

УДК 001.891.57

DOI: [10.26102/2310-6018/2021.32.1.009](https://doi.org/10.26102/2310-6018/2021.32.1.009)

## Математическая модель онкогенеза в концепции раковых стволовых клеток

**А.Б. Гончарова, Е.П. Колпак, Д.А. Бучина**  
*Санкт-Петербургский государственный университет*  
*Санкт-Петербург, Российская Федерация*

**Резюме.** В настоящее время онкологические заболевания носят распространенный характер, математическое моделирование их дает ответ на вопрос о продолжительности жизни человека при определенной терапии. В данной работе дается краткий анализ функциональной нагрузки стволовых раковых клеток в общей системе популяции раковых клеток. В том числе и в условиях иммунного ответа и внешнего воздействия (химиотерапия). С учетом изложенных в литературных источниках подходов моделирования роста новообразования и иммунной реакции на заболевание предлагается модель роста новообразования при иммунном ответе и химиотерапии. Математические модели новообразований, основанные на позициях клональной концепции (теории Бернета), в которых учитывается рост раковых (делящихся) клеток, ответ иммунной системы и лекарственная терапия, описываются задачей Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений. На основе моделей определяется динамика роста опухоли. Модель четырех стадий заболевания основывается на распределении основных параметров, определяющих кинетику роста популяции делящихся клеток. С использованием статистического подхода дается оценка среднего времени достижения четырех стадий заболевания, продолжительности ремиссии после окончания лечения, дается оценка времени дожития при проведенном лечении и без лечения. Полученные теоретические результаты моделирования сопоставляются с реальными данными Популяционного ракового регистра России.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, стационарное состояние, устойчивость, новообразование, химиотерапия.

**Для цитирования:** Гончарова А.Б., Колпак Е.П., Бучина Д.А. Математическая модель онкогенеза в концепции раковых стволовых клеток. *Моделирование, оптимизация и информационные технологии*. 2021;9(1). Доступно по: <https://moitvvt.ru/ru/journal/pdf?id=889> DOI: 10.26102/2310-6018/2021.32.1.009

## Oncogenesis mathematical model in the concept of cancer stem cells

**A.B. Goncharova, E.P. Kolpak, D.A. Buchina**  
*St. Petersburg State University*  
*St. Petersburg, Russian Federation*

**Abstract:** Oncological diseases are widespread at present time. Mathematical modeling for these diseases provides an answer to the question of a person's expectancy of life depending on a certain therapy. The paper provides a brief analysis of the functional load of cancer stem cells in the general system of the cancer cell population. This analysis includes consideration under conditions of an immune response and external influence (chemotherapy). The neoplasm growth modeling and the immune response to the disease, a model of the growth of a neoplasm during immune response and chemotherapy are proposed taking into account the approaches outlined in the literature. Mathematical models of neoplasms based on the positions of the clonal concept (Burnet's theory), which take into account the growth of cancer (dividing) cells, the response

of the immune system, and drug therapy, these models are described by the Cauchy problem for a system of ordinary differential equations. The dynamics of tumor growth are determined based on the model. The model of disease stages is based on the distribution of the main parameters that determine the kinetics growth of the dividing cells population. An estimate is given of the average time to reach four stages of the disease and the duration of remission after the end of treatment using a statistical approach. The obtained theoretical results are compared with the data of the Russian Population Cancer Registry.

**Keywords:** mathematical modeling, steady-state, sustainability, neoplasm, chemotherapy.

**For citation:** Goncharova A.B., Kolpak E.P., Buchina D.A. Oncogenesis mathematical model in the concept of cancer stem cells. *Modeling, optimization, and information technology*. 2021;9(1). Available from: <https://moitvvt.ru/ru/journal/pdf?id=889> DOI: 10.26102/2310-6018/2021.32.1.009 (In Russ).

## Введение

Злокачественные новообразования относятся к наиболее распространенным в России заболеваниям, характеризуются высокой смертностью, трудноизлечимы, коротким временем дожития после лечения. На учете в популяционном раковом регистре в стране состоит около 2% населения и больных, и вылечившихся [1]. Темпы роста числа заболевших составляют около 3% в год. Из всех поставленных на учет до 5 лет доживают около 70%, Смертность на первом году после постановки диагноза 20%, от числа обратившихся за медицинской помощью. Отсутствуют и эффективные методы лечения. Внешнее вмешательство или облучение не гарантируют удаление всех опухолевых клеток. Химиотерапия и иммунотерапия не всегда являются эффективными в силу гетерогентности клеточной структуры опухоли [2].

Для описания развития злокачественного новообразования разработано несколько моделей. В наиболее аргументированной клональной модели естественная история рака начинается от первых клеток, которые в результате долгосрочного накопления различных генетических нарушений в генах, регулирующих клеточный цикл, апоптоз и клеточное старение, трансформировались в опухолевые (делящиеся) клетки. В результате возникает автономная клеточная популяция. Клон таких клеток дает начало опухолевому росту, а ее активная прогрессия сопровождается появлением новых более активных клонов [3].

Иерархическая модель объясняет появление опухолевых клеток из ниши нормальных стволовых клеток, в которых появляются раковые стволовые клетки. Раковые стволовые клетки формируют свою микросреду (нишу) для самоподдержания своих свойств. Раковые стволовые клетки обладают высокой способностью к самообновлению и дифференцировке, а также отвечают за постоянное пополнение опухоли новыми раковыми клетками, поддерживают рост гетерогенной массы опухоли [4, 5]. Низкую эффективность лечения в клональной концепции объясняется гетерогенностью опухоли. В иерархической концепции предполагается, что именно стволовые раковые клетки принимают участие в формировании лекарственной устойчивости опухоли, а также обеспечивают рост и прогрессию опухоли, инвазивность и метастазирование [6]. При этом оптимальной стратегией лечения является применение комплексного подхода, направленного на удаление и раковых стволовых клеток, и клеток основной массы опухоли [7]. По разным оценкам пул стволовых клеток в структуре первичной опухоли составляет от 0.0001% до 5% общей клеточной массы [4, 8].

Математические модели новообразований, основанные на позициях клональной концепции, в которых учитывается рост раковых (делящихся) клеток, ответ иммунной

системы и лекарственная терапия, основываются на задаче Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений и дифференциальных уравнений в частных производных. Наиболее детально такие модели представлены в работах Н. Вугне [9, 10]. В моделях, учитывающих стволовые раковые клетки, вводятся уравнение, описывающее динамику изменения их количества, с учетом каскада реакций, в которых они участвуют. Количество стволовых клеток поддерживается либо за счет случайного деления, либо их собственный рост происходит по экспоненциальной зависимости [11, 12] или по логистической [13]. То есть при таком описании кинетика роста количества стволовых клеток ничем не отличаются от кинетики изменения делящихся клеток или нормальных клеток.

Целью работы является применение математического моделирования для описания свойств, взаимосвязей и параметров динамики стволовых клеток при наличии онкологического процесса. Задачи работы состоят в проведении интерпретации результатов моделирования и проверка на адекватность, т.е. согласованность математических выводов и статистических.

### Математическая модель

Концепция стволовых клеток подразумевает, что после деления [14] материнской клетки одна дочерняя клетка сохраняется в нише, а вторая становится раковой клеткой и пополняет популяцию делящихся клеток. Делящиеся клетки непрерывно делятся путем удвоения, а если их функциональное пространство ограничено, то их динамика роста описывается логистическим уравнением. Если же функциональное пространство заполняется полностью, то дальнейший процесс роста рассматривается с учетом метастазирования и инвазии в окружающие ткани. Эта схема функционального значения стволовых клеток заложена в разработанной модели. В качестве иммунного ответа используется аналог подхода, заложенного в [10].

В модели вводятся три типа клеток:  $N$  - стволовые раковые клетки,  $T$  - делящиеся клетки (клетки опухоли),  $L$  - клетки иммунной системы (лимфоциты и макрофаги). Концентрация стволовых раковых клеток не изменяется и считается равной  $N$ . При их делении одна клетка остается в нише стволовых раковых клеток, а вторая переходит в популяцию делящихся клеток. Делящиеся клетки самостоятельно размножаются с удельной скоростью  $\mu$ . Процесс роста популяции делящихся клеток и их взаимодействие с лимфоцитами происходит в функциональном пространстве. Под объемом функционального пространства понимается максимальное количество делящихся клеток, при превышении которого начинается их проникновение в окружающие ткани и распространение на другие органы [15].

Модель, объединяющая две концепции роста опухоли, представлена системой обыкновенных дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \mu T(1-T) + N(1-T) - k_1 TL, \\ \frac{dL}{dt} &= -k_2 TL + c(L_0 - L). \end{aligned} \tag{1}$$

Слагаемое  $N(1-T)$  в первом уравнении – скорость образования делящихся клеток из стволовых раковых клеток,  $\mu T(1-T)$  - собственная скорость роста популяции делящихся

клеток,  $k_1TL$  - скорость уничтожения делящихся клеток лимфоцитами,  $k_2TL$  - скорость гибели лимфоцитов,  $c(L_0 - L)$  - скорость восстановления количества лимфоцитов при отклонении от «естественного» количества  $L_0$ ,  $c$  - скорость поступления лимфоцитов в функциональное пространство,  $k_1$  и  $k_2$  - параметры. В этой модели предполагается, что количество стволовых раковых клеток незначительно ( $N=1$ ), из их популяции выделяется незначительное количество клеток, которые становятся делящимися клетками.

В отсутствие стволовых раковых клеток (при  $N=0$ ) система уравнений (1) имеет стационарную точку

$$T = 0, L = L_0,$$

которая будет устойчивой, если выполняется неравенство  $\mu < k_1L_0$ , и неустойчивой в противном случае.

Стационарная точка, в которой  $T > 0$ , определяется из системы уравнений

$$\begin{aligned} T &= 1 - \frac{k_1}{\mu} L, \\ \frac{k_1}{\mu} L^2 - \left(1 + \frac{c}{k_2}\right) L + \frac{c}{k_2} L_0 &= 0. \end{aligned} \quad (2)$$

Левая часть второго уравнения, представляющая собой полином второй степени аргумента  $L$ , при  $L=0$  является положительной и убывающей функцией. Поэтому при выполнении неравенства

$$\frac{1}{4} \left( \sqrt{\frac{k_2}{c}} + \sqrt{\frac{c}{k_2}} \right)^2 > \frac{k_1}{\mu} L_0$$

будет иметь два положительных корня.

При  $L = L_0$  - левая часть второго уравнения в (2) принимает отрицательное значение при условии выполнения неравенства  $\mu > k_1L_0$ . Поэтому при выполнении этого неравенства на промежутке  $(0, L_0)$  это уравнение имеет единственную стационарную точку в области допустимых значений  $T$  и  $L$ , в которой

$$L < (c + k_2) \frac{\mu}{2k_1k_2}. \quad (3)$$

Сумма собственных значений матрицы Якоби правой части системы уравнений (1) положительная. Поэтому в этой стационарной точке собственные значения будут иметь отрицательные вещественные части, если ее определитель

$$d = \mu T \left( c + k_2 - 2k_2 \frac{k_1 L}{\mu} \right)$$

будет положительным. Поскольку на решениях системы уравнений (2) выполняется неравенство (3), то определитель матрицы Якоби будет положительным, соответственно собственные значения будут в этом случае иметь отрицательные вещественные части.

Таким образом, при выполнении неравенства  $k_1 L_0 < \mu$  стационарная точка системы уравнений (1) при  $N = 0$  в зависимости от значений параметров  $\mu, k_1, k_2, c, L_0$  может быть как устойчивым узлом, так и устойчивым фокусом.

Вместе с этим при выполнении неравенств

$$1 < \frac{k_1}{\mu} L_0 < \frac{1}{4} \left( \sqrt{\frac{k_2}{c}} + \sqrt{\frac{c}{k_2}} \right)^2$$

система уравнений (1) кроме точки  $T = 0, L = L_0$  будет иметь еще две стационарные точки, имеющие физический смысл. При этом стационарная точка с меньшим значением  $T$  будет неустойчивой, а с большим значением – устойчивой. И только при выполнении неравенства

$$\frac{1}{4} \left( \sqrt{\frac{k_2}{c}} + \sqrt{\frac{c}{k_2}} \right)^2 < \frac{k_1}{\mu} L_0$$

система уравнений (1) будет иметь единственную стационарную устойчивую точку, в которой  $T = 0, L = L_0$ . Таким образом, в случае наличия в системе уравнений (1) при  $N = 0$  трех стационарных точек при больших возмущениях траектории движения в окрестности этой точки возможен «перескок» на траекторию движения в окрестности устойчивой стационарной точки с большим значением  $T$ .

Стационарные точки системы уравнений (1) при  $N > 0$  находятся из системы уравнений

$$L = \frac{cL_0}{k_2 T + c}, \quad (N + \mu T)(1 - T) - k_1 T \frac{cL_0}{k_2 T + c} = 0. \quad (4)$$

Левая часть второго уравнения в (4) как функция аргумента  $T$  меняет знак на промежутке  $[0, 1]$ . Поэтому на этом промежутке система уравнений (4) будет иметь положительный корень, такой, что  $0 < T < 1$ . Из первого уравнения в (4) следует, что на решениях системы уравнений (4) выполняются неравенства  $0 < L < L_0$ . Это означает, что в модели (1) при  $N \neq 0$  всегда есть делящиеся клетки: функциональное пространство полностью делящимися клетками не заполняется. В отсутствие стволовых клеток при высокой активности иммунной системы все делящиеся клетки могут погибнуть [1].

### Модель химиотерапии

Основным методом лечения является хирургический [1]. Для некоторых категорий больных этот метод нельзя применять. В этих случаях применяется химиотерапия. К лучевой и системной лекарственной терапии стволовые клетки рака имеют природную устойчивость. Это может стать причиной возникновения рецидивов и метастазов [16].

В модели химиотерапии принимается, что препараты начинают действовать на опухоль при непосредственном контакте с делящимися клетками. С учетом этого предположения модель химиотерапии следует из (1)

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \mu T(1-T) + N(1-T) - k_1 TL - Drug(t) T, \\ \frac{dL}{dt} &= -k_2 TL + c(L_0 - L). \end{aligned} \quad (5)$$

В клинической практике лечение состоит из нескольких курсов, каждый из которых имеет заданную продолжительность. В химиотерапии в течение курса применяются несколько препаратов. Продолжительность курса зависит от вида заболевания и применяемых препаратов, может составлять от 3-5 до 21-28 суток [17].

Общее количество курсов может достигать 12. Поскольку каждый курс состоит из применения чередующихся препаратов, поступающих в функциональное пространство в одном и тоже количестве, то можно принять, что на временном промежутке лечения подается одно и то же количество препаратов

$$Drug(t) = \begin{cases} Drug_0, & \text{if } t \in [t_1, t_2], \\ 0, & \text{if } t \notin [t_1, t_2], \end{cases}$$

где  $t_1$  - момент времени начала лечения, а  $t_2$  - момент времени окончания лечения,  $Drug_0$  - количество вводимых препаратов.

Поскольку стационарное значение  $T=0$  будет устойчивым при выполнении неравенства  $\mu < \alpha_1 L_0$ , то неравенство

$$\mu - \alpha_1 L_0 < Drug_0$$

рассматривается как условие «эффективности» препаратов. Это неравенство будет удовлетворяться при больших значениях  $Drug_0$  (при большом количестве вводимых препаратов).

Курс лечения заканчивается по достижении опухолью клинически неразличимого размера. То есть, если  $T(t) < \varepsilon \ll 1$ . После прекращения лечения новый рост делящихся клеток начинается из пула «спящих» стволовых клеток численностью  $N$ , имеющих резистентность по отношению к проведенной химиотерапии [18]. Но в этом случае динамика численности делящихся клеток описывается системой уравнений (5) с иными, чем до проведения химиотерапии, параметрами  $\mu$ ,  $k_1$ ,  $k_2$ .

Физические характеристики действительного больного индивидуальны, изменяются от больного к больному в некотором диапазоне. Это позволяет набор параметров в модели (5) сопоставлять с конкретным больным, а выбирая их из заданного диапазона случайным образом можно смоделировать статистические показатели «лечения» [19, 20, 21].

В клинической практике введены четыре стадии заболевания: I, II, III, IV [1]. Наиболее опасная – четвертая стадия. В модели (1) стадии заболевания вводятся следующим образом: первая стадия – если  $0 < T < \frac{1}{4}$ , вторая -  $\frac{1}{4} \leq T < \frac{1}{2}$ , третья – если  $\frac{1}{2} \leq T < \frac{3}{4}$ , четвертая – если  $\frac{3}{4} \leq T$ . Лечение начинается после постановки диагноза. По данным популяционного ракового регистра около 25% лиц с первичным диагнозом злокачественного новообразования имеют четвертую стадию заболевания, наиболее трудноизлечимую [1].

Скорость роста опухоли зависит от конкретной локализации заболевания, иммунного ответа на заболевание. Период удвоения солидных опухолей у человека по разным оценкам изменяется от 15 до 1400 дней [22]. Для наиболее часто встречаемых опухолей молочной железы у женщин и рака легкого у мужчин период удвоения по различным оценкам изменяется от 30 до 200 дней [2, 23]. За «базовые» значения параметров принимались:  $\mu = 0.004$ ,  $k_1 = 0.003$ ,  $k_2 = 0.05$ . При этих значениях параметров четвертая стадия «заболевания» в модели (1) достигается за 5-6 лет. Выбор случайным образом параметров осуществлялся случайным отклонением от «базовых» значений не более чем в 2 раза.

Дозировка препаратов по протоколам лечения обычно одинаковая для всех больных. Поэтому принималось, что  $Drug_0 = 0.01$  для всех «больных». При этом значении через 365 дней «лечения» у «базового» больного останется менее 0.05 делящихся клеток (по модели (5)). В численном эксперименте для случая 100 000 «больных» четвертая стадия достигается у 30% «больных» через 3 года, у 25% через 4 года, 15% через 5 лет, у 5% более чем через 5 лет. Среднее время достижения четвертой стадии составляет 4 года. Распределение «больных» по времени достижения четвертой стадии «заболевания» после прохождения годового цикла «лечения» (рассматривается как рецидив или прекращение ремиссии) приведено на Рисунке 1. В клинической практике общая выживаемость больных после окончания лечения может изменяться от нескольких месяцев до нескольких лет при среднем значении 2-3 года [24, 25], а ремиссия длится от ½ года до 3-х лет. В модели среднее время до наступления рецидива составляет 2 года при минимальной длительности ремиссии – 1.5 года. То есть эти количественные результаты согласуются с данными клинической практики.

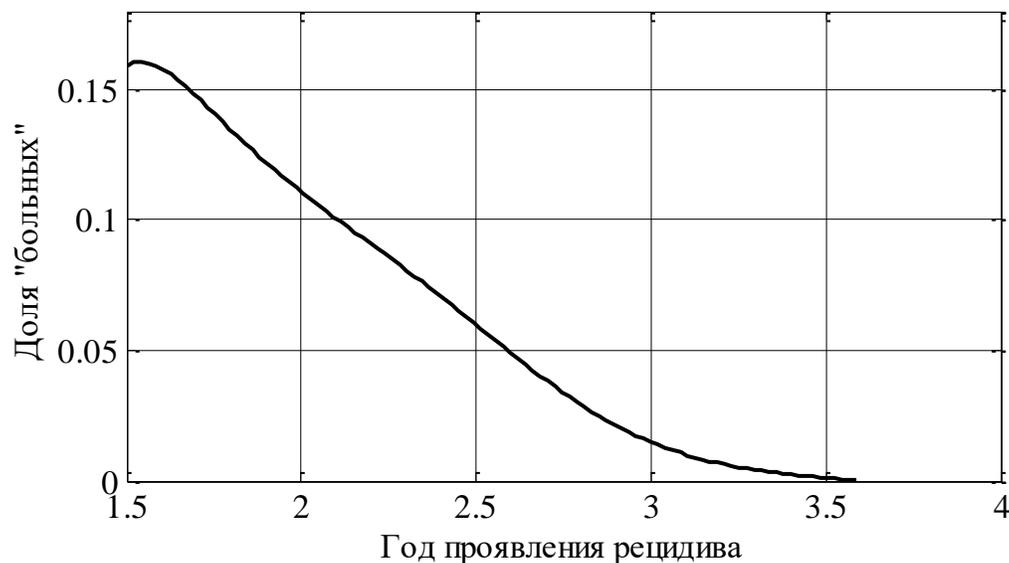


Рисунок 1 - Распределение числа «больных» по времени наступления рецидива  
 Figure 1 - Distribution of the number of patients by the time of relapse

По данным Популяционного ракового регистра [1] среди лиц, которым диагноз поставлен впервые, 25% лиц имеют четвертую, наиболее опасную для жизни, стадию заболевания. Как следует из полученных результатов в рамках разработанной модели распределение «больных» по времени достижения четвертой стадии заболевания представляет собой монотонно убывающую зависимость (Рисунок 1). Без «лечения» среднее время достижения четвертой стадии составляет 4 года от начала «заболевания», а лечение позволяет продлить ремиссию в среднем на 5 лет. То есть в рамках разработанной модели от начала заболевания до возможного летального исхода может пройти около 10 лет.

### Заключение

В работе приведена модель динамики стволовых клеток при онкологии без лечения и с лечением. Проведена интерпретация результатов моделирования и проверка на адекватность.

Реальный процесс роста опухоли протекает значительно сложнее, чем предполагается в модели. Учет большего количества факторов приведет к более сложной модели. Разработанная модель учитывает только иммунный ответ «заболевания» при поддержке химиотерапией. Тем не менее, модель при выборе кинетических параметров согласно кинетике роста реальной опухоли дает оценочное время наступления соответствующей стадии заболевания, время наступления рецидива и время дожития до достижения опухолью заданного размера.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020.
2. Ashton-Key M., Campbell I. D., Rew D. A., Taylor I., Stradling R., Coddington R., Wilson G. D. The histochemical evaluation of proliferation in breast carcinomas labelled in vivo with bromodeoxyuridine. *The Breast*. 1993;2(1):42-47. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/096097769390036F> DOI: 10.1016/0960-9776(93)90036-F (accessed 20.10.2020).
3. Popov B. V. Polycomb family: stem cells, cancer stem cells, and prostate cancer. *Tsitologiya*. 2019;61(10):769–786. Available at: <https://sciencejournals.ru/view-article/?j=citolog&y=2019&v=61&n=10&a=Citolog1910005Popov> DOI: 10.1134/S0041377119100055 (accessed 20.10.2020).
4. Melzer C., J. von der Ohe, H. Lehnert, et al. Cancer stem cell niche models and contribution by mesenchymal stroma/stem cells. *Mol. Cancer*. 2017;16(1):1–15. Available at: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-017-0595-x> DOI: 10.1186/s12943-017-0595-x (accessed 20.10.2020).
5. Brown Y., Huab S., Tanwar P.S. Extracellular matrix-mediated regulation of cancer stem cells and chemoresistance. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2019;109:90-104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30743057/> DOI:10.1016/j.biocel.2019.02.002 (accessed 20.10.2020).
6. Tumanskyi V. O., Kovalenko I. S. Cancer stem cells and mesenchymal stem cells in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pathologia*. 2019;16:131-38. Available at:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948612/> DOI: 10.1007/s12253-018-0420-x (accessed 20.10.2020).
7. Alkon N. S., Ivanova A. E., Frolova E. I., Chumakov S. P Therapeutic strategies for targeting cancer stem cells. *Genes and Cells*. 2018;13(2):25-34.
  8. Schatton T., Murphy G. F., Frank N. Y., et al Identification of cells initiating human melanomas. *Nature*. 2008;451(7176):345–349. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18202660/> DOI: 10.1038/nature06489 (accessed 20.10.2020).
  9. Byrne H. M., Breward C. J. W., Lewis C. E. The role of cell-cell interactions in a two-phase model for avascular tumour growth. *Journal of Mathematical Biology*. 2001;45(2):125-131. Available at: [https://www.researchgate.net/profile/Helen-Byrne-5/publication/11204994\\_The\\_role\\_of\\_cell-cell\\_interaction\\_in\\_a\\_two-phase\\_model\\_for\\_avascular\\_tumour\\_growth/links/02bfe50f05f08c5591000000/The-role-of-cell-cell-interaction-in-a-two-phase-model-for-avascular-tumour-growth.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Helen-Byrne-5/publication/11204994_The_role_of_cell-cell_interaction_in_a_two-phase_model_for_avascular_tumour_growth/links/02bfe50f05f08c5591000000/The-role-of-cell-cell-interaction-in-a-two-phase-model-for-avascular-tumour-growth.pdf) (accessed 20.10.2020).
  10. Osojnik A., Gaffney E.A., Davies M., Yates J.W.T., Byrne H.M. Identifying and characterising the impact of excitability in a mathematical model of tumour-immune interactions. *Journal of Theoretical Biology*, 2020;501,110250. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022519320301053> DOI: 10.1016/j.jtbi.2020.110250 (accessed 20.10.2020).
  11. Sigal D., Przedborski M., Sivaloganathan D., Kohandel M. Mathematical Modelling of Cancer Stem Cell-Targeted Immunotherapy. *Mathematical Biosciences*. 2019;318,108269. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025556419305103?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.mbs.2019.108269 (accessed 20.10.2020).
  12. Alqudah M.A., Cancer treatment by stem cells and chemotherapy as a mathematical model with numerical simulations, *Alexandria Engineering Journal*, 2020;59(4):1953-1957, Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110016819301668?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.aej.2019.12.025 (accessed 20.01.2021).
  13. Solís-Pérez J.E., Gómez-Aguilar J.F., Atangana A. A fractional mathematical model of breast cancer competition model, *Chaos, Solitons & Fractals*, 2019;127:38-54. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960077919302395?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.chaos.2019.06.027 (accessed 20.11.2020).
  14. Weiss L.D., P. van den Driessche, Lowengrub J.S., Wodarz D., Komarova N.L., Effect of feedback regulation on stem cell fractions in tissues and tumors: Understanding chemoresistance in cancer, *Journal of Theoretical Biology*, 2021;509:110499, Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022519320303544?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.jtbi.2020.110499 (accessed 22.01.2021).
  15. Kolpak E. P., Frantsuzova I. S., Evmenova E. O. Mathematical model of the blocked breast duct. *Drug Invention Today*. 2019;12(7):1554-1558.
  16. Щепотин И. Б., Зотов А. С., Любота Р. В., Аникусько Н. Ф., Любота И. И. Клиническое значение стволовых клеток рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014;3:14-19. Доступно по: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/387> DOI: 10.17650/1994-4098-2014-0-3-14-19 (дата обращения: 20.10.2020).
  17. Chu E., DeVita V. T. Physicians cancer chemotherapy drug manual. Jones and Bartlett publishers. Boston, USA. 2007.

18. Голубцова Н. В., Барышникова М. А. Маркеры стволовых опухолевых клеток рака яичника. Онкогинекология. 2016;4:18-25.
19. Pang L., Shen L., Zhao Z. Mathematical Modelling and Analysis of the Tumor Treatment Regimens with Pulsed Immunotherapy and Chemotherapy. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2016;6260474:12. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/cmmm/2016/6260474/>. DOI: 10.1155/2016/6260474 (accessed 19.01.2021).
20. Александров А.Ю., Воробьева А.А., Колпак Е.П. О диагональной устойчивости некоторых классов сложных систем с запаздыванием. Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2018;14(2):72–88. Доступно по: <https://dspace.spbu.ru/handle/11701/10439>. DOI: 10.21638/11702/spbu10.2018.201 (дата обращения: 11.01.2019).
21. Гончарова А.Б. Постановка предварительного медицинского диагноза на основе теории нечетких множеств с использованием меры Сугено. Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2019;15(4):529–543. Доступно по: <https://dspace.spbu.ru/handle/11701/17162>. DOI: 10.21638/11702/spbu10.2019.409 (дата обращения: 21.01.2020).
22. Mehrara E., Forssell-Aronsson E., Ahlman H., Bernhardt P. Specific Growth Rate versus Doubling Time for Quantitative Characterization of Tumor Growth Rate. Cancer Res. 2007;67(8):3970-3975. Available at: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/67/8/3970>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3822 (accessed 15.01.2019).
23. Довгалюк А.З. Рак легкого: пособие для врачей. СПб.: СпецЛит, 2008:207.
24. Покатаев И.А., Кормош Н.Г., Михина З.П., Лактионов К.П., Курганова И.Н., Тюляндина А.С., Тюляндин С.А. Современная концепция лечения рецидивов рака яичников. опыт хирургии, лекарственного лечения, лучевой терапии. Вестник московского онкологического общества. 2014;1:3-8.
25. Маслюкова Е.А., Заброда С.И., Корытова Л.И., Пожариский К.М., Раскин Г.А., Корытов О.В. Стволовые опухолевые клетки – новые горизонты в прогнозе течения рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015;3:10-14. Доступно по: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/442> DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-10-14 (дата обращения: 20.10.2020).

## REFERENCES

1. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. М.: MNIOI them. P. A. Herzen branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIRC" of the Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ)
2. Ashton-Key M., Campbell I. D., Rew D. A., Taylor I., Stradling R., Coddington R., Wilson G. D. The histochemical evaluation of proliferation in breast carcinomas labelled in vivo with bromodeoxyuridine. The Breast. 1993;2(1):42-47. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/096097769390036F> DOI: 10.1016/0960-9776(93)90036-F (accessed 20.10.2020).
3. Popov B. V. Polycomb family: stem cells, cancer stem cells, and prostate cancer. Tsitologiya. 2019;61(10):769–786. Available at: <https://sciencejournals.ru/view-article/?j=citolog&y=2019&v=61&n=10&a=Citolog1910005Popov> DOI: 10.1134/S0041377119100055 (accessed 20.10.2020).

4. Melzer C., J. von der Ohe, H. Lehnert, et al. Cancer stem cell niche models and contribution by mesenchymal stroma/stem cells. *Mol. Cancer*. 2017;16(1):1–15. Available at: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-017-0595-x> DOI: 10.1186/s12943-017-0595-x (accessed 20.10.2020).
5. Brown Y., Huab S., Tanwar P.S. Extracellular matrix-mediated regulation of cancer stem cells and chemoresistance. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2019;109:90-104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30743057/> DOI:10.1016/j.biocel.2019.02.002 (accessed 20.10.2020).
6. Tumanskyi V. O., Kovalenko I. S. Cancer stem cells and mesenchymal stem cells in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pathologia*. 2019;16:131-38. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948612/> DOI: 10.1007/s12253-018-0420-x (accessed 20.10.2020).
7. Alkon N. S., Ivanova A. E., Frolova E. I., Chumakov S. P Therapeutic strategies for targeting cancer stem cells. *Genes and Cells*. 2018;13(2):25-34.
8. Schatton T., Murphy G. F., Frank N. Y., et al Identification of cells initiating human melanomas. *Nature*. 2008;451(7176):345–349. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18202660/> DOI: 10.1038/nature06489 (accessed 20.10.2020).
9. Byrne H. M., Breward C. J. W., Lewis C. E. The role of cell-cell interactions in a two-phase model for avascular tumour growth. *Journal of Mathematical Biology*. 2001;45(2):125-131. Available at: [https://www.researchgate.net/profile/Helen-Byrne-5/publication/11204994\\_The\\_role\\_of\\_cell-cell\\_interaction\\_in\\_a\\_two-phase\\_model\\_for\\_avascular\\_tumour\\_growth/links/02bfe50f05f08c5591000000/The-role-of-cell-cell-interaction-in-a-two-phase-model-for-avascular-tumour-growth.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Helen-Byrne-5/publication/11204994_The_role_of_cell-cell_interaction_in_a_two-phase_model_for_avascular_tumour_growth/links/02bfe50f05f08c5591000000/The-role-of-cell-cell-interaction-in-a-two-phase-model-for-avascular-tumour-growth.pdf) (accessed 20.10.2020).
10. Osojnik A., Gaffney E.A., Davies M., Yates J.W.T., Byrne H.M. Identifying and characterising the impact of excitability in a mathematical model of tumour-immune interactions. *Journal of Theoretical Biology*, 2020;501,110250. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022519320301053> DOI: 10.1016/j.jtbi.2020.110250 (accessed 20.10.2020).
11. Sigal D., Przedborski M., Sivaloganathan D., Kohandel M. Mathematical Modelling of Cancer Stem Cell-Targeted Immunotherapy. *Mathematical Biosciences*. 2019;318,108269. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025556419305103?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.mbs.2019.108269 (accessed 20.10.2020).
12. Alqudah M.A., Cancer treatment by stem cells and chemotherapy as a mathematical model with numerical simulations. *Alexandria Engineering Journal*, 2020;59(4):1953-1957, Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110016819301668?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.aej.2019.12.025 (accessed 20.01.2021).
13. Solís-Pérez J.E., Gómez-Aguilar J.F., Atangana A. A fractional mathematical model of breast cancer competition model, *Chaos, Solitons & Fractals*, 2019;127:38-54. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960077919302395?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.chaos.2019.06.027 (accessed 20.11.2020).
14. Weiss L.D., P. van den Driessche, Lowengrub J.S., Wodarz D., Komarova N.L. Effect of feedback regulation on stem cell fractions in tissues and tumors: Understanding chemoresistance in cancer. *Journal of Theoretical Biology*, 2021;509:110499, Available at:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022519320303544?via%3Dihub>.  
DOI:10.1016/j.jtbi.2020.110499 (accessed 22.01.2021).
15. Kolpak E. P., Frantsuzova I. S., Evmenova E. O. Mathematical model of the blocked breast duct. *Drug Invention Today*. 2019;12(7):1554-1558.
  16. Shchepotin I.B., Zotov A.S., Lyubota R.V., Anikusko N.F., Lyubota I.I. Clinical significance of breast cancer stem cells (literature review). *Tumors of the female reproductive system*. 2014;3:14-19. Available at: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/387> DOI: 10.17650/1994-4098-2014-0-3-14-19 (accessed 20.10.2020). (In Russ)
  17. Chu E., DeVita V. T. *Physicians cancer chemotherapy drug manual*. Jones and Bartlett publishers. Boston, USA. 2007.
  18. Golubtsova N.V., Baryshnikova M.A. Markers of tumor stem cells in ovarian cancer. *Oncogynecology*. 2016;4:18-25. (In Russ)
  19. Pang L., Shen L., Zhao Z. Mathematical Modelling and Analysis of the Tumor Treatment Regimens with Pulsed Immunotherapy and Chemotherapy. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2016;6260474:12. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/cmmm/2016/6260474/>. DOI: 10.1155/2016/6260474 (accessed 19.01.2021).
  20. Aleksandrov A.Yu., Vorob'eva A.A., Kolpak E.P. On the diagonal stability of some classes of complex systems. *Vestnik of Saint Petersburg University. Applied Mathematics. Computer Science. Control Processes*, 2018;14(2):72–88. Available at: <https://dspace.spbu.ru/handle/11701/10439>. (In Russ) DOI: 10.21638/11702/spbu10.2018.201 (accessed: 11.01.2019).
  21. Goncharova A.B. Preliminary medical diagnostics based on the fuzzy sets theory using the Sugeno measure. *Vestnik of Saint Petersburg University. Applied Mathematics. Computer Science. Control Processes*, 2019;15(4):529–543. Available at: <https://dspace.spbu.ru/handle/11701/17162>. (In Russ) DOI: 10.21638/11702/spbu10.2019.409 (accessed: 21.01.2020).
  22. Mehrara E., Forssell-Aronsson E., Ahlman H., Bernhardt P. Specific Growth Rate versus Doubling Time for Quantitative Characterization of Tumor Growth Rate. *Cancer Res*. 2007;67(8):3970-3975. Available at: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/67/8/3970>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3822 (accessed 15.01.2019).
  23. Dovgalyuk A.Z. *Lung cancer: a guide for doctors*. SPb.: SpetsLit, 2008:207. (In Russ)
  24. Pokataev I.A., Kormosh N.G., Mikhina Z.P., Laktionov K.P., Kurganova I.N., Tyulyandina A.S., Tyulyandin S.A. Modern concept of treatment of recurrent ovarian cancer. experience in surgery, drug treatment, radiation therapy. *Bulletin of the Moscow Cancer Society*. 2014;1:3-8. (In Russ)
  25. Maslyukova E.A., Zabroda S.I., Korytova L.I., Pozharisskiy K.M., Raskin G.A., Korytov O.V. Stem tumor cells - new horizons in the prognosis of breast cancer. *Tumors of the female reproductive system*. 2015;3:10-14. Available at: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/442> DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-10-14 (accessed: 20.10.2020) (In Russ)

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Гончарова Анастасия Борисовна**, к.ф.-м.н., старший преподаватель, каф. Кафедра теории систем управления электрофизической аппаратурой, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация.  
*e-mail:* [a.goncharova@spbu.ru](mailto:a.goncharova@spbu.ru)  
ORCID: [0000-0002-7980-1657](https://orcid.org/0000-0002-7980-1657)

**Anastasia B. Goncharova**, PhD in Physics and Mathematics, Senior Teacher, Department of Control Systems Theory for Electrophysical Facilities, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation.

**Колпак Евгений Петрович**, д.ф.-м.н., профессор, Кафедра вычислительных методов механики деформируемого тела, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация.  
*e-mail:* [e.kolpak@spbu.ru](mailto:e.kolpak@spbu.ru)  
ORCID: [0000-0001-6956-4814](https://orcid.org/0000-0001-6956-4814)

**Eugeny P. Kolpak**, Dr. Sci. in Physics and Mathematics, Professor, Department of Computational Methods in Continuum Mechanics, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation.

**Бучина Дарья Андреевна**, магистрант по образовательной программе ВМ.5691.2020 Прикладная математика и информатика в задачах медицинской диагностики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация.  
*e-mail:* [st086271@student.spbu.ru](mailto:st086271@student.spbu.ru)

**Buchina Daria**, magistrant on educational program Applied Mathematics and Computer Science in Problems of Medical Diagnosis, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation.