

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ДИНАМИКА ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ: МОДЕЛЬ ФАЗОВОГО ПЕРЕХОДА ВТОРОГО РОДА

© 2015 г. В.Г. Суховольский* *****, Ю.Д. Иванова**,
К. Shulman***, В.Ф. Мажаров*****, И.В. Тарасова*****,
О.В. Тарасова*****, Р.Г. Хлебопрос* ** *****

*Международный научный центр исследования экстремальных состояний человека
при Президиуме КНЦ СО РАН, 660036, Красноярск, Академгородок, 50;

E-mail: shabanov@ksc.krasn.ru

**Институт биофизики СО РАН, 660036, Красноярск, Академгородок, 50/50;

E-mail: ibp@ibp.ru

***Hillel Yaffe Medical Center Ha-Shalom Street, Hadera, 38100, Israel;

E-mail: vereda@hy.health.gov.il

****Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний
СО РАМН, 654041, Новокузнецк Кемеровской области, ул. Кутузова, 23;

E-mail: ecologia_nie@mail.ru

*****Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

E-mail: rector@krasgmu.ru

*****Сибирский федеральный университет, 660041, Красноярск, Свободный просп., 79

E-mail: rector@sfu-kras.ru

Поступила в редакцию 13.04.15 г.

После доработки 20.04.15 г.

Рассмотрен подход к описанию возрастной и временной динамики онкозаболеваний, основанный на модели, описывающей возрастную динамику онкозаболеваний как фазовый переход второго рода, широко используемый при исследовании физических систем. Предложенная модель развития онкозаболеваний как фазовых переходов второго рода хорошо согласуется с данными медицинской статистики, описывается с помощью всего двух свободных параметров, легко верифицируется по данным статистики и хорошо интерпретируется. Применимость модели фазовых переходов второго рода к описанию процессов в нефизической системе, по всей видимости, определяется универсальным характером процессов, происходящих при фазовых переходах.

Ключевые слова: онкозаболевания, модели развития онкозаболеваний, фазовые переходы второго рода.

Онкозаболевания относятся к классу возраст-зависимых заболеваний, развивающихся преимущественно у лиц пожилого возраста. Интерес к анализу популяционной динамики онкозаболеваний связан с тем, что характеристики онко-эпидемиологических процессов в популяции часто используются для оценки влияния эндогенных и экзогенных канцерогенных факторов на частоту появления онкозаболеваний, для оценки рисков онкологических заболеваний

разного типа и учет этих рисков при организации оптимальной системы здравоохранения.

Для анализа популяционной динамики онкозаболеваний на определенной территории и в определенной стране используются характеристики стандартизированной по возрасту заболеваемости – отношение $q_i(T) = \frac{N_i(T)}{N_0(T)}$ числа

$N_i(T)$ заболевших определенной i -й формой раковых заболеваний в некоторой возрастной группе T к численности $N_0(T)$ данной возрастной когорты. Данные об этой заболеваемости мужчин и женщин (обычно по пятилетним воз-

Сокращения: CFP – свободная от онкозаболеваний фаза, CP – онкофаза.

растным когортам) собираются органами здравоохранения различных стран на регулярной основе и доступны для анализа [1–3].

Процесс трансформации нормальной клетки в опухолевую описывается с помощью различных версий моделей марковских процессов – модели многостадийного канцерогенеза [4], TSCE-модели [5–8], WF-модели [9,10]. Во всех этих моделях динамика когортной заболеваемости характеризуется функциями, которые монотонно возрастают с возрастом пациентов. Для описания популяционной динамики онкозаболеваний используются различные математические модели, начиная с классической популяционной модели Ферхюльста и заканчивая обобщенными моделями Вейбулла и Гомперца, моделями стохастических процессов, моделями риска, линейными латентными моделями, моделями коррелированной «хрупкости», сплайн-моделями [11,12]. Эти модели включают достаточно большое число свободных параметров, причем простыми уравнениями описываются лишь отдельные участки кривой популяционной онкодинамики. Однако при построении моделей было бы желательно описать весь процесс, используя при этом минимальное число свободных параметров.

В настоящей работе рассмотрен популяционный вариант ранее развитой авторами пороговой модели онкозаболеваний, согласно которой развитие солидной опухоли начинается после достижения некоторого порогового значения плотности популяции трансформированных клеток [13–15]. В популяционном варианте модели изменения уровня онкозаболеваний с возрастом рассматриваются как фазовый переход второго рода, широко используемый при исследовании физических систем [16].

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

Сбор и анализ данных по раковым заболеваниям ведется достаточно давно, и существуют большие доступные базы данных по различным странам и различным локализациям раковых заболеваний [1–3]. Для построения и верификации модели в настоящей работе использовали данные статистики онкозаболеваний в странах Ближнего Востока – участниках Middle East Cancer Consortium (MECC) [17], данные авторов по городам Красноярского края, данные по Санкт-Петербургу и данные по другим странам.

Модель онкозаболеваемости. Рассмотрим возможность использования для описания динамики онкозаболеваемости методов теории фазовых переходов второго рода, обычно ис-

пользуемой для описания качественных изменений в физических системах.

Физические системы, в которых происходят фазовые переходы второго рода, характеризуются одной или несколькими макроскопическими характеристиками – параметрами порядка. Обычно параметр порядка q определяется так, чтобы $0 \leq q \leq 1$. В модели фазового перехода второго рода Л. Ландау [16,18] с одним параметром порядка предполагается, что устойчивыми состояниями системы являются состояния с минимумом свободной энергии G . Функцию G можно разложить в ряд Тейлора по четным степеням q :

$$G = G_0 + a(P - P_c)q^2 + bq^4, \quad (1)$$

где P – внешняя управляющая процессом фазового перехода переменная (в физических системах чаще всего изучаются температурные фазовые переходы), P_c – критическое значение управляющей переменной, G_0 , a , b – некоторые константы.

В устойчивых состояниях физической системы свободная энергия $G \Rightarrow \min$, и устойчивые состояния системы будут решениями уравнения $\frac{\partial G}{\partial q} = 0$. В этом случае $q = 0$, когда $P \geq P_c$ и $0 < q < 1$, когда $P < P_c$.

В настоящей работе будем рассматривать процесс появления онкозаболеваний в популяции как фазовый переход второго рода. Важно, что в предлагаемой модели мы отказываемся от моделей возрастной динамики онкозаболеваний, в которых возраст пациентов является независимой переменной и моделируется вид кривой $q(T)$. В данной квазиadiaбатической модели возраст заболевшего напрямую не рассматривается. При построении такой модели будем предполагать, что развитие онкозаболеваний носит пороговый характер: до достижения некоторого критического состояния защитные системы успешно борются с трансформированными клетками. Когда в популяции начинают регистрироваться онкозаболевания, происходит фазовый переход из свободной от онкозаболеваний фазы (CFP) в онкофазу (CP).

Будем также полагать, что управляющая переменная P в модели фазового перехода второго рода характеризует интенсивность воздействия защитных систем организма на трансформированные клетки и величина P обратно пропорциональна возрасту T человека: $P \sim 1/T$. Пороговый эффект развития онкозаболеваний характеризуется ситуацией, когда в группе лиц моложе некоторого критического значения $P_c \sim$

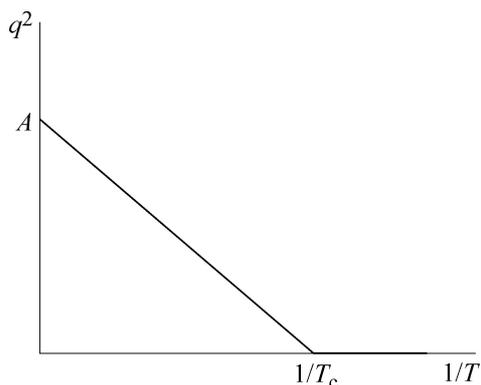


Рис. 1. Связь согласно модели (3) между квадратом стандартизированной по возрасту заболеваемости q^2 и обратным возрастом $1/T$.

$1/T_c$ лет нет больных раком и до достижения возраста T_c стандартизированная заболеваемость $q = 0$. Если $T > T_c$, защитные системы организма менее эффективно борются с ростом трансформированных клеток, в популяции появляются онкобольные и $q(T > T_c) > 0$.

Введем по аналогии с описанием физических систем потенциал G риска возникновения онкозаболеваний и запишем для популяции уравнение фазового перехода второго рода:

$$G = G_0 + a\left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_c}\right)q^2 + bq^4. \quad (2)$$

Будем предполагать, что выполняется принцип минимума популяционного риска онкозаболеваний: $G \Rightarrow \min$. Значения когортной заболеваемости q , при которых достигается минимум потенциала риска заболеваний, можно найти стандартным способом из условий $\frac{\partial G}{\partial q} = 0$ и $\frac{\partial^2 G}{\partial q^2} > 0$:

$$q^2 = \begin{cases} \frac{a}{2b}\left(\frac{1}{T_c} - \frac{1}{T}\right) = A - B\frac{1}{T}; & \frac{1}{T} < \frac{1}{T_c}, \\ 0, & \frac{1}{T} > \frac{1}{T_c} \end{cases} \quad (3)$$

где $A = \frac{a}{2bT_c}$; $B = \frac{a}{2b}$.

Как видно из модели (3), при возрастах, не превышающих критический возраст T_c , онкозаболевания не проявляются и $q = q^2 = 0$. После достижения критического возраста T_c величина q^2 возрастает пропорционально обратному возрасту $1/T$ с интенсивностью B (рис. 1).

Ясно, что модель (3) основывается на некоторых предположениях, которые либо неоче-

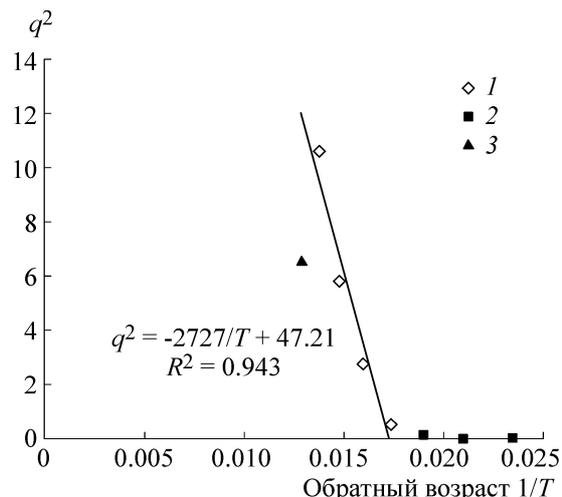


Рис. 2. Рак гортани у мужчин еврейского происхождения в Израиле в 1996–2001 гг.: связь между квадратом когортной заболеваемости и обратным возрастом $1/T$: (1 – СР; 2 – СФР; 3 – старшие возрасты (свыше 75 лет)).

видны (принцип минимума популяционного риска), или просто неверны (предположение об отсутствии онкозаболеваний у лиц в возрастах, меньших T_c). Тем не менее для оценки возможностей предложенной модели сопоставим ее с имеющимися данными медицинской статистики для отдельных видов онкологических заболеваний.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2 приведена связь переменных q^2 и $1/T$ в модели фазовых переходов (3), рассчитанная по данным о когортной заболеваемости раком гортани среди мужчин-евреев в Израиле в 1996–2001 гг. [17].

Как видно из рис. 2, расчеты, выполненные по данным медицинской статистики, очень хорошо согласуются с моделью (3). Величина коэффициента детерминации $R^2 = 0,955$ и можно говорить, что для возрастов, больших критического возраста T_c (за исключением самых старших возрастов, превышающих 75 лет), значение квадрата когортной заболеваемости линейно растет с уменьшением обратного возраста $1/T$, как это и следует из модели (3). Для рака гортани популяции мужчин еврейского происхождения в Израиле критический возраст, в котором происходит переход популяции из СФР в СР, составляет 51,9 года.

Величина B для отдельной локализации рака будет характеризовать интенсивность увеличения когортной заболеваемости в популяции в возрастах, больших критического возраста

Таблица 1. Параметры модели (3) для заболеваний мужчин раком легких в странах Ближнего Востока в 1991–2001 гг. [17]

| Страна | Параметры модели (3) | | |
|----------------|----------------------|----------------|-------|
| | T_c | $B \cdot 10^4$ | R^2 |
| Кипр | 54,2 | 66 | 0,98 |
| Израиль, евреи | 54,7 | 111 | 0,98 |
| Израиль, арабы | 53,9 | 162 | 0,98 |
| Иордания | 52,5 | 22 | 0,98 |
| Египет | 52,9 | 13 | 0,98 |

для данной локализации. Наиболее опасные для популяции локализации будут характеризоваться малыми значениями T_c и большими значениями B .

Описываемый моделью (3) тип связей между квадратом когортной заболеваемости и обратным возрастом характерен для всех локализаций рака. В табл. 1 приведены параметры модели (3) для рака легких у мужчин в ряде стран Ближнего Востока [17].

Как видно из табл. 1, и в этом случае значение коэффициента детерминации R^2 во всех случаях близко к единице и данные статистики очень хорошо описываются моделью фазовых переходов. Для всех стран из табл. 1 величины критического возраста T_c близки, однако значения параметра B , характеризующего интенсивность увеличения q^2 при уменьшении обратного возраста $1/T$, существенно различаются. Максимальные значения B характерны для Израиля (как для еврейского, так и для арабского населения), минимальные – в 5–10 раз (!) меньше, чем у еврейского населения Израиля, характерны для Египта и Иордании.

Анализ когортной заболеваемости для такой массовой локализации, как рак молочной железы (рис. 3, 4 и табл. 2) показывает, что модель фазовых переходов второго рода также хорошо описывает данные медицинской статистики по разным странам, если исключить из рассмотрения женщин старших возрастов.

Как следует из табл. 2, при близости значения T_c для рака груди у женщин из разных стран значения B у женщин арабского происхождения на Ближнем Востоке существенно меньше. Интересно, что показатели интенсивности развития рака молочной железы у женщин в городах Сибири и у женщин-евреек в Израиле достаточно близки, несмотря на различия происхождения, климата и образа жизни. И совсем уже близки показатели заболевания раком молочной железы у женщин в США и в заполярном Норильске!

В табл. 3 приведены характеристики развития различных локализаций рака для мужчин еврейского происхождения в Израиле, вычисленные по модели (3).

Из табл. 3, в частности, видно, что для рака щитовидной железы характерно малое значение T_c , и особи (как мужчины, так и женщины) в популяции начинают переходить из СФР в СР в достаточно молодом возрасте. Однако значение B для этой локализации мало, и в целом риск рака щитовидной железы невелик. С другой стороны, для рака толстой кишки и для мужчин, и для женщин критический возраст T_c достаточно велик (более 60 лет). Однако при этом значение B для рака толстой кишки много больше (на два–три порядка!) значения B для рака щитовидной железы. При таком сочетании параметров T_c и B можно говорить, что рак толстой кишки является локализацией с очень высоким риском развития заболевания.

Расчеты параметров модели (3) по данным медицинской статистики для жителей различных стран указывают на существенные различия в значениях этих показателей даже для одной и той же локализации рака для лиц разного пола. Так, согласно расчетам модели (3), неходжкинская лимфома начинает проявляться в Египте существенно раньше (на 12–15 лет), чем в Израиле (табл. 4), но показатели интенсивности B у жителей Египта в шесть–семь раз меньше, чем у жителей Израиля еврейского происхождения.

Таким образом, можно говорить, что предлагаемая модель достаточно хорошо характеризует популяционную динамику онкозаболеваний разных локализаций и позволяет с помощью всего двух показателей – T_c и B – описывать основные моменты этой динамики.

Весьма интересным представляется анализ различий параметров модели (3) для мужчин и женщин в двух городах Красноярского края – Красноярске и Норильске, значительно различающих по уровню загрязнения [19].

Из табл. 5 видно, что критический возраст для рака легких в г. Красноярске с его достаточно высоким уровнем загрязнения воздуха (в 2013 г. объем ежегодных выбросов поллютантов составил около 500 тыс. т) на 10–11 лет больше, чем в г. Норильске с его очень высоким уровнем загрязнения воздуха (ежегодный объем выбросов в 2013 г. превысил 3500 тыс. т). Конечно, простейшим объяснением различий является влияние поллютантов как канцерогенов. Однако из приведенных выше расчетов следует, что интенсивности B заболевания у женщин в Красноярске и Норильске достаточно близки и малы по сравнению со значением B для мужчин, а интенсив-

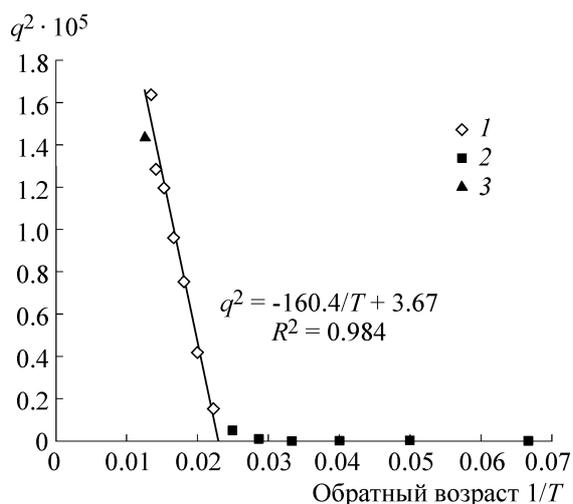


Рис. 3. Рак молочной железы для еврейского населения Израиля в 1996–2001 гг.: 1 – СР, 2 – СФР, 3 – старшие возрасты (свыше 75 лет) [17].

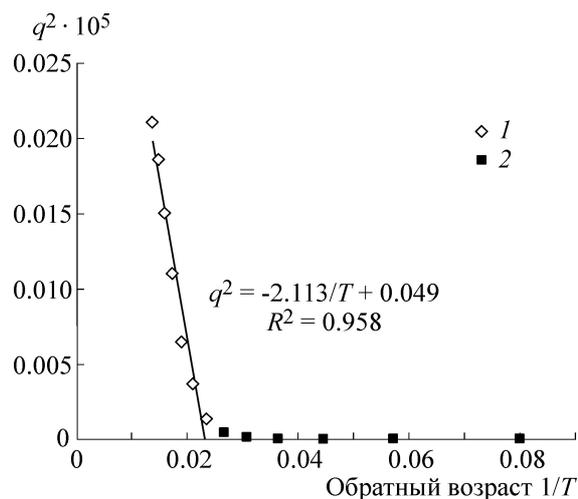


Рис. 4. Рак молочной железы для женщин в США в 1996–2001 гг.; критический возраст $T_c = 43,2$ года [17]. 1 – СР, 2 – СФР.

ность B заболевания раком легких у мужчин в Красноярске почти в шесть раз больше (!), чем у мужчин в Норильске. Таким образом, связи между параметрами онкозаболеваний в модели (3) и уровнем загрязнения атмосферы оказываются немонотонными и не укладываются в простую схему прямо пропорциональной связи между дозой воздействия и ее эффектом.

Характерной особенностью большей части популяционных и клеточных моделей развития онкозаболеваний является монотонность модельных кривых $q(T)$ – чем больше возраст популяционной когорты, тем больше должен быть уровень онкозаболеваний. Однако для статистических данных не всегда характерна монотонно возрастающая динамика онкологических заболеваний. Так, на рис. 5а приведена кривая популяционной динамики рака легких

для мужчин в Красноярске в 2013 г., а на рис. 5б – кривая популяционной динамики рака молочной железы в Израиле у женщин арабского происхождения.

Как следует из рис. 5а, у мужчин в возрасте до 35 лет в 2013 г. не наблюдалось случаев рака легких, а у мужчин старше 70–75 лет на кривой популяционной динамики наблюдается излом, и интенсивность заболевания после достижения этого возраста падает. Аналогичный эффект наблюдается и для заболевания раком молочной железы у женщин на Ближнем Востоке (рис. 5б). Немонотонность кривой популяционной динамики не согласуется с выводами тех моделей, в которых динамика онкологических заболеваний рассматривается как марковский процесс с постоянными коэффициентами модели.

Таблица 2. Параметры модели (3) для рака молочной железы у женщин в различных странах [17]

| Страна | T_c | $B \cdot 10^4$ | R^2 |
|--------------------------|-------|----------------|-------|
| Кипр | 39,5 | 388 | 0,93 |
| Израиль, женщины-еврейки | 41,6 | 1372 | 0,96 |
| Израиль, женщины-арабки | 40,5 | 190 | 0,94 |
| Египет | 36,6 | 291 | 0,92 |
| Иордания | 36,6 | 138 | 0,86 |
| США | 43,2 | 2084 | 0,97 |
| Россия, Красноярск, 2012 | 40,9 | 711 | 0,95 |
| Россия, Красноярск, 2013 | 41,7 | 930 | 0,74 |
| Россия, Норильск 2012 | 45,6 | 1305 | 0,98 |
| Россия, Норильск, 2013 | 46,5 | 2475 | 0,98 |
| Россия, Минусинск, 2013 | 42,0 | 2318 | 0,78 |

Таблица 3. Риски различных локализаций онкозаболеваний для мужчин и женщин еврейского происхождения в Израиле [17]

| Локализация опухоли | Параметры модели (3) | | | |
|---------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| | Мужчины | | Женщины | |
| | Критический возраст T_c | Интенсивность $B \cdot 10^4$ | Критический возраст T_c | Интенсивность $B \cdot 10^4$ |
| Щитовидная железа | 34,9 | 0,8 | 32,1 | 5,7 |
| Мозг | 49,1 | 9 | 47,6 | 2,9 |
| Легкие | 54,7 | 1110 | 54,9 | 161 |
| Печень | 58,8 | 21 | 58,7 | 6,6 |
| Мочевой пузырь | 58,7 | 1936 | 63,0 | 119 |
| Желудок | 58,8 | 401 | 59,0 | 101 |
| Кровь | 62,0 | 198 | 62,1 | 86 |
| Толстая кишка | 62,7 | 7776 | 62,3 | 3742 |
| Молочная железа | – | – | 41,3 | 1464 |

Таблица 4. Параметры модели (3) для неходжкинской лимфомы в Израиле и Египте в 1999–2001 гг. [17]

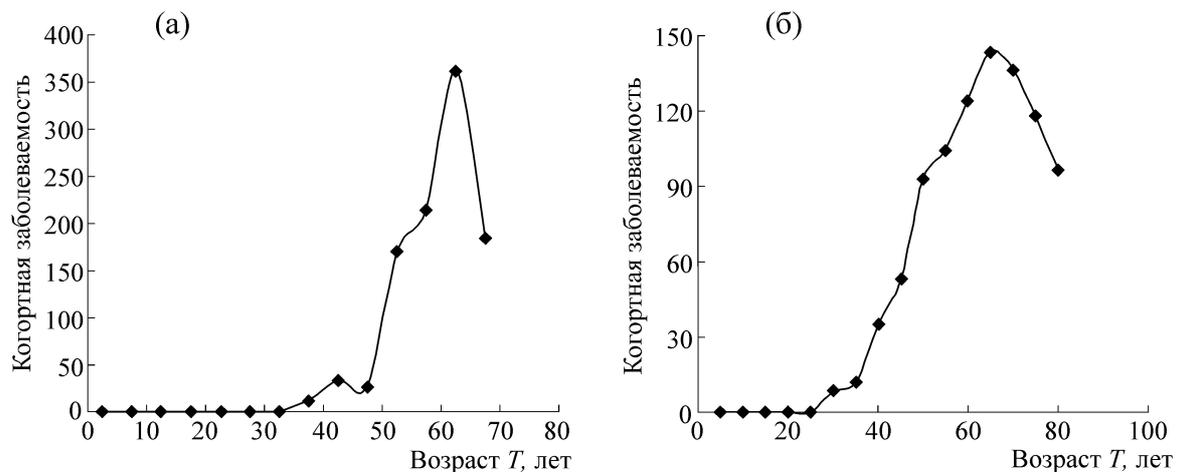
| Параметры | Популяционные группы | | | |
|----------------|----------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | Израиль, мужчины | Израиль, женщины | Египет, мужчины | Египет, женщины |
| T_c | 56,9 | 53,4 | 40,0 | 41,2 |
| $B \cdot 10^4$ | 268 | 127 | 37 | 20 |
| R^2 | 0,90 | 0,88 | 0,87 | 0,77 |

Таблица 5. Характеристики модели (3) для заболевания раком легких в гг. Красноярске и Норильске (2013 г.)

| Параметры | Популяционные группы | | | |
|----------------|----------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| | Красноярск, мужчины | Красноярск, женщины | Норильск, мужчины | Норильск, женщины |
| T_c | 61,7 | 66,9 | 49,2 | 57,8 |
| $B \cdot 10^4$ | 119,2 | 7,0 | 22,5 | 4,7 |
| R^2 | 0,88 | 0,82 | 0,81 | 0,96 |

Эффект убывания когортной заболеваемости в старших возрастах наблюдается и для больных раком шейки матки в Санкт-Петербурге (рис. 6).

Возможны два объяснения немонотонности наблюдаемой популяционной динамики онкозаболеваний. Первое из объяснений – некорректность статистических данных для лиц стар-

**Рис. 5.** Кривые популяционной динамики онкозаболеваний: (а) – заболеваемость раком легких у мужчин в Красноярске (2013 г.) в расчете на 100000 мужчин по пятилетним возрастным когортам; (б) – заболеваемость раком молочной железы в Израиле у женщин арабского происхождения в расчете на 100000 женщин по пятилетним возрастным когортам [17].

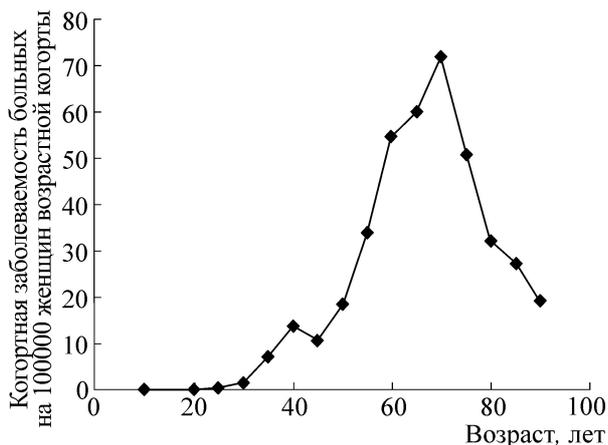


Рис. 6. Когортная заболеваемость для рака шейки матки в Санкт-Петербурге в 1980 г. [20].

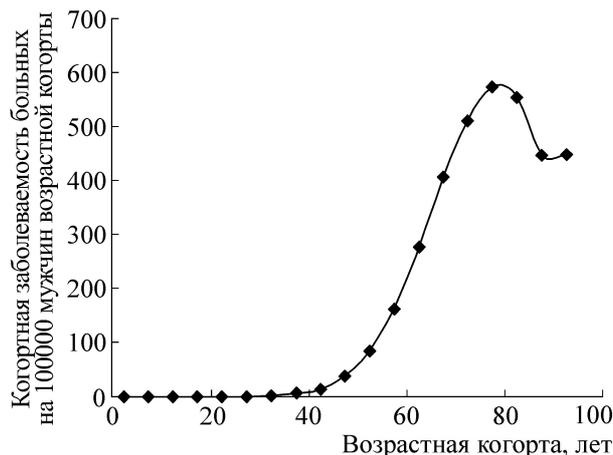


Рис. 7. Популяционная динамика заболеваний раком легких (США, мужчины) [3].

ших возрастов в странах с недостаточно высоким уровнем онкодиагностики. Однако спад когортной заболеваемости в старших возрастах наблюдается и для стран с высоким уровнем диагностики онкозаболеваний (рис. 7).

Если эффект снижения когортной заболеваемости действительно реален, то объяснить его с точки зрения марковских моделей канцерогенеза можно тем, что коэффициенты этих моделей изменяются с возрастом. В этом случае легко подогнать модельное уравнение к кривой наблюдаемой популяционной динамики. Однако модели этого типа, имеющие достаточно большое число свободных параметров, трудно «подогнать» под наблюдаемые данные.

В рамках модели фазовых переходов для объяснения немонотонности связи между обратным возрастом пациентов и когортной заболеваемостью введем в модель (3) дополнительную управляющую переменную $Q = \exp(\alpha T)$, описывающую ситуацию, когда у пожилого человека могут появляться трансформированные клетки, но возможности интенсивного деления этих клеток в таком возрасте снижены или исчерпаны [21].

В этом варианте модели определим новую управляющую переменную W как произведение этих двух независимых парциальных управляющих переменных $1/T$ и Q :

$$W = \frac{1}{T} \exp(\alpha T). \tag{4}$$

В новой модификации модели фазовых переходов второго рода имеются уже три свободных параметра – T_c , B и α . При малых значениях параметра α критическое значение

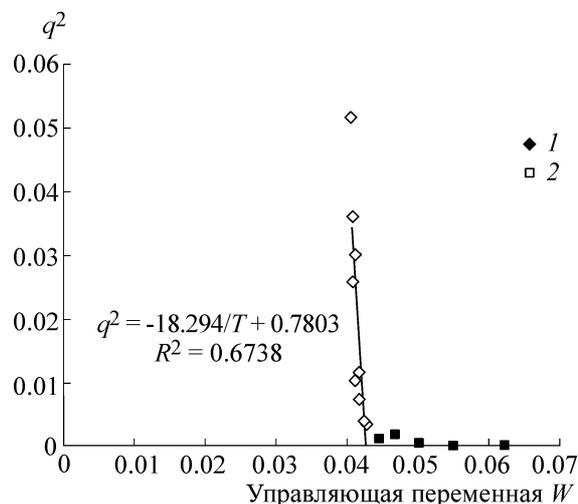


Рис. 8. Рак шейки матки в Санкт-Петербурге: связь между когортной заболеваемостью q и управляющей переменной W согласно модифицированной модели фазовых переходов: 1 – СР, 2 – СФР (по данным работы [20]).

T_c в модели (4) практически совпадает с критическим значением T_c в модели (3). Но в модели (4) W имеет минимум при значении «верхнего» критического возраста $T_\alpha = 1/\alpha$ и в возрастах, больших T_α , W начинает увеличиваться, т.е. значение параметра порядка q начинает уменьшаться.

Расчеты, выполненные по модифицированной модели фазового перехода второго рода для рака шейки матки при значении $\alpha = 0,015$ хорошо согласуются с данными медицинской статистики для Санкт-Петербурга [20].

Таким образом, для женщин в европейской части России верхний критический возраст $T_\alpha = 62,9$ года, и после достижения этого возраста

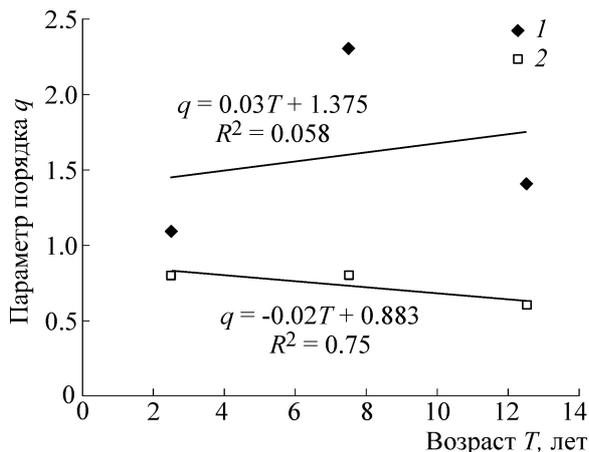


Рис. 9. Когортная заболеваемость q для детей еврейского происхождения в Израиле, больных неходжкинской лимфомой (1 – мальчики; 2 – девочки) [17].

риск заболевания раком шейки матки начинает уменьшаться. Расчеты верхних критических возрастов для рака груди для женщин арабского происхождения в Израиле дают значение $T_\alpha = 62,5$ года, а для женщин еврейского происхождения – значение $T_\alpha = 75,5$ лет.

Следует отметить, что введение в модели (3) условия $q = 0$ при $T < T_c$ в действительности не выполняется и для пациентов в младших возрастах $T < T_c$, $q \neq 0$ (хотя и близко к нулю). Для уточнения модели рассмотрим модифицированный вариант уравнения (3), в котором вводится некоторый дополнительный достаточно малый фактор h , воздействующий на раковые клетки (фактор h можно рассматривать как аналог внешнего поля в модели фазовых переходов второго рода для физических систем). В

Таблица 6. Временная динамика заболеваний раком шейки матки и характеристики модели фазовых переходов для Санкт-Петербурга в 1980–2010 гг. (по [20])

| Год | Параметры модели (3) | | Абсолютное число лиц, заболевших раком |
|------|----------------------|----------------|--|
| | T_c | $B \cdot 10^4$ | |
| 1980 | 36,22 | 32,34 | 7855 |
| 1985 | 39,14 | 39,41 | |
| 1990 | 39,31 | 41,25 | 9017 |
| 1995 | 38,40 | 39,25 | |
| 2000 | 38,42 | 40,97 | 10205 |
| 2005 | 38,06 | 39,23 | |
| 2010 | 38,92 | 42,17 | 11033 |

первом приближении будем считать, что $h = \text{const}$:

$$G = G_0 + a \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_c} \right) q^2 + bq^4 - chq, \quad (5)$$

где c – константа.

Тогда

$$\frac{\partial G}{\partial q} = 2a \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_c} \right) q + 4bq^3 - ch = 0. \quad (6)$$

Как видно из модели (6), в этом случае решение $q = 0$ исчезает и при любых значениях возраста T величина $q > 0$ (что и наблюдается в действительности). При $T < T_c$ и малых значениях фактора h малым будет и значение q . При $T > T_c$ воздействие дополнительного фактора h будет мало, его можно не учитывать, и в этом случае связь между квадратом параметра порядка и обратным возрастом в уточненной модели (6) будет такой же, как и в начальной модели (3).

В качестве примера на рис. 9 приведены изменения когортной заболеваемости q у детей в Израиле в младших возрастах (до 12 лет), заболевших неходжкинской лимфомой.

Как видно из рис. 9, для $T < 12$ лет значимая связь между когортной заболеваемостью q и возрастом отсутствует, что качественно хорошо согласуется с моделью (5).

Изменяются ли параметры модели фазовых переходов развития отдельных локализаций рака во времени? В табл. 6 приведены данные по заболеваемости раком шейки матки в Санкт-Петербурге в 1980–2010 гг. [20].

Как следует из табл. 6, с 1980 по 2010 гг. число заболевших возросло, однако при этом параметры модели (3) практически не изменились. Сопоставление этих данных говорит о том, что качественных изменений в развитии раковых заболеваний в Санкт-Петербурге за 30 лет не произошло, и увеличение числа онкобольных связано, по всей видимости, просто со старением населения города.

Применимость модели фазовых переходов второго рода к описанию процессов в нефизической системе, по всей видимости, определяется универсальным характером процессов, происходящих при фазовых переходах. Хорошо известно, что модель Ландау может успешно применяться для описания разнообразных физических процессов и характер фазового перехода зависит не от особенностей конкретной моделируемой системы, а прежде всего от числа параметров порядка, используемых для описания этой системы [22]. И можно сказать, что

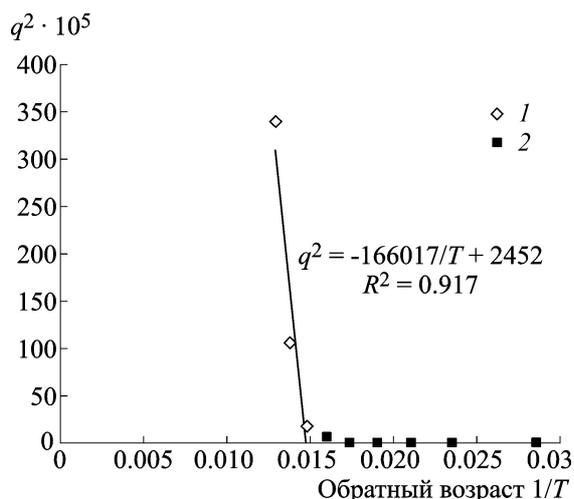


Рис. 10. Связь между квадратом когортной заболеваемости болезнью Паркинсона и обратным возрастом $1/T$ пациентов. 1 – СР; 2 – СФР; $T_c = 67,7$ года [23].

все фазовые переходы второго рода, в которых для описания состояния системы используется один параметр порядка, схожи между собой.

Исходя из этих соображений, можно предположить, что модель фазовых переходов второго рода можно было бы эффективно применить и для описания возрастной динамики других заболеваний, проявляющихся в пожилом возрасте, таких, например, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона (рис. 10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенные модели развития онкозаболеваний в популяции как фазовых переходов второго рода, несмотря на некоторую свою экзотичность для медиков, достаточно хорошо согласуются с данными медицинской статистики. Предложенный переход от моделей, описывающих изменение процессов канцерогенеза во времени, к модели на фазовой плоскости позволяет упростить анализ динамики данных по онкозаболеваемости. Уравнение, характеризующее изменения стандартизированной по возрасту онкологической заболеваемости с возрастом согласно модели фазовых переходов, описывается с помощью всего двух свободных параметров, легко верифицируется по данным медицинской статистики и хорошо интерпретируется.

Предложенная модель фазовых переходов второго рода характеризуется наличием порога, что существенно отличает ее от марковских моделей канцерогенеза. Значение этого порога зависит от локализации онкозаболевания и, по

всей видимости, от социально-экологических условий жизни населения. Детализация этих связей может позволить использовать характеристики модели фазовых переходов для индикации влияния среды на онкозаболевания.

Наконец, при условии стационарности во времени параметров модели фазового перехода второго рода можно прогнозировать (на период до 20 лет) уровень онкозаболеваемости на территории. Если считать онкозаболеваемость в возрасте до 30 лет малой постоянной величиной, то долгосрочный прогноз онкозаболеваемости по модели фазовых переходов возможен, если известны текущая возрастная структура населения и когортная смертность населения в возрастах свыше 20 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. canSAR: <https://cansar.icr.ac.uk/>.
2. SEER <http://seer.cancer.gov/>.
3. GLOBOCAN: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
4. P. Armitage and R. Doll, Br. J. Cancer **8**, 1 (1954).
5. S. H. Moolgavkar, R. G. Stevens, and J. A. H. Lee, J. Natl. Cancer Inst. **62**, 493 (1979).
6. S. H. Moolgavkar and D. J. Venzon, Math. Biosci. **47**, 55 (1979).
7. S. H. Moolgavkar and A. G. Knudson, J. Natl. Cancer Inst. **66**, 1037 (1981).
8. R. Meza, J. Jeon, S. H. Moolgavkar, and E. G. Luebeck, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **105**, 16284 (2008).
9. W. J. Ewens, *Mathematical population genetics* (Springer; New York, 2004).
10. H. Schöllnberger, N. Beerenwinkel, R. Hoogenveen, and P. Vineis, Cancer Res. **70** (17), 6797 (2010).
11. I. Akushevich, G. Veremeeva, and A. Yashin, in *North Carolina Health Physics Society Spring 2007 Meeting* (Charlotte, 2007), pp. 1–58.
12. A. Wienke, *Frailty models in survival analysis* (Taylor & Francis, L., 2011).
13. В. Г. Суховольский, Л. М. Чайлахян, Ю. Ю. Шаровская и Р. Г. Хлебопрос, в сб. *Реконструкция гомеостаза* (КНЦ СО РАН, Красноярск, 1998), т. 1, сс. 296–299.
14. В. А. Слепков, В. Г. Суховольский и Р. Г. Хлебопрос, Докл. РАН **411** (4), 545 (2006).
15. В. А. Слепков, В. Г. Суховольский и Р. Г. Хлебопрос, Докл. РАН **430** (4), 555 (2010).
16. Л. Д. Ландау и Е. М. Лифшиц, *Статистическая физика* (Наука, М., 1964).
17. *Cancer Incidence in Four Member Countries (Cyprus, Egypt, Israel, and Jordan) of the Middle East Cancer Consortium (MECC) Compared with US SEER*, ed. by L. S. Freedman, B. K. Edwards, Ries LAG, Young JL, NIH Pub. № 06-5873. (National Cancer Institute, Bethesda, 2006).

18. Л. Д. Ландау, Журн. эксперим. и теорет. физики **7** (1), 19 (1937).
19. Государственный доклад «О состоянии и охране окружающей среды в Красноярском крае за 2013 год» (Красноярск, 2014).
20. В. М. Мерабишвили, Биосфера **5** (1), 124 (2013).
21. S. A. Frank, *Dynamics of cancer : incidence, inheritance, and evolution*. Princeton series in evolutionary biology, p. 380.
22. А. Брус и Р. Каули, *Структурные фазовые переходы* (Мир, М., 1984).
23. D. Hristova, Z. Zachariev, N. Mateva, and I. Grozdev, *Neuroepidemiology* **34**, 76 (2010).

Population Dynamics of Cancer: a Model of Second Order Phase Transition

V.G. Soukhovolsky* ***, Y.D. Ivanova**, K. Shulman***, V.F. Mazharov**** *****,
I.V. Tarasova*****, O.V. Tarasova*****, and R.G. Khlebopros* ** *******

**International Scientific Center for Organism Extreme States Research, Krasnoyarsk Scientific Center,
Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Akademgorodok, 50, Krasnoyarsk, 660036 Russia*

***Institute of Biophysics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
Akademgorodok, 50/50, Krasnoyarsk, 660036 Russia*

****Hillel Yaffe Medical Center, Ha-Shalom Street, Hadera, 38100, Israel*

*****Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
ul. Kutuzova 23, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654041 Russia*

******Voino-Yasenistky Krasnoyarsk State Medical University,
ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia*

******Siberian Federal University, Svobodniy prosp. 79, Krasnoyarsk, 660041 Russia*

The paper deals with an approach to the description of the age and temporal dynamics of cancer, based on the model describing the dynamics of the age of cancer as a second order phase transition. This approach is widely used for studying physical systems. This model of cancer development as second order phase transitions is in a good agreement with medical statistics. The cancer incidence dynamics is described only with two free parameters, easily verified according to statistics and well interpreted. The applicability of the second order phase transition model for description of a non-physical system defines the universal nature of the processes occurring during phase transitions.

Key words: cancer, models of cancer development, second order phase transition