

Квазибиологическая модель радиогенной заболеваемости раком

А.Т. Губин, В.И. Редько, В.А. Сакович

Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены,
Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

Цель работы: исходя из радиобиологических и демографических закономерностей, разработать математическую модель возрастной зависимости радиогенной заболеваемости раком и интенсивности смертности от рака, пригодную для межпопуляционного переноса оценок радиогенного риска.

Методы: использованы линейные дифференциальные уравнения для формализации современных представлений о клеточной кинетике самоподдерживающихся тканей в условиях воздействия вредных факторов; об образовании и репарации «предраковых» дефектов в клетках; о наследовании и сохранении таких дефектов в дочерних клетках, приводящих к злокачественным новообразованиям; о снижении, по мере старения организма, его способности устранять подобные клетки.

Результаты: Модель воспроизводит известные закономерности зависимости радиогенного увеличения заболеваемости раком от возраста мгновенного облучения и от достигнутого возраста: относительный спад с увеличением возраста облучения, который в модели связан с возрастным спадом количества стволовых клеток; относительный спад с увеличением времени, прошедшего после облучения, обусловленный выбраковкой клеток с «предраковыми» дефектами; абсолютное увеличение с возрастом, пропорциональное интенсивности смертности по естественным причинам.

Адекватность разработанной квазибиологической модели продемонстрирована на примере сравнения с моделью МКРЗ для радиогенного увеличения заболеваемости солидными раками после однократного облучения, разработанной по результатам наблюдений за японской когортой. При значениях показателя закона Гомперца, определенных ранее для мужчин и женщин этой когорты, путём выбора значения единственного свободного параметра — показателя экспоненциального замедления скорости деления стволовых клеток с возрастом — для обоих полов достигнуто очень хорошее согласие моделей.

Заключение: из предложенной модели следует, что межпопуляционный перенос оценок радиогенного риска можно осуществлять на основе данных о возрастном увеличении интенсивности смертности от всех естественных причин. Модель создаёт предпосылки и для межвидового переноса рисков по известным параметрам кинетики клеточных популяций в органах и тканях животных и параметрам закона Гомперца. Модель может использоваться также для анализа закономерностей возрастных изменений фоновой заболеваемости раком.

Ключевые слова: радиогенная интенсивность заболеваемости, «предраковый» дефект ДНК, деление клеток, дифференциальное уравнение.

Введение

Одной из проблем обоснования значений коэффициентов номинального риска и взвешивающих коэффициентов ткани в Рекомендациях МКРЗ [1] является метод переноса закономерностей, полученных в результате наблюдений за онкологической заболеваемостью и смертностью в когорте японцев, подвергшихся облучению при атомных бомбардировках городов Хиросимы и Нагасаки, т.е. за LSS-когортой, на другие популяции. Рассматривая аргументы в пользу переноса абсолютного увеличения радиогенной заболеваемости раками различной локализации $\Delta v_{rcl}(t_0, t, D)$ и в пользу относительного её увеличения $\varepsilon_v(t_0, t, D) = \Delta v_{rcl}(t_0, t, D) / v_{cl}(t)$, МКРЗ остановилась на компромиссной формуле:

$$\Delta v_{rcl}^{(2)}(t_0, t, D) = p_l \Delta v_{rcl}^{(1)}(t_0, t, D) + (1 - p_l) \varepsilon_v(t_0, t, D) \quad (1)$$

где l – номер локализации рака, t_0 – возраст при облучении, t – возраст наблюдения (обычно называемый достигнутым возрастом), $v_{cl}(t)$ – фоновая заболеваемость раком и D – доза, а индексы (1) и (2) при v относятся к исходной и конечной популяциям соответственно. Значения коэффициентов p_l , определены экспертным методом по результатам анализа фоновой заболеваемости раком в различных популяциях.

Факторы, влияющие на развитие злокачественных новообразований (ЗНО) из клеток с некоторым предраковым дефектом, так называемые промоторы, могут различаться от популяции к популяции и сходным об-

✉ Сакович Вадим Алексеевич

Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены, ФМБА России
Адрес для переписки: Москва, 123182, ул. Щукинская, д. 40
E.mail: sakvapin1@rambler.ru

разом влиять как на результаты однократного облучения, так и на спонтанные раки, которые возникают под действием различных эндогенных и экзогенных канцерогенных факторов на организм в течение всей жизни человека. Однако мы считаем, что увеличение интенсивности смертности с возрастом обусловлено скорее усилением общей неспособности организма противостоять вредным воздействиям, приводящим к заболеваниям и смерти (увеличением «ненадёжности» организма [2, 3]), нежели влиянием промоторов.

Очевидно, что для межпопуляционного переноса рисков предпочтительней было бы применять математическую модель формирования ЗНО, которая на основе непротиворечивых, достаточно общих биологических представлений, начиная с этапа образования первичных радиационных повреждений в клетках, воспроизводила бы наблюдаемому зависимости радиогенной и спонтанной интенсивности смертности (заболеваемости) от возраста облучения и от возраста наблюдения. В данной статье предпринята попытка обосновать такую квазибиологическую модель, и продемонстрировано хорошее её согласие с моделью радиогенной заболеваемости солидными раками, которую применяет МКРЗ [1].

Исходные положения

При построении модели мы исходили из следующих представлений:

1. Тот факт, что ЗНО могут развиваться через десятки лет после облучения, оправдано приписывать длительному сохранению в стволовых или подобных им клетках некоторых «предраковых» дефектов (ПД) ДНК.

2. ПД образуются различными путями (здесь не рассматриваются) из первичных повреждений (ПП) ДНК, которые возникают под действием ионизирующего излучения или нерадиационных канцерогенных факторов (экзогенных и эндогенных), причём дальнейшая судьба ПД не зависит от природы их возникновения.

3. При делении стволовой клетки ПД могут восстановиться, привести к гибели клетки, а также, в случае сохранения у клетки способности к делению, передаться одной или обеим дочерним клеткам, в том числе идущим в дифференцировку.

4. Дифференцированная клетка с ПД или её потомок могут быть уничтожены защитными системами организма (например, благодаря иммунному надзору) или с определённой вероятностью могут дать начало процессу развития ЗНО.

5. Наблюдаемое уменьшение радиогенной заболеваемости раком и смертности от рака с увеличением периода времени после кратковременного облучения означает, что количество клеток с радиационно-индуцированными ПД с течением времени не остаётся постоянным, а убывает.

6. Наблюдаемое уменьшение радиогенной заболеваемости раком и смертности от рака с увеличением возраста при облучении свидетельствует об изменении некоторого параметра процесса образования клеток с ПД, включая уменьшение общего количества клеток, сохраняющих способность к делению, по мере старения организма.

7. Для населения всех стран интенсивность смертности (ИС) от всех естественных причин по мере старения

поколения растёт экспоненциально, т.е. подчиняется закону Гомперца (ЗГ). Довольно хорошо описываются ЗГ также ИС от каждой из девяти основных групп причин смерти. Поскольку ЗГ соблюдается и в отношении ИС многочисленных видов животных, то следует рассматривать его как проявление некоторой биологической закономерности, отражающей упомянутое выше увеличение с возрастом ненадёжности организма в противодействии различным экзогенным и эндогенным вредным факторам [3].

8. ИС от рака в определенных диапазонах зрелых возрастов также достаточно хорошо описывается ЗГ. Однако в старших возрастах по мере старения она увеличивается несколько медленнее, а в юношеских – несколько быстрее, чем по ЗГ. Поэтому для описания возрастной зависимости ИС от рака часто лучше подходит степенная функция. Более того, имеются математические модели, призванные «объяснить» степенную зависимость наличием нескольких клеточных стадий канцерогенеза. Однако такое объяснение не согласуется с линейностью дозовой зависимости.

9. Появление дифференцированных клеток с ПД можно рассматривать как эндогенную нагрузку, неспособность организма преодолеть которую увеличивается с возрастом в соответствии с ЗГ. При этом отмеченные выше отклонения от ЗГ в возрастной зависимости ИС от рака обусловлены изменениями в кинетике образования клеток с ПП и ПД.

10. Существует латентный период между возрастом облучения и возрастом начала соответствующего ему прироста ИС и ИЗ, хотя при моделировании $\Delta v_{rel}(t_0, t, D)$ его не всегда учитывают.

Увеличение интенсивности заболеваемости, связанное с воздействием канцерогенного фактора

Увеличение интенсивности заболеваемости раком, обусловленное воздействием любого канцерогенного фактора, в общем виде можно представить следующим образом:

$$\Delta v_c(I(t_0), t) = \int_0^t I(t_0) \int_{t_0}^t f(t_1, t) \eta(t_0, t_1) dt_1 dt_0, \quad (2)$$

где $I(t_0)$ – интенсивность образования клеток с ПД (рассмотрением стадии преобразования ПП в ПД подобно [4, 5] здесь пренебрегаем);

$\eta(t_0, t_1)$ – скорость образования в возрасте t_1 дифференцированных клеток с ПД из стволовых (или подобных им) клеток с ПД, возникших вследствие воздействия канцерогена в возрасте t_0 ;

$f(t_1, t)$ – вероятность возникновения ЗНО в возрасте t при условии, что дифференцированная клетка с ПД образовалась в возрасте t_1 .

Далее будем считать $I(t_0) = \alpha P(t_0)$ для облучения ионизирующим излучением и $I(t_0) = \xi E(t_0)$ для воздействия других факторов. Здесь $P(t_0)$ – мощность дозы ионизирующего излучения, а $E(t_0)$ – интенсивность воздействия факторов, ответственных за формирование спонтанных ПД.

Для мгновенного облучения в дозе D соотношение (2) приобретает вид:

$$\Delta v_c^{MPO}(t_0, t) = \alpha D \int_{t_0}^t f(t_1, t) \eta(t_0, t_1) dt_1 \quad (3)$$

Если обозначить вероятность смерти от какого-либо вида рака в возрасте t_d в случае возникновения заболевания этим раком в возрасте t как $h(t, t_d)$, то для увеличения ИС от данного вида рака, обусловленного мгновенным облучением в возрасте t_0 , можно записать:

$$\begin{aligned} \Delta \mu_c^{MPO}(t_0, t_d) &= \alpha D \int_{t_0}^{t_d} \int_{t_0}^t h(t, t_d) f(t_1, t) \eta(t_0, t) dt_1 dt = \\ &= \alpha D \int_{t_0}^{t_d} g(t_1, t_d) \eta(t_0, t_1) dt_1 \end{aligned} \quad (4)$$

Использование функций $\eta(t_0, t_1)$ и $f(t_1, t)$ или $g(t_1, t_d)$ позволяет разделить в канцерогенезе роль инициаторов рака на клеточной стадии и влияние тех или иных факторов на тканевой стадии.

Математическая модель кинетики клеток с «предраковым» дефектом

Схемы моделей кинетики клеток в отсутствие канцерогенного воздействия и при его наличии приведены на рисунках 1 и 2 соответственно.

Среднее количество стволовых клеток $N(t)$ у индивида в возрасте t удовлетворяет следующему дифференциальному уравнению:

$$\begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} &= \beta(t)\sigma(t)N(t) - \sigma(t)N(t) - \\ &- [1 - \beta(t)]\sigma(t)N(t) = 2[\beta(t) - 1]\sigma(t)N(t) \end{aligned} \quad (5)$$

где $\sigma(t)$ – скорость деления стволовых клеток;

$\beta(t)$ – вероятность того, что в результате деления стволовой клетки одна из дочерних клеток окажется стволовой;

$1 - \beta(t)$ – вероятность того, что при делении стволовой клетки одна из дочерних клеток пойдёт в дифференцировку.

Решение этого уравнения очевидно:

$$N(t) = N(0)e^{-2 \int_0^t [1 - \beta(t')] \sigma(t') dt'} \quad (6)$$

При $\beta(t) = 1$ реализуется равновесный режим $N(t) = Const$, а при $\beta(t) < 1$ количество стволовых клеток с возрастом будет убывать.

Если количество стволовых клеток с ПД $n(t)$ мало по сравнению с общим количеством стволовых клеток, т.е. $n(t) \ll N(t)$, то справедливо следующее уравнение (независимо от того, являются ли ПД радиационными или спонтанными):

$$\begin{aligned} \frac{dn(t)}{dt} &= I(t)N(t) + \beta(t)[1 - \lambda(t)]\sigma(t)n(t) - [2 - \beta(t)]\sigma(t)n(t) = \\ &= I(t)N(t) - \{2 - \beta(t)[2 - \lambda(t)]\}\sigma(t)n(t) \end{aligned} \quad (7)$$

Здесь $\lambda(t)$ – это суммарная вероятность клетке с ПД погибнуть или избавиться от ПД в ходе деления.

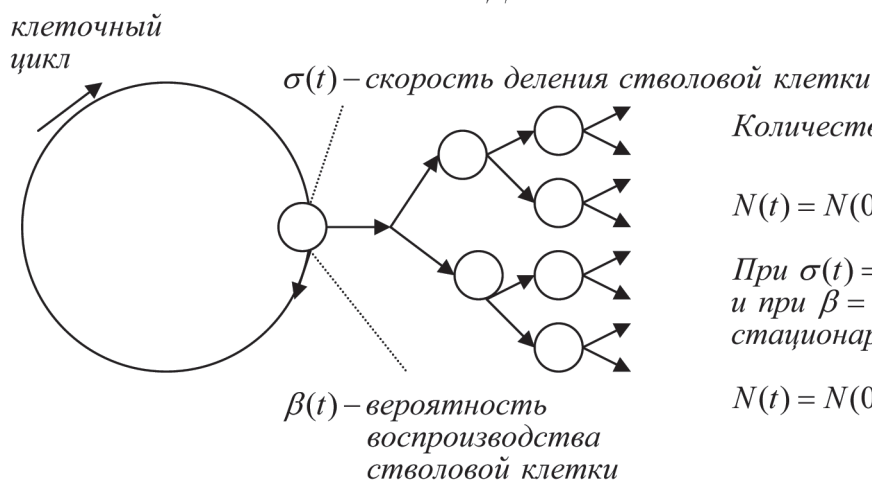
Применение метода интегрирующего множителя [6] (стр. 440) с учётом (6) даёт:

$$\begin{aligned} n(t) &= e^{-\int_0^t 2[1 - \beta(t')] \sigma(t') dt'} \cdot e^{-\int_0^t \beta(t') \lambda(t') \sigma(t') dt'} \times \\ &\times \int_0^t I(t') N(0) e^{-2 \int_0^{t'} [1 - \beta(t'')] \sigma(t'') dt''} \int_0^{t'} \{2[1 - \beta(t'')] + \beta(t'') \lambda(t'')\} \sigma(t'') dt'' dt' \end{aligned} \quad (8)$$

Поскольку принято $n(t) \ll N(t)$, отсюда получаем:

$$n(t) = N(t) \cdot e^{-\int_0^t \beta(t') \lambda(t') \sigma(t') dt'} \int_0^t I(t') e^{-\int_0^{t'} \beta(t'') \lambda(t'') \sigma(t'') dt''} dt' \quad (9)$$

БЕЗ ВОЗДЕЙСТВИЯ



Количество стволовых клеток

$$N(t) = N(0)e^{-2 \int_0^t [1 - \beta(t')] \sigma(t') dt'}$$

При $\sigma(t) = \sigma = Const$ и при $\beta = 1$ реализуется стационарный режим

$$N(t) = N(0)$$

Рис. 1. Схема модели кинетики клеток в отсутствие канцерогенного воздействия

ПРИ НАЛИЧИИ ВОЗДЕЙСТВИЯ

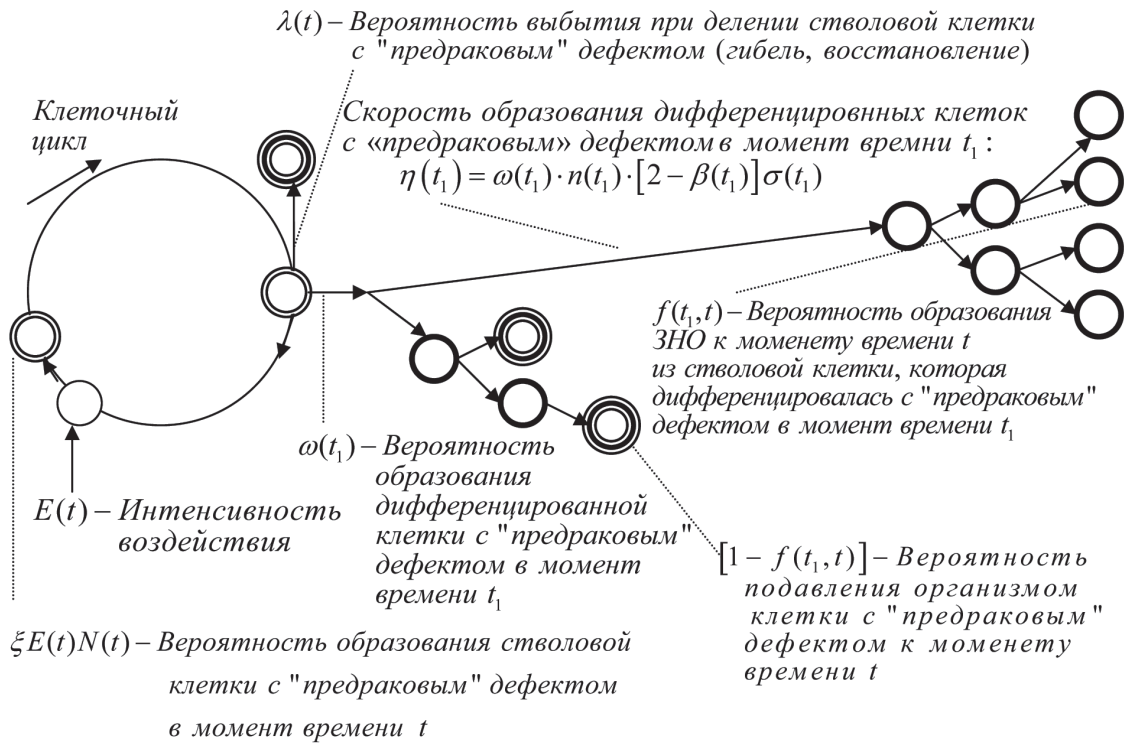


Рис. 2. Схема модели кинетики клеток при наличии канцерогенного воздействия

Далее для скорости образования дифференцированных клеток с ПД можно записать

$$\eta(D, t) = \omega(t)n(t)[2 - \beta(t)]\sigma(t) \quad (10)$$

где $\omega(t)$ – вероятность клетке с ПП не погибнуть и не избавиться от ПП в ходе деления.

Для случая мгновенного облучения в дозе D в возрасте t_0 получаем:

$$\begin{aligned} \eta^{MGO}(D, t_1) &= \omega(t_1)\sigma(t_1)n(t_1) = \\ &= \alpha D \omega(t_1)\sigma(t_1)N(t_1) e^{-\int_0^{t_1} \beta(r)\lambda(r)\sigma(r)dr} \int_0^{t_0} \beta(r)\lambda(r)\sigma(r)dr = \\ &= \alpha D \omega(t_1)[2 - \beta(t_1)]\sigma(t_1)N(t_1) e^{-\int_0^{t_1} \beta(r)\lambda(r)\sigma(r)dr} \quad (11) \end{aligned}$$

Видно, что в этом случае наблюдается спад скорости образования дифференцированных клеток с ПД с течением времени после облучения. При этом темп спада обуславливается скоростью деления стволовых клеток – $\sigma(t)$, вероятностью воспроизводства стволовой клетки при делении – $\beta(t)$ и вероятностью потери стволовой клетки с ПД – $\lambda(t)$ из-за гибели или восстановления ПД.

Применение модели к межпопуляционному переносу

В принятых предположениях и обозначениях для увеличения ИЗ раком после мгновенного облучения и для фоновой ИЗ, обусловленной воздействием комплекса нерадикационных канцерогенных факторов, получаем соответственно:

$$\begin{aligned} \Delta v^{MGO}(t_0, t) &= \\ &= \alpha D \int_0^t f(t_1, t) \omega(t_1) [2 - \beta(t_1)] \sigma(t_1) N(t_1) e^{-\int_0^{t_1} \beta(r)\lambda(r)\sigma(r)dr} dt_1 \quad (12) \\ v_c(t) &= \int_0^t f(t_1, t) \omega(t_1) [2 - \beta(t_1)] \sigma(t_1) e^{-\int_0^{t_1} \beta(r)\lambda(r)\sigma(r)dr} \times \\ &\quad \times \int_0^{t_1} \xi E(t_0) N(t_0) e^{-\int_0^{t_0} \beta(r)\lambda(r)\sigma(r)dr} dt_0 dt_1 \quad (13) \end{aligned}$$

Существенное приближение, которое принято далее для реализации предложенной модели, заключается в том, что интервал времени от момента появления в ткани клетки с ПД до момента, когда ЗНО становится наблюдаемым, т.е. $t - t_1$ настолько мал, что изменением всех функций под интегралом можно пренебречь. В этом случае

после формальной замены $f(t, t) = f(t)$, $\omega(t, t) = \omega(t)$, $\sigma(t, t) = \sigma(t)$, вышеприведённые формулы приобретают следующий вид:

$$\Delta v^{MFO}(t_0, t) = \tag{14}$$

$$= \alpha D f(t) \omega(t) N(0) e^{-2 \int_0^t [1 - \beta(r)] \sigma(r) dr} [2 - \beta(t)] \sigma(t) e^{-\int_0^t \beta(r) \lambda(r) \sigma(r) dr}$$

$$v_c(t) = \tag{15}$$

$$= f(t) \omega(t) [2 - \beta(t)] \sigma(t) \int_0^t \xi E(t_0) N(t_0) e^{-\int_0^t \beta(r) \lambda(r) \sigma(r) dr} dt_0$$

Формула (14) устанавливает связь абсолютного увеличения ИЗ с параметрами предложенной нами модели, а связь с ними относительного увеличения ИЗ определяется отношением (14) к (15):

$$\varepsilon_v(t_0, t) = \frac{\Delta v_c^{MFO}(t_0, t)}{v_c(t)} = \tag{16}$$

$$= \frac{-\int_0^t \beta(r) \lambda(r) \sigma(r) dr}{\alpha N(t) e^{-\int_0^t \beta(r) \lambda(r) \sigma(r) dr}} \cdot \frac{-\int_0^t \beta(r) \lambda(r) \sigma(r) dr}{\int_0^t \xi E(t_0) N(t_0) e^{-\int_0^t \beta(r) \lambda(r) \sigma(r) dr} dt_0}$$

Таким образом, абсолютный и относительный риски, входящие в формулу МКРЗ для межпопуляционного переноса рисков, выражены через параметры предложенной модели, имеющие вполне определенный биологический смысл. Скорость деления стволовых клеток $\sigma(t)$, вероятность выбытия клеток с ПД $\lambda(t)$ и среднее по популяции число здоровых клеток $N(t)$, которые характеризуют фундаментальные биологические процессы в различных органах и тканях организма, скорее всего, можно считать одинаковыми для всех популяций. Следовательно, наиболее существенной, с точки зрения межпопуляционного переноса рисков, является разница в возрастных зависимостях интенсивностей воздействия фоновых канцерогенных факторов $\xi E(t_0)$ у популяции, являющейся источником данных, по которым получены оценки риска, и у популяции, для которой рассчитывается риск.

Возможности межпопуляционного переноса абсолютных значений радиогенного увеличения ИЗ определяются различием функций $f(t)$, которые отражают, как считается, разницу в роли промоторов рака, чему уделяется заметное внимание в п.п. А 135 – А 139 Публикации МКРЗ 2007 г. [1].

На наш взгляд, для моделирования той стадии канцерогенеза, которая наступает после возникновения в органе или ткани клетки с ПД, можно предположить, что функция $f(t)$ отражает ограниченную способность организма выявлять такие клетки и избавляться как от них самих, так и от их потомков. Разумно считать, что способность «выбраковки» клеток с ПД пропорциональна общей ненадёжности организма в отношении преодоления

эндогенных и экзогенных нагрузок, приводящих к постепенной утрате физиологических и иных возможностей организма, возникновению заболеваний и гибели, о чём говорилось в п.7 выше и обосновано в [2]. В этом случае межпопуляционный перенос рисков на основе модели относительного риска можно было бы осуществлять по формуле

$$\Delta v_{rel}^{(2)}(t_0, t) = \Delta v_{rel}^{(1)}(t_0, t) \frac{\mu^{(2)}(t)}{\mu^{(1)}(t)} \tag{17}$$

где $\mu^{(1)}(t)$ и $\mu^{(2)}(t)$ – фоновые ИС от всех причин, а $\Delta v_{rel}^{(1)}(t_0, t)$ и $\Delta v_{rel}^{(2)}(t_0, t)$ – радиогенные ИЗ у исходной (например, LSS-когорты) и конечной популяций.

Нарастание ненадежности организма с возрастом находит отражение в законе Гомперца для ИС: $\mu(t) = \mu_0 e^{\gamma_0 t}$, где μ_0 и γ_0 – специфичные для каждой популяции константы. Этот закон соблюдается для разнообразных популяций живых существ: от простейших видов до млекопитающих [7]. Для человеческих популяций он хорошо аппроксимирует статистические данные об ИС в широком диапазоне возрастов порядка 30 лет и более. Таким образом, для приближенного описания ненадежности организма в зрелых возрастах можно воспользоваться экспоненциальной зависимостью. Для младенческих и детских возрастов, где она заведомо неприменима, а также для более точного описания во всех зрелых возрастах целесообразно в качестве $f(t)$ использовать возрастную зависимость ИС для необлучённой популяции $\mu(t)$, умноженную на некоторую константу.

Качественное сравнение с моделью МКРЗ

Определять вид функций и значения параметров, входящих в предлагаемую модель, можно и нужно, используя двумерные массивы данных о смертности и заболеваемости раком в LSS-когорте (возраст облучения и возраст наблюдения), представленные в сайте RERF (Radiation Effects Research Foundation – фонд, специально созданный для пожизненного наблюдения за LSS-когортой) [8]. Однако приближённо значения параметров можно определить путём достижения наилучшего согласия с возрастно-зависимой аддитивной моделью заболеваемости из Публикации 103 МКРЗ [1], которая, как следует из Приложения А, соответствует современным данным о радиогенном увеличении заболеваемости. Данные таблицы А.4.7 [1] указанного приложения показывают, что в качестве математической модели радиогенного увеличения ИЗ солидными раками каждой из локализаций и для суммы таких раков МКРЗ использовала одну и ту же формулу, которая в наших обозначениях имеет следующий вид:

$$\Delta v^{MFO}(t_0, t) = A e^{at_0} t^b. \tag{18}$$

Следует заметить, что на самом деле в указанной таблице представлены параметры возрастной зависимости не радиогенного увеличения ИЗ – $\Delta v^{MFO}(t_0, t)$, а иной, несколько меньшей величины, а именно заболеваемости:

$$\Delta \tilde{v}^{MFO}(t_0, t) = \Delta v^{MFO}(t_0, t) e^{-\int_0^t \Delta v^{MFO}(t_0, t') dt'} \tag{19}$$

Однако далее это различие не учитывается, чтобы обеспечить в дальнейшем аналитическое решение уравнений, образующихся при сравнении с моделью МКРЗ.

Основные свойства предлагаемой модели легче увидеть, если принять, что величины ω , β , E , σ и λ постоянны. В этом случае

$$\Delta v^{MGO}(t_0, t) \approx \alpha D f(t) \omega \cdot (2 - \beta) \sigma N(0) e^{-2(1-\beta)\sigma t_0} e^{-[2(1-\beta)+\beta\lambda]\sigma \cdot (t-t_0)} \quad (20)$$

В таком приближении показатель первой экспоненты в (20) играет роль показателя экспоненты a в модели МКРЗ: $a = -2(1-\beta)\sigma$. Наличие в модели параметра « a » уместно объяснять уменьшением числа стволовых клеток с возрастом и называть его относительной скоростью опустошения пула стволовых клеток. Согласно модели, эта скорость связана с конкретными биологическими параметрами β и σ . Скорость такого опустошения предлагается считать одинаковой для всех популяций, что важно для межпопуляционного переноса.

Показатель второй экспоненты в (20) отражает убыль стволовых клеток с ПД в зависимости от времени $t - t_0$, прошедшего после облучения, которая отсутствует в моделях МКРЗ, но есть в моделях НКДАР ООН [9] в виде $(t - t_0)^{-k}$.

Зависимость непосредственно от достигнутого возраста, присутствующая в моделях МКРЗ и НКДАР в виде степенной функции, содержится в $f(t)$.

В приближении постоянства указанных выше величин, при равномерном во времени воздействии нерадиационных канцерогенных факторов, для фоновой ИЗ получается:

$$v_c(t) = \xi E f(t) N(0) e^{-[2(1-\beta)+\beta\lambda]\sigma t} \omega (2 - \beta) \sigma \int_0^t e^{-\beta\lambda\sigma t} dt = E \frac{2-\beta}{\beta\lambda} f(t) \omega N(t) (1 - e^{-\beta\lambda\sigma t}) \quad (21)$$

Присутствие множителя $(1 - e^{-\beta\lambda\sigma t})$ в такой упрощённой модели заболеваемости спонтанными раками $v_c(t)$ отражает накопление стволовых клеток с ПД с возрастом в результате воздействия нерадиационных канцерогенных факторов. Этим множителем можно объяснить то, что увеличение $v_c(t)$ в юношеском возрасте идёт несколько быстрее ЗГ, что отмечалось ранее в п.9 «Исходных положений».

Если вспомнить, что в качестве $f(t)$ мы сочли целесообразным использовать $\mu(t)$ или, для простоты, закон Гомперца – $f(t) = M e^{\gamma_0 t}$, то станет ясно, что упрощённая модель даёт увеличение ИЗ в старших возрастах более быстрое, чем в модели МКРЗ. Это означает, что от приближения $\sigma(t) \approx Const = \sigma$ наверняка следует отказаться, приняв, что скорость деления стволовых клеток с возрастом уменьшается, например, как $\sigma(t) = \sigma(0) = e^{-zt}$

В этом случае показатель второй экспоненты в соотношении (20) при условии $\beta(t) = Const = \beta$ должен быть заменён на следующее:

$$a(t) = -2 \int_0^{t_0} [1 - \beta(t')] \sigma(t') dt' = \frac{2(1-\beta)}{z} (1 - e^{-zt_0}) \sigma(0) \quad (22)$$

Таким образом, из предлагаемой модели следует, что $a(t) \neq Const = a$, т.е. нет буквального совпадения в этой части с моделью МКРЗ.

Окончательно модель радиогенной ИЗ, которая содержит скорость деления стволовых клеток, экспоненциально убывающую с возрастом, приобретает следующий вид:

$$\Delta v^{MGO}(t_0, t) = \alpha D M \omega N(0) e^{-\frac{2(1-\beta)}{z} \sigma(0) (1 - e^{-zt_0})} \times (2 - \beta) e^{\gamma_0 t} \sigma(0) e^{-zt} e^{-\frac{[2(1-\beta)+\beta\lambda]\sigma(0)}{z} (e^{-zt_0} - e^{-zt})} \quad (23)$$

Для выявления зависимости Δv^{MGO} от t_0 и t удобно представить это соотношение в виде:

$$\Delta v^{MGO}(t_0, t) = \left\{ \alpha D M \omega N(0) (2 - \beta) \sigma(0) e^{-\frac{2(1-\beta)}{z} \sigma(0)} \right\} \times e^{\frac{\beta\lambda\sigma(0)}{z} e^{-zt_0}} \times e^{(\gamma_0 - z)t + \frac{[2(1-\beta)+\beta\lambda]\sigma(0)}{z} e^{-zt}} \quad (24)$$

Количественное сравнение с моделью МКРЗ

Для проверки не только качественного, но и количественного согласия предлагаемой модели с моделью МКРЗ, применим несколько простых приёмов.

1. Если при некоторых значениях возрастов t и $t_1 < t$ взять отношение радиогенных увеличений ИЗ, определяемых формулой (24), и приравнять его отношению радиогенных ИЗ, определяемых формулой (18), то получится

$$\left(\frac{t}{t_1} \right)^b = e^{(\gamma_0 - z)(t - t_1)} \cdot e^{-\frac{[2(1-\beta)+\beta\lambda]\sigma(0)}{z} [e^{-zt_1} - e^{-zt}]} \Rightarrow \Rightarrow \frac{[2(1-\beta)+\beta\lambda]\sigma(0)}{z} = \frac{(\gamma_0 - z)(t - t_1) - b \ln(t/t_1)}{e^{-zt_1} - e^{-zt}} \quad (25)$$

и, далее,

$$\Delta v^{MGO}(t_0, t) = \alpha D M \omega N(0) e^{-\frac{2[1-\beta]\sigma(0)}{z} (1 - e^{-zt_0})} e^{(\gamma_0 - z)t} \times (2 - \beta) \sigma(0) e^{-[(\gamma_0 - z)(t - t_1) - b \ln(t/t_1)] \frac{e^{-zt_0} - e^{-zt}}{e^{-zt_1} - e^{-zt}}} \quad (26)$$

2. Если затем приравнять предлагаемую модель и модель МКРЗ в некотором произвольно выбранном возрасте t_2 , т.е. положить $\Delta v^{MGO}(t_0, t_2) = A e^{a t_2} (t_2)^b$, то можно определить значение присутствующего в модели множителя, который не зависит от возраста наблюдения t :

$$B = \alpha D(t_0) M \omega N(0) (2 - \beta) \sigma(0) e^{-\frac{2(1-\beta)\sigma(0)}{z} (1 - e^{-zt_0})} = A e^{a t_2} (t_2)^b e^{-(\gamma_0 - z)t_2} e^{\left[(\gamma_0 - z)(t_2 - t_1) - b \ln\left(\frac{t_2}{t_1}\right) \right] \frac{e^{-zt_0} - e^{-zt_2}}{e^{-zt_1} - e^{-zt_2}}} \quad (27)$$

3. Подстановка (27) в соотношение (26) даёт:

$$\Delta V^{MGO}(t_0, t) = \frac{\left(t_2 \right)^b e^{-(\gamma_0 - z)t_2} e^{\left[(\gamma_0 - z)(t_2 - t_1) - b \ln \left(\frac{t_2}{t_1} \right) \right] \frac{e^{z(t_2 - t_0)} - 1}{e^{z(t_2 - t_1)} - 1}}{\left(t \right)^b e^{-(\gamma_0 - z)t} e^{\left[(\gamma_0 - z)(t - t_1) - b \ln \left(\frac{t}{t_1} \right) \right] \frac{e^{z(t - t_0)} - 1}{e^{z(t - t_1)} - 1}} \quad (28)$$

Соотношение (28) при некотором значении γ_0 , обоснование которого представляет самостоятельную задачу, позволяет подобрать такое значение z , что графики предложенной модели и модели МКРЗ будут близки между собой, пересекаясь в точках t_1 и t_2 . Это достигается при близости (в идеале равенстве) значения фигурной скобки к единице. При этом выбор точек t_1 и t_2 остаётся произвольным. Если взять $t_1 = t_0$, то будет полное совпадение двух моделей.

Предварительный анализ данных о смертности в LSS-когорте, некоторые результаты которого даны в [10], показал, что для мужчин и женщин когорты в рамках вышеописанного алгоритма можно принять соответственно $=0,0689 \text{ год}^{-1}$ и $=0,0753 \text{ год}^{-1}$. Знать значение коэффициента μ_0 ЗГ в этом алгоритме не требуется, поскольку оно автоматически учитывается в составе коэффициента M , присутствующего в формуле (27).

В модели МКРЗ для суммы солидных раков в соответствии с данными таблицы А.4.7 в [1] было принято $A = 4,0 \cdot 10^{-7} \text{ (Зв год)}^{-1}$ для мужчин и $A = 5,54 \cdot 10^{-7} \text{ (Зв год)}^{-1}$ для женщин и для обоих полов $a = -0,0274 \text{ год}^{-1}$, $b = 2,38$. Результаты расчётов для мужчин и женщин при таких значениях коэффициентов формулы МКРЗ представлены на рисунках 3 и 4 соответственно.

На рисунках 3 и 4 видно вполне удовлетворительное согласие предложенной модели с моделью МКРЗ, что показывает её приемлемость для решения поставленной задачи.

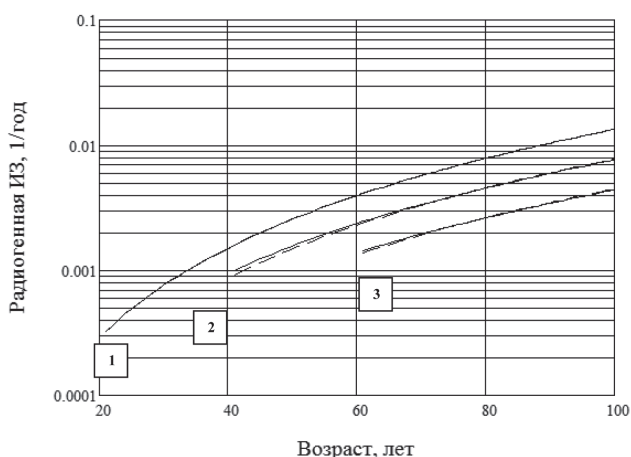


Рис. 3. Радиогенная ИЗ раку у мужчин, рассчитанная по модели МКРЗ (сплошные линии) и по предлагаемой модели (пунктирные линии) для $t_0 = 20, 40$ и 60 лет (номера 1, 2, 3) при $t_1 = 20$ лет, $t_2 = 80$ лет, $\gamma_0 = 0,0689 \text{ год}^{-1}$ и $z = 0,047 \text{ год}^{-1}$

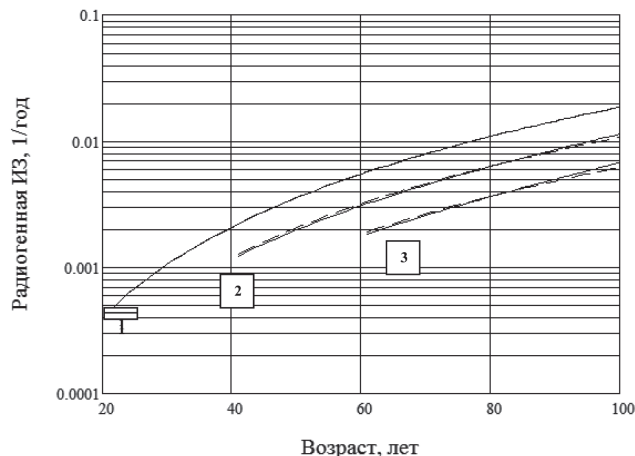


Рис. 4. То же, что на рисунке 3, но для женщин при $\gamma_0 = 0,0753 \text{ год}^{-1}$

Заключение

Продемонстрированное согласие предложенной квазибиологической модели с аддитивной моделью МКРЗ само по себе не является достаточным результатом, т.к. последняя является всего лишь аппроксимацией радиационно-эпидемиологических данных, точность которой признана Комиссией приемлемой для решения задачи расчёта коэффициентов риска и тканевых весовых множителей. Более убедительным доказательством пригодности квазибиологической модели были бы положительные результаты прямого сравнения с накопленными массивами радиационно-эпидемиологических данных, прежде всего с данными для когорты LSS, а именно:

1. Достижение согласия модели с фактическими данными по каждой локализации солидного рака в LSS-когорте.
2. Достижение согласия полученных значений биологических параметров модели с известными данными о стволовых клетках.
3. Определение значений параметров, характеризующих интенсивность действия факторов, вызывающих спонтанные раки в LSS-когорте и у остального японского населения.
4. Подтверждение на примере LSS-когорты и остального японского населения применимости для межпопуляционного переноса соответствующих зависимостей $\mu(t)$, включая детский возраст.

Для решения этих задач предстоит преодолеть некоторые чисто методические трудности, такие, например, как пологий оптимум значения критерия согласия в многомерном пространстве варьируемых параметров модели.

Исходно модель разрабатывалась для обоснования некоторой новой аппроксимации наблюдаемых данных, которая придавала бы больше биологического смысла процедуре межпопуляционного переноса, в особенности при корреляции значений входящих в неё коэффициентов с биологическими параметрами различных тканей.

Однако если признать модель правильной, то, решая интегральное уравнение (15), формально можно определять возрастную зависимость интенсивности

воздействия канцерогенных факторов (экзогенных и эндогенных). Наличие корреляции этой зависимости с фактическими данными давало бы дополнительные подтверждения правильности модели. В таком случае значительную пользу от неё следует ожидать также при анализе спонтанного канцерогенеза. Кроме того, появляется методическая возможность для межвидового переноса значений радиогенного увеличения ИС и ИЗ, которые определены в радиобиологических экспериментах.

Литература

1. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / под ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы. – М.: Алана, 2009. – 312 с.
2. Губин, А.Т. Модель для описания вероятности летального исхода при воздействии радиации и других вредных факторов / А.Т. Губин, Е.Е. Ковалев, В.А. Сакович // Атомная энергия. – 1992. – Т. 72, вып. 6. – С. 604–612.
3. Сакович, В.А. Нагрузочная модель радиационного риска и её модификации/ В.А. Сакович [и др.]// Проблемы анализа риска. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 76–98.
4. Губин, А.Т. Одна кинетическая модель повреждения клетки малыми дозами радиации / А.Т. Губин, В.А. Сакович // Радиационная гигиена. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 30–34.
5. Губин, А.Т. Дуальная теория действия ионизирующего излучения и спонтанный рак / А.Т. Губин, В.А. Сакович // Радиационная гигиена. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 55–61.
6. Бронштейн, И.Н. Справочник по математике (для инженеров и учащихся вузов) / И.Н. Бронштейн, К.А. Семендяев. – М.: ГИТТЛ, 1952. – 608 с.
7. Гаврилов, Л.А. Биология продолжительности жизни / Л.А. Гаврилов, Н.С. Гаврилова. – М.: Наука, 1991. – 280 с.
8. Адрес доступа: <http://www.rerf.or.jp>.
9. Effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer. UN, New York, 2008.
10. Губин, А.Т. О некоторых особенностях японской когорты для пожизненного исследования, важных с точки зрения оценки и межпопуляционного переноса риска/ А.Т. Губин, В.А. Сакович // Медицина экстремальных ситуаций. – 2010. – Т. 3(33). – С. 77–90.

Поступила: 09.10.2015 г.

Губин Анатолий Тимофеевич – кандидат физико-математических наук, заместитель директора по науке, ведущий лабораторией Научно-технического центра радиационно-химической безопасности и гигиены Федерального медико-биологического агентства. Адрес: Москва, 123182, ул. Щукинская, д. 40. Телефон: 8(499)193-74-12. E-mail: atgubin@rambler.ru

Редько Виктор Иванович – кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник Научно-технического центра радиационно-химической безопасности и гигиены Федерального медико-биологического агентства. Адрес: Москва, 123182, ул. Щукинская, д. 40. Телефон: 8(499)193-74-17. E-mail: ntc.red@yandex.ru

Сакович Вадим Алексеевич – доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-технического центра радиационно-химической безопасности и гигиены Федерального медико-биологического агентства. Адрес: Москва, 123182, ул. Щукинская, д. 40. Телефон: 8(499)193-33-93. E-mail: sakvapin1@rambler.ru

• **Губин А.Т., Редько В.И., Сакович В.А. Квазибиологическая модель радиогенной заболеваемости раком// Радиационная гигиена. – 2015.- Т8, №4. – С. 23–31.**

Quasi – biological model of radiogenic cancer morbidity

Gubin Anatolij T. – Candidate of Physico-Mathematical Sciences, Deputy Scientific Director, Laboratory Head of Scientific and Technical Center for Radiation – Chemical Safety and Hygiene of Russian Federal Medical-Biological Agency (Shhukinskaja St., 40, Moscow, 123182, Russia; e-mail: atgubin@rambler.ru)

Red'ko Viktor I. – Candidate of Technical Sciences, Leading Researcher of Scientific-Technical Center for Radiation-Chemical Safety and Hygiene of Russian Federal Medical- Biological Agency, (Shhukinskaja St., 40, Moscow, 123182, Russia; e-mail: : ntc.red@yandex.ru)

Sakovich Vadim A. – Doctor of Physico-Mathematical Sciences, Senior Researcher of Scientific-Technical Center for Radiation-Chemical Safety and Hygiene of Russian Federal Medical- Biological Agency. (Shhukinskaja St., 40, Moscow, 123182, Russia; e-mail: sakvapin@rambler.ru) (for correspondence)

Abstract

Mindful of radiobiological and demographic regularities this work is aimed at development of the model of age-dependent radiogenic cancer morbidity and cancer-induced mortality rate. This model can also be used for estimation of radiogenic risk inter-population transfer.

✉ Sakovich Vadim A.

Scientific Technical Center of Radiation-Chemical Safety and Hygiene, Federal Medical Biological Agency of Russia
Address for correspondence: Shhukinskaja St., 40, Moscow, 123182, Russia. E.mail: sakvapin1@rambler.ru

The methods: Linear differential equations were used to formalize contemporary assumptions of self – sustaining tissue cell kinetics under the impact of adverse factors, on the formation and repairing of cell “pre-cancer” defects, on inheritance and retaining such defects in daughter cells which results in malignant neoplasms, on age-dependent impairment of human body’s function to eliminate such cells.

The results: The model reproduces the well-known regularities of radiogenic cancer morbidity increase depending on instantaneous radiation exposure age and on attained age: the relative reduction at increased radiation age which the model attributes to age decrease of stem cells, relative reduction at increased time after radiation induced by “sorting out” of cells with “pre-cancer” defects, absolute increase with age proportional to natural cause mortality rate.

The relevance of the developed quasi-biological model is displayed via comparison to the ICRP model for radiogenic increase of solid carcinomas’ morbidity after single radiation exposure. The latter model had been developed after Japanese cohort observations. For both genders high goodness-of-fit was achieved between the models at values of Gompertz’ law factor which had been defined for men and women in this cohort via selecting the value of the only free parameter indicating age-dependent exponential retardation of stem cells’ division.

The conclusion: The proposed model suggests that the estimation of radiogenic risk inter-population transfer can be done on the basis of the data on age-dependent mortality intensity increase from all natural causes. The model also creates the premises for inter-species transfer of risk following the well-known parameters of cell populations’ kinetics in animal’s organs and tissues and Gompertz’s law parameters. This model is applicable also for analyses of age-dependent changes of background cancer morbidity.

Key words: radiogenic morbidity intensity, DNA “pre-cancer” defect, cell division, differential equation.

References

1. Publikacija 103 Mezhdunarodnoj komissii po radiacionnoj zashhite (MKRZ)/ pod obshhej po red. M.F.Kiseleva i N.K.Shandaly [The publication 103 of International Commission on Radiological Protection (ICRP) under the general editorship of M.F.Kiseleva and N.K.Shandala], M, Alana, 2009, 312 p.
2. Gubin A.T., Kovalev E.E., Sakovich V.A. Model’ dlja opisaniya verojatnosti letal’nogo ishoda pri vozdeystvii radiacii i drugih vrednyh faktorov [The model for description of lethal outcome probability from radiation and other adverse factors’ effect]. Atomnaja jenergija – Atomic energy, 1992, Vol. 72, issue 6, pp. 604-612.
3. Sakovich V.A., Gubin A.T., Golubeva M.V. [etal.] Nagruzoch'naja model’ radiacionnogo riska i ejo modifikacii [Radiation risk loading model and its’ modifications]. Problemy analiza riska -Risk analyses challenges, 2004, Vol. 1, No. 1, pp.76-98.
4. Gubin A.T., Sakovich V.A. Odnaj kineticheskaja model’ povrezhdenija kletki malymi dozami radiacii [One kinetic model of cell damage by small radiation doses]. Radiacionnaja gigijena – Radiation Hygiene, 2015, Vol.8, No.1, pp. 70-34
5. Gubin A.T., Sakovich V.A. Dual'naja teorija dejstvija ionizirujushhego izlucheniya i spontannyj rak [Dual theory of ionizing radiation effect and spontaneous cancer]. Radiacionnaja gigijena – Radiation Hygiene, 2015, Vol. 8, No.1, pp. 55-61.
6. Bronshtejn I.N., Semendjaev K.A. Spravochnik po matematike (dlja inzhenerov i uchashhihsja vuzov) [Handbook on mathematics (for engineers and students of technical vocational schools)], M.,GITTL, 1952, 608 p.
7. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. [Life longevity biology], M., Science, 1991, 280 p.
8. Available at: <http://www.rerf.or.jp>.
9. Effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer. UN, New York, 2008.
10. Gubin A.T., Sakovich V.A. O nekotoryh osobennostjah japonskoj kogorty dlja pozhiznennogo issledovanija, vaznyh s točki zrenija ocenki i mezhpopljacionnogo perenosa riska [On some specifics of Japanese cohort for intra-vital studies important from the perspective of estimation and inter-population transfer of risk]. Medicina jekstremal'nyh situacij -Emergency situations medicine, 2010, Vol. 3 (33), pp. 77-90.

• Gubin Anatolij T., Red’ko Viktor I., Sakovich Vadim A. Kvazibiologicheskaja model’ radiogennoj zaboлеваemosti rakom [Quasi – biological model of radiogenic cancer morbidity] . Radiacionnaja gigijena – Radiation Hygiene, 2015, Vol. 8, № 4, pp. 23-31.