

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИРУСНОЙ ВАКЦИНОТЕРАПИИ

Кузина Е. А., Бабушкина Н.А.

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН

Kate_k93@mail.ru, babushkina_na@mail.ru

Аннотация: В работе представлены результаты поиска эффективных стратегий применения противоопухолевой вирусной вакцины на основании разработанного программного комплекса, включающего ряд математических моделей:

- математическая модель противоопухолевой вакцинотерапии, описывающая механизм двухэтапной гибели опухолевых клеток в результате введения вируса,*
- математическая модель инфекционного заболевания Г.И. Марчука, описывающая динамику развития иммунного ответа организма на введение вируса,*
- математическая модель с разрывными траекториями, описывающая динамику роста опухоли в виде кинетических кривых в экспериментальной онкологии.*

Результаты получены путём проведения вычислительных экспериментов на программном комплексе в системе MatLab-Simulink.

В результате проведённого вычислительного эксперимента были определены стратегии применения вирусной вакцины, позволяющие достичь стабилизации или регрессии роста опухоли:

- стратегия сдерживания роста опухоли в размерах, зафиксированных в момент начала лечения, которая должна осуществляться путём периодических многократных повторных введений вакцины,*

- стратегия подавления роста опухоли при однократном введении вирусной вакцины,
- стратегия подавления роста опухоли при многократном введении вакцины путём сокращения длительности интервалов между последовательными введениями вакцины.

Ключевые слова: математическая модель, опухолевые клетки, противоопухолевая вакциноterapia, вирусная вакцина, вирус, иммунный ответ, антитела, стратегия лечения.

Введение

Для решения проблемы успешного лечения онкологических заболеваний в настоящее время активно разрабатываются различные методы иммунотерапии, которые имеют большие перспективы для окончательной победы над этим заболеванием. В частности нобелевская премия была присуждена за достигнутые успехи в решении этой проблемы методом иммунотерапии.

Все методы иммунотерапии решают одну и ту же задачу побороть невосприимчивость иммунной системы организма к собственным опухолевым клеткам. Применение противоопухолевых вирусных вакцин является одним из методов иммунотерапии [1,2]. Метод вирусной вакцинотерапии относится к активной неспецифической категории методов. При введении вирусной вакцины на опухолевой клетке образуются неспецифические для опухоли метки от присутствия на ней вируса, которые заставляют иммунную систему организма воспринимать её как чужеродную и начинать борьбу с ней. Этот метод называется методом «спровоцированного иммунного ответа».

Разработанная математическая модель описывает механизм взаимодействия вируса с опухолевой клеткой и иммунной системой организма, что позволяет количественно оценить связь между дозой вирусной вакцины и числом погибающих опухолевых клеток. Результаты моделирования позволяют обоснованно и целенаправленно дополнять результаты экспериментальных исследований поиска эффективных стратегий лечения онкологических заболеваний методом вакцинотерапии. В отличие от других математических моделей, описывающих действие различного рода противоопухолевых вакцин на опухоль [3,4], построенная модель вакцинотерапии позволяет не только оценить эффективность действия на опухоль различных доз вакцины, но и позволяет определять зависимость величины применяемой дозы от размера опухоли в момент её введения. Модель позволяет проследить эффективность многократных введений вакцины и диапазон размеров опухоли, при которых противоопухолевые вакцины могут эффективно применяться.

1 Математическое моделирование вакцинотерапии

Сложность и нелинейность дифференциальных уравнений составляющих математическую модель вакцинотерапии не позволяет получить решение аналитическим путём без использования вычислительных программных комплексов. Разработанный программный модуль в среде MatLab-Simulink позволяет исследовать эффективность различных стратегий введения вирусных вакцин и включает ряд математических моделей:

- математическая модель вакцинотерапии, описывающая механизм гибели опухолевых клеток в результате иммунного ответа на введение вируса [5-6],
- математическая модель инфекционного заболевания Г.И. Марчука, описывающая динамику образования антител иммунной системой организма на введение вируса [7-8],
- математическая модель Skipper H.F. [9], описывающая динамику снижения доли быстро делящихся опухолевых клеток по мере увеличения размеров опухоли [6, стр. 63],
- математическая модель противоопухолевой терапии с разрывными траекториями, позволяющая оценивать эффективность лечебных воздействий на основании имеющихся экспериментальных траекторий роста опухоли после введения вирусной вакцины [5-6].

1.1 Математическое моделирование двухэтапной гибели опухолевых клеток при введении вирусной вакцины

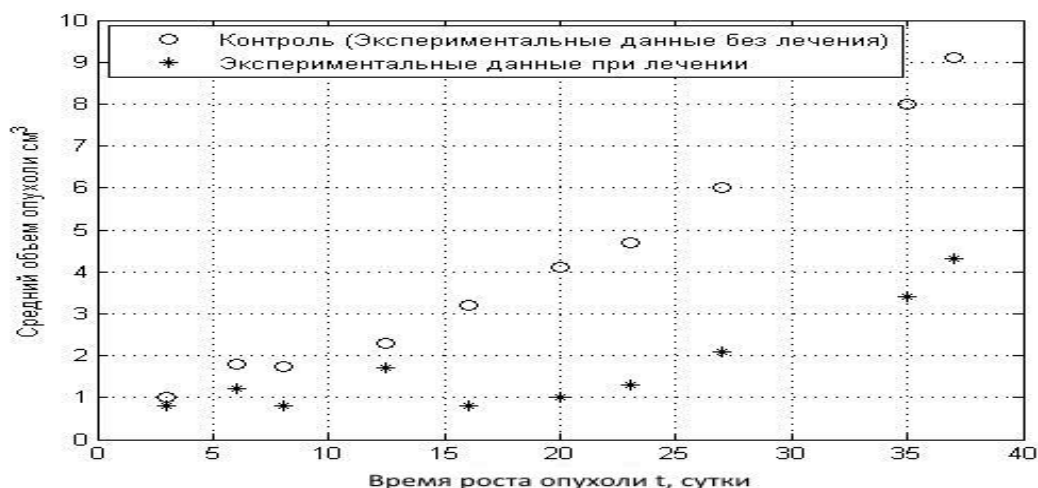


Рис. 1. Экспериментальные данные роста аденокарциномы Эрлиха без введения вакцины (-o-) и после однократного введения вакцины (-*-) [5-6]

Математическая модель двухэтапной гибели опухолевых клеток после введения вирусной вакцины описывается дифференциальным уравнением вида [6, стр.62-63]:

$$(1) \quad dN_V(t)/dt = \lambda(t) N(t) \theta(t_V - t) + [\lambda(t) - K_V V(t) - K_{AV} A_V(t)] N_V(t) \theta(t_N - t) + [\lambda(t) - K_{AN} A_N(t)] N_V(t),$$

где $N(t)$ – численность популяции не инфицированных опухолевых клеток до введения вакцины, $N_V(t)$ – популяция инфицированных опухолевых клеток после введения вакцины, $V(t)$ – численность вирусов, K_V – коэффициент темпа размножения вируса в опухолевой клетке, $A_V(t)$ – численность антител против вируса, $A_N(t)$ – численность антител против инфицированных опухолевых клеток, K_{AV} и K_{AN} – коэффициенты темпа гибели вирусов в результате взаимодействия с антителами, $t_V = \tau_1 + Z_{CV}$ – момент начала иммунной реакции против вирусов, $t_N = \tau_1 + Z_{CN}$ – момент начала иммунной реакции против опухолевых клеток, τ_1 – момент введения вирусной вакцины, Z_{CV} – время запаздывания иммунной реакции против вируса, Z_{CN} – время запаздывания иммунной реакции против опухолевых клеток, $\theta(t_V - t)$ и $\theta(t_N - t)$ – функция Хевисайда.

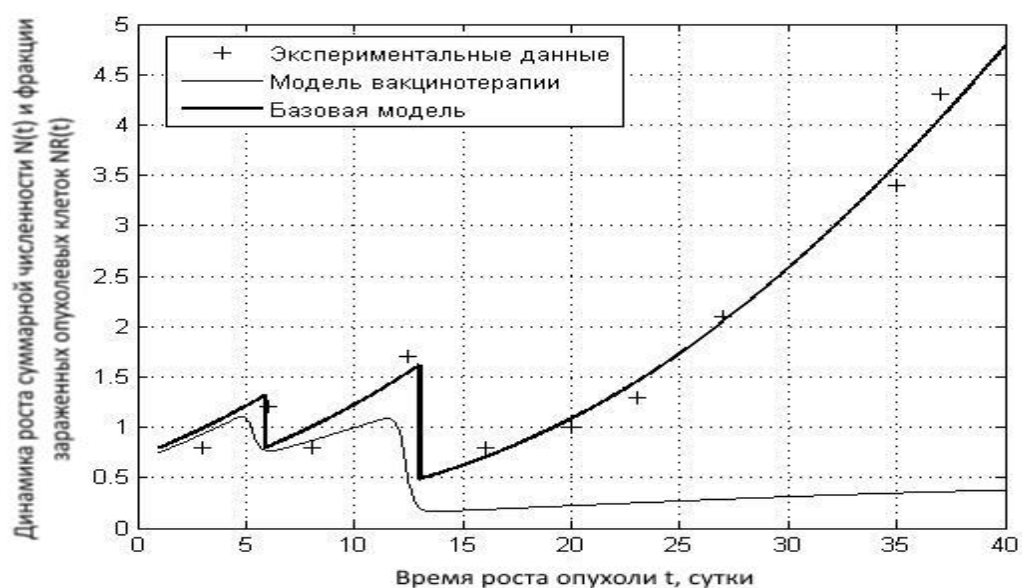


Рис. 2. Динамические траектории роста экспериментальной опухоли $N(t)$ (верхняя кривая) и динамическая кривая гибели инфицированных опухолевых клеток $N_V(t)$ (нижняя кривая) после введения вирусной вакцины [5-6]

Первое слагаемое уравнения (1) описывает динамику роста опухолевых клеток до введения вирусной вакцины. Второе слагаемое уравнения (1) описывает гибель инфицированных опухолевых клеток под действием вируса. Третье слагаемое уравнения (1) описывает гибель опухолевых клеток под действием антител, которые образует иммунная система против инфицированных опухолевых клеток [6, стр.62-63].

1.2 Математическая модель инфекционного заболевания по теории Г.И. Марчука

Процесс образования антител иммунной системой организма в ответ на вторжение вирусов описан в математической модели инфекционного заболевания, которая разработана под руководством Г. И. Марчука [7-8]. Данная модель является базовой моделью, описывающей динамику развития иммунного ответа организма на введение любых вирусных вакцин.

Динамика численности вирусов, согласно этой модели, описывается уравнениями вида [6, стр.63]:

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

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 $A_V(t)$.

Начальное условие для решения уравнения (2) принято в модели вакцинотерапии 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:

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

где α_A – темп образования антител из одной плазматической клетки, β_{AV} – темп убыли антител за счет взаимодействия с вирусами $A_V(t)$, β_V – темп уменьшения количества антител за счет естественного разрушения.

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

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

где α_C – темп образования плазматических клеток, β_{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} . [6, стр.63].

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

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

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

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

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

при $C_N(t_N) = C_{NN}$, 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 [6, стр.63].

1.3 Кинетическая математическая модель роста опухоли по теории H.F. Skipper

Для описания снижения избирательности действия противоопухолевых вирусов в опухолях больших размеров в модель введена функция $P(t)$, которая описывает динамику снижения доли быстро пролиферирующей фракции клеток по мере увеличения размеров опухоли согласно теории Skipper H.F.[9]. Уравнение имеет вид [6, стр.63-64]:

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

где α_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 объеме опухоли вычисляется как $N_V(t) = N(t) P(t)$ [6, стр.63-64].

1.4 Математическая модель противоопухолевой терапии с разрывными траекториями для прогнозирования динамики роста опухоли

Для построения динамических кривых роста опухоли после введения вирусной вакцины была использована математическая модель противоопухолевой терапии с разрывными траекториями, которая строилась на следующих допущениях [5-6].

- 1) Популяция опухолевых клеток считается 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 из двух этапов гибели клеток. Введение вирусной вакцины приводит к гибели только инфицированные вирусом опухолевые клетки.
- 3) Опухолевые клетки, выжившие после введения вакцины, продолжают делиться с той же скоростью, что и до введения вакцины. Динамическая траектория их роста описывается той же функцией, которая описывает рост опухоли без введения вакцины (контроль). Траектория роста опухоли после гибели опухолевых клеток сдвинута во времени на длительность задержки роста опухоли $\varepsilon(V_0)$.
- 4) Длительность задержки роста опухоли $\varepsilon(V_0)$ определяется интервалом 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.

Дифференциальное уравнение, описывающее двухэтапную гибель опухолевых клеток, имеет вид [6, стр.64]:

$$(8) \quad dN(t)/dt = \lambda(t) N(t) \theta(t_V - t) - S_V(V_0, \tau_1) N(t_V) \delta(t - t_V) + \lambda(t - t_V) N(t - \varepsilon_V(V_0)) \theta(t_N - t) - S_N(N_V, \tau_1) N(t_N) \delta(t - t_N) + \lambda(t - t_N) N(t - \varepsilon_N(V_0)),$$

где $N(t)$ – численность опухолевых клеток в измеряемом объеме опухоли, $\delta(t - t_V)$ и $\delta(t - t_N)$ – импульсная функция Дирака, описывающая мгновенную гибель опухолевых клеток на каждом из двух этапов стимуляции иммунной системы, $S_V(V_0, t_V)$ и $S_N(V_0, t_N)$ – 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 [6, стр.64].

Согласно модели (8) кинетические кривые роста опухоли до и после каждого этапа гибели опухолевых клеток описываются уравнениями Гомпертца со сдвигом во времени на длительность задержки роста опухоли [6, стр.64]:

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

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

Где $RN_0^V(V_0)$ и $RN_0^N(V_0)$ – численность выживших опухолевых клеток, способных возобновить рост опухоли [6, стр.64].

2 Моделирование управления эффективными стратегиями введения вирусной вакцины

Исследование эффективности различных стратегий введения вирусной вакцины проводилось на основании математической модели противоопухолевой терапии с разрывными траекториями [1-3]. Управление динамикой опухолевого процесса проводилось дискретно в моменты введения вакцины в организм. Управляющими параметрами являлась доза вируса и интервал между двумя последующими введениями вирусной вакцины. Объектом управления являлась численность опухолевых клеток. Размер опухоли в момент введения вакцины $N(\tau_1)$ определялся согласно модели (8). Количество погибающих опухолевых клеток после первого и второго этапов иммунного ответа определялось согласно уравнениям (9) – (10).

При введении вирусной вакцины происходит инфицирование не всей популяции опухолевых клеток, которая измеряется в эксперименте. Вирусы избирательно осаждаются на фракцию быстро делящихся опухолевых клеток. В результате этого часть из них погибает, а часть остаётся инфицированной, т.е. является носителем «метки», по которой иммунная система определяет их как чужеродные для организма. Выжившие опухолевые клетки продолжают процесс размножения, что приводит к возобновлению роста опухоли, который наблюдается в эксперименте. Количество оставшихся в живых опухолевых клеток определялось согласно уравнениям (17) – (18). Введённый порог летальности N_0^{let} фиксирует минимальное число выживших клеток, которое не способно возобновить повторный рост опухоли. Уменьшение числа выживших клеток опухоли ниже порога летальности $RN_{OV} < N_0^{let}$ и $RN_{ON} < N_0^{let}$ трактуется в модели как полное уничтожение опухолевых клеток.

2.1 Стратегия стабилизации размера опухоли на уровне, зафиксированном в момент начала лечения

Было определено, что стратегия стабилизации размера опухоли может быть реализована только для доз, при введении которых образуется равное количество антител на первом и втором этапах иммунного ответа (рис. 3б).

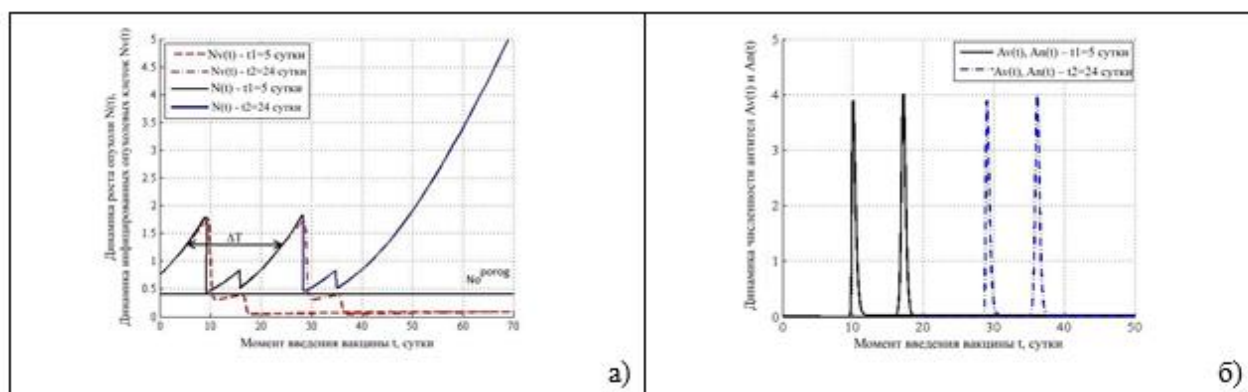


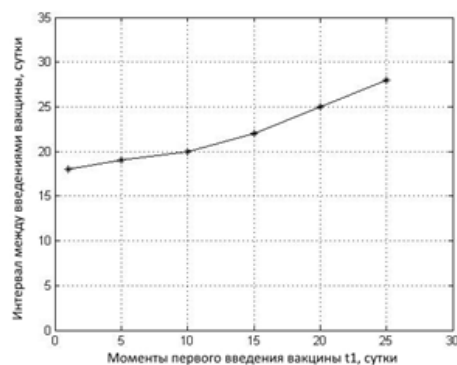
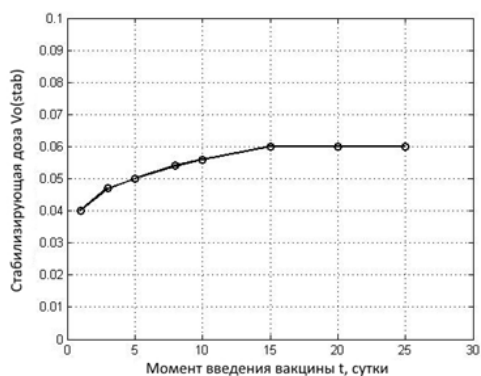
Рис. 3. Кинетическая траектория роста опухоли при стратегии стабилизации объема опухоли в момент начала лечения: а) траектории роста опухоли при введении вирусной вакцины в дозе $V_0 = 0.05$ на $\tau_1 = 5$ сутки; б) динамика образования антител $A_V(V_0, \tau_1)$ и антител $A_N(V_0, \tau_1)$ на 1-ом и 2-ом этапах иммунного ответа [5-6].

Необходимым условием реализации данной стратегии является выполнение равенства образованных антител на первом и втором этапах иммунного ответа $A_V(\tau_1) = A_N(\tau_1)$ (рис.3б).

Длительность интервалов между повторными введениями вакцины ΔT^{stab} определялась при условии равенства размеров опухоли $N(\tau_1) = N(\tau_2)$ в моменты первого введения вакцины τ_1 и в момент повторного введения $\tau_2 = \tau_1 + \Delta T^{stab}$ (Рис.3а).

Стратегия стабилизации роста опухоли выполняется в узком диапазоне доз от $V_0^{stab} = 0.04$ до $V_0^{stab} = 0.06$, при постоянном значении длительности интервала между повторными введениями вакцины ΔT^{stab} (рис.4).

Для стабилизации роста опухолей больших размеров, продолжительность роста которых превышает 15 суток, требуется постоянная доза вирусной вакцины $V_0^{stab} = 0.06$ (рис.4а). Это связано с тем, что по мере увеличения размеров опухоли доля быстро пролиферирующей фракции клеток уменьшается [1]. Это приводит к снижению избирательности действия вакцины, которая поражает преимущественно быстро пролиферирующие клетки.



а)

б)

Рис.4. Стратегия стабилизации размера опухоли в момент введения вакцины ; а) график зависимости доз V_0^{stab} (τ_1) от размера опухоли, б) график зависимости длительности интервала между повторными введениями вакцины $\Delta T(V_0^{stab})$

При этой стратегии введения вакцины происходит в достаточно большом количестве образование антител против собственных опухолевых клеток (рис.3б). Присутствие таких антител в организме в виде клеток памяти является стабилизатором процесса роста опухоли без образования метастазов.

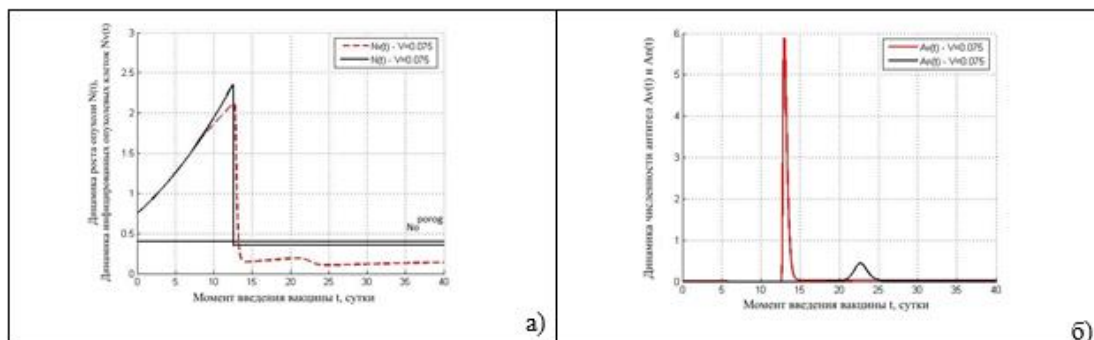
Стратегия стабилизации размеров опухоли на уровне, зафиксированном в момент начала лечения, может быть реализована для любых размеров опухоли путём многократных периодических повторных введений вирусной вакцины в дозах и с интервалами, которые зависят от размера опухоли в момент начала лечения.

Данная стратегия позволяет переводить протекание заболевания в хроническое состояние путём сдерживания роста опухоли. В рамках построенной модели показано, что можно сдерживать рост опухоли любого размера в течении неограниченного времени. Однако, если прекратить введение вакцины рост опухоли может возобновиться.

2.2 Стратегия уничтожения опухолевых клеток при однократном введении вирусной вакцины

Согласно полученным результатам при однократном введении вирусной вакцины можно добиться гибели опухолевых клеток уже на первом этапе иммунного ответа (рис. 5а). Это достигается при условии, когда численность образующихся антител на первом этапе превышает численность антител образующихся на втором этапе иммунного ответа (рис. 5б).

В результате моделирования было показано, что при однократном введении вирусной вакцины снижение числа выживших опухолевых клеток ниже порога летальности N_0^{let} возможно достичь только для опухолей небольших размеров, продолжительность роста которых не превышает 8 суток (рис.5). При опухоли, размер которой превышает 8 суток, увеличение дозы вирусной вакцины не приводит к полному уничтожению опухоли.



а)

б)

Рис. 5. Однократное введение вирусной вакцины в дозе $V_0^{let} = 0.075$ на $\tau_1 = 8$ сутки; а) кинетическая траектория роста опухоли $N(t)$ и инфицированных опухолевых клеток $N_V(t)$ (пунктир); б) динамика образования антител $A_V(V_0, \tau_1)$ и $A_N(V_0, \tau_1)$ на 1-ом и 2-ом этапах иммунного ответа [5, стр. 48].

Результаты проведённых исследований показали, что с увеличением размера опухоли в момент начала лечения требуется увеличение дозы вирусной вакцины (рис.6).

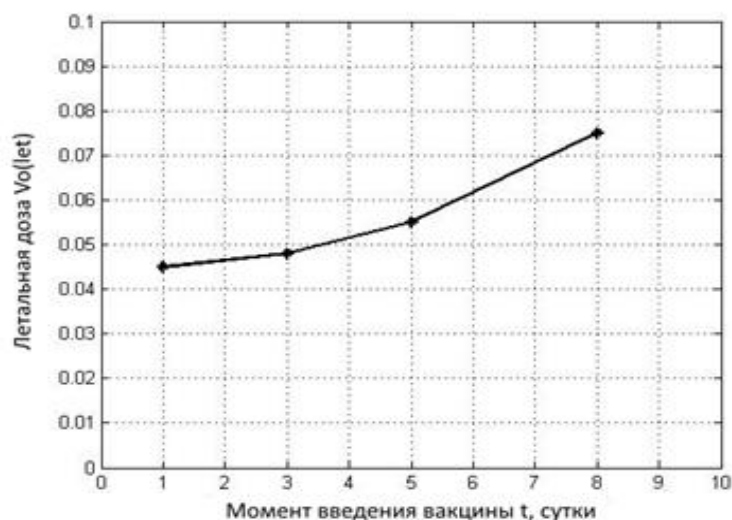


Рис. 6. График зависимости летальной дозы $V_0^{let}(\tau_1)$ от размера опухоли в момент введения вакцины [5, стр.51].

2.3 Стратегия многократного введения вирусной вакцины для полного уничтожения опухолевых клеток

Для решения задачи полного уничтожения опухолевых клеток при больших размерах опухолей была определена стратегия стабилизации роста опухоли, при которой сокращалась длительность интервалов между повторными введениями вирусной вакцины (рис.3).

Величина дозы вирусной вакцины определялась в зависимости от размера опухоли в момент начала лечения $V_0^{stab}(\tau_1)$ на основании полученных зависимостей для стратегии стабилизации размера опухоли (рис.4а). Интервал между первым и вторым введением вакцины $\Delta T_1^{stab}(\tau_1)$ также определялся на основании зависимости для стратегии стабилизации размера опухоли (рис.4б). Момент второго введения вакцины определялся как $\tau_2 = \tau_1 + \Delta T_1^{stab}$. Начиная с третьего момента введения вакцины τ_3 и далее τ_i , момент последующего введения вакцины определялся как $\tau_i = \tau_{i-1} + \Delta T_{i-1}$. Длительность интервала между введениями уменьшалась на величину шага $step$ и вычислялась как $\Delta T_{i-1} = \Delta T_{i-2} - step$. Фактически шаг $step$ являлся управляющим параметром для реализации стратегии снижения размера опухоли при каждом последующем введении вирусной вакцины. От величины шага $step$ зависит количество повторных введений вакцины для получения летального эффекта при лечении опухоли (Рис.7а,б).

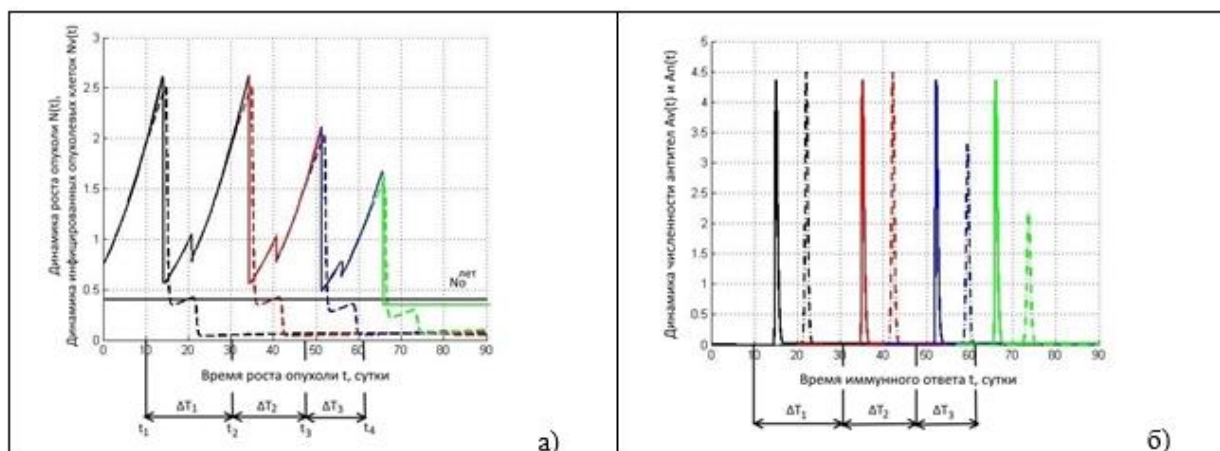


Рис. 7. Траектории роста опухоли при стратегии многократного введения вирусной вакцины в дозе $V_0 = 0,056$ на $\tau_1 = 10$ сутки с сокращением интервала между последовательными введениями, а) $N(t)$ – сплошная линия, $Nv(t)$ – пунктир; б) динамика образования антител после первого и второго этапов иммунного ответа: $A_V(t)$ - сплошная линия, $-A_N(t)$ – пунктирная линия.

Расчёты показали, что данная стратегия введения вирусной вакцины, позволяющая добиваться полного уничтожения опухолевых клеток, возможна только для опухолей, длительность роста которых не превышает 20 суток. Для опухолей больших размеров, рост которых превышает 20 суток, необходимо проводить хирургическое вмешательство, либо использовать стратегию стабилизации роста опухоли.

Выводы

В работе приведены результаты исследования эффективных стратегий введения противоопухолевой вирусной вакцины, основанные на компьютерном алгоритме, который использует математическое моделирование и экспериментальные данные роста опухоли после введения вирусной вакцины.

Определена стратегия стабилизации размера опухоли в момент начала лечения, которая применима при любом размере опухоли. Это открывает перспективы лечения и свободу выбора для пациентов с поздними стадиями развития опухолей. Данная стратегия может применяться для пациентов, которым не показано проведение хирургического вмешательства.

В рамках построенной математической модели вакцинотерапии показано, что достижение полного уничтожения опухолевых клеток зависит от размера опухоли в момент начала лечения. Результаты моделирования согласуются с клиническими данными о том, что достичь полного излечения от онкологического заболевания возможно при ранней диагностике рака.

Стратегию полного уничтожения опухолевых клеток путём многократного введения вирусной вакцины с пошаговым сокращением интервалов между введениями возможно применять только для ограниченных размеров экспериментальной опухоли, продолжительность роста которой не превышает 20 суток.

Полное уничтожение опухолевых клеток при однократном введении вирусной вакцины возможно только при наличии небольших размеров опухоли, продолжительность роста которой в эксперименте не превышает 8 суток.

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

Полученные результаты могут способствовать внедрению метода противоопухолевой вирусной вакцинотерапии для использования в экспериментальной онкологии и в клинике.

Литература

1. 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. – №. 2. – С. 42-47.
2. 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, том.49, №2, с. 264-278.
3. Lai X., Friedman A. Combination therapy of cancer vaccine and immune checkpoint inhibitors: A mathematical model // PLoS ONE. – 2017 - Vol.12 - №5. – P.e0178479
4. Kim R., Woods T., Radunskaya A. Mathematical modeling of tumor immune interactions: A closer look at the role of a PD-L1 inhibitor in cancer immunotherapy // Spora: A Journal of Biomathematics, 2018, Vol.4: Iss.1, pp.25-41
5. Бабушкина Н.А., Кузина Е.А., Лоос А.А., Беляева Е.В. Оценка эффективных стратегий применения противоопухолевой вакцинотерапии на основе математического моделирования // Математическая биология и биоинформатика. – Т.14.- №1.- С.34-54. doi: 10.17537/2019.14.34
6. Бабушкина Н.А., Кузина Е.А., Лоос А.А., Беляева Е.В. Результаты исследования режимов применения противоопухолевых вирусных вакцин на основе математического моделирования // Проблемы управления. - 2018 - № 4 - С.61-70.
7. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. -М.: Наука, 1991.- 304 с.
8. Романюха А.А. Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 293 с.
9. Skipper H.F. Kinetics of mammary tumor cell-growth and implications for therapy // Cancer. – 1971. – Vol. 28, N 6. – P. 1479–1499.