

DOI: 10.18721/JPM.11308

УДК 519.8/616-006

ПОГРЕШНОСТЬ ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНОЙ МОДЕЛИ РОСТА КЛЕТОК

**В.И. Антонов¹, Е.А. Благовещенская², О.А. Богомолов³,
В.В. Гарбарук², Ю.Г. Яковлева³**

¹Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Петербургский государственный университет путей сообщения
Императора Александра I, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Математическое моделирование патологических изменений в организме является средством получения информации для принятия решений о выборе метода лечения. Принято считать, что рост количества клеток опухоли описывает экспоненциальная модель, а время удвоения простат-специфического антигена определяет агрессию роста раковых клеток. В настоящей работе исследованы погрешности в определении времени удвоения антигена в зависимости от ошибок измерений. Показано, что решение о способе лечения может меняться при учете ошибок прогноза состояния пациента. Для стратификации пациентов по группам рисков предложены пороговые значения, соответствующие уровню антигена. Результаты представлены в виде таблицы и графиков.

Ключевые слова: математическое моделирование, патологические изменения, антиген, погрешность модели

Ссылка при цитировании: Антонов В.И., Благовещенская Е.А., Богомолов О.А., Гарбарук В.В., Яковлева Ю.Г. Погрешность экспоненциальной модели роста клеток // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки. 2018. Т. 11. № 3. С. 90–98. DOI: 10.18721/JPM.11308

THE EXPONENTIAL MODEL OF THE CELL GROWTH: A SIMULATION ERROR

**V.I. Antonov¹, E.A. Blagoveshchenskaya², O.A. Bogomolov³,
V.V. Garbaruk², J.G. Yakovleva³**

¹Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation;

²Emperor Alexander I St. Petersburg State Transport University,
St. Petersburg, Russian Federation;

³Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies,
St. Petersburg, Russian Federation

Mathematical modeling of pathological changes in the body is the means of obtaining information for making decisions about the method of treatment. Numerous studies have shown that the exponential model describes the tumor cells growth, and the time of antigen doubling determines the aggression of cancer cells growth. The present work investigates inaccuracies in determining the antigen doubling time as a function of measurement errors. The study showed that the decision on the method of treatment could be changed by taking into account errors in the prognosis of patient's condition. For patient's stratification in groups of high, medium and low risks, various

threshold values corresponding to the antigen level are proposed. The results are presented in the form of a table and graphs.

Key words: mathematical modeling, pathological changes, antigen, simulation error

Citation: V.I. Antonov, E.A. Blagoveshchenskaya, O.A. Bogomolov, V.V. Garbaruk, J.G. Yakovleva, The exponential model of the cell growth: A simulation error, St. Petersburg Polytechnical State University Journal. Physics and Mathematics. 11 (3) (2018) 90–98. DOI: 10.18721/JPM.11308

Введение

Одной из наиболее распространенных причин болезни человека с летальным исходом является раковая опухоль. Количество заболеваний населения раком непрерывно растет. Ежегодно в мире регистрируется около шести миллионов новых случаев появления злокачественных опухолей. Смертность от онкологических заболеваний занимает третье место в мире вслед за заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Математическое моделирование процессов развития патологических изменений в состоянии организма служит важным инструментом получения информации для принятия эффективных решений о выборе времени и метода лечения. В качестве базовых моделей обычно выбирают детерминированные и стохастические либо модели, основанные на методах нелинейной динамики [1 – 11]. Большинство моделей использует экспериментальные данные, что приводит к необходимости учитывать ошибки в задании параметров задачи. Такой подход есть следствие большого количества факторов, влияющих на ход течения различных заболеваний.

Рак предстательной железы считается наиболее диагностируемым онкологическим заболеванием у мужчин и второй (согласно статистическим данным) причиной смерти от рака [12]. Уровень простат-специфического антигена p (ПСА) в сыворотке крови, который измеряется в нг/мл, является одним из самых изученных и широко применяемых маркеров ранней диагностики этого рака. Кинетика значения маркера может отражать фактическую скорость роста опухоли.

Цель настоящего исследования – проанализировать влияние погрешности измерений антигена p (ПСА) в сыворотке крови

на результат определения времени удвоения его значения.

Экспоненциальная модель

Принято считать, что рост количества клеток опухоли описывается экспоненциальной моделью, а уровень p во многих случаях линейно зависит от числа этих клеток [12]. Время t_d удвоения величины p (оно в этой модели измеряется в месяцах) определяет агрессию роста раковых клеток. Этот параметр позволяет контролировать скорость течения опухолевого процесса, выбирать оптимальный метод терапии и оценивать эффективность проводимого лечения. Однако для принятия решения по прогнозу, полученному расчетами по неустойчивой модели, необходима оценка погрешности, поскольку эмпирические данные по своей природе всегда содержат ошибку [13].

К экспоненциальной модели приводит пропорциональность исследуемого элемента p и его приращения Δp . В этом случае должно выполняться равенство

$$dp = kpd t, \quad (1)$$

и значит

$$p = \tilde{C}e^{kt}. \quad (2)$$

Закон экспоненциального роста справедлив на определенной стадии для популяций клеток в ткани, в том числе и опухолевых [1]. При использовании экспоненциальной модели надо понимать, что решение дифференциального уравнения (2) при $k > 0$ неустойчиво по Ляпунову [14], т. е. малым изменениям начальных условий соответствуют значительные ошибки в конечных расчетах. Экспоненциальная модель широко распространена и допустима при возможности корректировки ее параметров по результатам наблюдения или при качественном изучении поведения системы.

При известных значениях p , например

p_1 и p_2 , замеренных в разные моменты времени t_1 и t_2 , коэффициенты решения дифференциального уравнения (1), записанного в виде

$$\ln p = C + kt,$$

имеют вид

$$C = \frac{t_2 \ln p_1 - t_1 \ln p_2}{t_2 - t_1};$$

$$k = \frac{\ln p_2 - \ln p_1}{t_2 - t_1}. \quad (3)$$

Следует отметить, что коэффициент C является безразмерной величиной, тогда как коэффициент k измеряется в $(\text{мес})^{-1}$.

Время t_d , которое прошло после момента t_2 и за которое величина p_2 удваивается, прогнозируется решением уравнения

$$2p_2 = p_2 e^{k \cdot t_d};$$

отсюда следует, что должно выполняться равенство

$$t_d = \ln 2 \cdot \frac{t_2 - t_1}{\ln p_2 - \ln p_1}. \quad (4)$$

Будем далее предполагать, что в значении величины p может быть допущена абсолютная погрешность измерения Δp_i ($i = 1, 2$), причем $|\Delta p_i| \leq \varepsilon \cdot p_i$. Тогда значение p оценивается величиной

$$p_i \pm \Delta p_i = p_i(1 \pm \varepsilon_i) = q_i \cdot p_i.$$

Здесь $q_i \cdot 100\%$ — относительная погрешность измерения величины p_i в процентах.

В случае определения уровней p_1 и p_2 с погрешностями соответственно q_1 и q_2 , время t_d^{er} удвоения величины p с учетом ошибок и относительная погрешность δt_d прогноза времени удвоения рассчитываются по формулам

$$t_d^{er} = \ln 2 \cdot \frac{t_2 - t_1}{\ln \frac{q_2 p_2}{q_1 p_1}}, \quad (5)$$

$$\delta t_d = \left| \frac{t_d^{er} - t_d}{t_d^{er}} \right| = \left| \frac{\ln q_2 - \ln q_1}{\ln p_2 - \ln p_1} \right|. \quad (6)$$

Известно, что относительная погрешность измерения p меняется, как правило, от 2 до 20 % [15]. Погрешности замеров p приводят к большим ошибкам при опреде-

лении t_d . Следует отметить, что даже при больших, но одинаковых относительных погрешностях определения уровней p , прогноз времени удвоения вычисляется без ошибки, т. е. желательно измерять уровень p в той же лаборатории на том же оборудовании.

При малом промежутке времени $(t_2 - t_1)$ между замерами p знаменатель в формулах (4), (5) будет близок к нулю, что приведет к существенному увеличению ошибки в определении прогноза t_d . Чтобы обеспечить заданную относительную погрешность Q вычисления времени удвоения, промежуток времени между двумя замерами p должен удовлетворять неравенству

$$t_2 - t_1 \geq \frac{\left| \ln \frac{q_2}{q_1} \right|}{Q \cdot \ln 2}.$$

При 5%-ой (например) погрешности определения уровня p отношение q_2/q_1 может меняться от $(100 - 5) / (100 + 5)$ до $(100 + 5)/(100 - 5)$, т. е. примерно от 0,9 до 1,1, а при 10%-ой — от 0,82 до 1,22.

Результаты расчетов и их обсуждение

Из данных таблицы можно оценить, например, границы возможной ошибки прогноза t_d^{er} при значениях $p_2/p_1 = 1,51$ и разности $(t_2 - t_1) = 12$ мес. Вместо значения $t_d = 20$ мес диапазон значений величины t_d^{er} составляет 17 – 27 мес, т. е. включает значения, лежащие ниже угрожающего. Следовательно, при учете погрешности модели более интенсивное лечение надо начинать при $t_d^{er} = 27$ мес.

Из формул (4), (5) и таблицы следует, что при меньших значениях отношения p_2/p_1 абсолютная и относительная погрешности определения t_d увеличиваются. Малым значениям t_d^{er} соответствует большее отношение p_2/p_1 , и ошибка определения времени удвоения уменьшается.

Для стратификации пациентов в соответствии с уровнями ПСА t_d по группам высокого, среднего и низкого рисков [12] предложены различные пороговые значения p . Для дальнейших расчетов обозначим эти значения, разделяющие указанные ри-

Таблица

Прогнозируемые величины t_d^{er} – времени удвоения значения
ракового маркера p в зависимости от погрешностей q его измерения
при разных параметрах

q_2/ q_1	t_d^{er} , мес		
	$p_2 = 1,51$ нг/мл, $t_d = 20$ мес	$p_2 = 1,46$ нг/мл, $t_d = 22$ мес	$p_2 = 1,56$ нг/мл, $t_d = 19$ мес
0,90	27	30	25
0,92	25	28	23
0,94	24	26	22
0,96	22	25	21
0,98	21	23	20
1,00	20	22	19
1,02	19	21	18
1,04	18	20	17
1,06	18	19	17
1,08	17	18	16
1,10	17	18	15

Обозначения: $q_1, q_2, \%$, – погрешности измеренных значений маркера p_1 и p_2 , полученных в моменты времени t_1 и t_2 ; t_d – прогнозируемая величина времени удвоения без учета погрешностей измерения.

Примечания. 1. Расчеты t_d^{er} выполнены по формуле (5), в предположении, что начальное значение маркера p_1 одинаково и составляет 1 нг/мл; разность $t_2 - t_1 = 12$ мес.
2. Значения $t_d^{er} = 20$ мес выделены жирным шрифтом как предельные, ниже которых темп роста раковых клеток признается угрожающим.

ски, p_{top} и p_{low} . При $p < p_{low}$ ведется профилактическое наблюдение за пациентом. При $p > p_{top}$ применяются чрезвычайные методы лечения. Промежуток $[p_{low}; p_{top}]$ принято называть серой зоной [15], так как в пределах этих значений могут приниматься различные решения о дальнейшем лечении. Прогноз вхождения величины p в серую или опасную зоны дает возможность вычислить рекомендуемое время для следующего измерения p . Если модель изменения p соответствует экспоненциальной с параметрами (3), то значение p , равное p_b , будет достигнуто в момент времени t_b , для которого выполняется равенство

$$t_b = \frac{\ln \left(p_b^{(t_2-t_1)} \cdot \frac{p_2^{t_1}}{p_1^{t_2}} \right)}{\ln \left(\frac{p_2}{p_1} \right)},$$

или

$$t_b - t_2 = (t_2 - t_1) \cdot \frac{\ln \frac{p_b}{p_2}}{\ln \frac{p_2}{p_1}} = \frac{\ln \frac{p_b}{p_2}}{\ln 2} \cdot t_d. \quad (7)$$

Для вычисления прогноза t_b с учетом погрешности определения p , надо в формулу (7) вместо p_1 и p_2 подставить $q_1 p_1$ и $q_2 p_2$:

$$(t_b^{er} - t_2) = (t_2 - t_1) \cdot \frac{\ln(p_b / q_2 p_2)}{\ln(q_2 p_2 / q_2 p_1)}.$$

На рис. 1, а показано, сколь быстро при большом темпе роста ПСА (при $p_2 = 3$ нг/мл, $t_d = 6$ мес, $p_{low} = 4$ нг/мл, $p_{top} = 10$ нг/мл и $(t_2 - t_1) = 6$ мес) достигается значение p в серой зоне и осуществляется переход в опасную область. В этом случае

$$t_b - t_2 = 6 \cdot \frac{\ln(10 / 3)}{\ln 2} \approx 10,4 \text{ (мес)}.$$

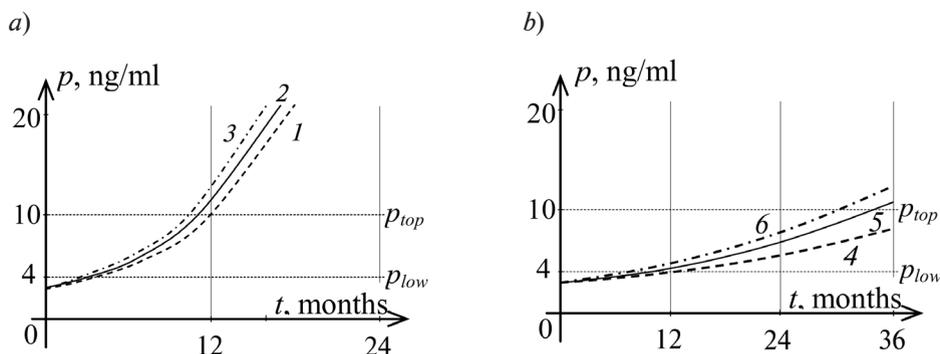


Рис. 1. Кинетика роста значений ракового маркера p при разных значениях параметра t_d , мес: 5,61 (1), 6,00 (2), 6,49 (3) (a) и 17 (4), 20 (5) и 27 (6) (b); p_{top} , p_{low} – границы серой зоны; опасная зона – область $p > p_{top}$; $p_2 = 3$ нг/мл; $t_2 - t_1 = 6$ мес

Это означает, что следующее измерение p следует назначить примерно через 10 мес, так как при измерении через 12 мес уровень p будет находиться в опасной зоне. Учет погрешности определения p может изменить этот интервал на месяц. При назначении даты измерения p надо учесть, что через 2,5 мес, возможно, значение p окажется в серой зоне.

Рис. 1, b иллюстрирует прохождение серой зоны при том же значении p_2 и величине $t_d = 20$ мес. В этом случае необходимо учесть возможность достижения нижней границы серой зоны, и следующее измерение p следует назначить через 8 мес. При учете погрешности p этот интервал можно менять от 7 до 11 мес.

Появление третьего измерения p_3 , проведенного в момент t_3 , дает возможность уточнить значения коэффициентов (3) в случае соответствия экспоненциальной модели полученным экспериментальным данным. Адекватность модели можно проверить несколькими способами.

Если

$$\frac{p_3 - p_2}{t_3 - t_2} \approx \frac{p_2 - p_1}{t_2 - t_1}$$

(или $p_3 + p_1 \approx 2p_2$, при условии, что измерения проводились через равные промежутки времени), то p растет линейно и от экспоненциальной модели следует отказаться. Это означает, что рост p вызван не увеличением размера опухоли, а другими причинами. Дата анализа p подбира-

лась по условию достижения граничного значения p_b . Если полученное значение p_3 мало отличается от прогнозируемого, то экспоненциальная модель подобрана правильно. Тогда при неизменных параметрах модели и отсутствии ошибок в замерах p время удвоения постоянно и результаты расчетов t_d должны быть одинаковы при выборе любых двух замеров, проведенных в разное время. Экспоненциальная модель адекватна при условии примерного равенства величины

$$t_d = \ln 2 \cdot \frac{t_2 - t_1}{\ln p_2 - \ln p_1}$$

и величин

$$t_{d32} = \ln 2 \cdot \frac{t_3 - t_2}{\ln p_3 - \ln p_2},$$

$$t_{d31} = \ln 2 \cdot \frac{t_3 - t_1}{\ln p_3 - \ln p_1},$$

т. е. при

$$\frac{\ln p_3 - \ln p_2}{t_3 - t_2} \approx \frac{\ln p_2 - \ln p_1}{t_2 - t_1}$$

(или $p_3 \cdot p_1 \approx p_2^2$, если измерения проводились через равные промежутки времени).

Далее можно подобрать коэффициенты экспоненты, наименее отклоняющейся от заданных трех точек $(t_1; p_1)$, $(t_2; p_2)$, $(t_3; p_3)$ и оценить величины невязок с экспериментальными точками.

В этом случае имеем несовместную систему из трех уравнений с двумя неизвестными:

$$\begin{cases} C + kt_1 = \ln p_1; \\ C + kt_2 = \ln p_2; \\ C + kt_3 = \ln p_3. \end{cases} \quad (8)$$

Коэффициенты C и k , примерно удовлетворяющие всем уравнениям системы, можно найти методом наименьших квадратов:

$$\begin{aligned} a &= \sum_{i=1}^3 t_i^2, \quad b = \sum_{i=1}^3 t_i, \\ u &= \sum_{i=1}^3 \ln p_i, \quad v = \sum_{i=1}^3 t_i \ln p_i, \\ \begin{cases} C = \frac{a \cdot u - b \cdot v}{3a - b^2}; \\ k = \frac{3 \cdot v - b \cdot u}{3a - b^2}. \end{cases} \end{aligned} \quad (9)$$

Если принята экспоненциальная модель с коэффициентами (9), то уточненное время удвоения p вычисляется по формуле

$$t_d = \frac{(\ln 4)(\tau_{12}\tau_{13} + \tau_{21}\tau_{23} + \tau_{32}\tau_{31})}{\ln \left(\left(\frac{p_2}{p_1} \right)^{\tau_{21}} \cdot \left(\frac{p_3}{p_2} \right)^{\tau_{32}} \cdot \left(\frac{p_3}{p_1} \right)^{\tau_{31}} \right)}, \quad (10)$$

$$\tau_{ij} = t_i - t_j.$$

Погрешность вычисления t_d при этом определяется по формуле

$$\delta t_d = \left| \frac{\ln \left(\left(\frac{q_2}{q_1} \right)^{\tau_{21}} \left(\frac{q_3}{q_2} \right)^{\tau_{32}} \left(\frac{q_3}{q_1} \right)^{\tau_{31}} \right)}{\ln \left(\left(\frac{p_2}{p_1} \right)^{\tau_{21}} \left(\frac{p_3}{p_2} \right)^{\tau_{32}} \left(\frac{p_3}{p_1} \right)^{\tau_{31}} \right)} \right|. \quad (11)$$

Формулы (10) и (11) совпадают с формулами (4) и (5), если обследования проводились через равные промежутки времени, т. е. при $(t_3 - t_2) = (t_2 - t_1)$:

$$t_{d31} = \ln 2 \frac{t_3 - t_1}{\ln \frac{p_3}{p_1}};$$

$$\delta t_{d31} = \left| \frac{\ln \frac{q_3}{q_1}}{\ln \frac{p_3}{p_1}} \right|.$$

В этом случае погрешность не зависит от погрешности среднего замера.

Заключение

Ряд важных решений об эффекте метода лечения пациента принимается после анализа кинетики роста раковых клеток [16, 17], установленной на основании экспоненциальной модели. При прогнозе будущего состояния больного должны быть учтены суммарные ошибки модели, которые, как показано в работе, больше погрешности измерений характеристик его состояния.

Получены формулы для расчета относительной погрешности модели и указаны возможности снижения влияния этой погрешности на возможности прогнозирования по экспоненциальной модели.

Показано, что решение о способе лечения больного может меняться при учете возможных ошибок прогноза его состояния.

Предложен метод расчета временного интервала между оценками состояния пациента, необходимыми для уточнения параметров модели, характеризующих его болезнь.

Наличие дополнительной информации о состоянии объекта позволяет оценить адекватность модели несколькими предложенными способами.

Полученные в настоящем исследовании результаты могут быть полезны не только в медицине, так как применение экспоненциальной модели эффективно и на некоторых этапах анализа роста потребления, капитала, населения и т. п. [18].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Резниченко Г.Ю., Рубин А.Б. Математические модели биологических продукционных процессов. М.: Изд-во. МГУ, 1993. 302 с.
2. Antonov V., Zagainov A., Kovalenko A. Fractal analysis of biological signals in a real time mode // Global and Stochastic Analysis. 2016. Vol. 3.

No. 2. Pp. 75–84.

3. Antonov V., Zagainov A. Software package for calculating the fractal and cross spectral parameters of cerebral hemodynamic in a real time mode // New Trends in Stochastic Modeling and Data Analysis. Ch. 7. Demography and Related Applications.

ISAST, 2015. Pp. 339–345.

4. **Марчук Г.И.** Математические модели в иммунологии. М.: Наука, 1985. 240 с.

5. **Ашметов И.В., Буничева А.Я., Мухин С.И., Соколова Т.В., Соснин Н.В., Фаворский А.П.** Математическое моделирование гемодинамики в мозге и в большом круге кровообращения // Компьютер и мозг. Новые технологии. М.: Наука, 2005. 321 с.

6. **Астанин С.А., Колобов А.В., Лобанов А.И.** Влияние пространственной гетерогенной среды на рост и инвазию опухоли. Анализ методами математического моделирования // Медицина в зеркале информатики. М.: Наука, 2006. С. 163–194.

7. **Molina-Pena R., Alvarez M.M.** A simple mathematical model based on the cancer stem cell hypothesis suggests kinetic commonalities in solid tumor growth // PLOS. One. 7(2): e26233, DOI: 10.1371/journal.pone.0026233. (2012).

8. **Kolobov A.V., Polezhaev A.A., Solyanik G.I.** The role of cell motility in metastatic cell dominance phenomenon: analysis by a mathematical model // Journal of Theoretical Medicine. 2001. Vol. 3. No. 1. Pp. 63–77.

9. **Williams M.J., Werner B., Barnes C.P., Graham T.A., Sottoriva A.** Identification of neutral tumor evolution across cancer types // Nature Genetics. 2016. № 48(3). Pp. 238–244.

10. **Бабушкина Н.А., Островская Л.А., Рыкова В.А., Фомина М.М., Блюхтерова Н.В., Бурлакова Е.Б., Кулешова А.В.** Моделирование эффективности действия противоопухолевых препаратов в сверхмалых дозах для оптимизации режимов их введения // Проблемы управления. 2005.

№ 4. С. 47 – 54.

11. **Benzekry S., Lamont C., Beheshti A., Tracz A., Ebos J.M., Hlatky L., Hahnfeldt P.** Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth // PLOS Comput. Biol. 2014. Vol. 10. No. 8. e1003800. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003800.

12. **Жаринов Г.М., Богомолов О.А.** Исходное время удвоения простат-специфического антигена: клиническое и прогностическое значения у больных раком предстательной железы // Онкоурология. 2014. № 1. С. 44–48.

13. **Тейлор Дж.** Введение в теорию ошибок. М.: Мир, 1985. 272 с.

14. **Галанова З.С., Гарбарук В.В.** Исследование устойчивости автономных систем. СПб.: Изд-во ПГУПС, 2005. 52 с.

15. **Курзанов А.Н., Стрыгина Е.А., Медведев В.Л.** Диагностические и прогностические маркеры рака предстательной железы // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 2.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24439> (дата обращения: 20.05.2018).

16. **Ramirez M.L., Nelson E.C., deVere White R.W., Lara P.N., Evans C.P.** Current applications for prostate-specific antigen doubling time // European Urology. 2008. Vol. 54. No. 2. Pp. 291–300.

17. **Grosh M., Dagher A., El-Karar F.** Prostate-specific antigen doubling time and response to cabazitaxel in a hormone-resistant metastatic prostate cancer patient // Journal of Biomedical Research. 2015. Vol. 29. No. 5. Pp. 420–422.

18. **Медоуз Д., Рандерс Й., Медоуз Д.** Пределы роста. 30 лет спустя. М.: Академкнига, 2007. 342 с.

Статья поступила в редакцию 06.06.2018, принята к публикации 05.09.2018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АНТОНОВ Валерий Иванович – доктор технических наук, заведующий кафедрой высшей математики Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29
antonovvi@mail.ru

БЛАГОВЕЩЕНСКАЯ Екатерина Анатольевна – доктор физико-математических наук, заведующая кафедрой высшей математики Петербургского государственного университета путей сообщения Императора Александра I, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

190031, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Московский пр., 9
kblag2002@yahoo.com

БОГОМОЛОВ Олег Алексеевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения оперативной онкоурологии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70
urologbogomolov@gmail.com

ГАРБАРУК Виктор Владимирович – кандидат технических наук, профессор кафедры высшей математики Петербургского государственного университета путей сообщения Императора Александра I, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

190031, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Московский пр., 9
vigarb@mail.ru

ЯКОВЛЕВА Юлия Георгиевна – аспирантка отделения оперативной онкоурологии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70
yuliya_yakovleva95@mail.ru

REFERENCES

- [1] **G.Yu. Reznichenko, A.B. Rubin**, *Matematicheskoye modelirovaniye biologicheskikh produkcionnykh protsessov* [Simulation of the biological production processes], MSU, Moscow, 1993.
- [2] **V. Antonov, A. Zagainov, A. Kovalenko**, Fractal analysis of biological signals in a real time mode, *Global and Stochastic Analysis*. 3 (2) (2016) 75–84.
- [3] **V. Antonov, A. Zagaynov**, Software package for calculating the fractal and cross spectral parameters of cerebral hemodynamic in a real time mode, *New Trends in Stochastic Modeling and Data Analysis*, Ch. 7. Demography and Related Applications, ISAST (440) (2015) 339–345.
- [4] **G.I. Marchuk**, *Matematicheskiye modeli v immunologii* [Mathematical models in immunology], Nauka, Moscow, 1985.
- [5] **I.V. Ashmetov, A.Ya. Bunicheva, S.I. Mukhin S.I., et al.**, *Matematicheskoye modelirovaniye gemodinamiki v mozge i v bolshom krugе krovoobrashcheniya* [Simulation of hemodynamics in the brain and greater circulation], In: *Computer and Brain. New technologies*, Nauka, Moscow, 2005.
- [6] **S.A. Astanin, A.V. Kolobov, A.I. Lobanov**, Vliyaniye prostranstvennoy geterogennoy sredy na rost i invaziyu opukholi. Analiz metodami matematicheskogo modelirovaniya [The influence of the spatial heterogeneous medium on the tumor growth and invasion, An analysis by mathematical modeling], In: *Health Care in the Mirror of Informatics*, Nauka, Moscow (2006) 163–194.
- [7] **R. Molina-Pena, M.M. Alvarez**, A simple mathematical model based on the cancer stem cell hypothesis suggests kinetic commonalities in solid tumor growth, *PLOS. One*. 7(2): e26233, doi: 10.1371/journal.pone.0026233 (2012).
- [8] **A.V. Kolobov, A.A. Polezhaev, G.I. Solyanik**, The role of cell motility in metastatic cell dominance phenomenon: analysis by a mathematical model, *Journal of Theoretical Medicine*. 3 (1) (2001) 63–77.
- [9] **M.J. Williams, B. Werner, C.P. Barnes, et al.**, Identification of neutral tumor evolution across cancer types, *Nature Genetics* (48) (2016) 238–244. doi:10.1038/ng.3489.
- [10] **N.A. Babushkina, L.A. Ostrovskaya, V.A. Rykova, et al.**, Modelirovaniye effektivnosti deystviya protivopukhovevykh preparatov v sverkhmalykh dozakh dlya optimizatsii rezhimov ikh vvedeniya [Simulation of the curative efficacy of the anticancer drug at a very-low-dose for dose-schedule optimization], *Control Problems*. (4) (2005) 47–54.
- [11] **S. Benzekry, C. Lamont, A. Beheshti, et al.**, Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth, *PLOS Comput. Biol.* 10(8) 2014; e1003800. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003800.
- [12] **G.M. Zharinov, O.A. Bogomolov**, The pretreatment prostate-specific antigen-doubling time: clinical and prognostic values in patients with prostate cancer, *Cancer Urology*. (1) (2014) 44–48.
- [13] **J.R. Taylor**. Introduction to the theory of errors. Moscow: Mir, 1985. 272 p.
- [14] **Z.S. Galanova, V.V. Garbaruk**, Issledovaniye ustoychivosti avtonomnykh sistem [Studies in stability of independent systems], Petersburg State Transport University, St. Petersburg, 2005.
- [15] **A.N. Kurzanov, E.A. Strygina, V.L. Medvedev**, Diagnostic and prognostic markers in prostate cancer, *Modern Problems of Science and Education*. (2) (2016) URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24439>
- [16] **M.L. Ramirez, E.C. Nelson, R.W. deVere White, et al.**, Current applications for prostate-specific antigen doubling time, *European Urology*. 54 (2) (2008) 291–300.
- [17] **M. Grosh, A. Dagher, F. El-Karar**, Prostate-specific antigen doubling time and response to cabazitaxel in a hormone-resistant metastatic prostate cancer patient, *Journal of Biomedical Research*. 29 (5) (2015) 420–422.
- [18] **D. Meadows, J. Randers, D. Meadows**, The limits to growth. The 30-year update, Chelsea Green Publishing Company, Vermont, 1972.

Received 06.06.2018, accepted 05.09.2018.

THE AUTHORS

ANTONOV Valeriy I.

Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University
29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation
antonovvi@mail.ru

BLAGOVESHCHENSKAYA Ekaterina A.

Emperor Alexander I St. Petersburg State Transport University
9 Moskovsky Ave., St. Petersburg, 190031, Russian Federation
kblag2002@yahoo.com

BOGOMOLOV Oleg A.

Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies
70 Leningradskaya St., St. Petersburg, Pesochniy Settl., 197758, Russian Federation
urologbogomolov@gmail.com

GARBARUK Victor V.

Emperor Alexander I St. Petersburg State Transport University
9 Moskovsky Ave., St. Petersburg, 190031, Russian Federation
vigarb@mail.ru

YAKOVLEVA Julia G.

Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies
70 Leningradskaya St., St. Petersburg, Pesochniy Settl., 197758, Russian Federation
vmkaf@pgups.ru