

ГИНЕВСКИЙ ДМИТРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ
РАДИОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ В ОПУХОЛИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Специальность: 1.5.1. Радиобиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва – 2025

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»

Научный руководитель:

Ижевский Павел Владимирович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории разработки методов и технологий лучевой терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»

Официальные оппоненты:

Бонарцев Антон Павлович – доктор биологических наук, доцент кафедры Биоинженерии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», биологический факультет;

Бухаров Александр Васильевич – доктор технических наук, доцент, старший научный сотрудник, профессор кафедры Низких температур. Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «МЭИ».

Ведущая организация:

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «29» октября 2026 г. в 12 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета 68.1.003.01 по адресу: 123098, г. Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8, Конференц зал, тел. +7 (495) 190-96-98

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, и на сайте: <https://fmbafmbc.ru/nauka/dissertatsionnyy-sovet>

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Шандала Наталия Константиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности проблемы

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении онкологических заболеваний, злокачественные новообразования остаются одной из ведущих причин смерти во всем мире. По оценкам эпидемиологических прогнозов, только в России за 2021, 2022 и 2023 год было выявлено более 580 (Каприна с соав. 2022), 620 (Каприна с соав. 2023) и 670 (Каприна с соав. 2024) тысяч случаев злокачественных новообразований, ежегодный рост данного показателя выше 7,5-8%. При этом ежегодно было зарегистрировано более 270 тысяч смертей от онкологических заболеваний (Каприна с соав. 2022, Каприна с соав. 2023, Каприна с соав. 2024). В США аналогичные показатели за 2023 год составляют почти 2 миллиона диагнозов и более 600 тысяч смертей от рака (Siegel et al. 2023). Эти высокие показатели заболеваемости и смертности подчеркивают необходимость постоянного прогресса в разработке новых и более эффективных методов лечения. Клинические исследования показали, что более половины пациентов нуждаются в лучевой терапии, и в некоторых случаях лучевая терапия является единственным методом лечения рака (Martin et al. 2020).

В настоящее время лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных методов лечения онкологических заболеваний и может использоваться в сочетании с хирургией и химиотерапией при многих формах рака (Miller et al. 2016, Palacios Eito et al. 2013, Давыдов с соав. 2013, Дворниченко с соав. 2018). Одной из самых больших проблем, связанных с ЛТ, является доставка достаточной дозы для уничтожения злокачественных клеток без сопутствующего повреждения здоровых тканей. Радиочувствительность клеток нормальных тканей ограничивает дозы, используемые в стандартных протоколах лучевой терапии, и препятствует повышению эффективности лучевой терапии. Повреждение окружающих нормальных тканей может вызывать различные реакции организма, начиная от неприятных симптомов, которые негативно влияют на качество жизни, до серьезных опасных для жизни осложнений (Delaney et al. 2005, Barcellos-Hoff et al. 2005). Поиск решения этой основополагающей проблемы ЛТ происходит в двух направлениях: в улучшении точности доставки поглощенной дозы в объем опухоли и на повышении радиочувствительности опухоли.

Точность доставки дозы облучения в опухоль обуславливается методами физического нацеливания излучения. Применение этих методов сегодня находится на высоком уровне, но результаты лечения и выживаемость значительно различаются между учреждениями и группами пациентов (Van Dyk 2020). Поэтому считается, что значительный прогресс в эффективности лучевой терапии может быть достигнут за счет повышения радиочувствительности опухоли при помощи применения радиосенсибилизаторов (Connell et al. 2009, Lehnert 2015, Farhood et al. 2019, Gong et al. 2021).

Эффект от взаимодействия излучения с одним атомом радиосенсибилизатора проявляется в очень ограниченной области. Эта область может несколько отличаться

для разных типов излучения, однако она не превышает 5-7 мкм (Таскаев 2017, Coulter et al. 2013), что сопоставимо с размером клеток млекопитающих. Поэтому основной задачей при разработке и создании радиосенсибилизаторов является организация их избирательного попадания и накопления именно в опухолевой ткани. При этом основным вопросом в изучении взаимодействия радиосенсибилизаторов с излучением является детальная оценка пространственного распределения дозомодифицирующего агента как в опухолевой, так и в здоровой ткани.

На сегодняшний день существующие экспериментальные методики не позволяют с нужной точностью определить пространственное распределение концентрации радиосенсибилизаторов в опухоли и окружающих ее тканях. Анализ биопсионных проб, позволяет лишь точечно определить концентрацию в опухоли, без возможности оценить пространственное распределение (Elowitz et al. 1998, Coderre et al. 1998, Holding et al. 1991, Gouyette et al. 1986). Неинвазивные способы оценки концентрации не имеют нужной точности измерения и в основном используются для качественной оценки накопления препарата, количественно оцениваются лишь относительные характеристики накопления радиосенсибилизатора, усредненные по всему объему опухоли (Fukumitsu et al. 2021).

Определение концентрации радиосенсибилизатора в крови в настоящее время не составляет особой проблемы, поэтому наибольший интерес представляет собой задача по выявлению связи между динамикой изменения концентрации дозомодифицирующего агента в крови и динамикой пространственного распределения агента в опухоли (Kim et al. 2013, Rizk et al. 2017, Williams et al. 2018).

Цель и задачи исследования

Целью работы является разработка математической модели пространственно-временного распределения радиосенсибилизаторов в опухоли для повышения эффективности лучевой терапии с учетом стохастических явлений, наблюдаемых в клеточной структуре.

Для достижения данной цели поставлены следующие задачи:

1. Создание метода построения математических нестационарных трехмерных моделей распределения радиосенсибилизатора на тканевом и клеточном уровне с параметрами в виде физических величин, значение которых измерено в независимых экспериментах.
2. При разработке метода построения математических моделей необходимо учесть многоуровневую организацию живого и объединить данные, полученные как *in vivo*, так и *in vitro*.
3. Разработать математическую модель и провести расчет изменения во времени пространственного распределения бора-10 (на примере бор-10-фенилаланина) для нейтрон-захватной терапии.
4. Разработать математическую модель и провести расчет изменения во времени пространственного распределения атомов платины (на примере «Цисплатина») для химиолучевой терапии.

5. Определить последовательность и оптимальное время начала проведения лучевой терапии при комбинировании химиотерапии «Цисплатином» с лучевым воздействием на солидные опухоли.

Научная новизна диссертационного исследования

- Впервые создана методология построения математических нестационарных трехмерных моделей распределения радиосенсибилизатора на тканевом и клеточном уровне, основанная на системе стохастических дифференциальных уравнений, объединяющая данные полученные *in vivo* и *in vitro*.
- Впервые при помощи компьютерного моделирования показана динамика пространственного распределения различных модифицирующих лучевое воздействие на опухоль агентов (бор-10, платина).
- Впервые получена количественная оценка скорости эндоцитоза в опухолевых клетках, превышающая скорость эндоцитоза в макрофагах примерно в 10 раз.

Теоретическая и практическая значимость работы

- Разработанные математические модели позволяют рассчитать изменяемое во времени пространственное распределение радиосенсибилизирующего агента как в различных частях опухоли, так и в примыкающих к опухоли здоровых тканях.
- Показано, что неоднородность распределения концентрации радиосенсибилизатора в опухоли приводит к значительным погрешностям при оценке полученных значений из данных биопсии.
- Впервые при помощи компьютерного моделирования показана динамика концентрации радиосенсибилизатора в опухоли, в том числе, учитывая разные функциональные состояния агента внутри клеток.
- Впервые определено оптимальное время облучения после введения радиосенсибилизатора, совпадающее со временем достижения максимума концентрации агента в опухолевых клетках.
- Расчеты показывают, что для бор-10-фенилаланина максимум концентрации в ткани опухоли будет наблюдаться через 8-12 часов после начала его внутривенного введения, в зависимости от схемы введения препарата и типа опухоли.
- Расчеты показывают, что для повышения эффективности комбинированной химиолучевой терапии «Цисплатин» следует вводить не менее чем за 72 часа до начала лучевой терапии.

Методология и методы исследования

Разработанный подход формирования математических моделей базируется на использовании стохастических дифференциальных уравнений для учета максимального количества известных процессов, происходящих в живых тканях при распространении радиосенсибилизаторов. Подход носит универсальный характер и может быть применен к большому числу практически значимых задач по распространению различных радиосенсибилизирующих препаратов в тканях и органах. Указанный подход был использован при формулировании математических

моделей для двух радиосенсибилизаторов. Проведенные численные расчеты с использованием разработанных моделей и сравнение результатов с данными клинических наблюдений показали правомерность разработанных методов исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. В ходе работы создан метод построения математических моделей, использующий стохастические дифференциальные уравнения для моделирования пространственного распределения и накопления радиосенсибилизаторов в опухоли и в окружающих ее тканях, учитывающий многоуровневую организацию живого и объединяющий данные полученные *in vivo* и *in vitro*.
2. Применение созданного метода позволило разработать математическую модель для расчета пространственного распределения радиосенсибилизатора $^{10}\text{В}$ в опухоли и окружающей здоровой ткани при введении бор-10-фенилаланина.
3. Использование указанного метода дало возможность разработать математическую модель для расчета пространственного распределения атомов платины в опухоли и окружающей ткани при введении химиотерапевтического препарата «Цисплатин».
4. Показано, что для химиолучевой терапии с использованием «Цисплатина» оптимальным является облучение после введения препарата не ранее, чем через 72 часа после начала его введения.

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности

Отраженные в диссертации научные положения соответствуют области исследований специальности 1.5.1. Радиобиология, и охватывают П.9 «Проблема радиационной чувствительности биологических объектов. Модификация радиочувствительности. Комбинированное и сочетанное воздействие ионизирующих излучений (химические, физические и другие факторы) на живые организмы. Неспецифические реакции организма на облучение» и П.11 «Медицинская радиобиология. Радиационная иммунология; биологическое действие инкорпорированных радионуклидов; оценка поражений инкорпорированными радионуклидами. Медицинская радиобиология: радиобиология опухолей, основы лучевой терапии опухолей; индивидуальная радиочувствительность; противолучевая защита и создание новых радиопротекторных препаратов; радиационная иммунология и гематология; радиационная гигиена и эпидемиология» паспорта специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечивается четкой постановкой задач, достаточным объемом исследования, применением современных лабораторных методов исследования, корректной статистической обработкой данных и всесторонней оценкой полученных результатов в сравнении с данными научной литературы.

Апробация диссертации проведена на заседании секции №2 Ученого совета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Основные результаты работы были представлены и обсуждены на: Международной конференции «Радиобиологические основы лучевой терапии»

Обнинск 2017, International Conference “Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications” Tomsk 2017, Российской конференции с международным участием “Радиобиологические основы лучевой терапии” Дубна 2019, Троицкой конференции с международным участием “Медицинская физика” (ТКМФ-7) Москва 2020, Школе-конференции молодых учёных и специалистов «Ильинские чтения» Москва 2020, XI Международной научно-практической конференции “Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине” Томск 2022, V юбилейном международном форуме “Медицинская физика” (ТКМФ-7) Москва 2022, Российской научно-практической конференции “Перспективные направления в лучевой терапии злокачественных новообразований” Томск 2023, Международная конференция “Актуальные проблемы радиационной биологии. Модификация радиационно-индуцированных эффектов” Дубна 2024, III Международная научная конференция “Инновационные технологии ядерной медицины и лучевой диагностики и терапии” Москва 2024.

Личный вклад диссертанта в работу

Соискатель участвовал в выполнении всех этапов диссертационного исследования, включая формулирование цели, задач, положений и выводов, планирование и проведение исследований, статистический анализ и интерпретацию полученных экспериментальных данных. Соискателем подготовлены публикации в отечественные и международные профильные журналы, полученные результаты представлены на конференциях регионального, всероссийского и международного уровней. Личный вклад автора состоит в разработке методики построения математической модели, построении на базе этой методики математических моделей для рассматриваемых препаратов, разработке компьютерной программы для решения полученных уравнений, проведении всех представленных расчетов, обработке полученных результатов и подготовке публикаций.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ в рецензируемых российских и иностранных изданиях, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ (3 – RSCI, 2 – Scopus). Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ. Материалы диссертационной работы были доложены на российских и международных научных конференциях и опубликованы в 10 сборниках материалов конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, изложения полученных результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов и библиографического списка. Работа изложена на 157 страницах печатного текста, включает 18 таблиц, 18 рисунков, список литературы включает в себя 288 источников, из которых 254 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, а также степень достоверности и апробация результатов исследования.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В первой главе представлен обзор литературы, посвященный следующим вопросам: 1) Задачи оптимизации лучевой терапии, 2) Радиосенсибилизаторы, 3) Математические модели, 4) Рассматриваемые процессы.

Из анализа литературы следует, что изучение механизмов накопления радиосенсибилизатора в ткани, и их взаимодействия с клетками продолжается. При этом постоянно возникают новые гипотезы, имеющие экспериментальное подтверждение, однако инструмента, который бы позволил сочетать все эти новые находки в едином теоретическом описании, нет. Поэтому проблема создания инструмента, который бы мог объединить и описать в едином комплексе процессы, рассматриваемые на разных масштабах, стоит достаточно остро.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Данные клинических наблюдений

Все данные клинических наблюдений взяты из опубликованных литературных источников. Критерием отбора таких источников служит наличие следующей совокупности данных по пациентам:

- динамика концентрации атомов радиосенсибилизирующего агента в крови или количество проб достаточное для аппроксимации этой динамики
- наличие проб биопсии опухоли или другие данные результаты которых могут быть представлены в размерности массовой концентрации

Данные для ВРА были взяты из работ (Elowitz et al 1998 и Coderre et al. 1998).

Данные для «Цисплатина» были взяты из работ (Holding et al. 1991 и Gouyette et al. 1986).

2.2. Общие принципы построения модели

В работе представлен новый метод построения трехмерных математических моделей для описания процессов фармакокинетики на тканевом и клеточном уровне при помощи системы стохастических дифференциальных уравнений (СДУ).

При записи СДУ подразумевается разделение на первичную причину и некое случайное воздействие, которое может влиять на поведение системы. Первичные причины – это главные (превалирующие) процессы, которые могут влиять на состояние или положение в пространстве молекул агента, их наличие подтверждено, а воздействие однозначно определено. Эти процессы хорошо изучены, то есть все

параметры, необходимые для их математического описания, могут быть измерены экспериментально. Случайное воздействие - сопутствующие процессы, имеющие непредсказуемое влияние на превалирующие процессы. Они либо мало изучены, либо для их полноценного моделирования недостаточно данных.

2.3. Общий вид уравнений

Система СДУ в общем виде для концентрации агента в различных органах и тканях имеет вид:

$$\frac{\partial C_n}{\partial t} = \sum_{i,j=1}^3 \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D_{j,n} \frac{\partial C_n}{\partial x_j} \right) + \sum_{m=1}^N k_m C_m + \sum_{p,q=1}^N k_{p,q} C_p C_q + \sum_{m=1}^N \frac{a_m C_m}{b_m + C_m} \quad (1)$$

где коэффициенты $D_{j,n}, k_m, k_{p,q}, a_m$ и b_m являются случайными функциями координат и времени, N – количество рассматриваемых превалирующих процессов.

2.4. Определение случайных функций

Случайные функции в уравнении (1) могут описывать в общем случае произвольные случайные процессы с n -мерной плотностью вероятности (Мальцев с соав. 2014), то есть могут рассматриваться, в том числе, как процессы с эволюционной памятью (немарковские случайные процессы). Моделирование процессов в биологической ткани следует начинать с простейших случаев. Поэтому в работе рассмотрены совершенно случайные процессы (Мальцев с соав. 2014), для которых автокорреляционная функция представляется в виде дельта-функции Дирака, когда значения функции в любых двух отличных точках пространства или времени статистически независимы. Плотность вероятности случайных процессов записывается через функцию плотности вероятности случайной величины для определения мгновенных значений параметров в каждой точке пространства, в любой момент времени. Следовательно, коэффициенты системы уравнений (1) $D_{j,n}, k_m, k_{p,q}, a_m, b_m$ в ходе расчета определяются при помощи иерархичной системы случайных процессов, каждый из которых имеет распределение Гаусса. Математическое ожидание каждого параметра может быть определено экспериментально с известной погрешностью измерения. Поэтому первый случайный процесс связан с погрешностью проведения эксперимента по определению среднего значения. Помимо этого, существуют случайные процессы, связанные с неоднородностью структуры биологической ткани и с характером конкретного процесса. Кроме того, существуют случайные процессы, определяемые временными отклонениями, связанными с жизнедеятельностью организма в целом. Поэтому в общем случае плотность вероятности случайного процесса, использованного при моделировании для определения мгновенных значений параметров в каждой точке пространства в любой момент времени, можно представить в виде:

$$F(p_1 \dots p_M) = \frac{1}{(2\pi)^{M/2} \prod_{m=1}^M \sigma_m} \exp \left\{ -\frac{(p_1 - \bar{p}_1)^2}{2\sigma_1^2} - \sum_{m=2}^M \frac{p_m^2}{2\sigma_m^2} \right\} \quad (2)$$

где M – количество случайных факторов, влияющих на значение параметра, p_1 – фактор первого случайного процесса, связанный с определением среднего значения искомого коэффициента, $p_2 \dots p_M$ – факторы дополнительных случайных процессов, которые играют роль при определении конкретных значений коэффициентов системы уравнений (1), σ_m – среднеквадратичное отклонение для каждого из факторов.

2.5. Особенности реализации математической модели

Система уравнений решалась численно, однако в отличие от классических дифференциальных уравнений (ДУ) СДУ накладывает большее количество ограничений на численную схему.

Условно опухоль была разделена на две области - поверхностный слой толщиной в 1,5-2 мм, и внутренняя часть опухоли. Протекающие в этих слоях процессы и параметры среды могут отличаться в разных областях, а окружающую нормальную ткань можно считать третьей областью. Параметры распределений случайных величин заданы в этих областях по-разному.

Следует отметить, что количество областей с разными описаниями процессов может быть увеличено, разбираемый принцип моделирования этому не препятствует.

Далее отдельные области обозначены: здоровая ткань (ЗТ), поверхностный слой опухоли (ПС), внутренняя область опухоли (ВО), вся опухоль ПС+ВО (ОП)

Минимальный контрольный объем выбирается на основе изучаемой биологической ткани. Необходимо, чтобы контрольный объем содержал не менее 500 клеток, и в нем с большой вероятностью находился кровеносный капилляр. В среднем размер клетки млекопитающих составляет 10-20 мкм, поэтому средний размер минимального контрольного объема порядка 10^7 мкм³ будет гарантировать необходимое количество клеток в контрольном объеме и нахождение там кровеносного капилляра. Максимальный размер контрольного объема должен оцениваться, исходя из размеров расчетной области и детализации распределения препарата по ткани, а также из макроструктуры ткани.

Минимальный шаг по времени связан с временной составляющей случайных функций, необходимых для того, чтобы система успела релаксировать от предыдущего состояния к следующему. С другой стороны, максимальный шаг по времени не должен приводить к усреднению происходящих процессов по времени. В приведенных далее расчетах использовались шаги по времени от 1 до 5 минут, в зависимости от временного периода, который должен охватить расчет.

Еще одно пространственное ограничение накладывается на всю область расчетов - граница опухоли не должна пересекаться или совпадать с границей расчетной области. В этом случае можно считать, что на границе расчетной области потоки сбалансированы, следовательно, суммарный поток равен нулю, а граничные условия соответствуют задаче Неймана.

Так как концентрацию препарата в крови можно сравнительно просто измерить, то функцию зависимости концентрации агента в крови от времени считаем известной.

При расчетах использовались равномерные трехмерные сетки от $20 \times 20 \times 20$ до $100 \times 100 \times 100$. Увеличение количества ячеек в сетке больше $50 \times 50 \times 50$ не приводило к изменению статистических параметров, поэтому в работе приведены результаты для сетки $50 \times 50 \times 50$. На каждом шаге по времени система линейных алгебраических уравнений (СЛАУ) строилась для последовательности поправок к полученному ранее решению. Такой подход исключает возможность накопления ошибки. В качестве одного из критериев сходимости использовалось относительное уменьшение невязки до заданного значения 10^{-5} . Для решения СЛАУ взят метод BCG (Saad 2003), использующий двойную точность. Поэтому можно утверждать, что точность решения на каждом шаге по времени была не ниже заданного значения невязки. Статистическая обработка результатов расчета проводилась по 30 и более независимым реализациям совокупности случайных процессов, что позволяет оценить дисперсию искомых величин. Значение дисперсии получается как минимум на 2 порядка больше, чем оценка ошибки численного метода. Указанные оценки позволяют утверждать, что ошибка численного метода может вносить лишь незначительный вклад в статистику изучаемых процессов.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Результаты расчетов по бор-10-фенилаланину и их обсуждение

Расчеты проводились для разной концентрации внутривенного введения препарата: 250 мг/кг в течение 2 часов, 290 мг/кг в течении 2 часов, 350 мг/кг в течении 1,5 часов.

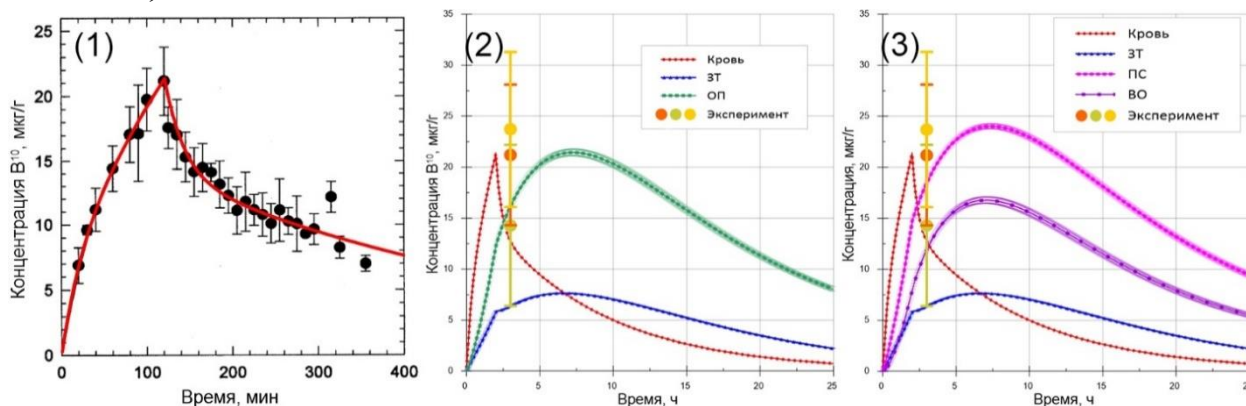


Рисунок 1 - Концентрация ^{10}B : 1) В крови (аппроксимация данных клинических наблюдений (Coderre J.A. с соав. 1998), 2) средняя по всей опухоли концентрация ^{10}B в сравнении с данными полученными при анализе проб биопсии (Coderre J.A. с соав. 1998), 3) средняя по ПС и ВО концентрация ^{10}B в сравнении с данными биопсии (Coderre J.A. с соав. 1998).

На рисунке 1 приведены результаты моделирования для 2-часового внутривенного введения ВРА с дозой 250 мг/кг. Настройка параметров модели велась под глиобластому. Концентрация бора в крови бралась как аппроксимация результатов (Coderre J.A. с соав. 1998) (см. Рисунок 1(1)). Результаты расчета приведены на рисунках 1(2,3) с указанием точек, полученных в ходе клинических наблюдений (Elowitz et al. 1998, Coderre et al. 1998). Сложность получения биопсии глиобластомы

такова, что получается лишь одна проба, что делает невозможным сравнить результаты в динамике.

В целом результаты моделирования хорошо согласуются с клиническими данными, полученными при анализе проб биопсии трех разных пациентов. На рисунке 1(2) представлены результаты сравнения с данными при анализе проб биопсии, путем усреднения концентрации бора по всему объему опухоли и по всем его состояниям. На рисунке 1(3) приведены те же точки, полученные при анализе проб биопсии, но сравниваются они уже с усредненными отдельно результатами расчета в области ПС и ВО для опухоли. И совпадение результатов становится еще лучше. В работе (Coderre et al. 1998) отдельно говорится о том, что пробы биопсии дают очень большую погрешность, что и отражено на рисунках 1(2,3), это объясняется сильной неравномерностью распределения ^{10}B , что будет показано далее при анализе трехмерных результатов расчета.

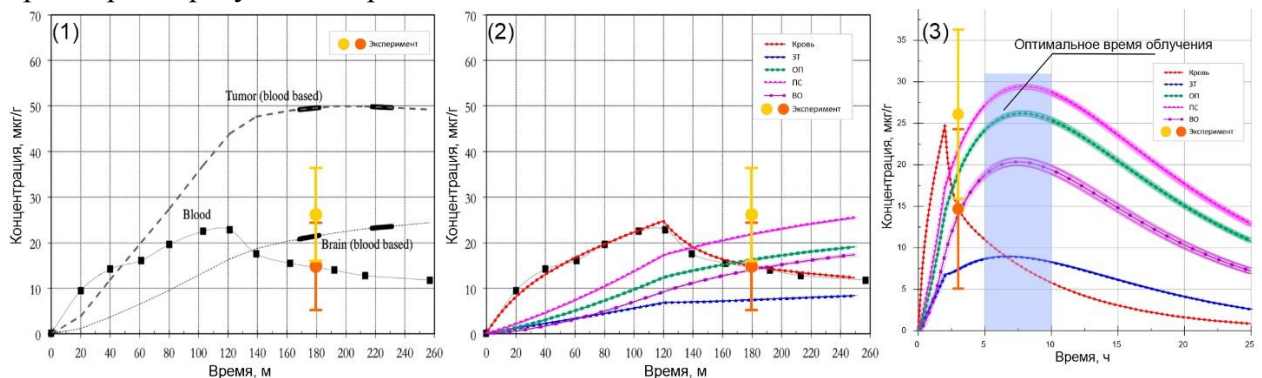


Рисунок 2 - Концентрация ^{10}B : 1) Результат расчета по камерной модели (Koivunoro et al. 2015) с наложенными на него данными анализа биопсионных проб (Coderre et al. 1998), 2) усреднённая по пространству в разных областях концентрация ^{10}B в сравнении с клиническими данными (Coderre et al. 1998), рассчитанная на основе данных по концентрации в крови использованных в камерной модели (Koivunoro et al. 2015) 3) Тоже что и 2, только на большем промежутке времени.

На рисунке 2(1) представлены результаты моделирования при помощи камерной модели, приведенной в работе (Koivunoro et al. 2015), при внутривенном 2-часовом введении ВРА в дозировке 290 мг/кг, с нанесенными на них результатами, полученными при анализе биопсийных проб глиобластомы у двух пациентов (Coderre et al. 1998), при той же схеме введения препарата. Из графика видно, что результаты расчета и клинические наблюдения авторов работы (Koivunoro et al. 2015) различаются в несколько раз. На рисунках 2(2,3) приведены результаты расчетов при помощи предлагаемой модели на разных масштабах по времени. Из графиков видно, что они совпадают с результатами клинических наблюдений. Также на рисунке 2(3) виден максимум концентрации, приходящийся на 5 часов после введения препарата. При максимуме концентрации радиосенсибилизатора в опухоли облучение будет наиболее эффективным. Однако для полноценного сравнения динамики процесса накопления препарата имеющихся данных по анализу биопсионных проб категорически недостаточно. Сравнение динамики без сравнения абсолютных значений возможно с результатами ПЭТ, однако для этого необходимо знать детальные параметры опухоли: ее размеры, объемную форму, локализацию. В клинических работах эти данные не

приводятся. Это связано с тем, что в клинической практике на данный момент времени основным критерием возможности проведения облучения является соотношение концентраций tumor-to-normal (T/N), которое должно быть ≥ 2.5 (Fukumitsu et al. 2021). Но этому критерию соответствует соотношение расчётных концентраций как спустя час после введения $T/N=2,51$, совпадающие со временем взятия биопсионных проб в работах Coderre J.A. с соавторами (Elowitz et al. 1998, Coderre et al. 1998), так и спустя 5 часов после введения $T/N=2,9$.

Поэтому сравнение с имеющимися результатами ПЭТ можно провести исключительно качественно, а не количественно.

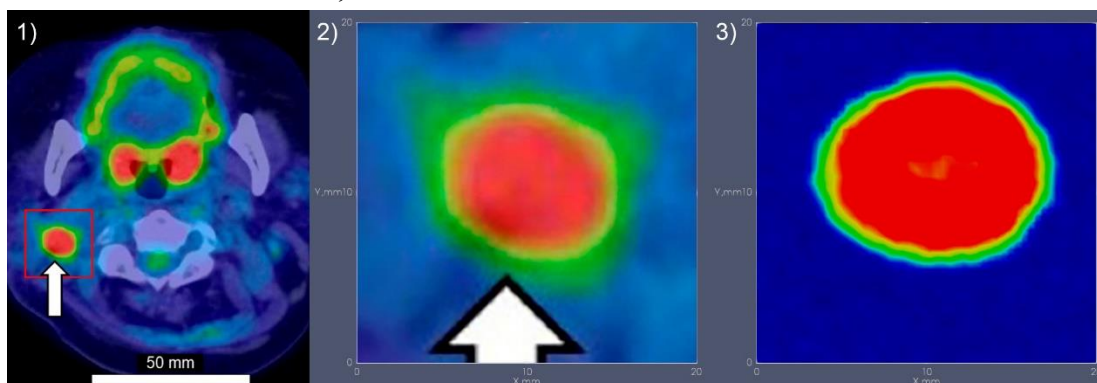


Рисунок 3 - Качественное сравнение результатов расчетов с результатами ПЭТ/КТ. 1) Результаты ПЭТ/КТ, приведенные в работе (Fukumitsu et al. 2021). 2) Увеличенная область, обозначенная на первом снимке, до масштабов равных расчетной области. 3) Результаты расчета, приведенные в виде усреднённой проекции по оси Z, для возможности сравнения с результатами ПЭТ.

На рисунках 3(1,2) представлены изображения, полученные с помощью ПЭТ/КТ (Fukumitsu et al. 2021), а на рисунке 3(3) представлены результаты расчетов в виде пригодном для сравнения с ПЭТ. Качественно изображения, представленные на рисунках 3(2,3), очень похожи, отличия связаны с формой опухоли и невозможностью точно сопоставить термические шкалы.

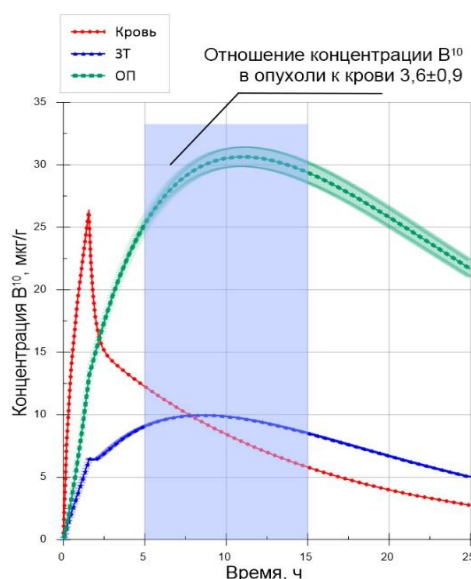


Рисунок 4 - Концентрация ^{10}B в крови (Kiger et al. 2001, Kiger et al. 2003), средние значение в ЗТ, и средние по всей опухоли ОП. Для внутривенно вводимой в течение 1,5 часов концентрации ВРА 350 мг/кг.

На рисунке 4 представлены результаты расчетов для концентрации ^{10}B для вводимой внутривенно дозы ВРА 350 мг/кг в пригодном для сравнения с клиническими данными виде. В частности, для такой дозы данные клинических наблюдений представляют в виде относительной величины равной отношению концентрации ^{10}B в опухоли к концентрации в крови. По данным Kiger W.S, отношение концентраций в опухоли к крови (tumor-to-blood) составляет 3,5-4 к 1 (для глиобластомы) (Kiger et al. 2001, Kiger et al. 2003), а по данным Fukuda H. 3,4 $\pm$ 0,83 (меланома) и 1,4-4,7 к 1 (глиобластома) (Fukuda et al. 1999, Fukuda et al. 2020). При моделировании (см. Рисунок 4) отношение концентрации в опухоли к крови в среднем в указанном промежутке времени составило 3,6 $\pm$ 0,9. При разработке модели учитывались морфофизиологические параметры тканей мозга при глиобластоме.

Выше приведены результаты расчета в адаптированном виде для сравнения с теми или иными данными клинических наблюдений. В ходе моделирования протекающих процессов поступления ^{10}B в ткани получены 3D изображения изменений во времени общей концентрации ВРА (см. Рисунок 5). Следует отметить, что подобным образом могут быть представлены результаты для каждой из концентраций в системе уравнений (1), соответствующие каждому состоянию радиосенсибилизирующего агента, рассмотренного в модели.

Как видно из рисунка 5, концентрация внутри опухоли меньше, чем в ее поверхностном слое. Это связано с тем, что фенилаланин, являясь незаменимой аминокислотой, ускоренно поступает внутрь клеток. При создании препарата ВРА предлагалось использовать это свойство для того, чтобы как можно больше ^{10}B попадало в опухолевые клетки. Результаты моделирования показывают, что большая часть препарата поглощается там, где есть непосредственное снабжение кровью, а в области, где кровоснабжение затруднено, препарата в клетках накапливается меньше. Поэтому результаты, полученные при анализе биопсии (Elowitz et al. 1998, Coderre et al. 1998) и при оценке соотношения tumor-to-blood, имеют такой значительный разброс (Kiger et al. 2001, Kiger et al. 2003, Fukuda et al. 1999, Fukuda et al. 2020). Это объясняется тем, что пробу биопсии брали из зон с разным кровоснабжением.

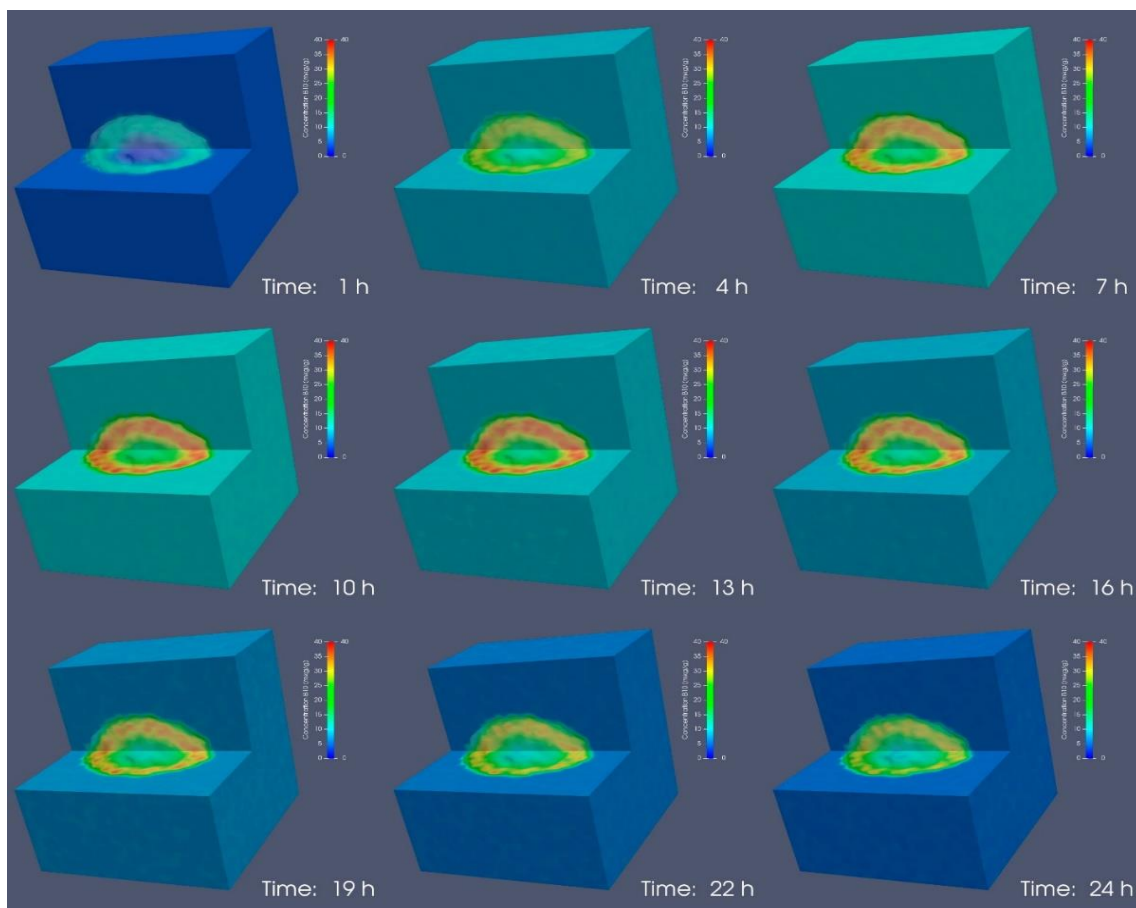


Рисунок 5 - 3D графики концентрации ^{10}B в ткани. Для внутривенно вводимой в течение 1,5 часов концентрации ВРА 350 мг/кг.

Несмотря на то, что на данный момент доступные клинические данные могут лишь косвенно подтвердить корректность изложенного подхода к моделированию, следует отметить, что клинические данные, опровергающие предложенный подход, отсутствуют.

Очевидно, что наилучшим временем облучения является период, когда в клетках опухоли будет максимальная концентрация бора, а в нормальных клетках она будет минимальной. Как видно из графиков на рисунках 6,7,4, максимум концентрации в опухоли наблюдается в интервале 8-12 часов после начала введения препарата. При этом максимум концентрации в нормальной ткани наблюдается в интервале 6-9 часов после начала введения, то есть к моменту достижения максимума концентрации в опухолевой ткани, концентрация в нормальной ткани уже начинает уменьшаться. Поэтому оптимальное время для облучения будет в интервале 8-12 часов после начала введения. Однако следует отметить, что этот период оптимального облучения определен для конкретного варианта введения и дозы препарата, а также: типа, размера и структуры опухоли. Рассматриваемый в работе вариант моделирования подразумевает индивидуальную настройку под каждый случай.

Расчеты для ВРА проводились, исходя из гипотезы о том, что основным путем поступления в клетку является эндоцитоз.

Однако позднее в Японии были проведены исследования по изучению проникновения ВРА в клетку, которые показали, что, возможно, основным путем поступления является аминокислотный трансмембранный транспорт (Wongthai et al.

2015). Более поздние работы (Nakase et al 2020) возвращают исследователей к гипотезе об ускоренном процессе эндоцитоза.

Таким образом, этот вопрос не получил окончательного решения. Если кинетические характеристики ферментативных реакций, происходящих при трансмембранном транспорте, будут окончательно установлены, можно перестроить предлагаемую нами модель под новые данные на основе все тех же принципов построения модели.

3.2. Результаты расчетов по «Цисплатину» и их обсуждение

Первая рассматриваемая схема введения препарата - внутривенно 100 мг/м^2 в течении 8 часов (Holding et al. 1991).

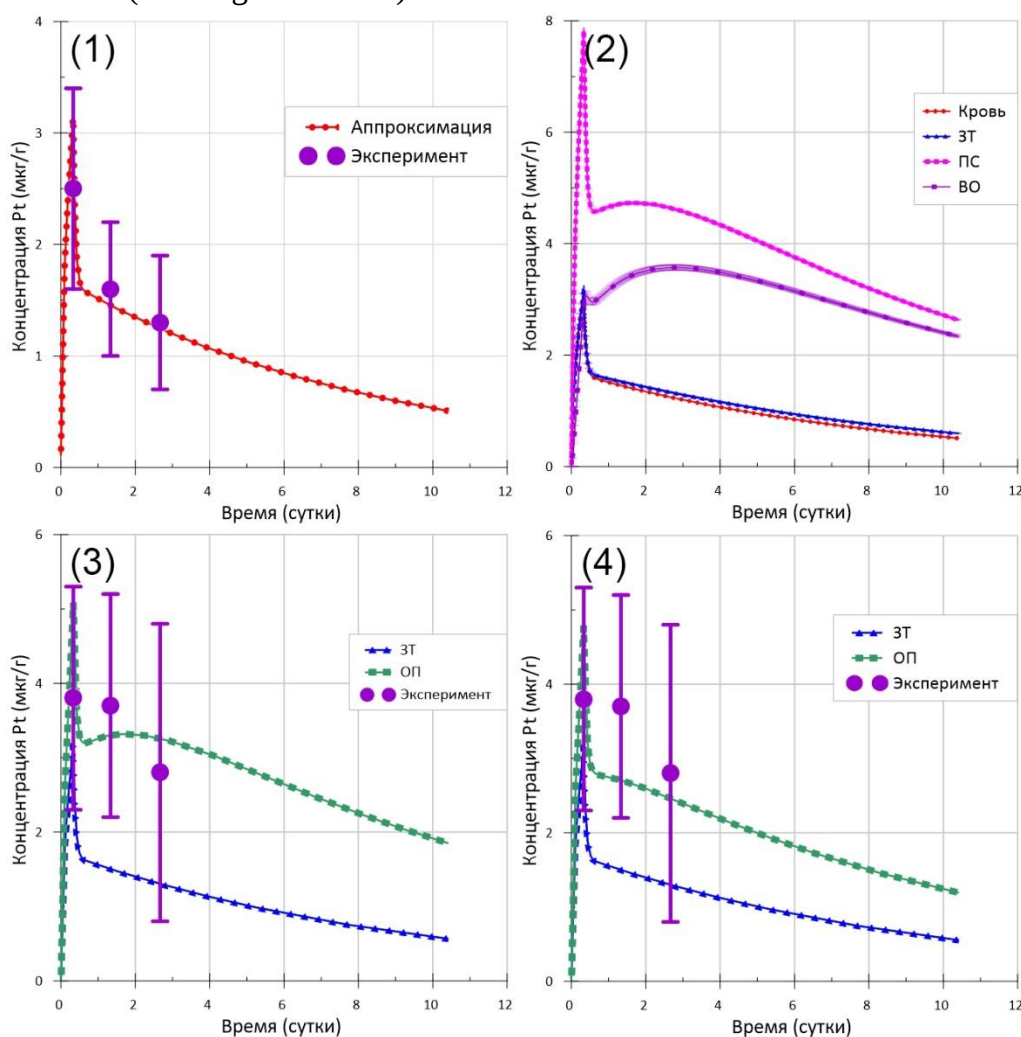


Рисунок 6 - Концентрация атомов платины (1) в крови, результат клинических наблюдений (Holding et al. 1991) и их аппроксимация, (2) средние значение в ЗТ, ПС, ВО, (3-4) средние значение в ЗТ, ОП и результаты проб биопсии (Holding et al. 1991), (3) при удельной объемной скорости эндоцитоза в 10 раз выше, чем у макрофагов, (4) при удельной объемной скорости эндоцитоза, как у макрофагов.

На рисунке 6(1) показаны результаты клинических наблюдений (Holding et al. 1991) по определению концентрации платины в крови, а также аппроксимационная кривая этих результатов, которая использовалась при моделировании. На рисунке 6(3) приведен результат из той же серии наблюдений (Holding et al. 1991) по определению

концентрации платины в пробах биопсии карциномы головы и шеи. Под этот тип рака настраивалась модель. Следует отметить несколько важных моментов. Из клинических данных по крови видно, что концентрация значительно падает в первые сутки. Однако результаты, полученные исходя из данных биопсии, показывают другую динамику: за первые сутки после введения препарата концентрация в опухоли практически не меняется, уменьшение концентрации происходит только на 2-3 сутки. Такое различие в динамике изменения концентрации платины в крови и в опухоли можно объяснить лишь процессом накопления препарата в опухоли.

На рисунке 6(3) изображены усредненные по пространству результаты моделирования в суммарном по всем состояниям агента виде, что необходимо для сравнения с результатами анализа проб биопсии. На рисунке 6(2) отдельно рассмотрена концентрация платины во внешнем слое опухоли и во внутренней области. Как видно из результатов моделирования, концентрация в разных местах опухоли сильно различается в течение нескольких суток, а потом концентрация по опухоли выравнивается, и скорость уменьшения концентрации препарата падает. С этим можно связать и большую погрешность при анализе проб биопсии, так как не ясно, из какой области опухоли брали биопсию, а также то, что согласно работе (Holding et al. 1991), концентрация платины отличная от нуля обнаруживалась и спустя месяц после введения препарата.

На рисунках 6(3,4) показаны результаты моделирования в пригодном для сравнения с клиническими данными виде, рассчитана усредненная концентрация платины по всему объему опухоли. Максимальной скоростью эндоцитоза из всех клеток человека обладают макрофаги (Глебов 1987), что определяется их функцией в организме, и именно поэтому скорость эндоцитоза остальных клеток в организме определяют относительно скорости эндоцитоза макрофагов (Глебов 1987). На рисунке 6(4) приведены результаты расчета, при котором скорость эндоцитоза опухолевых клеток равна скорости эндоцитоза макрофагов. При этом очевидно, что общая картина динамики изменения концентрации атомов платины в опухоли ближе к динамике изменения концентрации в крови, чем к той, которую демонстрируют взятые пробы биопсии. Однако при увеличении удельной объемной скорости эндоцитоза для опухолевых клеток в 10 раз по отношению к скорости эндоцитоза у макрофагов динамика изменения концентрации атомов платины в опухолевой ткани приближается к показателям, полученным в ходе клинических наблюдений. Исходя из того, что эндоцитоз является единственным процессом, подходящим по скоростным характеристикам и способным менять динамику изменения концентрации платины к виду, полученному в ходе клинических наблюдений, можно сделать вывод, что скорость эндоцитоза у опухолевых клеток приблизительно в 10 раз выше, чем у макрофагов.

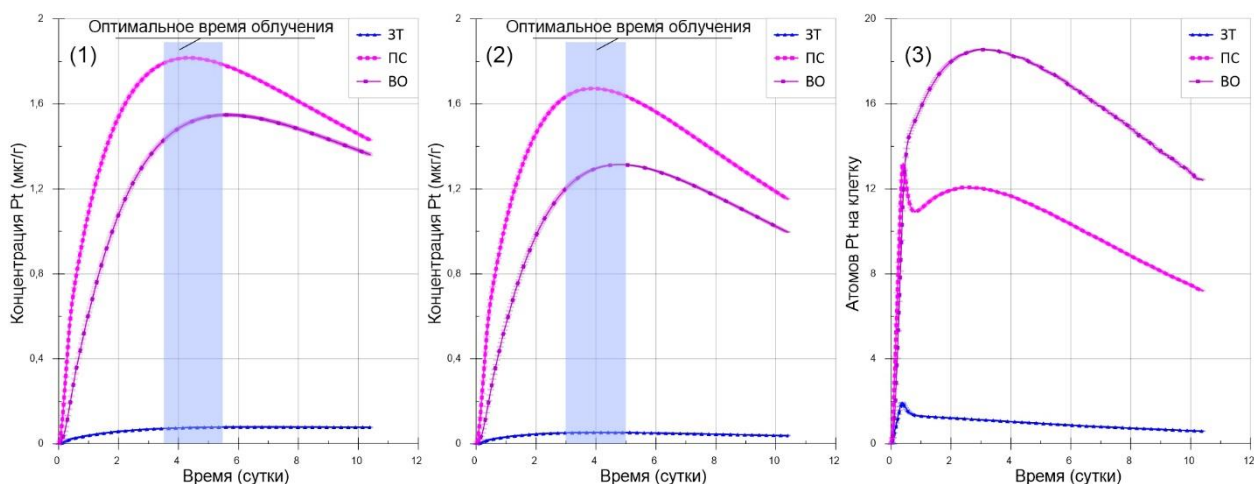


Рисунок 7 - (1) Средняя концентрация атомов платины в клетках, (2) Средняя концентрация атомов платины в эндосомах, (3) Количество атомов платины, связанных с ДНК, в пересчете на одну клетку.

На рисунке 7(1) показано оптимальное время облучения после введения цисплатина, так как, очевидно, оно должно совпадать со временем достижения максимальной концентрации платины в клетках, которое равно 3-5 суток после начала введения препарата, несмотря на то, что локальный максимум общей концентрации атомов платины в опухоли приходится на 1-2 суток (см. Рисунок 6(3)). Следует отметить, что эта оценка справедлива только для конкретного вида рака, размера опухоли и схемы введения препарата.

Как видно из графиков на рисунках 7(1,2), основная доля платины в клетках находится в эндосомах. Часть концентрации платины, попадающая непосредственно в цитоплазму, очень мала, до ДНК доходят вообще считанные атомы (см. Рисунок 7(3)). Для эффектов химиотерапии этого достаточно, так как для достижения биологического эффекта достаточно 9 атомов платины, связавшихся с ДНК клетки (Akaboshi et al. 1992, Цюши 2015). Следует отметить, что это достаточное условие для гибели клетки, а необходимое может быть меньше.

С учетом того, что рассматривается именно фармакокинетическая модель, в которой не рассматривается гибель клеток, значимым является не абсолютное значение количество атомов, связанных с ДНК, а время наступления максимума этой кривой. Максимум достигается на 3 сутки с начала введения препарата. То есть основное действие химиотерапии происходит в первые трое суток с начала введения препарата, далее процессы репарации ДНК начинают преобладать над воздействием препарата. В тоже время, максимум концентрации платины в эндосомах клеток достигается на 4 сутки после начала введения препарата. Воздействие излучения в этот момент времени с высокой вероятностью приведет к разрыву эндосом, что приведет значительному увеличению концентрации платины в цитоплазме и, следовательно, к новому взаимодействию атомов платины с ДНК. То есть фактически это приведет к тому, что помимо прямого воздействия излучения на клетки будет запущен вторичный процесс биологического отклика на химиотерапию по причине того, что новые атомы в значительном количестве будут связываться с ДНК.

Такой подход будет давать более значительный результат в силу того, что те клетки, которые были поражены непосредственно при химиотерапии, уже погибнут, а

при воздействии излучения, помимо непосредственной гибели клеток под лучом, будет запущен новый процесс отклика на химиотерапию.

Для цисплатина применяется много различных схем введения при лечении, поэтому был проведен расчет для другой схемы введения, но с той же суммарной дозой цисплатина 100 мг/м^2 , по 50 мг/м^2 в течении 6 часов, с интервалом между началом введения в 24 часа (Gouyette et al. 1986).

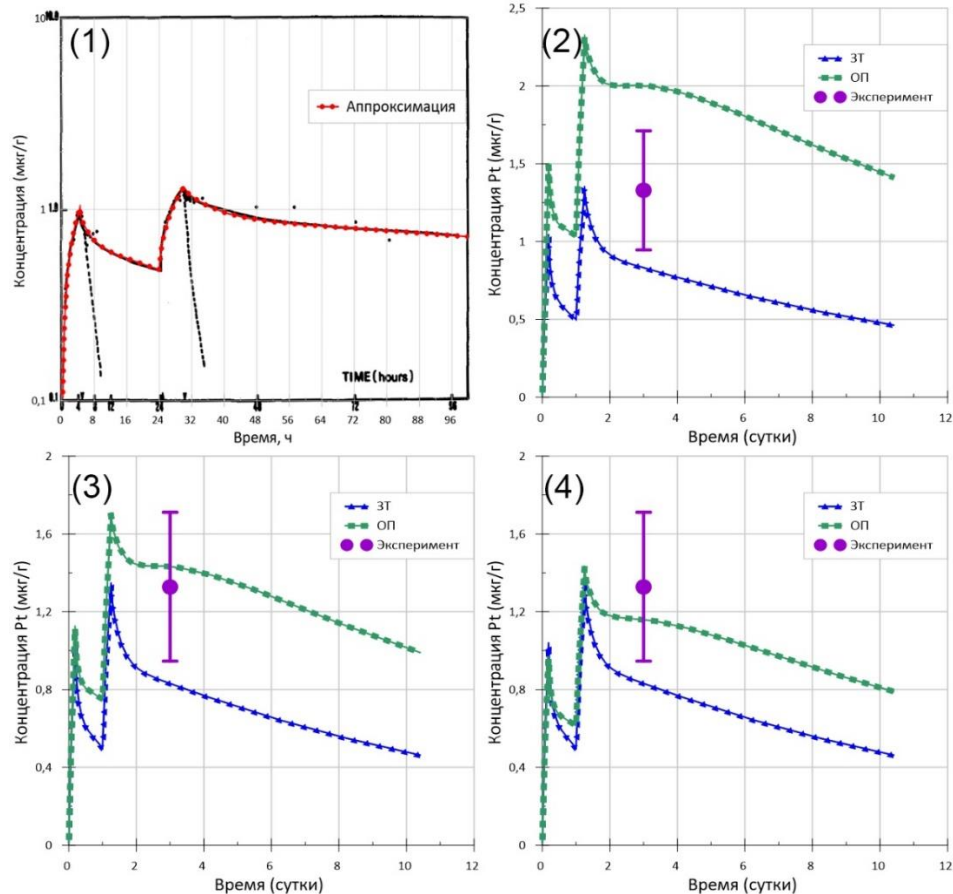


Рисунок 8 - Концентрация атомов платины (1) в крови, результаты клинических наблюдений (Gouyette et al. 1986) и их аппроксимация, (2-4) средние значения в ЗТ, ОП и результаты анализа проб биопсии (Gouyette et al. 1986), (2) результаты расчета при тех же входных параметрах, что и при предыдущих расчетах, (3) при уменьшенном в 2 раза факторе случайного распределения, отвечающего за пространственные нарушения кровеносной капиллярной сети, (4) при уменьшенном в 2 раза факторе случайного распределения, отвечающего за пространственные нарушения кровеносной капиллярной сети и лимфатических капилляров.

На рисунке 8(1) показаны результаты клинических наблюдений (Gouyette et al. 1986) по определению концентрации платины в крови, а также аппроксимационная кривая этих результатов, которая использовалась при моделировании. На рисунке 8(2) показаны результаты расчета при тех же входных параметрах случайных распределений, что и в предыдущих расчетах. При этом, как видно из рисунка 8(2), результат расчета не совпадает с пробой биопсии, проведенной (Gouyette et al. 1986). На рисунках 8(3,4) показаны результаты расчетов, при которых были уменьшены в 2 раза факторы случайного распределения для случайной функции, отвечающей за обмен между кровью и межклеточным пространством. При этом следует отметить, что

математическое ожидание для случайного распределения одинаково во всех вариантах расчета для цисплатина, отличаются лишь факторы, отвечающие за пространственные нарушения кровеносной и лимфатической капиллярных сетей. На рисунке 8(3) уменьшен только фактор, отвечающий за кровеносные капилляры, а на рисунке 8(4) уменьшены оба фактора.

Как видно из рисунков 8(3,4), при обоих вариантах изменения случайных распределений результаты расчета совпадают с результатами биопсии, полученными (Gouyette et al. 1986).

Holding J.D. с соавторами в своей статье (Holding et al. 1991) рассматривает результаты разных работ, в которых анализировались пробы биопсии при карциноме головы и шеи, в том числе и работу Gouyette A. (Gouyette et al. 1986), при этом сообщается, что концентрация платины при одинаковой суммарной вводимой дозе очень сильно различается и находится в интервале от 0,71 до 7,9 мкг/г (Holding et al. 1991). По мнению Holding J.D., такой большой разброс значений (на порядок) означает, что невозможно четко прогнозировать, какая концентрация будет накоплена в опухоли в зависимости от вводимой дозы, и свидетельствует о том, что подбор дозировки может быть только эмпирическим при лечении конкретного пациента.

Серия расчетов, результаты которой представлены на рисунке 8, показывает, что такой разброс концентраций у разных пациентов может объясняться пространственными нарушениями в капиллярной сети. Так как разные расчеты в рамках представленной серии получены изменением только одного или двух факторов случайного распределения для функции, отвечающей за обмен препарата с кровью, это свидетельствует о том, что у разных пациентов существуют разные нарушения в капиллярной сети в опухоли. Следует отметить, что данные факторы случайного распределения отвечают исключительно за начальное состояние капиллярной сети в опухоли в рамках конкретной реализации случайных процессов в расчете.

Также важно то, что эта случайная функция определяется удельной объемной скоростью поступления вещества из крови в межклеточное пространство. Это означает, что при клиническом исследовании можно определить: каковы эти пространственные нарушения, и получить их количественную оценку. Так как удельная объемная скорость поступления вещества будет одинакова с учетом погрешности как для терапевтического препарата, так и для диагностического контраста. И поэтому параметры случайного распределения для данной функции могут быть определены по скорости накопления контраста в опухоли, которую можно оценить при помощи ПЭТ. Тем самым можно адаптировать расчет под конкретного пациента, и прогнозировать, какая концентрация будет накоплена при введении определённой дозы препарата для конкретного пациента, а не подбирать ее эмпирическим путем, о котором пишет Holding J.D. (Holding et al. 1991).

Результаты расчета по цисплатину показывают, что построенная для этого препарата модель удачно сочетает в себе как данные клинических наблюдений и экспериментов *in vivo*, так и результаты экспериментов *in vitro*. Это связано с двумя основными причинами.

Во-первых, в экспериментах *in vitro* объект изучения и условия проведения эксперимента контролируемы и не зависят от внешних или внутренних неучтенных

воздействий. Такой подход позволяет добиваться хорошей повторяемости экспериментальных результатов, и делает их более достоверными. В то время как эксперименты *in vivo* позволяют рассматривать протекающие процессы с учетом внутренней самоорганизации изучаемого объекта, что, с одной стороны, дает менее надежный результат, а с другой - в результатах эксперимента учитываются те процессы самоорганизации, которые стараются исключить в экспериментах *in vitro*. Учитывая что процессы самоорганизации живого могут влиять на изучаемый объект, получается, что сопоставление результатов, получаемых *in vivo* и *in vitro*, затруднительно, поскольку неизвестно, какой именно вклад в конечный результат вносят процессы самоорганизации изучаемого биологического объекта.

Во-вторых, большая часть математических моделей, связанных с изучением биологических систем, являются описательными. Как следствие, они замкнуты на описании конкретного эксперимента (*in vivo* или *in vitro*) или клинических данных. А существующие имитационные модели, строящиеся на базе строго определенных параметров, не могут учитывать процессы самоорганизации биологических систем.

Предложенный метод моделирования при помощи СДУ решает эти проблемы. В первую очередь, это имитационная модель, которая может учитывать процессы самоорганизации биологических систем, отражающиеся в экспериментах *in vivo*. Кроме того, метод моделирования с помощью СДУ позволяет учитывать данные, полученные в экспериментах *in vitro*. Иными словами, подход позволяет рассматривать процессы на разных масштабах и учитывать влияние таких процессов друг на друга. Тем самым предложенный метод моделирования может являться связующим звеном между результатами, полученными *in vitro* и *in vivo*, по следующей схеме: более повторяемые и достоверные результаты *in vitro* служат источником данных для описания процессов на клеточном уровне в рамках модели, а результаты моделирования уже сравниваются с результатами экспериментов *in vivo*. Тем самым решается проблема связи и сопоставления результатов, полученных в исследованиях разного уровня организации живого.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен метод математического моделирования процессов фармакокинетики радиосенсибилизирующих веществ, который обеспечивает лучшую точность определения пространственного распределения радиосенсибилизатора в опухоли по сравнению с существующими методами анализа и диагностики, и позволяет преодолеть известные недостатки традиционных моделей, использующих ДУ.

Особенностью метода является применение СДУ, позволяющее определять концентрацию препарата на уровне тканей, с учетом внутриклеточных биохимических процессов, объединяя данные полученные *in vivo* и *in vitro*. Результаты расчетов математических моделей, получаемых при применении данного метода, представляются в виде трехмерных нестационарных распределений концентрации радиосенсибилизирующих веществ.

В качестве примера применения нового метода разработаны две математические модели пространственного распределения радиосенсибилизирующего агента по тканям и клеткам опухоли.

Первая модель описывает нестационарное пространственное распределение B^{10} при в/в введении ВРА для нейтрон-захватной терапии. Полученные результаты расчета согласуются с результатами клинических наблюдений, представленными в литературе.

Второй моделью является применение разработанного метода для определения нестационарного пространственного распределения атомов платины при в/в введении химиотерапевтического препарата – «Цисплатина». Полученные результаты расчета хорошо согласуются с результатами клинических наблюдений, представленными в литературе.

Проведенные расчеты показали, что при комбинировании химиотерапии с лучевым воздействием на солидные опухоли предпочтительнее вначале вводить «Цисплатин». При этом оптимальное время начала облучения может изменяться в зависимости от схемы введения препарата, размера опухоли, ее морфологии и расположения. Предложенный метод моделирования позволяет учесть перечисленные выше факторы, и указать более точное время облучения для конкретного пациента. Результаты расчетов позволяют сделать общую рекомендацию о времени начала облучения, в среднем оно составляет от 3 до 5 суток после начала введения.

Следует отметить, что все задачи, поставленные в рамках настоящей работы, выполнены.

Разработанный метод моделирования позволяет в перспективе подойти к более глубокому изучению процессов, характерных для моделирования в рамках фармакодинамики.

В случае препаратов химиотерапии фармакокинетическая модель решает проблему лишь частично, так как неясными остаются вопросы: какая доля клеток гибнет от химиотерапии, а какая - вследствие лучевого воздействия в присутствии радиосенсибилизирующего агента, и как гибель клеток влияет на изменение фармакокинетики. Для ответа на эти вопросы необходимо построение фармакодинамической модели, которая бы учитывала гибель опухолевых клеток. Для построения такой модели необходимы три составляющих, описывающие процессы: 1) фармакокинетики, 2) роста опухоли (деление опухолевых клеток) и 3) механизмов воздействия химиотерапевтического препарата, приводящих к гибели опухолевых клеток. В данный момент сформулированная модель описывает только фармакокинетику, однако остальные две составляющие могут быть рассмотрены исключительно на клеточном уровне, так как необходимо рассмотреть противоположные процессы - образование новых клеток и их гибель, что, в принципе, можно сделать, опираясь на разработанную методологию.

Предложенный метод моделирования, можно рассматривать как инструмент для анализа существующих и разрабатываемых радиофармацевтических и химиотерапевтических препаратов.

Такой инструмент мог бы значительно упростить исследования в направлении улучшения методов доставки лекарственного агента, так как в последнее время при

разработке новых препаратов на основе наночастиц (Shi et al. 2018) и вариантов триггерного нацеливания (Martinelli et al. 2019) оценивается не только выживаемость, токсичность, время выведения, но и глубина проникновения в опухоль. Это позволит найти оптимальные режимы совместного действия химиотерапевтического препарата и лучевой терапии.

Предложенный инструмент, в сочетании с результатами исследования ПЭТ, МРТ, КТ, при выявлении и обследовании солидной опухоли может быть настроен на конкретного пациента. Тем самым возможно персонифицировать планирование времени облучения, ориентируясь на максимумы накопления препарата в опухоли, полученные во время расчета. Результаты МРТ или КТ обеспечивают данные для построения расчетной области, а результаты ПЭТ позволят скорректировать параметры случайных распределений, отвечающие за кровоснабжение опухолевой ткани.

Еще одним вариантом развития данной работы может быть сочетание предложенной фармакокинетической модели с моделью воздействия излучения путем рассмотрения не двух масштабов (тканевой и клеточный уровень), а трех масштабов (добавив молекулярный уровень) с целью моделирования эффекта от воздействия излучения на отдельные атомы радиосенсибилизатора, находящегося внутри клеток.

ВЫВОДЫ

В результате проделанной работы могут быть сделаны следующие выводы:

1. Разработанный метод математического моделирования на базе стохастических дифференциальных уравнений позволяет провести расчеты, результаты которых коррелируют с данными наблюдений для разных радиосенсибилизаторов (бор-10-фенилаланин, «Цисплатин»). При этом метод позволяет получить персонифицированное распределение радиосенсибилизатора на основании результатов обследования ПЭТ.
2. Предлагаемый метод математического моделирования позволяет интегрировать получаемые различными научными группами данные на различных уровнях организации живого (*in vivo*, *in vitro*) в единую динамическую пространственную модель.
3. Проведенные расчеты для радиосенсибилизатора - ^{10}B (бор-10-фенилаланина) показывают, что полученное пространственно-временное распределение атомов ^{10}B демонстрирует детальную динамику накопления и выведения радиосенсибилизатора в изучаемом объеме, максимум концентрации достигается спустя 8-12 часов после начала введения препарата, в зависимости от схемы введения препарата.
4. Для химиотерапевтического препарата («Цисплатин») результаты расчетов показывают, что полученное пространственно-временное распределение демонстрирует детальную динамику накопления и выведения

радиосенсибилизатора в изучаемом объеме с учетом различных внутриклеточных состояний платины.

5. Результаты расчетов показывают, что при комбинировании химиотерапии с лучевым воздействием на солидные опухоли предпочтительнее вначале вводить «Цисплатин», при этом оптимальное время начала облучения составляет от 3 до 5 суток после начала введения препарата, в зависимости от схемы введения препарата.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Основные результаты диссертации изложены в следующих статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки РФ, а также индексируемых в Web of Science, Scopus:

- 1) Ginevskij D.A. The model of drugs distribution dynamics in biological tissue. / Ginevskij D.A., Izhevskij P.V., Sheino I.N.; AIP Conference Proceedings 1882, 020022 (2017) <https://doi.org/10.1063/1.5001601>
- 2) Моделирование фармакокинетических процессов распределения цисплатина в опухолевых тканях. / Гиневский Д.А., Ижевский П.В., Левитова Д.Г., Шейно И.Н.; Медицинская генетика.- 2020.-т.19 - №6 (215)-стр. 106-108
- 3) Гиневский Д.А. Моделирование пространственно-временного распределения лекарственного агента в биологической ткани. / Гиневский А.Ф., Гиневский Д.А., Ижевский П.В.; Математическое моделирование, 2021, том 33, номер 11, 3–17
- 4) Ginevskij D.A. Numerical Modeling of the Spatiotemporal Distribution of a Drug Agent in a Biological Tissue. / Ginevskij A.F., Ginevskij D.A., Izhevskij P.V.; Mathematical Models and Computer Simulations, 2022, Vol. 14, No. 3, pp. 442–451
- 5) Гиневский Д.А. Стохастическая модель процесса распространения препаратов платины в опухолевых тканях. / Гиневский Д.А., Ижевский П.В., Лашенцова Т.Н.; Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 77–81. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-77-81
- 6) Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2025683087 Российская Федерация. «Компьютерное моделирование внутриклеточной фармакокинетики препаратов платины для определения динамики концентрации платины в аддуктах ДНК и других клеточных структурах»: заявл. 08.08.2025 : опубл. 29.08.2025 / Гиневский Д.А., Ижевский П.В.; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна».