

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ СИСТЕМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА НА ОСНОВЕ ДЕРЕВА РЕШЕНИЙ

Аннотация. Предложен анализ системы противоопухолевого иммунитета на основе мультивариативного метода. При этом на выходе получаем дерево решений для прогнозирования формы патологического процесса. Метод реализован в пакете Java-классов.

Ключевые слова: качественный анализ, противоопухолевый иммунитет, дифференциальные уравнения с запаздыванием, дерево решений.

ВВЕДЕНИЕ

Качественная теория как часть общей теории дифференциальных уравнений возникла в конце XIX века для решения проблем механики и астрономии [1].

Применение качественной теории дифференциальных уравнений к динамическим системам двух- и трехмерных векторных полей для определения топологии и структурной устойчивости крайне важно. Впервые эти вопросы нашли отражение в работах Пуанкаре, а затем — в работах Биркгофа, Ляпунова, Андронова, Арнольда и др.

Использование дифференциальных уравнений для математического моделирования вовсе не означает получение аналитической формулы для их решений (или аппроксимаций). Тем более, что в большинстве случаев таких формул нет. Очень часто формула для явного или приближенного аналитического решения настолько сложна, что не раскрывает природу решения до тех пор, пока не будет построен график [1, 2]. Поэтому в системных медицинских исследованиях преимущественно генерируют графики решений (по крайней мере, их общую форму), при этом аналитические решения отсутствуют [2, 3–6].

Для получения численных решений основных начальных задач для систем обыкновенных дифференциальных уравнений существует широкий класс пакетов программного обеспечения. Этот класс значительно сужается, когда речь идет о функционально-дифференциальных уравнениях.

Возникает естественный вопрос: если компьютерные программы легко генерируют количественно точные решения дифференциальных уравнений, то зачем применять качественную теорию дифференциальных уравнений. Ответ заключается в том, что большинство моделей в системных медицинских исследованиях (и не только) содержит ряд параметров, каждый из которых может принимать целый диапазон значений. Для каждого определенного диапазона значений параметров системы обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) будет бесконечно много решений, большинство из которых являются лишними. Начальные условия или другие ограничения отбирают одно (или несколько) из этих решений как релевантное. Итак, для того чтобы охарактеризовать поведение модели на основе ОДУ численно, нужно указать определенную последовательность наборов параметров и начальных условий (значений) и сгенерировать численные решения: по одному для каждого набора параметров и начальных значений. Непосредственное «слепое» численное исследование зависимости решений от параметров в случае только двух–трех параметров может привести к неприемлемому увеличению количества вычислений или данных для восприятия и анализа.

Цель данной публикации — разработка мультивариативного метода качественного анализа системы функционально-дифференциальных уравнений, который сводится к дереву решений и учитывает как скоростные константы, так и начальные условия, и реализация его для модели противоопухолевого иммунитета.

МУЛЬТИВАРИАТИВНЫЙ МЕТОД КАЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА МОДЕЛИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА

Задача метода — установить механизмы многопараметрических воздействий в модели противоопухолевого иммунитета.

Общие идеи метода разработаны в [7] для случая ОДУ. В настоящей публикации метод получил развитие для функционально-дифференциальных уравнений (ФДУ). При этом используется подход Монте-Карло, который состоит в случайной генерации параметров и построении на их основе модели ФДУ [8]. Затем применяют алгоритм индукции дерева решений. Заметим, что метод работы [7] использовался только для исследования влияния начальных условий на траекторию системы ФДУ. В данной работе метод получил дальнейшее развитие и стал применяться для скоростных параметров и системы функционально-дифференциальных уравнений.

Итак, предполагается существование модели на основе ФДУ при начальных значениях и скоростных константах в заданных интервалах:

$$\frac{dL(t)}{dt} = \alpha_L L(t) \ln \frac{\theta_L}{L(t)} - \gamma_L F(t)L(t), \quad (1)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \xi(m)\alpha_L L(t - \tau)F(t - \tau) - \mu_C (C - C_0), \quad (2)$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = \rho C - (\mu_f + \eta\gamma_L L(t))F(t), \quad (3)$$

$$\frac{dm(t)}{dt} = \sigma L(t) - \mu_m m(t) \quad (4)$$

с начальными условиями при $t \in [-\tau, 0]$:

$$V(t) = V_0, \quad F(t) = F_0, \quad C(t) = C_0, \quad m(t) = 0.$$

Здесь имеем следующие фазовые координаты: $L(t)$ — концентрация опухолевых клеток; $C(t)$ — концентрация плазматических клеток, вырабатывающих специфические антитела, концентрацию которых обозначим $F(t)$; $m(t)$ — степень поврежденности органа-мишени; параметры модели: α_L — коэффициент размножения опухолевых клеток; θ_L — жизненная емкость популяции опухолевых клеток; γ_L — коэффициент, определяющий вероятность нейтрализации (разрушения) опухолевой клетки антителом; α — коэффициент, обуславливающий вероятность встречи антиген-антитело; μ_C — коэффициент, обратный времени жизни плазматических клеток; ρ — скорость производства антител одной плазматической клеткой; μ_f — коэффициент, обратно пропорциональный к времени распада антител; η — число антител, необходимое для нейтрализации одного антигена; σ — коэффициент, определяющий скорость гибели клеток за счет повреждающего действия антигена; μ_m — коэффициент, учитывающий скорость восстановления поврежденного органа; τ — фаза запаздывания (время, за которое осуществляется формирование каскада плазматических клеток); $\xi(m)$ — непрерывная невозрастающая функция ($0 \leq \xi(m) \leq 1$), характеризующая нарушение нормального функционирования иммунной системы в связи со значительным повреждением органа-мишени.

Накладываются следующие ограничения на параметры:

$$p \in P = \{(\alpha_L, \theta_L, \gamma_L, \alpha, \mu_C, \rho, \mu_f, \eta, \sigma, \mu_m) : \alpha_L^{\min} \leq \alpha_L \leq \alpha_L^{\max}, \\ \theta_L^{\min} \leq \theta_L \leq \theta_L^{\max}, \gamma_L^{\min} \leq \gamma_L \leq \gamma_L^{\max}, \alpha^{\min} \leq \alpha \leq \alpha^{\max}, \mu_C^{\min} \leq \mu_C \leq \mu_C^{\max}, \\ \rho^{\min} \leq \rho \leq \rho^{\max}, \mu_f^{\min} \leq \mu_f \leq \mu_f^{\max}, \eta^{\min} \leq \eta \leq \eta^{\max}, \sigma^{\min} \leq \sigma \leq \sigma^{\max}, \\ \mu_m^{\min} \leq \mu_m \leq \mu_m^{\max}\} \subset R^{10},$$

и на начальные условия:

$$(L_0, F_0, C_0, m_0) \in X_0 = \{(L_0, F_0, C_0, m_0) : L_0^{\min} \leq L_0 \leq L_0^{\max}, F_0^{\min} \leq F_0 \leq F_0^{\max}, \\ C_0^{\min} \leq C_0 \leq C_0^{\max}, m_0^{\min} \leq m_0 \leq m_0^{\max}\} \subset R^4.$$

Далее, случайным образом будем генерировать начальные значения и значения скоростных параметров, которые принадлежали бы практически обоснованной области. Для каждого набора таких параметров осуществляется интегрирование системы (1)–(4) с получением соответствующих траекторий. Для нахождения определенных шаблонов для принятия решений к полученным результатам применяется алгоритм индукции дерева решений.

Шаг 1. Определение классов траекторий системы. Отметим, что в практических приложениях преимущественно имеют место более сложные формы поведения. Поэтому определение качественных форм процесса целесообразно передать в компетенцию экспертов. В данном случае используются классы, связанные с формами патологического процесса: субклиническая, острая, хроническая, летальная. Для обозначения класса траектории вводится атрибут класса C , который принимает одно из четырех дискретных значений: $C \in \{1, 4\}$. На рис. 1, a – z приведены типичные представления для четырех классов траекторий — форм патологического процесса (a — субклиническая; b — острая; v — хроническая; c — летальная).

Определяющим фактором является поведение траекторий (рост–падение или периодичность, постоянство решений) для популяций опухолевых клеток и степени поврежденности органа-мишени.

Шаг 2. Генерация матрицы случайных начальных значений и скоростных параметров. Для исследования всего пространства начальных значений и скоростных параметров по генерации классов траекторий, определенных на шаге 1, генерируется матрица случайных начальных значений и скоростных параметров на основе вероятностных распределений в определенных интервалах. В данной работе предполагается, что начальные значения и скоростные параметры распределены равномерно на интервалах. Каждый столбец соответствует множеству значений одного параметра: или начальное значение, или скоростной параметр. Каждая строка представляет собой набор начальных значений и скоростных параметров для одного запуска модели на основе ФДУ:

$$M = \begin{pmatrix} V_0^1 & F_0^1 & C_0^1 & m_0^1 & \alpha_L^1 & \theta_L^1 & \gamma_L^1 & \alpha^1 & \mu_C^1 & \rho^1 & \mu_f^1 & \eta^1 & \sigma^1 & \mu_m^1 \\ V_0^2 & F_0^2 & C_0^2 & m_0^2 & \alpha_L^2 & \theta_L^2 & \gamma_L^2 & \alpha^2 & \mu_C^2 & \rho^2 & \mu_f^2 & \eta^2 & \sigma^2 & \mu_m^2 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ V_0^N & F_0^N & C_0^N & m_0^N & \alpha_L^N & \theta_L^N & \gamma_L^N & \alpha^N & \mu_C^N & \rho^N & \mu_f^N & \eta^N & \sigma^N & \mu_m^N \end{pmatrix} \in R^{N \times 14}.$$

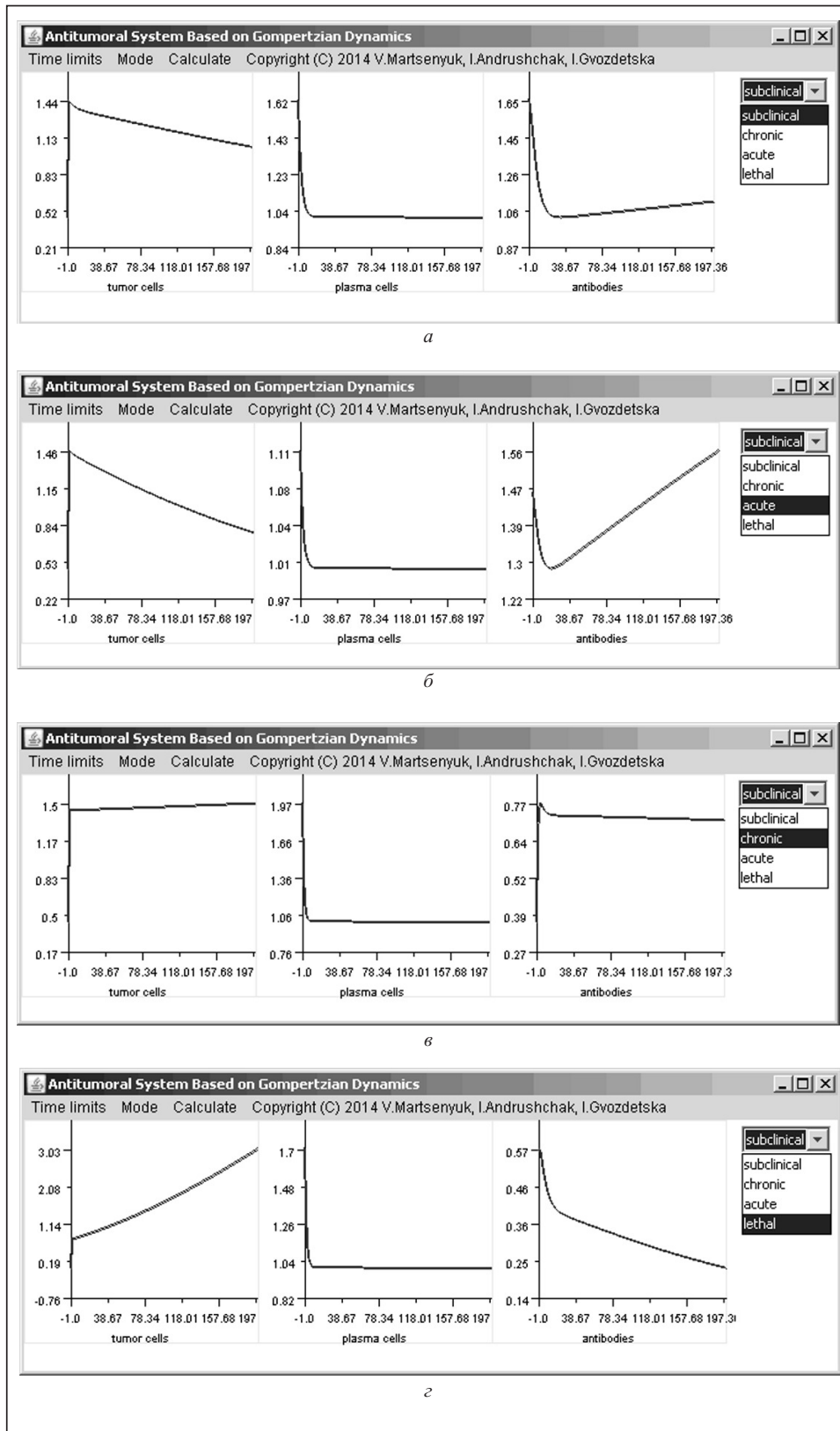


Рис. 1

Шаг 3. Запуск модели и классификация набора входных данных. Каждый набор начальных значений и скоростных параметров, сгенерированных на шаге 2, используется в качестве входа для модели противоопухолевого иммунитета. Численное интегрирование уравнений осуществляется с помощью метода Адамса [9]. Выходные траектории классифицируются на основе критериев, предложенных на шаге 1. Наборам начальных значений и скоростных параметров приписываются соответствующие атрибуты классов исходя из результатов классификации.

Шаг 4. Построение матрицы зависимостей между исходными значениями и скоростными параметрами. Метод предполагает, что для формы траекторий системы соотношения между начальными значениями и скоростными намного важнее по сравнению с их абсолютными значениями. Поэтому строится матрица, включающая информацию (в категорированном кодированном виде) о соотношении между начальными значениями и скоростными параметрами, сгенерированными на шаге 2:

$$D = (A B E) \in R^{k \times 16},$$

где:

$$A = \begin{pmatrix} L_0 \otimes F_0 & L_0 \otimes C_0 & m_0 \otimes F_0 & F_0 \otimes C_0 & m_0 \otimes 0.3 \\ x(L_0^1, F_0^1) & x(L_0^1, C_0^1) & x(m_0^1, F_0^1) & x(F_0^1, C_0^1) & x(m_0^1, 0.3) \\ x(L_0^2, F_0^2) & x(L_0^2, C_0^2) & x(m_0^2, F_0^2) & x(F_0^2, C_0^2) & x(m_0^2, 0.3) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ x(L_0^k, F_0^k) & x(L_0^k, C_0^k) & x(m_0^k, F_0^k) & x(F_0^k, C_0^k) & x(m_0^k, 0.3) \end{pmatrix} \in R^{k \times 5},$$

$$B = \begin{pmatrix} 0.3 \otimes m_0 \otimes 0.6 & 0.6 \otimes m_0 \otimes 1 & \alpha_L \otimes \gamma_L & \alpha \otimes \mu_C \\ \frac{1}{2} x(0.3, m_0^1) x(m_0^1, 0.6) & \frac{1}{2} x(0.6, m_0^1) x(m_0^1, 1) & p(\alpha_L^1, \gamma_L^1) & p(\alpha^1, \mu_C^1) \\ \frac{1}{2} x(0.3, m_0^2) x(m_0^2, 0.6) & \frac{1}{2} x(0.6, m_0^2) x(m_0^2, 1) & p(\alpha_L^2, \gamma_L^2) & p(\alpha^2, \mu_C^2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{1}{2} x(0.3, m_0^k) x(m_0^k, 0.6) & \frac{1}{2} x(0.6, m_0^k) x(m_0^k, 1) & p(\alpha_L^k, \gamma_L^k) & p(\alpha^k, \mu_C^k) \end{pmatrix} \in R^{k \times 4},$$

$$E = \begin{pmatrix} \rho \otimes \mu_f & \rho \otimes \eta & \mu_f \otimes \eta & \mu_m \otimes \sigma & \alpha \otimes \gamma_L & \rho \otimes \mu_C & C \\ p(\rho^1, \mu_f^1) & p(\rho^1, \eta^1) & p(\mu_f^1, \eta^1) & p(\mu_m^1, \sigma^1) & p(\alpha^1, \gamma_L^1) & p(\rho^1, \mu_C^1) & C_1 \\ p(\rho^2, \mu_f^2) & p(\rho^2, \eta^2) & p(\mu_f^2, \eta^2) & p(\mu_m^2, \sigma^2) & p(\alpha^2, \gamma_L^2) & p(\rho^2, \mu_C^2) & C_2 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ p(\rho^k, \mu_f^k) & p(\rho^k, \eta^k) & p(\mu_f^k, \eta^k) & p(\mu_m^k, \sigma^k) & p(\alpha^k, \gamma_L^k) & p(\rho^k, \mu_C^k) & C_k \end{pmatrix} \in R^{k \times 7}.$$

Здесь

$$x(u, v) = p(u, v) = \begin{cases} 0, & \text{если } u < v, \\ 1, & \text{если } u = v, \\ 2, & \text{если } u > v, \end{cases}$$

$C_l \in \overline{1, 4}$ — значения атрибута класса, связанные с соответствующими формами траекторий.

Итак, на данном этапе численные значения начальных значений и скоростных параметров трансформируются в категориальные значения атрибутов наборов обучающих данных. Поскольку вероятность равенства случайных чисел равна нулю, то матрица D выглядит своего рода «бинаризацией» соотношений между начальными значениями и скоростными параметрами, т.е. матрица включает только значения 0 и 2.

Шаг 5. Применение алгоритма индукции дерева решений к соотношениям между начальными значениями и скоростными параметрами. Матрица бинарных соотношений D , построенная на шаге 4, является набором обучающих данных для алгоритма индукции дерева решений. Построенное дерево решений содержит проверку соотношений между начальными значениями и скоростными параметрами в своих узлах. В качестве листьев дерева выступают классы траекторий модели $C \in 1, 4$.

ПРОГРАММНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ МУЛЬТИВАРИАТИВНОГО МЕТОДА

Для реализации метода разработан пакет Java-классов decision_tree.Fde, в состав которого входят такие классы:

Attribute представляет атрибуты, соответствующие взаимосвязям между начальными значениями и скоростными параметрами;

AttributeListPeer обслуживает запросы менеджера данных к атрибутам взаимосвязей;

Attribute_for_list содержит всю информацию об атрибутах взаимосвязей, причем в виде хэш-таблиц, используется при определении условий разделения;

DataManager получает информацию из базы данных посредством соответствующих классов-слуг;

DecisionTree реализует метод индукции дерева решений на основе таблицы взаимосвязей между начальными значениями и скоростными константами (рис. 2);

InitialValuesPeer генерирует случайные начальные значения;

MultiVariateMethod реализует мультивариативный метод, представленный в настоящей работе — главный класс пакета;

RateConstantsPeer генерирует случайные скоростные константы в соответствии с информацией в таблице rate_constants;

TuplesPeer формирует и обрабатывает учебные наборы, используемые в классификационном алгоритме.

В классе MultiVariateMethod (рис. 3) осуществляется генерация случайных значений параметров (шаг 2):

$M_x0 = dm.getRandomInitialValues ();$

$M_rateConstants = dm.getRandomRateConstants ();$

Далее запускается апплет интегрирования системы ФДУ. При этом эксперт

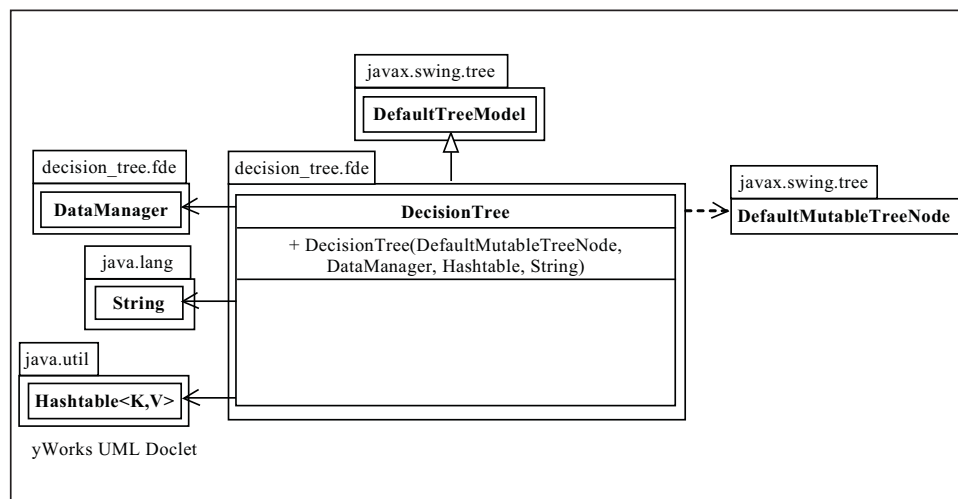


Рис. 2

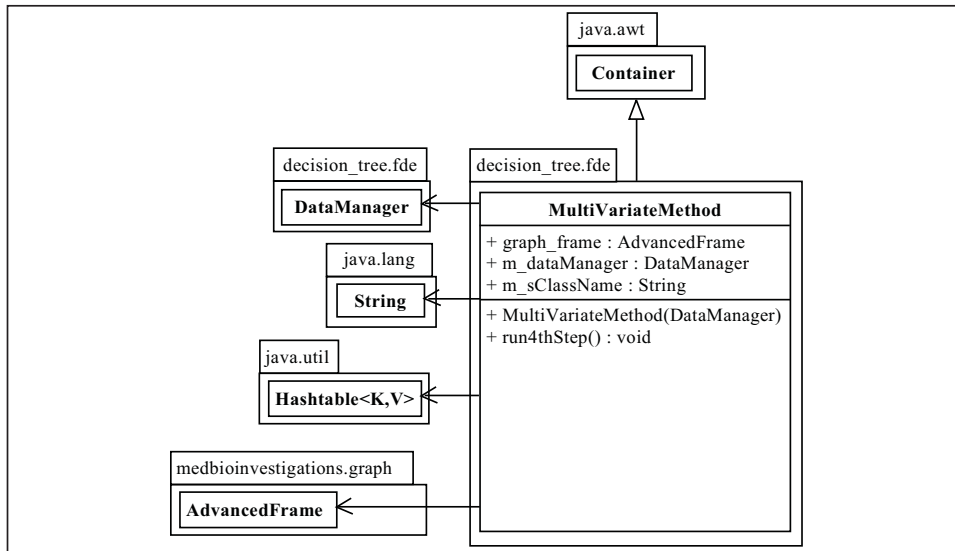


Рис. 3

выбирает форму полученной траектории (шаг 3). После этого запускается шаг генерации матрицы взаимосвязей параметров (шаг 4). Заметим, что последовательность шагов 2–4 может выполняться неограниченное количество раз. В любой момент пользователь может запустить алгоритм индукции дерева решений (шаг 5):

`dtDecision_tree_FDE = new decision_tree.fde.DecisionTree (dmtnRoot, dataManager_FDE, htAttribute_list, "Information gain")`.

База данных `fde`, используемая в пакете, реализована в СУБД MySQL. Она включает такие таблицы (рис. 4):

`attribute` — описание атрибутов для построения дерева решений, т.е. взаимосвязей между начальными значениями и скоростными константами;

`categorized_data` — учебные наборы, используемые в классификационном алгоритме (в данном случае индукции дерева решений) и представляют собой матрицу D на шаге 4;

`init_values_values` — матрица сгенерированных случайным образом начальных значений:

$$\begin{pmatrix} V_0^1 & F_0^1 & C_0^1 & m_0^1 \\ V_0^2 & F_0^2 & C_0^2 & m_0^2 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ V_0^N & F_0^N & C_0^N & m_0^N \end{pmatrix} \in R^{N \times 4};$$

`initial_values` — описание начальных значений (включая минимальные и максимальные значения);

`parameter_kind` — вид параметра;

`rate_constants` — описание скоростных констант (включая минимальные и максимальные значения);

`rate_constants_values` — матрица сгенерированных случайным образом скоростных констант:

$$\begin{pmatrix} \alpha_L^1 & \theta_L^1 & \gamma_L^1 & \alpha^1 & \mu_C^1 & \rho^1 & \mu_f^1 & \eta^1 & \sigma^1 & \mu_m^1 \\ \alpha_L^2 & \theta_L^2 & \gamma_L^2 & \alpha^2 & \mu_C^2 & \rho^2 & \mu_f^2 & \eta^2 & \sigma^2 & \mu_m^2 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \alpha_L^N & \theta_L^N & \gamma_L^N & \alpha^N & \mu_C^N & \rho^N & \mu_f^N & \eta^N & \sigma^N & \mu_m^N \end{pmatrix} \in R^{N \times 10}.$$

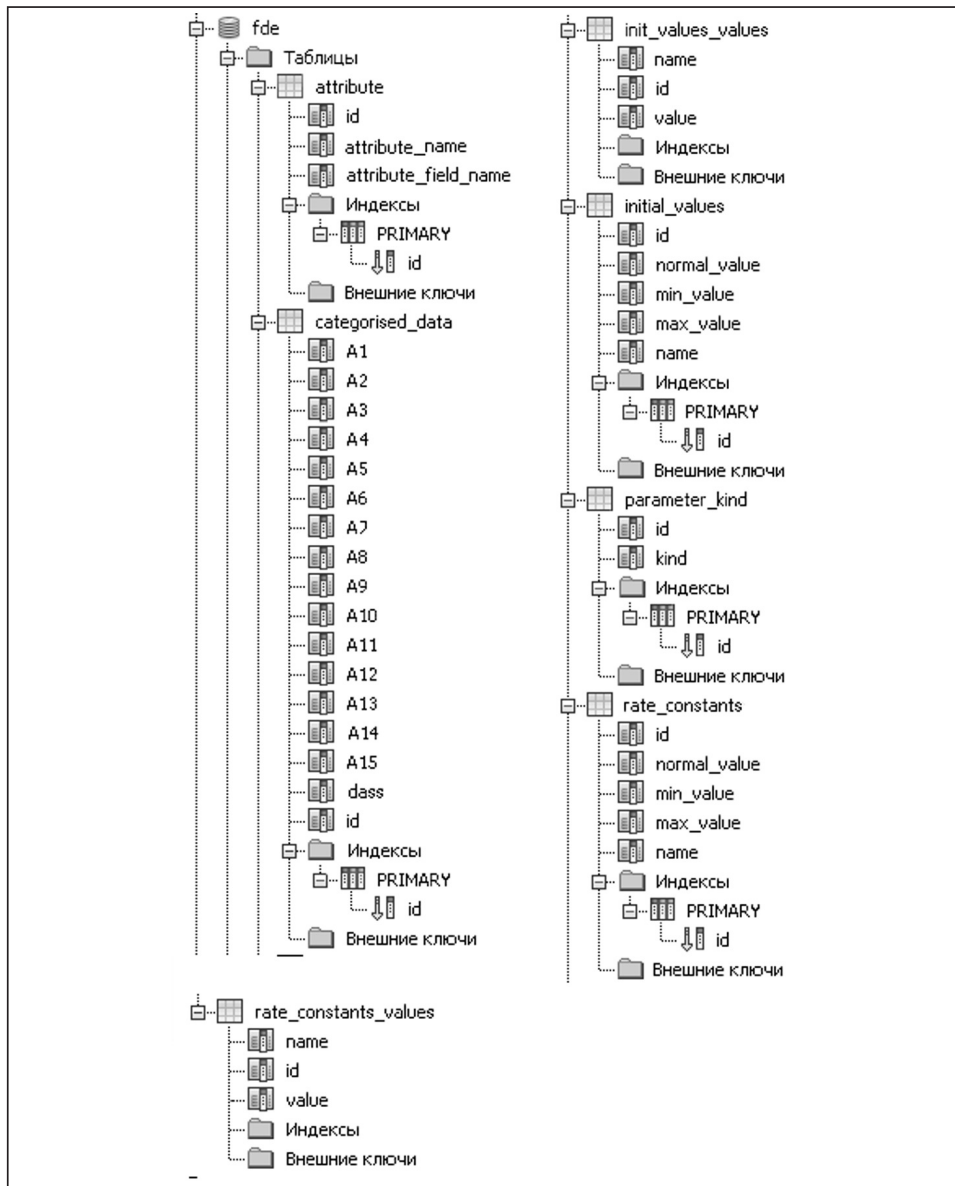


Рис. 4

ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ МОДЕЛИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА

Пакет `decision_tree.fde` может использоваться для широкого класса систем функционально-дифференциальных уравнений. Для этого модель на основе функционально-дифференциальных уравнений должна быть реализована в виде соответствующего пакета Java-классов. Примером такого пакета в случае модели противоопухолевого иммунитета является пакет `medbioinvestigations.Gompertzian`.

Данный пакет разработан в [10]. Для интеграции с пакетом `decision_tree.fde` в классе `TumorImmunitySystemGraph`, осуществляющего графическую визуализацию модели, был добавлен новый конструктор, использующий ссылки по значению на инстанцию класса `MultiVariateMethod`. В этом конструкторе дополнительно создается объект класса `JComboBox`, что позволяет выбирать форму траектории и запускать выполнения шага 4 метода:

```
String [] classStrings = {"subclinical", "chronic", "acute", "lethal"};
JComboBox m_jcbClassName = new JComboBox (classStrings);
```



```

M_jcbClassName.addActionListener (new ActionListener () {
public void actionPerformed (ActionEvent e) {
JComboBox jcbClass = (JComboBox) e.getSource ();
m_sClassName = (String) jcbClass.getSelectedItem ();
mvm.m_sClassName = m_sClassName;
((AdvancedFrame) getParent ().). Dispose ();
mvm.run4thStep ();
}
}).

```

Также следует внести соответствующие изменения в таблицы базы данных *fde* в таком порядке:

- описать все начальные значения и скоростные константы в таблицах *initial_values* и *rate_constants* соответственно;
- описать зависимости между исходными значениями и скоростными константами в таблице *attribute*;
- в таблице *categorised_data* создать поля согласно данным таблицы *attribute*.

ОЦЕНКА СЛОЖНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ АЛГОРИТМА

Как показано в [11], вычислительная сложность для индукции дерева решений для множества из n обучающих наборов, использующих p атрибутов, $T(n)$ выражается следующим рекуррентным соотношением:

$$T(n) = \begin{cases} b \equiv \text{const}, & \text{если } n = 1, \\ 2T(n/2) + pn, & \text{если } n > 1. \end{cases} \quad (5)$$

Заметим, что данное соотношение отражает оптимальное значение вычислительной сложности, которое имеет место при хорошо сбалансированном множестве обучающих наборов. В таком случае из (5) имеем

$$T(n) = pn \sum_{i=0}^{\log_2 n} 1^i = pn \log_2 n. \quad (6)$$

На основе модели (1)–(4) проведен численный эксперимент для выяснения согласованности времени построения дерева решений с оценкой (6). Вычисления проводились с помощью процессора Celeron (R) Dual-Core CPU T 3300 @ 2.00 GHz и 2 Гб RAM. Результаты представлены на рис. 5.

Из рис. 5 видно определенный разброс во времени индукции дерева решений в зависимости от величины n . Это связано, в первую очередь, с несбалансированностью множества обучающих наборов. Действительно, применение метода Монте-Карло гарантирует равномерное представление всех начальных значений и скоростных констант. В то же время оно не гарантирует равномерного представления значений атрибута класса, от чего зависит выполнение алгоритма индукции дерева решений.

Построенное дерево решений для $n = 397$ приведено на рис. 6. Отметим, что по мере добавления в базу данных новых учебных наборов дерево решений менялось, хотя при $n > 100$ определились главные соотношения между параметрами.

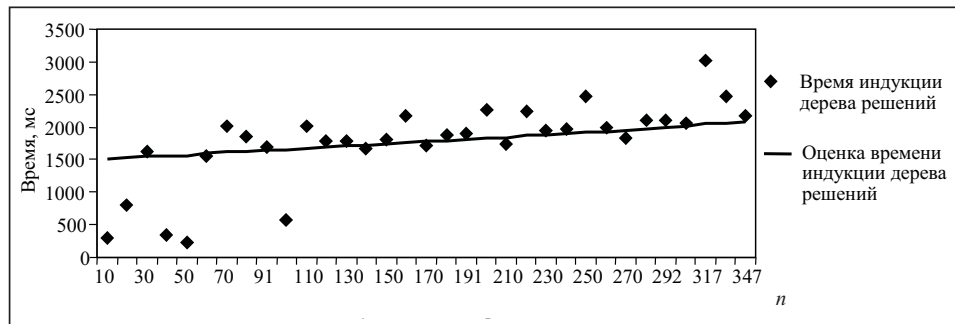


Рис. 5

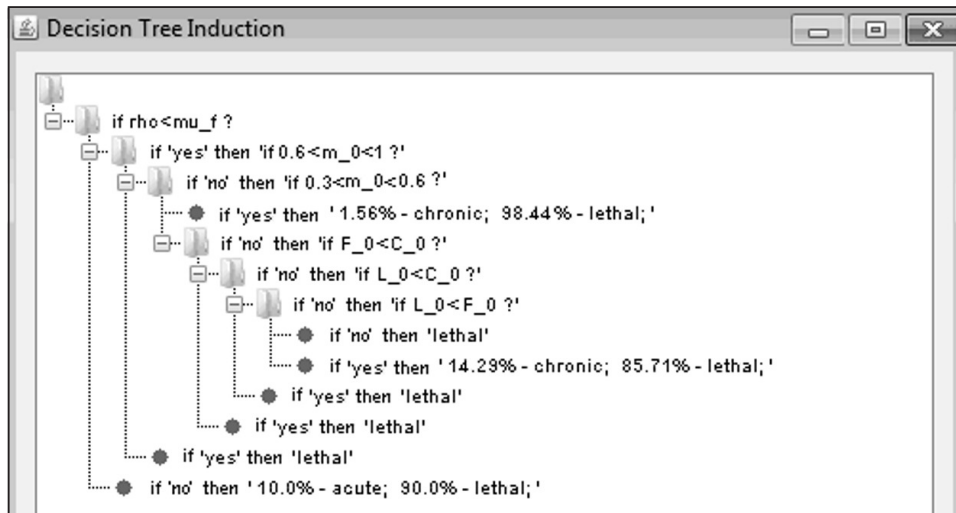


Рис. 6

Из анализа полученного дерева решений видим, что наиболее информативным является соотношение между скоростью производства антител одной плазматической клеткой и коэффициентом, обратно пропорциональным времени распада антител. Далее, для принятия решений важна начальная степень поврежденности органа-мишени m_0 . Такие рассуждения согласуются с биологическими результатами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Качественный анализ системы противоопухолевого иммунитета может быть осуществлен с помощью дерева решений, построенного в результате разработанного мультивариативного алгоритма, учитывающего соотношения между начальными условиями и скоростными константами системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alexandrov A.D., Kolmogorov A.N., Lavrent'ev M.A. Mathematics: its content and meaning. — N.Y.: Dover Publications, 1999. — 1120 p.
2. Segel L.A. Mathematical models in molecular and cellular biology. — CUP Archive, 1980. — 757 p.
3. Ахо А., Хопкрофт Дж., Ульман Дж. Построение и анализ вычислительных алгоритмов. — М.: Мир, 1979. — 536 с.
4. Nakonechnyi A.G., Martsenyuk V.P. Controllability problems for differential gompertzian dynamic equations // Cybernetics and Systems Analysis. — 2004. — 40, N 2. — P. 252–259.
5. Martsenyuk V.P. On stability of immune protection model with regard for damage of target organ: the degenerate liapunov functionals method // Cybernetics and Systems Analysis. — 2004. — 40, N 1. — P. 126–136.
6. Martsenyuk V.P. On the problem of chemotherapy scheme search based on control theory // Journal of Automation and Information Sciences. — 2003. — 35, N 4. — P. 51–60.
7. Koch Y., Wolf T., Sorger P.K., Eils R., Brars B. Decision-tree based model analysis for efficient identification of parameter relations leading to different signaling states // PLoS ONE. — 2013. — 8, N 12. — doi:10.1371/journal.pone.0082593.
8. Kühn C., Wierling Ch., Kühn A., Klipp E., Panopoulou G., Lehrach H., Poustka A.J. Monte Carlo analysis of ODE model of the sea urchin endomesoderm network // BMC Systems Biology. — 2009. — 3:83. — doi:10.1186/1752-0509-3-83.
9. Хайрер Э., Нерсетт С., Ваннер Г. Решение обыкновенных дифференциальных уравнений. Нежесткие задачи. — М.: Мир, 1990. — 512 с.
10. Гвоздецька І.С. Математичні моделі пухлинного росту на основі динаміки Гомперца: Автореф. дис. ... канд. техн. наук. — Тернопіль. — 2012. — 20 с.
11. Latkowski R. High computational complexity of the decision tree induction with many missing attribute values / L. Czaja (Ed.) // Proceedings of Concurrency, Specification and Programming. CS&P'2003, Czarna, September 25–27, Zakład Graficzny UW. — 2003. — 2. — P. 318–325.

Поступила 04.09.2014