

УДК 616 – 006.001.57

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ВТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ**В.Г. Книгавко, Е.Б. Радзишевская, М.А. Бондаренко, А.С. Чубукин, Т.Р. Кочарова***Харьковский национальный медицинский университет, 61022, Харьков, пр.Ленина, 4,*

E-mail: bondaren-koma@yandex.ru

Поступила в редакцию 28 октября 2013 года

Принята 18 ноября 2013 года

В настоящее время проблема образования вторых опухолей вызывает значительный интерес. При этом под второй опухолью понимается такая злокачественная опухоль, которая образуется после излечения первой опухоли и образование которой не связано с образованием первой опухоли. Результаты вероятностного математического моделирования образования злокачественных опухолей, основывающегося на представлениях о повреждении некоторого количества определенных генов в клетке, как причины малигнизации этой клетки, позволяют решить актуальную задачу – построить вероятностные математические модели, описывающие временные характеристики образования вторых опухолей (функции распределения и плотности вероятности этих времен).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: математическое моделирование, малигнизация клеток, вторая опухоль, функция распределения, функция плотности вероятности.

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ УТВОРЮВАННЯ ДРУГИХ ПУХЛИН**В.Г.Книгавко, Е. Б. Радзішевська, М. А. Бондаренко О.С.Чубукин, Т.Р. Кочарова***Харківський національний медичний університет, 61022, Харків, пр.Ленина, 4*

В теперішній час проблема утворювання других пухлин викликає значний інтерес. При цьому під другою пухлиною розуміється така злоякісна пухлина, яка утворюється після вилікування першої пухлини та утворення якої не пов'язано з утворенням першої пухлини. Результати імовірнісного математичного моделювання утворювання злоякісних пухлин які базуються на уявленнях о пошкодженнях в клітині деякої кількості певних генів як причини малігнізації цієї клітини, дозволяють вирішити актуальну задачу – побудувати імовірнісні математичні моделі, що описують характеристики утворення у часі других пухлин (функції розподілу та густини ймовірності цих часів).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: математичне моделювання, малігнізація кліток, друга пухлина, функція розподілу, функція густини ймовірності.

MATHEMATICAL MODELLING OF FORMATION OF SECOND TUMOURS**V.G.Knigavko, E.B.Radzishvskaya, M.A.Bondarenko, O.S Chubukin, T.R Kocharova***Kharkov National Medical University, 61022, Kharkov, Lenin av.,4*

The problem of second tumor formation causes the significant interest. The second tumor means that this is the malignant tumor which will be forming after the treatment of the first one, and formation of second tumor not connected with formation of the first one. The results of stochastic mathematical modeling based on well known conception about damaging of any number of certain genes caused malignization of cell was given. On the basis of these conceptions it is possible to solve the actual task - to build the stochastic mathematical models which described characteristics of formation of the second tumor (distribution function and probability density of these times).

KEY WORDS: mathematical modeling, cell malignization, second tumor, distribution function, probability density function.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Будем, как и в работе [3], называть а-генами те гены, повреждение которых (с потерей функции) ведет к малигнизации клеток. В этой же работе нами были получены выражения для плотностей вероятности и функций распределения времен образования

первых опухолей при разных количествах а-генов в клетках. Эти выражения являются основой для моделирования с целью определения вероятностных характеристик времени образования вторых опухолей. Будем исходить из того, что образование первой и второй опухолей – это независимые случайные события.

Пусть t – это случайная величина, представляющая собой время образования опухоли, а $F_1(t)$ – это функция распределения времени образования одной опухоли.

Образование второй опухоли к какому-то моменту времени – это случайное событие, состоящее в образовании к этому моменту двух опухолей. Вероятность образования к моменту времени t двух опухолей представляет собой функцию распределения времени образования двух опухолей $F_2(t)$ и равна:

$$F_2(t) = F_1^2(t).$$

Как показано в работе [3], выражения для функций распределения времен образования опухолей зависят от числа а-генов, исходно (при рождении) содержащихся в генотипе индивида. Поэтому эти характеристики представляют собой суммы вида:

$$F(t) = \sum_{k=1}^m (F_k(t)p_k) \quad \text{и} \quad f(t) = \sum_{k=1}^m (f_k(t)p_k),$$

где k – вышеуказанное исходное число генов, m – максимальное значение величины k (по разным данным от 6 до 8), p_k – вероятность встретить в популяции индивида с исходным числом генов, равным k .

В работе [3] показано также, что $F_k(t) = 1 - \left(1 - \left(1 - \beta \frac{t}{T} \right)^k \right)^N$, где T –

продолжительность клеточного цикла для клеток ткани, в которой образуется опухоль, N – общее число клеток этой ткани, способных к малигнизации, $\beta = 1 - \alpha$, где α – вероятность повреждения какого то одного а-гена за время одного клеточного цикла. В работе [3] также приводятся оценки значений величин α и N .

Статистику времен образования первых и вторых опухолей можно использовать для оценки значений величин p_k .

Если имеется в наличии достаточное количество данных, содержащих информацию о возрасте (в годах) индивида при образовании опухоли, то вышеуказанные величины p_k могут быть оценены исходя из следующих соображений. Пусть τ – это промежуток времени, равный одному году, i – возраст в годах, при котором образовалась первая опухоль, j – возраст в годах при котором образовалась вторая опухоль. Тогда вероятность того, что одна из опухолей появится в возрасте j , а другая – в возрасте i лет ($p(j \tau \text{ и } i \tau)$) вычисляется по формуле:

$$p(j \tau \text{ и } i \tau) = 2(F(j \tau) - F((j-1)\tau))(F(i \tau) - F((i-1)\tau)).$$

Пусть ϕ_k – вероятность найти в популяции индивида с исходным числом а-генов, равным k . Величину ($p(j \tau \text{ и } i \tau)$) обозначим, как $p(i, j)$. Пусть также $p(i, j)/k$ – это вероятность образования у индивида двух опухолей в возрастах i и j лет при условии, что у него в генотипе исходно было k а-генов. Тогда

$$P(i,j) = \sum_{k=1}^m (\varphi_k \cdot p(i,j)/k)$$

Если рассчитаны величины $p(i,j)/k$ и из статистических данных определены значения величин $p(i,j)$, то образуется переопределенная система уравнений, из которых возможно определить и значения величин φ_k .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной сложностью при попытках практического использования описанного здесь подхода является то, что его реализация требует, во-первых, использования достаточно большого количества данных об образовании вторых опухолей (порядка тысяч данных), а во-вторых, необходима аппроксимация каким-то выражением вероятностного пространства образования вторых опухолей. Однако вопрос об оптимальном аппроксимирующем выражении является сложным и неоднозначным, т.к. непросто сформулировать условия оптимальности аппроксимирующего выражения. Поэтому описанная здесь модель пока представляет скорее теоретический интерес и может быть практически использована только при накоплении большого объема информации о временах образования первых и вторых опухолей. Без этого оценку величин φ_k следует проводить так, как это описано в работе [4], а формулы, полученные в настоящей работе, использовать для проверки корректности расчетов, проводимых по методике, описанной в работе [5].

ВЫВОДЫ

1. Построена вероятностная математическая модель образования вторых опухолей.
2. Показана возможность оценки распределения количества а-генов в популяции при наличии достаточного количества данных о времени образования первых и вторых опухолей.
3. Сделан вывод о необходимости получения большего (по сравнению с имеющимся) объема статистических данных о временах образования опухолей для получения достаточно достоверных оценок указанных выше вероятностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer survivorship / J. Rowland, A. Mariotto, N. Aziz [et al.] // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2004. – Vol. 53. – P. 7–9.
2. Long-term Mortality from Second Malignant Neoplasms in 5-Year Survivors of Solid Childhood Tumors: Temporal Pattern of Risk according to Type of Treatment / H. Pacquement, F. Dhermain, A. Shamsaldin [et al.] // Cancer Epidemiology Biomarkers Prev. – 2013. – Vol. 3, № 19. – P. 707–715.
3. Книгавко В. Г. Математическое моделирование канцерогенеза / В. Г. Книгавко, Е. Б. Радзишевская, М. А. Бондаренко // Биофизический вестник. – 2010. – № 2(25). – С. 93–100. / Knigavko V. G. Matematicheskoe modelirovanie kancerogeneza/ V. G. Knigavko, E. B. Radzishevskaya, M. A. Bondarenko // Biofizicheskiy vestnik. – 2010. – № 2(25). – С. 93–100./
4. Grodzins'kiy D. M. Radiobiologiya. / D. M. Grodzins'kiy. – К.: Libid', 2000. – 448 p.
5. Математическая модель процессов определяющих зависимость онкологической заболеваемости от эффективности лечения онкологических больных / В. Г. Книгавко, О. С. Чубукин, Т. Р. Кочарова, М. А. Бондаренко // Биофизический вестник. – 2013. – № 1(29). – С. 77 – 82. / Matematicheskaya model processov opredelyayushih zavisimost onkologicheskoy zabolevaemosti ot effektivnosti lecheniya onkologicheskikh bolnih / V. G. Knigavko, O. S. Chubukin, T. R. Kocharova, M. A. Bondarenko // Biofizicheskiy vestnik. – 2013. – № 1(29). – С. 77–82./