

Ю.Г.Савинов, С.А.Хрусталева, М.А.Волков (Ульяновск, УлГУ). **Стохастическая модель изменений параметров клеточного цикла опухоли при приеме ликопена.**

В работе предлагается математическая модель влияния ликопена (красящего пигмента томатов из семейства каротиноидов) на рост привитой раковой опухоли [1]. Мышам вводили 10^7 раковых клеток (линии DU 145 human prostate carcinoma). И через 24 часа начинали вводить мышам ликопен 5 дней в неделю в течение 8 недель в дозе 0 (контроль), 10, 100, 300 мг/кг. Феномен, требующий объяснения заключается в том, что независимо от дозы в первые две недели никаких значимых эффектов от лечения ликопеном не наблюдалось. Это дает возможность предполагать, что ликопен влияет лишь на определенные фазы клеточного цикла [1]. Начиная с третьей недели, у мышей, принимавших ликопен, скорость роста опухоли была тем меньше, чем больше была доза вводимого ликопена. К концу 8-й недели размер опухоли для получавших 0, 10, 100, 300 мг/кг ликопена соответственно составлял 590,8, 337,8, 275,8, 112,63 мм³.

Процесс численности популяции раковых клеток в момент времени t обозначим $N = (N_t)_{t \geq 0}$: $N_t = G_t + S_t + M_t$. Здесь G_t, S_t, M_t — число клеток, находящихся в момент времени t соответственно в фазах $G0/G1, S, M$ клеточного цикла [1]. Начальное распределение, согласно [1], $N_0 = 10^7$; $G_0/N_0 = 0,6$; $S_0/N_0 = 0,15$; $M_0/N_0 = 0,25$. Запишем балансовые соотношения, отражающие переход клеток между фазами, удвоение клеток в фазе M , апоптоз (гибель) части клеток, находящихся в фазе $G0/G1$.

$$\left\{ \begin{array}{l} S_t = S_0 + A_t^{\text{old}} + A_t^{\text{new}} - A_t^2, A_0^{\text{old}} = 0, A_0^{\text{new}} = 0; \\ M_t = M_0 + A_t^2 - A_t^3, A_0^2 = 0, A_0^3 = 0; \\ G_t = G_t^{\text{old}} + G_t^{\text{new}}, G_0^{\text{old}} = G_0, G_0^{\text{new}} = 0; \\ G_t^{\text{old}} = G_0^{\text{old}} - A_t^{\text{old}} - D_t^{\text{old}}, D_0^{\text{old}} = 0; \\ G_t^{\text{new}} = 2 \cdot A_t^3 - A_t^{\text{new}} - D_t^{\text{new}}, D_0^{\text{new}} = 0. \end{array} \right.$$

Класс G состоит из двух G^{old} и G^{new} , где подкласс G^{new} образуют клетки, которые попали в фазу $G0/G1$ после начала приема ликопена, а G^{old} — остальные. Предполагается, что ликопен приводит к запуску определенных механизмов (экспрессия гена pRb и др.), которые увеличивают апоптоз и блокируют переход клеток в фазу синтеза S [1] в основном для клеток из класса G^{new} . Поэтому в первые недели эффект от лечения ликопеном дозозависим. Точечные процессы $A^{\text{old}}, A^{\text{new}}, A^2, A^3$ считают число клеток перешедших соответственно из G^{old} в S , из G^{new} в S , из S в M , из M в G^{new} и определяются своими компенсаторами [2]. В первом линейном приближении $\tilde{A}_t^{\text{old}} = \int_0^t \alpha_{\text{old}} G_u^{\text{old}} I(G_u^{\text{old}} > 0) du$, $\tilde{A}_t^{\text{new}} = \int_0^t \alpha_{\text{new}} G_u^{\text{new}} I(G_u^{\text{new}} > 0) du$, $\tilde{A}_t^2 = \int_0^t \alpha_2 S_u I(S_u > 0) du$, $\tilde{A}_t^3 = \int_0^t \alpha_3 M_u I(M_u > 0) du$. Точечные процессы $D^{\text{old}}, D^{\text{new}}$ считают число клеток из классов G^{old} и G^{new} , подвергнутых апоптозу. $\tilde{D}_t^{\text{old}} = \int_0^t \beta_{\text{old}} G_u^{\text{old}} I(G_u^{\text{old}} > 0) du$, $\tilde{D}_t^{\text{new}} = \int_0^t \beta_{\text{new}} G_u^{\text{new}} I(G_u^{\text{new}} > 0) du$. Все параметры модели положительны. Методом компьютерного моделирования были получены оценки для этих параметров, которые будут использованы в дальнейших исследованиях.

Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ 06-01-00338-а, 08-01-97009-р-поволжье.а, 08-01-97010-р-поволжье.а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tang L., Zeng X., Wang J.-S. Lycopene Inhibits the Growth of Human Androgen-Independent Prostate Cancer Cells In Vitro and in BALB/c Nude Mice. — J. Nutr., 2005, № 135, p. 287–290.
2. Липцер Р. Ш., Ширяев А. Н. Теория мартингалов. М.: Наука, 1986.