Дополнение квазибиологической модели радиогенной заболеваемости раком

А.Т. Губин, В.А. Сакович

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

Цель: уточнить квазибиологическую модель радиогенной заболеваемости солидным раком, ранее опубликованную авторами в журнале «Радиационная гигиена», для обеспечения лучшей согласованности с данными японской когорты (когорты LSS) и с моделью МКРЗ в части описания эффекта возраста при облучении. Результаты: исходные представления математической модели дополнены предположением, что стволовые клетки, получившие «предраковое» повреждение, с большей вероятностью по сравнению с неповреждённой клеткой идут по пути воспроизводства, а не дифференцировки. Структура уточнённой модели и её свойства при этом сохранились, но добавился один параметр. Анализ основных математических соотношений уточнённой модели показал, что с её позиций между моделями радиогенной заболеваемости раком, опубликованными в Публикации 103 МКРЗ и Докладе НКДАР ООН 2006 г., несмотря на их внешнее различие, нет противоречий. Заключение: дальнейшая работа с моделью требует верификации значений параметров по эпидемиологическим данным, в первую очередь по данным о заболеваемости солидными раками в японской когорте. Однако, поскольку некоторые из предположений модели, включая вновь введённое, не являются чисто радиобиологическими, то потребуются анализ широкого круга биологических и онкологических закономерностей.

Ключевые слова: математические модели, квазибиологическая модель, радиационный канцерогенез, кинетика стволовых клеток, предканцерогенное повреждение, твердый рак, заболеваемость, смертность, старение.

Введение

При изложении квазибиологической модели (КБМ) радиогенной заболеваемости раком [1] наш анализ её свойств, следует признать, был недостаточно глубоким. Не было акцентировано внимание на особенностях зависимости интенсивности заболеваемости (ИЗ) радиогенным раком в LSS-когорте от возраста облучения. По данным МКРЗ [2], она незначительно уменьшается с возрастом облучения (табл. А 4.6), в то время как, согласно КБМ, она должна увеличиваться. При этом следует иметь в виду, что фоновая ИЗ раком в LSS-когорте также уменьшается с возрастом облучения [3, 4]. Последнее означает, что существует зависимость радиогенной ИЗ раком не только от возраста облучения в пределах одного поколения, отражая динамику канцерогенеза в организме, но и от года рождения конкретного поколения, отражая свойства поколения. Очевидно, что эти зависимости должны по-разному учитываться при переносе значений радиогенного риска с LSS-когорты на другие популяции. Поэтому в данной статье в КБМ внесено дополнение, которое позволяет избежать отмеченного выше противоречия.

Уточнение квазибиологической модели

Предложенная в работе [1] математическая модель зависимости ИЗ радиогенными солидными раками от возраста t_0 мгновенного облучения дозой D и от возраста наблюдения t представляет собой произведение вероятностей прохождения ряда гипотетических стадий канцерогенеза и имеет следующий вид (с несколькими изменёнными обозначениями):

$$\Delta V^{\text{МО}}(D, t_0, t) = \left\{ \frac{2\alpha DN(0)\omega(1-\beta)\sigma(0)e^{-zt}}{\times e^{\frac{(1-2\beta)\sigma(0)(1-e^{-zt_0})}{z}} e^{\frac{[(1-2\beta)+2\beta\lambda]\sigma(0)}{z}(e^{-zt_0}-e^{-zt})}} \right\} M e^{\gamma t} \quad (1)$$

Здесь $N(0)$ есть начальное количество стволовых клеток, в ДНК которых под действием излучения образуются такие «предраковые» повреждения, что стволовая клетка после дифференцировки может дать начало раковой опухоли (поврежденная клетка);

$\sigma(0)$ – начальная скорость деления стволовых клеток;

z – относительная скорость уменьшения скорости деления с возрастом t ;

Губин Анатолий Тимофеевич

Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены, Федеральное медико-биологическое агентство России.

Адрес для переписки: 123103, Россия, Москва, ул. Щукинская, д. 40; E-mail: atgubin@rambler.ru

αD – вероятность образования в стволовой клетке предракового повреждения при облучении её дозой D ;

λ – вероятность выбраковки поврежденной клетки при делении с воспроизводством;

ω – вероятность невыбраковки поврежденной клетки при делении с дифференцировкой, т.е. при выбытии из цикла воспроизводства.

Что касается параметра β , который характеризует особенности деления стволовой клетки, то в данной статье его смысл несколько иной, чем в работе [1]. Здесь β есть вероятность того, что в результате деления стволовой клетки на две дочерние они окажутся стволовыми, т.е. пойдут по пути воспроизводства. В результате величина β оказывается в два раза меньше, чем β в работе [1]. Соответственно, уменьшение радиогенной ИЗ с возрастом облучения из-за уменьшения количества клеточной мишеней моделируется при $\beta < 0,5$, а не при $\beta < 1$, как в работе [1], а количество стволовых клеток не меняется с возрастом при $\beta = 0,5$, а не при $\beta = 1$. При $\beta > 0,5$ появилась возможность моделировать увеличение количества стволовых клеток, что нельзя было сделать в исходной КБМ.

Часть модели, содержащуюся в фигурных скобках, условно можно назвать вероятностью инфицирования организма клетками с предраковым повреждением – $W(D, t_0, t)$. Позднее эту часть модели рассмотрим подробнее.

Другая часть модели, т.е. $M e^{\gamma_0 t}$, есть зависимость вероятности развития опухоли из дифференцированной клетки, которая содержит предраковое повреждение, от возраста организма, в котором она дифференцировалась. Имеется в виду, в соответствии с [5, 6], что так, в целом, изменяется с возрастом «ненадёжность» организма по преодолению любой «нагрузки», воздействие которой может привести к смерти. Следствием такого предположения является то, что интенсивность смертности (ИС) описывается законом Гомперца [7], который, как известно, достаточно хорошо соблюдается, начиная с возраста 20–30 лет. При меньших значениях t_0 надо вычитать вероятность несчастных случаев, а в детском возрасте использовать более сложное соотношение [8].

Эту часть модели можно было бы считать просто подходящей аппроксимацией. Однако, имея в виду, что значения параметров закона Гомперца изменяются в историческом масштабе и различаются у разных популяций, правильно следовало бы написать $M(t_0) e^{\gamma_0(t_0)t}$. При этом t_0 здесь не есть буквально возраст облучения, и поэтому от него не зависит вероятность «инфицирования» организма клетками с предраковым повреждением. Здесь t_0 обозначает поколение, возраст которого был t_0 лет во время облучения, и ему присущи свойства, несколько отличные от других поколений. Поскольку, как известно, возрастная зависимость ИС у мужчин и женщин различается, эта часть модели оказывается единственной характеристикой особенностей пола и популяции и потому является основой для межпопуляционного переноса. Следует отметить, что это свойство модели, в принципе, можно проверять.

Что касается фигурной скобки, т.е. $W(D, t_0, t)$, отражающей судьбу стволовых клеток с предраковым повреждением (повреждённых клеток), то в ней множитель

$L_1 = N(0) e^{-\frac{(1-2\beta)\sigma(0)}{z}(1-e^{-zt_0})}$ есть количество стволовых клеток в момент облучения, которое после умножения на αD равно количеству повреждённых клеток. В исходной КБМ показатель экспоненты $\left[-\frac{(1-2\beta)\sigma(0)}{z}(1-e^{-zt_0}) \right]$ был призван моделировать параметр «а» в модели МКРЗ.

Другой множитель $e^{-\frac{[(1-2\beta)+2\beta\lambda]\sigma(0)}{z}(e^{-zt_0}-e^{-zt})}$ содержит два сомножителя.

Сомножитель $L_2 = e^{-\frac{(1-2\beta)\sigma(0)}{z}(e^{-zt_0}-e^{-zt})}$ в исходной модели отражает предположение, что уменьшение количества поврежденных клеток происходит так же, как и до облучения. Но в результате получается, что произведение $L_1 \times L_2$ не содержит зависимости от t_0 .

В итоге остался только сомножитель $L_3 = e^{-\frac{2\beta\lambda\sigma(0)}{z}(e^{-zt_0}-e^{-zt})}$, где содержится зависимость от t_0 . Этот сомножитель отражает вероятность выбраковки повреждённых клеток: она тем больше, чем больше интервал времени $(t - t_0)$, так что, согласно исходной модели, радиогенная ИЗ в фиксированном возрасте t увеличивается с возрастом облучения t_0 из-за сокращения времени на выбраковку. В этом и заключается противоречие с моделью МКРЗ.

Формально это противоречие содержится в множителе $e^{-\frac{2\beta\lambda\sigma(0)}{z}(e^{-zt_0}-e^{-zt})}$, который тем больше, чем больше t_0 . В приближении $zt \ll 1$ эту роль выполняет множитель $e^{-2\beta\lambda\sigma(0)t_0}$.

Далее, множитель $\omega 2(1-\beta)\sigma(0)e^{-zt}$ есть вероятность дифференцировки стволовой клетки с предраковым повреждением, что даёт начало образованию опухоли.

Приведённое выше детальное рассмотрение КБМ показало, что для получения отрицательного значения параметра «а» в модели МКРЗ необходимо предположить, что после повреждения стволовые клетки меняют свои свойства так, что их количество возрастает тем больше, чем больше $(t - t_0)$.

Такое предположение заключается в том, что повреждённые клетки обладают большей вероятностью воспроизводства, чем неповреждённые, т.е. $\beta^* > \beta$.

В результате уточнения КБМ приобретает вид:

$$\Delta^* V^{MPO}(D, t_0, t) = \left\{ \begin{aligned} & 2\alpha DN(0)\omega(1-\beta^*)\sigma(0)e^{-zt} \times \\ & \times e^{-\frac{(1-2\beta)\sigma(0)}{z}(1-e^{-zt_0})} \cdot e^{-\frac{[(1-2\beta^*)+2\beta^*\lambda]\sigma(0)}{z}(e^{-zt_0}-e^{-zt})} \end{aligned} \right\} M e^{\gamma_0 t} = (2)$$

$$= 2\alpha DMN(0)\omega(1-\beta^*)\sigma(0)e^{\gamma_0 t} \times$$

$$\times e^{-\frac{(1-2\beta)\sigma(0)}{z}} \cdot e^{-\frac{[(1-2\beta^*)+2\beta^*\lambda]\sigma(0)}{z}(e^{-zt_0}-e^{-zt})} \cdot e^{-\frac{[2(\beta^*-\beta)-2\beta^*\lambda]\sigma(0)}{z}(t-t_0)}$$

Здесь искомая смена знака потенциально содержится в множителе $e^{-\frac{2(\beta^*-\beta)-2\beta^*\lambda}{z}\sigma(0)(t-t_0)}$. Для этого надо, чтобы

β^* было настолько больше β , что достигается условие $2(\beta^*-\beta)-2\beta^*\lambda = 2\beta^*(1-\lambda)-2\beta > 0$. При $\beta^* > 0,5$ показатель экспоненты может стать положительным, в результате чего $\Delta^* V^{MPO}(D, t_0, t)$ с ростом t_0 начнёт уменьшаться.

При $\beta^* = \beta$ реализуется исходная КБМ.

Свойства квазибиологической модели при $zt \ll 1$

Основные свойства КБМ хорошо видны в приближении $zt \ll 1$, которое, как показывают оценки, недалеко от истины (в этом приближении введён значок «тильда»):

$$\tilde{\Delta}v^{MGO}(D, t_0, t) \approx 2\alpha DMN(0)\omega(1-\beta)\sigma(0)e^{(\gamma_0-z)t} \times \quad (3)$$

$$\times e^{-(1-2\beta)\sigma(0)t_0} e^{-[(1-2\beta)+2\beta\lambda]\sigma(0)(t-t_0)}$$

Здесь множитель $\left[e^{-(1-2\beta)\sigma(0)t_0} \right]$ описывает стадию естественного незначительного уменьшения числа стволовых клеток с возрастом до облучения, если $\beta \leq 0,5$. Он является, как и задумывалось, аналогом множителя $\left[e^{at_0} \right]$ в моделях радиогенной ИЗ, используемых МКРЗ.

Множитель $\left\{ e^{-[(1-2\beta)+2\beta\lambda]\sigma(0)(t-t_0)} \right\}$, в свою очередь,

описывает стадию от облучения до дифференцировки и более наглядно, чем последняя экспонента в (1), отражает зависимость ИЗ от времени, прошедшего после облучения. Этой зависимости нет в моделях МКРЗ, но есть в моделях НКДАР [8] в виде $(t-t_0)^k$. Отсюда понятно, почему модели МКРЗ и модели НКДАР, как будто бы разные, оказываются адекватными эпидемиологическим данным.

Произведение двух рассмотренных множителей можно представить в виде:

$$\left[e^{-(1-2\beta)\sigma(0)t} \right] \left[e^{-2\beta\lambda\sigma(0)(t-t_0)} \right]$$

Здесь первый множитель отражает так же, как и ранее, уменьшение числа стволовых клеток с возрастом до облучения, но в приближении $zt \ll 1$, а второй – выбраковку повреждённых клеток. В этом приближении ещё лучше видно, что в КБМ $v^i \tilde{\Delta}i (D, t_0, t)$ с ростом t_0 увеличивается.

Множитель $\left[e^{(\gamma_0-z)t} \right]$ есть основная и непосредственная зависимость от возраста наблюдения.

Другая компоновка множителей позволяет разделить зависимость от t и t_0 :

$$\tilde{\Delta}v^{MGO}(D, t_0, t) = 2\alpha DMN(0)\omega(1-\beta)\sigma(0)e^{(\gamma_0-z)t} \times \quad t_0:$$

$$\times e^{-[(1-2\beta)+2\beta\lambda]\sigma(0)t} e^{2\beta\lambda\sigma(0)t_0}$$

Зависимость от t в виде $e^{[(\gamma_0-z)-(1-2\beta)-2\beta\lambda]\sigma(0)t}$ показывает, что в приближении $zt \ll 1$ с возрастом должен происходить экспоненциальный рост радиогенной ИЗ раком с комбинированным показателем, значения отдельных компонент которого трудно выявляемы.

Уточнённая КБМ, в отличие от (3), в приближении $zt \ll 1$ приобретает вид:

$$\tilde{\Delta}v^{MGO}(D, t_0, t) = 2\alpha DMN(0)\omega(1-\beta^*)\sigma(0)e^{(\gamma_0-z)t} \times$$

$$\times e^{-(1-2\beta^*)\sigma(0)t_0} e^{-[(1-2\beta^*)+2\beta^*\lambda]\sigma(0)(t-t_0)} \quad (4)$$

В дальнейшем будут использоваться и другие компоновки сомножителей соотношения (4):

$$\tilde{\Delta}v^{MGO}(D, t_0, t) = 2\alpha DMN(0)\omega(1-\beta^*)\sigma(0)e^{(\gamma_0-z)t} \times$$

$$\times e^{-[(1-2\beta^*)+2\beta^*\lambda]\sigma(0)t} e^{[2\beta^*\lambda-2(\beta^*-\beta)]\sigma(0)t_0} = \quad (4a)$$

$$= 2\alpha DMN(0)\omega(1-\beta^*)\sigma(0)e^{(\gamma_0-z)t} \times$$

$$\times e^{-[(1-2\beta^*)+2\beta^*\lambda]\sigma(0)t} e^{[2\beta-2\beta^*(1-\lambda)]\sigma(0)t_0}$$

Здесь, как и в исходной КБМ, множитель $e^{-(1-2\beta^*)\sigma(0)t_0}$ показывает уменьшение числа клеток-мишеней, множитель $e^{-2\beta^*\lambda\sigma(0)(t-t_0)}$ показывает уменьшение числа повреждённых клеток за счёт выбраковки при воспроизводстве, причём

с вероятностью β^* , а не β , как в исходной КБМ. Но присутствует множитель $e^{-(1-2\beta^*)\sigma(0)(t-t_0)} = e^{(2\beta^*-1)\sigma(0)(t-t_0)}$, который показывает ускоренное воспроизводство повреждённых клеток.

Здесь лучше, чем в (2), видно, что при $\beta^* > 0,5$ с ростом t_0 $\Delta v^{MGO}(D, t_0, t)$ может уменьшаться. В остальном свойства уточнённой КБМ такие же, как и у исходной.

Зависимость от возраста облучения

Представленное выше уточнение КБМ выполнено не просто ради достижения формального согласия с моделью МКРЗ или демонстрации возможности модифицировать КБМ.

Дело в том, что не только радиогенная ИЗ $\Delta v^{MGO}(D, t_0, t)$ пропорциональна $\left[e^{at_0} \right]$, где $a = -0.0274 \text{ год}^{-1}$, но и фоновая радиогенная ИЗ солидными раками также экспоненциально зависит от t_0 (т.е. от года рождения) с той разницей, что $a = -0.0088 \text{ год}^{-1}$. Это следует из моделей МКРЗ, как отмечалось нами в [4] и обсуждалось ещё ранее в [3].

Подобная ситуация наблюдается и в отношении ИС [4]. Радиогенная ИС также характеризуется значением $a = -0.0274 \text{ год}^{-1}$, что воспринимается как закономерное.

Но фоновая ИС также экспоненциально зависит от t_0 , но характеризуется положительным показателем экспоненты $a = -0.0097 \text{ год}^{-1}$, что представляется странным. При этом в работе Д.Л. Престона, посвящённой ИС [10], данному факту внимание не уделялось. Естественно, возникают вопросы о причинах и достоверности наблюдаемой зависимости от t_0 , а также влияния значения a на межпопуляционный перенос.

В работе [4] нами высказано естественное предположение, что имеет значение различие в состоянии здоровья и жизнеспособности поколений разного года рождения и их изменения с календарным периодом, обусловленные социально-экономическими и иными нерадикационными факторами. С учётом этого выше мы формально ввели в КБМ такого рода зависимость в виде $M(t_0)e^{\gamma_0(t_0)t}$, не имея в виду какие-то конкретные функции $M(t_0)$ или $\gamma_0(t_0)$. В любом случае календарное изменение демографических характеристик популяции в аспекте оценок радиационного риска представляет самостоятельную проблему.

Не касаясь вопроса о том, действительно ли этот множитель в КБМ обуславливает зависимость фоновой ИЗ раком от t_0 , следует признать, что часть значения « a » в $\Delta v^{MGO}(D, t_0, t)$ обусловлена не облучением и при описании радиогенных процессов его следовало бы уменьшить на $\alpha_\phi = -0.0088 \text{ год}^{-1}$, т.е. считать равным $a = -0.0186 \text{ год}^{-1}$, что характеризует относительную радиогенную ИЗ. Кроме того, в рамках КБМ именно это значение нужно некоторым образом переносить с LSS-когорты на другую популяцию.

Фоновая интенсивность заболеваемости раком

В терминах КБМ обретает биологический смысл также и фоновая ИЗ. Она есть результат постоянного воздействия некоторого канцерогенного фактора с интенсивностью $\xi E(t')$, что в общем случае выражается интегралом:

$$v_{\phi}(E(t'),t) = \int_0^t \frac{\xi E(t')}{\alpha D} \Delta v^{MFO}(D,t',t) dt' \quad (5)$$

Основные закономерности фоновой ИЗ рассмотрим в рамках исходной модели, при этом в приближениях $zt \ll 1$ и $E(t') \approx Const = \bar{E}$. Из (5) следует:

$$v_{\phi}(t) = 2MN(0)\omega(1-\beta)\sigma(0)e^{(\gamma_0-z)t} \times e^{-\frac{(1-2\beta)\sigma(0)}{z}} e^{\frac{(1-2\beta)+2\beta\lambda}{z}\sigma(0)e^{-zt}} \cdot \int_0^t \xi E(t') e^{-\frac{2\beta\lambda\sigma(0)}{z}e^{-zt}} dt' \quad (6)$$

и далее:

$$\begin{aligned} \tilde{v}_{\phi}(t) &= 2MN(0)\omega(1-\beta)\sigma(0)e^{(\gamma_0-z)t} \times \\ &\times e^{-[(1-2\beta)+2\beta\lambda]\sigma(0)t} \cdot \int_0^t \xi E(t') e^{2\beta\lambda\sigma(0)t'} dt' \approx \\ &\approx \xi \bar{E} MN(0)\omega(1-\beta) \frac{(1-e^{-2\beta\lambda\sigma(0)t})}{\beta\lambda} e^{(\gamma_0-z)t} e^{-[(1-2\beta)\sigma(0)t]} \end{aligned} \quad (7)$$

Здесь, как видно, основная закономерность – закон Гомперца. При этом в молодости происходит накопление повреждённых стволовых клеток с нуля с началом действия канцерогенного фактора и постепенный выход на закон Гомперца.

Если (3) поделить на (7), то в тех же приближениях относительное увеличение радиогенной ИЗ солидным раком имеет вид:

$$\begin{aligned} ERR \equiv \varepsilon_v(t_0,t) &\approx \frac{2\alpha D\sigma(0)\beta\lambda e^{2\beta\lambda\sigma(0)t_0}}{\xi \bar{E} [e^{2\beta\lambda\sigma(0)t} - 1]} = \\ &\approx \frac{2\alpha D\sigma(0)\beta\lambda e^{-2\beta\lambda\sigma(0)(t-t_0)}}{\xi \bar{E} [1 - e^{-2\beta\lambda\sigma(0)t}]} \end{aligned} \quad (8)$$

Здесь видно, что в приближении $E(t') \approx Const = \bar{E}$ ERR не содержит свойств поколения, и t^0 отражает зависимость только от возраста облучения организма. Если приближение $E(t') \approx Const = \bar{E}$ не соблюдается, то возраст на момент облучения должен проявляться настолько, насколько изменяется $E(t')$. Это позволяет надеяться определить значение $2\beta\lambda\sigma(0)$ по эпидемиологическим данным.

Соответственно, в рамках уточнённой КБМ фоновая ИЗ имеет вид:

$$v_{\phi}^*(t) = 2MN(0)\omega(1-\beta^*)\sigma(0)e^{(\gamma_0-z)t} \times e^{\frac{[(1-2\beta^*)+2\beta^*\lambda]\sigma(0)}{z}e^{-zt}} \cdot \int_0^t \xi E(t') e^{\frac{[2(\beta^*-\beta)-2\beta^*\lambda]\sigma(0)}{z}e^{-zt'}} dt' \quad (9)$$

Если исходить из (4), то при $z \ll 1$ и $E(t_0) \approx \bar{E}$:

$$\begin{aligned} \tilde{v}_{\phi}^*(t) &= 2\xi \bar{E} \cdot MN(0)\omega(1-\beta^*)\sigma(0)e^{(\gamma_0-z)t} \times \\ &\times e^{-[(1-2\beta^*)+2\beta^*\lambda]\sigma(0)t} \cdot \int_0^t \xi E(t') e^{[2\beta^*\lambda-2(\beta^*-\beta)]\sigma(0)t'} dt' = \\ &= \xi \bar{E} MN(0)\omega \frac{(1-\beta^*)}{[\beta^*\lambda - (\beta^*-\beta)]} e^{(\gamma_0-z)t} \times \\ &\times e^{-[(1-2\beta^*)+2\beta^*\lambda]\sigma(0)t} \left(e^{[2\beta^*\lambda-2(\beta^*-\beta)]\sigma(0)t} - 1 \right) = \\ &= \xi \bar{E} MN(0)\omega \frac{(1-\beta^*)}{[\beta^*\lambda - (\beta^*-\beta)]} e^{(\gamma_0-z)t} \times \\ &\times e^{-[(1-2\beta^*)\sigma(0)t} \left(1 - e^{-[2\beta^*\lambda-2(\beta^*-\beta)]\sigma(0)t} \right) \end{aligned} \quad (10)$$

Если одно из соотношений (4а) поделить на (10), то в тех же приближениях относительное увеличение радиогенной ИЗ раком имеет вид:

$$ERR \equiv \varepsilon_v(t_0,t) = \frac{2\alpha D\sigma(0)[(\beta^*-\beta) - \beta^*\lambda]}{\xi \bar{E}} \frac{e^{[2\beta^*\lambda-2(\beta^*-\beta)]\sigma(0)t_0}}{\left(e^{[2\beta^*\lambda-2(\beta^*-\beta)]\sigma(0)t} - 1 \right)} \quad (11)$$

Видно, что при $\beta^* = \beta$ соотношение (11) переходит в (8), как и должно быть.

Поскольку в модели МКРЗ для относительной радиогенной ИЗ раком $a = -0.0186 \text{ год}^{-1}$, то таково приблизительно значение $[2\beta^*\lambda - 2(\beta^*-\beta)]\sigma(0)$.

Если исходить из того, что основную часть жизни реализуется равновесное состояние популяции стволовых клеток, т.е. $\beta = 0,5$, то

$$\begin{aligned} \tilde{\Delta}^* v^{MFO}(D,t_0,t) &= 2\alpha DMN(0)\omega\sigma(0) \cdot (1-\beta^*) e^{(\gamma_0-z)t} e^{[1-2\beta^*(1-\lambda)]\sigma(0)(t-t_0)} = \\ &= 2\alpha DMN(0)\omega\sigma(0) \cdot (1-\beta^*) e^{(\gamma_0-z)t} e^{-[1-2\beta^*(1-\lambda)]\sigma(0)t} e^{[1-2\beta^*(1-\lambda)]\sigma(0)t_0} \end{aligned} \quad (12)$$

и, соответственно,:

$$\begin{aligned} \tilde{v}_{\phi}^*(t) &= \xi \bar{E} MN(0)\omega \frac{(1-\beta^*)}{[1-2\beta^*(1-\lambda)]} e^{(\gamma_0-z)t} \left(1 - e^{-[1-2\beta^*(1-\lambda)]\sigma(0)t} \right) \approx \\ &\approx 2\xi \bar{E} MN(0)\omega(1-\beta^*)\sigma(0)e^{(\gamma_0-z)t} \cdot t \end{aligned} \quad (13)$$

Заключение

Дополнение квазибиологической модели радиогенной заболеваемости солидными раками [1] предположением о том, что относительная вероятность воспроизводства стволовой клетки с предраковым повреждением больше, чем здоровой клетки ($\beta^* > \beta$), позволило достичь поставленной цели – уменьшения эффекта с возрастом облучения. Структура модели не изменилась, но добавился ещё один параметр, который необходимо определять по эпидемиологическим данным (об LSS-когорте).

Однако если воспользоваться обозначениями, введёнными нами в [4] для описания моделей абсолютного и относительного увеличения ИЗ и ИС от рака, которые использовала МКРЗ [2], то абсолютное изменение ИЗ раками можно представить в виде:

$$\tilde{\Delta} * \nu^{\text{МГО}}(D, t_0, t) = A_{\Delta} e^{b_{\Delta} t} e^{a_{\Delta} t_0} \approx A_{\Delta}' e^{b_{\Delta}' t} e^{a_{\Delta}'(t-t_0)}$$

и фоновую ИЗ солидными раками в виде:

$$\nu_{\phi}(t) = A_{\phi}' e^{b_{\phi}' t} (1 - e^{-a_{\phi}' t}) \approx A_{\phi}' e^{b_{\phi}' t} \cdot t$$

Таким образом, практически достаточно только трёх параметров.

По существу модель дополнилась ещё одной гипотезой относительно процесса канцерогенеза, причём не связанной с действием радиации.

В результате определение значений параметров модели фоновой ИЗ солидными раками в LSS-когорте приобретает самостоятельный интерес.

Более того, представляет самостоятельный интерес сравнение фоновой ИЗ солидными раками в LSS-когорте с аналогичной зависимостью у остальных японцев в те же годы с ИС от рака и общей ИС в LSS-когорте и у остальных японцев.

Литература

1. Губин, А.Т. Квазибиологическая модель радиогенной заболеваемости раком / А.Т. Губин, В.И. Редько, В.А. Сакович // Радиационная гигиена. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 23–31.

2. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / под общ. ред. М.Ф. Киселева, Н.К. Шандалы. – М.: ООО ПКФ «Алана», 2009. – 312 с.
3. Preston D.L., Ron E., S. Tokuoka [et al.]. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat. Res.*, 2007, Vol. 168, pp. 1–64.
4. Губин, А.Т. Анализ обобщённых моделей радиогенного риска. Часть 1. Модели МКРЗ / А.Т. Губин, В.А. Сакович // Радиация и риск. – 2016. – Т. 25, № 4. – С. 48–62.
5. Губин, А.Т. Модель для описания вероятности летального исхода при воздействии радиации и других вредных факторов / А.Т. Губин, Е.Е. Ковалев, А.В. Сакович // Атомная энергия. – Т. 72, Вып.6. – 1992. – С. 604–612.
6. Губин, А.Т. Нагрузочная модель радиационного риска и её модификации / А.Т. Губин, М.В. Гоголева, В.И. Редько, В.А. Сакович // Проблемы анализа риска. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 76–98.
7. Гаврилов, Л.А. Биология продолжительности жизни / Л.А. Гаврилов, Н.С. Гаврилова; отв. ред. В.П. Скулачев. – 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Наука, 1991. – 280 с.
8. Губин, А.Т. Математическая модель интенсивности радиационной смертности при облучении в детском возрасте / А.Т. Губин, В.А. Сакович // Атомная энергия. – 1999. – Т. 87, Вып. 2. – С. 159–161.
9. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A. [et al.]. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality 1950–1997. *Radiat. Res.*, 2003, Vol. 160, pp. 381–407.

Поступила: 13.11.2017 г.

Губин Анатолий Тимофеевич – кандидат физико-математических наук, заведующий лаборатории математического моделирования радиационных и химических воздействий Научно-технического центра радиационно-химической безопасности и гигиены, Федеральное медико-биологическое агентство. **Адрес для переписки:** 123103, Россия, Москва, ул. Щукинская, д.40; E-mail: atgubin@rambler.ru

Сакович Вадим Алексеевич – доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник лаборатории математического моделирования радиационных и химических воздействий Научно-технического центра радиационно-химической безопасности и гигиены, Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

Для цитирования: Губин А.Т., Сакович В.А. Дополнение квазибиологической модели радиогенной заболеваемости раком // Радиационная гигиена. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 53–58. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-4-53-58

Addition to the quasi-biological model of radiogenic cancer morbidity

Anatoly T. Gubin, Vadim A. Sakovich

Research and technical center of radiation-chemical safety and hygiene of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Object: The purpose was to refine the quasi-biological model of the incidence of radiogenic solid cancer (published by the authors earlier in the journal "Radiation hygiene") to ensure better consistency with the Japanese cohort data and with the ICRP model in part of the description of the effect of age at exposure. Results: Initial presuppositions of a mathematical model was supplemented by the assumption that stem cells, received the "pre-cancerous" defect of DNA, with a higher probability compared to the intact cells follow the path of reproduction but not of differentiation. Structure of the refined model and its properties did not change, but one parameter was added. Analysis of the base mathematical relations of the supplemented model showed that there was no contradiction between the models of radiogenic cancer incidence presented in the Publication 103 ICRP and in the UNSCEAR 2006, despite their external differences. Conclusion: Further work with the model requires the verification of parameter values by comparison with the epidemiological data, primarily with data on the incidence of solid cancers in the Japanese cohort. However, since some of the assumptions of the model, including the new one, are not purely radiobiological, it would require analysis of a wider range of biological and cancer patterns.

Key words: mathematical models, quasi-biological model, radiation carcinogenesis, stem cells kinetics, pre-carcinogenic damage, solid cancer, morbidity, mortality, aging

References

1. Gubin A.T., Redko V.I., Sakovich V.A. Quasi-biological model of radiogenic cancer morbidity. Radiatsionnaya gygiena = Radiation Hygiene, 2015, Vol.8, №4, pp. 23-31. (in Russian).
2. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4). (in Russian).
3. Preston D.L., Ron E., S. Tokuoka [et al.]. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. Radiat. Res., 2007, Vol. 168, pp. 1–64.
4. Gubin A.T., Sakovich V.A. Analysis of generalized models of radiogenic risk. Part 1. ICRP models Radiatsiya i risk = Radiation and risk, 2016, Vol. 25, № 4, pp. 48-62. (in Russian).
5. Gubin A.T., Kovalev E.E., Sakovich V.A. Model of the lethality probability from radiation and other hazards. Atomnaya energiya = Atomic energy, Vol.72, № .6, 1992, pp. 604-612. (in Russian).
6. Gubin A.T., Gogoleva V.I. Redko V.I., Sakovich V.A. Radiation Risk Load Model and its Modifications. Problemy analiza riska = Issues of risk analysis, 2004, Vol. 1, pp. 76-98. (in Russian).
7. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S., Ed.: Skulachev V.P. Biology of lifetime. 2nd edition revised and enlarged, Moscow, Nauka, 1991, 280 p. (in Russian).
8. Gubin A.T., Sakovich V.A. Mathematical model of intensity of radiation mortality during irradiation in childhood. Atomnaya energiya = Atomic energy, 1999, Vol. 87, №. 2, pp. 159-161. (in Russian).
9. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A. [et al.]. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality 1950–1997. Radiat. Res., 2003, Vol. 160, pp. 381–407.

Received: November 13, 2017

For correspondence: Anatoly T. Gubin – candidate of physical and mathematical sciences, head, laboratory of mathematical modeling of radiation and chemical exposure, scientific and technical center radiation-chemical safety and hygiene, Federal medical biological agency of Russia (Shchukinskaya str., 40, Moscow, 123103, Russia; E-mail: atgubin@rambler.ru)

Vadim A. Sakovich – doctor of physical and mathematical sciences, chief research scientist, laboratory of mathematical modeling of radiation and chemical exposure, scientific and technical center radiation-chemical safety and hygiene, Federal medical biological agency of Russia, Moscow, Russia

For citation: Gubin A.T., Sakovich V.A. Addition to the quasi-biological model of radiogenic cancer morbidity. Radiatsionnaya gygiena = Radiation Hygiene, 2017, Vol. 10, No. 4, pp.53-58. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-4-53-58

Anatoly T. Gubin

Research and technical center of radiation-chemical safety and hygiene of Federal medical biological agency of Russia
Address for correspondence: Shchukinskaya str., 40, Moscow, 123103, Russia; E-mail: atgubin@rambler.ru