

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

Національний університет «Києво-Могилянська академія», Київ, Україна

*Відповідальний автор: nbilko@ukma.kiev.ua

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ КОЛОНІЄУТВОРЮЮЧОЇ ЗДАТНОСТІ
КІСТКОВОГО МОЗКУ МИШЕЙ, ОПРОМІНЕНИХ У ЛЕТАЛЬНІЙ ДОЗІ
З ВИСОКОЮ І НИЗЬКОЮ ПОТУЖНОСТЯМИ**

За допомогою оригінальної математичної моделі, нової схеми кровотворення та з використанням експериментальних результатів впливу γ -опромінення в дозі 8 Гр із потужностями близько 5 і 0,0028 Гр/хв на чисельність колонієутворюючих одиниць (КУО) кісткового мозку (КМ), а також експериментальних даних щодо процесів відновлення КУО КМ, одержаних із літературних джерел, визначено параметри, що характеризують реакцію кровотворної системи на різних етапах процесів відновлення чисельності КУО КМ після припинення дії іонізуючої радіації.

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

1. Вступ

Закономірності відновлення популяції КУО КМ мишей після опромінення значною мірою визначають наступний процес відновлення гемопоетичної системи в цілому. За теорією І. Л. Черткова [5], потенціал стовбурових клітин не є нескінченним, він виснажується, особливо в результаті стресів (наприклад, опромінення). Стовбурові клітини закладаються в ембріогенезі, дозрівають і колонізують «ніші» в організмі новонародженої дитини, які і є джерелами гемопоетичних стовбурових клітин протягом життя. У роботі [2] встановлені закономірності процесу відновлення чисельності КУО КМ після тривалого γ -опромінення мишей із потужностями доз 0,25 та 0,5 Гр/добу.

У статті К. С. Черткова [3], що була взята нами за основу для математичного аналізу, розглядаються джерела одноразового і тривалого опромінення з високою і низькою потужністю ^{60}Co та ^{137}Cs відповідно. Автор обрав саме ці моделі, зосередивши увагу на потужності доз, а не на природі опромінювачів. На основі результатів його експерименту нами було проведено відповідний математичний аналіз.

Метою даної роботи є проведення порівняльного аналізу характеристик процесу функціонування популяції КУО КМ мишей після опромінення їх у летальній дозі з високою і низькою потужностями доз.

2. Результати дослідження

Поставлена задача розв'язується за допомогою математичної моделі зміни чисельності КУО КМ у процесі неперервного опромінення, опи-

саної в роботах [1, 2], та з використанням експериментальних результатів роботи [3].

Мишей-донорів F1 (CBA $\times$ C57Bl) опромінювали γ -променями ^{60}Co у дозі 800 Р із потужністю дози 587 - 383 Р/хв і ^{137}Cs із потужністю дози 0,28 Р/хв.

Час короткотривалого опромінення від 79 до 123 с, тривалого – 47 год.

Математична модель побудована на основі нової схеми кровотворення, запропонованої Й. Л. Чертковим [4, 5]. За цією схемою кровотворення живого організму впродовж усього життя підтримується закладеними в онтогенезі примітивними стовбуровими клітинами, які поступово дозрівають і послідовно, одна за одною, поповнюють популяцію КУО КМ та беруть участь у процесі кровотворення.

Отже, згідно з роботами [1, 2], рівняння, що описує зміни відносної чисельності КУО КМ $M(t)$ після припинення опромінення, матиме вигляд

$$\frac{dM(t)}{dt} = \frac{m_0}{\tau_0 C_K} + \frac{p}{\tau} M(t) - \frac{d}{\tau} M(t), \quad (1)$$

де $M(t) = \frac{N(t)}{C_K}$ – відносна чисельність КУО КМ через проміжок часу t після припинення опромінення; $N(t)$ – чисельність КУО КМ через проміжок часу t після припинення опромінення;

C_K – чисельність КУО КМ у нормі; $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$ – відносна швидкість надходження КУО до КМ; τ_0 – тривалість проміжку часу, через який клітини надходять до популяції КУО; m_0 – кількість

© Р. В. Бойко, Д. І. Білько, І. З. Руссу, Н. М. Білько, 2018

джерел, з яких надходять КУО до КМ; p – відсоток клітин, які при поділі поповнюють популяцію КУО; d – відсоток клітин, які при поділі поповнюють популяцію комітованих попередників кровотворення; τ – середня тривалість клітинного циклу КУО КМ.

Розв'язок рівняння (1) на проміжках часу, де параметри відновлення популяції КУО КМ

$\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$, p , d , τ незмінні, матиме вигляд

$$M(t) = \frac{m_0}{\tau_0 C_K (-\lambda)} + e^{\lambda t} \left(M(t_0) + \frac{m_0}{\tau_0 C_K \lambda} \right), \quad (2)$$

де $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$, $M(t_0)$ – відносна чисельність КУО

КМ на початку спостереження t_0 ; за умови $\lambda < 0$

величину $S = \frac{m_0}{\tau_0 C_K (-\lambda)}$ називатимемо відносним

рівнем стабілізації КУО КМ, коли $t \rightarrow \infty$ при незмінних параметрах функціонування популяції КУО КМ.

Результати зміни відносної чисельності КУО КМ стегнової кістки мишей F1 (СВА×С57В1) після тривалого та короткотривалого опромінення у дозі 8 Гр (табл. 1 і 2) отримані з експериментальних результатів роботи [3] з урахуванням того факту, що C_K – чисельність КУО КМ стегнової кістки у нормі становить 5616 ($5382 \div 5850$) клітин [3].

Таблиця 1. Параметри математичної моделі, що описує зміну відносної чисельності КУО КМ мишей після тривалого опромінення в дозі 8 Гр

Доба після початку опромінення										
2-а	3-я	4-а	7-а	9-а	11-а	13-а	16-а	19-а	23-я	30-а
Відносна чисельність КУО КМ у розрахунку на стегнову кістку										
0,001	0,004	0,006	0,026	0,048	0,222	0,336	0,38	0,85	0,85	0,98
Параметри математичної моделі	Доби після початку опромінення, обрані для визначення параметрів математичної моделі									
	2-а, 3-я, 4-а			4-а, 7-а, 9-а			9-а, 11-а, 13-а		16-а, 23-я, 30-а	
$\lambda = \frac{p-d}{\tau}$	-0,405			0,204			-0,21		-0,18	
$\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$	0,004			0,004			0,12		0,18	
$\frac{m_0}{\tau_0 C_K (-\lambda)}$	0,01			-0,02			0,556		1,03	

Таблиця 2. Параметри математичної моделі, що описує зміну відносної чисельності КУО КМ мишей після короткотривалого опромінення в дозі 8 Гр

Доба після початку опромінення										
0,02	1-а	2-а	3-я	5-а	7-а	9-а	11-а	14-а	17-а	21-а
Відносна чисельність КУО КМ у розрахунку на стегнову кістку										
0,000659	0,000125	0,000276	0,000281	0,000286	0,000365	0,00496	0,0104	0,0783	0,1028	0,4444
Параметри математичної моделі	Доби після початку опромінення, обрані для визначення параметрів математичної моделі									
	1-а, 2-а, 3-я			7-а, 9-а, 11-а			11-а, 14-а, 17-а			
$\lambda = \frac{p-d}{\tau}$	-3,41			0,085			-0,267			
$\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$	0,0009			0,002			0,03			
$\frac{m_0}{\tau_0 C_K (-\lambda)}$	0,000281			-0,0243			0,135			

Проілюструємо метод обчислення параметрів математичної моделі, що описує зростання відносної чисельності КУО КМ у перші доби після припинення тривалого опромінення в дозі 8 Гр.

З формули (2), що описує зміну відносної чи-

сельності КУО КМ $M(t)$ від початку спостереження $t_0 = 2$ до терміну t , випливає

$$M(2) - M(3) = (M(2) - S)(1 - e^{\lambda t}), \quad (3)$$

$$M(3) - M(4) = (M(2) - S)(e^\lambda - e^{2\lambda}), \quad (4)$$

$$\text{де } S = \frac{m_0}{\tau_0 C_K (-\lambda)}.$$

Враховуючи значення $M(2)$, $M(3)$, $M(4)$ із табл. 1, отримаємо

$$\frac{M(3) - M(4)}{M(2) - M(3)} = e^\lambda = \frac{2}{3}. \text{ Отже, } \lambda \approx 0,405.$$

З рівності (4) знаходимо

$$S = \frac{m_0}{\tau_0 C_K (-\lambda)} = M(2) - \frac{M(3) - M(4)}{e^\lambda - e^{2\lambda}} \approx 0,01.$$

$$\text{Тоді } \frac{m_0}{\tau_0 C_K} \approx 0,004.$$

Скориставшись формулою (2) і результатами експериментів, наведених у табл. 1 і 2, за допомогою описаного вище методу обчислимо параметри математичної моделі, що характеризують функціональні властивості КМ на різних етапах процесу відновлення КУО КМ мишей, опроміненних у летальній дозі.

3. Обговорення результатів

Аналіз результатів, наведених у табл. 1 і 2, свідчить, що процес відновлення чисельності КУО КМ мишей після опромінення в летальній дозі складається з чотирьох етапів.

Перший етап (2 - 4-а доби після опромінення) характеризується високою інтенсивністю диференціювання КУО, про що свідчить абсолютна величина від'ємного значення параметра $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$ на цьому періоді.

Важливою характеристикою етапу є відносна швидкість надходження КУО до КМ.

Порівняння значення параметра $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$ на цьому етапі з найбільшим значенням відносною швидкості надходження КУО до КМ, при якому чисельність КУО на 30-у добу після припинення опромінення сягає норми (див. табл. 1), свідчить, що швидкість поповнення КУО КМ із джерел після короткотривалого летального опромінення у тисячу разів менша за норму, а після тривалого – у 100 разів.

Другий етап (7 - 9-а доби після опромінення) процесу відновлення чисельності КУО КМ характеризується тим, що на цьому етапі значення параметра $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$ додатні. Отже, відсоток

клітин, які при поділі поповнюють популяцію КУО КМ, вищий за частку клітин, які при поділі поповнюють популяцію комітованих попередників кровотворення.

Разом з тим у роботі [6] отримана експериментальна оцінка критичного рівня чисельності КУО КМ для мишей (становить 10 % від норми), після досягнення якого пул КУО вступає в режим «заборони на диференціювання». На цьому етапі розмноження КУО припиняється їхнє диференціювання та відбувається лише поповнення пулу КУО КМ.

У нашому випадку, згідно з табл. 1 і 2, відносна чисельність КУО КМ на другому етапі менша за 10 % від норми і тому $\lambda = \frac{1}{\tau}$. Враховуючи

значення параметра λ на другому етапі, дістанемо, що середня тривалість клітинного циклу КУО мишей після короткотривалого опромінення становить близько 10 діб, а після тривалого – 5 діб. Важливою відмінністю процесів відновлення другого етапу є те, що після тривалого опромінення швидкість поповнення популяції КУО КМ із джерел збереглася на рівні першого етапу, а після короткотривалого опромінення збільшилася у два рази.

Третій етап (11 - 13-а доби після опромінення) процесу відновлення характеризується суттєво різними темпами зростання чисельності КУО КМ. Зазначені відмінності спричинені тим, що на цьому етапі швидкість поповнення популяції КУО КМ із джерел після тривалого опромінення стала у чотири рази більшою за швидкість поповнення КУО КМ із джерел після короткотривалого опромінення.

Згідно з табл. 1 і 2, при сформованих параметрах кровотворення на третьому етапі відносна чисельність КУО КМ після короткотривалого опромінення з часом може досягти рівня 13,5 % від норми, а при тривалому опроміненні 55,6 % від норми.

На четвертому завершальному етапі (16 - 30-а доби після опромінення) з урахуванням збільшення відносною швидкості надходження КУО до КМ на 6 % кровотворною системою сформовані параметри кровотворення p , d , τ такими, що відносний рівень стабілізації чисельності КУО КМ після тривалого опромінення становитиме 100 % від норми.

4. Висновки

Запропоновано математичну модель, що описує відновлення відносною чисельності КУО КМ мишей після припинення опромінення. Вона дає можливість, використовуючи відповідні експе-

риментальні дані, чисельно визначити всі параметри моделі. Отримані результати дозволяють здійснити порівняльний аналіз параметрів, що

характеризують процеси відновлення КУО КМ мишей, опромінених у летальній дозі з високою і низькою потужностями доз.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Р.В. Бойко та ін. Математичний аналіз функціональних властивостей кісткового мозку мишей у процесі тривалого зовнішнього опромінення та після його припинення. *Ядерна фізика та енергетика* 17(2) (2016) 176.
2. Р.В. Бойко та ін. Математичний аналіз змін функціональних властивостей кісткового мозку мишей у процесі тривалого зовнішнього опромінення з різною потужністю доз. *Ядерна фізика та енергетика* 16(4) (2015) 389.
3. К.С. Чертков. Влияние мощности дозы облучения на процессы поражения и восстановления колониобразующих клеток костного мозга. *Радиобиология* 13(3) (1973) 368.
4. И.Л. Чертков, О.И. Гуревич. *Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение* (Москва: Медицина, 1984) 240 с.
5. И.Л. Чертков и др. Стволовая кроветворная клетка: дифференцировочный и пролиферативный потенциал. *Успехи современной биологии* 111(6) (1991) 905.
6. S.S. Boggs, P.A. Chervenick, D.R. Boggs. The effect of post irradiation bleeding or endotoxin on proliferation and differentiation of hematopoietic stem cells. *Blood* 40(3) (1972) 375.

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

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

*Ответственный автор: nbilko@ukma.kiev.ua

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КОЛОНИЕОБРАЗУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ, ОБЛУЧЕННЫХ В ЛЕТАЛЬНОЙ ДОЗЕ С ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ МОЩНОСТЯМИ

С помощью оригинальной математической модели, новой схемы кроветворения и с использованием экспериментальных результатов влияния γ -облучения в дозе 8 Гр с мощностями около 5 и 0,0028 Гр/мин на численность колониобразующих единиц (КУЕ) костного мозга (КМ), а также экспериментальных данных относительно процессов восстановления КУЕ КМ, полученных из литературных источников, определены параметры, характеризующие реакцию кроветворной системы на разных этапах процессов восстановления численности КУЕ КМ после прекращения действия ионизирующей радиации.

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

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

National University of "Kyiv-Mohyla Academy", Kyiv, Ukraine

*Corresponding author: nbilko@ukma.kiev.ua

COMPARATIVE MATHEMATICAL ANALYSIS OF THE COLONY-FORMING ABILITY OF BONE MARROW OF MICE IRRADIATED IN LETHAL DOSE WITH HIGH AND LOW DOSE RATE

Using (1) original mathematical model, (2) new scheme of hematopoiesis and experimental results of γ -irradiation influence in the dose of 8 Gy with 5 and 0.0028 Gy/min dose rate on the number of colony-forming units (CFU) of bone marrow (BM), as well as (3) experimental data concerning the reparation processes of BM CFU, obtained from the scientific publications, we determine parameters characterizing the reaction of hematopoietic system on the different stages of reparation processes of BM CFU number after the termination of ionizing radiation action.

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

REFERENCES

1. R.V. Boiko et al. Mathematical analysis of the functional properties of the murine bone marrow in the process of long external gamma-irradiation and after its termination. *Yaderna Fizyka ta Energetyka (Nucl.*

2. R.V. Boiko et al. Mathematical analysis of functional properties alterations of mice bone marrow during protracted external irradiation with different dose rate intensity. [Yaderna Fizyka ta Energetyka \(Nucl. Phys. At. Energy\) 16\(4\) \(2015\) 389.](#) (Ukr)
3. K.S. Chertkov. Effect of radiation dose rate on the processes of damage and restoration of bone marrow colony-forming cells. *Radiobiologiya* 13(3) (1973) 368. (Rus)
4. I.L. Chertkov, O.I. Gurevich. *Hematopoietic Stem Cell and its Microenvironment* (Moskva: Meditsina, 1984) 240 p. (Rus)
5. I.L. Chertkov et al. Hematopoietic Stem Cell: Differentiation and Proliferative Potential. *Uspekhi Sovremennoj Biologii* 111(6) (1991) 905. (Rus)
6. S.S. Boggs, P.A. Chervenick, D.R. Boggs. The effect of post irradiation bleeding or endotoxin on proliferation and differentiation of hematopoietic stem cells. [Blood 40\(3\) \(1972\) 375.](#)

Надійшла 05.04.2018

Received 05.04.2018