

С. Е. Душин [S. E. Dushin],  
И. И. Шпаковская [I. I. Shpakovshaya],  
О. А. Графина [O. A. Grafina]

УДК 004.942

DOI: 10.37493/2307-910X.2022.2.2

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ УПРАВЛЯЕМОГО РОСТА ОПУХОЛИ

## MATHEMATICAL MODELING OF TUMOR GROWTH

*Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина) Россия, Санкт-Петербург,*

**Аннотация.** Исследовалась математическая модель Решиньо и Де Лизи роста раковых клеток. Выявлены особенности поведения модели, приведены условия естественного развития опухоли. Показано, как управляющая процессами иммунотерапия может реструктурировать фазовый портрет с целью благоприятного исхода лечения.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, солидная опухоль, компьютерная модель, иммунотерапия, патологическое состояние равновесия, управляемый рост.

**Abstract.** The article is devoted to the research of mathematical model of cancer cell growth, the development of a mathematical model of the control system, the prediction of tumor development using methods of the theory of automatic control, mathematical modeling, and the qualitative theory of differential equations.

**Key words:** mathematical modeling, cancer, solid tumor, computer model, immunotherapy, pathological state of equilibrium.

**Введение.** Иммунная система служит защитой нашего организма от вирусов, бактерий и иных патогенов. Однако главной задачей иммунитета является контроль за спонтанными клеточными мутациями, чтобы не допустить появления злокачественных образований. Выделяют три этапа взаимодействия между опухолевыми и иммунными клетками во время зарождения опухоли:

- элиминация или иммунный надзор;
- равновесие или «спящий рак»;
- уклонение или прогрессия опухоли.

Во время первого этапа активно работающая иммунная система распознает и уничтожает опухолевые клетки, но некоторые клетки выживают и происходит переход на следующий этап, который характеризуется генетической нестабильностью и увеличением числа мутаций опухолевых клеток, а также размножением тех клеток, которые научились избегать иммунного надзора. После чего происходит переход на третий этап, где опухоль прогрессирует за счет клеточной пролиферации, способна подавлять иммунную систему и уклоняться от её воздействия. Математические модели, учитывающие взаимодействие иммунной системы с опухолевыми клетками, в настоящее время представляют большой интерес для развития биомедицинской науки.

При моделировании будем ориентироваться на концептуальную схему (рисунок 1), представляющую терапию как процесс управления в биотехнической медицинской системе. Такой подход составляет методологическую основу для исследования процессов и возможности целенаправленного вмешательства в лечение.

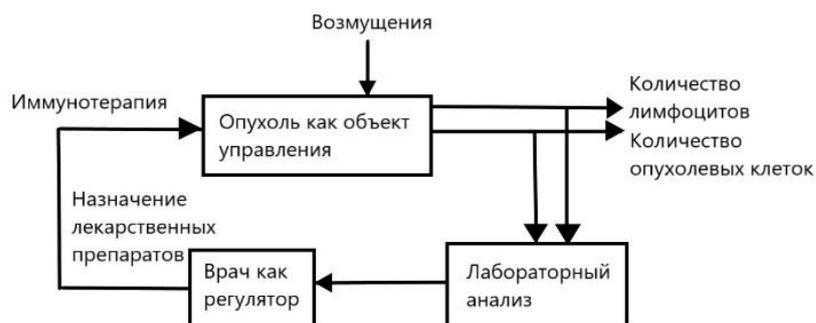


Рисунок 1. Концептуальная схема процесса управления/

Fig. 1. Conceptual diagram of the management process

**Математическая модель.** Учитывая вышесказанное, для исследования была выбрана модель Решиньо и Де Лизи [1]. Эта модель описывает динамику солидной опухоли в присутствии популяции лимфоцитов, которая стимулируется опухолью и антагонистична ей. Подобная модель подходит для описания видов рака, в которых часто диагностируются солидные опухоли: рак молочной железы, легких, предстательной железы, желудочно-кишечного

тракта. При построении модели делаются следующие предположения:

- опухоль имеет неизменную шарообразную форму, причем можно выделить внешнюю поверхностную и внутреннюю части;
- лимфоциты имеют доступ лишь к той части свободной опухоли, которая находится в поверхностной части;
- популяция лимфоцитов ограничена максимальным значением;
- количество связанных (уничтоженных) клеток опухоли пропорционально количеству свободных лимфоцитов и свободных опухолевых клеток на поверхности.

Тогда динамическая модель опухоли характеризуется системой из двух нелинейных дифференциальных уравнений:

$$\frac{dx}{dt} = -\lambda_1 x + \alpha_1 \frac{xy^{\frac{2}{3}} \left(1 - \frac{x}{x_c}\right)}{1 + x}, \quad (1)$$

$$\frac{dy}{dt} = \lambda_2 y - \alpha_2 \frac{xy^{\frac{2}{3}}}{1 + x}. \quad (2)$$

Параметры данной модели трактуются следующим образом:

- $\lambda_1$  – параметр, характеризующий естественную убыль лимфоцитов в отсутствие опухоли;
- $\lambda_2$  – параметр, характеризующий естественный рост опухолевых клеток в отсутствие лимфоцитов;
- $\alpha_1$  – параметр, характеризующий рост и поддержание количества лимфоцитов;
- $\alpha_2$  – параметр, характеризующий интенсивность воздействия лимфоцитов на опухоль;
- $x$  – количество лимфоцитов;  $y$  – количество опухолевых клеток;
- $x_c$  – предел численности лимфоцитов.

**Паталогические состояния равновесия.** Вводятся следующие обозначения:

$$\psi(x; x_c) = \frac{x^2 \left(1 - \frac{x}{x_c}\right)}{(1+x)^3}, \quad (3)$$

$$k_1 = \frac{\lambda_1 \lambda_2^2}{\alpha_1 \alpha_2^2}. \quad (4)$$

С учетом обозначений состояния равновесия следует искать из выражения:

$$\psi(x; x_c)_{x=x_e} = k_1,$$

где  $x_e$  – точка равновесия.

Возрастая от нуля, функция (3) достигает максимума, а потом убывает, проходя через нуль, асимптотически приближаясь к -1. Установлено, что экстремальная точка характеризуется координатами:

$$\left( \frac{2x_c}{x_c + 3}, \frac{4}{27} \frac{x_c^2}{(x_c + 1)^2} \right),$$

а точка прохождения функции через ноль имеет координаты  $(x_c, 0)$ .

Вид функции всегда имеет такой при положительных значениях параметра  $x_c$ , причем  $x_c > 2x_c/(x_c + 3)$ .

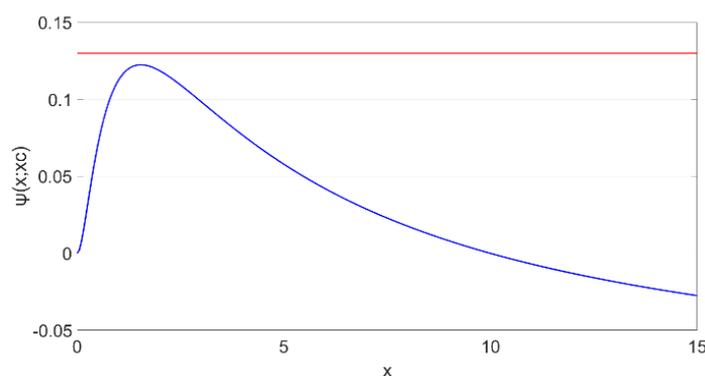
Это означает, что величина  $x_c$  всегда располагается правее точки максимума функции. Для определенности принимается, что значение  $x_c$ , отвечающее максимальному размеру популяции лимфоцитов, равно 10.

Для функции  $\psi(x; x_c)$  характерны три различные ситуации (о предопухоловом состоянии будет говориться отдельно):

1. Система не имеет паталогических состояний равновесия. Для этого должно выполняться условие:

$$\frac{4}{27} \frac{x_c^2}{(x_c + 1)^2} < k_1.$$

График этой ситуации приведен на рисунке 2.



**Рисунок 2. Иллюстрация отсутствия паталогических состояний равновесия/**

**Fig. 2. Illustration of the absence of pathological equilibrium states**

Представленная ситуация означает неограниченный рост опухоли.

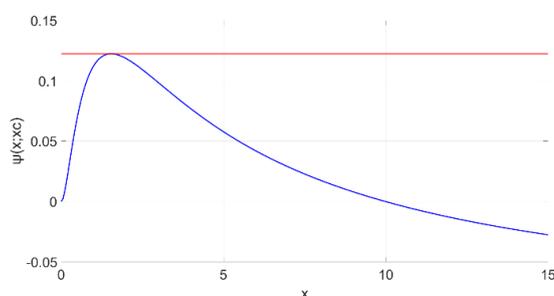
2. Система имеет одно паталогическое состояние равновесия, которое достигается в точке максимума функции  $\psi(x; x_c)$ . При этом выполняется условие:

$$\frac{4}{27} \frac{x_c^2}{(x_c + 1)^2} = k_1.$$

Точка равновесия задается координатами фазового пространства:

$$\left( \frac{2x_c}{x_c + 3}, \frac{4}{27} \frac{x_c^2}{(x_c + 1)^2} \right).$$

На рисунке 3 изображен график этой ситуации.



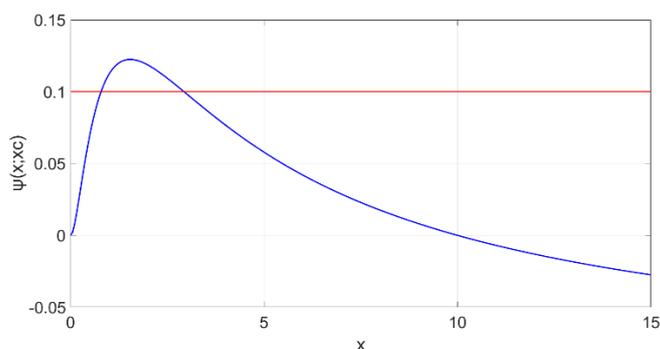
**Рисунок 3. Иллюстрация единственного патологического состояния равновесия/  
Fig. 3. Illustration of a single pathological state of equilibrium**

Как следует из рисунка, это состояние равновесия является крайне чувствительным к изменению параметров системы (параметр  $k_1$ ).

3. Система имеет два патологических состояния равновесия. При этом одно из них должно быть устойчивым. Для этого должно выполняться условие:

$$\frac{4}{27} \frac{x_c^2}{(x_c + 1)^2} > k_1.$$

График этой ситуации представлен на рисунке 4.



**Рисунок 4. Иллюстрация двух патологических состояний равновесия/  
Fig.4. Illustration of two pathological equilibrium states**

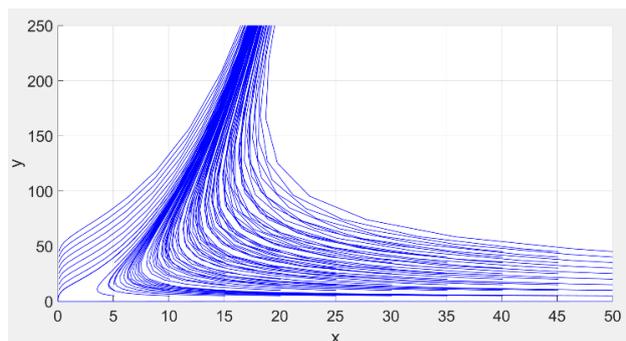
**Анализ поведения.** Пусть рассматривается предопухоловое (нулевое) состояние равновесия (0,0), которое существует при любых значениях параметров модели. Структурный анализ показывает, что в этом случае система разбивается на две независимые подсистемы, одна из которых устойчивая, а другая неустойчивая. Это говорит о том, что даже при ничтожном количестве клеток опухоли во второй подсистеме начинается их рост с интенсивностью, определяемой параметром  $\lambda_2$ .

Моделирование производится для двух организмов (систем) со сравнительными параметрами  $\lambda_1 = 1, \lambda_2 = 1, \alpha_1 = 1, \alpha_2 = 1$  и  $x_c = 50$  (рисунок 5) либо  $x_c = 100$  (рисунок 6). Первому организму соответствует малый уровень выработки предельного количества лимфоцитов, второму – большой уровень. В таких системах наблюдается неограниченный рост опухо-

ли вне зависимости от начального состояния количества опухолевых клеток и лимфоцитов. Рано или поздно популяция лимфоцитов достигает предела численности, а число опухолевых клеток продолжает увеличиваться беспрестанно.

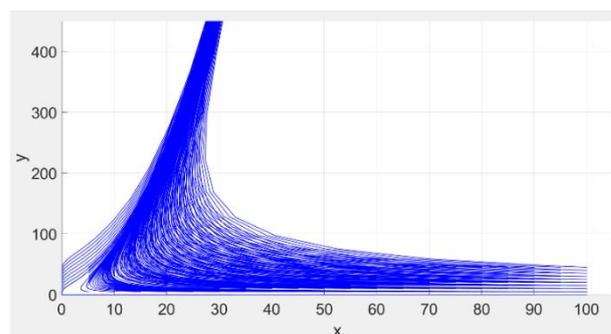
Рисунок 6 демонстрирует, что увеличение параметра  $x_c$ , характеризующего верхнюю границу популяции лимфоцитов, не вносит в систему дополнительного состояния равновесия и не меняет характера ее динамики и времени роста опухоли.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что увеличение предела численности лимфоцитов не сможет остановить рост опухоли при любых начальных условиях. Такую ситуацию можно трактовать как недостаточную эффективность лимфоцитов по уничтожению опухолевых клеток.



**Рисунок 5. Фазовый портрет для случая одного состояния равновесия**

$$\lambda_1 = 1, \lambda_2 = 1, \alpha_1 = 1, \alpha_2 = 1, x_c = 50$$

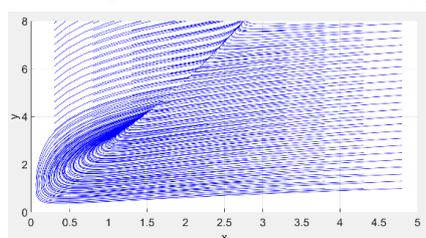


**Рисунок 6. Фазовый портрет для случая одного состояния равновесия**

$$\lambda_1 = 1, \lambda_2 = 1, \alpha_1 = 1, \alpha_2 = 1, x_c = 100$$

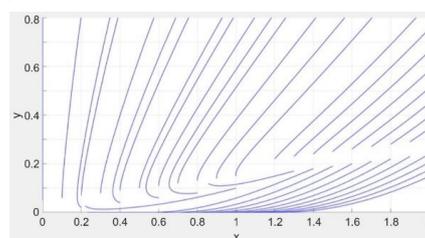
В ситуации одного состояния равновесия наблюдаются устойчивый и неустойчивый случаи. Фазовый портрет для устойчивого случая приведен на рисунке 7. Из графиков следует, что развитие опухоли зависит от начальных условий, причем для остановки процесса роста необходимо определенное соотношение начального количества лимфоцитов и опухолевых клеток. Недостаточное количество лимфоцитов приводит к неконтролируемому росту опухоли. Но также и избыточное количество лимфоцитов может привести к отсутствию стимуляции их увеличения и, как следствие, к сокращению популяции лимфоцитов до значения, при котором рост опухоли перестает сдерживаться лимфоцитами.

Фазовый портрет для неустойчивого случая приведен на рисунке 8. В этом случае параметр, отвечающий за естественный рост опухолевых клеток больше, что создает неблагоприятную обстановку для излечения несмотря на то, что параметр, отвечающий за естественную смертность лимфоцитов, уменьшен. В такой ситуации рекомендуется применение терапии, которая могла бы снизить уровень популяции опухолевых клеток.



**Рисунок 7. Единственное внутреннее состояние равновесия: устойчивый случай**

$$\lambda_1 = 1, \lambda_2 = 0.3774, \alpha_1 = 1, \alpha_2 = 1, x_c = 50$$



**Рисунок 8. Единственное внутреннее состояние равновесия: неустойчивый случай**

$$\lambda_1 = 0.1424, \lambda_2 = 1, \alpha_1 = 1, \alpha_2 = 1, x_c = 50$$

В случае двух состояний равновесия особая точка, отвечающая состоянию равновесия, расположенному слева от экстремальной, может являться устойчивым и неустойчивым фокусом или узлом в зависимости от соотношения параметров. Неустойчивое состояние к устойчивому можно привести, увеличивая параметры смертности лимфоцитов и стимуляции роста лимфоцитов. Также можно увеличивать интенсивность воздействия лимфоцитов на опухоль. Регулируя эти параметры, моделируется воздействие адоптивной клеточной терапии, осуществляющейся путем переливания особых лимфоцитов - одной из стратегий иммунотерапии, направленной на взаимодействие клеток и позволяющей распознавать клеткам иммунитета клетки опухоли. Фазовые портреты для различных типов особых точек представлены на рисунках 9-12.

В случае неустойчивого фокуса (рис. 9) поведение системы зависит от начальных условий. При определенном исходном соотношении лимфоцитов и опухолевых клеток можно наблюдать периодичность спадов и подъемов популяции лимфоцитов с непрерывным ростом опухолевых клеток. Это можно трактовать как попытки иммунной системы противостоять вредному воздействию, но с недостаточной силой. При недостаточном количестве лимфоцитов возможен почти монотонный рост клеток опухоли, что свидетельствует о том, что опухолевых клеток уже слишком много, чтобы организм самостоятельно мог справиться. При одинаково малом количестве лимфоцитов и опухолевых клеток наблюдается затянутый процесс возле начала координат.

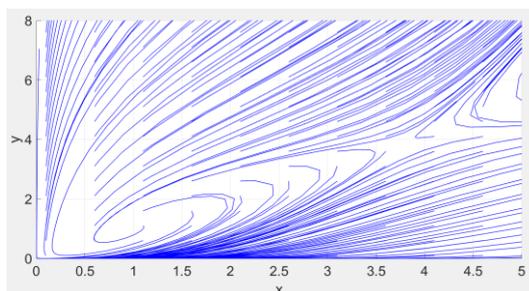


Рисунок 9. Неустойчивый фокус и седло  $\lambda_1 = 0.48, \lambda_2 = 1.4, \alpha_1 = 1, \alpha_2 = 2.8, x_c = 50/$

Fig. 9. Unstable focus and saddle

Поведение с неустойчивым узлом (рис. 10) отличается от поведения с неустойчивым фокусом. Соотношения параметров в этой системе благоприятны для излечения: параметры, отвечающие за естественную смертность лимфоцитов и естественный рост опухолевых клеток, уменьшились, что приводит к переходу опухоли в «спящее» состояние.

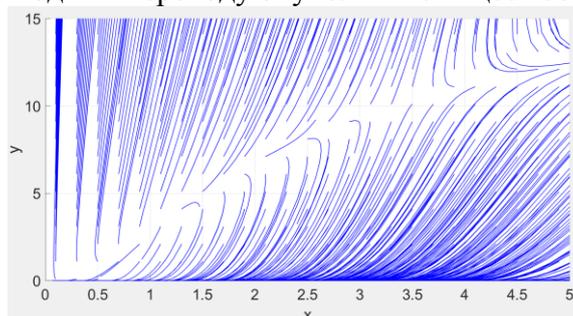


Рисунок 10. Неустойчивый узел и седло  $\lambda_1 = 0.1, \lambda_2 = 1, \alpha_1 = 0.1, \alpha_2 = 2.8, x_c = 50/$

Fig. 10. Unstable knot and saddle

При устойчивом узле (рис. 11) исход взаимодействия опухоли с иммунной системой во многом зависит от начального количества опухолевых клеток. Если количество опухолевых клеток больше некоторого значения, то в любом случае рост опухоли станет неограниченным. Если опухолевых клеток меньше, то лимфоцитов должно быть достаточно, чтобы остановить процесс роста опухоли. Кроме этого, велика вероятность «скрытого» развития опухоли.

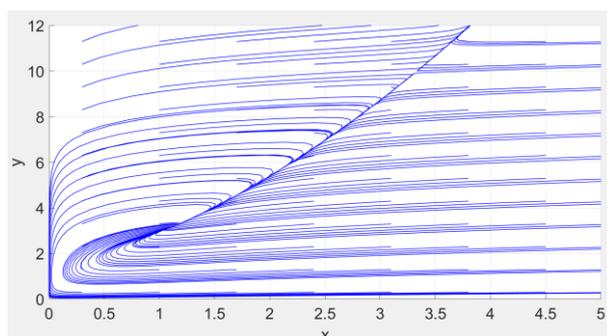


Рисунок 11. Устойчивый узел и седло/ Fig.11. Stable knot and saddle

$$\lambda_1 = 4, \lambda_2 = 1, \alpha_1 = 4, \alpha_2 = 2.8, x_c = 50$$

Такое же поведение демонстрирует система в случае устойчивого фокуса (рис. 12). Система с устойчивым фокусом отличается от системы с устойчивым узлом лишь только колебательным характером стремления к состоянию равновесия.

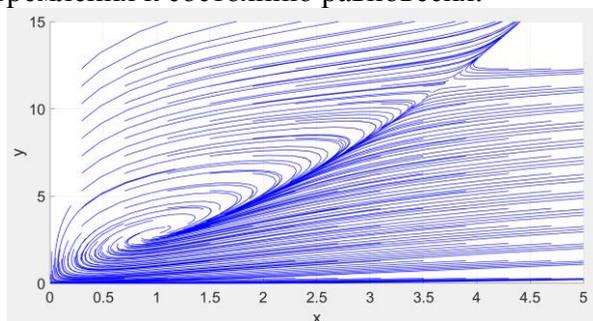


Рисунок 12. Устойчивый фокус и седло  $\lambda_1 = 0.5, \lambda_2 = 0.35, \alpha_1 = 0.5, \alpha_2 = 1, x_c = 50$

Fig. 12. Steady focus and saddle

**Управление поведением.** Пусть рассматривается влияние управляющего параметра  $k_1$ . Согласно (4),  $k_1$  определяется соотношением параметров, причем  $\lambda_1$  и  $\lambda_2$  присущи организму и не могут управляться извне, в то время как  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  представляют стимуляцию роста лимфоцитов и разрушаемость клеток опухоли лимфоцитами соответственно. Управляя последними параметрами, моделируется воздействие иммунотерапии, допускающее приведение системы к патологическому состоянию равновесия. Бифуркацию типов особых точек можно отсчитывать от критической ситуации, когда имеется ровно одно внутреннее состояние равновесия. Это пограничное состояние: чуть выводя из него организм, можно добиться либо естественного роста, либо управляемого прекращения роста опухоли. Несмотря на наличие многообразия возможной динамики поведения системы, можно сделать некоторые обобщения по модели в целом.

Во-первых, данная модель демонстрирует, что при наличии достаточного избытка опухолевых клеток опухоль будет неограниченно расти, и никакая иммунная система не в силах самостоятельно справиться с разросшейся опухолью.

Во-вторых, возможность подавления роста опухоли иммунной системой проявляется в определенных пропорциях лимфоцитов и опухолевых клеток, и даже малое количество опухоли может привести к неконтролируемому ее росту в дальнейшем.

В-третьих, модель приобретает лучшие терапевтические свойства не повышением числа лимфоцитов (увеличением верхней границы популяции  $x_c$  или снижением темпа смертно-

сти  $\lambda_1$ ), а возрастанием скорости взаимодействия с клетками опухоли (увеличение параметров стимуляции  $\alpha_1$  и эффективности уничтожения  $\alpha_2$ ).

Случаи с устойчивой внутренней точкой равновесия показывают, что прекращение процесса роста опухоли будет достигнуто лишь при благоприятном начальном соотношении количества свободных лимфоцитов и опухолевых клеток. Также в этих случаях наблюдается процесс «скрытого» роста опухоли, когда опухоль «дремлет» до тех пор, пока популяция лимфоцитов не сократится. В таких случаях, возможно, следует проводить искусственное поддержание популяции лимфоцитов, чтобы опухоль не переходила на фазу неограниченного роста.

Случаи с неустойчивой точкой равновесия говорят нам о неограниченном росте опухоли в любом случае, но не стоит забывать о наличии затянутых процессов в области нулевого состояния равновесия, где возможно не полное устранение опухоли, а затягивание ее развития тем же способом, что и в случае «скрытой» опухоли, что пригодится при неоперабельных случаях.

Случаи с устойчивой и неустойчивой внутренней точкой равновесия можно рассматривать как модели двух различных типов иммунитета: в одном большая смертность лимфоцитов и малый рост опухоли, в другом небольшая смертность лимфоцитов и быстрый рост опухоли. Отсюда следует, что скорость роста опухоли играет более важную роль, чем естественная смертность лимфоцитов.

К тем результатам анализа, когда получаются длительные по времени процессы, следует относиться с особой осторожностью ввиду того, что известно такое явление, как подавление иммунной реакции организма при длительном присутствии опухолевых клеток.

Пример из клинической практики. Предлагается получить управляемую динамику развития солидной опухоли, опираясь на клинические данные. Управляющими воздействиями

являются  $u_1 = \alpha_1, u_2 = \alpha_2$ . В качестве примера возьмем мужчину среднего возраста с раком легкого. Согласно [2], апоптоз лимфоцитов у здорового человека составляет в среднем 3%.

Соответственно, параметр  $\lambda_1$ , отвечающий за естественную убыль лимфоцитов в отсутствие опухоли, принимается равным 0,03. Скорость роста опухолей в среднем составляет 12%, по-

этому параметр  $\lambda_2$ , характеризующий естественный рост опухолевых клеток в отсутствие лимфоцитов, допускается равным 0,12 [3]. Среднее количество лимфоцитов составляет 4000 единиц. Для рака легкого у 5 из 11 наблюдалась стабилизация роста опухоли при применении адоптивной клеточной терапии, у еще двоих наблюдался частичный ответ [4]. Тогда вероятность успеха можно принять за 63% с учетом больных с частичным ответом, поэтому управ-

ляющее воздействие  $u_2$  будет равно 0,63. Стимуляция роста опухоли не является прямой це-

лью в данном случае, поэтому управляющее воздействие  $u_1$  принимается за 0,1.

Фазовый портрет такой системы приведен на рис. 13, временные процессы – на рисунках 14-16. За единицу измерения времени примем сутки. Точкой равновесия является устойчивый фокус. В качестве начальных условий принимаются  $x_0 = 2000, y_0 = 10$ , характеризующие начальную стадию роста раковой опухоли. Видно, что за счет иммунотерапии удалось замедлить рост опухоли и она перешла в «спящий рак». Иммунная система не различает раковую опухоль, и интенсивность выработки лимфоцитов снижается, что в дальнейшем приводит к рецидиву заболевания. В подобной ситуации рекомендуется применить комбинированное лечение: либо удаление опухоли с продолжающейся адоптивной клеточной терапией, либо стимуляция лимфоцитов.

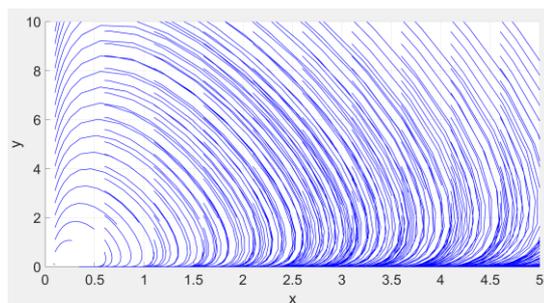


Рисунок 13. Фазовый портрет  $\lambda_1 = 0.03, \lambda_2 = 0.12, u_1 = 0.1, u_2 = 0.63, x_c = 4000$  / Fig. 13. Phase portrait

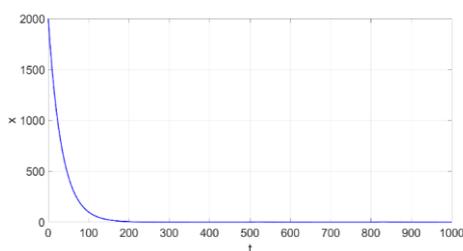


Рисунок 14. Рост лимфоцитов  $x(t)$  при  $x_0 = 2000, y_0 = 10$

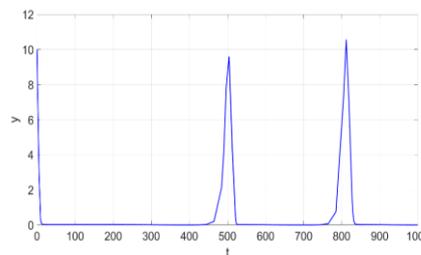


Рисунок 15. Рост опухолевых клеток  $y(t)$

при  $x_0 = 2000, y_0 = 10$

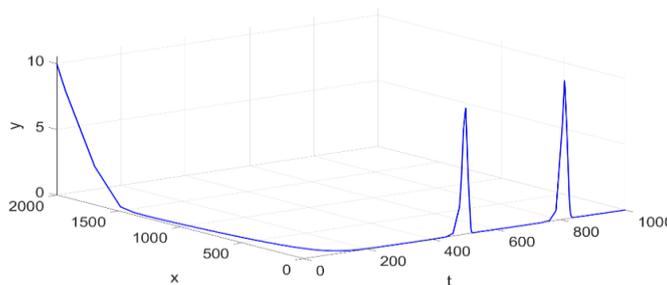


Рисунок 16. Пространственная траектория  $(x, y, t)$  при  $x_0 = 2000, y_0 = 10$  / Fig. 16. Spatial trajectory  $(x, y, t)$  at  $x_0 = 2000, y_0 = 10$

Так как модель иллюстрирует процесс лишь «иммунного надзора», возможности для моделирования воздействия химиотерапии ограничены, поэтому возникает потребность изучения воздействия стимуляции лимфоцитов [5], изменив управляющий параметр  $u_1$  на 0,8.

Фазовый портрет системы приведен на рисунке 17. Анализ траекторий показывает, что точкой равновесия все еще является фокус, но точка равновесия смещена ниже относительно оси ординат, что благоприятно характеризует лечение заболевания. При построении временных графиков в окрестностях первого рецидива предыдущей системы (см. рисунки 18-19), опухоль остается в устойчивом «спящем» состоянии; рецидивов не наблюдается.

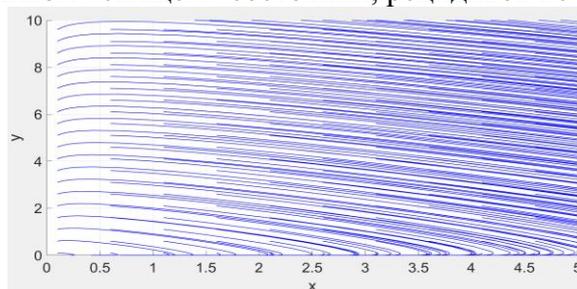


Рисунок 17. Фазовый портрет

$\lambda_1 = 0.03, \lambda_2 = 0.12, \alpha_1 = 0.8, \alpha_2 = 0.63, x_c = 4000$  / Fig. 17. Phase portrait

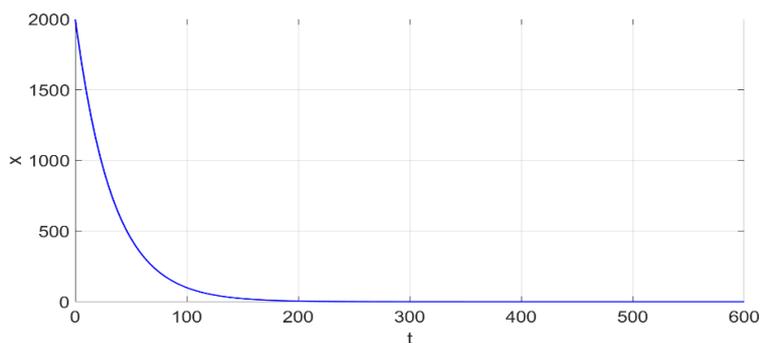


Рисунок 18. Рост лимфоцитов  $x(t)$  при  $x_0 = 2000, y_0 = 10/$

$\lambda_1 = 0.03, \lambda_2 = 0.12, \alpha_1 = 0.8, \alpha_2 = 0.63, x_c = 4000/$  Fig.18. Growth of lymphocytes  $x(t)$  at  $= 2000, = 10/$

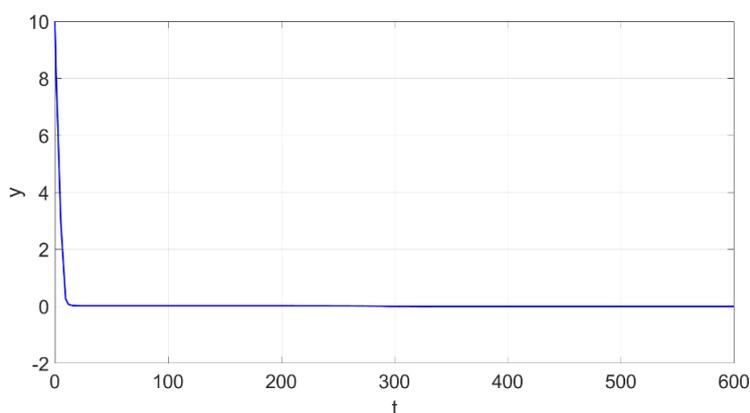


Рисунок 19. Рост опухолевых клеток  $y(t)$  при  $x_0 = 2000, y_0 = 10/$

Fig. 19. Growth of tumor cells  $y(t)$  at  $= 2000, = 10$

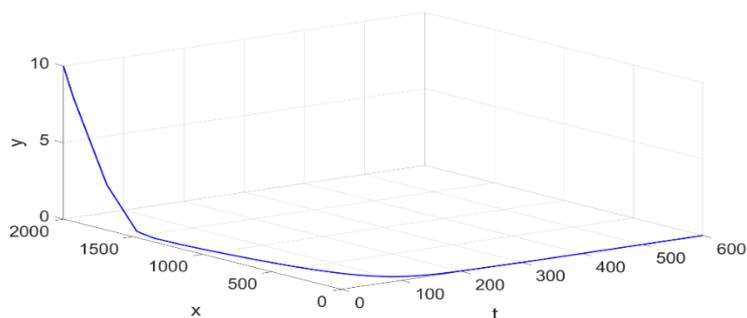


Рисунок 20. Пространственная траектория  $(x, y, t)$  при  $x_0 = 2000, y_0 = 10/$

Fig. 20. Spatial trajectory  $(x, y, t)$  at  $= 2000, = 10$

В целом представленный процесс управляемой динамики роста опухоли совпадает с ожидаемым и хорошо моделирует воздействие иммунотерапии.

#### Заключение

1. Выявлены случаи предопухолевого состояния организма, способного самостоятельно справиться с заболеванием.

2. Установлены благоприятные результаты протекания заболевания, которые в большей степени зависят от параметров, демонстрирующих взаимодействие лимфоцитов и опухолевых клеток, и на которые можно влиять.

3. Произведено управление динамикой роста опухолевых клеток на основе клинических данных, моделирующее воздействие адоптивной клеточной терапии и стимуляции роста лимфоцитов.

4. Совместное использование двух стратегий иммунотерапии показало более благоприятный результат, чем использование одной адоптивной клеточной терапии, что дает основание рекомендовать использование комбинированных схем лечения.

Полученные результаты в определенной мере раскрывают внутренние механизмы динамики опухолевых клеток и дают возможности прогнозирования их роста и воздействия терапии.

В отличие от работ [6-8] в данном исследовании детально рассмотрены вопросы реструктурирования фазового портрета с целью обеспечения лучшего состояния онкологических больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rescigno A, De Lisi C. Immune surveillance and neoplasia II, Bull. Math. Biol, 39, 1977. P. 487-497.
2. Боровкова Н. В., Александрова И.В., Валетова В. В., Кобзева Е.Н. Апоптоз лимфоцитов крови в норме и при патологии // Молекулярная медицина, 2013. №3. С. 41-45.
3. Базанов К.В. Исследование скорости роста рецидивных и метастатических сарком мягких тканей // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. С. 1227.
4. Киселевский М.В., Чикилева И.О., Ситдикова С.М., Власенко Р.Я., Караулов А.В. Перспективы применения генетически модифицированных лимфоцитов с химерным Т-клеточным рецептором (CAR-T-клеток) для терапии солидных опухолей // Иммунология. 2019. Т. 40, № 4. С. 48-55.
5. Бязрова М.Г., Астахова Е.А., Спиридонова А.Б., Васильева Ю.В., Прилипов А.Г., Филатов А.В. Стимуляция В-лимфоцитов человека *in vitro* с помощью ИЛ-21/CD40L и их характеристика // Иммунология. 2020. Т. 41, № 6. С. 501-510.
6. Сельвинский В.В. Моделирование динамики процесса развития опухоли // Вестник АмГУ. 2020. №91. С. 9-13.
7. Еремеева Н.И. Численное моделирование реакции иммунной системы на опухоль на основе уточненной модели Решиньо и Де Лизи // Вестник ЮУрГУ. 2016. Т. 9, № 2. С. 103-109.
8. Еремеева Н.И. Обобщение модели Решиньо и Де Лизи реакции иммунной системы на случай множественных опухолей цилиндрической формы // Математическое моделирование. 2016. Т. 28, №10. С. 65–79.

## REFERENCES

1. Rescigno A, De Lisi C. Immune surveillance and neoplasia II, Bull. Math. Biol, 39, 1977. P. 487-497.
2. Borovkova N. V., Aleksandrova I.V., Valetova V. V., Kobzeva E.N. Apoptoz limfocitov krovi v norme i pri patologii // Molekulyarnaya medicina, 2013. №3. S. 41-45.
3. Bazanov K.V. Issledovanie skorosti rosta recidivnyh i metastaticheskikh sarkom myagkih tkanej // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2014. № 6. S. 1227.
4. Kiselevskij M.V., CHikileva I.O., Sitdikova S.M., Vlasenko R.YA., Karaulov A.V. Perspektivy primeneniya geneticheski modifitsirovannyh limfocitov s himernym T-kletochnym receptorom (CAR-T-kletok) dlya terapii solidnyh opuholej // Immunologiya. 2019. T. 40, № 4. S. 48-55.
5. Byazrova M.G., Astahova E.A., Spiridonova A.B., Vasil'eva YU.V., Prilipov A.G., Filatov A.V. Stimulyaciya V-limfocitov cheloveka in vitro s pomoshch'yu IL-21/CD40L i ih harakteristika // Immunologiya. 2020. T. 41, № 6. S. 501-510.

6. Sel'vinskij V.V. Modelirovanie dinamiki processa razvitiya opuholi // Vestnik AmGU. 2020. №91. S. 9-13.

7. Eremeeva N.I. CHislennoe modelirovanie reakcii immunnnoj sistemy na opuhol' na osnove utocnennoj modeli Reshin'o i De Lizi // Vestnik YUUrGU. 2016. T. 9, № 2. S. 103-109.

8. Eremeeva N.I. Obobshchenie modeli Reshin'o i De Lizi reakcii immunnnoj sistemy na sluchaj mnozhestvennyh opuholej cilindricheskoj formy // Matematicheskoe modelirovanie. 2016. T. 28, №10. S. 65–79.

#### ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Душин Сергей Евгеньевич**, доктор технических наук, профессор кафедры автоматизации и процессов управления Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» имени В. И. Ульянова (Ленина), Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, дом 5, e-mail: dushins@yandex.ru, +7 (921) 970-46-31

**Dushin Sergey Evgenievich**, Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Automation and Control Processes of the St. Petersburg State Electrotechnical University "LETI" named after V. I. Ulyanov (Lenin), 5 Professora Popova str., Saint Petersburg, 197376, Russia, e-mail: dushins@yandex.ru, +7 (921) 970-46-31

**Шпаковская Ирина Игоревна**, младший научный сотрудник, ассистент кафедры автоматизации и процессов управления, Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» имени В. И. Ульянова (Ленина), Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, дом 5, e-mail: iishpakovskaya@stud.etu.ru, +7 (950) 049-71-40

**Shpakovskaya Irina Igorevna**, Junior Researcher, Assistant of the Department of Automation and Control Processes, St. Petersburg State Electrotechnical University "LETI" named after V. I. Ulyanov (Lenin), 5 Professora Popova str., Saint Petersburg, 197376, Russia, e-mail: iishpakovskaya@stud.etu.ru, +7 (950) 049-71-40

**Графина Ольга Альбертовна**, студентка по направлению 27.03.04 «Управление в технических системах», профиль «Управление и информатика в технических системах» кафедры автоматизации и процессов управления, Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» имени В. И. Ульянова (Ленина), Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, дом 5, e-mail: oagrafina@stud.eltech.ru, +7 (952) 354-71-60

**Grafina Olga Albertovna**, student in the direction of 27.03.04 "Management in technical systems", profile "Management and informatics in technical systems" of the Department of Automation and Control Processes, St. Petersburg State Electrotechnical University "LETI" named after V. I. Ulyanov (Lenin), 5 Professora Popova str., Saint Petersburg, 197376, Russia, e-mail: oagrafina@stud.eltech.ru, +7 (952) 354-71-60

Дата поступления в редакцию: 12.04.2022

После рецензирования: 13.05.2022

Дата принятия к публикации: 18.06.2022