

УДК: 616.65;519.6

Изучение биологически мотивированной математической модели предстательной железы

Волосова Н.К., Басараб М.А.

Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана, Россия, г. Москва

Волосов К.А., Волосова А.К.

Российский университет транспорта; Институт управления Цифровых технологий,
Россия, г. Москва

Пастухов Д.Ф.

Полоцкий государственный университет, г. Новополоцк, Витебская обл., Республика Беларусь

Аннотация. Процессы, протекающие в предстательной железе млекопитающих, очень важны для человека, так как хорошо известно, что с возрастом возникает много проблем с этой железой. С одной стороны выручает то, что мыши – это наши далёкие предки, с которыми люди связаны эволюционно, живут в настоящее время. Хорошо известно, что хромосомный набор сильно совпадает с человеческим. С другой стороны, существует устоявшееся мнение, что классические методы математики мало пригодны в такой сложной теме, которая обсуждается в данной работе. Сообщества медиков очень консервативны, поэтому надо изучать общепризнанные или модели, используя математические методы. Читая многие работы по заданной теме, авторы обнаружили, что полезно изучить и разобрать «биохимически мотивированную математическую модель предстательной железы (простаты, ПЖ)» из работы [1]. Специалисты, консультанты считают, что в ней правильно отражены основные процессы изучаемого явления.

Построенные в данной работе точные и асимптотические решения систем нелинейных ОДУ позволили впервые получить формулы для расчёта значений концентраций реагентов в неподвижной точке, выявить важные зависимости внутри модели, изучить особые точки, устойчивость и режимы в модели развития болезни, дополнить материалы других авторов, указать и устранить противоречия в цитируемых работах. В главном члене асимптотики удалось показать, что концентрацию тестостерона в здоровых клетках можно принять за независимую переменную, и через неё выражаются все остальные функции модели. Сформулирован новый метод доступной диагностики и профилактики болезни, который можно использовать на практике. Вычислены производные функций по этой новой переменной, в зависимости от параметров.

Ключевые слова: модель предстательной железы самцов крыс и предстательной железы мужчин. Точные и асимптотические решения. Алгоритмы расчетов концентраций андрогенов в гомеостатическом (стационарном) состоянии.

Study of a biochemically motivated mathematical model of the prostate gland

Volosova N.K., Basarab M.A.

Bauman Moscow State Technical University, Russia Moscow

Volosov K.A., Volosova A.K.

Russian University of Transport; Institute of Digital Technology Management, Russia

Пастухов Д.Ф.

Polotsk State University, Novopolotsk, Vitebsk Region, Republic of Belarus

Abstract. The processes occurring in the prostate gland in mammals are very important for humans, as it is well known that with age there are many problems with this gland. On the one hand, it helps that mice are our distant ancestors with whom people are related evolutionarily, live at the present time. It is well known that the chromosome set strongly coincides with the human one. On the other hand, there is a well-established opinion that classical methods of mathematics are not suitable for such a complex topic, which is discussed in this paper. Medical communities are very conservative, so it is necessary to study the models they generally recognize using mathematical methods. Reading many papers on this topic, the authors found that it is useful to study and analyze the "biochemically motivated mathematical model of the prostate (prostate)" from the work [1]. Experts and consultants believe that it correctly reflects the main processes of the phenomenon under study.

The exact and asymptotic solutions of systems of nonlinear differential equations constructed in this paper allowed us to obtain formulas for calculating the values of reagent concentrations at a fixed point for the first time, to identify important dependencies within the model, to study special points, stability and modes in the model of disease development.

In the main term of the asymptotics, it is possible to show that the concentration of testosterone in healthy cells can be taken as an independent variable and all other functions of the model are expressed through it. A new method of

affordable diagnosis and prevention of the disease, which can be used in practice, is formulated. The derivatives of the functions with respect to this new variable are calculated, depending on the parameters.

Keywords: Exact solutions of the models of the prostate cancer. Prostate of Rats and Humans at the homeostatic steady state.

Общее введение. В статье использованы математические методы анализа систем дифференциальных уравнений в форме, понятной практикам. Предлагается использовать опубликованные ранее практиками результаты для сравнения, улучшения понимания механизмов этой актуальной проблемы и при проведении клинических испытаний.

В литературе имеется большое количество разнообразных подходов моделей и для того, чтобы выбрать из них наиболее близкие к практике, математикам требуется консультант. Для взаимопонимания с ним требуется взаимное желание сблизить язык общения, обсудить термины и подходы к исследованию. По нашему наблюдению, интерес к работе проявляют представители более молодого поколения. Интерес к данной работе выразил к.м.н., зав. отделения онкохирургии НИИ «Урологии» Д.А. Рощин и другие специалисты, например, материал обсуждался с врачом-урологом Рудаковым И.Б. лечебно-реабилитационного центра Минздрава РФ. Если модель, разработанная практиками записана формально, как это принято в математике, то материал вряд ли будет принят практиками, которые привыкли к принятым в этой области терминам и обозначениям.

Первый этап анализа: биохимически мотивированные математические модели, связанные с раком предстательной железы (простата, ПЖ) самцов крыс.

В статьях [1, 2] сформулированы биохимически мотивированные математические модели, связанные с раком предстательной железы (простата, ПЖ) самцов крыс и мужчин, составленные практиками, экспериментаторами. Наш анализ показал, что в статье [1] относительные ошибки (далее используется сокращение ОО) распределены неравномерно.

По мнению консультанта, к.м.н. зав. отделения онкохирургии НИИ «Урологии» Д.А. Рощина, данную доработанную модель перспективно протестировать как прогностический инструмент для диагностики. Как минимум, в двух ситуациях:

во-первых, при подробном обследовании пациентов в клинике;

во-вторых, при определении положительного сдвига биологических показателей больных после операции к гомеостатическому состоянию (ГС) «в среднем». Кроме того, требуются планомерные клинические испытания, которые требуют ощутимых ресурсов. Они далеко выходят за рамки математических исследований.

1. Введение в модель.

В литературе имеется большое количество работ по этой тематике с разным вектором направленности исследования (см. литературу) [1]. Много прикладных работ, в которых используются статистические, инструментальные методы, подходы учитывающие случайные процессы [3]. Гормональная терапия в виде андрогенной депривации является основным средством лечения рака ПЖ в настоящее время. Важнейшим достижением авторов работ [1], с нашей точки зрения, является **«разработка биохимически мотивированной математической модели»** здоровой предстательной железы (ПЖ) самцов крыс и мужчин. Специалисты считают, что несмотря на сложность темы исследования, процессы протекающие в ПЖ (предстательной железе) самцов крыс и человека похожи. Исследования проведенные многие годы на самцах крыс систематизированы и в данной работе осмыслены с математической точки зрения. В моделях практиков обнаружены интересные, важные закономерности.

Сложность этой темы усугубляется тем, что, во-первых, нет возможности получить безразмерную абстрактную модель, к которым привыкли математики. Так как, неясно, что является средними значениями различных переменных из-за их обилия и вероятного существования других неизученных факторов в модели [1], которые разделяют больных людей из разных групп [3], представители которых случайным образом попадают под квалифицированное наблюдение специалистов, в то время когда болезнь, может быть, протекает уже десятки лет.

Во-вторых, в модели присутствуют переменные, которые являются результатом протекания неких микроскопических процессов в клетке, параметры (константы) в них плохо изучены и неизвестны. В модели присутствуют также, переменные, связанные с макроскопическими процессами. Поэтому авторы работы [1] пишут, что «ключом к модели, ..., является идентификация и количественная оценка параметров».

Отметим, что работы [1] выполнены только численными методами, и в опубликованном виде не имеют большого значения для практики. Так как, в них много недосказанного, указаны лишь некоторые значения функций, в данной конкретной ситуации эксперимента, а другие значения функций скрыты. Однако, из анализа работ видно, что авторы [1] их знают.

В итоге, приходится изучать, указанные в работах [1] модели в размерном виде, к привычным и понятным специалистам и консультантам размерностям. Символьный результат часто позволяет глубоко проникнуть в ход решения и выявить внутренние связи в задаче. Изучение таких моделей является очередным необходимым шагом в направлении прогресса понимания причин и следствий, протекающих в анализируемых моделях процессов.

Замечание 1. В отличие от всех других работ по данной теме, в данной работе удалось в явной форме выразить концентрации всех функций через скорости реакций компонент и функцию концентрации тестостерона в гомеостатическом состоянии (ГС). (Мы используем принятую в этой области знаний термины Сматри

ниже замечание 4.) Это дает возможность отказаться от эмпирической формулы Хилла (которая активно применяется в[1]), вычислить производные (вычислены касательные к графикам функций концентраций) и указать в явной форме соотношения между скоростями биохимических реакций пригодные для практического применения, добиться оптимального соотношения значений скоростей биохимических реакций (допускаемых природой), и как следствие, добиться более медленного убывания во времени жизненно важных для человека концентраций веществ.

Замечание 2. В работах [1] авторы в нескольких местах говорят об отсутствии или скудности данных.

Во-первых, оценка параметров и их значения взяты в [1] из литературы с использованием метода наименьших квадратов и в ряде случаев «были выбраны с учётом их биологически реалистические значения».

Во-вторых, процессы, протекающие в организме самцов крыс и мужчин сходны и авторы [1] считают возможным проводить эти параллели и использовать данные полученные из опытов с крысами из многих работ.

В-третьих, модели в [1] исследуются численными методами, локальные результаты которых не позволяют легко сделать обобщения.

В нескольких местах авторы явно пишут, например, [1 с.3] что «неизвестным параметрам... присваиваются произвольные значения», и они «вынуждены подгонять коэффициенты».

Авторы работ [1] обращают внимание читателя на не изученность точного механизма производства тестостерона в клетке в настоящее время, поэтому они выбрали феноменологическую модель описания временной эволюции величин [1].

В данной работе, мы никак не изменяем положения модели и анализируем уже существующие.

1. Описание обозначений и уравнений.

Мы придерживаемся тех же обозначений, что и в [1], чтобы специалисты легко могли понять материал. Сложные многоступенчатые биохимические реакции в клетке приводят к трансформации разных форм тестостерона. Введем обозначения:

T_s – концентрация тестостерона в сыворотке (наномили) [nM],

P_s – концентрация PSA в сыворотке(нанogramмы в миллилитре) ~ [ng/ml],

$E(t)$ – количество здоровых эпителиальных клеток в ПЖ [миллионы].

Через N обозначены андрогенно зависимые (больные раком) клеток в ПЖ [миллионы], а через M обозначены метастазные клетки.

r_i^0 – устанавливает свободный уровень экспрессии рецептора андрогена (Androgen Receptor) в соответствующем клеточном типе $i=E,N,M$ ~ [nM],

$R(t)$ – концентрация свободных андроген – рецепторов (Free Androgen Receptor) в соответствующем клеточном типе $i=E,N,M$ [nM],

$D_i(t)$ – концентрация дигидротестостерона (DHT) в соответствующем клеточном типе $i=E,N,M$ [nM],

$A_i(t)$ – концентрация (DHT) активированных рецепторов андрогена (AR) в соответствующем клеточном типе $i \in \{E,N,M\}$ [nM],

$A_{Ei}(t)$ – концентрация тестостерон – активированных рецепторов андрогена в соответствующем клеточном типе $i \in \{E,N,M\}$ [nM],

$T_i(t)$ – концентрация тестостерона в соответствующем клеточном типе $i \in \{E,N,M\}$ [nM].

В данной работе рассмотрены положительные непрерывные функции времени, для краткости записи формул независимый аргумент t в функциях ряда формул опускаем.

В цитируемой работе обозначено:

$f[T_s]$ – скорость вводимого в эпителий ПЖ тестостерона;

$\mu_E(A_i(t), A_{Ei}(t))$ – тестостерон активированные AR- зависимые скорости клеточной пролиферации (отвечающие за запрограммированное размножение здоровых клеток ПЖ);

$\delta_E(A_i(t), A_{Ei}(t))$ – тестостерон активированные AR- зависимые скорости гибели клеток ПЖ.

Замечание 3.

В отличие от анализа автономных динамических систем, моделирующих неживую природу, где принято рассматривать стационарные точки на бесконечности, в нуле и т.д., здесь существует понятие «биологической зоны жизни» (БЗЖ). То есть, надо рассматривать те значения параметров, которые соответствуют живому объекту и соответственно не тратить время и отвлекать внимание читателя на анализ поведения системы при значении параметров, выходящих из этой БЗЖ. Например, мы не рассматриваем особую точку при отрицательных и при нулевых значениях функций в системе координат в реальных размерных переменных, принятых в этой области знаний (биологический и физический смысл модели).

ПЖ растёт со временем жизни живого объекта, вступает в интервал зрелости и наконец достигает предела своего развития. Для крыс этот период составляет шесть недель (>1000) часов, а для человека больше 10^5 часов.

Замечание 4. Гомеостаз (ГС) – так принято называть в этой области знаний, саморегулирующийся процесс, в котором все биологические системы стремятся сохранить стабильность в период адаптации к определенным условиям, оптимальным для выживания. Любая биологическая система, находясь в динамическом равновесии, стремится к достижению устойчивого состояния, которое сопротивляется внешним факторам и раздражителям. Значения концентраций в ГС ниже помечены дополнительным индексом h .

2. Первая модель.

Для удобства сравнения данной статьи и работы [1] специалистами, мы сохраняем параллельно с нашей нумерацию уравнений из [1]. Для концентрации тестостерона в сыворотке в [1] приводится эмпирическая формула

$$T_s = a_{T_s} t^2 + b_{T_s} t + c_{T_s}, \quad (S1).$$

Во-первых, не указана система отсчёта времени в формуле (1).

Во-вторых, не понятна область применения этой формулы в [1]. Расчёт по формуле (1) даёт большие ОО. В данной работе мы отказываемся от неё, а предлагаем другую формулу, приведённую в конце данной работы. В [1] базовой концентрацией является T_s , а логический анализ математической модели в данной работе показывает, что все концентрации в ГС выражаются через T_E^h в неподвижной точен.

Здесь S1 – номер уравнения в [1], а значения коэффициентов взяты из таблицы S3 в [1]. Скорость пролиферации простейших эпителиальных клеток определяются выражением.

$$\mu_E(A_i, A_{Ei}) = \frac{q_i^i(A_i)^2}{((q_i^i)^2 + (A_i)^2)} + \frac{q_{Ei}^i(A_{Ei})^2}{((q_{Ei}^i)^2 + (A_{Ei})^2)}, \quad i = \{E, N, M\}, \quad (S5)$$

Скорость смерти простейших эпителиальных клеток определяются выражением

$$\delta_E(A_i, A_{Ei}) = \frac{q_i^i}{(q_i^i + q_{Ei}^i A_i + q_{Ei}^i A_{Ei})}, \quad i = \{E, N, M\}, \quad (S6).$$

Концентрация здоровых эпителиальных клеток в ПЖ описываются уравнением (S2), которое в первой модели, указанной в [12], представляет нелинейное обыкновенное дифференциальное уравнение (ОДУ)

$$\frac{dE(t)}{dt} = \mu(0, A_{Et})E(t)(1 - E(t)/E_0) - \delta(0, A_{Et}(t))E, \quad (S20).$$

Аналогично в [1] записываются уравнения для концентрации клеток типа M и N. Именно значением коэффициентов в (2), (3) отличаются модели крысы и человека [1, с. 3], и некоторые из них приведены в таблице S4. В [1] обсуждается динамика внутриклеточной биологии андрогенов, определяющая рост рака ПЖ на основе суммы современных взглядов и экспериментальных данных.

Грубая, эмпирическая формула для функции Хилла в данном случае имеет вид

$$f[T_s] = a_T T_s / (b_T + T_s) + c_T, \quad (S9).$$

Знание значение f является необходимым для существования и единственности полного набора значений концентраций при ГС, но нигде в [1] оно не приведено. Без конкретного значения f невозможно построить единственное решение нелинейной задачи и использовать их на практике.

Знание точного или главного члена асимптотического решения позволяет по новому посмотреть на эту математическую модель, в данной работе, и вычислить недостающие значения f и значения концентраций.

Замечание 5. Важные константы для (5) не приведены в [1] вообще, может быть по причинам, описанным в Замечании 1. Поэтому откажемся от формулы (5) и предложим формулу, следующую из логики модели.

В [1] **выделена первая модель**, в предположениях описанных ниже.

Опишем её. Функция концентрации тестостерона $T_E(t)$ в здоровых клетках определяется из ОДУ которое имеет вид

$$\frac{dT_E(t)}{dt} = f[T_s] - \lambda_T T_E(t) - k_{1f}^T R_E(t) T_E(t) + k_r^T A_{Et}(t), \quad k_r^T = 0.07[1/h], \quad (6)$$

$$k_f^T = 0.14[1/(nM h)], \quad (S8, S19), \quad i = \{E, N, M\}$$

символ $f[T_s]$ в (6) сохраняем следуя авторам работы [1].

Концентрация свободных андроген рецепторов (Free Androgen Receptor) в соответствующем клеточном типе описывается уравнением

$$\frac{dR(t)}{dr} = \alpha_{RE} - \lambda_{RE} R_E(t) - k_{2f}^T R_E(t) T_E(t) + k_r^T A_{Et}(t), \quad (S10).$$

Уравнение концентрации тестостерона – активированных рецепторов андрогена в клеточном типе E имеют вид

$$\frac{dA_{Et}(t)}{dt} = -\lambda_{AB} A_{Et}(t) + k_{3f}^T R_E(t) T_E(t) - k_r^T A_{Et}(t), \quad (S22).$$

Скорость производства андрогенных рецепторов (AR) эпителиальными клетками здоровой среды задаётся в [1] формулой

$$\alpha_{RE} = \lambda_{RE} (r_E^0 - A_E(t) - A_{Et}(t)) + \lambda_{AE} A_E(t) + \lambda_{A_{Et}} A_{Et}(t), \quad (9)$$

$$\lambda_{RE} = 0,231[1/h], \lambda_{AE} = 0,0057[1/h], \quad (S14).$$

Система ОДУ, по нашему мнению, состоит из трёх уравнений (6) – (8), соотношение (9) только доопределяет уравнение (7). В неё входят три функции $A_{Et}(t)$, $T_E(t)$, $R_E(t)$ и неизвестная константа $f[T_s]$, связанная с неизвестным значением T_s . В работе оставлено обозначение для этой константы, хотя её смысл в данной работе меняется, что диктуется логикой модели.

Для функций в других клеточных типах $i = \{N, M\}$ в цитируемых работах предлагается использовать те же модели с другими значениями констант, которые достоверно неизвестны.

В [1, с.2] неверно утверждается что, если положить равными нулю производные в уравнениях (в обозначениях в [1] уравнения S23, S24) (7) и (8), что соответствует ГС (стационарное решение), то и из двух нелинейных алгебраических уравнений на три переменные A_{Ei}^h , T_E^h , R_E^h можно с достаточной точностью оценить значение концентрации A_{Ei}^h в ГС. Эти два нелинейных уравнения имеют бесконечно много решений. Указанное в [1] правильное значение концентрации получено, очевидно, другим путём, а именно из экспериментальных данных.

По мнению авторов данной работы, уравнение (4) не входит в систему. Если мы определим из них функции $T_E(t)$, $R_E(t)$, $A_{Et}(t)$, то будут определены коэффициенты уравнения (4) и построено его решение. То есть, в принципе, могут быть получены последовательно данные концентраций клеток всех типов $\{i=E, M, N\}$, а это данные для расчёта, например, макропараметра - онкомаркера PSA в дальнейшем.

Итак, первая модель, описанная авторами работы [1] (S19, S21, S22).

В [1, с. 2] авторы приводят экспериментальные доказательства, ссылаясь на приведённый там список литературных источников, что справедливы неравенства $\lambda_{AE} \ll \lambda_{AEI}$, и $\lambda_{AE} \ll \lambda_{RE}$. Отсюда следует предположение, что $\lambda_{RE} = \lambda_{AEI}$, которое может быть применено только в первом приближении. Присоединяемся к сделанным там предположениям на этом этапе.

$$A_E(t) \in 0, D_E(t) \in 0, \lambda_{RE} = \lambda_{AB} = \lambda_T = \ln(2)/3 = 0.231[1/\text{час}], \quad (10)$$

$$r_E^0 = 90[nM], (\text{for rat}) \quad k_{1f}^T = k_{2f}^T = k_{3f}^T = 0.14[1/(nM \text{ h})].$$

Неопределённая (неполная) система ОДУ, по нашему мнению, состоит из трёх уравнений (6),(7),(8), а соотношении (9), (10) только доопределяю систему.

3. Построение точного решения модели (6)-(10).

Замечание 6. Во-первых, специалистам известно, каким образом можно изменять величину некоторых «констант- скорости реакций» в (6) - (10). Для этого требуется исследование по поиску катализаторов.

Во-вторых, система (6) - (10) имеет некоторые общие свойства с системой Лотки-Вольтерры [6, с. 135].

Действительно, в упрощённом виде система ОДУ(6)-(10) имеет ту нелинейность, как и в уравнениях Лотки-Вольтерры:

$$\frac{dX(t)}{dt} - X(t) + X(t)Y(t) = 0, \quad \frac{dY(t)}{dt} + Y(t) - X(t)Y(t) = 0. \quad (11)$$

Напомним, кратко алгоритм решения системы (11). Дифференцируем уравнения (11) по переменной t . Сложим два уравнения (11) и получим выражение одной функции $Y(t)$ через другую.

Исключаем из уравнений (11) $Y(t)$, $Y'(t)$, получим нелинейное ОДУ второго порядка относительно функции $X(t)$.

На фазовой плоскости ОДУ (12) имеет особую точку типа «центр», соответствующую колебательным решениям функций $X(t)$, $Y(t)$. Система (11) консервативна. Изменение фазового потока $\text{div } F=0$ [6, с. 135].

В- третьих, в [4] и других, описан «ленточный аттрактор Рёсслера» (см. большой список ссылок в поисковиках в Интернете.) с такой же нелинейностью

$$\frac{dX(t)}{dt} = -Y(t) - Z(t), \quad \frac{dY(t)}{dt} = X(t) + aY(t), \quad (12)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = b - cZ(t) + X(t)Z(t).$$

Там указано, что система (12) не имеет биологического смысла. **Однако, возможно, это не так**, система ДУ (6)-(10) при отказе от предположений (10) и выборе разных случайных значений коэффициентов $k_{1f}^T, k_{2f}^T, k_{3f}^T$ при численном решении демонстрирует похожие свойства. Динамический детерминированный хаос может быть связан с случайными явлениями описанными в [3]. Но коэффициентов $k_{1f}^T, k_{2f}^T, k_{3f}^T$, возможно, выходят из БЗЖ ПЖ и поэтому ограничимся здесь только этим замечанием.

Авторы [1] изучали модель численными методами и не знали о существовании точных и асимптотических решений.

Теорема 1. Пусть выполнены предложения (10). Тогда система нелинейных ОДУ (6) -(9) имеет точное решение

$$R_E(t) = C_r \exp(-t\lambda_{RE}) = r_E^0 - A_{Et}(t),$$

$$T_E(t) = -C_k \exp(-t\lambda_{RE}) - \exp(-t\lambda_{RE}) * \left(\int \exp(t\lambda_T) \left(-\lambda_{RE} A_{Et}(t) + f[T_S] - \frac{d}{dt} (A_{Et}(t)) \right) dt \right) = C_k \exp(-t\lambda_T) - A_{Et}(t) + f[T_S]/\lambda_T, \quad (13)$$

а функция $A_E(t)$ определяется из нелинейного ОДУ первого порядка Риккати [7, с. 57].

$$-(C_k + C_r) \exp(-t\lambda_T) k_f^T - r_E^0 k_f^T - k_f^T f[T_S]/\lambda_T - k_f^T - \lambda_T A_{Et}(t) + C_k C_r \exp(-2t\lambda_T) k_f^T + C_k \exp(-t\lambda_T) k_f^T r_E^0 + C_r \exp(-t\lambda_T) k_f^T f[T_S]/\lambda_T + k_f^T r_E^0 f[T_S]/\lambda_T + k_f^T (A_{Et}(t))^2 - A_{Et}(t) = 0. \quad (14)$$

В ГС состоянии коэффициент A_{Et}^h выбирается как положительное решение квадратного уравнения (15)

$$(A_{Et}^h)^2 + \left(-\frac{k_f^T}{k_f^T} - r_E^0 - \frac{\lambda_T}{k_f^T} - \frac{f[T_S]}{\lambda_{RE}} \right) A_{Et}^h + r_E^0 \frac{f[T_S]}{\lambda_{RE}} = 0. \quad (15)$$

Доказательство.

Построение решения (13) осуществляется по той же схеме, что и решение системы Лотки- Вольтерры ([6], стр.135.) После построения формул (13) и подстановки их в систему, из каждого уравнения (7)-(8) следует одно и тоже нелинейное ОДУ типа Риккати (14).

Уравнение (14) на функцию $A_{Et}(t)$ зависит только от параметров и времени рис.1. Слагаемые в (14) с константами и экспоненциальными функциями играют роль, как обычно, в «жестких» уравнениях в окрестности начальных условий и небольших временах. Это время роста и созревания ПЖ, и они мало интересуют практиков. При «больших временах» эти слагаемые являются малыми. В противоположность, при больших значениях времени возникают болезни и осложнения и поэтому они привлекают интерес практиков. Из теоремы 1 следует

Следствие 1

а) Все функции системы (6)-(9) переходят в ГС (стационарное решение) одновременно. Выполнены соотношения:

$$b) T_E^h - R_E^h + r_E^0 - f[T_S]/\lambda_T = 0, \quad T_E^h + R_E^h - r_E^0 + 2A_{E1}^h - f[T_S]/\lambda_{RE} = 0,$$

$$c) f[T_S] = (\lambda_{RE} A_{Et}^h (k_f^T + k_f^T r_E^0 + \lambda_{RE} - k_f^T A_{Et}^h)) / (k_f^T (r_E^0 - A_{Et}^h)). \quad (16)$$

3. Эксперименты и сравнение результатов.

Эксперимент а). В [1] в основном « рассматривается ПЖ самцов крыс при гомеостазе. Кастрированной крысе дают таблетку массой 5 [mg]...» [1, с. 3].

Согласно литературным источникам, приведенным в работе [1], вентральная масса здоровой ПЖ равна 0.449 [грамм], а число клеток в ней при ГС оценивается числом $E^h=39.42 \cdot 10^6$.

В [1] проведен эксперимент для живых крыс, в котором измерены следующие устойчивые значения концентрации сывороточного тестостерона. $T_s^h = 11.5[nM]$ и концентрация внутри простатического тестостерона $T_E^h = 72.03[nM]$. Никаких других экспериментальных данных в [1] не приводится.

Опираясь на решение модели (6) –(9), не имея полных данных об эксперименте, мы можем сделать предположение о части вклада дополнительного источника тестостерона, возникшего при приеме живой крысой таблетки, и который соответствует новому значению $f[T_s]$. Тогда по теореме 1 можно оценить остальные значения функций в ГС.

При больших значениях времени экспоненциальные слагаемые стремятся к нулю и из теоремы 1 следует:

$$\begin{aligned} T_s^h &= 11.15[nM], A_{Et}^h = 87.3015[nM], f[T_s] = 36,803[nM/h], \\ T_E^h &= 72.03[nM], R_E^h = 2.6095[nM]. \end{aligned} \quad (17)$$

Таким образом, мы доопределяем данные на рисунке 2b из [1].

Наша проверка формулы Хилла (5) здесь и ниже показывает, что формула (5) даёт большое (завышенное) значение ОО (относительной ошибки). Так как константы для формулы (5) в [1] отсутствуют, при этой проверке использовались «биологически реалистичные» значения из других источников.

Эксперимент б) В работе [1] мы выделили второй эксперимент, а именно, ПЖ крыс при гомеостазе без дополнительного источника тестостерона.

В [1] в данном фрагменте текста, по мнению наших консультантов, указывается «биологически реалистичное» значение

$A_{Et}^h = 66.1019 [nM]$ – концентрация тестостерон – активированных рецепторов андрогена в клеточном типе E(здоровые клетки) в ГС.

Значение функций $f[T_s]$, R_E^h , T_E^h в [1] вообще не приводятся. Но о них написано в [1]: «уравнения (7), (8)... используются для оценки этих функций». Выбраны такие значения $f[T_s]$, R_E^h , T_E^h , которые «обеспечивает наилучшее соответствие с экспериментом». (Но, опять не указано какое именно значение важное для практики имеет параметр f.) Уравнения ((S23), (S24) приведены в [1].

Это уравнения полученные из уравнений (7), (8) в неподвижной точке, то есть производные по времени в них положены равными нулю. Строго говоря, из этих двух уравнений нельзя получить качественную оценку величины A_{Et}^h , так как другие значения функций не приводятся $f[T_s]$, R_E^h , T_E^h .

В данной работе, Теорема 1 позволяет вычислить полностью значения всех функций в точке ГС и попутно ввести краткие обозначения, которые понадобятся далее. Подставляем A_{Et}^h , $A_{Et}^h(t) = 0$, константы из (9), (10) и (16) найдем $f[T_s]$, а затем из (13) получим значения двух последних функций концентраций

$$\begin{aligned} T_{s1} &= 0.345 [nM], A_{Et}^h = Z_0 = 66.1019 [nM], f[T_s] = 16.643 [nM/h], \\ T_E^h &= X_0 = 5.947[nM], R_E^h = Y_0 = 23.898 [nM]. \end{aligned} \quad (18)$$

Видно, что наличие дополнительного источника в эксперименте б) концентрация тестостерона в (18) существенно уменьшилась, T_{s1} определяется из таблицы S2 в [1]. Разница значений $36.8 - 16.6 \sim 20.2[nM/h]$, является значением дополнительного источника, который возник из-за принудительного введения лекарственных средств. Значение концентрации тестостерона T_{s1} в сыворотке тоже сильно изменилось, ОО оцениваем здесь в пределах $\leq 5 \%$.

Два эксперимента позволяют вычислить важную (для практики и исследований) опорную точку. Если кастрированной крысе дана таблетка массой 5 [mg]...» при вентральной массе здоровой ПЖ равной 0.449 [грамм] и количестве клеток в ней при ГС $E^h=39.42 \cdot 10^6$ [клеток], то это соответствует дополнительному источнику f в уравнении (6) со значениями концентраций по (17). При отсутствии такого вмешательства значения концентраций в ГС состоянии определены с помощью (18). ОО вычислений при этом $\leq 15 \%$.

Численное решение «жёсткого» уравнения (14) $A_{Et}(t)$, вычисленное в данной работе с константами из (6)-(10) и начальными условиями $C_k = 1$, $C_r = 1$ приведено на рис.1.

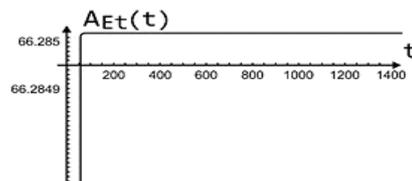


Рис. 1. Графики функции $A_{Et}(t)$. Численное решение задачи Коши для уравнения (14) $C_k=1$, $C_r=1$, $A_{Et}(0)=0$

4. Исследование устойчивости.

Вычисление дивергенции фазового потока в данном случае возможно в явном виде [5], стр.121. Дивергенция фазового потока для системы (6)-(10) имеет вид

$$\text{div}F = (-\lambda_T - k_f^T R_E(t)) + (-\lambda_{RE} - k_f^T T_E(t)) + (-\lambda_{A_{Et}} - k_r^T) < 0. \quad (19)$$

Имеем $\text{div}F = -1,84$. Фазовый поток сжимается, то есть решения устойчивые.

Перенесём начало координатной системы в особую (неподвижную) точку, что соответствует переходу исходной системы ОДУ к каноническому линеаризованному виду [5] с.112, и появляется возможность анализа линейной возмущённой системы. Эта особая точка определяет ГС.

$$T_E(t) = X_0 + \delta T_E(t), R_E(t) = Y_0 + \delta R_E(t), A_{Et}(t) = Z_0 + \delta A_{Et}(t) \quad (20)$$

Отделяем систему с линейными и нелинейными членами на функции $\delta X(t)$, $\delta Y(t)$, $\delta Z(t)$ и систему на константы X_0 , Y_0 , Z_0 .

$$\begin{aligned} f[T_s] - \lambda_T X_0 - k_f^T Y_0 X_0 + k_r^T Z_0 &= 0, \\ \lambda_{RE} Y_0 + k_f^T Y_0 X_0 - (k_r^T + \lambda_{AEt} - \lambda_{RE}) Z_0 - r_E^0 \lambda_{RE} &= 0, \\ \lambda_{ARE} Z_0 - k_f^T Y_0 X_0 + k_r^T Z_0 &= 0. \end{aligned}$$

Последняя система уравнений явно решается. Имеют место два решения, и только одно, которое даёт положительные значения функций, соответствует биологическому смыслу задачи. Это особая точка отвечает ГС. Положительное решение имеет вид

$$\begin{aligned} X_0 &= (1/(2 k_r^T \lambda_T)) (-k_r^T r_E^0 \lambda_T - k_r^T \lambda_T - (\lambda_T)^2 + k_r^T f[T_s] + \sqrt{D_1}); \\ Y_0 &= (1/(2 k_r^T \lambda_T)) (k_r^T r_E^0 \lambda_T - k_r^T \lambda_T - (\lambda_T)^2 - k_r^T f[T_s] + \sqrt{D_1}); \\ Z_0 &= (1/(2 k_r^T \lambda_T)) (k_r^T r_E^0 \lambda_T + k_r^T \lambda_T + (\lambda_T)^2 + k_r^T f[T_s] - \sqrt{D_1}); \\ D_1 &= (4 k_r^T r_E^0 \lambda_T (k_r^T + \lambda_T) \lambda_T + (-k_r^T r_E^0 \lambda_T + (k_r^T + \lambda_T) \lambda_T + k_r^T f[T_s])^2). \end{aligned} \quad (21)$$

Замечание 7. Эти явные формулы концентраций через скорости реакций являются более простыми, чем аналогичные приближённые формулы для человека, которые будут получены ниже.

При значениях констант указанных в (6)-(10) получим значения ГС

$$\begin{aligned} A_{Et}^h = Z_0 &= 66.285 \text{ [nM]}, f[T_s] = 16.643 \text{ [nM/h]}, \\ the = X_0 &= 6.009 \text{ [nM]}, R_E^h = Y_0 = 23.715 \text{ [nM]}, \end{aligned} \quad (22)$$

Заметим, что впервые получены значения функций в ГС через параметры задачи явно в данной модели. В выражениях (21) явно прослеживаются свойства сложной симметрии. Незначительные отклонения от экспериментальных данных (22) и (18) в ГС [1] равны 0,27 % и рассчитаны по значению A_{Et}^h . Оценка здесь ОО даёт ≤ 15%.

Линейная система на функции $\delta X(t)$, $\delta Y(t)$, $\delta Z(t)$ полностью определена и все элементы матрицы вычисляются явно, в силу точного решения (13), (14).

Она имеет вид

$$\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{A} \mathbf{X}, \mathbf{X} = \{ \delta T_E(t), \delta R_E(t), \delta A_{Et}(t) \}^{Tr} \quad (23)$$

В правой части (23) записана невырожденная матрица \mathbf{A} умноженная на транспонированный вектор столбец.

Матрица имеет вид

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -(k_f^T Y_0 + \lambda_T), & -k_f^T X_0, & k_f^T \\ -k_f^T Y_0, & -(k_f^T X_0 + \lambda_{RE}), & k_f^T \\ k_f^T Y_0, & k_f^T X_0, & -(k_f^T + \lambda_{RE}) \end{bmatrix} \quad (24)$$

Собственные числа вычисляются в явном виде и все они вещественные, меньше нуля. Эти выражения мы не приводим, так как они не используются далее. Вычисленные собственные значения чисел в ГС отрицательны

$$\lambda_1 = -0.231, \lambda_2 = -4.47937, \lambda_3 = -0.23099 \quad (25)$$

Модель (6)-(10) обсуждалась на конференциях [2], [11-13].

5. О решениях уравнения (4)

Значение скорости смерти простейших эпителиальных клеток по литературным источникам [1] $\delta(0, A_{Et}(t)) = 0.0083$. Полагая, что $\frac{dE(t)}{dt} = 0$, авторы в [1] положили "руками" $\mu(0, A_{Et}(t)) E(1-E/E_0) = 0.0083$. В значениях в таблице S3 путаница (возможно опечатка). Действительно, в последних трёх строках указано $q_3^E = 0.925$, $q_4^E = 84.0865$, $q_5^E = 1.0$, а выше имеем, что $q_3^E/q_4^E = 0.0083$, $q_6^E = 0$. Мы вынуждены вычислять разные варианты подстановки констант в формулу (3) и сопоставлять результат с рисунком S2 в [1]. Вычисляем $q_3^E/q_4^E = 0.925/84.086 = 0.0110006$, откуда следует оценка ОО порядка 25%. Здесь имеем противоречие с формулой (2), то есть $\mu(0, A_{Et}(t))$ тоже постоянно. С другой стороны, в [9] изложены методы построения точных решений уравнения типа (4).

Теорема 2. Пусть дано уравнение (4). Тогда точное решение (4) имеет вид

$$\begin{aligned} E(t) &= \frac{\exp G(t)}{(1 + F(t) \exp G(t))}, \quad G(t) = C_1 + I_1(t), \\ I_1(t) &= \int (\mu(0, A_{Et}(t)) - \delta(0, A_{Et}(t))) dt, \\ F(t) &= C_2 \exp(-I_1(t)) + \exp(-I_1(t)) \int (\exp(I_1) \mu(0, A_{Et})) dt / E_0. \end{aligned} \quad (26)$$

Доказательство. Прямая подстановка (26) в уравнение (4) даёт систему ОДУ при разных степенях экспоненциальных функций. Решение этой системы даёт утверждение теоремы 2. В точке ГС все интегралы явно вычисляются. Но нет достоверных значений констант в [1] для формул (2), (3), поэтому провести конкретные вычисления нет возможности.

6. Анализ более сложной модели для самцов крыс и мужчин

Далее откажемся от первого в (10) предположения и пусть $D_E(t) > 0$, $A_{Et}(t) > 0$. Увеличим число уравнений.

Далее в [2] предполагается, что производство тестостерона каждый день постоянно и концентрация сывороточного тестостерона T_s тоже постоянна. Переставляем уравнения в другом более удобном для анализа порядке, чтобы использовать теорему 1

Функция концентрация тестостерона $T_E(t)$ в здоровых клетках определяется из ОДУ и имеет вид

$$\frac{dT_E(t)}{dt} = f - \lambda_T T_E(t) - k_f^T R_E(t) T_E(t) + k_r^T A_{Et}(t) - \beta_T \frac{T_E(t)}{(K_T + T_E(t))},$$

$$k_r^T = 0.07[1/h], k_f^T = 0.14[1/(nM h)], K_T = 0.104[nM],$$

$$\lambda_T = \lambda_{A_{Et}} = \lambda_{R_E} = 0,231 [1/h]. \quad \beta_T = 4.569[nM/h] \text{ for rats} \quad (S26) \quad (27)$$

Концентрация свободных андроген-рецепторов (Free Androgen Receptor) в клеточном типе E описывается уравнением

$$\frac{dR_E(t)}{dt} = \alpha_{RE} - \lambda_{RE} R_E(t) - k_f^D R_E(t) D_E(t) + k_r^D A_E(t) - k_f^T R_E(t) T_E(t) + k_r^T A_{Et}(t), \quad (S29). \quad (28)$$

Оно дополнено соотношением (9).

Уравнение концентрации тестостерона активированных рецепторов андрогена в клеточном типе E имеют вид

$$\frac{dA_{Et}(t)}{dt} = -\lambda_{A_{Et}} A_{Et}(t) + k_f^T R_E(t) T_E(t) - k_r^T A_{Et}(t), \quad (S31). \quad (29)$$

Авторы [2] ввели нелинейную диссипацию в (27), нелинейный источник в (30) и дописывают ещё два уравнения.

Концентрация дигидротестостерона (DHT) в клеточном типе E входит в уравнение

$$\frac{dD_E(t)}{dt} = \beta_T \frac{T_E(t)}{(K_T + T_E(t))} - \lambda_D D_E(t) - k_f^D R_E(t) D_E(t) + k_r^D A_E(t),$$

$$k_r^D = 0.053[1/h], k_f^D = 0.0180[1/nM h], \lambda_D = 0.0770, \quad (S28) \quad (30)$$

Уравнение концентрации (DHT) активированных рецепторов андрогена (AR) в клеточном типе E имеет вид

$$\frac{dA_E(t)}{dt} = -\lambda_{A_E} A_E(t) + k_f^D R_E(t) D_E(t) - k_r^D A_E(t)$$

$$\lambda_{A_E} = 0.057[1/h], \quad (S30). \quad (31)$$

Анализ системы уравнений (30)-(31) в данной работе проводился, как и выше, аналогичными методами. Дивергенция фазового потока здесь явно вычисляется. Фазовый поток сжимается и решения устойчивы.

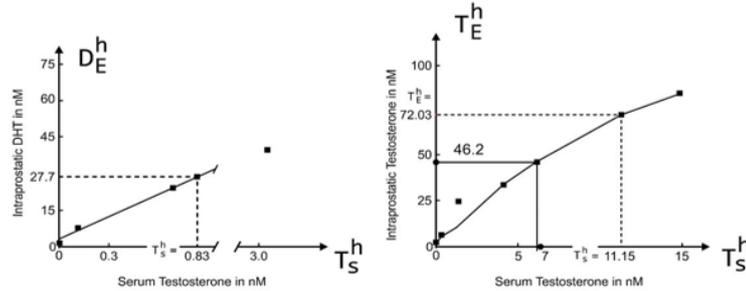


Рис. 2. Графики концентраций из [1]. а) Рис 2а. соответствует fig. S1 А. зависимости $D_E^h(T_s^h)$, б) Рис.2 б соответствует дополненной fig. S2 А, зависимости $T_E^h(T_s^h)$, в состоянии ГС.

Здесь ОО не больше 10%. консультанты считают эти данные реалистичными.

7. Вычисление ГС в модели (27)-(31). Дополним замену (20)

$$D_E(t) = W_0 + \delta D_E(t), A_E(t) = Q_0 + \delta A_E(t). \quad (32)$$

Подставим замену (20), (32) в уравнения (27) - (31), (9), затем перенесём все соответствующие слагаемые в левые части уравнений и разложим их в ряд Тейлора в окрестности нуля по малым величинам по переменным с символом δ . Получим уравнения на константы из линейной системы уравнений в первом приближении. Тогда из системы (27) - (31) имеем систему значений функций в ГС $\{X_0, Y_0, Z_0, W_0, Q_0\}$. Уравнения в приведенной ниже системе уравнений имеют ту же последовательность, что и выше.

$$\begin{aligned} k_f^T X_0 Y_0 - k_r^T Z_0 + \frac{\beta_T X_0(t)}{(K_T + X_0)} + \lambda_T X_0 - f &= 0, \\ (-R_E^0 \lambda_{RE} + \lambda_{RE} Q_0 + \lambda_{RE} Z_0 - \lambda_{A_E} Q_0 - \lambda_{A_{Et}} Z_0) + \lambda_{RE} Y_0 + k_f^D W_0 Y_0 - k_r^D Q_0 + k_f^T X_0 Y_0 - k_r^T Z_0 &= 0, \\ \lambda_{A_{Et}} Z_0 - k_f^T X_0 Y_0 + k_r^T Z_0 &= 0, \\ -\frac{\beta_T X_0(t)}{(K_T + X_0)} + \lambda_D W_0 + k_f^D W_0 Y_0 - k_r^D Q_0 &= 0, \\ \lambda_{A_E} Q_0 - k_f^D W_0 Y_0 + k_r^D Q_0 &= 0. \end{aligned} \quad (33)$$

Поскольку, как и в [1] не определено значение f , то система уравнений (33) имеет бесконечно много решений.

Авторы [1] пишут, что они используют здесь экспериментальный факт, а именно, внутри простатической ДНТ концентрация равна 8.20 [нано грамма /г] (что требуется для поддержания здоровой ПЖ крысы).

Пересчёт этого значения по формулам [1] дает значение концентрации дигидротестостерона $D_E^h = 27.66$ [pM]. (таблица S2, стр.8). Покажем ниже, что нельзя рассматривать только одно значение концентрации в отрыве от и всех остальных уравнений в модели (27)-(31) и тем более автоматически переносить выводы на мужчин.

В [1] стр.3 утверждают, что были вычислены значения в ГС для модели (27)-(31), (9)

$$\begin{aligned} A_{Et}^h &= Z_0 = 1.62 \text{ [nM]}, f = 1.9934 \text{ [nM/h]}, \\ the = X_0 &= 0.05648 \text{ [nM]}, R_E^h = Y_0 = 61.42 \text{ [nM]}, \\ D_E^h &= W_0 = 27.66 \text{ [nM]}, A_E^h = Q_0 = 26.96 \text{ [nM]}. \end{aligned} \quad (34)$$

Здесь опять в [2] не указано значение f (его вставили мы в данной работе), то есть формально здесь бесконечно много решений. Мы обнаружили здесь самую большую ошибку, которая является ещё одним препятствием для использования работы [1] на практике. Если подставить (34) в (33), то получим противоречие.

Мы получили из (33) следующие результаты (ниже объясняется каким образом это сделано.)

$$\begin{aligned} A_{Et}^h &= Z_0 = 1.6118 \text{ [nM]}, f = 1.9934 \text{ [nM/h]}, \\ the = X_0 &= 0.05648 \text{ [nM]}, R_E^h = Y_0 = 61.3589 \text{ [nM]}, \\ D_E^h &= W_0 = 0.6291 \text{ [nM]}, A_E^h = Q_0 = 27.0291 \text{ [nM]}. \end{aligned} \quad (35)$$

Очень сильно различаются значения концентрации $D_E^h = W_0 = 0.6291 \text{ [nM]}$ от приведённого в [1], (34) «экспериментального» значения $D_E^h = W_0 = 27.66 \text{ [nM]}$. **ОО здесь достигает 98 %**. Эта ошибка размножается и расплывается по работам [1] и мешает практикам использовать результаты.

Авторы [1] так хотели привести в статье надёжную экспериментальную точку, что, как и обещали «подогнали данные под биологически реальный» результат, что привело к ошибке.

Далее **в нашей работе предложен алгоритм вычисления концентраций в неподвижной точке (ГС), то есть асимптотическое решение системы (27) – (31) без использования формулы (5). В работе мы предлагаем свой вариант вычисления связи f с меньшей ОО по формуле, следующей из рассматриваемой модели.**

Следствия 2.

а) Все функции системы (27) – (31), (9) и (10) переходят в ГС состояние одновременно.

б) имеют место асимптотическое (в главном члене) по времени системы (27) – (31), (9) и одновременно точное решение системы (33) в неподвижной точке (ГС)

$$\begin{aligned} f &= \lambda_{AE} A_E^h + \lambda_{AET} A_{Et}^h + \lambda_D D_E^h + \lambda_T T_E^h, \\ R_E^h &= \frac{(k_r^T + \lambda_{AET}) A_{Et}^h}{k_f^T T_E^h}, \\ D_E^h &= \frac{(k_r^D + \lambda_{AE}) A_E^h}{k_f^D R_E^h}, \\ A_{Et}^h &= (f - T_E^h \left(\frac{\beta_T}{(K_T + T_E^h)} + \lambda_T \right)) / \lambda_{AET}, \\ A_E^h &= (k_f^T \lambda_T (T_E^h)^3 + (k_f^T \beta_T + k_f^T r_E^0 \lambda_{AET} + k_r^T \lambda_T + k_f^T K_T \lambda_T + \lambda_{AET} \lambda_T) (T_E^h)^2 + \\ &\quad + (k_r^T \beta_T + K_f^T K_T r_E^0 \lambda_{AET} + \beta_T \lambda_{AET} + k_f^T K_T \lambda_T + K_T \lambda_{AET} \lambda_T) T_E^h - \\ &\quad - f (k_f^T (T_E^h)^2 + (k_r^T + k_f^T K_T + \lambda_{AET}) T_E^h + K_T (k_r^T + \lambda_{AET}))) / ((k_f^T \lambda_{AET}) T_E^h (K_T + T_E^h)). \end{aligned} \quad (36)$$

Доказательство следствий 2.

Квадратное уравнение на функцию f [nM/h] выше записано к в компактной форме

$$F = \lambda_{AE} A_E^h + \lambda_{AET} A_{Et}^h + \lambda_D D_E^h + \lambda_T T_E^h. \quad (37)$$

Или в явном виде через (скорости реакций) параметры задачи

$$\begin{aligned} F_1 f^2 - F_2 f + F_3 &= 0, \\ F_1 &= k_f^D \lambda_{AE} (k_r^T + \lambda_{AET}) (K_T + T_E^h)^2 (k_r^T + \lambda_{AET} + k_f^T T_E^h) \text{ [nM/h}^4], \\ F_2 &= T_E^h (K_T + T_E^h) ((k_r^T + \lambda_{AET}) (-k_f^T K_T \lambda_{AE} (k_f^D + \lambda_{AE}) \lambda_{AET} \lambda_D + k_f^D \lambda_{AE} (2k_f^T (\beta_T + K_T \lambda_T + \\ &\quad + \lambda_{AET} (k_f^T K_T r_E^0 + 2\beta_T + 2K_T \lambda_T))) + (-k_f^T (k_r^D + \lambda_{AE}) \lambda_{AET} (k_r^T + k_f^T K_T + \lambda_{AET}) \lambda_D + \\ &\quad + k_f^D (k_r^T + \lambda_{AET}) (2\lambda_{AE} (k_r^T + \lambda_{AET}) \lambda_T + k_f^T (2\beta_T \lambda_{AE} - \beta_T \lambda_{AET} + r_E^0 \lambda_{AE} \lambda_{AET} + 2K_T \lambda_{AE} \lambda_T))) T_E^h - \\ &\quad - k_f^T (k_f^T (k_r^D + \lambda_{AE}) \lambda_{AET} \lambda_D - k_r^D \lambda_{AE} (k_r^T + \lambda_{AET}) \lambda_T) (T_E^h)^2) \text{ [nM}^2/\text{h}^5], \\ F_3 &= (T_E^h)^2 (k_f^T \lambda_T (-k_f^T (k_r^D + \lambda_{AE}) \lambda_{AET} \lambda_D + k_f^D \lambda_{AE} (k_r^T + \lambda_{AET}) \lambda_T) (T_E^h)^3 + \\ &\quad + (k_f^T \lambda_{AE} (k_r^T + \lambda_{AET})^2 (\lambda_T)^2 - (k_f^T)^2 (k_r^D + \lambda_{AE}) \lambda_{AET} \lambda_D (\beta_T + r_E^0 \lambda_{AET} + 2K_T \lambda_T) - \\ &\quad - (k_r^T (k_r^T + \lambda_{AET}) \lambda_T ((k_r^D + \lambda_{AE}) \lambda_{AET} \lambda_D - k_f^D (2\beta_T \lambda_{AE} - \beta_T \lambda_{AET} + r_E^0 \lambda_{AE} \lambda_{AET} + 2K_T \lambda_{AE} \lambda_T))) (T_E^h)^2 + \\ &\quad + (-k_f^T (k_r^D + \lambda_{AE}) \lambda_{AET} \lambda_D * (k_f^T K_T (\beta_T + 2r_E^0 \lambda_{AET} + K_T \lambda_T) + k_r^T (\beta_T + 2K_T \lambda_T) + \\ &\quad + \lambda_{AET} (\beta_T + 2K_T \lambda_T)) + k_f^D (k_r^T + \lambda_{AET}) (2\lambda_{AE} (k_r^T + \lambda_{AET}) \lambda_T (\beta_T + K_T \lambda_T) + \\ &\quad + k_f^T ((\beta_T)^2 (\lambda_{AE} - \lambda_{AET}) + K_T \lambda_{AE} \lambda_T (2r_E^0 \lambda_{AET} + K_T \lambda_T) + \beta_T (r_E^0 \lambda_{AE} \lambda_{AET} + 2K_T \lambda_T \lambda_{AE} - K_T \lambda_T \lambda_{AET}))) T_E^h + \\ &\quad + (-k_f^T K_T (k_r^D + \lambda_{AE}) \lambda_{AET} \lambda_D + k_f^D \lambda_{AE} (k_r^T + \lambda_{AET}) (\beta_T + K_T \lambda_T) * \\ &\quad * (k_r^T (\beta_T + K_T \lambda_T) + \lambda_{AET} (k_f^T K_T r_E^0 + \beta_T + K_T \lambda_T))) \text{ [nM}^3/\text{h}^6]. \end{aligned} \quad (38)$$

Приведём здесь краткие пояснения.

а) Положим равными нулю все производные в (27)-(31). Простые рассуждения показывают, что обращение в нуль первых производных одних функций приводит к необходимости при больших значениях t к равенству нулю первых производных по времени следующих функций. И так по цепочке.

б) По аналогии с теоремой 1 проводим следующие рассуждения:

В сумму (27) и (30) подставим выражения

D_E^h из (31) и T_E^h из (29) соответственно и получим первое важное следствие системы, а именно (37). Если в (37) подставить остальные выражения (36) (несколько раз) то следует квадратное алгебраическое уравнение на f (38), (39).

С другой стороны, если в систему (27) – (31) подставить необходимое число раз (36), то все уравнения в ГС (неподвижной точке) удовлетворяются кроме (30). Числитель следствия (30), совпадает полученным выше (37) – квадратным уравнением на f . Обозначим его через $H(T_E^h, f, g_E^0) = 0$.

Отметим, что в (36) все концентрации и f выражаются через концентрацию тестостерона T_E^h в ГС. В коэффициенты (27), (31) входят самые экзотические комбинации коэффициентов, однако все соотношения на размерности величин выдерживаются и выполняются.

Из двух корней квадратного уравнения биологический смысл имеет корень со знаком плюс перед квадратным корнем. Монотонно растущая, выпуклая вверх функция $f = f[T_E^h]$ со свойством $f[0] = 0$. Её график приведён на Рис 3

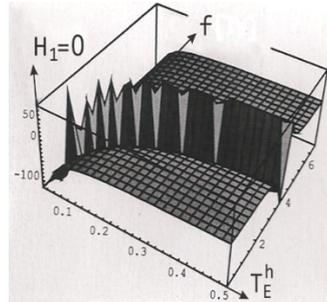


Рис. 3. Общий вид поверхности $H(T_E^h, f, g_E^0) = 0$ с разрывом отделяющим БЗЖ (справа от разрыва)

Замечание 8.

Отметим, что при построении асимптотического решения по малому параметру $0 < K_T < 1$, системы (27)–(31) нелинейные слагаемые в (27), (30) раскладываем в ряд Тейлора, в окрестности значения нуля параметра K_T . Остальные функции также раскладываем в ряды по этому параметру. Здесь мы следуем общей теории построения асимптотических решений, изложенной в большом списке литературе [9]. В [1] устанавливается значение параметра K_T , приведённое в (27). Приравняв к нулю слагаемые при главном члене асимптотического ряда, получим систему уравнений, которая имеет точное решение, аналогично теореме 1 с дополнительными слагаемыми, связанными с функцией $A_E(t)$. Вторая система уравнений для поправки, как обычно, является линейной системой ОДУ и интегрируется. Однако, специалистов интересуют концентрации при больших значениях времени, а именно в ГС (неподвижной точке). Поэтому подробные формулы этого асимптотического решения здесь мы опускаем.

Запишем также уравнения линейной системы, следующей из замены (20), (32). Ниже уравнения записаны в том же порядке, как и в (27)–(31). Итак, приравняем к нулю сумму сгруппированных слагаемых линейных по величинам идентификатор которых начинается с символа δ .

Следуя [12], получим систему уравнений аналогичную (23) размерности пять и матрицу системы:

$$A = - \begin{pmatrix} (k_f^T Y_0 + \frac{\beta_T}{(K_T + X_0)} - \frac{\beta_T X_0}{(K_T + X_0)^2} + \lambda_T) & k_f^T X_0 & k_r^T & 0 & 0 \\ k_f^T Y_0 & (k_f^D W_0 + k_f^T X_0 + \lambda_T) & (-k_r^T - \lambda_{AE} + \lambda_T) & k_f^D & (-k_r^D - \lambda_{AE} + \lambda_T) \\ k_f^T Y_0 & -k_f^T X_0 & (k_r^T + \lambda_T) & 0 & 0 \\ -\frac{\beta_T}{(K_T + X_0)} + \frac{\beta_T X_0}{(K_T + X_0)^2} & k_f^D W_0 & 0 & \lambda_D & -k_r^D \\ 0 & -k_f^D W_0 & 0 & -k_f^D Y_0 & (k_r^D + \lambda_{AE}) \end{pmatrix}$$

Решение линейной системы аналогичной системе (23) имеет вид

$$\mathbf{X} = \{ \delta T_E(t), \delta R_E(t), \delta A_{E1}(t), \delta D_E(t), \delta A_{E2}(t) \}^{Tr}.$$

Классическое исследование на устойчивость решения системы с матрицей A , аналогичное (24) здесь тоже не приводим. Заметим, только, что

$$\text{Det } A = -03058 < 0.$$

Появляется одно пяти из собственных чисел (Λ_3) положительное:

$$\Lambda_1 = -27.29, \Lambda_2 = -0.53, \Lambda_3 = 0.33, \Lambda_4 = -0.27, \Lambda_5 = -0.23.$$

9. Второй этап исследования.

В этом разделе получен ответ на вопрос: «Существует ли решение системы (27) – (31) с значением в ГС концентрации дигидротестостерона $D_E^h = W_0 = 27.66$ [нМ], которое характеризует хорошее состояние ПЖ для самцов крыс и можно ли этот факт автоматически перенести на мужчин?»

Наши вычисления показывают, что на данный вопрос ответ приведён ниже и он положителен для самцов крыс и отрицателен для мужчин.

Как указано в доказательстве следствий 2 все уравнения (27) – (39), (31) удовлетворяются и только из (30) получим нелинейное алгебраическое уравнение $H(T_E^h, f, g_E^0) = 0$. Это выражение имеет числитель и знаменатель. Это уравнение явно выписывается через константы входящие в систему, после подстановки констант упрощается, приведём его в удобном для практиков виде в частных случаях (отдельно для самцов крыс и для мужчин).

Сначала, следуя [1] задаём значение $g_E^0 = 90$ [пМ] для крыс. На Рис 3 показано, что существует линия разрыва. Кривая разрыва, (рис. 3, рис 4) такова, что все ранее вычисленные значения T_E^h, f , соответствующие БЗЖ ПЖ

для самцов крыс лежат правее линии разрыва, «выше». Уравнение для линии разрыва следует из требования не обращения в нуль знаменателя H_1 и выполнено неравенство:

$$f > f[T_s^h]_{inf} = T_E^h(\lambda_T T_E^h + \beta_T + K_T \lambda_T) / (K_T + T_E^h) \quad (40)$$

Отметим, что правая часть не зависит от T_E^0 . Отметим также, что информацию о существовании этой линии разрыва в [1] и в других работах по теме мы не нашли. Числитель H_1 после приравнивания к нулю является квадратным уравнением на f .

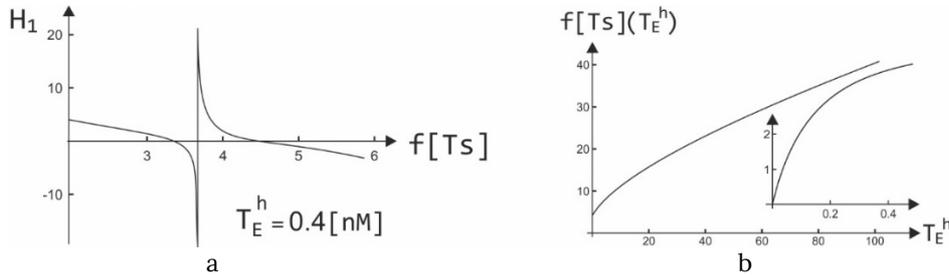


Рис. 4. а) Сечение поверхности H_1 при значении $T_E^h=0.4$ [нМ]

б) Линия разрыва поверхности H_1 при значениях функций из (36). Выше этой линии расположена БЗЖ ПЖ. Указан отдельно, график этой функции в окрестности нуля, и он не имеет «особенности», в математическом смысле этого определения

Отметим, что (левая на Рис. 4а.) ветвь решения квадратного уравнения приводит к отрицательным решениям и не имеет биологического смысла.

Для нелинейной модели (27)- (31), (9) рассмотренной в пункте 6 данной работы построены асимптотические решения и вычислены аналитические формулы решения в неподвижной точке (ГС) и поэтому не возникает необходимости привлекать формулу (5).

Таким образом, в данной работе предлагается вариант алгоритма однозначного вычисления концентраций андрогенов без формулы (5), (устраняя неопределённость и уменьшая ОО).

Вариант А (Пример вычисления всех концентраций (для самцов крыс), если известно значение концентрации тестостерона в ткани T_E^h)

Значение функции концентрации тестостерона в ГС определяется из анализа крови. Его значение можно пересчитать (наномоли на литр) по таблице S2, стр. 8 в [1] или это можно сделать человека, используя стандартную программу в Интернете.

1) Задаем значение для крыс $T_E^0=90$ [нМ] и $\beta_T=4.569$ [нМ/ч] (по таб. S3 в [1]) для крыс. Остальные константы заданы в (27)-(31).

2). Вычисляем f рабочую формулу, которая следует из квадратного нелинейного алгебраического уравнения $H_1(T_E^h, f[T_s^h], 90)=0$ и для крыс. Эта формула соответствует знаку «плюс» перед квадратным корнем и он имеет вид:

$$f = (0.102T_E^h(11.108 + 113.062T_E^h + 60.282(T_E^h)^2 + 1.471(T_E^h)^3 + \sqrt{(0.10399 + T_E^h) * \sqrt{(0.104 + T_E^h) \sqrt{(2.314 + T_E^h) * \sqrt{(383.4377 + T_E^h) \sqrt{(0.1309 - 0.384T_E^h + (T_E^h)^2)}})}})) / ((0.10399 + T_E^h)(0.104 + T_E^h)(2.1499 + T_E^h)). \quad (41)$$

Её график аналогичен кривой на правой части Рис 4б.

3) Вычисляем последовательно все величины из (36). Проверяем выполнение и отсутствие противоречий в первом следствия (37) и (41).

Пример для самцов крыс.

Положим, например, выберем значение концентрации $T_E^h=0.4$ [нМ].

Выразим из равенства $H_1(T_E^h, f[T_s^h], 90)=0$, функцию $f[T_s^h]$ (41).

Тогда получим из (41) и из (40) имеем неравенство $f = f[T_s^h] = 4.864$ [нМ/ч] $> f[T_s^h]_{inf} = 3.727$ [нМ/ч].

Тогда, (см рис. 4) окончательно вычислим все концентрации

$$\begin{aligned} T_E^h &= 0.4[\text{нМ}], & f &= 4.864[\text{нМ/ч}], \\ A_{Et}^h &= 4.922[\text{нМ}], & A_E^h &= 58.622[\text{нМ}], \\ R_E^h &= 26.456[\text{нМ}], & D_E^h &= 3.165[\text{нМ}]. \end{aligned} \quad (42)$$

Оцениваем здесь сверху значение $OO \leq 5\%$.

Вариант В. Пример вычисления концентраций, если задана концентрация дигидротестостерона.

Находим ответ на вопрос, поставленный вначале раздела 8.

Для крыс имеем:

1) Зададим значение $D_E^h=27.7$ [нМ], остальные константы заданы в (27)-(31).

2) В выражение в третьей строке (36) подставляем последовательно второе, третье и четвёртое выражение из (36) и получим нелинейное алгебраическое уравнение. Из него исключаем из $f[T_s^h]$ (41). В итоге получим нелинейное алгебраическое уравнение для T_E^h с положительным корнем $T_E^h=45.429$ [нМ].

3) Из (41), (40) следует неравенство $f=26.636$ [нМ/ч] > 16.0566 [нМ/ч].

4) Из (36) окончательно следует

$$\begin{aligned} A_{Et}^h &= 45.798 [nM], \quad A_E^h = 42.034 [nM], \\ R_E^h &= 2.167 [nM], \quad \text{при } T_E^h = 45.429 [nM]. \end{aligned} \quad (43)$$

Для проверки, в данном случае приведём вычисленные значения производных по времени. Они малы и имеют порядок $O(3 \cdot 10^{-3})$ [nM/h].

$$\frac{\partial T_E}{\partial t} = 0.0029, \quad \frac{\partial D_E}{\partial t} = 0.0006, \quad \frac{\partial R_E}{\partial t} = 0.0037, \quad \frac{\partial A_E}{\partial t} = -0.0006, \quad \frac{\partial A_{Et}}{\partial t} = -0.0029 [nM/h]$$

Очевидно, что значения (43) существенно отличаются от набора (34) приведённого в [1].

Выводы из расчётов для мужчин.

В модели для мужчин в [1] на стр.3 в разделе S3 сделано замечание, что для мужчин « r_E^0 регулируется до значения ~ 180 [nM]», а $\beta_T = 18.276$ [nM/h] (по таб. S4 в [2]).

В [2] утверждается, что были проведены расчёты для человека, но никаких конкретных данных не приводится. Мы заполняем этот пробел. Так как интенсивность источника в уравнении (30) увеличилась примерно в четыре раза $\beta_T = 18.276$, то линия разрыва поднимется (переместится вправо) на рис.4б и БЗЖ ПЖ сместится выше этой линии.

Рассмотрим пример с алгоритмом А.

В данной работе имеется возможность записать в явном виде рабочую формулу для f , через параметры задачи (скорости реакций). Приводим упрощённый вариант. Выразим из равенства $H_1(T_E^h, f[T_E^h], 180) = 0$ функцию $f[T_E^h]$, а $\beta_T = 18.276$ (по таб. S4 в [1]), а остальные константы из (27)–(31)

$$\begin{aligned} f &= (0.102 T_E^h (42.134 + 408.002 T_E^h + 27.709 (T_E^h)^2 + 1.471 (T_E^h)^3 + (0.104 + T_E^h) * \\ & * \sqrt{(24.176 + T_E^h) * \sqrt{(1101.053 + T_E^h) \sqrt{(0.017 - 0.232 T_E^h + (T_E^h)^2)}})) / \\ & / ((0.1039 + T_E^h) (0.104 + T_E^h) (2.151 + T_E^h)). \end{aligned} \quad (44)$$

Положим, например, $T_E^h = 0.38$ [nM]. Это точка М в окрестности правой границы «опасной зоны болезни».

Тогда из (44), (40), (36) (См. Рис. 5) следует,

$$\begin{aligned} f &= 14.628 [nM/h] > 14.445 [nM/h], \quad A_{Et}^h = 0.795 [nM], \\ A_E^h &= 174.702 [nM], \quad R_E^h = 4.502 [nM], \\ D_E^h &= 55.428 [nM]. \end{aligned} \quad (45)$$

Приведём данные расчёта при $T_E^h = 0.196$ [nM].

Значение $D_E^h = 27.7$ [nM] в этой ситуации, характеризует состояние ПЖ, которое далеко от «хорошего» для мужчин. Концентрации DHD убывают, это «опасная зона» болезни.

$$\begin{aligned} f &= 12.176 [nM/h], \quad A_{Et}^h = 0.808 [nM], \quad A_E^h = 170.323 [nM], \\ R_E^h &= 8.867 [nM], \quad D_E^h = 27.433 [nM]. \end{aligned} \quad (46)$$

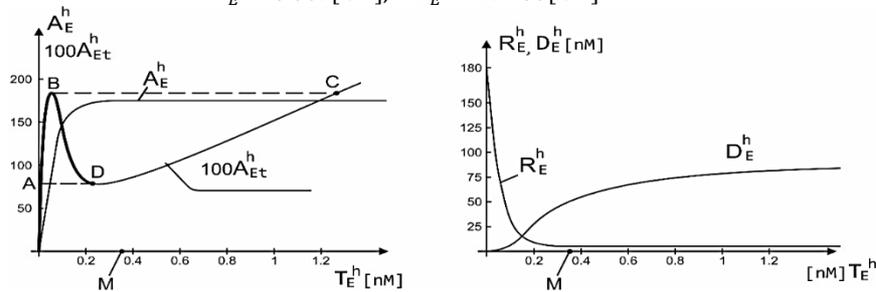


Рис. 5а, б. Концентрации веществ входящих в (36) для мужчин.

Для размещения двух графиков на одном рисунке 5а концентрация A_{Et} увеличена в 100 раз

В большом списке литературы приведённой в [1, 10] приведены ссылки на источники, где утверждается: «Средний возраст диагностики рака ПЖ составляет 72 года, говорит о том, что канцерогенез ПЖ начинается в **третьем, четвёртом десятилетии жизни.**» [10, с.478] То есть, люди случайным образом, попадают под наблюдение специалистов когда болезнь уже длится 40-30 лет!

Теперь можно реализовать цель данной работы.

Замечание 3. В отличие от всех других работ по данной теме в данной работе удалось в явной форме выразить концентрации всех функций через скорости реакций компонент и функцию концентрации тестостерона. Это дает возможность вычислить функцию производной (и касательную к графикам) дигидротестостерона (ДНТ) и указать в явной форме соотношения между скоростями биохимических реакций к которым надо стремиться практикам в будущем, чтобы добиться минимальных их значений (допускаемых природой), и как следствие, более медленного убывания во времени жизненно важных для человека концентраций веществ. Надо **искать вещества** (лекарства, катализаторы), которые могут изменять скорости реакций в модели и как следствие уменьшить значение производной дигидротестостерона $D_E^h(T_E^h)$ и следовательно продлить жизнь.

Это задача для микробиологов наверно на многие года. Мы можем помочь, тем, что вычислим производную $d D_E^h(T_E^h) / d(T_E^h)$ явно и будем уточнять её поведение в окрестности точки заданной значениями констант приведённых в (27) в многомерном пространстве. Фиксируем одни константы и изменяем попарно другие в некоторой окрестности изменения констант (27). Выражение для этой производной мы не приводим из-за громоздкости. Но, эту функцию легко можно воспроизвести из (36)–(39).

Наши расчёты показывают, что как только концентрация дигидротестостерона $D_E^h(T_E^h)$ начинает уменьшаться, надо начинать лечение (профилактику). Выберем для расчётов точку концентрации $T_E^h=50$ [nM], когда все показатели биомаркеров PSA находятся в норме.

Уравнение касательной имеет вид $D_E^h(T_E^h) \Big|_{\text{касат}} = 0.374 (T_E^h - 50) + 130.09$.

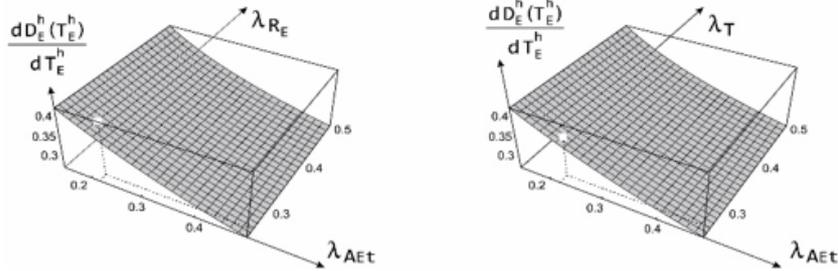


Рис. 6. а,b. Вычисления показывают, направления в которых уменьшается производная $d D_E^h(T_E^h) / d (T_E^h)$

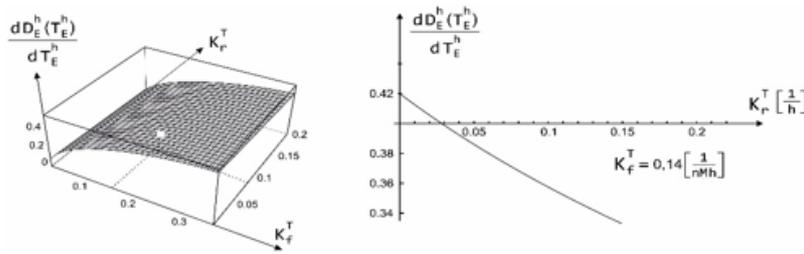


Рис.7. а,b. По переменной K_r^T возможно убывание изучаемой производной, что показано на сечении при значении переменной $K_f^T=0.14$ [1/(nM h)] в большем масштабе

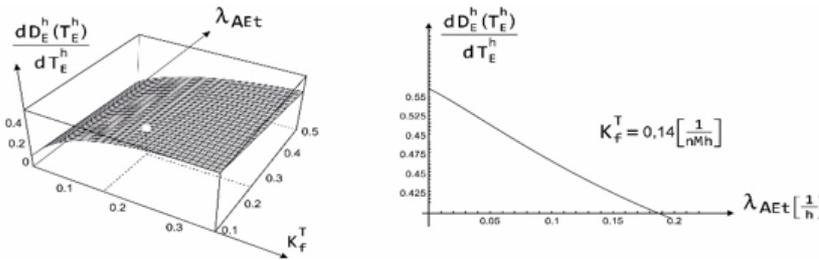


Рис. 8.a,b. По переменной λ_{AEt}^T возможно убывание изучаемой производной, что показано на сечении при значении переменной $K_f^T=0.14$ [1/(nM h)] в большем масштабе

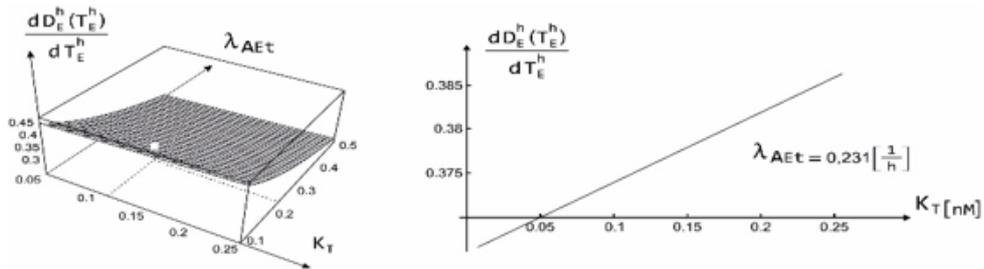


Рис. 9. В литературе по теме мы не нашли биологического обоснования записи нелинейности в таком виде в уравнении (27), (30). Мы решили привести эти графики, может быть в будущем это даст подсказку практикам как использовать эти данные

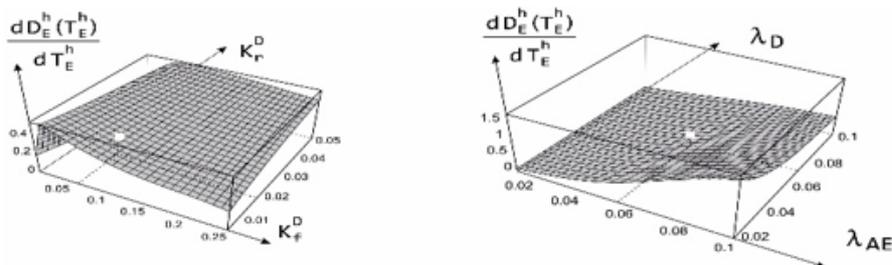


Рис.10. а,b. Здесь явно выражены направления по которым убывает изучаемая производная

В области малых значений тестостерона график производной $d D_E^h(T_E^h) / d (T_E^h)$ быстро растёт и аналогично графику $100A_{Et}^h$ на Рис.5 а имеет максимум, а затем убывает до нуля оставаясь положительным.

Полученные данные могут быть использованы, для расчёта количества клеток в ПЖ и далее для расчёта макропараметров PSA – онкологических маркеров. Формулы приведены в [1]. Отметим, что в рассматриваемой на графике Рис. 5 области концентраций тестостерона (точка М), расчётный уровень значений свободного PSA превышает принятую норму на 15-20 %.

Некоторые значения констант для формул (2), (3) для мужчин $q_1^E=0.0001$, $q_2^E=12.3$, $q_1^{Et}=0.0001$, $q_2^{Et}=49.5$, $q_3^E=0.008$, $q_4^E=62.1$ приведены в [1] в таблице S4 не вызывают уверенности (см. комментарий в разделе 6). От этих значений зависят максимальное количество здоровых эпителиальных клеток в ПЖ [миллионы], и максимальное количество раковых (больных) клеток N в ПЖ. Потому, можно только дать оценку сверху функциям (2), (3) и приближённо построить графики.

1. Из анализа крови пациента определяется значение тестостерона T_E^h [nM].

2. По формуле (44) вычисляется значение функции $f[T_s^h]$, и затем значения всех функций (36). Наибольший интерес представляет рассчитанное значение концентрации A_E^h , A_{Et}^h . Сопоставляя их можно сделать выводы о наличии болезни.

Значения констант в будущем будут уточнены, а следовательно, математические модели будут модифицированы.

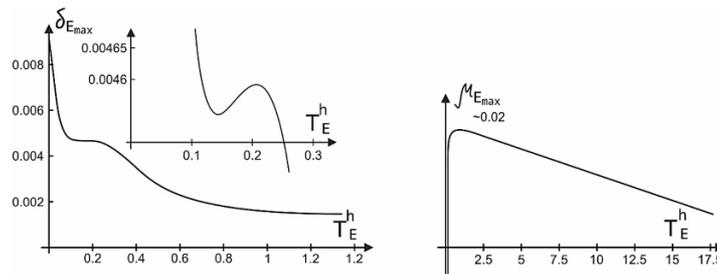


Рис. 11а, б. Оценки функций (2), (3) по константам, частично приведённым в в [1] в таблице S4. Недостающим константам даны значения, имеющие биологический смысл

В заключение предлагаем следующий способ вычисления связи функции f с концентрацией T_s взамен формулы (5). Формула (44) даёт вид $f[T_E^h]$. По графику Рис.2б, используя Паде аппроксимацию [9], можно получить формулу

$$T_E^h = 115.190348 (1 - \exp(0.0001234 T_s^h)) / (-0.9991749 + \exp(0.0001234 T_s^h)).$$

Подставляя T_E^h в (44), получим аналог формулы (5). Отсюда можно получить обратную функцию $T_s^h = G(T_E^h)$ эквивалентную (1). Так как график Рис.2б в окрестности начала координат представлен неточно, то и ОО здесь увеличивается.

Гипотеза

Заметим, что график концентрации A_{Et} имеет «N» образный вид. Такие кривые характеристик хорошо известны в теории полупроводников. Свойства проводимости и полупроводимости в клетке и их мембранах – не изучены. Известно, что клетки реагируют на электрический импульс. Возможно, здесь может проявляться влияние случайных процессов под влиянием химических веществ, которые обсуждаются в [5]. Их теории «N» образных характеристик известно, что на участке с отрицательной производной (участок BD Рис 5а) наблюдается неустойчивость. Возможен горизонтальный «перелом, перескок» по прямому типу ВС в область больших концентраций тестостерона. Возможно, такие механизмы объясняют действие химиотерапии. Вероятно, возможно многократное движение по треугольнику BCD.

Выводы.

Проведён анализ результатов работ [1,3] с новыми полученными результатами данной работы. Построены точные и асимптотические решения, вычислены значения концентраций и параметров в неподвижной точке (ГС), сформулированы алгоритмы вычисления без использования формулы Хилла (5), сформулированы гипотезы. Обнаружена ранее неизвестная, линия разрывов. Указано направление дальнейших исследований и уточнения аналогичных моделей важных для практики целей, сформулированных во введении.

Выражаем благодарность к.м.н., зав отделения онкохирургии НИИ «Урологии» Д.А. Рошину за терпение, объяснение результатов и методики экспериментов и полезные обсуждения результатов, а также д.ф.-м.н. Карасёву М.В., Данилову В.Г., Доброхотову С.Ю. и к.ф.-м.н. Пастухову Ю.Ф.

Материал обсуждался на конференциях [2], [11-13].

Литература:

1. Jain H.V., Clinton S.K., Bhinder A., Fridman A. 10.1073/pnas.1115750108 Supporting Information, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1115750108
2. Волосова Н.К., Волосова А.К., Волосов К.А. Математическое моделирование простаты самцов крыс и мужчин. Конференция некоторые актуальные проблемы современной математики и математического образования. РГПУ имени А.И. Герцена. LXXII «Герценовские чтения» – С.П. 8-11. 04 2019. с.189-200.
3. Tanaka G., Hurata Y., Goldenberg S.L., Brunovsky N., Ahiara K. Mathematical modelling of prostate cancer growth and its application to hormone therapy. Philosophical Transactions of the Royal Society A. (2010) 368, p. 5029-5041.

4. Неймарк Ю.И., Ланда П.С. Стохастические и хаотические колебания.- М.: Наука, 1987, 423с.
5. Гринченко В.Т., Мацьпура В.Т., Снарский А.А. Введение в нелинейную динамику. Хаос и фракталы.- М.: Изд. ЛКИ, 2007, 264 с.
6. Марри Дж. Дифференциальные уравнения в биологии. Под редакцией А. Д. Мышкиса. - М.: Мир,1983, 396 с.
7. Зайцев, В.Ф., Полянин, А.Д. Справочник по обыкновенным дифференциальным уравнениям,- М.: Наука, 2001, 576 с.
8. Баутин Н.Н. Поведение динамических систем вблизи границ устойчивости. Гостехиздат. 1949. 164с.
9. В.П. Маслов, В.Г. Данилов, К.А. Волосов. Математическое моделирование процессов тепломассопереноса (эволюция диссипативных структур) С добавлением Н.А. Колобова, - М.:Наука, 1987, 352 с.
10. Barges R.R., Vukanovic J., Epstein J.I., CarMichel M., Cisek L., Jonson D.E., Veltri It.W., Walsh P.C., Isaacs J.T. Implication of cell kinetic changes during the progression of human prostatic cancer. Clin. Cancer Res. 1995, N. 1 p.473-480.
11. Волосова Н.К., Волосова А.К., Волосов К.А. Еругинские чтения, Модель рака крыс и людей. республика. Беларусь. 14-17. 05. 2019, Могилёв, Сборник 2. с.70-72.
12. Волосова Н.К., Волосова А.К., Волосов К.А. The First International Conference «Mathematical Physics Dynamical Systems, Infinite- Dimensional Analysis» Abstracts. Dolgoprudny. 17-21.06.2019. Russia. p.122-123.
13. Volosova N. K., Volosova A. K., Volosov K. A., D.F.Pastuhov .Quasilinear Equations, Inverse Problems and Their Applications . Dolgoprudny. 2-4.12.2019. Russia. p.30-31.

References:

1. Jain H.V., Clinton S.K., Bhinder A., Fridman A. 10.1073/pnas.1115750108 Supporting Information
2. Volosova N. K., Volosova A. K., Volosov K. A. Mathematical modeling of the prostate of male rats and men. Conference some actual problems of modern mathematics and mathematical education. RSPU named after A. I. Herzen. LXXII "Herzen Readings" - С. P. 8-11. 04 2019. p. 189-200.
3. Tanaka G., Hurata Y., Goldenberg S.L., Brunovsky N., Ahiara K. Mathematical modelling of prostate cancer growth and its application to hormone therapy. Philosophical Transactions of the Royal Society A. (2010) 368, p. 5029-5041.
4. Neymark Yu. I., Landa P. S. Stochastic and chaotic oscillations.- Moscow: Nauka, 1987, 423s.
5. Grinchenko V. T., Matsypura V. T., Snarsky A. A. Introduction to nonlinear dynamics. Chaos and fractals.- Moscow: LKI Publishing House, 2007, 264 p.
6. Murray J.D. Lecture on Nonlinear - Differential Equations Models in Biology. University of Oxford. - Clarendon Press oxford. 1977.
7. Zaitsev, V. F., Polyinin, A.D. Handbook of Ordinary Differential Equations, Moscow: Nauka, 2001, 576 p.
8. Баутин Н.Н. Поведение динамических систем вблизи границ устойчивости. Гостехиздат. 1949. 164с.
9. Maslov V.P., Danilov V.G., Volosov K.A. Mathematical Modelling of Heat and Mass Transfer Processes. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Boston, London, 1995.-316 p.
10. Barges R.R., Vukanovic J., Epstein J.I., CarMichel M., Cisek L., Jonson D.E., Veltri It.W., Walsh P.C., Isaacs J.T. Implication of cell kinetic changes during the progression of human prostatic cancer. Clin. Cancer Res. 1995, N. 1 p.473-480.
11. Volosova N. K., Volosova A. K., Volosov K. A. Erugin's readings, A model of cancer in rats and humans. republic. Belarus. 14-17. 05. 2019, Mogilev, Collection 2. p. 70-72
12. Волосова Н.К., Волосова А.К., Волосов К.А. The First International Conference «Mathematical Physics Dynamical Systems, Infinite- Dimensional Analysis» Abstracts. Dolgoprudny. 17-21.06.2019. Russia. p.122-123.
13. Volosova N. K., Volosova A. K., Volosov K. A., D.F.Pastuhov .Quasilinear Equations, Inverse Problems and Their Applications . Dolgoprudny. 2-4.12.2019. Russia. p.30-31.