

УДК:616-006-08-036.8:519.22/.25

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОЦЕССОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ЗАВИСИМОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В.Г. Книгавко, А.С. Чубукин, Т.Р. Кочарова, М.А. Бондаренко

Харьковский национальный медицинский университет, 61022, Харьков, пр.Ленина, 4,

E-mail: bondaren-koma@yandex.ru

Поступила в редакцию 29 апреля 2013 года

Принята 31 мая 2013 года

Целью исследования данной работы является изучение зависимости эффективности лечения онкологических заболеваний на онкологическую заболеваемость популяции людей. Построена вероятностная математическая модель, отражающая зависимость онкологической заболеваемости популяции людей от степени эффективности лечения. В рамках этой модели была выведена система уравнений, позволяющих определить вероятность наличия у каждого индивида определенного количества а-генов, повреждение которых приводит к возникновению онкологического заболевания, а также определена связь между этой вероятностью и средним временем появления онкологического заболевания у конкретного индивида. Кроме того, найден вид функции распределения времени появления онкологического заболевания, вычисляя значение которого, при различных значениях параметра частоты излечения онкологического заболевания можно определить искомую зависимость заболеваемости от эффективности лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: а-гены, функция распределения малигнизации клеток, вероятность наличия а-генов в генотипе, функция распределения времени приобретения онкологического заболевания.

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОЦЕСІВ, ЩО ВИЗНАЧАЄ ЗАЛЕЖНІСТЬ ОНКОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ВІД ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

В.Г.Книгавко, О.С.Чубукін, Т.Р. Кочарова, М. А. Бондаренко

Харківський національний медичний університет, 61022, Харків, пр.Ленина, 4

Метою дослідження даної роботи є вивчення залежності ефективності лікування онкологічних захворювань на онкологічну захворюваність популяції людей. Побудовано ймовірнісну математичну модель, що відображає залежність онкологічної захворюваності популяції людей від ступеня ефективності лікування. У рамках цієї моделі була виведено систему рівнянь, що дозволяють визначити ймовірність наявності у кожного індивіда певної кількості а-генів, пошкодження яких призводить до виникнення онкологічного захворювання, а також визначено зв'язок між цією ймовірністю і середнім часом появи онкологічного захворювання у конкретного індивіда. Крім того, знайдений вид функції розподілу часу появи онкологічного захворювання, обчислюючи значення якого, при різних значеннях параметра частоти вилікування онкологічного захворювання можна визначити шукану залежність захворюваності від ефективності лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: а-гени, функція розподілу малигнізації клітин, ймовірність наявності а-генів в генотипі, функція розподілу часу придбання онкологічного захворювання.

MATHEMATICAL MODEL OF THE DEFINING RELATIONSHIPS OF CANCER INCIDENCE ON THE EFFECTIVENESS OF CANCER TREATMENT

V.G.Knigavko, O.S.Chubukin, T.R.Kocharova, M.A.Bondarenko

Kharkov National Medical University, 61022, Kharkov, Lenin av.,4

The purpose of this research is to study the dependence of the efficiency of cancer treatment on cancer incidence population of people. Built probabilistic mathematical model reflecting the dependence of cancer incidence population of people on the degree of effectiveness of treatment. Within the framework of this model was derived set of equations that allow determining the probability of each individual and a certain number of genes, the failure of which leads to cancer, as well as the correlation between the probability of occurrence and the average time of cancer in a particular individual. Also, found the distribution function of time occurrence of cancer, calculating the value of which, for various values of

the frequency of cancer treatment can be sought to determine the incidence of dependence on the effectiveness of treatment.

KEY WORDS: a-genes, distribution function of the malignant cells, the probability of the presence of a-genes in the genotype, the distribution function of the time of acquisition of cancer.

Считается установленным (см., например, [1]), что малигнизация клеток имеет причиной повреждение некоторого количества определенных генов. Будем называть далее эти гены а-генами. Поскольку повреждения тех или иных генов – это случайные события, малигнизация клеток при одних и тех же исходных (от рождения) количествах а-генов в генотипе должна происходить в разные моменты времени с разной вероятностью. Математическое описание этих процессов с определением функции распределения и плотности вероятности времени малигнизации клеток при различных исходных количествах а-генов содержится в работе [2]. Очевидно, что вследствие случайности процесса мутации исходное число а-генов в генотипе разных людей является разным. Таким образом, чем меньше исправных а-генов в генотипе индивида, тем больше для него вероятность возникновения онкологического заболевания.

Повышение эффективности лечения онкологических заболеваний повышает вероятность выживания онкологического больного, а следовательно, приводит к возрастанию в человеческой популяции числа индивидов с малым количеством а-генов, т.е. индивидов, имеющих высокую предрасположенность к возникновению онкологического заболевания.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что повышение эффективности лечения онкологических заболеваний должно увеличивать в популяции число людей, предрасположенных к онкологическим заболеваниям, т.е. повышать онкологическую заболеваемость.

Данная работа имеет целью построить математическую модель указанного явления, т.е. дать математическое описание зависимости онкологической заболеваемости от эффективности лечения таких болезней. Кроме того, в рамках решения основной задачи предлагаются пути оценки распределения числа а-генов в генотипах популяции людей.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

В основе модели рассматриваемых процессов лежит следующая концепция: предполагается, что процесс уменьшения встречаемости а-генов в популяции связан с мутациями, имеющими случайный характер, а процесс увеличения встречаемости а-генов связан с преимущественной элиминацией (вследствие онкологической заболеваемости) из популяции индивидов с малым количеством а-генов, поскольку такая элиминация уменьшает вероятность репродуктивной передачи этих генов следующему поколению. Считается также, что скорость увеличения выживаемости вследствие повышения эффективности лечения невелика и процесс перераспределения генов в популяции можно считать стационарным, т.е. мутационный процесс и процесс элиминации из популяции индивидов с малым числом а-генов уравниваются друг друга. Стационарность процесса означает, в свою очередь, то, что вероятность обнаружения генома с определенным количеством а-генов не зависит от времени и является величиной постоянной.

Считается [1], что максимальное количество а-генов в клетке не более 8. Следовательно, максимальное количество а-генов в гаметах, осуществляющих передачу а-генов в поколениях, равно 4. Очевидно, что стационарность

вышеуказанного процесса означает также и то, что вероятность найти гамету с тем или иным числом а-генов, не изменяется со временем и остается постоянной.

Кроссинговер, сам по себе, не изменяет вероятность обнаружения гаметы с определенным числом генов, если объем популяции достаточно велик. Это позволяет в данной модели пренебречь кроссинговером, вследствие чего можно считать, что гаметы сохраняют свою индивидуальность и в составе диплоидной клетки. Поэтому далее будут, главным образом, анализироваться процессы, происходящие с гаметами за время от предыдущей репродукции (зачатия) до последующей. Будем называть это время репродуктивным периодом, а совокупность процессов, последовательно происходящих с гаметами в течение репродуктивного периода, репродуктивным циклом.

Очевидно, что вероятность сохранения гаметы зависит как от времени репродукции (возраста родителя при зачатии), так и от продолжительности жизни индивида. Факторы, влияющие на продолжительность жизни индивида, можно разделить на связанные с онкологическими заболеваниями индивидов и те, что не связаны с такими заболеваниями. В свою очередь, продолжительность жизни онкологического больного и возможность репродукции зависят от эффективности лечения. В дальнейшем изложении будем учитывать все вышеперечисленные факторы.

Пусть, как и в работе [2], α - это вероятность повреждения какого-либо а-гена в одном цикле деления, n - число циклов деления от момента формирования данной ткани, k - исходное число а-генов в клетке, $t = nT$, где T - продолжительность клеточного цикла. Пусть также m - исходное число а-генов в гамете, $\varphi(m)$ - вероятность того, что в начале репродуктивного цикла в гамете содержится m а-генов, $\psi(m)$ - вероятность того, что в конце репродуктивного цикла в гамете содержится m а-генов, $s(t)$ - функция распределения продолжительности жизни индивидов, не имеющих онкологических заболеваний, $v(t)$ - плотность вероятности времени репродукции, $\Phi(m,t)$ и $F(k,t)$ - функции распределения времени образования злокачественной опухоли при изначальном наличии в гамете m а-генов и времени образования злокачественной опухоли при изначальном наличии в генотипе индивида k а-генов соответственно, L - вероятность (частота) излечения онкологического заболевания. Введем также обозначение $\beta = 1 - \alpha$.

Рассмотрим процессы сохранения числа а-генов и изменения числа этих генов в гаметах с течением времени.

Определим сначала вероятность того, что гамета, исходно имеющая 4 а-гена в течение репродуктивного цикла сохранятся, причем сохранив все 4 а-гена. Обозначим эту вероятность $P_{4 \rightarrow 4}$. Для сохранения такой гаметы необходимо, чтобы мутации не повредили ни один из а-генов, а также, чтобы продолжительность жизни индивида, содержащего эту гамету, была больше, чем длительность репродуктивного периода и чтобы индивид, содержащий эту гамету, не приобрел в течение репродуктивного периода онкологическое заболевание или приобрел, но вылечился.

Вероятность того, что репродукция осуществится в момент времени t (точнее, в интервале времени от t до $t + dt$) равна $v(t)dt$. Вероятность того, что индивид еще жив к этому моменту, равна $1 - s(t)$. Вероятность того, что к моменту времени t ни один из

а-генов в рассматриваемой гамете не поврежден, как это показано в [2], равна $\beta^{\frac{4t}{T}}$. Вероятность не приобретения индивидом с рассматриваемой гаметой онкологического заболевания к моменту t равна $1 - \Phi(4,t)$. Вероятность того, что этот индивид к

указанному моменту приобретет онкологическое заболевание, но затем излечит его, равна $\Phi(4,t) \cdot L$. Тогда вероятность того, что в конце репродуктивного цикла в гамете содержится 4 а-гена

$$\psi(4) = \varphi(4)P_{4 \rightarrow 4} = \varphi(4) \int_0^{\infty} \beta^{\frac{4t}{T}} v(t) \cdot (1-s(t)) \cdot (1-\Phi(m,t)) \cdot (1-L) dt, \quad (1)$$

где

$$\Phi(m,t) = \sum_{i=0}^4 (\varphi(i)F((i+m),t)), \quad (2)$$

а $F(k,t)$ вычисляется в соответствии с формулой (1) в работе [2].

Пусть

$$f(m,t) = v(t) \cdot (1-s(t)) \cdot (1-\Phi(m,t)) \cdot (1-L). \quad (3)$$

Тогда формулу (1) можно записать в виде:

$$\psi(4) = \varphi(4)P_{4 \rightarrow 4} = \varphi(4) \int_0^{\infty} \beta^{\frac{4t}{T}} f(4,t) dt. \quad (4)$$

Теперь определим вероятность того, что в конце репродуктивного периода гамета содержит 3 а-гена. Такое событие может быть следствием либо процесса $4 \rightarrow 3$, либо процесса $3 \rightarrow 3$. Процесс $3 \rightarrow 3$ описывается формулой, аналогичной формуле (4), а именно:

$$P_{3 \rightarrow 3} = \int_0^{\infty} \beta^{\frac{3t}{T}} f(3,t) dt. \quad (5)$$

Процесс $4 \rightarrow 3$ описывается следующей формулой:

$$P_{4 \rightarrow 3} = \int_0^{\infty} 4\beta^{\frac{3t}{T}} \left(1 - \beta^{\frac{t}{T}}\right) f(3,t) dt. \quad (6)$$

Таким образом, вероятность обнаружить в конце репродуктивного периода гамету, содержащую 3 а-гена, равна

$$\psi(3) = \varphi(4)P_{4 \rightarrow 3} + \varphi(3)P_{3 \rightarrow 3} = \int_0^{\infty} \beta^{\frac{3t}{T}} \left(\varphi(3) + 4\varphi(4) \left(1 - \beta^{\frac{t}{T}}\right) \right) f(3,t) dt. \quad (7)$$

Аналогично могут быть получены и выражения для $\psi(2)$, $\psi(1)$ и $\psi(0)$. В частности,

$$\psi(2) = \varphi(2)P_{2 \rightarrow 2} + \varphi(3)P_{3 \rightarrow 2} + \varphi(4)P_{4 \rightarrow 2}, \quad (8)$$

где

$$P_{2 \rightarrow 2} = \int_0^{\infty} \beta^{\frac{2t}{T}} f(2,t) dt; \quad (9)$$

$$P_{3 \rightarrow 2} = \int_0^{\infty} \beta^{\frac{2t}{T}} 3 \left(1 - \beta^{\frac{t}{T}}\right) f(2,t) dt; \quad (10)$$

$$P_{4 \rightarrow 2} = \int_0^{\infty} \beta^{\frac{2t}{T}} 6 \left(1 - \beta^{\frac{t}{T}} \right)^2 f(2, t) dt. \quad (11)$$

Анализируя полученные выражения для $\psi(m)$, легко понять, что в общем случае (при $0 \leq m \leq 4$)

$$\psi(m) = \int_0^{\infty} \beta^{\frac{mt}{T}} \chi(m, t) f(m, t) dt, \quad (12)$$

где

$$\chi(m, t) = \left(\sum_{i=0}^{4-m} \left(\varphi(4-i) \frac{(4-i)!}{m!(4-m-i)!} \left(1 - \beta^{\frac{t}{T}} \right)^{4-m-i} \right) \right). \quad (13)$$

Очевидно, что $\sum_{m=0}^4 \varphi(m) = 1$. Также очевидно, что $\sum_{m=0}^4 \psi(m) < 1$, поскольку в последнюю сумму не входят вероятности событий, приводящих к элиминации гамет. Вместе с тем, отношение $\frac{\varphi(m)}{\psi(m)}$ должно быть одинаковым для всех возможных значений m . Поэтому связь между величинами $\varphi(m)$ и $\psi(m)$ имеет следующий вид:

$$\varphi(m) = \frac{\psi(m)}{\sum_{m=0}^4 \psi(m)} \quad (14)$$

Формула (14), по сути, представляет собой систему уравнений, позволяющих вычислить значения вероятностей $\varphi(m)$, если известны функции $s(t)$, $v(t)$, $\Phi(m, t)$ и значение величины L . Решение этой системы уравнений и определение значений вероятностей $\varphi(m)$ позволяет в свою очередь, рассчитать значения вероятностей ($\xi(k)$) наличия у индивида k а-генов в генотипе в соответствии с формулами:

$$\xi(8) = \varphi(4) \cdot \varphi(4); \quad (15)$$

$$\xi(7) = 2\varphi(4) \cdot \varphi(3); \quad (16)$$

$$\xi(6) = 2\varphi(4) \cdot \varphi(2) + \varphi(3) \cdot \varphi(3); \quad (17)$$

$$\xi(5) = 2\varphi(4) \cdot \varphi(1) + 2\varphi(3) \cdot \varphi(2); \quad (18)$$

$$\xi(4) = 2\varphi(4) \cdot \varphi(0) + 2\varphi(3) \cdot \varphi(1) + \varphi(2) \cdot \varphi(2); \quad (19)$$

$$\xi(3) = 2\varphi(3) \cdot \varphi(0) + 2\varphi(2) \cdot \varphi(1); \quad (20)$$

$$\xi(2) = 2\varphi(2) \cdot \varphi(0) + \varphi(1) \cdot \varphi(1); \quad (21)$$

$$\xi(1) = 2\varphi(1) \cdot \varphi(0); \quad (22)$$

$$\xi(0) = \varphi(0) \cdot \varphi(0). \quad (23)$$

В работе [2] получена формула, позволяющая вычислить среднее значение времени появления у индивида онкологического заболевания при исходном наличии в генотипе индивида k а-генов. Таким образом, при известных значениях величин $\xi(k)$ среднее время (\bar{t}) появления у индивида онкологического заболевания в общем случае рассчитывается по формуле:

$$\bar{t} = \sum_{k=1}^8 t_k \cdot \xi(k). \quad (24)$$

С точки зрения оценки зависимости онкологической заболеваемости от вероятности излечения такой болезни наиболее информативным показателем следует считать вероятность возникновения онкологического заболевания до определенного значения возраста человека. Пусть $F(t)$ – функция распределения времени приобретения человеком онкологического заболевания, т.е. вероятность того, что время приобретения этого заболевания меньше или равно t . Эта функция рассчитывается по формуле

$$F(t) = \sum_{k=1}^8 F(t, k) \cdot \xi(k). \quad (25)$$

Вычисляя значение $F(t)$ при различных значениях параметра L , можно определить искомую зависимость заболеваемости от эффективности лечения.

Совокупность полученных формул представляет собой общее решение задачи вероятностного математического описания процессов образования онкологических заболеваний и, в частности, связи вероятности излечения онкологического заболевания с изменением вероятности возникновения такого заболевания. Для численного определения параметров $\xi(k)$ ($k = 0, 1, \dots, 8$) необходимо иметь аналитическое описание функций $s(t)$ и $v(t)$. Что касается величины $s(t)$, то для нее, вероятно, применим подход, широко используемый в технике и связанный с использованием понятия интенсивности отказов, хотя конкретные значения констант, определяющих соответствующее распределение еще необходимо определить экспериментально. Что же касается распределения величины $v(t)$, то необходимо его экспериментальное определение с использованием репрезентативной выборки и подбор такого аппроксимирующего выражения для зависимости $v(t)$, которое позволило бы получить аналитические выражения для интегралов в формуле (12).

ВЫВОДЫ

Таким образом, в настоящей работе получены следующие основные результаты:

1. Построена математическая модель, позволяющая рассчитать вероятности появления в человеческой популяции индивидов с определенным количеством а-генов.
2. Построенная модель, позволяет теоретически решить задачу установления связи между эффективностью лечения онкологических заболеваний и вероятностью их появления в человеческой популяции.
3. Обсуждены возможные пути оценки характеристик распределений, необходимых для численной оценки параметров модели.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гродзинський Д. М. Радіобіологія / Д. М. Гродзинський. – К.: Либідь, 2000. – 448 с. / Grodzins'kiy D. M. Radiobiologiya / D. M. Grodzins'kiy. – K.: Libid', 2000. – 448 s./
2. Математическое моделирование канцерогенеза / В. Г. Книгавко, Е. Б. Радзишевская, М. А. Бондаренко // Вісник Харківського університету. Біофізичний вісник. – 2010. – №. 25(2). – С. 93–100. / Matematicheskoe modelirovanie kanzerogeneza / V. G. Knigavko, E. B. Radzishevskaya, M. A. Bondarenko // Visn. Hark. un-tu. Biofizichnij visnik. – 2010. – №. 25(2). – S. 93–100./