

DOI: 10.18721/JPM.13110  
УДК 519.816

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛАССА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕКТОРА МЕДИЦИНСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

**В.И. Антонов<sup>1</sup>, О.А. Богомолов<sup>2</sup>, В.В. Гарбарук<sup>3</sup>, В.Н. Фоменко<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий  
имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Петербургский государственный университет путей сообщения  
Императора Александра I, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье представлен разработанный авторами метод определения класса распределения, к которому принадлежит выбранный случайный вектор с медицинскими показателями в качестве компонент. Метод основан на статистическом критерии значимости. Решается задача об оптимальном выборе уровня значимости, при котором вероятность ошибки идентификации вектора минимальна. Для этого используется априорная информация о принадлежности компонент вектора к определенному классу распределения, в котором учитывается статистическая зависимость между медицинскими показателями. Разработанная математическая модель состояния пациента должна служить поддержкой принятию решения о выборе дальнейшей тактики лечения.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, класс распределения, критерий значимости, мощность критерия

**Ссылка при цитировании:** Антонов В.И., Богомолов О.А., Гарбарук В.В., Фоменко В.Н. Определение класса распределения вектора медицинских показателей // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки. 2020. Т. 13. № 1. С. 118–126. DOI: 10.18721/JPM.13110

Статья открытого доступа, распространяемая по лицензии CC BY-NC 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

## A VECTOR COMPOSED OF MEDICAL PARAMETERS: DETERMINATION OF THE DISTRIBUTION CLASS

**V.I. Antonov<sup>1</sup>, O.A. Bogomolov<sup>2</sup>, V.V. Garbaruk<sup>3</sup>, V.N. Fomenko<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies,  
St. Petersburg, Russian Federation;

<sup>3</sup>Emperor Alexander I St. Petersburg State Transport University,  
St. Petersburg, Russian Federation

In the paper, the authors present a method for determining the distribution class to which a selected random vector with medical parameters as components belongs. The method is based on the statistical significance test. The optimal selection problem for the significance level where the probability of the vector identification error is minimal has been solved. In order to tackle the problem, the authors used the prior information on belonging the vector components to the definite distribution class in which the statistical relationship between the medical parameters was taken into account. The developed mathematical model of patient condition should serve as support of decision-making on further treatment tactics.

**Keywords:** mathematical simulation, distribution class, significance test, power of test

**Citation:** Antonov V.I., Bogomolov O.A., Garbaruk V.V., Fomenko V.N., A vector composed of medical parameters: determination of the distribution class, St. Petersburg Polytechnical State University Journal. Physics and Mathematics. 13 (1) (2020) 118–126. DOI: 10.18721/JPM.13110

This is an open access article under the CC BY-NC 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

### Введение

Целью данной статьи является создание вероятностной прогностической модели для медицинского исхода заболевания пациентов, перенесших операцию радикальной простэктомии. Модель должна отвечать на вопрос, вероятен ли рецидив опухолевого процесса. Для этого на основе нескольких медицинских показателей создается база данных для групп пациентов, у которых не было рецидива опухолевого процесса и у которых он имел место. Эти показатели внутри каждой группы варьируются от пациента к пациенту и заполняют некоторую область в пространстве показателей с той или иной плотностью, разной для двух упомянутых групп. Система показателей объединяется в вектор, который рассматривается как реализация некоего случайного вектора с законом распределения, выведенным из наблюдаемых данных. Этот случайный вектор обобщает экспериментальную информацию и относится ко всей группе в целом. Далее возникает задача определения (с достаточной степенью надежности), реализацией какого из двух рассматриваемых случайных векторов является вектор с показателями данного конкретного пациента, или, иначе говоря, к какой из двух групп, скорее всего, принадлежит пациент.

В данной работе эта задача решается на основе критерия значимости [1]. Одно из двух распределений рассматривается как нулевая гипотеза, а другое – как альтернативная гипотеза. Если случайный вектор попадает в так называемую допустимую область, принимается нулевая гипотеза. В противном случае считается, что справедлива альтернативная гипотеза. Атрибуция вектора (принадлежность некоторому вероятностному распределению) с помощью данного алгоритма может быть ошибочна в двух случаях: либо ошибочно отклоняется основная гипотеза (статистическая ошибка первого рода), либо, наоборот, основная гипотеза ошибочно принимается (статистическая ошибка второго рода).

Выбором допустимой области можно добиться любого значения (между 0 и 1) вероятности ошибки первого рода. Однако изменение вероятности ошибки первого рода влечет за собой и изменение вероятности ошибки второго рода. Расширение допустимой области, очевидно, уменьшает вероятность ошибки первого рода и увеличивает вероятность ошибки второго рода.

Таким образом, представляется естественным шагом так выбрать допустимую область, чтобы при заданном уровне значимости, т. е. вероятности ошибки первого рода, минимизировать вероятность ошибки второго рода [2, 3].

Задача оптимального выбора допустимой области в указанном выше смысле решена путем введения критерия Неймана – Пирсона [3]. Однако этот критерий применяется в рамках более общей трактовки критерия значимости, когда в него вводится элемент рандомизации. В результате ответ на вопрос, принимается ли основная гипотеза или она отклоняется, носит вероятностный характер.

С практической точки зрения наиболее важна итоговая ошибка атрибуции вектора по закону распределения. Эта характеристика складывается из двух источников: ошибок первого и второго рода. Если известны априорные вероятности гипотез о законе распределения, то можно минимизировать вероятность итоговой ошибки оптимальным выбором уровня значимости. Указанная выше задача оптимизации решается в данной работе.

Во втором разделе статьи описывается вероятностная модель, в рамках которой строится оптимизированный критерий атрибуции случайного вектора по закону распределения. В третьем разделе этот критерий рассматривается в качестве примера практического применения к медицинским исследованиям. И, наконец, в последнем разделе обсуждаются полученные результаты и возможные пути развития изложенного метода.

**Вероятностная модель**

В этой модели нами рассматриваются трехмерные случайные векторы, имеющие распределение  $A$  или  $B$ :  $W^{(A)}$  и  $W^{(B)}$ . Две первые составляющие вектора – непрерывные случайные величины, а последняя компонента принимает только значения 0 или 1. Величины  $m_i^{(A)}$ ,  $\sigma_i^{(A)}$ , ( $i = 1, 2, 3$ ) – соответственно математические ожидания и стандартные отклонения составляющих вектора  $W^{(A)}$ . Для  $W^{(B)}$  обозначения аналогичны.

Пусть  $m_i^{(A)}[n]$  – условное математическое ожидание  $W^{(A)}$ , ( $i = 1, 2$ ), когда  $W_3^{(A)} = n$ . Такие же обозначения введем для условных стандартных отклонений и ковариации непрерывных составляющих. Распределение дискретной составляющей задается величиной  $p_n = P\{W_3 = n\}$ .

Условные и безусловные характеристики непрерывных компонент связаны соотношениями

$$m_i = \sum_{n=0,1} m_i[n] p_n,$$

$$\sigma_i^2 = \sum_{n=0,1} \left( (\sigma_i[n])^2 + (m_i[n])^2 \right) p_n - m_i^2,$$

$$\text{Cov}_{12} = \sum_{n=0,1} m_1[n] m_2[n] p_n - m_1 m_2.$$

Задача, решаемая в данной работе, – наиболее достоверно определить, к какому из распределений ( $A$  или  $B$ ) относится данный вектор  $W$ . Для этого применяется критерий значимости.

Назовем множество

$$\tilde{D} = \bigcup_{n=0,1} D_n \cap \{W_i, i = 1, 2, 3 | W_3 = n\},$$

$$D_n = \{W_i, i = 1, 2, 3 | x_1^{(n)} \leq W_1 \leq x_2^{(n)} \wedge y_1^{(n)} \leq W_2 \leq y_2^{(n)}\},$$
(1)

допустимой областью.

Для каждого из двух значений величины  $W_3$  предусмотрен свой интервал допустимых значений  $W_1$  и  $W_2$ . В формуле (1) и далее мы используем символы  $\bigcup$  и  $\bigcap$  для операций объединения и пересечения множеств, символ  $\wedge$  – для конъюнкции условий.

Ситуацию, когда вектор имеет распределение  $A$ , принимаем за нулевую гипотезу  $H_0$ . Если же вектор распределен по варианту  $B$ , реализуется альтернативная гипотеза  $H_1$ . Согласно критерию значимости, если

$$(W_1, W_2) \in \tilde{D},$$

то в этом и только в этом случае гипотеза  $H_0$  принимается.

Ошибка первого рода (ошибочное отклонение нулевой гипотезы) происходит с вероятностью

$$P_1 = P\left((W_1, W_2) \notin \tilde{D} | H_0\right).$$

Вероятность ошибки второго рода (ошибочное принятие нулевой гипотезы) равна

$$P_2 = P\left((W_1, W_2) \in \tilde{D} | H_1\right).$$

С практической точки зрения целесообразно так выбрать допустимую область (1), чтобы при заданной, близкой к нулю, вероятности  $P_1$  добиться минимального значения  $P_2$ . Математически задача формулируется следующим образом:

$$\begin{aligned} & \min P\left((W_1, W_2, W_3) \in \tilde{D} | H_1\right) = \\ & = \min \sum_{n=0,1} p_n^{(B)} P\left((W_1, W_2) \in D_n | H_1\right) = \\ & = \sum_{n=0,1} p_n^{(B)} \min P\left((W_1, W_2) \in D_n | H_1\right). \end{aligned}$$

Поэтому

$$\begin{aligned} & \{x_1^{[n]}, x_2^{[n]}, y_1^{[n]}, y_2^{[n]}\} = \\ & = \arg \min_{x_1^{[n]}, x_2^{[n]}, y_1^{[n]}, y_2^{[n]}} P\left((W_1, W_2) \in D_n | H_1\right), \end{aligned}$$
(2)

где  $\arg \min(f)$  обозначает функцию, дающую в качестве результата значения аргументов функции  $f(x)$  в точке минимума последней.

Запишем выражения для вероятностей ошибок первого и второго рода:

$$\begin{aligned} \Phi_1^{(C)}(n) &= F^{(C)}(x_2^{(n)}, y_2^{(n)})[n] - \\ & \quad - F^{(C)}(x_1^{(n)}, y_2^{(n)})[n], \\ \Phi_2^{(C)}(n) &= F^{(C)}(x_2^{(n)}, y_1^{(n)})[n] - \\ & \quad - F^{(C)}(x_1^{(n)}, y_1^{(n)})[n], \\ P_1 &= 1 - \sum_{n=0,1} p_n^{(A)} [\Phi_1^{(A)}(n) - \Phi_2^{(A)}(n)], \\ P_2 &= \sum_{n=0,1} p_n^{(B)} [\Phi_1^{(B)}(n) - \Phi_2^{(B)}(n)]. \end{aligned}$$
(3)

где  $F^{(C)}(x, y)[n]$  ( $C = A$  или  $C = B$ ) – условная функция распределения вектора  $(W_1, W_2)$ .

При принятии решения, к какому классу,  $A$  или  $B$ , относится данный случайный вектор, важно знать вероятность ошибочной атрибуции вектора. Эту вероятность можно определить, если известна априорная вероятность  $P_A$  принадлежности вектора к классу  $A$ .

Пусть  $P_{err}$  – вероятность ошибочной атрибуции. Тогда

$$P_{err} = P_A P_1 + (1 - P_A) P_2. \quad (4)$$

Пусть  $P_2^{(0)}(P_1)$  – вероятность ошибки второго рода, вычисленная по оптимизированному алгоритму при уровне значимости  $P_1$ . Естественно так задать  $P_1$ , чтобы величина (4) принимала минимальное значение  $P_{err}^{(0)}$ , т. е.

$$P_1^{(0)} = \arg \min_{P_1 \in [0,1]} [P_A \cdot P_1 + (1 - P_A) \cdot P_2^{(0)}(P_1)]; \quad (5)$$

$$P_{err}^{(0)} = P_A \cdot P_1^{(0)} + (1 - P_A) \cdot P_2^{(0)}(P_1^{(0)}).$$

**Пример применения алгоритма атрибуции к данным медицинских исследований**

Изложенный выше алгоритм атрибуции случайного вектора был применен к данным, относящимся к онкоурологическим пациентам, перенесшим операцию по удалению опухоли. Рак предстательной железы считается наиболее диагностируемым онкологическим заболеванием у мужчин и второй (согласно статистическим данным) причиной смерти от рака [4]. Тесно коррелирует с объемом новообразования уровень простатспецифического антигена  $p$  (ПСА) в сыворотке крови [5, 6], который измеряется в нг/мл. Скорость роста опухолевого пора-

жения характеризует время удвоения ПСА [7, 8].

Исходно имелось две группы больных с различным исходом операции радикальной простэктомии. Каждый пациент характеризовался индивидуальными значениями факторов – предоперационных и послеоперационных показателей [9 – 12]. Массив пациентов разбивали на две группы: у 33 объектов исследования был зарегистрирован рецидив опухоли, у 37 – рецидив отсутствовал. Прогнозирование дальнейшего способа лечения после операции является важной задачей, поскольку влияет на конечный результат радикальной простэктомии [9, 13 – 15].

Всего нами было отобрано три фактора:

$W_1$  – исходное значение ПСА, нг/мл;

$W_2$  – время удвоения ПСА, мес;

$W_3$  – хирургический край опухоли, т. е.

наличие опухолевых клеток в линии резекции. Принимали  $W_3 = 0$ , если этих клеток нет, и  $W_3 = 1$  в противном случае.

В группу  $A$  были включены больные, не имевшие рецидивов в течение определенного периода времени, а в группу  $B$  – больные с рецидивами. В табл. 1 приведено количество пациентов в группах.

Величины  $W_1$  и  $W_2$  в группе  $B$  имеют заметную корреляцию. В табл. 1 приведены оценки коэффициентов корреляции при  $W_3 = 0$  и 1.

В табл. 2 приведены главные характеристики распределений  $A$  и  $B$ .

Поясним, как строилась двумерная условная (т.е. при фиксированном значении  $W_3$ ) функция распределения случайного

Таблица 1

**Объем данных и результаты анализа заболеваемости по группам пациентов**

Группа пациентов	Количество пациентов		Коэффициент корреляции $W_1$ и $W_2$		Ложные атрибуции (количество и итоговая ошибка)		
	$W_3 = 0$	$W_3 = 1$	$W_3 = 0$	$W_3 = 1$	$W_3 = 0$	$W_3 = 1$	Относительная ошибка
$A$ (без рецидива)	37	3	0,0058	0,0430	12	0	0,30
$B$ (с рецидивом)	33	5	-0,2000	-0,3600	6	1	0,18

Обозначения:  $W_1$  – исходное значение ПСА, нг/мл;  $W_2$  – время удвоения ПСА, мес;  $W_3$  – хирургический край опухоли; принимали  $W_3 = 0$ , если патологических клеток нет, и  $W_3 = 1$  в противном случае.

Примечание. Коэффициент корреляции  $W_1$  и  $W_2$  находили по формуле  $R_{xy} = \frac{\text{cov}_{xy}}{\sigma_x \sigma_y}$

Таблица 2  
**Характеристики условных распределений непрерывных составляющих случайного вектора  $W_1, W_2$**

$W_3$	$p_n^{(A)}$	$p_n^{(B)}$	$m_i^{(A)}$	$m_i^{(B)}$	$\sigma_i^{(A)}$	$\sigma_i^{(B)}$
0	0,925	0,868	12,2; 2200	17,4; 998	10,6; 2410	11,0; 2000
1	0,075	0,132	8,33; 1000	30,9; 265	1,48; 558	20,7; 152
Итоговое значение	—	—	11,9; 2110	19,2; 901	10,3; 2350	13,5; 1870

Обозначения:  $p_n$  – распределения дискретной составляющей;  $m_i$  – математическое ожидание;  $\sigma_i$  – среднее квадратическое отклонение; верхние индексы указывают на принадлежность данных к группам пациентов  $A$  и  $B$ . Два значения соответствуют составляющим  $W_1$  и  $W_2$ .

вектора  $W_1, W_2$ , требующаяся для вычисления вероятностей ошибок первого и второго рода (3).

Пусть

$$x_k, y_k; (k = \overline{1, N}) \quad (6)$$

– упорядоченные по возрастанию условные выборки непрерывных компонент  $W_1$  и  $W_2$ , соответственно. Далее, пусть точки

$$(x_{i(j)}, y_{k(j)}); (j = \overline{1, N}) \quad (7)$$

представляют опытные данные. Введем обозначения

$$\begin{aligned} \xi_0 &= 2x_1 - x_2; \\ \xi_i &= 0,5(x_i + x_{i+1}); (i = \overline{1, N-1}); \\ \xi_N &= 2x_N - x_{N-1}; \\ \eta_0 &= 2y_1 - y_2; \\ \eta_i &= 0,5(y_i + y_{i+1}), (i = \overline{1, N-1}); \\ \eta_N &= 2y_N - y_{N-1}. \end{aligned} \quad (8)$$

Для построения функции распределения разобьем прямоугольник

$$[\xi_0, \xi_N; \eta_0, \eta_N] \quad (9)$$

на  $N^2$  прямоугольников вида

$$[\xi_{i-1}, \xi_i; \eta_{k-1}, \eta_k]; (i = \overline{1, N}; k = \overline{1, N}). \quad (10)$$

Далее выделим из всех прямоугольников (10) такие, которые содержат экспериментальные точки (7), и объединим их в множество  $S_e$ :

$$\begin{aligned} &[\xi_{i(j)-1}, \xi_{i(j)}; \eta_{k(j)-1}, \eta_{k(j)}]; (j = \overline{1, N}); \\ S_e &= \bigcap_{j=1}^N [\xi_{i(j)-1}, \xi_{i(j)}; \eta_{k(j)-1}, \eta_{k(j)}]. \end{aligned} \quad (11)$$

Будем считать, что внутри каждого из  $N$  прямоугольников (11) случайный вектор  $W_1, W_2$ , распределен равномерно и вероятность попадания случайного вектора в каждый из них одинакова и равна  $1/N$ . Эта вероятность для всех прочих прямоугольников равна нулю. Тогда плотность распределения имеет вид

$$\rho(x, y) = \begin{cases} \frac{1}{N \cdot \Delta \xi_i \cdot \Delta \eta_k}, & \text{если } (x, y) \in \\ \in [\xi_{i-1}, \xi_i; \eta_{k-1}, \eta_k] \subset S_e; & (12) \\ 0, & \text{если } (x, y) \notin S_e, \end{cases}$$

где  $\Delta \xi_i = \xi_i - \xi_{i-1}$ ;  $\Delta \eta_k = \eta_k - \eta_{k-1}$ .

В соответствии с формулой (12) условная функция распределения является неоднородной кусочно-билинейной функцией:

$$\begin{aligned} F(x, y) &= a_{i,k} + b_{i,k}(x - \xi_{i-1}) + c_{i,k}(y - \eta_{k-1}) + \\ &+ d_{i,k}(x - \xi_{i-1})(y - \eta_{k-1}), \quad (13) \\ &\text{если } (x, y) \in [\xi_{i-1}, \xi_i; \eta_{k-1}, \eta_k], \end{aligned}$$

где параметры получаются из условия непрерывности  $F(x, y)$  и граничных условий

$$F(\xi_0, y) = F(x, \eta_0) = 0$$

с помощью рекуррентных соотношений

$$\begin{aligned} b_{i,k} &= b_{i,k-1} + d_{i,k-1} \Delta \eta_{k-1}, \\ c_{i,k} &= c_{i-1,k} + d_{i-1,k} \Delta \xi_{i-1}, \\ a_{i,k} &= a_{i-1,k-1} + b_{i-1,k-1} \Delta \xi_{i-1} + \\ &+ c_{i-1,k-1} \Delta \eta_{k-1} + d_{i-1,k-1} \Delta \xi_{i-1} \Delta \eta_{k-1}, \end{aligned} \quad (14)$$



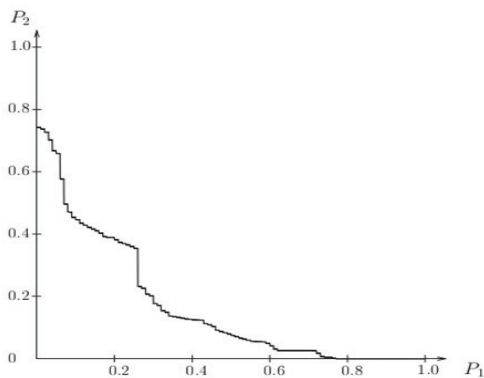


Рис. 1. Вероятность ошибки второго рода как функция вероятности ошибки первого рода

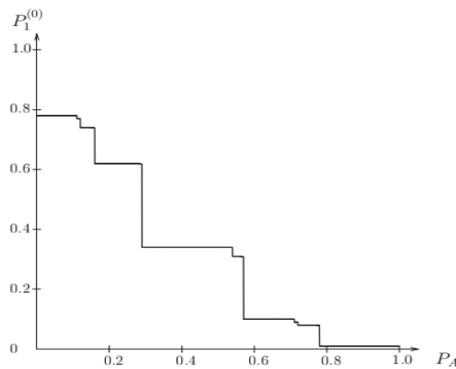


Рис. 2. Оптимальный уровень значимости как функция априорной вероятности

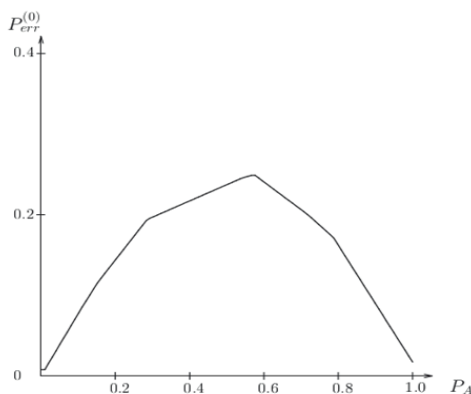


Рис. 3. Минимизированная ошибка атрибуции

$$d_{i,k} = \begin{cases} \frac{1}{N \cdot \Delta \xi_i \cdot \Delta \eta_k}, & \text{если } [\xi_{i-1}, \xi_i; \eta_{k-1}, \eta_k] \subset S_e; \\ 0, & \text{если } [\xi_{i-1}, \xi_i; \eta_{k-1}, \eta_k] \notin S_e, \end{cases} \quad (14)$$

причем  $a_{1,k} = a_{i,1} = b_{1,k} = c_{i,1} = 0$ .

На рис. 1 приведена зависимость вероятности ошибки второго рода при оптимальном выборе допустимой области (1) согласно формуле (2). На рис. 2 приведена зависимость оптимального уровня значимости при заданной априорной информации о принадлежности больного к группе  $A$ , а на рис. 3 дана вероятность итоговой ошибки атрибуции пациента (см. формулу (5)).

Мы применили алгоритм атрибуции к данным групп  $A$  и  $B$ . В табл. 1 (столбцы справа) приведено количество ошибок при определении группы, в которую входит пациент. Мы приняли, что априорная вероятность  $P_A = 0,5$ , так как количество пациентов в обеих группах примерно одинаково. Отметим также, что в этом случае ошибка атрибуции близка к максимальному значению 0,25, как видно из графика на рис. 3. Данные табл. 1 (ложные атрибуции) показывают, что фактическая итоговая ошибка атрибуции близка к этой оценке.

### Заключение

Пример применения предложенного критерия значимости показывает возможность его использования на практике, в частности в медицине при прогнозировании осложнений. Ясно, что вероятность ошибки определения класса, к которому относится данный объект, будет снижаться при увеличении числа пациентов с известным диагнозом.

Отметим, что построенный в данной работе алгоритм является оптимальным только в классе критериев со связной допустимой областью (см. формулу (1)). Однако в случае распределения более сложной формы, например, при мультимодальной плотности распределения, выбор несвязной допустимой области мог бы дать более мощный критерий.

Включение в критерий большего количества непрерывных переменных повысило бы надежность алгоритма. Однако расширение числа переменных вместе с тем усложнило бы нахождение оптимальной допустимой области.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Кендалл М., Стюарт А.** Многомерный статистический анализ и временные ряды. Пер. с англ. М.: Наука, 1976. 736 с.
2. **Брандт З.** Статистические методы анализа наблюдений. Пер. с англ. М.: Мир, 1975. 312 с.
3. **Севастьянов Б.А.** Курс теории вероятностей и математической статистики. М.: Наука, 1982. 256 с.
4. **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. 90–97.
5. **Watt K.W., Lee P.J., M'Timkulu T., Chan W., Loo R.** Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1986. Vol. 83. No. 10. Pp. 3166–3170.
6. **Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В.** Маркеры рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 2–3. С. 19–21.
7. **Жаринов Г.М., Богомолов О.А.** Исходное время удвоения простатспецифического антигена: клиническое и прогностическое значение у больных раком предстательной железы // Онкоурология. 2014. Т. 10. № 1. С. 44–48.
8. **Roberts S.G., Blute M.L., Bergstralh E.J., Slezak J.M., Zincke H.** PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer // Mayo Clin. Proc. 2001. Vol. 76. No. 6. Pp. 576–581.
9. **Богомолов О.А., Школьник М.И., Жаринов Г.М.** Предоперационная кинетика простатспецифического антигена как фактор прогноза безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии // Онкоурология. 2014. Т. 10. № 4. С. 47–51.
10. **Астанин С.А., Колобов А.В., Лобанов А.И., Пименова Т.П., Полежаев А.А., Соляник Г.И.** Влияние пространственной гетерогенной среды на рост и инвазию опухоли. Анализ методами математического моделирования // Медицина в зеркале информатики. М.: Наука, 2008. С. 188–223.
11. **Безруков Е.А., Лачинов Э.Л., Мартиросян Г.А.** Факторы местного рецидива после радикальной простатэктомии // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. Т. 10. № 3. С. 203–205.
12. **Han M., Partin A.W., Zahurak M., Piantadopi S., Epstein J., Walsh P.S.** Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer // J. Urol. 2003. Vol. 169. No. 2. Pp. 517–523.
13. **Богомолов О.А., Гарбарук В.В., Жуйков В.Н., Тихомиров С.Г.** Распознавание образов в медицинской диагностике // Проблемы математической и естественнонаучной подготовки в инженерном образовании. Сб. трудов V Международной научно-методической конференции. СПб, 2018. С. 39–41.
14. **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 (August). e1003800. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003800.
15. **Williams M.J., Werner B., Barnes C.P., Graham T.A., Sottoriva A.** Identification of neutral tumor evolution across cancer types // Nature Genetics. 2016. Vol. 48. No. 3. Pp. 238–244.

*Статья поступила в редакцию 21.10.2019, принята к публикации 19.12.2019.*

## 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

**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

**ФОМЕНКО Виктор Николаевич** – доктор физико-математических 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  
vfomenko1943@gmail.com

## REFERENCES

1. Kendall M.G., Stuart A., Design and analysis, and time series, Charles Griffin & Co. Ltd., London, 1966.
2. Brandt S., Statistical and computational methods in data analysis, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1970.
3. Sevastianov B.A., Kurs teorii veroyatnostey i matematicheskoy statistiki [The course of probability theory and mathematical statistics], Nauka, Moscow, 1982. (In Russ.)
4. Antonov V.I., Blagoveshchenskaya E.A., Bogomolov O.A., et al., The exponential model of cell growth: a simulation error, St. Petersburg Polytechnical State University Journal. Physics and Mathematics. 11 (3) (2018) 90–98. (In Russ.)
5. Watt K.W., Lee P.J., M'Timkulu T., et al., Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 83 (10) (1986) 3166–3170.
6. Pushkar' D.Yu., Govorov A.V., Prostate cancer markers, Experimental and Clinical Urology. (2–3) (2011) 19–21. (In Russ.)
7. Zharinov G.M., Bogomolov O.A., The pretreatment prostate-specific antigen doubling time: clinical and prognostic values in patients with prostate cancer, Cancer Urology. 10 (1) (2014) 44–48. (In Russ.)
8. Roberts S.G., Blute M.L., Bergstralh E.J., et al., PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer, Mayo Clin. Proc. 76 (6) (2001) 576–581.
9. Bogomolov O.A., Shkolnik M.I., Zharinov G.M., The preoperative kinetics of prostate-specific antigen as a predict of relapse-free survival after radical prostatectomy, Cancer Urology. 10 (4) (2014) 47–51. (In Russ.)
10. Astanin S.A., Kolobov A.V., Lobanov A.I., et al., Vliyaniye prostranstvennoy geterogennoy sredy na rost i invaziyu opukholi. Analiz metodami matematicheskogo modelirovaniya [The influence of the spatial heterogeneous medium on a tumor growth and invasion. An analysis by mathematical simulation methods], In: “Medicine in Informatics”, Nauka, Moscow (2008) 188–223.
11. Bezrukov E.A., Lachinov E.L., Martirosyan G.A., Factors affecting local recurrence after radical prostatectomy, Bashkortostan Medical Journal, Scientific Publication. 10 (3) (2015) 203–205. (In Russ.)
12. Han M., Partin A.W., Zahurak M., et al., Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer, J. Urol. 169 (2) (2003) 517–523.
13. Bogomolov O.A., Garbaruk V.V., Zhuykov V.N., Tikhomirov S.G. Pattern recognition in medical diagnostics, Proceedings of the V International Scientific and Methodological Conference. Problems of Mathematical and Natural-Scientific Preparation in Engineering Education, St. Petersburg (2018) 39–41. (In Russ.)
14. Benzekry S., Lamont C., Beheshti A., 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.
15. Williams M.J., Werner B., Barnes C.P., et al., Identification of neutral tumor evolution across cancer types, Nature Genetics. 48 (3) (2016) 238–244.

Received 21.10.2019, accepted 19.12.2019.



## THE AUTHORS

**ANTONOV Valeriy I.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*

29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation

antonovvi@mail.ru

**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

**FOMENKO Victor N.**

*Emperor Alexander I St. Petersburg State Transport University*

9 Moskovsky Ave., St. Petersburg, 190031, Russian Federation

vfomenko1943@gmail.com