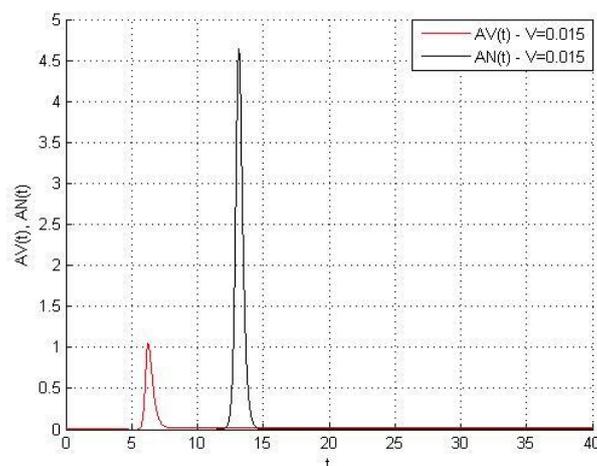
Первый этап связан с образованием антител против вируса  $A_v(t - t_v)$  (гуморальный иммунный ответ – образование В-лимфоцитов),

Второй этап связан с образованием антител против инфицированных опухолевых клеток  $A_N(t - t_N)$  (клеточный иммунный ответ – образование Т-лимфоцитов киллеров).



**Рис. 3.** Схема двух этапов иммунного ответа организма на вторжение вируса  $V(t)$  и на инфицированные опухолевые клетки  $N_V(t)$ .

Графики динамики образования антител  $A_V(t)$  против вируса и против инфицированных опухолевых клеток  $A_N(t)$  приведены на рисунке 4.



**Рис. 4.** График динамики численности антител против вируса  $A_V(t)$  (первый этап иммунного ответа) и против зараженных опухолевых клеток  $A_N(t)$  (второй этап иммунного ответа) для экспериментальной дозы  $V_0 = 0.015$  на  $\tau_1 = 1$  сутки.

Механизм их образования вычисляется на основании модели инфекционного заболевания Г.И. Марчука, параметры которой адаптированы для экспериментальных кривых роста опухоли после введения вирусных вакцин.

Динамика численности вирусов согласно математической модели инфекционного заболевания [22, 24] описывается уравнением вида:

$$\frac{dV(t)}{dt} = \alpha_V V(t) - \beta_V A_V(t) V(t), \quad (5)$$

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

Начальное условие для решения уравнения (4) принято в качестве управляющего параметра, характеризующего вводимую дозу вирусной вакцины  $V_0 = V(\tau_1)$ .

Первый этап иммунного ответа организма на введение вируса определяется численностью антител  $A_V(t)$ , которая вычисляется из следующих уравнений:

$$\frac{dA_V(t)}{dt} = \alpha_A C_V(t - t_V) - \beta_{AV} A_V(t) V(t) - \beta_V A_V(t), \quad (6)$$

где  $\alpha_A$  – темп образования антител из одной плазматической клетки,  $\beta_{AV}$  – темп убыли антител за счет взаимодействия с вирусами  $A_V(t)$ ,  $\beta_V$  – темп уменьшения количества антител за счет естественного разрушения,  $t_V = \tau_1 + Z_{CV}$  – момент начала иммунной реакции против вирусов.

В связи с тем, что время размножения вируса в экспериментальной опухоли не фиксировалось в имеющихся экспериментальных данных [1–4], при построении модели было принято допущение о том, что период размножения вируса внутри опухолевой клетки, приводящее её к гибели, с достаточной точностью можно считать равным времени запаздывания иммунного ответа против вируса  $Z_{CV}$ . Тогда в уравнениях (6) и (7) момент введения вируса учитывался в виде параметра  $t_V = \tau_1 + Z_{CV}$ , который фиксирует момент начала иммунной реакции против вирусов.

Численность образования плазматических клеток  $C_V(t)$  определяется из уравнения:

$$\frac{dC_V(t)}{dt} = \alpha_C V(t - t_V) A_V(t - t_V) - \beta_{CV} [C_V(t) - C_{VN}], \text{ при } C_V(t_V) = C_{VN}, \quad (7)$$

где  $\alpha_C$  – темп образования плазматических клеток,  $\beta_{CV}$  – размерный коэффициент,  $Z_{CV}$  – время запаздывания иммунной реакции на образование клона плазматических клеток. Второе слагаемое этого уравнения отражает поддержание исходной численности плазматических клеток в норме  $C_{VN}$ .

Второй этап иммунного ответа организма на образовавшиеся инфицированные опухолевые клетки определялся численностью антител  $A_N(t)$ , которая вычислялась из следующих уравнений:

$$\frac{dA_N(t)}{dt} = \alpha_{AN} C_N(t - t_N) - \beta_{AN} A_N(t) N_V(t) - \beta_{NN} A_N(t), \quad (8)$$

где  $\alpha_{AN}$  – темп образования антител из одной плазматической клетки,  $\beta_{AN}$  – темп убыли антител  $A_N(t)$  за счет взаимодействия с инфицированными опухолевыми клетками  $N_V(t)$ ,  $\beta_{NN}$  – темп уменьшения количества антител за счет естественного разрушения.

Численность образования плазматических клеток  $C_N(t)$  определяется из уравнения:

$$\frac{dC_N(t)}{dt} = \alpha_{CN} N_V(t - t_N) A_N(t - t_N) - \beta_{CN} [C_N(t) - C_{NN}], \text{ при } C_N(t_N) = C_{NN}, \quad (9)$$

где  $\alpha_{CN}$  – темп образования плазматических клеток,  $\beta_{CN}$  – размерный коэффициент,  $Z_{CN}$  – время запаздывания иммунной реакции для образования клона плазматических

клеток против инфицированных опухолевых клеток,  $C_{NN}$  – исходная численность плазматических клеток в норме.

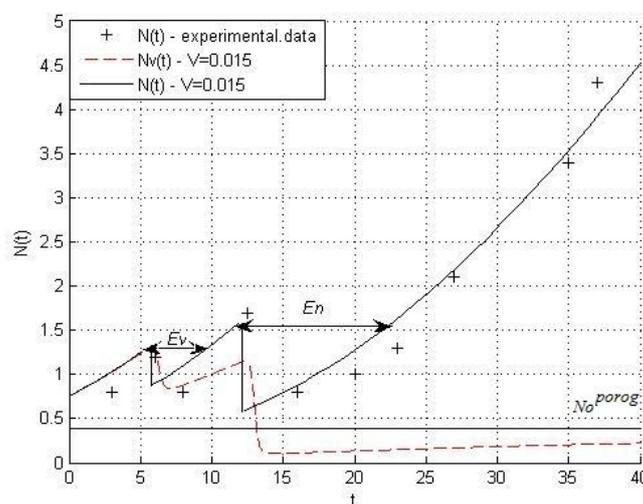
Для адекватного описания эффективности действия вирусных вакцин необходимо учитывать, что одним из факторов высокой избирательности вирусов по отношению к опухолевым клеткам является высокая скорость их деления по сравнению с нормальными тканями организма [6–12]. В измеряемом объёме опухоли присутствуют фракции быстро и медленно делящихся опухолевых клеток, что подробно описано в математической модели роста опухоли в работе Skipper [25]. По мере увеличения размера опухоли доля фракции быстро делящихся опухолевых клеток уменьшается, а доля фракции медленно делящихся клеток и временно неделящихся клеток, напротив, увеличивается.

Для описания снижения избирательности действия противоопухолевых вирусов в опухолях больших размеров в модель введена функция  $P(t_N)$ , которая описывает динамику снижения доли быстро пролиферирующей фракции клеток по мере увеличения размеров опухоли [20]:

$$P(t) = 1 - \left[ \frac{1}{\pi K_p} \arctg\left(\frac{2\alpha_p \beta_p \cdot t}{1 - \beta_p^2 \cdot t^2}\right) \right], \quad (10)$$

где  $\alpha_p$  и  $K_p$  – постоянные параметры,  $t$  – текущее время роста популяции опухолевых клеток,  $\beta_p = 1/t^*$ , где  $t^*$  – момент времени, при котором численность фракции быстро и медленно пролиферирующих клеток равны.

Тогда число инфицированных клеток в измеряемом объёме опухоли вычисляется как  $N_V(t_N) = N(t_N)P(t_N)$ , где  $t_N = \tau_1 + Z_{CN}$  – момент начала иммунной реакции против инфицированных опухолевых клеток.



**Рис. 5.** Расчётная кривая динамики инфицированных клеток  $N_V(t)$  (пунктир) и кинетическая траектория роста опухоли  $N(t)$  после введения дозы  $V_0 = 0.015$  на  $\tau_1 = 1$  сутки,  $\varepsilon_V$  и  $\varepsilon_N$  – длительности задержки роста опухоли после каждого этапа гибели опухолевых клеток.

Вопрос о корректности построенной математической модели: существование, единственность и неотрицательность решений в данной работе не рассматривался. Это утверждение может быть доказано с помощью известных методов, которые изложены в работе Н.В. Перцева [23]. Структура уравнений модели такова, что все перечисленные свойства решений при неотрицательных начальных условиях выполняются [23,

стр. 156–157]. Описанный в указанной статье подход может быть применён и к данной модели.

В соответствии с уравнениями модели вакцинотерапии (1)–(9) расчетные кривые динамики гибели инфицированных опухолевых клеток  $N_V(t)$  приведены на рисунке 5 (пунктирная кривая) [19–21].

На рисунке 5 приведены две расчётные кривые. Пунктирная кривая описывает динамику роста и гибели инфицированных опухолевых клеток в соответствии с моделью вакцинотерапии (1)–(10). Сплошной линией представлена расчётная траектория роста выживших опухолевых клеток, которая описывает динамику роста экспериментальной опухоли после введения вирусной вакцины. Экспериментальная траектория роста опухоли описывается математической моделью противоопухолевой терапии с разрывными траекториями [21].

### 3. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ С РАЗРЫВНЫМИ ТРАЕКТОРИЯМИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДИНАМИКИ РОСТА ОПУХОЛИ

При построении математической модели противоопухолевой терапии с разрывными траекториями было принято несколько допущений для описания гибели и последующего роста опухолевых клеток [21].

1. Популяция опухолевых клеток считалась однородной, в которой все клетки делятся с одинаковой скоростью, и удельная плотность клеточной популяции является постоянной в течение всего периода роста опухоли.

2. Гибель опухолевых клеток происходит мгновенно, вызывая скачкообразное уменьшение размера опухоли в момент начала иммунного ответа на каждом этапе гибели клеток.

3. Опухолевые клетки, выжившие после введения вакцины, продолжают делиться с той же скоростью, что и до введения вакцины. Кинетическая траектория их роста описывается той же функцией, которая описывает рост опухоли без введения вакцины (контроль). Траектория роста опухоли после гибели опухолевых клеток сдвигается во времени на длительность задержки роста опухоли  $\varepsilon(V_0)$ .

4. Длительность задержки роста опухоли  $\varepsilon(V_0)$  характеризует интервал времени от момента начала иммунного ответа  $t_V$  и  $t_N$ , при котором начинается гибель клеток до момента достижения опухолью того же размера, который был в момент начала их гибели.

Математическая модель противоопухолевой терапии с разрывными траекториями [17–21] используется для построения кинетических кривых роста опухоли после гибели опухолевых клеток при введении вирусной вакцины (рис. 5 –  $N(t)$ ). Дифференциальное уравнение, описывающее двухэтапную гибель опухолевых клеток, имеет вид:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \lambda(t)N(t)\theta(t_V - t) - S_V(t_V)N(t_V)\delta(t - t_V) + \lambda(t - t_V)N(t - \varepsilon_V)\theta(t_N - t) - S_N(t_N)N(t_N)\delta(t - t_N) + \lambda(t - t_N)N(t - \varepsilon_N), \quad (11)$$

где  $N(t)$  – численность опухолевых клеток в измеряемом объёме опухоли в эксперименте в момент времени  $t$ ,

$\delta(t - t_V)$  и  $\delta(t - t_N)$  – импульсная функция Дирака, описывающая мгновенную гибель опухолевых клеток на каждом из двух этапов стимуляции иммунной системы,

$S_V(t_V)$  и  $S_N(t_N)$  – относительное уменьшение размера опухоли в момент их гибели на каждом из двух этапов,

$\varepsilon_V(V_0, t_V)$  и  $\varepsilon_N(V_0, t_N)$  – задержка роста опухоли после гибели клеток на каждом из двух этапов иммунного ответа.

Число погибающих опухолевых клеток вычисляется как разность между максимальной и минимальной численностью инфицированных клеток после каждого этапа гибели:

$$\Delta N_V(t_V) = N_V(t_1^V) - N_V(t_2^V) \quad (12)$$

$$\Delta N_V(t_N) = N_V(t_1^N) - N_V(t_2^N), \quad (13)$$

где  $t_1^V, t_1^N$  и  $t_2^V, t_2^N$  – моменты начала и окончания иммунной реакции против вируса и против инфицированных опухолевых клеток соответственно.

Относительное уменьшение размера опухоли в моменты их гибели на каждом из двух этапов определяется из следующих уравнений:

$$S_V(t_V) = \frac{\Delta N_V(t_V)}{N(t_V)} \quad (14)$$

$$S_N(t_N) = \frac{\Delta N_V(t_N)}{N(t_N)}, \quad (15)$$

где  $N(t_V)$  и  $N(t_N)$  – численность опухолевых клеток в измеряемом объеме опухоли в эксперименте в моменты  $t_V$  и  $t_N$ .

Значения длительности задержки роста опухоли  $\varepsilon_V(V_0, t_V)$  и  $\varepsilon_N(V_0, t_N)$  определялись из условия равенства размеров опухоли в момент начала иммунного ответа и через интервал времени, соответствующий задержке роста опухоли согласно уравнениям:

$$N(t_V) = N(t_V + \varepsilon_V(V_0, t_V)), \quad (16)$$

$$N(t_N) = N(t_N + \varepsilon_N(V_0, t_N)). \quad (17)$$

Таким образом, траектории роста опухоли до и после каждого этапа гибели опухолевых клеток описываются уравнениями Гомпертца со сдвигом во времени на длительность задержки роста опухоли (рис. 5):

$$N(t - t_V) = RN_0^V \exp(\alpha_N(1 - \exp(-\beta_N(t - \varepsilon_V(V_0))))), \quad (18)$$

$$N(t - t_N) = RN_0^N \exp(\alpha_N(1 - \exp(-\beta_N(t - \varepsilon_N(V_0))))), \quad (19)$$

где  $RN_0^V$  и  $RN_0^N$  – количество выживших опухолевых клеток после первого и второго этапов гибели.

Их значения определяются из следующих уравнений:

$$RN_0^V = N(t_V) - \Delta N_V(t_V), \text{ и } RN_0^N = N(t_N) - \Delta N_V(t_N)$$

Значения параметров модели вакцинотерапии и модели противоопухолевой терапии с разрывными траекториями приведены в таблице 1.

Таблица 1. Значения параметров моделей

Уравнение	Параметр	Описание
$\frac{dN(t)}{dt} - (9)$	$\alpha_N = 3.3613,$	Параметры функции Гомперца, аппроксимирующей экспериментальные кривые роста популяции опухолевых клеток без введения вакцины (контроль)
	$\beta_N = 0.0332$	
	$N_\infty = 23$	
	$N_0 = 0.75$	
$\frac{dN_V(t)}{dt} - (1)$	$\tau_1 = 1$	Момент первого введения вирусной вакцины
	$Z_{CV} = 4.5$	Время запаздывания иммунного ответа против вируса
	$Z_{CN} = 10.5$	Время запаздывания иммунного ответа против инфицированных опухолевых клеток
	$t_V = \tau_1 + Z_{CV}$	Момент начала иммунного ответа против вируса
	$t_N = \tau_1 + Z_{CN}$	Момент начала иммунного ответа против инфицированных опухолевых клеток
$\frac{dV(t)}{dt} - (3)$	$\alpha_V = 0.1$	Темп размножения вирусов
	$\beta_V = 15$	Темп гибели вирусов при их взаимодействии с антителами
	$V_0 = 0.015$	Начальное условие уравнения (2), которое отражает дозу вирусной вакцины
$\frac{dA_V(t)}{dt} - (4)$	$\alpha_A = 100$	Темп образования антител из одной плазматической клетки
	$\beta_{AV} = 70$	Темп убыли антител за счет взаимодействия с вирусами
	$\beta_V = 5$	Темп уменьшения количества антител за счет естественного разрушения
	$A_V^{\max} = 1.05$	Максимальное расчетное количество антител
$\frac{dC_V(t)}{dt} - (5)$	$\alpha_C = 100$	Темп образования плазматических клеток
	$\beta_{CV} = 4.5$	Размерный коэффициент
	$C_{VN} = 0.001$	Исходная численность плазматических клеток
$\frac{dA_N(t)}{dt} - (6)$	$\alpha_{AN} = 30$	Темп образования антител из одной плазматической клетки
	$\beta_{AN} = 6.2$	Темп, убыли антител за счет взаимодействия с опухолевыми клетками
	$\beta_{NN} = 6.3$	Темп уменьшения количества антител за счет естественного разрушения
	$A_N^{\max} = 4.64$	Максимальное расчетное количество антител
$\frac{dC_N(t)}{dt} - (7)$	$\alpha_{CN} = 76.677$	Темп образования плазматических клеток
	$\beta_{CN} = 38$	Размерный коэффициент
	$C_{NN} = 0.0001$	Исходная численность плазматических клеток
$\frac{dN_V(t)}{dt} - (1)$	$K_V = 0.25$ $K_{AV} = 0.8$ $K_{AN} = 0.8$	Постоянные коэффициенты уравнения динамики численности клеток после однократного введения вакцины

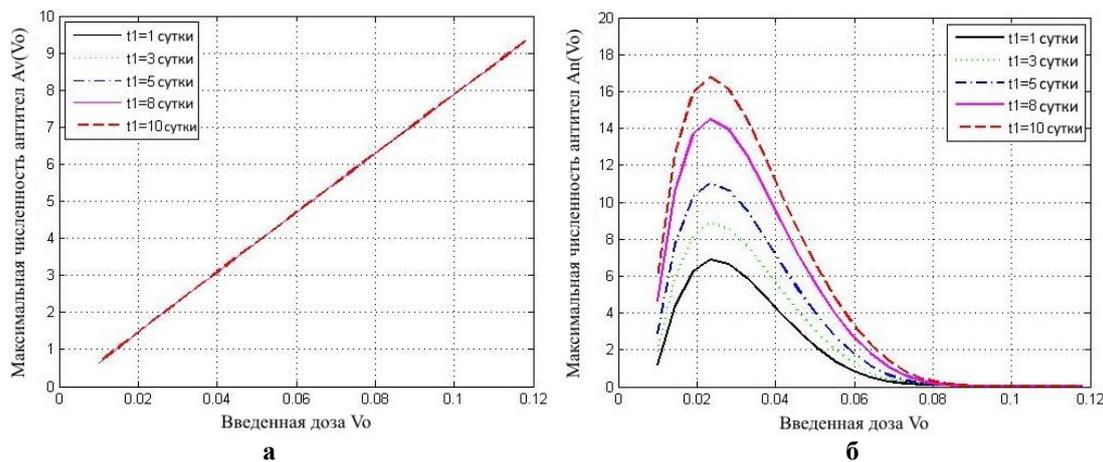
Уравнение	Параметр	Описание
$P(t) - (8)$	$\alpha_p = 0.3$	Параметры функции $P(t)$ , описывающей динамику снижения доли быстро пролиферирующих клеток по мере увеличения размера опухоли Момент времени, при котором численность фракций быстро и медленно пролиферирующих клеток равны
	$K_p = 0.95$	
	$\beta_p = 1/t^*$	
	$t^* = 35$ суток	
	$\varepsilon_v = 4.5$ суток	Задержка роста опухолевых клеток в результате их гибели под действием вируса
	$\frac{dN(t)}{dt} - (9)$	Задержка роста опухолевых клеток в результате их гибели под действием антител против инфицированных опухолевых клеток
	$t_1^V = 5.82$ $t_1^N = 12.32$	Моменты достижения максимальной численности инфицированных опухолевых клеток к началу иммунной реакции
	$t_2^V = 7.13$ $t_2^N = 14.29$	Моменты достижения минимальной численности инфицированных опухолевых клеток к окончанию иммунной реакции
	$N_V^V(t_1^V) = 1.31,$ $N_V^N(t_1^N) = 1.15$	Максимальные значения численности инфицированных опухолевых клеток перед началом иммунной реакции на каждом из двух этапов их гибели
	$N_V^V(t_2^V) = 0.84,$ $N_V^N(t_2^N) = 0.1$	Минимальные значения численности инфицированных опухолевых клеток по окончании иммунной реакции на каждом из двух этапов их гибели
	$\Delta N_V^V(t_1^V) = 0.47,$ $\Delta N_V^N(t_1^N) = 1.04$	Численность погибших инфицированных клеток на первом и втором этапах стимуляции иммунной системы

#### 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ВВЕДЕНИЕ ВАКЦИНЫ

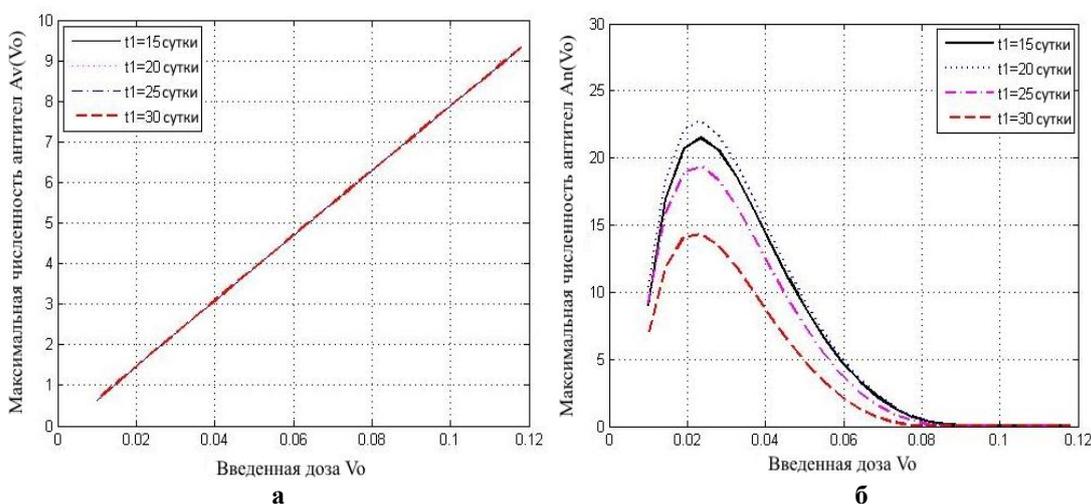
Вычислительный эксперимент проводился в системе MatLab-Simulink, где был реализован комплекс программ, описывающих механизм гибели и процесс роста опухоли после введения вирусной вакцины. На основании разработанного комплекса программ была проведена оценка эффективности иммунного ответа при введении вирусных вакцин в диапазоне доз  $V_0 = 0.01$  до  $V_0 = 0.1$  и моментов их введения на интервале от 1 до  $t^* = 35$  суток [20].

Эффективность метода оценивалась после каждого из двух этапов иммунного ответа по количеству погибающих опухолевых клеток  $\Delta N_V(V_0, t_V)$  и  $\Delta N_V(V_0, t_N)$ .

В результате вычислительного эксперимента были получены расчётные графики изменения числа антител на первом и втором этапе иммунного ответа (рис. 6,а,б и 7,а,б) [20].



**Рис. 6.** Расчётные графики образования антител в зависимости от дозы  $V_0$  при введении вакцины на  $\tau_1 = 1, 3, 5, 8, 10$  сутки; **а**– образование антител против вируса  $A_V(V_0)$  (первый этап иммунного ответа) при введении вакцины; **б** – образование антител против инфицированных опухолевых клеток  $A_N(V_0, \tau_1)$  (второй этап иммунного ответа) .



**Рис. 7.** Расчётные графики образования антител в зависимости от дозы  $V_0$  при введении вакцины на  $\tau_1 = 15, 20, 25, 30$  сутки; **а**– образование антител против вируса  $A_V(V_0)$  (первый этап иммунного ответа) при введении вакцины; **б** – образование антител против инфицированных опухолевых клеток  $A_N(V_0, \tau_1)$  (второй этап иммунного ответа) .

Эти графики отражают два принципиально разных типа зависимости от дозы вирусной вакцины количества образуемых антител. Динамика образования антител против вируса  $A_V(t)$  имеет линейный характер, возрастает пропорционально введённой дозе вируса и не зависит от размера опухоли в момент введения вакцины (рис. 6,а и 7,а).

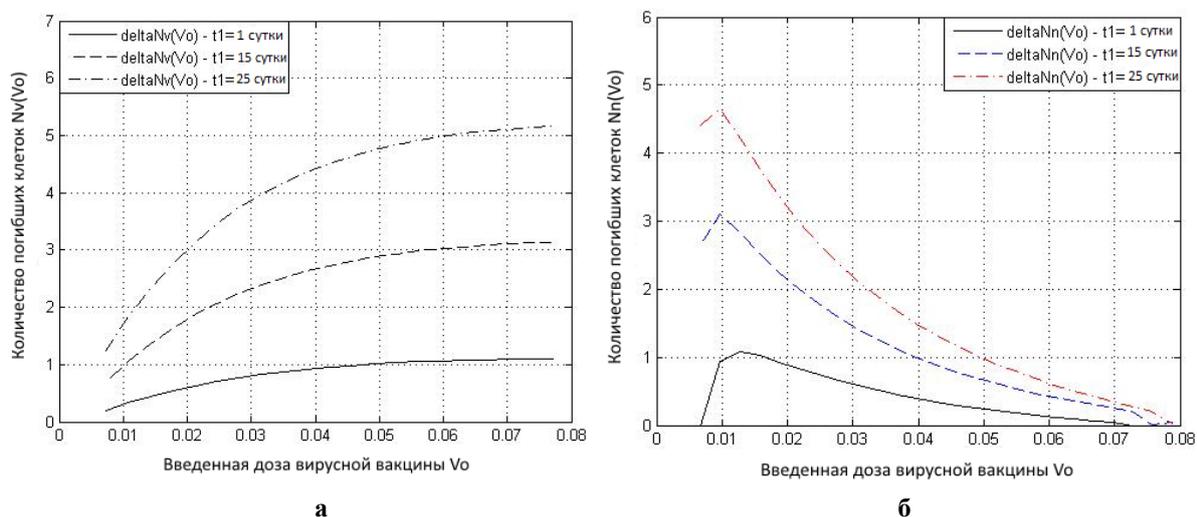
Динамика образования антител против инфицированных опухолевых клеток  $A_N(t)$  имеет нелинейный характер в зависимости от дозы, а также зависит от размера опухоли в момент введения вакцины (рис. 6,б и 7,б). Полученная нелинейная зависимость позволяет определить максимально эффективную дозу вируса  $V_0^{\max} = 0.024$ , при введении которой образуется максимальное количество антител против инфицированных опухолевых клеток. При введении небольших доз  $V_0 < V_0^{\max}$  гибель опухолевых клеток от вируса незначительна, однако происходит образование большого числа инфицированных опухолевых клеток, которые способны вызывать

иммунный ответ и образование специфичных им антител  $A_N(V_0, t)$ . При увеличении дозы  $V_0 > V_0^{\max}$  растет число гибнущих клеток на первом этапе иммунного ответа. Это приводит к уменьшению числа инфицированных клеток. В результате снижается количество образуемых антител  $A_N(V_0, t)$  на втором этапе иммунного ответа.

При введении значительных доз вируса (до  $V_0 = 0.1$ ) происходит гибель популяции опухолевых клеток уже на первом этапе. Это приводит к быстрому и эффективному уничтожению опухоли, но при этом отсутствует второй этап иммунного ответа и не происходит образование антител против инфицированных опухолевых клеток.

Как показывают результаты вычислительного эксперимента, образование антител против инфицированных опухолевых клеток  $A_N(V_0, t)$  зависит не только от дозы, но и от момента введения  $\tau_1$  вирусной вакцины, а значит от размера опухоли в момент введения. Динамика снижения доли быстро пролиферирующей фракции опухолевых клеток по мере увеличения размера опухоли, описывается функцией  $P(t)$  (10) [20].

На основании зависимостей  $A_V(t)$  и  $A_N(V_0, t)$  производилось вычисление количества погибающих опухолевых клеток на каждом из двух этапов иммунного ответа согласно уравнениям (12) и (13) (рис. 8,а и 9,б).



**Рис. 8.** Расчётные графики числа погибающих инфицированных клеток в зависимости от дозы при введении вакцины на  $\tau_1 = 1, 15, 25$  сутки: **а** –  $\Delta N_V^V(V_0)$  (первый этап иммунного ответа); **б** –  $\Delta N_V^N(V_0)$  (второй этап иммунного ответа).

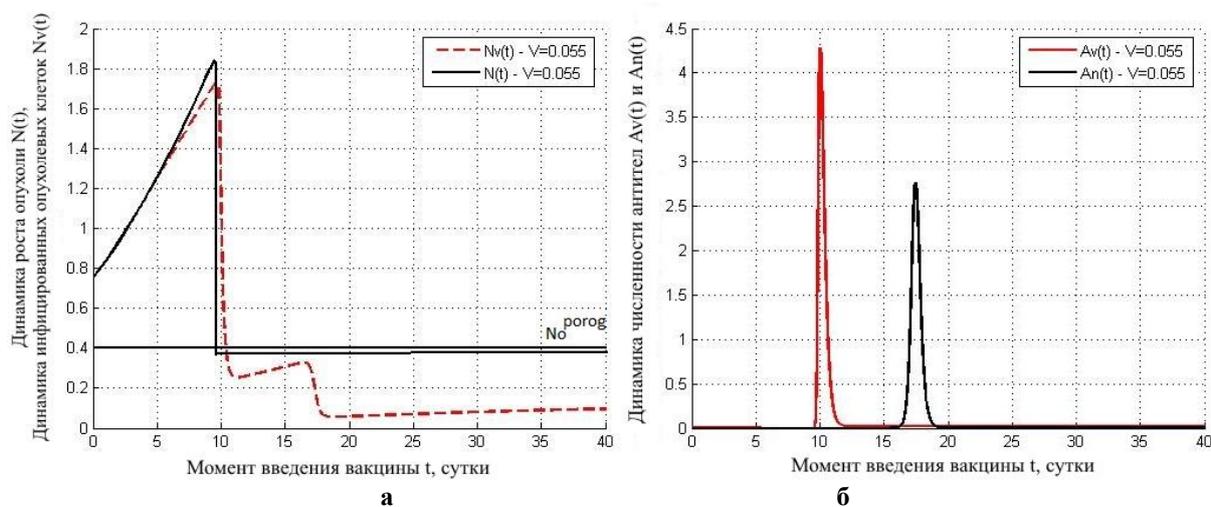
Динамика гибели инфицированных опухолевых клеток на каждом этапе принципиально различается. Число погибших клеток на первом этапе  $\Delta N_V^V(V_0, t_V)$  при увеличении дозы растёт, но не может превышать размера опухоли в момент введения вакцины (рис. 8,а). На втором этапе число погибающих клеток  $\Delta N_V^N(V_0, t_N)$  снижается при увеличении дозы, что вызвано уменьшением образования антител  $A_N(V_0, t)$  (рис. 6,б, 7,б и 8,б).

## 5. КИНЕТИЧЕСКИЕ ТРАЕКТОРИИ РОСТА ОПУХОЛИ ДЛЯ ПОИСКА ЭФФЕКТИВНЫХ СТРАТЕГИЙ ВВЕДЕНИЯ ВИРУСНЫХ ВАКЦИН

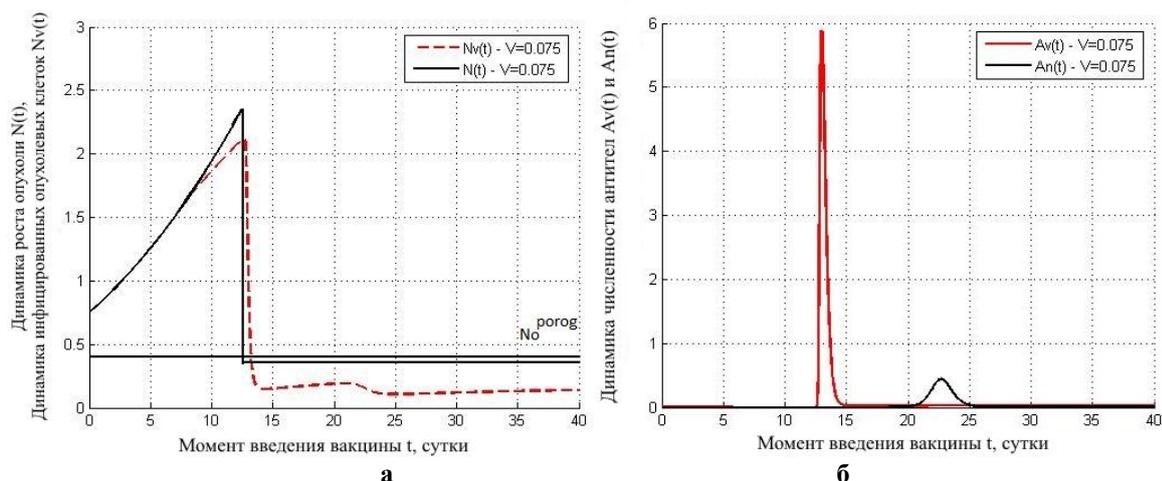
Оценка эффективности различных стратегий роста опухоли после введения вирусной вакцины проводилась на основании математической модели противоопухолевой терапии с разрывными траекториями [17, 20–21].

Для исследования возможности полного уничтожения опухолевых клеток при введении вирусных вакцин в модель введен параметр  $N_0^{\text{porog}}$ , который определяет минимальную численность выживших опухолевых клеток способных возобновить процесс роста опухоли. Если количество выживших клеток  $RN_0^V$  и  $RN_0^N$  ниже порогового значения, то возобновления роста опухоли не будет происходить, что трактуется в модели как полное уничтожение опухолевых клеток. В этом случае продолжительность жизни леченых животных будет равна среднему значению продолжительности жизни экспериментальных животных без опухоли.

В результате анализа расчётных кинетических траекторий роста опухоли при однократном введении вакцины в различных дозах и в разные моменты времени были определены значения летальных доз  $V_0^{\text{let}}(\tau_1)$ , при введении которых происходит снижение численности опухолевых клеток ниже порога (рис. 9,а и 10,а).



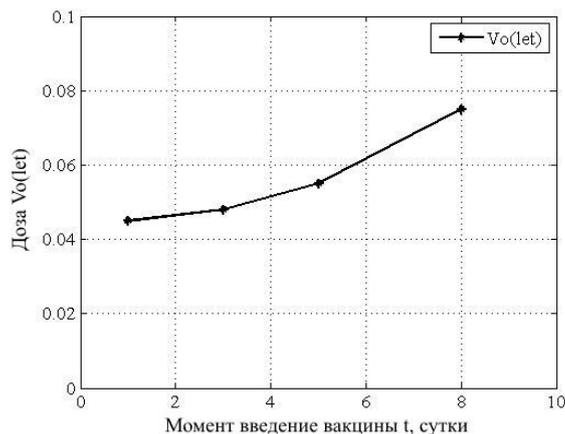
**Рис. 9.** Стратегия однократного введения летальной дозы на  $V_0^{\text{let}} = 0.048$  на  $\tau_1 = 3$  сутки: **а** – траектории роста и гибели опухолевых клеток; **б** – динамика образования антител  $A_V(V_0, \tau_1)$  на 1-ом этапе и  $A_N(V_0, \tau_1)$  на 2-ом этапах иммунного ответа.



**Рис. 10.** Стратегия однократного введения летальной дозы  $V_0^{\text{let}} = 0.075$  на  $\tau_1 = 8$  сутки: **а** – траектории роста и гибели опухолевых клеток; **б** – динамика образования антител  $A_V(V_0, \tau_1)$  на 1-ом этапе и  $A_N(V_0, \tau_1)$  на 2-ом этапах иммунного ответа.

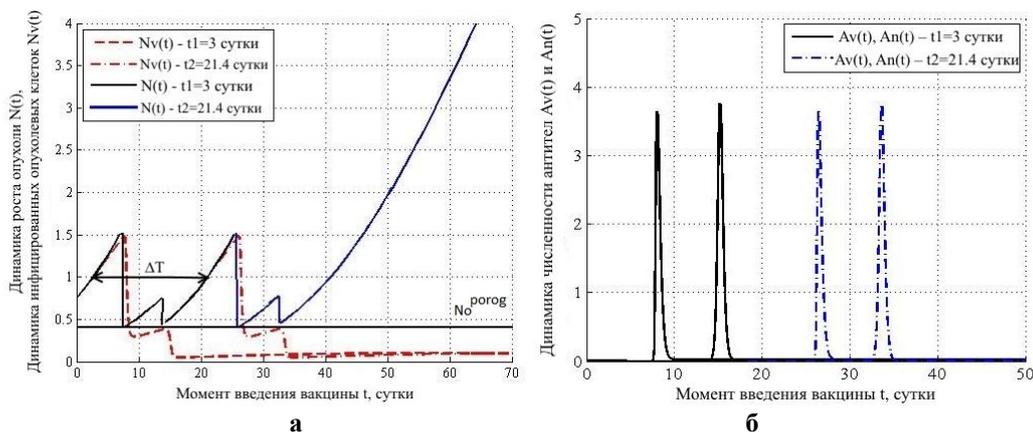
Согласно полученным результатам при однократном введении вирусной вакцины можно добиться гибели опухолевых клеток уже на первом этапе иммунного ответа (рис. 9,а и 10,б). Это достигается при условии, когда численность образующихся антител  $A_V(V_0, t)$  на первом этапе превышает численность антител образующихся на втором этапе иммунного ответа  $A_N(V_0, t)$  (рис. 9,б и 10,б).

В результате анализа полученных результатов была построена зависимость величины летальных доз  $V_0^{\text{let}}(\tau_1)$  от размера опухоли в момент её введения (рис. 11). Однако добиться полного уничтожения опухолевых клеток возможно только для опухолей небольших размеров, продолжительность роста которых не превышает 8 суток.

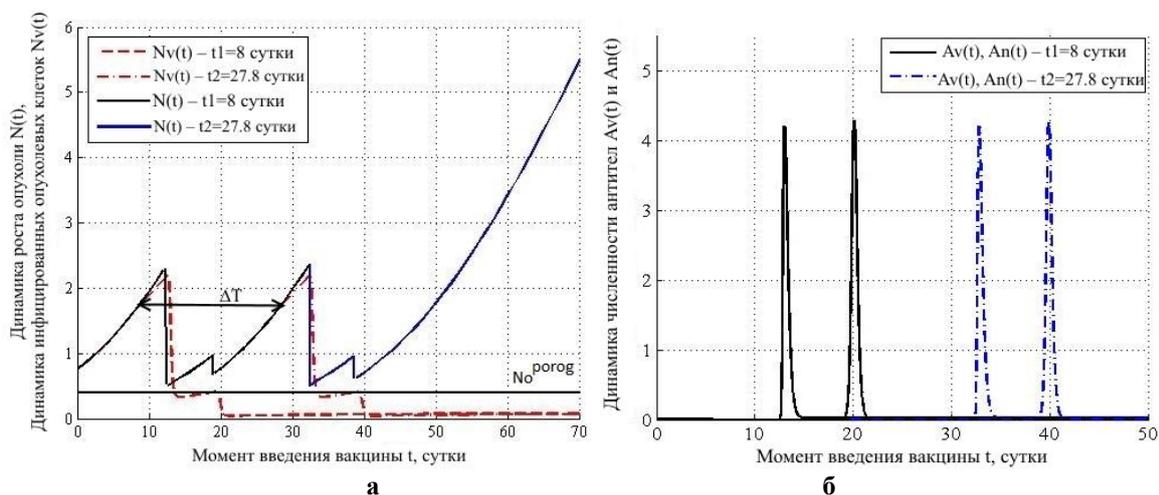


**Рис. 11.** График зависимости летальных доз от момента начала лечения.  $V_0^{\text{let}}(\tau_1)$  при однократном введении вирусной вакцины.

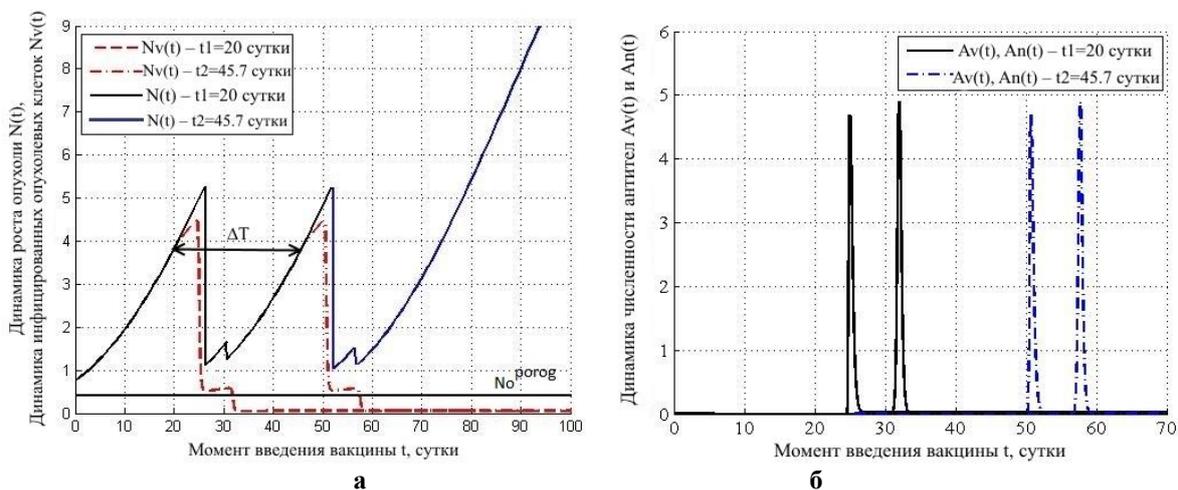
Исследование стратегии стабилизации размера опухоли на уровне зафиксированном в момент начала лечения показало, что стратегия стабилизации возможна для узкого диапазона доз, при введении которых образуется равное количество антител на каждом из двух этапов иммунного ответа  $A_V(V_0^{\text{stab}}, \tau_1) = A_N(V_0^{\text{stab}}, \tau_1)$ .



**Рис. 12.** Стратегия стабилизации размера опухоли в момент начала лечения при введении вирусной вакцины на  $\tau_1 = 3$  суток с интервалом между введениями  $\Delta T = 18.4$  суток: **а** — траектории роста и гибели опухолевых клеток; **б** — динамика образования антител  $A_V(V_0, \tau_1)$  на 1-ом и  $A_N(V_0, \tau_1)$  на 2-ом этапах иммунного ответа.



**Рис. 13.** Стратегия стабилизации размера опухоли в момент начала лечения при введении вирусной вакцины на  $\tau_1 = 8$  сутки с интервалом между введениями  $\Delta T = 19.8$  суток: **а** – траектории роста и гибели опухолевых клеток; **б** – динамика образования антител  $A_V(V_0, \tau_1)$  на 1-ом и  $A_N(V_0, \tau_1)$  на 2-ом этапах иммунного ответа.



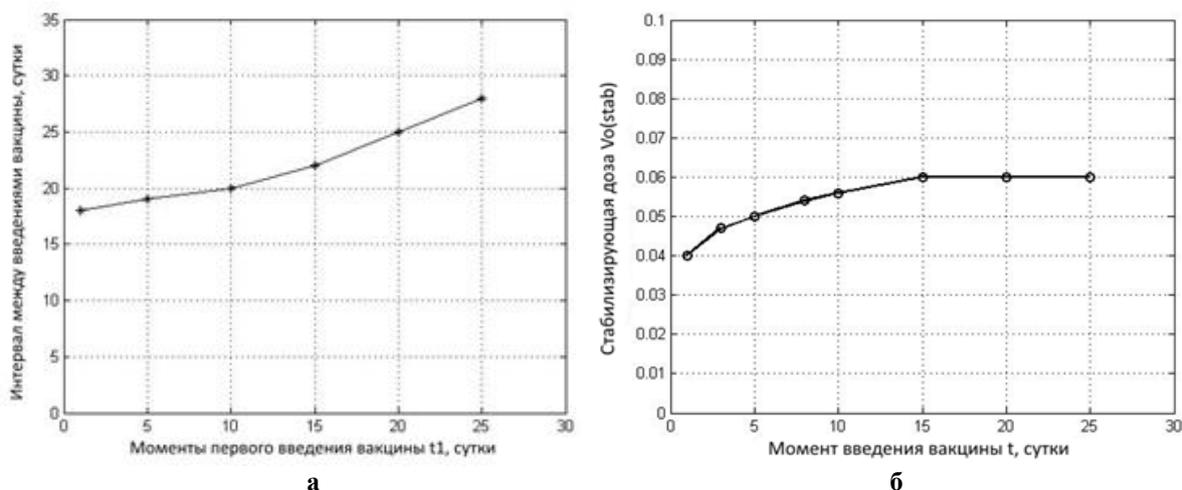
**Рис. 14.** Стратегия стабилизации размера опухоли в момент начала лечения при введении вирусной вакцины на  $\tau_1 = 20$  сутки с интервалом между введениями  $\Delta T = 25.7$  суток: **а** – траектории роста и гибели опухолевых клеток; **б** – динамика образования антител  $A_V(V_0, \tau_1)$  на 1-ом и  $A_N(V_0, \tau_1)$  на 2-ом этапах иммунного ответа.

При стратегии стабилизации размеров опухоли количество образуемых антител против инфицированных опухолевых клеток  $A_N(V_0, \tau_1)$  (рис.12,б, 13,б и 14,б) значительно превышает их численность по сравнению с однократным введением летальных доз (рис. 7,б и 8,б). Присутствие антител против опухолевых клеток в организме в виде клеток памяти является сдерживающим фактором роста опухоли и образования метастазов.

Длительность интервалов между повторными введениями вакцины  $\Delta T$  возрастает с увеличением размера опухоли (рис. 15,а).

Таким образом, стратегия стабилизации роста опухоли выполняется в диапазоне доз от  $V_0^{stab}=0.04$  до  $V_0^{stab}=0.06$  (рис. 15,б) при условии равенства образования числа антител на 1-ом и 2-ом этапах иммунного ответа  $A_V(V_0^{stab}, \tau_1) = A_N(V_0^{stab}, \tau_1)$  и при постоянном значении длительности интервала между введениями вакцины. Значения

применяемых доз и интервалы между последующими введениями при стратегии стабилизации зависят от размера опухоли в момент начала лечения (рис. 15,а и 15,б).



**Рис. 15.** Зависимость значений параметров при стратегии стабилизации роста опухоли от размера опухоли в момент начала лечения: **а** – интервалы между введениями вакцины  $\Delta T(V_0^{\text{stab}}, \tau_1)$ , **б** – величина вводимой дозы  $V_0^{\text{stab}}(\tau_1)$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе построенных математических моделей, реализованных в виде программного комплекса в системе MatLab – Simulink, проведён вычислительный эксперимент, результаты которого позволяют сделать вывод о том, что в заданном диапазоне доз и размеров опухоли в момент начала лечения можно рассматривать две стратегии применения противоопухолевых вирусных вакцин.

Одна стратегия позволяет достигать полного уничтожения опухолевых клеток при однократном введении вирусной вакцины. Однако это возможно только для небольших размеров опухоли, продолжительность роста которых не превышает 8 суток. Результаты моделирования согласуются с клиническими данными о том, что при ранней диагностике рака можно достигать полного излечения от онкологического заболевания, используя методы иммунотерапии.

Другая стратегия позволяет стабилизировать размер опухоли, зафиксированный в момент начала лечения путём периодических повторных введений вакцины. Данная стратегия применима для опухолей любого размера и может применяться для пациентов, которым не показано проведение хирургического вмешательства, что открывает перспективы лечения и свободу выбора для пациентов с запущенной стадией заболевания.

Предложенный алгоритм расчётов эффективных стратегий применения вирусных вакцин может быть использован для различных видов экспериментальных опухолей и типов противоопухолевых вирусных вакцин.

В отличие от других математических моделей, описывающих действие различного рода противоопухолевых вакцин на опухоль, построенная модель вакцинотерапии позволяет не только оценить эффективность действия на опухоль различных доз вакцины, но и определяет зависимость эффективности этих доз от размера опухоли в момент её введения. Это позволяет проследить эффективность многократных введений вакцины и диапазон размеров опухоли, при которых противоопухолевые вакцины могут эффективно применяться.

Актуальность настоящего исследования заключается в том, что результаты

моделирования позволяют обоснованно и целенаправленно дополнять результаты экспериментального и во многом эмпирического подхода к поиску эффективных режимов лечения. Проведение компьютерных экспериментов и расчетов на математической модели позволяет сокращать затраты и время проведения экспериментальных исследований, что приводит к значительному снижению стоимости научных исследований и ускоряет внедрение новых методов иммунотерапии в лечении онкологических заболеваний.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Муцениеце А.Я. *Онкотропизм вирусов и проблема виротерапии злокачественных опухолей*. Рига, 1972. 435 с.
2. Громова А.Ю. *Противоопухолевые свойства вакцинного штамма вируса венесуэльского энцефаломиелимита и его онколизата*: дис. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербург, 1999. 114 с.
3. Уразова Л.Н. *Эффективность и механизмы противоопухолевого действия вирусных вакцин при экспериментальном онкогенезе*: дис. ... д-ра. биол. наук. Санкт-Петербург, 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. Локтев В.Б., Иванькина Т.Ю., Нетесов С.В., Чумаков П.М. Онколитические парвовирусы. Новые подходы к лечению раковых заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012. Т. 2. С. 42–47.
6. Лежнин Ю.Н., Кравченко Ю.Е., Фролова Е.И., Чумаков П.М., Чумаков С.П. Онкотоксические белки в противораковой терапии: Механизмы действия. *Молекулярная биология*. 2015. Т. 49. № 2. С. 264–278.
7. Hristov G., Krämer M., Li J., El-Andaloussi N., Mora R., Daeffler L., Zentgraf H., Rommelaere J., Marchini A. Through its non-structural protein NS1, parvovirus H-1 induces apoptosis via accumulation of reactive oxygen species. *Journal of Virology*. 2010. V. 84. № 12. P. 5909–5922.
8. Rommelaere J., Geletneky K., Angelova A.L., Daeffler L., Dinsart C., Kiprianova I., Schlehofer J.R., Raykov Z. Oncolytic parvoviruses as cancer therapeutics. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2010. V. 21. № 2. P. 185–195.
9. Cotmore S.F., Tattersall P. Parvoviral host range and cell entry mechanisms. *Advances in Virus Research*. 2007. V. 70. P. 183–232.
10. Grekova S.P., Aprahamian M., Daeffler L., Leuchs B., Angelova A., Giese T., Galabov A., Heller A., Giese N.A., Rommelaere J., Raykov Z. Interferon  $\gamma$  improves the vaccination potential of oncolytic parvovirus H-1PV for the treatment of peritoneal carcinomatosis in pancreatic cancer. *Cancer Biology & Therapy*. 2011. V. 12. № 10. P. 888–895.
11. Raykov Z., Grekova S., Galabov A.S., Balboni G., Koch U., Aprahamian M., Rommelaere J. Combined oncolytic and vaccination activities of parvovirus H-1 in a metastatic tumor model. *Oncology Reports*. 2007. V. 17. № 6. P. 1493–1500.
12. Angelova A.L., Aprahamian M., Balboni G., Delecluse H.J., Feederle R., Kiprianova I., Grekova S., Galabov A., Witzens-Harig M., Ho A.D., Rommelaere J., Raykov Z. Oncolytic rat parvovirus H-1PV, a candidate for the treatment of human lymphoma: In vitro and in vivo studies. *Molecular Therapy*. 2009. V. 17. № 7. P. 1164–1172.
13. De Pillis L., Radunskaya A., Wiseman C. A Validated Mathematical Model of Cell-Mediated Immune Response to Tumor Growth. *Cancer Res*. 2005. V. 65. P. 7950–7958.
14. De Pillis L., Gallegos A., Radunskaya A. A model of dendritic cell therapy for melanoma. *Front. Oncol*. 2013. V. 3. P. 56–77.

15. Kose E., Moore S., Ofodile C., Radunskaya A., Ellen R. Immuno-kinetics of immunotherapy: dosing with DCs. *Letters in Biomathematics*. 2017. V. 4. № 1. P. 39–58.
16. Kim R., Woods T., Radunskaya A. Mathematical Modeling of Tumor Immune Interactions: A Closer Look at a PD-L1 Inhibitor in Cancer Immunotherapy. *SPORA: A Journal of Biomathematics*. 2018. V. 4. № 1. P. 25–41.
17. Бабушкина Н.А. Оценка управляющих дозовых воздействий противоопухолевой вакцинотерапии с помощью математического моделирования. *Проблемы управления*. 2013. Т. 5. С. 60–65.
18. Бабушкина Н.А. Глумов В.М. Математическое моделирование механизмов противоопухолевого действия вирусных вакцин. В: *Труды XI Международной научной конференции «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» (ФРЭМЭ'2014)*. Россия, Владимир – Суздаль: ВГУ, 2014. Кн. 1. С. 153–158.
19. Бабушкина Н.А., Глумов В.М., Кузина Е.А. Применение компьютерных технологий при экспериментальном изучении эффективности противоопухолевых вирусных вакцин. В: *Труды XII Международной научной конференции «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» (ФРЭМЭ'2016)*. Россия, Владимир – Суздаль: ВГУ, 2016. Кн. 1. С. 116–121.
20. Бабушкина Н.А., Глумов В.М., Кузина Е.А. Применение математического моделирования для оценки эффективности метода противоопухолевой терапии. *Проблемы управления*. 2017. Т. 3. С. 49–56.
21. Babushkina N., Kuzina E. Analytical study of the antitumor viral vaccine introduction regimens based on mathematical modeling. *Advances in Systems Science and Applications*. 2018. V. 18. № 1. P. 59–84.
22. Марчук Г.И. *Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты*. М.: Наука, 1991. 304 с.
23. Перцев Н.В. Глобальная разрешимость и оценки решений задачи Коши для функционально-дифференциальных уравнений с запаздыванием, используемых в моделях живых систем. *Сибирский математический журнал*. 2018. Т. 59. № 1. С. 143–157.
24. Романюха А.А. *Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 293 с.
25. Skipper H.F. Kinetics of mammary tumor cell-growth and implications for therapy. *Cancer*. 1971. V. 28. № 6. P. 1479–1499.
26. Русаков С.В., Чирков М.В. Математическая модель влияния иммунотерапии на динамику иммунного ответа. *Проблемы управления*. 2012. Т. 6. С. 45–50.
27. 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.

Рукопись поступила в редакцию 29.05.2018, переработанный вариант поступил 05.12.2018.  
Дата опубликования 07.02.2019.