

Р. В. Бойко, Д. І. Білько, І. З. Руссу, Н. М. Білько

Національний університет «Києво-Могилянська академія», Київ

### МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КІСТКОВОГО МОЗКУ МИШЕЙ У ПРОЦЕСІ ТРИВАЛОГО ЗОВНІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ З РІЗНОЮ ПОТУЖНІСТЮ ДОЗИ

За допомогою побудованої математичної моделі з використанням експериментальних результатів щодо впливу тривалого неперервного опромінення з потужністю дози 0,01, 0,03, 0,06, 0,1, 0,25, 0,5 та 0,8 Гр/добу (23 год на добу) та з потужністю дози 1, 3, 6, 10 Гр/добу (цілодобово) на чисельність колонієутворюючих одиниць (КУО) кісткового мозку мишей встановлено механізм формування нового стаціонарного стану чисельності КУО у процесі опромінення, визначено рівні стабілізації КУО залежно від щоденної дози опромінення. За експериментальними даними, отриманими іншими дослідниками, обчислено параметри, що характеризують реакцію кровотворної системи на втрату КУО через тривале опромінення за різних потужностей доз. Встановлено кількісні показники зменшення інтенсивності надходження КУО із «джерел» до кісткового мозку при збільшенні щоденної дози опромінення.

*Ключові слова:* іонізуюча радіація, кістковий мозок, функціональні властивості, математичне моделювання.

Стан популяції КУО кісткового мозку відіграє винятково важливу роль у функціонуванні кровотворної системи організму в процесі його тривалого опромінення. У зв'язку з цим питанням дослідження кількісних змін популяції КУО, механізмів компенсації загибелі клітин при опроміненні присвячена значна кількість експериментальних робіт [1 - 9].

Метою цієї роботи є побудова математичної моделі та дослідження механізмів компенсації кровотворної функції на рівні популяції КУО кісткового мозку на основі аналізу даних експериментальних досліджень кінетики КУО кісткового мозку в процесі тривалого фракціонованого та неперервного зовнішнього опромінення.

Основою для побудови такої моделі була математична модель функціонування системи кровотворення [12], що базується на схемі кровотворення, запропонованій Й. Л. Чертковим та співавторами [10].

Вважали, що клітини-попередники кровотворення, які ототожнюються з КУО і називаються клітинами типу  $C_1$ , надходять до пулу клітин-попередників кровотворення кісткового мозку з  $m_0$  джерел незалежно, через випадкові інтервали часу з показниковим розподілом. Середню тривалість інтервалу надходження позначали через  $\tau_0$ .

Кожна клітина типу  $C_1$ , незалежно від інших клітин, у кінці свого генераційного циклу (тривалість якого є випадковою величиною з показниковим розподілом) з імовірністю  $p$  самовідновлюється, ділячись на дві клітини типу  $C_1$ , або

з імовірністю  $d = 1 - p$  диференціюється, ділячись на дві клітини комітованого типу  $C_2$ . Середню тривалість клітинного циклу клітин типу  $C_1$  позначали через  $\tau$ .

Використовуючи теорію гіллястих процесів з імміграцією [11], отримали рівняння для середнього числа  $C_1(t)$  клітин типу  $C_1$  у момент часу  $t$  в популяції клітин-попередників кровотворення:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = \frac{m_0}{\tau_0} + \frac{p}{\tau} C_1(t) - \frac{d}{\tau} C_1(t). \quad (1)$$

Розв'язок рівняння (1) має такий вигляд:

$$C_1(t) = C_1(0) \exp\left\{\frac{p-d}{\tau} t\right\} + \frac{m_0}{\tau_0} \frac{\tau}{p-d} \left(\exp\left\{\frac{p-d}{\tau} t\right\} - 1\right), \quad (2)$$

де  $C_1(0)$  – число КУО в початковий момент часу спостереження  $t = 0$ . У формулі (2) перший доданок визначає зміни чисельності КУО за час  $t$  від початку спостереження за рахунок КУО, що існували на початку спостереження, у процесі їхньої проліферації протягом часу  $t$ . Другий доданок визначає зміни числа КУО протягом часу  $t$  за рахунок надходження в популяцію КУО з  $m_0$  джерел та їхньої подальшої проліферації.

Стаціонарний режим функціонування пулу КУО існує за умови, коли ймовірність диференціювання  $d$  більша за ймовірність самопідтримки  $p$ .

© Р. В. Бойко, Д. І. Білько, І. З. Руссу, Н. М. Білько, 2015

Чисельність КУО в стаціонарному режимі  $C_{ст}$  визначається через параметри математичної моделі  $m_0, \tau_0, \tau, p, d$  за формулою

$$C_{ст} = \frac{m_0 \tau}{\tau_0 d - p}. \quad (3)$$

З формули (2) випливає, що чисельність КУО за необхідності може зростати з показниковою швидкістю, якщо ймовірність самопідтримки  $p$  буде більшою від ймовірності диференціювання  $d$ , а зменшення середньої тривалості клітинного циклу  $\tau$  суттєво прискорює швидкість зростання чисельності КУО.

Для побудови математичної моделі, що описує зміну чисельності КУО за тривалого зовнішнього опромінення з певною потужністю опромінення, проаналізуємо результати експериментальних досліджень, присвячених цим питанням [1 - 9].

Для характеристики дозових залежностей частки клітин, що вижили після опромінення, будемо використовувати одноударну одномішеневу модель [17]

$$V = \exp\left\{-\frac{D}{D_0}\right\}, \quad (4)$$

де  $V$  – частка клітин, що вижили після опромінення в дозі  $D$ ;  $D_0$  – доза опромінення, що зменшує у  $e$  разів кількість КУО.

Аналіз експериментальних робіт, в яких відображено динаміку кількості КУО в кістковому мозку тварин у процесі тривалого фракціонованого та неперервного опромінення з малою потужністю дози (від 0,01 до 0,9 Гр/добу), засвідчує наявність двох фаз характеру змін кількості КУО в кістковому мозку тварин.

Перша фаза характеризується високою швидкістю спустошення популяції КУО, яке триває до моменту накопичення певної сумарної дози опромінення, що залежить від потужності щоденного опромінення.

Перша фаза завершується періодом часткової репопуляції КУО і початком подальшого зменшення їхньої чисельності.

Друга фаза характеризується щоденним зменшенням популяції КУО з постійною швидкістю, яка суттєво менша за швидкість спустошення популяції через опромінення. Тривалість другої фази сягає декількох місяців [1 - 8].

Наведені в цих роботах експериментальні дані засвідчують наявність реакції системи кровотворення на спустошення популяції КУО, яка забезпечує часткову компенсацію щоденної загибелі клітин через опромінення.

Оскільки частка клітин популяції, які вижили після опромінення, зменшується з показниковою швидкістю, залежною від величини поглинутої дози згідно з формулою (4), то для суттєвого зменшення швидкості депопуляції у другій фазі необхідно забезпечити показникову швидкість репопуляції пулу КУО. Це означає, що в цій ситуації ймовірність самопідтримки  $p$  повинна перевищувати ймовірність диференціювання  $d$ . При цьому тривалість клітинного циклу може зменшитись, бо з формул (2) і (4) випливає, що навіть у випадку «заборони» на диференціювання (коли  $d = 0, p = 1$ ) за певної інтенсивності опромінення не буде досягнута достатньо висока швидкість репопуляції пулу КУО для компенсації їхніх втрат навіть при малих дозах щоденного опромінення при незмінній тривалості клітинного циклу.

У [5, 7] зазначається, що початкова швидкість зменшення кількості КУО є найбільшою й залежить від добової дози опромінення. Зазначається також, що настільки глибоке зменшення популяції КУО в перші дні опромінення при порівняно низьких дозах не може бути пояснено виключно загибеллю клітин від опромінення.

Є припущення, що при малих дозах опромінення (0,3 - 0,5 Гр/добу) на початковій ділянці кривої «доза - ефект» проявляється підвищена радіочутливість клітин (гіперчутливість) [9].

З позиції нашої моделі підвищена швидкість зменшення популяції КУО в перші дні опромінення формується за рахунок загибелі клітин від опромінення і за рахунок реакції популяції КУО на опромінення в малих дозах. Можна припустити, що цей процес відбувається наступним чином. Спочатку починається скорочення клітинного циклу КУО, у результаті якого збільшується швидкість депопуляції пулу КУО за рахунок інтенсивнішого диференціювання й у сумі з ефектом радіаційної загибелі відбувається прискорене спустошення популяції. Потім після перевищення ймовірності самопідтримки  $p$  над ймовірністю диференціювання  $d$  настає період часткової репопуляції. Тоді чисельність КУО зростає з показниковою швидкістю, яка є більшою від швидкості депопуляції за рахунок опромінення.

Результати експериментальних досліджень [2, 3] засвідчують наявність описаних вище етапів зміни чисельності КУО. Висловлено припущення, що репопуляція КУО і стабілізація їхньої чисельності в першій фазі за умов тривалого опромінення визначаються посиленням їхньої проліферативної активності, скороченням клітинного циклу й досягненням оптимального співвідношення процесів проліферації та диференціювання.

Наведені теоретичні висновки, що базуються на нашій моделі функціонування пулу КУО, збігаються з висновками авторів згаданих вище експериментальних робіт.

Отримані в даній роботі кількісні оцінки параметра  $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$  за різних доз щоденного опромінення не доводять, але певною мірою підтверджують нашу гіпотезу щодо динаміки змін параметрів  $\tau$ ,  $p$ ,  $d$  у процесі тривалого опромінення.

На жаль, стан сучасних знань щодо перебудови режиму функціонування пулу КУО на початковому етапі опромінення не дозволяє сформулювати математичну модель зміни чисельності КУО на цьому етапі.

Проведений вище модельний аналіз функціонування пулу КУО у процесі тривалого опромінення в малих дозах у другій фазі дає підстави припускати, що ймовірності самопідтримки  $p$  та диференціювання  $d$  такі, що  $p > d$  і тривалість клітинного циклу  $\tau$  КУО у другій фазі може бути меншою за тривалість клітинного циклу КУО у стаціонарному режимі кровотворення.

Математичне моделювання зміни чисельності КУО кісткового мозку у процесі неперервного тривалого опромінення тварин почнемо з другої фази опромінення, що характеризується щоденним зменшенням числа КУО з постійною швидкістю, яка є суттєво меншою за швидкість спустошення популяції КУО через опромінення.

У зв'язку з тим, що така математична модель не може бути побудована на базі гіллястих випадкових процесів, використаємо рівняння (1), яке визначає зміни середнього числа КУО в часі в запропонованій нами стохастичній моделі функціонування пулу КУО [12, 13], як детерміновану математичну модель зміни чисельності КУО в часі. Ця детермінована математична модель відповідає детермінованій схемі кровотворення та функціонування пулу КУО. Клітини-попередники кровотворення КУО (клітини типу  $C_1$ ) надходять до пулу КУО з кожного з  $m_0$  джерел із швидкістю  $\frac{1}{\tau_0}$ , де  $\tau_0$  – тривалість проміжку часу, через який клітини надходять до пулу КУО з кожного з  $m_0$  джерел.

КУО розмножуються зі швидкістю  $\frac{1}{\tau}$ , де  $\tau$  – середня тривалість клітинного циклу КУО. При розмноженні  $p$ -та частина клітин поповнює пул КУО, а  $q$ -та частина ( $q = 1 - p$ ) поповнює пул комітованих попередників.

Використовуючи для характеристики дозових залежностей частки клітин, що вижили після

опромінення, одноударну одномішеневу модель (4) та рівняння (1), дістанемо рівняння, що описує зміни чисельності КУО в часі за тривалого щоденного неперервного опромінення:

$$\frac{dC_1^1(t)}{dt} = \frac{m_0}{\tau_0} + \frac{p}{\tau} C_1^1(t) - \frac{d}{\tau} C_1^1(t) - \frac{H}{D_0} C_1^1(t), \quad (5)$$

де  $C_1^0(t)$  – чисельність КУО кісткового мозку опроміненої тварини в момент часу  $t$ ;  $H$  – потужність дози щоденного опромінення.

Розв'язок рівняння (5) має такий вигляд:

$$C_1^0(t) = \frac{m_0}{\tau_0 \delta} + e^{-\delta t} \left( C_1^0(t_0) - \frac{m_0}{\tau_0 \delta} \right), \quad (6)$$

де  $\delta = \frac{H}{D_0} - \lambda$ ,  $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$  – інтенсивність розмноження клітин;  $C_1^0(t_0)$  – число КУО в кістковому мозку тварини через  $t_0$  діб після початку опромінення;  $t_0$  належить другій фазі опромінення;  $t \geq t_0$ .

Аналіз експериментальних результатів [1 - 5, 8] і зроблені висновки стосовно другої фази опромінення в рамках стохастичної схеми функціонування пулу КУО за тривалого опромінення очевидно стосуються й відповідної детермінованої схеми функціонування пулу КУО за неперервного опромінення. Виходячи з цього, у формулі

(6) слід вважати, що  $\delta = \frac{H}{D_0} - \frac{p-d}{\tau} > 0$ , а інтен-

сивність розмноження клітин  $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$  може приймати значення різних знаків.

Очевидно також, що параметри моделі  $p$ ,  $d$  і  $\tau$  слід вважати залежними від потужності дози опромінення  $H$  і виду тварин в експерименті.

З формули (6) випливає, що при збільшенні часу опромінення  $t$  число КУО в опроміненому організмі зменшується і прямує до величини

$\frac{m_0}{\tau_0} \left( \frac{H}{D_0} - \frac{p-d}{\tau} \right)^{-1}$ , яка визначає кількість КУО в

новому стаціонарному режимі функціонування пулу КУО організму, що опромінюється. Такий висновок певною мірою узгоджується з результатами аналізу згаданих експериментальних досліджень, проведених за потужностей доз 0,01 - 0,5 Гр/добу, де відзначено зменшення в процесі опромінення кількості КУО кісткового мозку до певного рівня, який обернено пропорційний потужності дози щоденного опромінення.

За допомогою рівняння (5) та формули (6)

можна отримати формулу, за якою визначається чисельність КУО кісткового мозку за  $t$  діб опромінення після моменту  $t_0$ , коли опромінення тварин відбувається протягом 23 год на добу з потужністю дози  $H$  Гр/добу.

Результати експериментальних досліджень при опроміненні мишей за такою схемою наведено в роботах [1, 4]. У зазначених роботах наводяться дані щодо зміни чисельності КУО кісткового мозку мишей лінії Н, яких опромінювали 23 год на добу протягом 130 діб за потужностей доз 0,01, 0,03, 0,06, 0,1, 0,25, 0,5 та 0,8 Гр/добу.

У табл. 1 і 2, що ілюструють зміни частки КУО кісткового мозку відносно контролю при різних режимах добового опромінення використано результати робіт [1, 4, 6].

З формул (5) і (6) випливає, що відносна чисельність КУО кісткового мозку тварини, опроміненої за описаною в роботах [1, 4] схемою, через добу після початку чергового сеансу опромінення обчислюється за формулою

$$N(t_0 + n + 1) = N(t_0 + n)A + B, \quad (7)$$

де  $N(t_0 + n) = \frac{C_1^0(t_0 + n)}{C_k}$  – відносна чисельність

КУО тварини після  $n$  діб опромінення на початку спостереження  $t_0$ ;  $C_k$  – чисельність КУО в нормі;

$$A = e^{-R}, \quad R = \frac{23 H}{24 D_0} - \lambda, \quad (8)$$

$$B = \frac{m_0}{\tau_0 C_k} \bar{B},$$

$$\bar{B} = \left( \frac{e^{\frac{\lambda}{24}} - 1}{\lambda} \right) + \left( \frac{H}{D_0} - \lambda \right)^{-1} \left( e^{\frac{\lambda}{24}} - e^{-R} \right). \quad (9)$$

Із рівняння (7) отримаємо

$$N(t_0 + n) = \frac{m_0 \bar{B}}{\tau_0 C_k (1 - A)} + A^n \left( N(t_0) - \frac{m_0 \bar{B}}{\tau_0 C_k (1 - A)} \right), \quad (10)$$

де  $N(t_0)$  – відносна чисельність КУО на початку спостереження  $t_0$ .

З формули (10) випливає, що при опроміненні тварин за схемою, використаною в зазначених роботах [1, 4], зі збільшенням терміну опромінення відносна чисельність КУО кісткового мозку опромінюваних тварин зменшується і стабілізується на рівні  $S = \frac{m_0 \bar{B}}{\tau_0 C_k (1 - A)}$ .

Відносний рівень стабілізації  $S$  визначається потужністю дози щоденного опромінення  $H$ , інтенсивністю розмноження КУО кісткового мозку  $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$ , яка характеризує реакцію кро-

вотворної системи на зменшення чисельності КУО при щоденному опроміненні тварин у дозі  $H$  та відносною швидкістю надходження КУО із джерел  $\frac{m_0}{\tau_0 C_k}$ .

Скориставшись формулою (10) і даними, наведеними в табл. 1, можна обчислити відносні рівні стабілізації  $S$  для різних потужностей доз щоденного опромінення  $H$ . Результати обчислень наведено в табл. 3.

Проілюструємо спосіб обчислення відносного рівня стабілізації чисельності КУО  $S$  за щоденного опромінення тварин протягом 23 год при потужності дози  $H = 0,1$  Гр/добу.

Для обчислення  $S$  оберемо 30-ту, 70-ту та 110-ту доби опромінення. Вважатимемо, що  $t_0 = 30$  є початком спостереження.

Із формули (10) випливає, що

$$N(30) - N(70) = N(30) - \frac{B}{1 - A} -$$

$$-A^{40} \left( N(30) - \frac{B}{1 - A} \right) = \left( N(30) - \frac{B}{1 - A} \right) (1 - A^{40}), \quad (11)$$

$$N(70) - N(110) = \left( N(30) - \frac{B}{1 - A} \right) (A^{40} - A^{70}). \quad (12)$$

Тоді з рівностей (11), (12) і табл. 1 дістанемо, враховуючи позначення (8), що

$$\frac{N(70) - N(110)}{N(30) - N(70)} = A^{40} = e^{-40R} = e^{-40 \left( \frac{23 \cdot 0,1}{24 D_0} - \lambda \right)} = 0,309. \quad (13)$$

Із рівняння (13) отримуємо, що

$$R = \frac{23 \cdot 0,1}{24 D_0} - \lambda \approx 0,29. \quad (14)$$

З рівності (12) випливає, що відносний рівень стабілізації  $S = \frac{B}{(1 - A)}$  визначається за формулою

$$S = \frac{B}{(1 - A)} = N(30) - \frac{N(70) - N(110)}{A^{40} - A^{70}}. \quad (15)$$

Таблиця 1. Частка КУО кісткового мозку відносно контролю за різних доз опромінення (опромінення 23 год на добу)

Потужність доз, Гр/добу	Доби після початку опромінення													
	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
0,01	–	0,944	0,959	0,887	–	1,099	0,918	0,902	0,862	0,964	0,784	0,786	0,824	0,914
0,03	–	0,963	0,895	0,937	–	0,852	0,956	0,833	0,757	0,731	0,885	0,714	0,867	0,782
0,06	–	0,756	0,713	0,849	–	0,838	0,835	0,833	0,599	0,653	0,682	0,522	0,497	0,609
0,1	–	0,875	0,848	0,541	–	0,514	0,563	0,443	0,441	0,689	0,412	0,412	0,382	0,424
0,25	–	0,638	0,579	0,352	0,327	0,296	0,272	0,356	0,322	0,299	0,216	0,253	0,267	0,278
0,5	–	0,344	0,282	0,182	0,123	0,148	0,152	0,121	0,152	0,132	0,108	0,066	0,085	0,040
0,8	0,225	0,113	0,094	0,044	0,025	0,028								

Таблиця 2. Частка КУО кісткового мозку відносно контролю за різних доз опромінення (цілодобове опромінення)

Потужність доз, Гр/добу	Доби після початку опромінення												
	1	2	3	4	5	6	7	10	15	25	30		
1	–	–	0,405	–	–	0,148	–	0,124	0,062	0,032	0,029		
3	0,185	0,137	–	0,108	–	–	0,08	0,051	–	–	–		
6	0,125	0,096	–	–	0,047	–	0,03	–	–	–	–		
10	0,142	–	0,037	0,029	–	0,026	–	–	–	–	–		

Таблиця 3. Параметри математичної моделі, що описує зміну відносної чисельності КУО при різних дозах тривалого щоденного опромінення протягом 23 год на добу

Потужність дози, Гр/добу	$R = \frac{23 H}{24 D_0} - \frac{p-d}{\tau}$	Відносний рівень стабілізації $S$	Відносна швидкість поповнення популяції $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$	Швидкість розмноження КУО $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$	Доби після початку опромінення, обрані для визначення параметрів математичної моделі		
					Частка КУО кісткового мозку відносно контролю		
0,01	0,038	0,81	0,03	-0,03	60	80	120
					0,918	0,862	0,824
0,03	0,08	0,71	0,06	-0,07	80	90	110
					0,757	0,731	0,714
0,06	0,02	0,54	0,01	0,04	70	100	130
					0,833	0,682	0,609
0,1	0,03	0,4	0,01	0,01	50	80	110
					0,514	0,441	0,412
0,25	0,04	0,25	0,01	0,06	30	50	110
					0,3522	0,2956	0,2527
0,5	0,01	0,09	0,002	0,19	30	60	90
					0,182	0,152	0,132
0,5	0,08	0,03	0,003	0,12	100	110	130
					0,108	0,066	0,04
0,8	0,14	0,03	0,004	0,18	20	30	50
					0,094	0,044	0,028

Примітка.  $C_K$  – чисельність КУО в контролі.

З формул (14) і (15) та результатів табл. 1 дістанемо, що

$$S = \frac{B}{(1-A)} = 0,398 \approx 0,4. \quad (16)$$

З формули (16) з урахуванням співвідношень (9) випливає, що відносна швидкість надходження КУО до кісткового мозку  $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$  визначається за формулою

$$\frac{m_0}{\tau_0 C_K} = S(1-A) \left( \frac{e^{\frac{\lambda}{24}} - 1}{\lambda} + \left( \frac{H}{D_0} - \lambda \right)^{-1} \left( e^{\frac{\lambda}{24}} - e^{-R} \right) \right)^{-1}. \quad (17)$$

Аналогічним способом визначаються відносні рівні стабілізації  $S = \frac{m_0}{\tau_0 C_K} \frac{1}{\delta}$ ,  $\delta = \frac{H}{D_0} - \lambda$  чисельності КУО для різних потужностей доз тривалого щоденного неперервного опромінення за допомогою формули (6) і результатів табл. 2.

Отже, для обчислення відносної швидкості надходження КУО до кісткового мозку тварин та інтенсивності розмноження КУО  $\lambda$ , враховуючи рівність (15), достатньо знати параметр  $D_0$  мишей лінії Н.

Визначимо параметр  $D_0$  на основі наступних міркувань. У роботі [14] отримана експериментальна оцінка критичного рівня чисельності КУО кісткового мозку для мишей, що становить 10 % від норми, після досягнення якого пул КУО вступає в режим «заборона на диференціювання». У такому режимі розмноження КУО припиняється їхнє диференціювання та відбувається лише поповнення пулу КУО.

У формулах (5) - (10) режим «заборона на диференціювання» характеризується тим, що в цьому випадку слід вважати  $p = 1$ ,  $d = 0$ ,  $\lambda = \frac{1}{\tau}$ .

Порівнюючи значення параметра  $R$  у табл. 4 при потужностях доз опромінення 1, 2, 3, 6 та 10 Гр/добу і враховуючи те, що параметр  $R$  визначали в режимі «заборона на диференціювання», дістанемо, що інтенсивності розмноження КУО зростають із зростанням потужності дози щоденного опромінення і це зростання забезпечується скороченням тривалості відповідного клітинного циклу КУО.

Отже, найкоротшою є тривалість клітинного циклу  $\tau$  при опроміненні дозою потужністю 10 Гр/добу.

У роботі [6] встановлено, що зменшення відносної чисельності КУО нижче за 5 % призводить до масової загибелі тварин, а її зниження до

рівня 2 % повністю не сумісне з життям. Виходячи з цього вважали, що параметр  $\lambda = \frac{1}{\tau}$ , який відповідає реакції кровотворної системи тварини за опромінення з потужністю дози 10 Гр/добу від 3-ї до 6-ї доби, коли відносна чисельність КУО зменшується від 3,7 до 2,5 % (див. табл. 3), є максимальним і визначається мінімально можли-

вою тривалістю клітинного циклу КУО, що становить 8 год [15].

На підставі результатів експериментів встановлено (табл. 4), що

$$\frac{10}{D_0} - \lambda = \frac{10}{D_0} - \frac{1}{\tau} \approx 1,2. \quad (18)$$

Таблиця 4. Параметри математичної моделі, що описує зміну відносної чисельності КУО при різних дозах тривалого щоденного опромінення протягом 24 год на добу

Потужність дози, Гр/добу	$\delta = \frac{H}{D_0} - \lambda$	Відносний рівень стабілізації $S = \frac{m_0 - 1}{\tau_0 C_K \delta}$	Відносна швидкість поповнення популяції $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$	Швидкість розмноження КУО $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$	Доби після початку опромінення, обрані для визначення параметрів математичної моделі		
					Частка КУО кісткового мозку відносно контролю		
1	0,2	0,03	0,006	0,22	15	25	30
					0,062	0,032	0,029
3	0,23	0,015	0,002	1,15	1	4	10
					0,185	0,108	0,051
6	0,3	0,014	0,004	2,2	1	2	5
					0,125	0,096	0,04
10	1,2	0,026	0,03	3,0	3	4	6
					0,037	0,029	0,026

Примітка.  $C_K$  – чисельність КУО в контролі.

Враховуючи, що  $\tau = 8$  год = 1/3 доби, з рівняння (18) отримуємо, що  $\frac{10}{D_0} = 4,2$ . Звідси

$$D_0 = \frac{10}{4,2} = 2,4 \text{ [Гр]}. \quad (19)$$

Принадібно зазначимо, що приблизно таку ж оцінку параметра  $D_0$  отримано як розв'язок відповідного рівняння, складеного за результатами експериментів при опроміненні мишей лінії Н, про що буде опубліковано в наступній роботі.

Таким чином, знаючи величину  $D_0$  мишей лінії Н, за допомогою формул (14) - (17) можна визначити інтенсивність множення КУО  $\lambda$  і відносну швидкість надходження КУО до кісткового мозку.

Аналогічно отримано числові параметри математичної моделі (6), (7) і (10) за інших потужностей доз щоденного опромінення, що наведені в табл. 3 і 4.

### Обговорення результатів

У даній роботі побудована математична модель, що описує зміни відносної чисельності КУО у процесі тривалого опромінення з різними потужностями доз.

Запропоновано метод чисельного визначення всіх параметрів моделі за результатами відповідних експериментальних даних.

Чисельні значення параметрів моделі при різних потужностях опромінення подано в табл. 3 і 4.

Значення функції, що описує зміни відносної чисельності КУО на певному етапі щоденного неперервного опромінення, лежать у межах установлених експериментально в роботах [1, 4, 6] довірчих інтервалів.

За результатами аналізу математичної моделі встановлено процес формування за тривалого опромінення нового стаціонарного стану популяції КУО кісткового мозку, рівень якого визначається через параметри математичної моделі.

Формування стаціонарного стану популяції КУО кісткового мозку відбувається через взаємодію процесів поповнення популяції клітинами, що надходять із певної кількості джерел, розмноження і диференціювання КУО та їхню загибель, викликану опроміненням. Визначальною для рівня нового стаціонарного стану є доза щоденного опромінення, від якої залежать характеристики реакції організму на загибель клітин через опромінення: інтенсивність розмноження клітин  $\lambda$  та інтенсивність надходження КУО із джерел.

Як зазначено у [12], запропонована в даній ро-

боті математична модель описує не тільки динаміку зміни чисельності КУО при щоденному неперервному опроміненні при надходженні КУО до кісткового мозку за схемою, запропонованою Й. Л. Чертковим та співавторами [10], але й описує процес функціонування КУО кісткового мозку, коли пул КУО поповнюється клітинами з «ніш» за схемою, запропонованою Schofield R [16].

Виходячи з цього, можна відзначити, що в даній роботі вперше встановлено кількісні показники зменшення інтенсивності надходження КУО з «ніш» до кісткового мозку при збільшенні щоденної дози опромінення мишей.

Як засвідчують дані табл. 3, починаючи із щоденної дози опромінення 0,06 Гр/добу, параметр розмноження клітин  $R = \frac{23}{24} \frac{H}{D_0} - \frac{p-d}{\tau}$  стає

додатним і зростає з ростом добової потужності дози опромінення. Збільшення параметра  $\lambda$  зменшує параметр, що визначає швидкість зменшення популяції КУО при щоденному опроміненні при потужностях доз опромінення більших, ніж 0,06 Гр/добу. На нашу думку, зростання параметра  $\lambda$  може відбуватися не тільки через скорочення клітинного циклу  $\tau$ , а також через зменшення частки КУО, що диференціюються.

За даними табл. 3 можна стверджувати, що теоретично реакції організму на втрати чисельності КУО за малих доз опромінення могли б забезпечити повну компенсацію втрат. Разом з тим кровотворна система лише мінімізує ці втрати. Можна припустити, що наслідком повної компенсації втрат пулу КУО кісткового мозку може бути велика втрата проліферативного потенціалу КУО і напружений процес кровотворення з великим скороченням клітинного циклу КУО, які призведуть до скорочення тривалості життя тварини. Тому, на нашу думку, реакція кровотворної системи на загибель КУО через тривале опромінення є оптимальною в плані максимізації тривалості життя тварин.

Природне пояснення отримує в рамках запропонованої математичної моделі висновок І. Каліни і співавторів [1] про те, що зниження відносної чисельності КУО кісткового мозку до 10 % є нижньою границею зменшення, при якій чисельність еритроцитів і гранулоцитів у крові може хоча б тимчасово ще зберігатися на нормальному рівні.

Як уже зазначалось, згідно з даними Voggs S. et al. [14], після досягнення відносної чисельності КУО кісткового мозку 10 % від норми пул КУО функціонує в режимі «заборони на диференціювання», коли частка клітин  $d$ , які диференціюються, стає рівною нулю ( $d = 0$ ). Цим частко-

во й пояснюється диспропорція між вмістом КУО, з одного боку, і кількостями еритроцитів та гранулоцитів, з іншого, після зниження відносної чисельності КУО нижче за 10 % від норми.

Згідно з табл. 3 для випадку опромінення з потужністю дози 0,5 Гр/добу інтенсивність розмноження КУО  $\lambda$  під час опромінення до досягнення десятивідсоткової межі відносної чисельності КУО вища за цей показник після досягнення цієї межі, незважаючи на те що в цьому випадку  $\lambda = \frac{p-d}{\tau} = \frac{1}{\tau}$ . Значить, при переході до

режиму «заборона на диференціювання» тривалість клітинного циклу  $\tau$  зростає порівняно з тривалістю клітинного циклу КУО до досягнення популяцією КУО десятивідсоткового рівня. Це і є причиною зменшення рівня стабілізації, який міг би бути за умови відсутності режиму «заборона на диференціювання» після 100-ї доби опромінення в дозі 0,5 Гр/добу.

Проте це не є основною причиною зменшення рівнів стабілізації до 10 % і нижче. Табл. 3 і 4 ілюструють зниження відносної швидкості надходження КУО до кісткового мозку опромінюваних тварин при потужностях дози від 0,5 Гр/добу і більших.

Величина  $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$  зменшується на один поряд-

док порівняно з відносною швидкістю надходження КУО із джерел за тривалого опромінення з потужністю дози 0,01 Гр/добу.

Із формул, які визначають рівень стабілізації  $S$  відносної кількості КУО за різних потужностей доз тривалого опромінення, випливає, що інтенсивності розмноження КУО  $\lambda$  достатні для того, щоб забезпечити стабілізацію чисельності КУО на рівні, більшому, ніж 10 %, при незмінній відносній швидкості надходження КУО до кісткового мозку на рівні одного відсотка.

Результати табл. 3 і 4 щодо рівня стабілізації  $S$  відносної чисельності КУО за різних потужностей доз опромінення свідчать про відсутність такої реакції кровотворної системи на зменшення швидкості надходження КУО до кісткового мозку, яка б унеможливила зменшення відносної чисельності КУО до рівня, меншого за 10 %, і настання режиму «заборона на диференціювання».

Наведені в табл. 3 параметри математичної моделі, що описує зміну відносної чисельності КУО за різних потужностей дози тривалого опромінення, дають змогу оцінити параметри моделі в контролі. Враховуючи, що при опроміненні в дозі 0,01 Гр/добу  $\frac{m_0}{\tau_0 C_K} \approx 0,03$ ,



$\lambda = \frac{p-d}{\tau} = -0,03$ , з формули (3) отримаємо

$$\frac{m_0}{\tau_0} \frac{1}{\lambda} = \frac{m_0}{\tau_0} \frac{\tau}{d-p} \approx C_k. \quad (20)$$

Співвідношення (20) дає підстави вважати, що система кровотворення не реагувала на тривале

опромінення з потужністю дози 0,01 Гр/добу і параметри  $\lambda$  та  $\frac{m_0}{\tau_0}$  залишилися незмінними, а

від'ємність параметра  $\lambda$  підтверджує теоретичний висновок нашої роботи про те, що у стаціонарному режимі функціонування популяції КУО різниця  $p - d$  є від'ємною.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Калина И., Прасличка М.* Изменение кроветворения и выживаемости мышей при пролонгированном облучении // Радиобиология. - 1977. - Т. 17, вып. 6. - С. 849 - 854.
2. *Shibkova D.Z., Efimova N.V., Akleev A.V.* Effects of chronic radiation exposure on kinetics and proliferative potential of hemopoietic stem cells // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2001. - Т. 41, вып. 3. - С. 295 - 300.
3. *Шибкова Д.З., Ефимова Н.В., Аклеев А.В.* Механизмы компенсации в стволовом кроветворном пуле (КОЕс) в условиях экспериментального хронического  $\gamma$ -облучения // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2006. - Т. 46, № 5. - С. 596 - 604.
4. *Прасличка М.А., Калина И.* Влияние низких суточных мощностей доз пролонгированного облучения на изменение КОЕ и периферической крови у мышей // Радиобиология. - 1976. - Т. 16, вып. 3. - С. 376 - 380.
5. *Муксинова К.Н., Мушкачева Г.С.* Клеточные и молекулярные основы перестройки кроветворения при длительном радиационном воздействии / Под ред. чл.-кор. АМН СССР А. К. Гуськовой. - М.: Энергоатомиздат, 1990. - 160 с.
6. *Kalina I., Praslicka M., Marko L., Krasnovska V.* Effect of continuous irradiation upon bone marrow haemopoietic stem cells in mice // Fol. Biol. (Praha). - 1975. - Vol. 21 (3). - P. 165 - 170.
7. *Федотова М.И., Белоусова О.И.* Динамика стволовых и дифференцированных клеточных популяций костного мозга мышей // Радиобиология. - 1980. - Т. 20, вып. 3. - С. 452 - 455.
8. *Муксинова К. Н.* Изменение количества и пролиферативной активности стволовых кроветворных клеток при длительном внешнем  $\gamma$ -облучении // Радиобиология. - 1976. - Т. 16, вып. 5. - С. 693 - 697.
9. *Пелевина И.И., Алещенко А.В., Антощина Н.М. и др.* Реакция популяции клеток на облучение в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2003. - Т. 43, вып. 2. - С. 161 - 166.
10. *Чертков И.Л., Дерюгина Е.И., Левир Р.Д., Абрахим Н.Г.* Стволовая кроветворная клетка: дифференцировочный и пролиферативный потенциал // Успехи современной биологии. - 1991. - Т. 111, вып. 6. - С. 905 - 922.
11. *Севастьянов Б.А.* Ветвящиеся процессы. - М.: Наука, 1971. - 436 с.
12. *Бойко Р.В., Білько Н.М., Білько Д.І.* Математична модель функціонування системи кровотворення // Києво-Могилянський науковий вісник. Біологія. - 2010. - Т. 1. - С. 1 - 10.
13. *Бойко Р.В., Білько Д.І., Борбуляк І.З. та ін.* Роль математичної моделі функціонування кроветворної системи у поясненні процесів репарації гемопоезу після збурюючого впливу іонізуючої радіації // Києво-Могилянський науковий вісник. Біологія. - 2012. - Т. 3. - С. 1 - 6.
14. *Boggs S.S., Chervenick P.A., Boggs D.R.* The effect of post irradiation bleeding or endotoxin on proliferation and differentiation of hematopoietic stem cells // Blood. - 1972. - Vol. 40, No. 3. - P. 375 - 389.
15. *Vassort F., Winterholer M., Frindel E., Tubiana M.* Kinetic parameters of bone marrow stem cells using in vivo suicide by tritiated thymidine or by hydroxyurea // Blood. - 1973. - Vol. 41, No. 6. - P. 789 - 796.
16. *Schofield R.* The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell // Blood Cells. - 1978. - Vol. 4, No. 1 - 2. - P. 7 - 25.
17. *Швец В.И., Шафиркин А.В.* Радиочувствительность стволовых кроветворных клеток при их клонировании в костном мозге и селезенке // Радиобиология. - 1979. - Т.13, вып. 1. - С.48 - 53.

**Р. В. Бойко, Д. И. Билько, И. З. Руссу, Н. М. Билько**

*Национальный университет «Киево-Могилянская академия», Киев*

#### МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ В ПРОЦЕССЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ С РАЗНОЙ МОЩНОСТЬЮ ДОЗ

С помощью построенной математической модели с использованием экспериментальных результатов относительно влияния длительного непрерывного облучения с мощностью дозы 0,01, 0,03, 0,06, 0,1, 0,25, 0,5 и 0,8 Гр/сут (23 ч в сутки) и с мощностью дозы 1, 3, 6, и 10 Гр/сут (круглосуточно) на изменение численности колониобразующих единиц (КОЕ) костного мозга мышей установлен механизм формирования нового стационарного состояния численности КОЕ в процессе облучения, определены уровни стабилизации КОЕ в зависимости от ежедневной дозы облучения. Согласно результатам эксперимента описаны параметры, которые характе-

ризують реакцію кроветворної системи на утрату КОЕ в результаті облучення при різних мощностях доз щоденного облучення. Определены количественные показатели падения интенсивности выброса КОЕ из «источников» в костном мозге при увеличении ежедневной дозы облучення.

*Ключевые слова:* ионизирующая радиация, костный мозг, функциональные свойства, математическое моделирование.

**R. V. Boiko, D. I. Bilko, I. Z. Russu, N. M. Bilko**

*National University "Kyiv-Mohyla Academy", Kyiv*

**MATHEMATICAL ANALYSIS OF FUNCTIONAL PROPERTIES ALTERATIONS OF MICE BONE MARROW DURING PROTRACTED EXTERNAL IRRADIATION WITH DIFFERENT DOSE RATE INTENSITY**

Using developed mathematical model together with the experimental results concerning protracted continuous irradiation influence in the doses 0.01, 0.03, 0.06, 0.1, 0.25, 0.5 and 0.8 Gy/day (23 h per day), as well as 1, 3, 6 and 10 Gy/day (24 h) on the alterations in colony-forming units (CFU) number of mice bone marrow we defined the mechanism of new steady-state regime of CFU number forming during irradiation; CFU stabilization level is assessed depending on everyday irradiation dose rate. As a result of experiment we have determined parameters characterizing the reaction of hematopoietic system to CFU loss after everyday irradiation with different dose rate intensity. Quantitative indices are established, showing the decrease of CFU income intensity from the sources to bone marrow, when everyday irradiation dose rate increases.

*Keywords:* ionizing radiation, bone marrow, functional properties, mathematical modeling.

REFERENCES

1. *Kalina I., Praslichka M.* // Radiobiologiya. - 1977. - Vol. 17, No. 6. - P. 849 - 854. (Rus)
2. *Shibkova D.Z., Efimova N.V., Akleev A.V.* // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. - 2001. - Vol. 41, No. 3. - P. 295 - 300.
3. *Shibkova D.Z., Efimova N.V., Akleev A.V.* // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. - 2006. - Vol. 46, No. 5. - P. 596 - 604. (Rus)
4. *Praslichka M. A., Kalina I.* // Radiobiologiya. - 1976. - Vol. 16, No. 3. - P. 376 - 380. (Rus)
5. *Muksinova K.N., Mushkacheva G.S.* / Ed. by A. K. Guskova. - Moskva: Energoatomizdat, 1990. - 160 p. (Rus)
6. *Kalina I., Praslicka M., Marko L., Krasnovska V.* // Fol. Biol. (Praha). - 1975. - Vol. 21 (3). - P. 165 - 170.
7. *Fedotova M.I., Belousova O.I.* // Radiobiologiya. - 1980. - Vol. 20, No. 3. - P. 452 - 455. (Rus)
8. *Muksinova K.N.* // Radiobiologiya. - 1976. - Vol. 16, No. 5. - P. 693 - 697. (Rus)
9. *Pelevina I.I., Aleshchenko A.V., Antoshchina N.M. et al.* // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. - 2003. - Vol. 43, No. 2. - P. 161 - 166. (Rus)
10. *Chertkov I.L., Deriugina E.I., Levir R.D., Abrakhim N.G.* // Uspekhi sovremennoi biologii. - 1991. - Vol. 111, No. 6. - P. 905 - 922. (Rus)
11. *Sevastianov B.A.* Branching processes. - Moskva: Nauka, 1971. - 436 p. (Rus)
12. *Boiko R.V., Bilko N.M., Bilko D.I.* // Kyevo-Mohyliansky naukovy visnyk. Biologiya. - 2010. - Vol. 1. - P. 1 - 10. (Ukr)
13. *Boiko R.V., Bilko D.I., Borbulyak I.Z. et al.* // Kyevo-Mohyliansky naukovy visnyk. Biologiya. - 2012. - Vol. 3. - P. 1 - 6. (Ukr)
14. *Boggs S.S., Chervenick P.A., Boggs D.R.* // Blood. - 1972. - Vol. 40, No 3. - P. 375 - 389.
15. *Vassort F., Winterholer M., Frindel E., Tubiana M.* // Blood. - 1973. - Vol. 41, No. 6. - P. 789 - 796.
16. *Schofield R.* // Blood Cells. - 1978. - Vol. 4, No. 1 - 2. - P. 7 - 25.
17. *Shets V.I., Shafirkin A.V.* // Radiobiologiya. - 1979. - Vol. 13, No. 1. - P. 48 - 53. (Rus)

Надійшла 07.08.2015  
Received 07.08.2015