

гидропероксидов, эпоксидов, альдегидов, а также недостаточной эффективностью антиоксидантной системы. На более поздних стадиях (32 и 256 бластомеров, что соответствует 3 и 5 ч развития) наблюдается постепенное снижение интенсивности накопления ТБК-положительных продуктов ( $122,4 \pm 0,6$  ммоль / г белка и  $123,9 \pm 0,8$  ммоль / г белка,  $p \geq 0,99$ , соответственно).

*Ключевые слова:* перекисное окисление липидов, вьюн, катионы кальция, катионы магния

УДК 616-006.04

## КОНЦЕПЦІЯ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ЗВ'ЯЗКУ МІЖ ПІДВИЩЕННЯМ ВИЖИВАНОСТІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ І ЗРОСТАННЯМ ОНКОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ

**В. Книгавко, М. Бондаренко, Т. Кочарова\*, А. Солодовніков**

*Харківський національний медичний університет*

*пр. Леніна, 4, Харків 61022, Україна*

*e-mail: vknig@mail.ru*

Наведено результати математичного моделювання залежності збільшення онкологічної захворюваності внаслідок підвищення ефективності лікування онкологічних хвороб. З погляду оцінки залежності онкологічної захворюваності від імовірності виліковування найінформативнішим показником вважається ймовірність виникнення онкологічного захворювання до певного значення віку людини. Розглянуто процеси, що визначають залежність числа а-генів у гаметах від часу. Обчислюючи значення функції розподілу часу набуття людиною онкологічного захворювання при різних значеннях імовірності виліковування онкологічного захворювання, можна визначити шукану залежність захворюваності від ефективності лікування.

*Ключові слова:* канцерогенез, генотип, а-ген, час репродукції.

Вважається, наприклад [1], що малігнізація клітин має причиною ушкодження деякої кількості певних генів, які ми називатимемо а-генами. Оскільки ушкодження тих чи інших генів – це випадкові події, малігнізація клітин за тих самих початкових (при народженні) кількостях а-генів у генотипі має відбуватися в різні моменти часу з різною ймовірністю. Очевидно, що внаслідок випадковості процесу мутації початкове число а-генів у генотипах різних людей є різним. Таким чином, чим менше неушкоджених а-генів у генотипі індивіда,

тим більшою для нього є ймовірність виникнення онкологічного захворювання.

Підвищення ефективності лікування онкологічних захворювань підвищує ймовірність виживання онкологічного хворого. Якщо хворий дожив до репродуктивного віку, то високою є ймовірність народження дітей із малою чисельністю а-генів у генотипі, отже, ці діти мають схильність до виникнення онкологічного захворювання. Це, у свою чергу, призводить до підвищення онкологічної захворюваності.

Таким чином, можна зробити висновок про те, що підвищення ефективності лікування онкологічних захворювань має збільшувати в популяції чисельність людей, схильних до онкологічних захворювань, тобто підвищувати онкологічну захворюваність. Це визначає актуальність досліджень з математичного моделювання з метою встановлення залежності онкологічної захворюваності від ефективності лікування таких хвороб.

#### **Матеріали та методи**

В основу моделі процесів, що розглядаються, покладена така концепція: припускається, що процес зменшення кількості а-генів у популяції пов'язаний з мутаціями, які мають випадковий характер, а процес збільшення кількості таких генів пов'язаний з переважною елімінацією (внаслідок загибелі від онкологічних захворювань) з популяції індивідів з малою кількістю а-генів, оскільки така елімінація зменшує ймовірність репродуктивної передачі цих генів наступному поколінню. Вважається також, що швидкість збільшення виживаності внаслідок підвищення ефективності лікування є невеликою і процес перерозподілу генів у популяції можна вважати стаціонарним, тобто мутаційний процес і процес елімінації з популяції індивідів з малим числом а-генів врівноважують один одного. Стаціонарність процесу означає, у свою чергу, те, що ймовірність виявлення генома з певною кількістю а-генів не залежить від часу та є величиною сталою.

Вважається [1], що максимальна кількість а-генів у клітині є не більшою за 8. Отже, максимальна кількість а-генів у гаметах, що здійснюють передачу генів у поколіннях, дорівнює 4. Очевидно, що стаціонарність вищезазначеного процесу означає також і те, що ймовірність знайти в популяції гамету з тим чи іншим числом а-генів не змінюється або майже не змінюється з часом і залишається сталою.

Кросинговер сам по собі не змінює ймовірність знаходження гамети з певним числом визначених генів, якщо обсяг популяції є достатньо великим. Це дає змогу в даній моделі знехтувати кросинговером, унаслідок чого можна вважати, що гамети зберігають свою індивідуальність і у складі диплоїдної клітини. Тому далі, головним чином, аналізуватимуться процеси, що відбуваються з гаметами протягом часу від попередньої репродукції до наступної. Називатимемо цей час репродуктивним періодом, а сукупність процесів, що послідовно відбуваються з гаметами протягом репродуктивного періоду, –

репродуктивним циклом.

Очевидно, що ймовірність збереження гамет залежить як від часу репродукції (віку батьків при репродукції), так і від тривалості життя індивіда. Фактори, що впливають на тривалість життя, можна розділити на ті, що пов'язані з онкологічними захворюваннями індивідів, і ті, що з такими захворюваннями не пов'язані. У свою чергу, тривалість життя онкологічного хворого та можливість репродукції залежать від ефективності лікування. У подальшому моделюванні ми будемо враховувати всі перелічені вище фактори.

Уведемо умовні позначення. Нехай  $\alpha$  – це ймовірність ушкодження якогось а-гена в одному циклі поділу,  $\beta = 1 - \alpha$ ,  $n$  – число циклів поділу від моменту народження,  $k$  – початкове (при народженні) число а-генів у клітині,  $t$  – вік людини, отже,  $t = nT$ , де  $T$  – тривалість клітинного циклу. Нехай також  $m$  – початкове число а-генів у гаметі,  $\phi(m)$  – ймовірність того, що на початку репродуктивного циклу в гаметі міститься  $m$  а-генів,  $\psi(m)$  – ймовірність того, що наприкінці репродуктивного циклу в гаметі містяться  $m$  а-генів,  $s(t)$  – функція розподілу тривалості життя тих індивідів, які не мають онкологічних захворювань,  $v(\tau)$  – щільність імовірності часу репродукції (часу народження дитини),  $\Phi(m,t)$  та  $F(k,t)$  – функції розподілу часу утворення злоякісної пухлини при початковій наявності в гаметі  $m$  а-генів та часу утворення злоякісної пухлини при початковій наявності в генотипі індивіда  $k$  а-генів відповідно,  $L$  – імовірність (частота) вилікування онкологічного захворювання.

Розглянемо процеси, що визначають залежність числа а-генів в гаметах від часу.

Визначимо спочатку ймовірність того, що гамета, яка спочатку мала 4 а-гени, протягом репродуктивного циклу зберегла всі 4 а-гени. Позначимо цю ймовірність  $P_{4 \rightarrow 4}$ . Для збереження такої гаметі необхідно, щоб мутації не ушкодили жоден з а-генів, щоб тривалість життя індивіда, який містить цю гамету, була більшою за тривалість репродуктивного періоду, а також щоб індивід з такою гаметою не набув протягом репродуктивного періоду онкологічного захворювання або набув, але вилікувався.

Імовірність того, що репродукція відбудеться в момент часу  $t$  (точніше, в інтервалі часу від  $t$  до  $t + dt$ ), дорівнює  $v(t)dt$ . Імовірність того, що індивід є живим до цього моменту, дорівнює  $1 - s(t)$ . Імовірність того, що до моменту часу  $t$  жоден з а-генів у гаметі,

що розглядається, не ушкоджено, як це показано в роботі [2], дорівнює  $\beta^{\frac{4t}{T}}$ . Імовірність того, що індивід із гаметою, яка розглядається, не набуде до моменту  $t$  онкологічного захворювання, дорівнює  $1 - \Phi(4,t)$ . Імовірність же того, що цей індивід до зазначеного моменту набуде онкологічне захворювання, але потім вилікується, дорівнює  $\Phi(4,t) \cdot L$ .

Тоді

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

де  $\Phi(m, t) = \sum_{i=0}^4 (\varphi(i)F((i + m), t))$ , а  $F(k, t)$  обчислюється відповідно до формули:

$$F(k, t) = 1 - \left( 1 - \left( 1 - \beta^{\frac{t}{T}} \right)^k \right)^N,$$

де  $N$  – число клітин одного типу в тій тканині, утворення злоякісної пухлини у якій моделюється.

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

Тоді формулу (1) можна записати у вигляді:

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

Подібним чином можна обчислити ймовірності процесів  $4 \rightarrow 3$ ,  $3 \rightarrow 3$  та інших.

Можна показати, що у загальному випадку (при  $0 \leq m \leq 4$ )

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

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

Очевидно, що  $\sum_{m=0}^4 \varphi(m) = 1$ . Також очевидно, що  $\sum_{m=0}^4 \psi(m) < 1$ , оскільки у останній

сумі не містяться імовірності подій, що призводять до елімінації гамет. Разом з тим, вираз

$\frac{\varphi(m)}{\psi(m)}$  має бути однаковим для всіх можливих значень  $m$ . Тому зв'язок між величинами

$\varphi(m)$  та  $\psi(m)$  має такий вигляд:

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

### Результати і їхнє обговорення

Остання формула є системою рівнянь, які дають змогу обчислити значення ймовірностей  $\varphi(m)$ , якщо відомі функції  $s(t)$ ,  $v(t)$ ,  $\Phi(m,t)$  та значення величини  $L$ . Розв'язання цієї системи рівнянь для визначення ймовірностей  $\varphi(m)$  дає змогу, в свою чергу, розрахувати значення ймовірностей ( $\xi(k)$ ) наявності у індивіда  $k$  а-генів у генотипі відповідно до таких формул:

$$\xi(8) = \varphi(4) \cdot \varphi(4); \quad \xi(7) = 2\varphi(4) \cdot \varphi(3); \quad \xi(6) = 2\varphi(4) \cdot \varphi(2) + \varphi(3) \cdot \varphi(3); \quad \dots$$

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

З погляду оцінки залежності онкологічної захворюваності від ймовірності вилікування такої хвороби найінформативнішим показником слід вважати ймовірність виникнення онкологічного захворювання до певного значення віку людини. Нехай  $F(t)$  – функція розподілу часу набуття людиною онкологічного захворювання, тобто ймовірність того, що час набуття людиною такого захворювання є меншим або рівним  $t$ . Така функція розраховується за формулою

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

Обчислюючи значення  $F(t)$  при різних значеннях параметра  $L$ , можна визначити шукану залежність захворюваності від ефективності лікування.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гродзинський Д. М. Радіобіологія. К.: Либідь, 2000. 448 с.
2. Книгавко В. Г., Радзишевская Е. Б., Бондаренко М. А. Математическое моделирование канцерогенеза // Біофізичний вісн. 2010. Вип. 25 (2). С. 93–100.

*Стаття: надійшла до редакції 12.05.14*

*доопрацьована 21.09.14*

*прийнята до друку 22.09.14*

**CONCEPT OF THE MATHEMATICAL MODELING OF COMMUNICATION  
BETWEEN INCREASED SURVIVAL OF CANCER PATIENTS  
AND GROWTH OF CANCER INCIDENCE**

**V. Knigavko, M. Bondarenko, T. Kocharova, A. Solodovnikov**

*Kharkiv National Medical University  
4, Lenin Ave., Kharkiv 61022, Ukraine  
e-mail: vknig@mail.ru*

Results of mathematical modelling to determine the relationship between the effectiveness of treatment of oncological diseases and cancer incidence are represented. From the point of evaluating of dependence of cancer incidence on the healing probability an informative indicator of the probability of oncological disease for people before certain age is considered. The processes which determine the dependence of the number and the genes in the gametes from time to time are considered. Calculating the value of the distribution function of the time of purchase of cancer for different values of the probability of healing, we can determine the desired disease dependence on the treatment effectiveness.

*Keywords:* carcinogenesis, genotype, a-gene, reproduction time.

**КОНЦЕПЦИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ СВЯЗИ МЕЖДУ  
ПОВЫШЕНИЕМ ВЫЖИВАЕМОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И РОСТОМ  
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ**

**В. Книгавко, М. Бондаренко, Т. Кочарова, А. Солодовников**

*Харьковский национальный медицинский университет  
пр. Ленина, 4, Харьков 61022, Украина  
e-mail: vknig@mail.ru*

Приведены результаты математического моделирования зависимости повышения онкологической заболеваемости вследствие повышения эффективности лечения онкологических заболеваний. С точки зрения оценки зависимости онкологической заболеваемости от вероятности излечения информативным показателем считается вероятность возникновения онкологического заболевания до достижения человеком определенного возраста. Рассмотрены процессы, определяющие зависимость числа а-генов в гаметах от времени. Вычисляя значение функции распределения времени приобретения человеком онкологического заболевания при различных значениях вероятности излечения онкологического заболевания, можно определить искомую зависимость заболеваемости от эффективности лечения.

*Ключевые слова:* канцерогенез, генотип, а-ген, время репродукции.