

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ВТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ И ОЦЕНКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ГЕНОВ, ПОВРЕЖДЕНИЕ КОТОРЫХ ОБУСЛОВЛИВАЕТ ВОЗНИКНОВЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

**В.Г. Книгавко, Е.Б. Радзишевская, М.А. Бондаренко, О.В. Зайцева,  
О.П. Мещерякова**

*Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, 61022, Харьков, Украина*

e-mail: [vknigavko@gmail.com](mailto:vknigavko@gmail.com)

Поступила в редакцию 12 января 2017 года

Принята 20 февраля 2017 года

Актуальность работы обусловлена тем, что онкологические заболевания представляют собой значимый фактор смертности людей, причем во всем мире онкологическая заболеваемость возрастает. Вследствие этого изучение процесса канцерогенеза вообще и образования вторых опухолей в частности является важной задачей. Целью работы является изучение закономерностей образования у онкологических больных вторых опухолей. Такое изучение должно лечь в основу решения ряда иных важных задач, в частности, оценки распределения в человеческой популяции генов (а-генов), повреждение которых является одним из важнейших факторов канцерогенеза. Для достижения цели работы используются методы вероятностного математического моделирования изучаемых процессов. В результате проведенных исследований созданы математические модели, позволяющие оценить такие вероятности: 1) образования опухоли у больного к некоторому возрасту, если ранее у этого больного к определенному возрасту образовалась первая опухоль; 2) образования у больного двух опухолей к определенному возрасту. Кроме того, предложенная модель позволяет использовать статистику вторых опухолей для уточнения параметров модели канцерогенеза. Сказанное позволяет сделать вывод о том, что вероятностное математическое моделирование позволяет проводить оценку ряда важных количественных характеристик процесса канцерогенеза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** канцерогенез, вторые опухоли, повреждения генов, математическое моделирование, функция распределения, оценка распределения а-генов в популяции.

## MATHEMATICAL MODELING OF THE SECOND TUMORS FORMATION AND ESTIMATION OF THE DISTRIBUTION OF THE ANTI-ONCOGENES AMONG HUMANS

**V.G. Knigavko, E.B. Radzisheskaya, M.A. Bondarenko, O.V. Zaytseva,  
O.P. Meshcheryakova**

*Kharkiv National Medical University, 4 Nauky Ave., 61022 Kharkiv, Ukraine*

The relevance of the work is caused by the fact the cancer is a significant factor in human mortality, and cancer incidence is increasing worldwide. As a consequence, the study of the process of carcinogenesis in general and Second tumors, in particular, is an important issue for medical physics. The aim of this study was to uncover the regularities of the secondary tumors formation in cancer patients. Such a study should enable the solution of a number of related problems, viz. estimation of the distribution of the a-genes among humans, which damage seems to be one of the most essential factors of carcinogenesis. To achieve the aim of the study the probabilistic mathematical modeling was employed, resulting in the generation of the mathematical models, capable of estimating such probabilities: 1) probability of the second tumor formation in a patient at some age, provided that the first tumor is formed in this patient at certain age; 2) probability of two tumors formation in a patient at certain age. Furthermore, the proposed models enable employment of the statistics of the second tumors to refine the parameters of the carcinogenesis model. In conclusion, the probabilistic mathematical modeling allows evaluation of a number of important quantitative characteristics of the carcinogenesis.

**KEY WORDS:** carcinogenesis, second tumors, genes damages, mathematic modeling, distribution function, evaluation of a-genes distribution in the population.

**МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ УТВОРЕННЯ ДРУГИХ ПУХЛИН І ОЦІНКА РОЗПОДІЛУ В ЛЮДСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ ГЕНІВ, ПОШКОДЖЕННЯ ЯКИХ ОБУМОВЛЮЄ ВИНИКНЕННЯ ОНКОЛОГІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ**

**В.Г. Книгавко, Є.Б. Радзішевська, М.А. Бондаренко, О.В. Зайцева,  
О.П. Мещерякова**

*Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, Харків, 61022, Україна*

Актуальність роботи обумовлена тим, що онкологічні захворювання є значимим фактором смертності людей, причому в усьому світі онкологічна захворюваність зростає. Внаслідок цього вивчення процесу канцерогенезу взагалі та утворення других пухлин зокрема є важливою задачею. Метою роботи є вивчення закономірностей утворення у онкологічних хворих других пухлин. Таке вивчення може бути основою для вирішення ряду інших важливих завдань, зокрема, оцінки розподілу в людській популяції генів (а-генів), пошкодження яких є одним із найважливіших факторів канцерогенезу. Для досягнення мети роботи використовуються методи імовірнісного математичного моделювання досліджуваних процесів. В результаті проведених досліджень створено математичні моделі, що дозволяють оцінити такі ймовірності: 1) ймовірність утворення пухлини у хворого до деякого віку, якщо раніше у цього хворого до певного віку утворилася перша пухлина; 2) ймовірність утворення у хворого двох пухлин до певного віку. Крім того, запропонована модель дозволяє використовувати статистику других пухлин для уточнення параметрів моделі канцерогенезу. Сказане вище дозволяє зробити висновок про те, що ймовірнісне математичне моделювання дозволяє проводити оцінку ряду важливих кількісних характеристик процесу канцерогенезу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** канцерогенез, другі пухлини, пошкодження генів, математичне моделювання, функція розподілу, оцінка розподілу а-генів в популяції.

### **ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ**

Образование вторых опухолей представляет собой важное, но все еще недостаточно изученное явление, вызывающее в настоящее время значительный интерес [1, 2]. При этом термин «вторые опухоли» применяется к опухолям, которые возникли после появления первой опухоли, но не являются следствием возникновения этой первой опухоли. Целью работы является изучение закономерностей образования у онкологических больных вторых опухолей.

Научный интерес представляют такие проблемы: 1) оценка вероятности образования опухоли у больного к некоторому возрасту, если ранее у этого больного к определенному возрасту образовалась первая опухоль; 2) оценка вероятности образования второй опухоли при некотором возрасте индивида; 3) возможность использовать статистику вторых опухолей для уточнения распределения в человеческой популяции определенного количества тех генов, повреждение которых обуславливает возникновение онкологического заболевания (далее эти гены будем называть а-генами); использование статистики вторых опухолей для уточнения параметров модели канцерогенеза.

### **МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ**

Рассмотрим и обсудим эти проблемы. Образование злокачественной опухоли – это случайное событие, характеризуемое его вероятностью. Пусть  $t$  – это возраст индивида. Здесь и далее под возрастом индивида будем понимать возраст, отсчитываемый от момента зачатия. Для популяции людей величина  $t$  является случайной величиной. Наиболее полной характеристикой этой случайной величины является ее функция распределения. Пусть  $F(t_1)$  – это функция распределения возраста образования первой опухоли, а  $F(t_2)$  – функция распределения времени образования второй опухоли.

Укажем сначала, чему равна вероятность образования двух опухолей при возрасте пациента  $t_2$ . Обозначим эту вероятность  $F_d$ . Легко понять, что эта вероятность равна квадрату вероятности возникновения второй опухоли в возрасте  $t_2$ , то есть  $F_d = (F(t_2))^2$ .

Иными словами, событие, состоящее в том, что к возрасту  $t_2$  появилась вторая опухоль – это событие, означающее, что к этому возрасту уже образовались и первая, и вторая опухоль и, если нас интересует вероятность этого события безотносительно того, когда образовалась первая опухоль, то мы должны вычислить квадрат функции  $F(t_2)$ .

Теперь определим вероятность образования второй опухоли в возрасте  $t_2$  при том условии, что первая опухоль образовалась в возрасте  $t_1$ . Легко понять, что эта вероятность равна такому произведению:  $F(t_1) \cdot F(t_2)$ .

Малигнизация клеток является следствием мутационных процессов, причем считается, что образованию злокачественных опухолей препятствуют два гена супрессора (BRCA1 и BRCA2) [3] и шесть генов репарации ДНК, в частности эксцизионной, рекомбинационной и др. Далее будем называть эти гены а-генами. Также предполагается, что малигнизация клетки с последующим образованием злокачественной опухоли обусловлена повреждением всех указанных генов. Вместе с тем понятно, что генотип случайно выбранного индивида может содержать разное количество (от одного до восьми) указанных генов. Это, в свою очередь, означает, что математические выражения для указанных функций распределения зависят от числа неповрежденных а-генов.

Пусть  $k$  число неповрежденных а-генов в генотипе индивида.

Тогда и формула, используемая для вычисления функции распределения возраста образования опухоли, зависит от величины  $k$ .

Вследствие этого для величины  $F(t)$  для индивида с числом неповрежденных генов, равным  $k$ , в дальнейшем надо использовать такое обозначение:  $F_k(t)$ .

Пусть  $p_k$  – вероятность найти в популяции индивида, в генотипе которого содержится  $k$  генов.

В работе [4] приведены системы уравнений, позволяющих получить оценку величин  $p_k$ . Вместе с тем, точность этой оценки неизвестна и уточнение ее является важной задачей.

При наличии достаточного количества статистических данных касательно возрастов больных при образовании злокачественных опухолей можно предложить следующий способ оценки распределения а-генов в человеческой популяции.

Введем обозначения.

Пусть  $n$  – объем выборки;

$i$  – номер элемента выборки;

$v_i$  – эмпирическая вероятность возникновения у человека онкологического заболевания в возрасте  $t_i$ ;

$F_{i,k}$  – вероятность (модельная) возникновения у человека онкологического заболевания на  $i$ -м году жизни при изначальном количестве а-генов в генотипе, равном  $k$ ;

$p_k$  – искомая вероятность найти в популяции индивида с изначальным числом а-генов, равным  $k$ .

Теперь можно записать такую систему уравнений:

$$v_1 = p_1 F_{1,1} + p_2 F_{1,2} + p_3 F_{1,3} + p_4 F_{1,4} + p_5 F_{1,5} + p_6 F_{1,6} + p_7 F_{1,7} + p_8 F_{1,8}$$

...

$$v_i = p_1 F_{i,1} + p_2 F_{i,2} + p_3 F_{i,3} + p_4 F_{i,4} + p_5 F_{i,5} + p_6 F_{i,6} + p_7 F_{i,7} + p_8 F_{i,8}$$

...

$$v_n = p_1 F_{n,1} + p_2 F_{n,2} + p_3 F_{n,3} + p_4 F_{n,4} + p_5 F_{n,5} + p_6 F_{n,6} + p_7 F_{n,7} + p_8 F_{n,8}$$

где  $n$  – объем выборки.

Получающаяся система уравнений является переопределенной. Решая численно эту систему уравнений, можно получить оценки величин  $v_i$ . Аналогичные вычисления могут быть проделаны и для вторых опухолей.

Таким образом, предлагаемая методика оценки распределения а-генов в популяции с использованием статистики как первых, так и вторых опухолей, позволяет получить по две оценки для каждого значения величины  $k$ . Понятно, что, в общем случае эти оценки отличаются друг от друга, поскольку статистические данные всегда содержат случайную погрешность. Но если определить средние значения этих оценок для каждого значения  $k$ , то получим оценку с меньшим доверительным интервалом, т.е. более точную оценку. Это обуславливает целесообразность уточнения оценки вышеуказанного распределения с использованием информации о вторых опухолях.

### ВЫВОДЫ

Если известна функция распределения возраста возникновения злокачественной опухоли, то для вторых опухолей можно рассчитать функцию распределения двух опухолей (первой и второй) и функцию распределения второй опухоли при условии, что известен возраст возникновения первой опухоли.

Кроме того, используя статистику образования первой и второй опухолей можно уточнить распределение в человеческой популяции а-генов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Treatment of squamous cell carcinoma of the uterine cervix with radiation therapy alone: long-term survival, late complications, and incidence of second cancers / T. Ota, N. Takeshima, T. Tabata et al. // Br. J. Cancer. – 2007. – Vol. 97. – P. 1058–1062.
2. Vogel V. Identifying and screening patients at risk of second cancers / V. Vogel // Cancer Epidemiology Biomarkers Prev. – 2006. – V. 11, N 15. – P. 12–15.
3. Палійчук О. В. Рак яєчника: сімейний раковий синдром та клінічне значення тестування мутацій у генах BRCA1 та BRCA2 / О. В. Палійчук, Л. З. Поліщук // Онкологія. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 20-26. / Polijchuk O.V. Rak jajechnyka: simejnyj rakovyj syndrome ta klinichne znachennja testuvannja mutatsij u genah BRCA1 ta BRCA2 / O.V. Polijchuk, L.Z. Polischuk // Onkologija. – 2016. – Т.18, № 1. – С. 20-26.
4. Математическое моделирование распределения в человеческой популяции генов, повреждение которых обуславливает возникновение онкологических заболеваний / М.А. Бондаренко В.Г. Книгавко, Н.А. Гордиенко та ін. // Біофізичний вісник. – 2016, № 35(1). – С. 5 -9. / Matematicheskoe modelirovanie raspredelenija v chelovecheskoj populyatsii genov, povrezhdenie kotoryh obuslovlivaet vzniknovenie onkologicheskikh zabolevanij / M.A. Bondarenko, V.G. Knigavko, N.O. Gordiyenko ta in. // Biofizichnij visnik. – 2016, N 35(1). – S. 5-9.