

В.Е. Задов, М.А. Шумбасов, М.М. Тарских, С.И. Колесников

КИНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И НЕКОТОРЫХ ГЕННООБУСЛОВЛЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

Изучалась кинетика развития злокачественных онкологических заболеваний при длительном воздействии на человека нитрила акриловой кислоты, а также кинетика развития таких заболеваний у населения г. Красноярска. Исследована также частота геннообусловленного заболевания – синдрома Дауна в зависимости от возраста матери. Предположено, что злокачественные онкологические заболевания являются в основном генно-обусловленными и возникают у соответствующей части населения. Установлено, что в пределах заболевшей части населения – фатальной выборки злокачественные онкологические заболевания развиваются во времени по автокаталитическому механизму. При этом логарифм отношения вероятности заболеть к вероятности не заболеть к определенному возрасту линейно зависит от времени жизни. Доказано, что нитрил акриловой кислоты является латентным канцерогеном. Показано, что синдром Дауна также развивается автокаталитически примерно с тридцатилетнего возраста матери. Высказано предположение, что многие возрастные болезни имеют также автокаталитическое развитие во времени.

Ключевые слова: теория, факторы риска, рак, выживаемость

KINETIC THEORY OF MALIGNANT ONCOLOGICAL AND SOME GENETICALLY CAUSED DISEASES

V.E. Zadov, M.A. Shumbasov, M.M. Tarskich, S.I. Kolesnikov

Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

The kinetics of development of malignant oncological diseases under prolonged action of acrylonitrile on the people was studied, as well as the kinetics of the development of such diseases among the population of Krasnoyarsk. The frequency of genetically caused diseases – Down's syndrome, depending on the age of the mother was studied. Malignant oncological diseases are supposed to be mostly genetically induced and to occur with the respective part of population. It is proved that among the diseased part of the population - fatal sampling malignant oncological diseases develop over time on autocatalysis mechanism. Herewith, the logarithm of affection to non-affection probability ratio for a definite age has linear dependence on the life time. It is proved that acrylonitrile is a latent oncogenous. It is shown that the Down's syndrome also develops autocatalytically starting from about thirty years of mother's age. It is also assumed that many age-related diseases have also autocatalytic development over the time.

Key words: theory, risk factors, cancer, survival

Проблема злокачественных онкологических заболеваний остается нерешенной до настоящего времени. Причиной таких заболеваний являются мутации. Оценить число патологически измененных участков ДНК практически невозможно в силу огромного количества генетической информации и сложности анализа для значительного числа индивидумов. При этом можно оценить последствия генных нарушений в виде конкретных заболеваний и связать их с различными механизмами возникновения мутаций.

Если группа населения велика по численности, то данные по распределению заболеваний в зависимости от возраста даже за один год будут весьма достоверны, как и число заболевших в каждой возрастной группе. В больших по численности выборках и неизменных экологических условиях, такие параметры как численность группы, число родившихся и умерших, число заболевших онкологическими заболеваниями и т.д. за год примерно одинаковы в течение ряда лет. Такое состояние мы будем определять как стационарное либо близкое к нему. Увеличить достоверность оценок можно усредняя результаты обследований за несколько лет, при соблюдении условия стационарности, т.е. неизменности во времени основных параметров группы населения. Такая оценка параметров системы известна в статистической физике как эргодическая гипотеза, в соответствии

с которой среднее по ансамблю равно среднему по времени [3]. Среднее значение случайной величины может быть получено в результате расчета среднеарифметического значения по статистическому ансамблю, либо усреднением значительного числа значений этой случайной величины за достаточно большой период времени. Данные Федеральной службы государственной статистики [8] показывают, что численность городского населения Российской Федерации в период 1985–2005 гг. изменялась от 102,4 млн чел. в 1985 г. до 109,4 млн чел. в 1991 г. и снизилась до 105,2 млн чел. в 2005 г., при этом процент городского населения составлял 72 % в 1985 г. 74 % в 1991 г. и 73 % в 2001 году. Отклонения от среднего значения составляют не более 3 % по численности и не более 1 % по доле городского населения.

Учитывая изложенное выше, предположение о стационарности возрастного состава населения г. Красноярска в 1999 г. представляется вполне обоснованным.

Данные по общему числу умерших от злокачественных новообразований к определенному возрасту в г. Красноярске за 1999 г. приведены на рис. 1 (число жителей 875 708).

Результаты анализа по Ленинскому району г. Красноярска практически совпадают с данными по городу. Аналогично выглядит зависимость для вредных цехов Красноярского завода синтетического каучука.

Рассмотренные нами S-образные зависимости имеют формальную аналогию с химическими процессами, которые протекают автокаталитически. В таких процессах продукты реакции ускоряют ее протекание, т.е. являются одновременно катализаторами реакции. В начальный период количество продуктов минимально и реакция имеет значительный период индукции, затем по мере образования продуктов, скорость реакции возрастает и далее замедляется в результате уменьшения количества исходного материала вплоть до полной остановки процесса. Теория автокаталитических процессов изложена, например в [4, 5, 7].

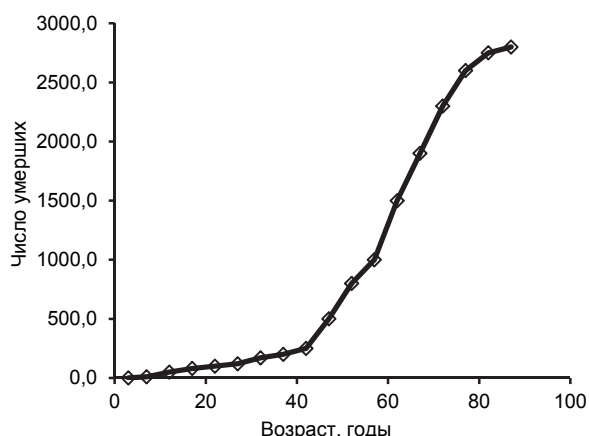


Рис. 1. Количество умерших к определенному возрасту для г. Красноярск.

Для количественной оценки изложенного выше сделаем следующие предположения:

1. Выделим из всей выборки тех, кто неизбежно заболеет в силу различных причин, например наследственных, назовем эту часть фатальной выборкой.
2. Члены такой выборки умрут от онкологических заболеваний, а не от других причин.
3. Фатальная выборка имеет к определенному возрасту a здоровых членов и b заболевших при этом члены выборки имеют в геномах суммарное количество здоровых, но потенциально патологических центров равное A и суммарное количество патологически измененных реакционных центров равное B .
4. Процессы имеют вероятностный характер. Вероятность заболеть к определенному возрасту для любого члена выборки равна $b/(a+b)$ или $B/(A+B)$.
5. Обозначим через z суммарное среднее количество патологических и здоровых, но потенциально патологических реакционных центров приходящееся на одного члена выборки, т.е. $z = (A+B)/(a+b)$. Суммарное к данному возрасту число патологически измененных реакционных центров, находящееся в геномах равно $B = b \cdot z$ и количество здоровых центров равно $A = a \cdot z$. Очевидно, что A начальное = B конечное и a начальное = b конечное.

6. В течение жизни здоровые, но потенциально патологические реакционные центры, находящиеся в геномах членов фатальной выборки превращаются в патологически измененные по автокаталитическому механизму. Примем в качестве лимитирующей стадии процесса взаимодействие здоровых и патологических реакционных центров:



медленная стадия, лимитирующая скорость процесса, κ – константа скорости.



быстрая стадия приводящая к образованию патологических центров.



конечный результат сложения предшествующих стадий реакции.

Физический смысл $[AB]$ может состоять в образовании соответствующего количества предпатологических реакционных центров или клеток (например стадия предшествующая митозу с образованием патологических клеток).

Скорость процесса:

$$w = -\frac{dA}{d\tau} = \kappa(A_0 - B)(B) = +\frac{dB}{d\tau} \quad (4)$$

где A_0 – количество здоровых центров в начальный момент времени ($\tau = 0$) $(A_0 - B)$ – количество здоровых центров A к моменту времени (τ). После разделения переменных:

$$\frac{dB}{(A_0 - B) \cdot B} = \kappa \cdot d\tau \quad (5)$$

$$\int_{B_0}^B \frac{dB}{A_0 - B} + \int_{B_0}^B \frac{dB}{B} = \int_0^\tau A_0 \cdot \kappa \cdot d\tau \quad (6),$$

после интегрирования получим:

$$\ln \frac{A_0 - B_0}{A_0 - B} + \ln \frac{B}{B_0} = A_0 \cdot \kappa \cdot \tau. \quad (7)$$

Учитывая, что в начальный момент времени число патологических центров незначительно в сравнении с числом здоровых т.е. B_0 значительно меньше A_0 :

$$A_0 - B_0 \approx A_0 \quad (8)$$

С учетом (8) уравнение (7) примет вид:

$$\ln \frac{B}{A_0 - B} = A_0 \cdot \kappa \cdot \tau - \ln \frac{A_0}{B_0}. \quad (9)$$

В связи с тем, что $B = (b) \cdot z$ и $A = (a) \cdot z$ получим:

$$\ln \frac{b}{a_0 - b} = (A_0 \cdot \kappa) \cdot \tau - \ln \frac{a_0}{b_0} \quad (10)$$

Либо в другом виде:

$$\ln \frac{b}{a} = (A_0 \cdot \kappa) \cdot \tau - \ln \frac{a_0}{b_0} \quad (11)$$

Логарифм отношения суммарного к данному возрасту числа умерших от злокачественных опухолей к суммарному к данному возрасту числу здоровых членов фатальной выборки должен линейно зависеть от времени жизни т.е. от возраста.

Линия функциональной зависимости отсекает на оси ординат отрезок равный логарифму отношения числа здоровых клеток к числу патологических в момент рождения, что позволяет оценить это отношение.

Определение численности фатальной выборки может быть проведено исходя из данных по смертности от онкологических заболеваний при наличии значительной по численности общей выборки, например из данных по г. Красноярску за год, которые приведены в таблице 1.

Анализ приведенных данных позволяет утверждать, что численность выборки должна превышать табличную примерно на 5–10 % как минимум, т.к.

Таблица 1

Статистические данные по г. Красноярску и Ленинскому району города.
Количество умерших от онкологических заболеваний в 1999 г.

Средний за пять лет возраст группы	Количество умерших в этой возрастной группе по г. Красноярску	Общее количество умерших к этому возрасту в г. Красноярске	Количество умерших в этой возрастной группе по Ленинскому району г. Красноярска	Общее количество умерших к этому возрасту в Ленинском районе
2	5	5	1	1
7	2	7	2	3
12	2	9	0	3
17	20	29	1	4
22	18	47	3	7
27	24	71	4	11
32	31	102	6	17
37	72	174	14	31
42	129	303	21	52
47	206	509	40	92
52	329	838	53	145
57	201	1039	35	180
62	478	1517	84	264
67	392	1909	63	327
72	427	2336	68	395
77	273	2609	41	436
82	132	2741	13	449
87	83	2824	10	459

уменьшение численности выборки после 75–80 лет резко возрастает в результате смертности от возрастных болезней, даже если принять во внимание предположение 2. С учетом этого в уравнении (11) должна присутствовать численность фатальной выборки с поправкой на неполноту этой выборки, т.е. например $1,1 \cdot a_0$, что приводит к уравнению (12):

$$\ln \frac{b}{1,1a_0 - b} = (A_0 \cdot K) \cdot \tau - \ln \frac{a_0}{b_0} \quad (12)$$

Обработка данных, приведенных в табл. 1, методом наименьших квадратов в соответствии с уравнением (12) привела к результатам, которые представлены на рис. 2.

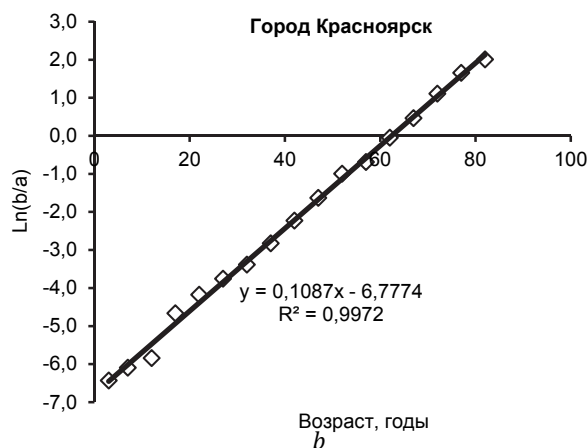


Рис. 2. Зависимость $\ln \frac{b}{1,1a_0 - b}$ от возраста для населения г. Красноярска. Стандартное отклонение $\sigma_y = 0,1483$.

Аналогичные результаты получены для Ленинского района и вредных цехов Красноярского завода С.К. и приведены на рис. 3. Данные по длительно (более восьми лет) работавшим во вредных цехах Красноярского завода С.К. приведены в табл. 2 и на рис. 3.

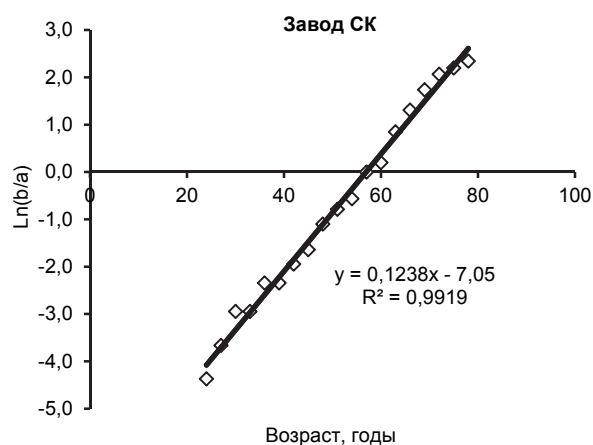


Рис. 3. Зависимость $\ln \frac{b}{1,1a_0 - b}$ от возраста для длительно работавших на заводе С.К. Стандартное отклонение $\sigma_y = 0,1945$.

Анализируя полученные результаты, мы можем отметить, что зависимость $\ln \frac{b}{1,1a_0 - b}$ от возраста линейная во всех случаях, коэффициенты корреляции высокие, особенно для значительных по объему выборок.

Таблица 2

Статистические данные по Красноярскому заводу С.К. Количество умерших от онкологических заболеваний за период с 1981 по 2001 годы

Средний за три года возраст группы	Количество умерших во вредных цехах в этой возрастной группе	Количество умерших во вредных цехах к этому возрасту	Средний за три года возраст группы	Количество умерших во вредных цехах в этой возрастной группе	Количество умерших во вредных цехах к этому возрасту
24	1	1	51	5	25
27	1	2	54	4	29
30	2	4	57	11	40
33	0	4	60	4	44
36	3	7	63	12	56
39	0	7	66	7	63
42	3	10	69	5	68
45	3	13	72	3	71
48	7	20	75	1	72
51	5	25	78	1	73

Полученные результаты свидетельствуют о том, что предположение об автокаталитическом характере изменений, приводящих, в конечном счете к злокачественным онкологическим заболеваниям является весьма вероятным. В связи с этим представляет интерес оценка величины $\text{Ln} \frac{a_0}{b_0}$, а также $\frac{a_0}{b_0}$. Для количественных расчетов обычно используют так называемую «основную часть кинетической кривой» т.е. отбрасывают менее надежные точки, обычно начальные. В нашем случае для расчетов имеет смысл использовать возраст примерно от 25 до 75 лет. Обработка данных по г. Красноярску и по заводу С.К. в соответствии с этим временным интервалом привела к следующим уравнениям:

$$\text{Ln} \frac{b}{1.1a_0 - b} = 0,1094 \cdot \tau - 6,8104; r = 0,9986 \text{ (Город Красноярск)}.$$

$\text{Ln} \frac{b}{1.1a_0 - b} = 0,1228 \cdot \tau - 6,8762; r = 0,9959$ (Вредные цеха завода С.К.)

$$\frac{a_0}{b_0} = 907 \text{ по г. Красноярску, } \frac{a_0}{b_0} = 969 \text{ завод С.К.}$$

Соотношение количества патологических клеток к количеству здоровых, но потенциально патологических при рождении в обеих выборках составляет примерно 10^{-3} . Необходимо отметить, что уравнение (12) не зависит от размера фатальной выборки, т.к. включает относительные величины а именно $\frac{b}{1.1a_0 - b}$.

Вместе с тем при сходном характере процессов ведущих к заболеванию для жителей города и работников вредных цехов последние болеют в два раза чаще. Можно предположить, что НАК, который очень хорошо распределяется в тканях организма, как отмечалось в [2], увеличивает произведение ($A_0 \cdot k$), примерно на 15–20 %, вероятнее всего путем химической модификации ДНК путем цианэтилирования, с соответствующим увеличением числа потенциально патологических реакционных центров A_0 .

Такой результат приводит к увеличению фатальной выборки в пределах общей и увеличивает процент заболевших.

Расчет ошибки в определении числа умерших из числа работавших во вредных цехах завода С.К. возможен, исходя из известной ошибки в определении $\text{Ln} \frac{b}{1.1a_0 - b}$. В соответствии, например с [1] отклонение от расчетной зависимости соответствующее σ_y имеет надежность 68,26 %, поэтому при увеличении надежности оценок ошибка возрастет: $\sigma = t \cdot \sigma_y$. Значение t-критерия Стьюдента находим в зависимости от числа степеней свободы и требуемого уровня надежности, например 95 % и 99 %. При 95 % надежности ошибка в определении b составит 3,2 человека, при 99 % надежности – 3,6 человека, что составит примерно 4,4 % и 4,9 % от числа умерших за 20 лет.

Данные, согласно которым смертность от онкологических заболеваний среди длительно работавших во вредных цехах завода С.К. более чем в два раза превышает аналогичный показатель по г. Красноярску, оказываются вполне надежными, а нитрил акриловой кислоты следует признать латентным канцерогеном общего действия.

Автокаталитический характер могут иметь мутации, приводящие в конечном счете к некоторым генно-обусловленным заболеваниям. Синдром Дауна, обусловленный нерасхождением хромосом, приводящем к трисомии по 21 хромосоме однозначно связан с возрастом матери [6], причем проблема возникает примерно с 30 летнего возраста матери. Данные, рассчитанные на основании приведенных в [6] представлены в таблице 3.

Сделаем следующие предположения:

1. Мутации, приводящие к нерасхождению хромосом начинаются примерно с 30 летнего возраста матери в соответствии с данными, приведенными в [9].
2. Фатальной выборкой в отношении данной мутации являются все женщины без исключения, для данных, приведенных в [8] $a_0 = 1000$.

Таблица 3

Статистические данные по синдрому Дауна

Возраст матери	Число случаев синдрома Дауна на 1000 родов для живых детей	Суммарное число случаев синдрома Дауна на 1000 родов для живых детей к соответствующему возрасту матери	Число случаев синдрома Дауна на 1000 родов при амниоцентезе	Суммарное число случаев синдрома Дауна на 1000 родов при амниоцентезе к соответствующему возрасту матери
30	1,4	1,4	Нет данных	
31*	1,56	3,96	Нет данных	
32*	1,72	5,68	Нет данных	
33*	1,88	7,56	Нет данных	
34*	2,04	9,60	Нет данных	
35	2,2	11,80	3,90	19,10** (3,9 + 15,2)
36*	3,6	15,40	5,15	24,25
37	4,0	19,40	6,40	31,65
38*	5,25	24,75	8,40	40,05
39	6,5	31,25	10,40	50,45
40*	9,5	40,75	13,65	64,15
41	12,5	53,25	16,90	82,05
42*	21,5	74,75	22,15	104,20
43	30	104,75	27,40	131,60

Примечание: * – получено путем линейной интерполяции, ** – получено путем сравнения с данными о числе случаев синдрома Дауна для живых детей: для 30 лет – расчетное число случаев трисомии по 21 хромосоме при амниоцентезе равно: $3,9 \cdot 1,4/2,2 = 2,48$ случая на 1000 рождений, количество случаев при амниоцентезе для 31, 32, 33 и 34 лет находим путем линейной интерполяции между 2,48 и 3,9 случая к 35 годам, суммарное число случаев от 30 до 35 лет равно примерно 15,2.

3. Недостающие данные находим путем линейной интерполяции, причем данные по амниоцентезу, т.е. генному анализу всех младенцев, симбатны данным по числу случаев рождения живых детей с синдромом Дауна.

4. Нарастание числа мутаций, приводящее к синдрому Дауна подчиняется автокаталитическим и вероятностным принципам, приведенным выше для онкологических заболеваний без поправки на неполноту выборки, что приводит к уравнению (10).

Обработав данные табл. 3 в соответствии с уравнением (10), получаем следующие результаты для живых младенцев с синдромом Дауна:

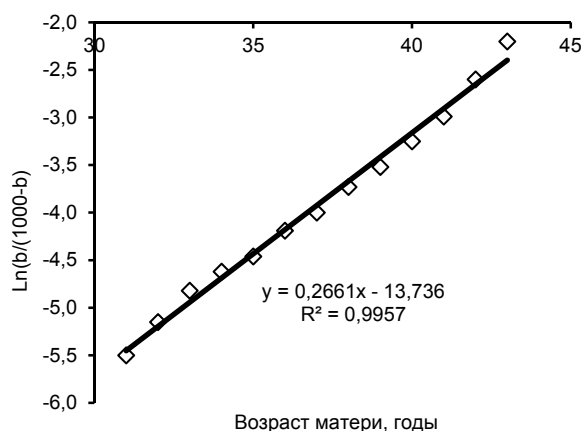


Рис. 4. Зависимость $\text{Ln} \frac{b}{1000-b}$ от возраста матери при рождении живых детей с синдромом Дауна.

$\text{Ln} \frac{b}{a_0 - b} = 0,2661 \cdot \tau - 13,376$, коэффициент корреляции $r = 0,9978$.

При амниоцентезе:

$\text{Ln} \frac{b}{a_0 - b} = 0,2558 \cdot \tau - 12,897$, коэффициент корреляции $r = 0,9999$.

Отношение числа здоровых яйцеклеток к числу патологических или a_0/b_0 к моменту рождения, или возможно к моменту образования зиготы составляет при амниоцентезе примерно $4 \cdot 10^5$ что в 400 раз больше, чем аналогичное соотношение в фатальной выборке по онкологическим заболеваниям, что обусловлено репродуктивными последствиями. Полученные результаты заставляют предположить, что автокаталитическая кинетика нарастания мутаций с возрастом применима не только к рассмотренным случаям, но применима там, где различные проблемы возрастного характера нарастают практически экспоненциально.

ВЫВОДЫ

1. Несмотря на огромное число разновидностей и локализаций онкологических заболеваний, процессы, приводящие к злокачественному перерождению клеток имеют сходный либо одинаковый характер в пределах фатальной выборки, составляющей часть общего населения и развиваются по автокаталитическому механизму.

2. Природа предпатологических и патологических реакционных центров требует экспериментального уточ-

нения. Очевидно, что патология связана с ядром клетки и ДНК. Изменения, приводящие к перерождению могут происходить внутри клетки в результате взаимодействия нормальных и патологических участков ДНК, например онкогенов или онковирусных фрагментов, либо при контакте здоровых и патологических клеток, оба варианта не противоречат полученным результатам.

3. Размер фатальной выборки в пределах общей зависит как от наследственных факторов так и от условий жизни.

4. Нитрил акриловой кислоты является латентным канцерогеном общего действия и увеличивает произведение ($A_0 \bullet k$), вероятнее всего путем химической модификации ДНК с соответствующим увеличением числа потенциально патологических реакционных центров A_0 .

5. Канцерогенные факторы т.е. радиация, химические канцерогены, пища, образ жизни и т.д. влияют на соотношение численности фатальной выборки к общему количеству членов оцениваемой группы, увеличивая число потенциально патологических реакционных центров A_0 . При воздействии мощных канцерогенов общего действия можно предположить, что численность фатальной выборки может превысить численность общей, т.е. a_0 окажется больше чем численность общей выборки и все члены общей выборки заболеют намного раньше биологически обусловленного конца жизни.

6. Мутации женских половых клеток, приводящие к синдрому Дауна начинаются примерно с 30 летнего возраста и далее развиваются по автокаталитическому

механизму, что позволяет оценить генетический риск с высокой точностью.

7. Размер фатальной выборки для данных мутаций примерно соответствует численности всей выборки, т.е. риск возникновения проблем касается всех женщин.

8. Можно предположить, что различные, быстро нарастающие возрастные проблемы также развиваются автокаталитически, что требует экспериментальной оценки соответствующих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.: Мир. 1976. – С. 516.
2. Климацкая Л.Г. Дис. ... докт. мед. наук. – Томск.: СибГМУ, 1994.
3. Матвеев А.Н. Молекулярная физика. – М.: Высшая школа, 1987. – С. 41.
4. Российская Федерация. Федеральная служба государственной статистики. Городское население Российской Федерации.
5. Стромберг А.Г., Семченко Д.П. Физическая химия. М.: Высшая школа, 1999. – С. 335.
6. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. Т.2 Действие генов. Мутации, Популяционная генетика. М.: Мир, 1990. – С. 147.
7. Эмануэль Н.М., Кнорре Д.Г. Курс химической кинетики. – М.: Высшая школа, 1984. – С. 345.
8. Verhulst P.F. Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement // Correspondance mathématique et physique. – 1838. – Vol. 10. – P. 113–121.

Сведения об авторах

Задов Владимир Ефимович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник НИЧ Сибирского федерального университета (660121, г. Красноярск, ул. Парашютная, 70-31; тел.: 89080227657, 8 (391) 2610880; e-mail: Zeus1948@yandex.ru)

Шумбасов Максим Александрович – заведующий дневным стационаром, Красноярское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический краевой онкодиспансер им. Крыжановского» (660113, г. Красноярск, ул. Смоленская 1-я, д. 16; тел.: (391-2) 671-715, факс: (391-2) 620-815)

Тарских Михаил Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры физиологии и методики обучения биологии ФГБОУ ВПО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева» (660049, г. Красноярск, ул. Ады Лебедевой, 89; тел./факс: (391) 217-17-17; e-mail: kspsu@kspsu.ru)

Колесников Сергей Иванович – действительный член (академик) Российской академии медицинских наук (РАМН), главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения Российской академии наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16)