

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛЬ-СЕЛЕКТИВНОГО НАКОПЛЕНИЯ ПАРАМАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ КЛЕТКАМИ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

Р. Дж. Йохансен^{1,2}, А. А. Бухвостов³, К. В. Ермаков³, Д. А. Кузнецов^{2,3}✉

¹ Кафедра математики и компьютерных наук, Университет Южной Дании, Оденсе, Дания

² Институт химической физики имени Н. Н. Семенова РАН, Москва

³ Кафедра медицинских нанобиотехнологий, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Ретинобластома — злокачественное новообразование, поражающее сетчатку глаза. Целью работы было разработать вычислительный подход к прогнозированию опухоль-специфического накопления наночастиц, высвобождающих катионы изотопов двухвалентных металлов (^{25}Mg , ^{43}Ca , ^{60}Co , ^{67}Zn , ...) в клетках ретинобластомы человека. Предложена математическая модель, основанная на применении уравнения Гомперца и оригинальной версии немарковской популяционной динамики. Она основана на факте ярко выраженного дискриминационного распределения препарата между злокачественными и «соседствующими» с ними нормальными клетками и различиях в параметрах их клеточных циклов. Учтены как фармакокинетические, так и фармакодинамические особенности наночастиц PMC16 — порфирин-производных фуллерена C_{60} , известных благодаря их уникальным возможностям в отношении направленной доставки парамагнитных изотопов металлов в раковые клетки, сопровождающейся существенным химиотерапевтическим эффектом. Демонстрируя зависимость от скорости роста опухоли, но не от ее массы в стационарной фазе, рандомизированный уровень накопления препарата в клетках ретинобластомы формализован как ценный в прогностическом отношении расчетный метод, пригодный для оптимизации проводимых в настоящее время доклинических исследований катионообменных наночастиц PMC16.

Ключевые слова: ретинобластома, парамагнитные цитостатики, нанокатиониты, опухоль-селективное накопление наночастиц, математическая модель накопления препарата

Благодарности: эта работа была бы невозможна без помощи в технических вопросах, которую нам оказали сотрудники Университета Южной Дании в Оденсе в рамках программы Erasmus-Plus DK06811/2020. Авторы выражают особую благодарность Патриции Владычевской, главному руководителю SDS Erasmus.

✉ **Для корреспонденции:** Дмитрий Анатольевич Кузнецов
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; kuznano@mail.ru

Статья получена: 27.06.2018 **Статья принята к печати:** 18.08.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.078

TOWARDS A COMPUTATIONAL PREDICTION FOR THE TUMOR SELECTIVE ACCUMULATION OF PARAMAGNETIC NANOPARTICLES IN RETINOBLASTOMA CELLS

Johansen RJ^{1,2}, Bukhvostov AA³, Ermakov KV³, *Kuznetsov DA^{2,3} ✉

¹ Department of Mathematics and Computer Science, University of Southern Denmark, Odense, DK-5230, Denmark

² N. N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow

³ Department of Medical Nanobiotechnologies, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Retinoblastoma is a malignant growth affecting retina. An original combination of modified Non-Markov and Gompertzian computational approaches is proven of being a reliable tool for prediction of tumor selective accumulation of the bivalent metal isotopes (^{25}Mg , ^{43}Ca , ^{60}Co , ^{67}Zn , ...) — releasing nanoparticles in human retinoblastoma cells. This mathematical model operates with a starting point of the discriminative drug uptake caused by a gap-like distinction between the neighboring malignant and normal cell proliferation rates. This takes into account both pharmacokinetic and pharmacodynamic peculiarities of PMC16, fullerene- C_{60} based nanoparticles, known for their unique capabilities for a cancer-targeted delivery of paramagnetic metal isotopes followed by an essential chemotherapeutic effect. Being dependent on a tumor growth rate but not on the neoplasm steady state mass, a randomized level of drug accumulation in retinoblastoma cells has been formalized as a predictive paradigm suitable to optimize an ongoing PMC16 preclinical research.

Keywords: retinoblastoma, paramagnetic cytostatics, nanocationites, tumor selective nanoparticles uptake, drug accumulation mathematical model

Acknowledgments: this work was performed due to an exceptional technical assistance kindly provided by Erasmus-Plus DK06811/2020 Program associates affiliated with the Southern Denmark University at Odense, Denmark, and, most specifically, by Ms. Patricia Wladyczewski, SDU Erasmus chief supervising officer.

✉ **Correspondence should be addressed:** Dmitry A. Kuznetsov
Ostrovityanova 1, Moscow, 117997; kuznano@mail.ru

Received: 27.06.2018 **Accepted:** 18.08.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.078

Ретинобластома (РБ) человека очень чувствительна к некоторым парамагнитным изотопам металлов, индуцирующих магнитные изотопные эффекты, которые ингибируют репарацию ДНК в злокачественных клетках и способствуют образованию укороченных фрагментов ДНК, непригодных для репарации дефектов нуклеосомной ДНК [1–4]. Это свидетельствует в пользу перспективности нового подхода в химиотерапии РБ, основанного на применении наночастиц (НЧ), высвобождающих $^{25}\text{Mg}^{2+}$, $^{43}\text{Ca}^{2+}$, $^{60}\text{Co}^{2+}$, $^{67}\text{Zn}^{2+}$, на фоне гиперэкспрессии репарационных ДНК-полимераз β [1, 5, 6].

Комплексы парамагнитных изотопов с РМС16 (рис. 1) — специфический тип амфифильных низкотоксичных НЧ — были разработаны в качестве транспортеров ионов, применяемых как в таргетной противоопухолевой терапии, так и для последующего контролируемого высвобождения препарата в клетках [1, 5]. Влияние этих парамагнетиков проявляется в значительном снижении скорости пролиферации, что показано в экспериментах на клеточных линиях РБ Y79 и WERI-RB-1 [2–4].

Согласно статистике PubMed, количество публикаций, посвященных использованию НЧ для пассивной адресной доставки лекарств, увеличилось за последние 15 лет с 40 (2000 г.) до почти 1800 (2015 г.), причем НЧ рассматриваются только в контексте терапии солидных опухолей [7]. Предполагается, что в ходе доклинических испытаний будет показана возможность использования РМС16 в отношении РБ. Однако ряд эпигенетических факторов, характерных для данного типа опухоли, не позволяет *a priori* судить о селективном поглощении таких НЧ [8–10].

Таким образом, надежный метод прогнозирования объемов селективного накопления НЧ (РМС16) в РБ может быть полезен для исследований, в которых изучается возможность применения данного препарата в борьбе с этим видом онкологических заболеваний.

Целью данной работы было предпринять попытку разработать такой метод с использованием инструментов математического моделирования.

Следует отметить, что математический подход к разработке сценария доклинических и клинических испытаний новых лекарств уже практиковали в экспериментальной онкологии и близких к ней областях [11–17].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для моделирования использовали конвенциональные значения объемов распределения НЧ в клетках и параметры их митотических циклов для нормальной и РБ-измененной тканей сетчатки глаза (таблица) [8, 9, 15, 18]. Эти данные обрабатывали с помощью алгоритма Sigma QXL600 в анализаторах HP9107 (Hewlett-Packard, Inc; США) и Olivetti Riccetta SL110 (Ing. C. Olivetti & Co.; Италия). Использовали модифицированный метод вероятностной аппроксимации Пенмана–Дальбрё [14, 16], позволяющий синхронно процессировать решения составленных на основе данных эксперимента и литературных данных модифицированных систем уравнений немарковской популяционной динамики [12, 14] и рутинной системы уравнений Гомперца [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Цитотоксичное действие препаратов на здоровые ткани, резистентность к ним опухолевых клеток и опухоль-

селективное накопление лекарств — критически важные проблемы, возникающие при химиотерапии [5, 6, 8]. Методы математического моделирования могут помочь в выборе и анализе возможных путей, применимых для решения этих проблем [7, 14, 17, 18]. В некоторых случаях такой подход помогает прогнозировать уровень чувствительности к фазоспецифичным средствам (НЧ) с учетом их неекторального, «пассивного», распределения в клеточном пуле, состоящем из клеток, делящихся с разными скоростями и характеризующихся разными величинами продолжительности интерфаз их митозов.

Немарковская популяционная динамика

Динамику популяций с разными параметрами клеточных циклов, которые подвергаются воздействию лекарственных средств, можно моделировать следующим наиболее простым способом:

$$x(t) = \lambda x(t - \tau)[1 - D(t)],$$

где $x(t)$ — плотность популяции в заданный момент времени t , λ — скорость обновления клеток, τ — время генерации, $D(t)$ — фактор влияния среды, т. е. $D(t) > 0$ — достижение эффективной концентрации препарата в системе. Согласно этой модели, время элиминации популяции злокачественных клеток (T_m) и сопредельной поддерживающей популяции (незлокачественных) клеток (T_n), при коэффициенте элиминации Z , отражающем эффективность лечения:

$$Z = 1 - T_m/T_n.$$

Эффективность лечения является немонотонной функцией отношения между временем генерации клеток и длительностью курса лекарственной терапии при достижении максимума в момент, когда продолжительность генеративного цикла ограничивающих клеток кратна продолжительности химиотерапии. Дальнейший анализ показывает, что в полностью периодических системах при условии, что $\tau > \delta > \tau/2$, время элиминации T должно быть:

$$T = \tau\omega / |\tau - (\delta + \omega)|.$$

Здесь δ — продолжительность периода, в течение которого лекарство производит ожидаемый эффект, а ω — период, в рамках которого дозировка препарата не позволяет

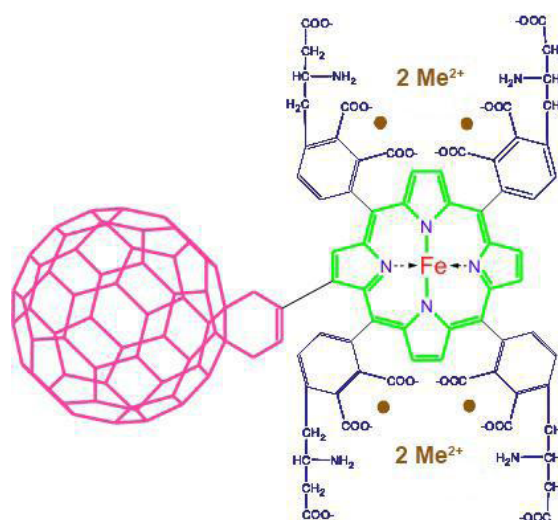


Рис. 1. Структура наночастиц РМС16 (циклодексил(C_{60})порфирина), переносящих Me^{2+} и обладающих выраженными мембранотропными/амфифильными свойствами [1]

Таблица. Параметры обновления клеточных популяций в культурах клеток РБ человека Y79 и WERI-RB-1

Параметр	Значение	T, ч	Источник
T_{G_1}	Продолжительность фазы G_1	8,0	[9, 15]
T_S	Продолжительность фазы S	7,5	[8, 15]
T_{G_2M}	Продолжительность фазы G_2M	2,0	[8, 18]
T_{G_0}	Продолжительность фазы G_0	3,0	[9, 15]
$T_{Apoptosis}$	Продолжительность фазы апоптоза	4,0	[8, 9]

ему оказывать воздействие. $\tau = \delta + \omega$ — точка, в которой значение T бесконечно.

Исходя из этого можно предположить, что классическая немарковская модель популяционной динамики [12, 14] позволяет моделировать распределение НЧ (PMS16) между злокачественной (быстрорастущей) и здоровой (медленнорастущей) частями клеточного пула. Упомянутый ранее амфифильный фармакофор (PMS16, транспортер изотопов бивалентных металлов на основе циклогексил-порфина- C_{60} ; рис. 1) является подходящим объектом для немарковской модели: ранее была показана способность НЧ этого типа индуцировать цитостатический эффект в клетках острого миелобластного лейкоза и РБ [1, 5, 6].

Предложенная нами двухрезервуарная (бикомпартментная) модель вполне соответствует представленным ниже фармакокинетическим параметрам (применимы в немарковской модели); межвидовые и рандомизированные влияния на CL, V, Q и V2 скорректированы с учетом остаточной ошибки [12, 13, 16]. Эта модель позволяет прогнозировать как селективное поглощение PMS16 клетками опухоли, обусловленное их быстрой пролиферацией, так и обычные фармакокинетические параметры.

Межвидовые ковариантные модели

А. Фармакокинетическая модель

$$C = D/V \cdot \left[\frac{(\alpha - k_{21})}{(\alpha - \beta)} \exp(-\alpha \cdot t) + \frac{(k_{21} - \beta)}{(\alpha - \beta)} \cdot \exp(-\beta \cdot t) \right]$$

Б. Невекторная ковариантная модель

$$CL_j = [\theta_3 \cdot OCC1 + \theta_4(WT - 75)] \cdot \exp(\eta_{CL_j})$$

$$V_{ej} = [\theta_1 - (GFR - 80) \cdot \theta_2] \cdot \exp(\eta_{V_j})$$

$$k_{12j} = (\theta_3) \cdot \exp(\eta_{k12j})$$

В. Модель популяционной динамики

$$C_{ij} = \frac{D_{iv}}{\theta_1 \cdot OCC_1 + \theta_2 \cdot (WT - 75) \cdot \exp(\eta_{V_j})} \cdot \exp(\epsilon_j) \cdot \left\{ \begin{aligned} & \frac{k_{21} - \frac{CL_i}{V_{ij}}}{\beta - \frac{CL_i}{V_{ij}}} \cdot \exp\left(-\left(\frac{CL_i}{V_{ij}}\right) t\right) \\ & + \frac{\frac{CL_i}{V_{ij}} - k_{12}}{\frac{CL_i}{V_{ij}} - \beta} \cdot \exp(-k_{12} \cdot t) \end{aligned} \right.$$

Г. Популяционные параметры

$$\theta_1 = 19,5$$

$$\theta_2 = 0,198$$

Гомперцианская модель

Модели, основанные на функции Гомперца, использовали для описания динамики роста раковых опухолей [7, 11, 14], а также в целях оптимизации стратегий лечения, включающих в себя антиангиогенную [11, 12] и лучевую терапию [11, 13].

Модель является детерминистической. Длительности фаз клеточного цикла τ_ϕ дискретизированы в нескольких

элементарных возрастных интервалах $\alpha \in \{1, \dots, N_\phi\}$, где N_ϕ — целое число, такое как $\tau_\phi = dt \cdot N_\phi$. Здесь dt — временной шаг модели клеточного цикла. Плотность клеток $n_{\alpha,\phi}$ возраста α в фазе ϕ определяется по формуле:

$$\frac{\partial n_{\alpha,\phi}}{\partial t} + \nabla \cdot (v n_{\alpha,\phi}) = P_{\alpha,\phi}$$

В этом уравнении $\phi \in \{G_1, S, G_2, M, G_0, \text{апоптоз}\}$, а $\alpha \in \{1, \dots, N_\phi\}$. $P_{\alpha,\phi}$ — время роста плотности клеток в фазе ϕ возраста α , следуют из общей модели клеточного цикла. Здесь внутриклеточные и внеклеточные условия были определены для клеток в конце фазы G_1 .

Далее, принимая во внимания, что $\sum_{\alpha,\phi} n_{\alpha,\phi}$ постоянны, мы получаем описание поля давления:

$$-\nabla \cdot (k \nabla p) = \sum_{\alpha,\phi} P_{\alpha,\phi}$$

Компьютерная обработка начинается с учета изначального распределения соседствующих клеток РБ и ТР (ткань ретины/нормальной ткани) в каждом состоянии $\{\alpha, \phi\}$. Расчеты выполнены с применением метода разделения функций. Модель клеточного цикла для одного временного шага dt , дает новые значения $n_{\alpha,\phi}$. Уровень $P_{\alpha,\phi}$ определяется в результирующей системе:

$$\begin{cases} \frac{\partial n_{\alpha,\phi}}{\partial t} + \nabla \cdot (v n_{\alpha,\phi}) = 0 \\ \frac{\partial n_{\alpha,\phi}}{\partial t} + v \cdot \nabla n_{\alpha,\phi} = \left(\sum_{\alpha,\phi} P_{\alpha,\phi} \right) n_{\alpha,\phi} \end{cases}$$

Показателен вариант ее преобразования после применения к ключевым параметрам митотических циклов (см. таблицу), представленных в рамках немарковской модели популяционной динамики, отражающей череду возобновляемых состояний, биологически определенных как фазы (G_1, S, G_2 и M):

$$\begin{cases} \frac{\partial n_i(t, x)}{\partial t} + \frac{\partial n_i(t, x)}{\partial t} + d_\tau(t, x) n_\tau(t, x) + K_{i \rightarrow i+1}(t, x) n_i(t, x) = 0 \\ n_{\tau+1}(t, 0) = \int_0^\infty K_{i \rightarrow i+1}(t, x) n_i(t, x) dx \\ n_1(t, 0) = 2 \int_0^\infty K_{i \rightarrow 1}(t, x) n_i(t, x) dx \end{cases}$$

Здесь начальные условия — $(n_i(t=0))_{1 \leq i \leq l}$.

Скорости гибели клеток в фазах обозначены как d_ϕ ; скорость же перехода между фазами принимается как периодически воспроизводимая $K_{i \rightarrow i+1}$. Фаза i ($1 \leq i \leq l$) может быть одной из классических четырех (G_1, S, G_2 или M); также она может представлять собой агрегированную фазу, например $S-G_2$, или фазу пролиферации G_1-S-G_2-M . С другой стороны, $n_i(t, x)$ может быть «субфазой», например до или после ограничения в фазе G_1 . Уравнение описывает «эволюцию» значений плотности клеток $n_\phi(t, x)$, имеющих возраст x во время t в фазе i .

Системы, представленные выше, описывают две соседние клеточные популяции — быстрорастущую и медленнорастущую; физически они изолированы друг от друга, но являются «соседствующими». Поэтому в данной системе уравнений предполагается введение показателя

эффективности противоопухолевого препарата (g) и функции цитотоксичности (f):

$$g(D, t) = ll \left(1 + \cos \left(2\pi \frac{(t - \varphi_B)}{24} \right) \right) \cdot \frac{(D^{Y,B})}{D_{50}^{Y,B} + D^{Y,B}},$$

где $\lambda, \nu, \varepsilon_D, \alpha, B_{max}, H, \varphi_B, Y_B, D_{50}$ — положительные константы, определенные на кривых динамики увеличения массы опухоли, взятые из литературных данных [8, 15, 18] или вычисленные иными способами.

Разница в реакциях этих двух популяций клеток (пара РБ–ТР) на препарат выражается как $\varphi_A - \varphi_B = 13$ ч.

Возвращаясь к исходным положениям Гомперца, видим, что затухающая гармоническая аппроксимация отражает динамику популяции здоровых клеток (ТР):

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = -\lambda P + \frac{i(t)}{V_{dist}} \phi(t) \\ \frac{dC}{dt} = -\mu C + \varepsilon_C P \\ \frac{dP}{dt} = \{-\alpha - f(C, t)\} Z - \beta A + Y \\ \frac{dA}{dt} = Z - Z_{eq}, \end{cases}$$

где

$$f(C, t) = F \left(1 + \cos \left(2\pi \frac{t - \varphi_A}{24} \right) \right) \frac{C^{Y,A}}{C_{50}^{Y,A} + C^{Y,A}},$$

а $\lambda, \mu, \varepsilon_C, \alpha, \beta, Y, Z_{eq}, F, \varphi_A, Y_A, C_{50}$ — положительные константы, определенные из кривых динамики увеличения массы опухоли [7, 10, 15].

Эти уравнения отражают диффузию и выведение лекарства согласно кинетике первого порядка (P и C) для однократного внутривенного введения препарата. Здесь мгновенная доставка лекарства $i(t)$ и Φ (функция «открыто/закрыто») соответствуют условиям гомеостаза здоровых тканей в линейной системе, устойчиво сфокусированной на $Z_{eq}, A_{eq} = \beta^{-1} (Y - \alpha Z_{eq})$. Вмешательство цитотоксичного препарата увеличивает значение коэффициента саморегуляции α .

Таким образом, наша модель, выведенная из ряда уравнений Гомперца, вполне подходит для прогнозирования динамики популяций опухолевых клеток:

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = -\lambda P + \frac{i(t)}{V_{dist}} \phi(t) \\ \frac{dD}{dt} = -\nu D + \varepsilon_D P \\ \frac{dB}{dt} = -\alpha B \ln \left(\frac{B}{B_{max}} - g(D, t) \right). \end{cases}$$

Этот подход — не что иное как способ представить изменения в составе клеточной популяции, прибегая к простому линейному аппроксимированию, обычно исключая ответные реакции на введение эффектора (лекарства), если оно не приводит к увеличению объема «резервуара» клеток, т. е. массы опухоли:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} p(t, x) + \frac{\partial}{\partial x} p(t, x) + \{\mu + K(x)\} p(t, x) = 0 \\ p(t, x=0) = 2(1-f) \int_{\varepsilon \geq 0} K(\varepsilon) p(t, \varepsilon) d\varepsilon \\ p(t, x=0) = p_0(x) \\ \frac{d}{dt} Q(t) = 2f \int_{\varepsilon \geq 0} K(\varepsilon) p(t, \varepsilon) d\varepsilon - \nu Q(t) \\ Q(0) = Q_0 \end{cases}$$

Акцентируя внимание на перспективах практического применения этой модели, следует указать на связь между цитостатическим эффектом и удельным объемом накопления препарата, выражающуюся в прерывании процесса пролиферации (плотность $p(t, x)$) в момент, соответствующий уровню клеточной популяции $Q(t)$ при наличии мишени для действия препарата f ; для

скорости прекращения митоза Q , где f обладает высокой аффинностью к цитостатику.

ОБСУЖДЕНИЕ

Селективное поглощение НЧ клетками опухоли. Вероятность и прогноз

Итак, вероятностный прогноз объемов селективного поглощения НЧ клетками РБ преимущественно зависит от соотношения скоростей пролиферации злокачественных и здоровых клеток, тогда как величиной массы злокачественной ткани *per se* (количеством клеток РБ) можно практически пренебречь (рис. 2). Это следует из предсказуемого ответа клеток на быструю диффузию РМС16 *in situ* в момент появления нанопереносчиков Me^2+ на границе раздела РБ/ТР. Однако в этом стохастическом сценарии «содружество» клеток лишь частично отражает энергетический ландшафт клеток-мишеней [16, 19], что делает вероятность захвата клетками наночастиц зависимой от подвижности энергетического ландшафта и, следовательно, от скорости увеличения объема наиболее быстрорастущей компоненты в паре РБ/ТР (рис. 3).

Изменение цветности от синего к красному на рис. 2 и 3 отражает тенденцию к преимущественному накоплению НЧ в наиболее быстрорастущем «резервуаре» в составе пары РБ/ТР.

Возвращаясь к вероятностному подходу [12, 14], можно сказать, что селективное накопление препарата с РМС16 в опухоли становится предсказуемым ввиду огромной разницы в скоростях увеличения тканевой массы РБ и ТР [8–10, 12]. Таким образом, прогнозируемое в нашей модели (рис. 2) поглощение РМС16, зависящее от скорости пролиферации, описывается уравнением:

$$A_C = K_d [\text{tg} \alpha_{RB} / (\text{tg} \alpha_{RB} - \text{tg} \alpha_{RT})],$$

где K_d — постоянная аппроксимации Арно–Пито [16, 19].

«Волшебная пуля» Пауля Эрлиха: мечта или кошмар?

В 1908–1913 гг. Пауль Эрлих предложил концепцию «волшебной пули» [8, 17], которая ознаменовала закат Вирховианской теории общей патологии. Сегодня эта концепция принята в контексте разработки средств адресной доставки лекарственных препаратов [5,

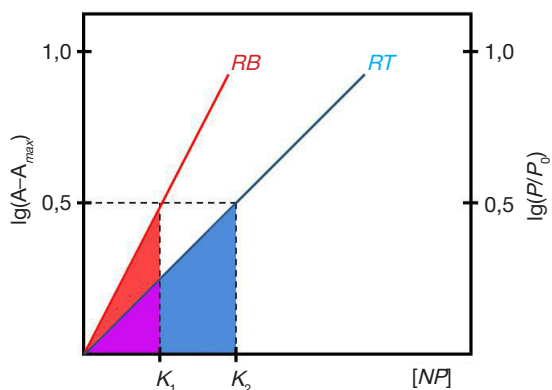


Рис. 2. Прогнозирование селективного поглощения НЧ при полной доступности внутриклеточных лигандов. P — $[NP]$ внутриклеточная концентрация поглощенных НЧ, количество массовых единиц на клетку; P_0 — начальная внутриклеточная концентрация НЧ-лигандов; K_s — вектор K уравнения Гомперца; K_1 — константа поглощения НЧ клеткой при достижении равновесного состояния; K_2 — эффективная константа насыщения пуля клеточных лигандов при $NЧ \rightarrow 0,5 P_{max}$

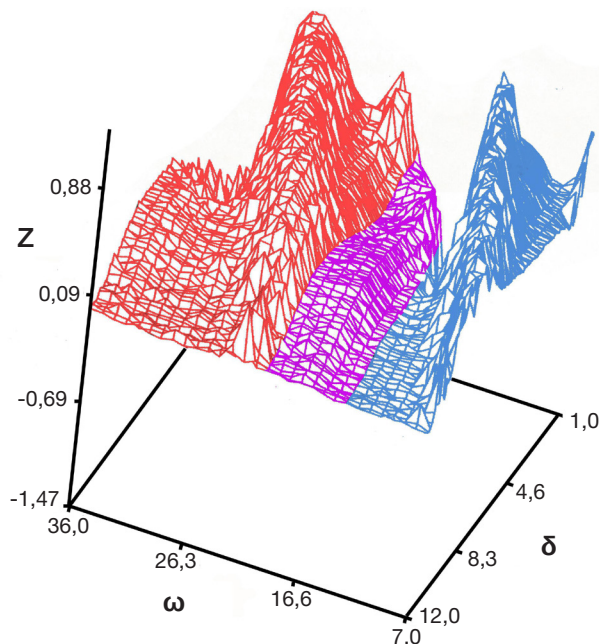


Рис. 3. Вероятностная модель распределения НЧ между соседствующими клетками РБ и ТР как функция дискриминационного отбора на основе различий между параметрами клеточных циклов. Z — коэффициент элиминации для злокачественных и окружающих здоровых клеток, определенный для времени действия лекарственного средства (δ) и времени функционирования клеток в его отсутствие (ω). Обычно σ распределяется в пределах диапазона изменений $\sigma = \sigma / 10$, где ω остается постоянным, в то время как внутренняя скорость появления «новорожденных» клеток составляет $\lambda = 2$ при начальном объеме популяции $x(0) = 5$

7, 19]. Такие средства подразумевают использование наноструктур (частиц, контейнеров), т. е. разнообразных «волшебных пуль», которые не только доставляют препараты в клетки-мишени, но и обеспечивают затем их программируемое высвобождение в них [1, 5, 17].

Однако «стрелок», вооруженный «волшебными пулями», не видит полной картины. Так, к границе опухоли может быть доставлено достаточное количество молекул или ионов лекарства, что означает хороший выстрел, но теперь его результат во многом зависит от селективности поглощения этих молекул/ионов опухолевыми клетками. Таким образом, решающее значение имеет не столько точность траектории «полета» пули, сколько последующее распределение НЧ между соседствующими «резервуарами» злокачественных и здоровых клеток. Поэтому предложенная нами прогностическая модель может стать полезным инструментом для оптимизации алгоритмов доклинических и клинических исследований НЧ типа РМС16.

При введении препарата через шлеммов канал и/или интраокулярно (пути, часто используемые в терапии РБ [8])

такой подход не только возможен, но и предпочтителен. Побочные эффекты, которые обычно возникают при парентеральном введении лекарств, можно не учитывать, когда приоритетом является химиотерапия РБ.

Выводы

Предложенная математическая модель позволяет прогнозировать объем селективного накопления лекарственных катионообменных НЧ в клетках ретинобластомы человека, если эти НЧ являются амфифильными и мембранотропными и обладают способностью проникать в клетку-мишень. Этим критериям полностью соответствуют представители семейства РМС16, созданные на основе порфириновых производных фуллерена C_{60} , способные переносить и высвобождать катионы двухвалентных металлов. Модель, учитывающая различия в скоростях пролиферации здоровых и злокачественных клеток, может эффективно применяться для разработки и оптимизации программ доклинических исследований РМС16 и подобных им фармакофоров.

Литература

1. Buchachenko AL. Magneto-Biology and Medicine. New York: Nova Biomedical Publ., 2015.
2. Bukhvostov AA, Dvornikov AS, Ermakov KV, Kurapov PB, Kuznetsov DA. Retinoblastoma: magnetic isotope effects might make a difference in the current anti-cancer research strategy. *Acta Medica (Prague)*. 2017; 60 (2): 93–6.
3. Bukhvostov AA, Dvornikov AS, Ermakov KV, Kuznetsov DA. Retinoblastoma case: shall we get a paramagnetic trend in chemotherapy? *Arch Cancer Res*. 2017; 5 (4): 158–62.
4. Bukhvostov AA, Pavlov KA, Ermakov KV, Sidoruk KN, Rybakova IV, Kuznetsov DA, Roumiantsev SA. An atypical β -like DNA Polymerase of retinoblastoma cells as a target for spin-selective inhibitory cytostatics. *J Fund Med Biol (Russian)*. 2018; 7 (2): 50–3.
5. Orlova MA, Osipova EY, Roumiantsev SA. Effect of ^{67}Zn -nanoparticles on leukemic cells and normal lymphocytes. *Brit J Med Med Res*. 2012; 2 (1): 21–30.
6. Orlov AP, Orlova MA, Trofimova TP, Kalmykov SN, Kuznetsov DA. The role of zinc and its compounds in leukemia. *J Biol Inorg Chem*. 2018; 23 (3): 347–62.
7. Siccardi M, Owen A. Towards a computational prediction of nanoparticle pharmacokinetics and distribution. *J In Silico & In Vitro Pharmacol*. 2016; 2 (1): 8–11.
8. Augsburg JJ, Chow CML, Dyer V, Roussel MF. Translating science into survival. In: Cajjar A, Pappo A, editors. *St. Jude's Children's Research Hospital Report*. St. Jude's CRH Publ.: Memphis, TN — Cincinnati, OH. 2016; 6–55.
9. Zhang J, Benavente CA, McEvoy J, Flores-Otero J, Ding L, Chen X, Ulyanov A. A novel retinoblastoma therapy from genomic and

- epigenetic analyses. *Nature*. 2012; 481 (7381): 329–34.
10. Bozic I, Nowak MA. Resisting resistance. *Ann Rev Cancer Biol*. 2017; 1 (1): 203–21.
 11. Bassukas ID. Comparative Gompertzian analysis of alterations of tumor growth patterns. *Cancer Res*. 1994; 54 (16): 4385–92.
 12. Byrne H, Prezidosi L. Modelling solid tumor growth using the theory of mixtures. *Math Med Biol*. 2003; 20 (4): 341–66.
 13. Komarova NL. Mathematical modelling of tumorigenesis: mission possible. *Curr Opin Oncol*. 2005; 17 (1): 39–43.
 14. Trapp S, Horobin RW. A predictive model for the selective accumulation of chemicals in tumor cells. *Eur Biophys J*. 2005; 34 (7): 959–66.
 15. Udvardi L, Lakatos J, Loewenhaupt RK. *Dividing Cell. In Vitro–In Silico Models*. Szeged, Budapest: Alba Regia, 2017.
 16. Lehman RJ, Waugh TS, Rattenau KR, Bielka H. An expanding compartment mode to implement a guest probe diffusion input adopted by the comprehensive Gunault mixtures theory. In: Sieliwanowicz B, Martell SJ, eds. *Combinational Dynamics in Systems Theory*. Sydney—Melbourne—Perth: Adler & Adler Publ., 2018; 116–37.
 17. Lamprecht A, Pellecker J. Anti-cancer nano-size agents: targeting paths and pharmacokinetics. In: Lamprecht A, editor. *Nanotherapeutics. Drug Delivery Concepts in Nanoscience*. NY—London—Singapore: Pan Stanford Publ., 2018; 92–101.
 18. Altinok A, Gonze D, Levi F, Goldbeter A. An Automaton model for the cell cycle. *Interface Focus*. 2011; 1 (1): 36–47.
 19. Delbreaux J, Pitot CA. Mathematical model in a new drug preclinical trial. Predictive power and limitations. Leuven—Ghent—Antwerp: Leuven University Press, 2018.

References

1. Buchachenko AL. *Magneto-Biology and Medicine*. New York: Nova Biomedical Publ., 2015.
2. Bukhvostov AA, Dvornikov AS, Ermakov KV, Kurapov PB, Kuznetsov DA. Retinoblastoma: magnetic isotope effects might make a difference in the current anti-cancer research strategy. *Acta Medica (Prague)*. 2017; 60 (2): 93–6.
3. Bukhvostov AA, Dvornikov AS, Ermakov KV, Kuznetsov DA. Retinoblastoma case: shall we get a paramagnetic trend in chemotherapy? *Arch Cancer Res*. 2017; 5 (4): 158–62.
4. Bukhvostov AA, Pavlov KA, Ermakov KV, Sidoruk KN, Rybakova IV, Kuznetsov DA, Roumiantsev SA. An atypical β -like DNA Polymerase of retinoblastoma cells as a target for spin-selective inhibitory cytostatics. *J Fund Med Biol (Russian)*. 2018; 7 (2): 50–3.
5. Orlova MA, Osipova EY, Roumiantsev SA. Effect of ^{67}Zn -nanoparticles on leukemic cells and normal lymphocytes. *Brit J Med Med Res*. 2012; 2 (1): 21–30.
6. Orlov AP, Orlova MA, Trofimova TP, Kalmykov SN, Kuznetsov DA. The role of zinc and its compounds in leukemia. *J Biol Inorg Chem*. 2018; 23 (3): 347–62.
7. Siccardi M, Owen A. Towards a computational prediction of nanoparticle pharmacokinetics and distribution. *J In Silico & In Vitro Pharmacol*. 2016; 2 (1): 8–11.
8. Augsburger JJ, Chow CML, Dyer V, Roussel MF. Translating science into survival. In: Cajar A, Pappo A, editors. *St. Jude's Children's Research Hospital Report*. St. Judes CRH Publ.: Memphis, TN — Cincinnati, OH. 2016; 6–55.
9. Zhang J, Benavente CA, McEvoy J, Flores-Otero J, Ding L, Chen X, Ulyanov A. A novel retinoblastoma therapy from genomic and epigenetic analyses. *Nature*. 2012; 481 (7381): 329–34.
10. Bozic I, Nowak MA. Resisting resistance. *Ann Rev Cancer Biol*. 2017; 1 (1): 203–21.
11. Bassukas ID. Comparative Gompertzian analysis of alterations of tumor growth patterns. *Cancer Res*. 1994; 54 (16): 4385–92.
12. Byrne H, Prezidosi L. Modelling solid tumor growth using the theory of mixtures. *Math Med Biol*. 2003; 20 (4): 341–66.
13. Komarova NL. Mathematical modelling of tumorigenesis: mission possible. *Curr Opin Oncol*. 2005; 17 (1): 39–43.
14. Trapp S, Horobin RW. A predictive model for the selective accumulation of chemicals in tumor cells. *Eur Biophys J*. 2005; 34 (7): 959–66.
15. Udvardi L, Lakatos J, Loewenhaupt RK. *Dividing Cell. In Vitro–In Silico Models*. Szeged, Budapest: Alba Regia, 2017.
16. Lehman RJ, Waugh TS, Rattenau KR, Bielka H. An expanding compartment mode to implement a guest probe diffusion input adopted by the comprehensive Gunault mixtures theory. In: Sieliwanowicz B, Martell SJ, eds. *Combinational Dynamics in Systems Theory*. Sydney—Melbourne—Perth: Adler & Adler Publ., 2018; 116–37.
17. Lamprecht A, Pellecker J. Anti-cancer nano-size agents: targeting paths and pharmacokinetics. In: Lamprecht A, editor. *Nanotherapeutics. Drug Delivery Concepts in Nanoscience*. NY—London—Singapore: Pan Stanford Publ., 2018; 92–101.
18. Altinok A, Gonze D, Levi F, Goldbeter A. An Automaton model for the cell cycle. *Interface Focus*. 2011; 1 (1): 36–47.
19. Delbreaux J, Pitot CA. Mathematical model in a new drug preclinical trial. Predictive power and limitations. Leuven—Ghent—Antwerp: Leuven University Press, 2018.