

**А. М. Колодий, Т. И. Колодий** (Волгоград, ВолГУ, НИИГТП).  
**Стохастические модели канцерогенеза и канцерогенного риска.**

В обширной литературе по биометрике описаны разнообразные биофизические модели возникновения и развития онкологических заболеваний. Во многих недавних работах на эту тему (см., например, [1]–[3]) выделяют три основные стадии канцерогенеза: инициация клетки (нарушения нитей ДНК), промоция (преобразование инициированной клетки в опухолевую) и прогрессия (преобразование опухолевой клетки в злокачественную). Приведем одну из возможных стохастических моделей трехстадийного канцерогенеза, придерживаясь мнения, высказанного рядом исследователей, что с некоторыми ненулевыми вероятностями нормальные клетки могут непосредственно превращаться в инициированные и в опухолевые клетки, инициированные клетки могут превращаться в опухолевые и в злокачественные клетки, а опухолевые клетки могут превращаться в злокачественные.

Предполагаем, что имеется некоторая популяция клеток (например, некоторый орган индивидуума), содержащая нормальные клетки ( $\xi_0$ -клетки), клетки первой и второй стадий развития канцерогенеза ( $\xi_1$ -клетки и  $\xi_2$ -клетки) и злокачественные клетки ( $\xi_3$ -клетки). Для  $j = 0, 1, 2, 3$  случайный процесс  $(\xi_j(t))_{t \geq 0}$  описывает количество  $\xi_j$ -клеток в этой популяции. Пусть  $\mathcal{F}_t^\xi = \sigma\{\xi_j(s), 0 \leq s \leq t, j = 0, 1, 2, 3\}$ .

Пусть для каждого момента времени  $t \geq 0$  величины  $\beta_j(t)$  и  $\delta_j(t)$  обозначают интенсивности рождения и гибели  $\xi_j$ -клеток,  $j = 0, 1, 2, 3$ , а  $\alpha_{i,j}(t)$  обозначает интенсивность перехода  $\xi_i$ -клеток в  $\xi_j$ -клетки,  $(i, j) \in \Lambda = \{(0, 1), (0, 2), (1, 2), (1, 3), (2, 3)\}$ .

Пусть  $\bar{\beta}_j^\Delta(t)$  и  $\bar{\delta}_j^\Delta(t)$  обозначают количество родившихся и количество погибших  $\xi_j$ -клеток,  $j = 0, 1, 2, 3$ , а  $\bar{\alpha}_{i,j}^\Delta(t)$  обозначает количество  $\xi_i$ -клеток, превратившихся в  $\xi_j$ -клетки,  $(i, j) \in \Lambda$ , на интервале времени  $(t, t + \Delta]$ .

Введем обозначения:  $\zeta_j^\Delta(t) = (\bar{\beta}_j^\Delta(t), \bar{\delta}_j^\Delta(t), \bar{\alpha}_{j,j+1}^\Delta(t), \bar{\alpha}_{j,j+2}^\Delta(t))$  для  $j = 0, 1$ ;  $\zeta_2^\Delta(t) = (\bar{\beta}_2^\Delta(t), \bar{\delta}_2^\Delta(t), \bar{\alpha}_{2,3}^\Delta(t))$ ;  $\zeta_3^\Delta(t) = (\bar{\beta}_3^\Delta(t), \bar{\delta}_3^\Delta(t))$ . Предположим, что:

- 1) векторы  $\zeta_0^\Delta(t)$ ,  $\zeta_1^\Delta(t)$ ,  $\zeta_2^\Delta(t)$ ,  $\zeta_3^\Delta(t)$  условно некоррелированы относительно  $\mathcal{F}_t^\xi$ ;
- 2) условное относительно  $\mathcal{F}_t^\xi$  распределение  $\zeta_j^\Delta(t)$  — полиномиальное с параметрами  $(\xi_j(t), \beta_j(t)\Delta + o(\Delta), \delta_j(t)\Delta + o(\Delta), \alpha_{j,j+1}(t)\Delta + o(\Delta), \alpha_{j,j+2}(t)\Delta + o(\Delta))$  для  $j = 0, 1$ ;
- 3) условные относительно  $\mathcal{F}_t^\xi$  распределения случайных векторов  $\zeta_2^\Delta(t)$  и  $\zeta_3^\Delta(t)$  являются полиномиальными с параметрами  $(\xi_2(t), \beta_2(t)\Delta + o(\Delta), \delta_2(t)\Delta + o(\Delta), \alpha_{2,3}(t)\Delta + o(\Delta))$  и  $(\xi_3(t), \beta_3(t)\Delta + o(\Delta), \delta_3(t)\Delta + o(\Delta))$ , соответственно.

Эти естественные условия согласуются с предположениями из работы [1].

Опираясь на данное описание процесса трехстадийного канцерогенеза и применяя предельные теоремы теории случайных процессов, получаем, что существует вероятностное пространство с фильтрацией  $(\Omega, \mathcal{F}, (\mathcal{F}_t)_{t \geq 0}, \mathbf{P})$  и такие  $(\mathcal{F}_t)_{t \geq 0}$ -согласованные непрерывные случайные процессы  $\xi_0, \xi_1, \xi_2, \xi_3$  и независимые стандартные  $(\mathcal{F}_t)_{t \geq 0}$ -винеровские процессы  $\mathbf{w}_1, \mathbf{w}_2, \dots, \mathbf{w}_9$ , что  $\xi_0, \xi_1, \xi_2, \xi_3$  удовлетворяют системе стохастических дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} d\xi_0(t) &= (\beta_0 - \delta_0 - \alpha_{0,1} - \alpha_{0,2})\xi_0(t) dt \\ &\quad + \sqrt{(\beta_0 + \delta_0)\xi_0(t)} d\mathbf{w}_1(t) + \sqrt{\alpha_{0,1}\xi_0(t)} d\mathbf{w}_2(t) + \sqrt{\alpha_{0,2}\xi_0(t)} d\mathbf{w}_3(t), \\ d\xi_1(t) &= \alpha_{0,1}\xi_0(t) dt + (\beta_1 - \delta_1 - \alpha_{1,2} - \alpha_{1,3})\xi_1(t) dt - \sqrt{\alpha_{0,1}\xi_0(t)} d\mathbf{w}_2(t) \\ &\quad + \sqrt{(\beta_1 + \delta_1)\xi_1(t)} d\mathbf{w}_4(t) + \sqrt{\alpha_{1,2}\xi_1(t)} d\mathbf{w}_5(t) + \sqrt{\alpha_{1,3}\xi_1(t)} d\mathbf{w}_6(t), \\ d\xi_2(t) &= \alpha_{0,2}\xi_0(t) dt + \alpha_{1,2}\xi_1(t) dt + (\beta_2 - \delta_2 - \alpha_{2,3})\xi_2(t) dt - \sqrt{\alpha_{0,2}\xi_0(t)} d\mathbf{w}_3(t) \\ &\quad - \sqrt{\alpha_{1,2}\xi_1(t)} d\mathbf{w}_5(t) + \sqrt{(\beta_2 + \delta_2)\xi_2(t)} d\mathbf{w}_7(t) + \sqrt{\alpha_{2,3}\xi_2(t)} d\mathbf{w}_8(t), \end{aligned}$$

$$d\xi_3(t) = \alpha_{1,3}\xi_1(t) dt + \alpha_{2,3}\xi_2(t) dt + (\beta_3 - \delta_3)\xi_3(t) dt - \sqrt{\alpha_{1,3}\xi_1(t)} d\mathbf{w}_6(t) - \sqrt{\alpha_{2,3}\xi_2(t)} d\mathbf{w}_8(t) + \sqrt{(\beta_3 + \delta_3)\xi_3(t)} d\mathbf{w}_9(t),$$

причем первое уравнение является уравнением с поглощением, а остальные являются уравнениями с отражением на границе  $\mathbf{R}_+ \times \{0\}$ .

Полагая, что параметры модели  $\beta_j$ ,  $\delta_j$  и  $\alpha_{i,j}$  являются неупреждающими функционалами от процесса  $(D(t))_{t \geq 0}$ , описывающего дозу канцерогенного вещества в организме индивидуума, мы определяем канцерогенный риск возникновения в течение жизни индивидуума онкологического заболевания от воздействия этого вещества как условную вероятность  $\varrho(t) = \mathbf{P}\{\tau < T | \mathcal{F}_t^D\}$ , где  $T$  — средняя продолжительность жизни индивидуума,  $\tau = \inf\{t: \xi_3(t) > \bar{\xi}\}$ ,  $\bar{\xi}$  — уровень количества злокачественных клеток в организме индивидуума, превышение которого означает возникновение онкологического заболевания.

В докладе излагаются методы точечного оценивания, построения доверительных областей и байесовского оценивания параметров модели при полных и частичных наблюдениях в дискретные моменты времени.

Работа выполнена при поддержке Международного научно-технического центра, проект № 3476.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Chao C.* A unified modelling approach: from source of exposure to disease end-points. — In: *Quantitative Methods in Cancer and Human Health Risk Assessment*, Ch. 9. Toronto: Wiley & Sons, LTD, 2005, p. 137–160.
2. *Mebust M., Crawford-Brown D., Hofmann W., Schollnberger H.* Testing extrapolation of a biologically based exposure-response model from in vitro to in vivo conditions. — *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2002, v. 35, № 1, p. 72–79.
3. *Sarcar R. R., Benerjee S.* Cancer self remission and tumor stability — a stochastic approach. — *Math. Biosci.*, 2005, v. 196, p. 65–81.