

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

Національний університет «Києво-Могилянська академія», Київ

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КОЛОНІЄУТВОРЮЮЧОЇ АКТИВНОСТІ КІСТКОВОГО МОЗКУ МИШЕЙ ЛІНІЙ СВА ТА Н У ПРОЦЕСІ ТРИВАЛОГО γ -ОПРОМІНЕННЯ

За допомогою оригінальної математичної моделі з використанням експериментальних результатів щодо впливу тривалого цілодобового опромінення з потужністю дози 1 Гр/д на зміну чисельності колонієутворюючих одиниць (КУО) кісткового мозку (КМ) мишей здійснено порівняльний аналіз параметрів, які характеризують реакцію кровотворної системи на втрату КУО КМ мишей різної радіорезистентності.

Ключові слова: іонізуюча радіація, кістковий мозок (КМ), функціональні властивості КМ, математичне моделювання.

Вступ

У роботі [1] виявлено чітку різницю у реакції на тривале зовнішнє опромінення мишей із різною радіорезистентністю. В однакових умовах добового опромінення порушення загально-го стану, зменшення маси тіла і швидкість загибелі мишей меншої радіорезистентності були значнішими у порівнянні з мишами більшої радіорезистентності.

Метою роботи є порівняння кількісних характеристик функціонування популяції КУО КМ мишей із різною радіочутливістю у процесі тривалого цілодобового опромінення з однаковою потужністю дози.

Результати дослідження

Поставлена задача розв'язується за допомогою математичної моделі зміни чисельності КУО КМ у процесі неперервного опромінення, описаної в роботі [2], з використанням експериментальних результатів робіт [4, 5]. У зазначених роботах мишей-донорів лінії СВА та лінії Н тривало опромінювали за допомогою радіоактивного джерела ^{60}Co у відкритому гамма-полі з потужністю дози 1 Гр/д (д - доба).

Математична модель побудована на основі нової схеми кровотворення, запропонованої Й. Л. Чертковим [6].

За цією схемою кровотворення живого організму впродовж усього життя підтримується закладеними в онтогенезі примітивними стовбуровими кровотворними клітинами, які поступово дозрівають і послідовно, одна за одною, поповнюють популяцію КУО КМ та беруть участь у процесі кровотворення.

Отже, згідно з [1], рівняння, що описує зміни відносної чисельності КУО КМ мишей у часі $M(t)$ за тривалого щоденного неперервного γ -опромінення, має такий вигляд:

$$\frac{dM(t)}{dt} = \frac{m_0}{\tau_0 C_K} + \frac{p}{\tau} M(t) - \frac{d}{\tau} M(t) - \frac{H}{D_0} M(t), \quad (1)$$

де $M(t) = \frac{N(t)}{C_K}$, $N(t)$ – чисельність КУО КМ у момент часу t ; C_K – чисельність КУО КМ у нормі; $\frac{m_0}{\tau_0}$ – швидкість надходження КУО до КМ;

τ_0 – тривалість проміжку часу, через який клітини надходять до популяції КУО; m_0 – кількість 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; H – потужність дози щоденного γ -опромінення, Гр/д; D_0 – параметр, який визначає величину радіорезистентності мишей певної лінії у процесі неперервного опромінення.

На проміжках часу, де параметри функціонування популяції КУО КМ стабілізувалися і не змінюються у часі, розв'язок рівняння (1) має вигляд

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

де $t \geq t_0$; t, t_0 належать до фази опромінення зі стабільними характеристиками функціонування популяції КУО КМ опромінюваної тварини; $\delta = \frac{H}{D_0} - \lambda$; $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$ – швидкість розмноження клітин; $M(t_0)$ – відносна чисельність КУО КМ тварини через t_0 діб після початку опромінення.

© Р. В. Бойко, Д. І. Білько, І. З. Руссу, Н. М. Білько, 2017

З виразу (2) випливає, що при збільшенні часу опромінення t відносна чисельність КУО $M(t)$ зменшується при $\delta > 0$ і прямує до величини

$$S = \frac{m_0}{\tau_0 \delta C_K},$$

яку називатимемо рівнем стабілізації популяції КУО за тривалого γ -опромінення.

Експериментальні результати зміни відносної чисельності КУО КМ лінії СВА за тривалого

цілодобового опромінення з потужністю дози 1 Гр/д наведено в табл. 1.

Скориставшись формулою (2) і результатами експериментів, наведених у табл. 1, обчислимо значення параметрів, що характеризують реакцію кровотворної системи на втрату КУО КМ через тривале опромінення з потужністю дози 1 Гр/д.

Таблиця 1. Параметри математичної моделі, що описує зміну відносної чисельності КУО КМ мишей лінії СВА при тривалому щоденному опроміненні впродовж 24 год на добу з потужністю дози 1 Гр/д

Потужність дози H , Гр/д	$\delta = \frac{H}{D_0} - \lambda$	Величина радіорезистентності мишей лінії СВА при неперервному опроміненні D_0	Відносний рівень стабілізації $S = \frac{m_0}{\tau_0 C_K} \frac{1}{\delta}$	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 моделі		
						Частка КУО КМ відносно контролю		
1	0,17	3,8	0,05	0,01	0,09	9	12	15
						0,11	0,085	0,07

Примітка. C_K – чисельність КУО в контролі.

Проілюструємо метод обчислення параметрів математичної моделі, що описує зміну відносної чисельності КУО КМ мишей лінії СВА за опромінення з потужністю дози 1 Гр/д.

З виразу (2), який описує зміни відносної чисельності КУО КМ $M(t_0)$ від початку спостереження $t_0 = 9$ д до терміну t , випливає, що

$$M(9) - M(12) = (M(9) - S)(1 - e^{-3\delta}), \quad (3)$$

$$M(12) - M(15) = (M(9) - S)(e^{-3\delta} - e^{-6\delta}), \quad (4)$$

де $S = \frac{m_0}{\tau_0 \delta C_K}$.

Враховуючи значення $M(9)$, $M(12)$, $M(15)$, отримаємо:

$$\frac{M(12) - M(15)}{M(9) - M(12)} = e^{-3\delta} \approx 0,6; \text{ отже } \delta \approx 0,17.$$

З рівності (4) знаходимо

$$S = \frac{m_0}{\tau_0 \delta C_K} = M(9) - \frac{M(12) - M(15)}{e^{-3\delta} - e^{-6\delta}} \approx 0,05,$$

тоді

$$\frac{m_0}{\tau_0 C_K} = S\delta \approx 0,01.$$

Для визначення параметра λ , який характеризує рівень компенсації КМ втрат КУО мишей лінії СВА через неперервне опромінення потужністю $H = 1$ Гр/д на періоді спостереження від 9-ї до 15-ї доби, використаємо експериментальні результати роботи [5] щодо відновлення частки КУО відносно контролю після закінчення 18-добового опромінення з потужністю дози 1 Гр/д мишей лінії СВА. Результати наведено в табл. 2.

Математичну модель відновлення відносної чисельності КУО КМ після припинення тривалого опромінення отримаємо, поклавши у виразах (1), (2) параметр H рівним нулеві. Рівняння, що описує зміни відносної чисельності КУО КМ після припинення тривалого неперервного опромінення, матиме вигляд

$$\frac{dN(t)}{dt} = \frac{m_0}{\tau_0 C_K} + \frac{p}{\tau} N(t) - \frac{d}{\tau} N(t), \quad (5)$$

де $N(t)$ – відносна чисельність КУО КМ через проміжок часу t після припинення опромінення.

Розв'язок рівняння (5) на проміжках часу, де параметри відновлення популяції $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$, p , d , τ є незмінними, матиме вигляд

$$N(t) = \frac{m_0}{\tau_0 C_K (-\lambda)} + e^{\lambda t} \left(N(t_0) - \frac{m_0}{\tau_0 C_K \lambda} \right), \quad (6)$$

де $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$, $N(t_0)$ – відносна чисельність КУО КМ на початку спостереження t_0 ;
 $\frac{m_0}{\tau_0 C_K} \frac{1}{(-\lambda)} = S$ – відносний рівень стабілізації КУО КМ.

Таблиця 2. Параметри математичної моделі, що описує зміну відносної чисельності КУО КМ мишей лінії СВА після закінчення 18-добового опромінення з потужністю дози 1 Гр/д

Потужність дози H , Гр/д	Параметри математичної моделі, що описує зміну відносної чисельності КУО на момент припинення опромінення			Параметри математичної моделі, що описує відновлення КУО впродовж перших 6 д після припинення 18-добового опромінення		Доби після закінчення опромінення		
	$\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$	$\delta = \frac{H}{D_0} - \lambda$	$\lambda = \frac{p-d}{\tau}$	$\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$	$\lambda = \frac{p-d}{\tau}$	0	2	6
1	0,01	0,17	0,09	0,02	0,09	0,06	0,12	0,28

Примітка: C_K – чисельність КУО в контролі.

Використовуючи формулу (6) і результати експериментів, наведені в табл. 2, за допомогою описаного вище методу обчислено параметри математичної моделі, що описує зміни відносної чисельності КУО КМ мишей лінії СВА після припинення опромінення. Результати наведено в табл. 2.

Автори роботи [3] встановили, що швидкість розмноження клітин $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$ мишей лінії Н на момент припинення 100-добового опромінення з потужністю дози 0,25 Гр/д не змінилася протягом перших двох тижнів відновлення чисельності КУО після припинення опромінення.

Цей факт дає підстави припустити, що швидкість розмноження КУО КМ мишей лінії СВА $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$ при неперервному опроміненні потужністю 1 Гр/д на періоді спостереження від 9-ї до 15-ї доби і швидкість розмноження КУО КМ протягом шести діб після припинення 18-добового опромінення є однаковими і дорівнюють 0,09.

Отже, $\delta = \frac{H}{D_0} - \lambda = \frac{1}{D_0} - 0,09 = 0,17$. Звідси $D_0 \approx 3,8$.

Автори роботи [2] встановили кількісні характеристики функціонування популяції КУО КМ мишей лінії Н у процесі тривалого цілодобового опромінення з потужністю дози 1 Гр/д (табл. 3).

Таблиця 3. Параметри математичної моделі, що описує зміну відносної чисельності КУО КМ мишей лінії Н при тривалому щоденному опроміненні впродовж 24 год на добу з потужністю дози 1 Гр/д

Потужність дози H , Гр/д	$\delta = \frac{H}{D_0} - \lambda$	Величина радіорезистентності мишей лінії Н при неперервному опроміненні D_0	Відносний рівень стабілізації $S = \frac{m_0}{\tau_0 C_K} \frac{1}{\delta}$	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 моделі		
						Частка КУО КМ відносно контролю		
1	0,2	2,4	0,03	0,006	0,22	15	25	30
						0,062	0,032	0,029

Примітка: C_K – чисельність КУО в контролі.

Обговорення результатів

У даній роботі запропоновано метод визначення відносної величини радіорезистентності мишей при неперервному опроміненні, за допомогою якого встановлено, що величина радіорезистентності мишей лінії СВА при неперервному опроміненні $D_0 \approx 3,8$ Гр.

У роботі [2] показано, що величина радіорезистентності мишей лінії Н при неперервному опроміненні $D_0 \approx 2,4$ Гр, отже резистентність мишей лінії СВА майже у півтора раза вища за резистентність мишей лінії Н.

Із результатів, наведених у табл. 1 і 3, випливає, що відносна швидкість поповнення популяції $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$ мишей ліній СВА та Н практично рівні.

Відносні рівні стабілізації при тривалому неперервному опроміненні також приблизно однакові.

Разом з тим у даній роботі встановлена чітка різниця у реакції на однакове неперервне опромінення мишей різної радіорезистентності.

Швидкість розмноження КУО КМ у процесі тривалого неперервного опромінення мишей лінії Н удвічі більша за таку мишей лінії СВА.

Висновки

Запропоновано математичні моделі, що описують зміни відносної чисельності КУО КМ мишей у процесі тривалого цілодобового опромінення та відновлення чисельності КУО після припинення опромінення. Вони дають можливість, використовуючи відповідні експериментальні дані, чисельно визначити всі параметри моделей. Отримані результати дозволяють здійснити порівняльний аналіз параметрів, які характеризують реакцію кровотворної системи на втрату КУО КМ мишей різної радіорезистентності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Муксимова 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.
2. Бойко Р.В., Білько Д.І., Руссу І.З., Білько Н.М. Математичний аналіз змін функціональних властивостей кісткового мозку мишей у процесі тривалого зовнішнього опромінення з різною потужністю доз // Ядерна фізика та енергетика. - 2015. - Т. 16, № 4. - С. 389 - 398.
3. Бойко Р.В., Білько Д.І., Руссу І.З., Білько Н. М. Математичний аналіз функціональних властивостей кісткового мозку мишей у процесі тривалого зовнішнього опромінення і після його припинення // Ядерна фізика та енергетика. - 2016. - Т. 17, № 2. - С. 176 - 179.
4. 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.
5. Швець В.Н., Горлов В.Г. Изменение количества колониеобразующих единиц костного мозга мышей в процессе облучения с разной мощностью дозы // Радиобиология. - 1975. - Т. 15, вып. 5. - С. 675 - 679.
6. 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.

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

Национальный университет «Киево-Могилянская академия», Киев

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОЛОНИЕОБРАЗУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ ЛИНИЙ СВА И Н В ПРОЦЕССЕ ДЛИТЕЛЬНОГО γ -ОБЛУЧЕНИЯ

С помощью оригинальной математической модели с использованием экспериментальных результатов относительно влияния длительного круглосуточного облучения с мощностью дозы 1 Гр/сут на изменение количества колониеобразующих единиц (КОЕ) костного мозга (КМ) мышей осуществлен сравнительный анализ параметров, характеризующих реакцию кровотворной системы на потерю КОЕ КМ мышей разной радиорезистентности.

Ключевые слова: ионизирующая радиация, костный мозг (КМ), функциональные свойства КМ, математическое моделирование.

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

National University "Kyiv-Mohyla Academy", Kyiv

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE COLONY-FORMING ACTIVITY
OF MICE BONE MARROW OF CBA AND H LINES
UNDER PROLONGED γ -IRRADIATION**

Using original mathematical model with appliance of the experimental results concerning influence of prolonged round-the-clock irradiation with 1 Gy dose rate on the alterations in the number of colony-forming units (CFU) of mice bone marrow (BM) the comparative analysis of the parameters characterizing the hematopoietic system reaction to the loss of BM CFU of mice with different radioresistance was performed.

Keywords: ionizing radiation, bone marrow (BM), BM functional properties, mathematical modeling.

REFERENCES

1. *Muksinova K.N., Mushkacheva G.S.* Cellular and molecular basis of the hematopoiesis restructuring under prolonged radiation impact (Kletochnye i molekulyarnye osnovy perestrojki krovetvoreniya pri dlitel'nom radiatsionnom vozdejstvii) / Ed. by A. K. Guskova. - Moscow: Energoatomizdat, 1990. - 160 p. (Rus)
2. *Boiko R.V., Bilko D.I., Russu I.Z., Bilko N.M.* // *Yaderna fizyka ta energetyka (Nucl. Phys. At. Energy)*. - 2015. - Vol. 16, No. 4. - P. 389 - 398. (Ukr)
3. *Boiko R.V., Bilko D.I., Russu I.Z., Bilko N.M.* // *Yaderna fizyka ta energetyka (Nucl. Phys. At. Energy)*. - 2016. - Vol. 17, No. 2. - P. 176 - 179. (Ukr)
4. *Kalina I., Praslicka M., Marko L., Krasnovska V.* // *Fol. Biol. (Praha)*. - 1975. - Vol. 21 (3). - P. 165 - 170.
5. *Shvets V.N., Gorlov V.G.* // *Radiobiologiya*. - 1975. - Vol. 15, Iss. 5. - P. 675 - 679. (Rus)
6. *Chertkov I.L., Deriugina E.I., Levir R.D., Abrakhim N. G.* // *Uspekhi sovremennoj biologii (Advances in Current Biology)*. - 1991. - Vol. 111, No. 6. - P. 905 - 922. (Rus)

Надійшла 20.12.2016

Received 20.12.2016