

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОСТРАНСТВЕННО- НЕОДНОРОДНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

НИКОЛОВ Н.А.

Описывается математическая модель кинетики опухолевого процесса под синергетическим действием цитотоксического химиопрепарата и пространственно-неоднородного электромагнитного облучения. Показано, что пространственно-неоднородное электромагнитное поле способно существенно повышать эффективность химиотерапии.

1. Введение

Рост злокачественных новообразований является сложным процессом, при котором увеличение популяции опухолевых клеток сопровождается изменением структуры опухоли. Несмотря на общепринятое мнение, что опухолевые ткани являются дезорганизованными, на определенном этапе развития опухолевого процесса можно в полной мере говорить о самоорганизации и появлении структур. Термин «дезорганизация» уместно употреблять только в том случае, когда производится сравнение с нормальными органами и тканями, при стремлении подчеркнуть, что структурные образования опухоли по существу описываются стохастическими и хаотическими процессами. Исходя из сегодняшних знаний в области математической физики по нелинейной хаотической динамике, можно предположить, что, задавая определенные стохастические свойства системы (новообразования), можно управлять канцерогенезом, задавать опухоли такие условия роста, которые бы способствовали эффективному лечению онкологических заболеваний.

Здесь нужно подчеркнуть следующую мысль. На сегодняшний день большинство методов терапии направлены на непосредственное убийство опухолевых клеток. Как следствие, это оказывает выраженное токсическое действие на организм в целом в результате резкого повышения концентрации токсинов от некротических клеток и вследствие прямого токсического действия терапевтического агента на организм. Кроме того, в результате высокодозовой химио- или лучевой терапии новообразований опухолевые клетки, как любая биологическая система, стремящаяся выжить любой ценой, вырабатывает механизмы защиты. Возникает так называемая резистентность, создаются новые клоны опухолевых клеток, значительно более злокачественные, чем исходные материнские клетки. Также следует подчеркнуть, что при определенной степени развития опухоли во мно-

гих случаях считается, что единственный метод лечения, гарантирующий существенное увеличение жизни пациента – хирургический. Такое мнение связано с тем, что на практике не удается добиться полного уничтожения опухолевых клеток терапевтическими методами. Отчасти такое одностороннее рассмотрение данного вопроса связано с устоявшимися стереотипами и некорректно поставленными экспериментами или их выводами. Например, эффективность терапии можно оценивать по интенсивности апоптоза. Безусловно, апоптоз злокачественных клеток можно считать «безопасной» для организма в целом смертью нетипичной клетки. Однако при этом забывают, что если данный процесс протекает внутри опухоли, где циркуляторные процессы с внешней средой крайне ограничены, то образующиеся в результате апоптоза вакуоли могут служить хорошей питательной средой для еще живущих клеток опухоли. Другой пример: в классической медицине стремятся разрушить сосудистую сеть опухоли. Да, это способствует резкому увеличению некротических опухолевых клеток. Однако в этом случае резко уменьшается и доступность лекарственных препаратов к оставшимся клеткам; уменьшение сосудов внутри новообразования ведет к увеличению скорости роста клеток на периферии... Подобных противоречий в классической клинической онкологии достаточно много. Отсюда возникает вопрос, можно ли задать организму условия, при которых самоорганизация опухоли была бы направлена на ее разрушение?

В результате проведения на базе НТУУ «КПИ» (кафедра физической и биомедицинской электроники) исследований действия стохастического в пространстве и времени электромагнитного поля низкой интенсивности на скорость прорастания семян проса, скорость деления дрожжевых клеток и т.д. была отмечена достаточно высокая его эффективность по сравнению с полями, распределенными в пространстве относительно равномерно [1-3].

В последующих экспериментах подобная методика была применена при исследовании влияния электромагнитной гипертермии на рост злокачественных опухолей. В рамках данных экспериментов исследовалось действие умеренной физиологической гипертермии (нагрев новообразования до 42 °С), инициированной электромагнитным полем на фоне химиотерапии [4-7]. Неоднородное пространственное электромагнитное поле создавалось за счет искривления формы рамочного индуктивного аппликатора. В результате многократных исследований на различных модельных опухолях было отмечено, что при одновременном синергетическом воздействии на новообразование химиотерапевтического препарата и пространственно-неоднородного электромагнитного излучения скорость роста опухоли существенно замедлялась, а в ряде случаев рассасывалась полностью по сравнению с контрольными группами и группами, где облучение было относительно равномерно. Пример кинетики опухолевого роста одного из подобных

экспериментов представлен на рис. 1. При этом следует подчеркнуть, что температура облучаемых тканей не повышалась более 39-42 °С.

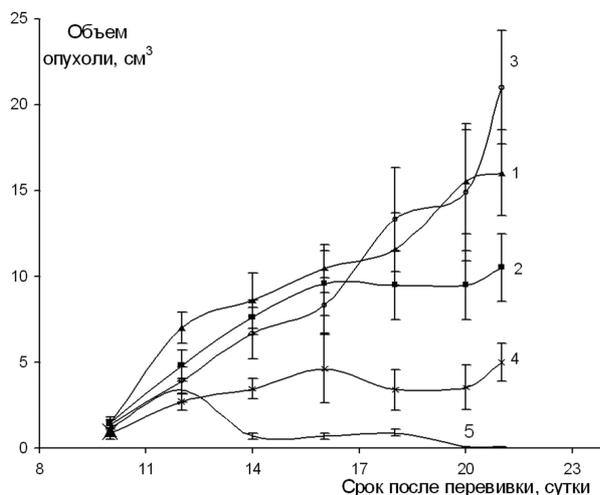


Рис. 1. Влияние доксорубина (ДР) и электромагнитного облучения (ЭМО) на нелинейную динамику объема резистентной к доксорубину карциномы Герена: 1 – контроль (без ДР и ЭМО); 2 – ДР; 3 – ДР + ЭМО (аппликатор с прямолинейным профилем); 4 – ДР + ЭМО аппликатором с профилем в форме дуги круга (частичная регрессия); 5 – ДР + ЭМО аппликатором с профилем в форме дуги круга (полное рассасывание опухоли)

Закономерны вопросы: что значит пространственно-неоднородное поле и как его оценивать? Является ли неоднородное поле определяющим звеном в наблюдаемых эффектах или следует рассматривать другие механизмы? Попытке ответить на данные вопросы и посвящена данная статья.

Целью работы является математическое моделирование действия пространственно-неоднородного внешнего физического фактора (ВФФ) на кинетику опухолевого процесса.

2. Математическая модель

При рассмотрении сложных динамических биологических систем для описания их развития построение строгих математических моделей, описывающих конкретные биохимические механизмы, имеют ограниченный смысл [8]. Такое утверждение связано с огромным количеством степеней свободы развития клетки и каждого отдельно взятого процесса в ней. Имеет значение рассмотрение развития ансамбля клеток и некоторых эффективных или интегральных, в ряде случаев достаточно абстрактных, показателей, характеризующих развитие популяции клеток. В свою очередь, соответствующие математические модели становятся качественными.

В данной работе построение математической модели взаимодействия ВФФ, например, электромагнитного поля с кинетикой опухолевого роста основывалось на теории взаимодействующих популяций (хищник-жертва).

Попытаемся объяснить результаты биологических экспериментов [4-7]. Описанная ниже математическая модель отражает следующую гипотезу. Действие внешнего пространственно-неоднородного электромагнитного поля вызывает умеренную активацию опухолевого роста. Эта активация связана как с тепловыми, так и с нетепловыми эффектами. При этом, если ЭМО производится на фоне химиотерапии (ХТ), происходит увеличение поглощения клетками лекарственного препарата. Это обуславливает некоторый положительный эффект синергетической гипертермии. Если ЭМО происходило неравномерно в пространстве, в структуре опухоли должны наблюдаться приоритетные направления роста, а сама опухоль разбиваться на фракции. В свою очередь, разбиение опухоли на отдельные группы, даже на фоне общего интегрального увеличения ее геометрических размеров, приводит к резкому увеличению поверхности опухоли. Отождествляя данный процесс с физикой твердого тела, можно говорить о росте удельной поверхности опухоли. Как следствие, происходит резкое увеличение биодоступности химиопрепарата к опухолевым клеткам и наблюдается последующий регресс новообразования.

Здесь также необходимо подчеркнуть, что пространственный план упорядочения клеточных ансамблей мало зависит от природы и индивидуальных особенностей клеток. Другими словами, пространственный план морфогенетической структуры ни в каком виде не содержится и не закодирован в отдельных клетках. Он возникает именно как продукт коллективного процесса самоорганизации, протекающего в диссипативных системах [8].

Анализируемое уравнение имеет следующий вид:

$$\frac{\partial N}{\partial t} = R - M - A - S + D_x \frac{\partial^2 N}{\partial x^2} + D_y \frac{\partial^2 N}{\partial y^2}, \quad (1)$$

где R (reproduction) – скорость размножения опухолевых клеток; M (mortality) – скорость естественной смертности опухолевых клеток; A (accessibility) – скорость гибели опухолевых клеток за счет их биодоступности действующему химиотерапевтическому препарату; S – скорость гибели опухолевых клеток за счет конкуренции с окружающими клетками; D_x , D_y – коэффициенты диффузии опухолевых клеток в здоровые ткани; x, y – пространственные координаты; t – время; N – количество опухолевых клеток в данной точке пространства (элементарном объеме). R, M, A, S, N являются функциями пространственных координат x и y.

Таким образом, задача моделирования кинетики опухолевого процесса рассматривается как распределенная система на плоскости.

Общий вид трофических функций, описывающих деление и смерть опухолевых клеток, принимался следующий:

$$R(x, y) = \frac{\alpha_1 \times a(x, y, t) \times N(x, y)}{1 + \alpha_2 \times N(x, y)^2}, \quad (2)$$

$$M(x, y) = \gamma_1 \times N(x, y) \times (1 - \exp(-\gamma_2 a(x, y, t))), \quad (3)$$

$$A(x, y) = \frac{\beta_1 \times a(x, y, t)^2 \times A_0}{1 + \beta_2 \times N(x, y)^2} + \beta_3, \quad (4)$$

где $a(x, y, t)$ – параметр, характеризующий активность метаболической активности клеток.

Естественно предположить, что если клетка или группа клеток, которые находятся в подавленном состоянии, окружены клетками с высокой активностью, то между последними происходит интенсивная конкуренция. Это приводит к еще большему угнетению первых. Такое угнетение может приводить к некрозу, способствовать ангиогенезу, структуризации опухоли за счет изменения дифференцировки клеток и т.д. При этом появление подобной неоднородности моделируется как необратимый процесс: критическая флуктуация нарастает. Данное соотношение моделировалось дополнительным условием:

$$\begin{aligned} & \text{if } (N(x \pm \Delta x, y) < N(x, y)) \text{ or,} \\ & (N(x, y \pm \Delta y) < N(x, y)) \text{ or,} \\ & (S_{j-1}(x, y) \neq 0) \text{ then,} \\ & S_i(x, y) = 0,01 \times N(x, y), \\ & \text{else } S(x, y) = 0. \end{aligned} \quad (5)$$

Внешний низкоинтенсивный физический фактор управляет непосредственно активностью метаболических процессов. Модельная функция, описывающая зависимость метаболических процессов от интенсивности ВФФ, принималась следующей:

$$a(x, y, t) = \varepsilon_1 \times (1 + \exp(-\varepsilon_2 \times I(x, y, t))) + \varepsilon_3, \quad (6)$$

здесь $I(x, y, t)$ – интенсивность (мощность) внешнего физического фактора.

Отметим, что поскольку в работе моделируется ситуация, где ВФФ находится в физиологически допустимых пределах, то функциональная активность клеток как функция от интенсивности этого фактора имеет монотонный вид. Именно поэтому ВФФ в данной работе ассоциируется с «низкоинтенсивным», т.е. таким, который не способен непосредственно оказать губительное воздействие на клетку, хотя в реальном физическом эксперименте эффекты биологического действия наблюдались при повышении температуры на 0,5-2°C, что в общем случае не попадает под определение низкой интенсивности. В противном случае данная функция должна описываться кривой, имеющей точку максимума или фазовый переход.

В дальнейшем для упрощения записи переменных системы будем опускать пространственные координаты и время.

Для упрощения и трактовки результатов предполагается, что действие цитотоксических препаратов на

опухолевые клетки и действие внешнего фактора происходит на протяжении всего времени наблюдения за кинетикой опухолевого роста. Это позволяет, в первую очередь, избежать учета в модели инерционных явлений и существенно облегчает выбор коэффициентов системы.

3. Исходные данные

Решение уравнения (1) производилось явным конечно-разностным методом. Значения коэффициентов описанных уравнений принимались следующими:

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 0,2, \quad \alpha_2 = 1,8, \quad \gamma_1 = 0,08, \quad \gamma_2 = 0,3, \quad \beta_1 = 0,7, \\ \beta_2 &= 0,3, \quad \beta_3 = 5 \times 10^{-5}, \quad \varepsilon_1 = 0,49, \quad \varepsilon_2 = 1,2, \quad \varepsilon_3 = 0,1, \\ \Delta x &= 2, \quad \Delta y = 2, \quad D_x = 0,1, \quad D_y = 0,1. \end{aligned}$$

Время интегрирования составляло $t = 0 \dots 750$, шаг интегрирования – равномерный $h_t = 0,3$.

Пространственная область интегрирования составляла $x, y = 1 \dots 100$, шаг интегрирования – равномерный $h_{x,y} = 1$.

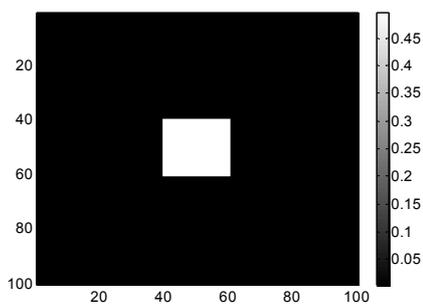
Решение уравнения (1) проводилось в плоскости XY, имеющей размеры 100x100 пикселей, с непроницаемыми границами. Начальное состояние опухоли задавалось прямоугольником, верхняя левая вершина которого имела координаты (40, 40), нижняя правая вершина – (60,60). Начальное количество опухолевых клеток в заданной области было равномерное и составляло 0,5 (рис.2, а).

Неоднородное внешнее поле воздействовало на всю анализируемую область и моделировалось как ячейки, расположенные в шахматном порядке: в одних ячейках интенсивность поля равнялась нулю, в других – была отличной от нуля. Количество ячеек по одной из пространственных координат с ненулевой интенсивностью определяло степень неоднородности поля ВФФ (n) (рис. 2,б,в).

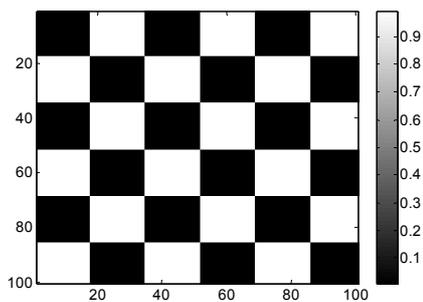
Сравнение полученных результатов при воздействии равномерного и неравномерного полей необходимо проводить между данными, полученными при определенном значении интенсивности (мощности) поля. Поскольку для неравномерного поля облучения (при шахматном порядке) половина областей имеет нулевое значение интенсивности ВФФ, то в областях (паттернах), где $I \neq 0$, интенсивность принимала значение $I = 2I_0$, где I_0 – интенсивность для соответствующего равномерного поля. Таким образом, при изменении неоднородности поля общая интегральная интенсивность (мощность) остается постоянной.

Для получения обобщенных данных кинетики роста опухоли в соответствии с представленной моделью в ходе итерационного процесса фиксировалась общая биомасса опухоли

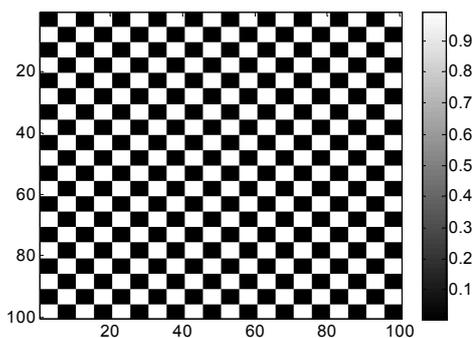
$$N_{\Sigma}(t) = \sum_x \sum_y N(x, y, t). \quad (7)$$



а



б



в

Рис. 2. Исходное состояние опухоли и внешнее пространственно-неоднородное поле: а – опухоль; б – внешнее поле со степенью неоднородности $n=3$; в – внешнее поле со степенью неоднородности $n=10$

4. Решение математической модели

Представленная математическая модель имеет особую точку, при которой скорость опухолевого роста меняет свой знак. Наличие данной точки обусловлено линейной зависимостью скорости деления опухолевых клеток от их активности и соответствующей квадратической зависимостью биодоступности. Поэтому анализ поведения уравнения (1) целесообразно проводить в областях до и после критической точки. При представленных фиксированных параметрах системы критическая точка интенсивности ВФФ находится в окрестности $I_k=0,9\pm 0,2$ у.е. Разброс I_k обусловлен некоторой зависимостью от степени неоднородности поля.

На рис. 3 - 4 представлены варианты решения уравнения (1) при различных условиях численного эксперимента в докритической области ($I < I_k$).

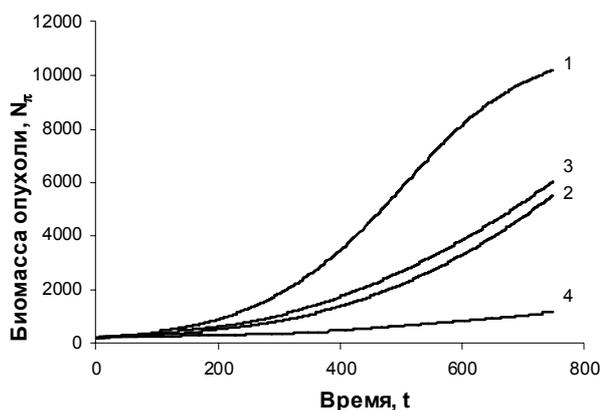


Рис. 3. Кинетика общей биомассы опухоли при: 1 – отсутствии ХТ лечения и ВФФ; 2 – наличии ХТ лечения, но отсутствии ВФФ; 3 – наличии ХТ лечения с равномерным распределением ВФФ ($I_0=0,5$); 4 – наличии ХТ лечения с неравномерным распределением ВФФ ($n=4, I=2I_0=1$)

Зависимость общей массы опухоли через фиксированное время ($t=750$) при ХТ на фоне действия низкоинтенсивного ВФФ с различной его неоднородностью в пространстве при докритических значениях I ($I < I_k$) представлена на рис. 5.

По приведенным результатам видно, что во всех случаях синергетическое пространственно-неоднородное воздействие при докритических значениях интенсивности внешнего поля существенно лучше ингибирует опухолевый рост по сравнению с ХТ и равномерным облучением. Увеличение неоднородности приводит к уменьшению скорости роста опухоли. В то же время до значения $I_0=0,5$ равномерное поле облучения стимулирует опухолевый рост. При дальнейшем повышении интенсивности ВФФ эффект равномерного облучения становится положительным – усиливается действие ХТ лечения.

Рассмотрим поведение опухолевого процесса в окрестности критического значения интенсивности ВФФ. Результаты численного эксперимента представлены в табл. 1,2. Поскольку, в данном случае, кинетика опухолевого процесса является не монотонной функцией от времени, ее целесообразно характеризовать дополнительными параметрами, такими как максимальное значение биомассы опухоли (N_{max}) и соответствующее ей значение времени (T_{max}), т.е. точкой экстремума.

Анализируя полученные данные, видим, что в тех случаях, где наблюдается регресс опухоли, значения N_{max} и T_{max} монотонно убывают по мере увеличения интенсивности: N_{max} стремится к массе опухоли в момент времени $t=0$, T_{max} – стремится к нулю. Наиболее выраженные эффекты терапии наблюдаются для $n=3-20$. Для $n=1$ и $n=2$ эффект терапии существенно превосходит равномерное облучение при $I_0 \leq 0,7$. При дальнейшем увеличении интенсивности равномерное поле облучения превосходит по результатам данные, полученные при неоднородности поля $n=1$ и $n=2$. Связано это с тем, что при данном моделировании

неоднородного поля существуют области, где интенсивность внешнего фактора равна нулю. При $n=1$ и $n=2$ данные области достаточно большие для интенсивного опухолевого роста. Такое обстоятельство на практике не является непреодолимым, наоборот, почти всегда не соблюдается. Так, даже если генератор ВФФ создает неоднородное по плотности энергии поле, существует некоторая постоянная составляющая: интенсивность внешнего поля в области облучения хотя и изменяется в пространстве, но не является нулевой.

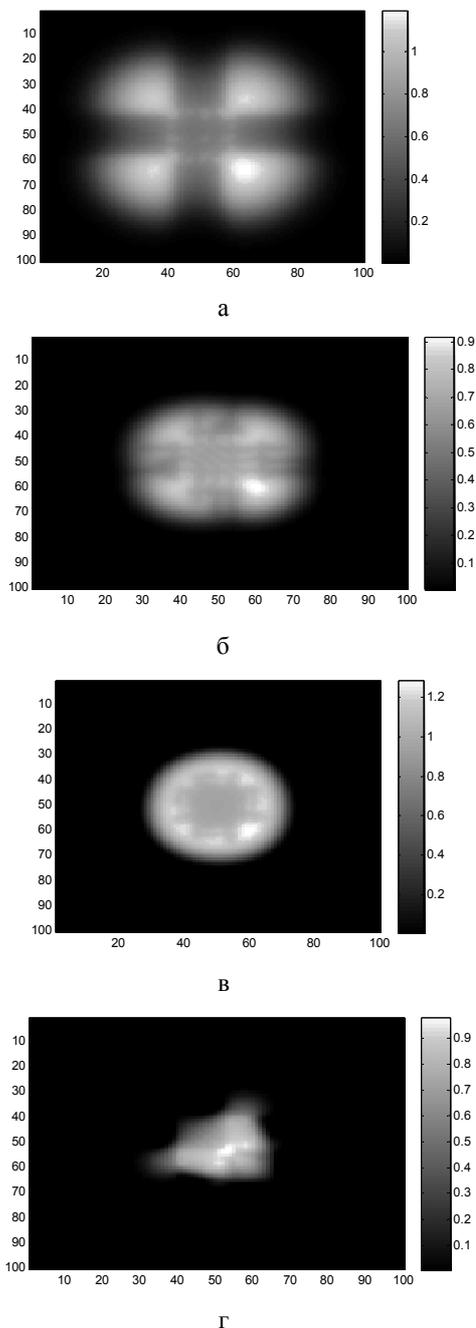


Рис. 4. Структура опухоли в момент времени $t=750$ при различной пространственной неоднородности ВФФ: а – опухоль без влияния ХТ и ВФФ; б – опухоль под влиянием ХТ, но отсутствии ВФФ; в – опухоль под влиянием ХТ и равномерного ВФФ ($I_0=0,55$); г – опухоль под влиянием ХТ и неравномерного ВФФ ($n=4, I=2I_0=1,1$)

Кроме того, в физических средах всегда существует явление конвекции, переизлучения и рассеивания, диффузии. Например, если ВФФ способствует повышению температуры, то какие бы ни были большие градиенты температуры, во всей области облучения будет наблюдаться ее положительный прирост, даже в точках минимума.

Также следует подчеркнуть еще одно наблюдение – высокую эффективность высоконеоднородного поля ($n>15$). В этом случае геометрический размер паттерна неоднородного поля составляет порядка 2 пикселя. В свою очередь такую высокую неоднородность поля для динамической системы можно статистически трактовать как равномерное поле с удвоенной интенсивностью.

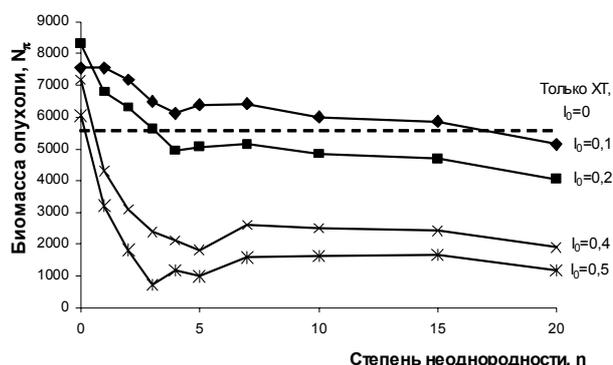


Рис. 5. Биомасса опухоли через фиксированное время наблюдения в зависимости от пространственной неоднородности ВФФ при различных его интенсивностях в докритической области

Таблица 1
Биомасса опухоли к концу времени наблюдения ($t=750$)

Неоднородность ВФФ	Интенсивность ВФФ, I_0				
	0,7	0,8	0,9	1	1,1
Отсутствует (только ХТ воздействие)	5544,5				
0	3538,9	1914,8	120,8	0	0
1	2083,9	2037,0	2002,2	1995,1	1986,4
2	828,3	816,4	806,6	802,8	799,6
3	145,0	140,1	136,8	133,9	134,4
4	13,7	0,9	0	0	0
5	458,0	390,5	377,8	366,2	0
7	148,9	124,3	0	0	0
10	657,9	448,3	225,1	212,0	0
15	622,4	450,9	113,1	0	0
20	183,4	0	0	0	0

Выводы

Исходя из результатов математического моделирования кинетики опухолевого процесса под сочетанным действием химиотерапевтического агента и внешнего физического фактора, можно сделать следующие выводы:

1. Эффективность действия химиотерапевтического препарата, непосредственно способствующего уменьшению количества опухолевых клеток, существенно повышается при синергетическом сочетании с внешним низкоинтенсивным физическим фактором, увеличивающим биологическую активность как опухолевых клеток, так и опухолевой ткани в целом.
2. Эффективность сочетанного действия внешнего физического фактора существенно повышается при его пространственной неоднородности.
3. Уменьшение размеров новообразования в процессе лечения, согласно представленной модели, наблюдается при величине интенсивности внешнего поля выше некоторого порогового уровня. При этом чем больше перепад амплитуд пространственно-неоднородного поля, тем более выражен эффект терапевтического лечения.
4. Пространственную неоднородность внешнего поля следует характеризовать количеством паттернов (или точек максимумов), приходящихся на область облучения, и перепадом (градиентом) амплитуд его интенсивности. Математический критерий оценки неоднородности поля требует дальнейших исследований.
5. Необходимо всестороннее исследование действия цитотоксических агентов не только на клеточном уровне, но и на структуру опухолевого процесса в целом, что зачастую игнорируется в клинических условиях.

Таблица 2

Максимальное значение биомассы опухоли при $I \geq I_k$

Неоднородность ВФФ	Точка максимума	Интенсивность ВФФ, I_0				
		0,7	0,8	0,9	1	1,1
0	N_{max}	-	-	262,8	241,9	234,1
	T_{max}	-	-	125,4	60,6	42,6
1	N_{max}	-	-	-	-	-
	T_{max}	-	-	-	-	-
2	N_{max}	-	-	-	-	-
	T_{max}	-	-	-	-	-
3	N_{max}	238,8	228,2	224,5	222,9	222,3
	T_{max}	86,7	36,3	16,5	8,7	6,0
4	N_{max}	225,9	222,5	221,6	221,3	221,1
	T_{max}	32,4	7,5	4,2	2,4	1,5
5	N_{max}	-	-	-	-	222,8
	T_{max}	-	-	-	-	8,4
7	N_{max}	258,3	242,6	232,5	229,2	226,6
	T_{max}	96,9	56,7	31,8	24,6	18,9
10	N_{max}	-	-	269,2	253,7	238,9
	T_{max}	-	-	145,5	112,5	75,6
15	N_{max}	-	-	260,6	244,2	235,6
	T_{max}	-	-	134,1	84,6	61,2
20	N_{max}	246,5	231,4	226,4	224,6	223,6
	T_{max}	108,0	44,4	19,2	11,1	8,4

Примечание: знак «-» означает монотонно возрастающую функцию кинетики опухолевого процесса и как следствие – отсутствие точки максимального экстремума

В то же время структура опухоли во многом определяет эффективность терапии. При этом опухолевые ткани нельзя рассматривать как дезорганизованную клеточную популяцию. Они являются высокоорганизованными образованиями, которые характеризуются такими же уравнениями и законами, как и нормальные ткани, только с другими кинетическими параметрами.

Автор выражает благодарность за обсуждение работы коллективу научно-исследовательской лаборатории медицинской физики и биоинженерии Национального института рака Орлу В.Э., Романову А.В., Дзятковской И.И.

Литература: 1. Лошицкий П.П., Николов Н.А., Аль Синжлави Ш. Устройство для регулирования активности биологических объектов // Электроника и связь. 2000. № 8. С.48-51. 2. Карпенко В.И., Коростинська О.С., Лошицкий П.П., Николов М.О. Вплив електромагнітних полів нетеплової інтенсивності на активність біологічних об'єктів // Наукові записки. Біологія та екологія. 2000. Т.18. С. 51-55. 3. Аль Синжлави Ш., Николов Н.А. Выбор параметров аппаратуры, использующей низкочастотные электромагнитные поля нетепловой интенсивности // Электроника и связь. 2000. №8. С.131-133. 4. Орел В.Э., Николов Н.А., Романов А.В., Дзятковская Н.Н., Мельник Ю.И. Влияние неоднородности электромагнитного поля на усиление противоопухолевой активности доксорубина // Электроника и связь. 2008. № 3 - 4. С. 173 – 177. 5. Nikolov N.A., Orel V.E., Smolanka I.I., Dzyatkovskaya N.N. et al. Apparatus for Short-Wave Inductothermy "Magnetotherm" // IFMBE Proceedings. Vol. 20. P. 294–298. 6. Орел В.Э., Николов М.О., Дзятковська Н.М., Романов А.В., Мельник Ю.Г., Дунаевський В.І., Дзятковська І.І. Вплив зміни просторової неоднорідності електромагнітного поля на трансформацію радіохвиль та теплові характеристики фантомів і карциноми легені Льюїс // Фізика живого. 2008. Т. 16, №2. С. 92 – 98. 7. Орел В.Э., Дзятковська І.І., Николов М.О., Романов А.В., Дзятковська Н.М., Кулик Г.І., Тодор І.М., Храновська Н.М., Скачкова О.І. Вплив просторово-неоднорідного електромагнітного поля на протипухлинну активність цисплатину при дії на резистентний до нього підштам карциноми легені Льюїс // УРЖ. 2009. Т.17. С. 72-77. 8. Базыкин А.Д. Математическая биофизика взаимодействующих популяций. М.: Наука, 1985. 182 с.

Поступила в редколлегию 15.11.2009

Рецензент: д-р техн. наук, проф. Лошицкий П.П.

Николов Николай Александрович, канд. техн. наук, с.н.с. н/и лаборатории медицинской физики и биоинженерии Национального института рака. Адрес: Украина, Киев, ул. Ломоносова, 33/43. Тел.: (067) 246-68-17, e-mail: nikolka_@ukr.net.