

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

Національний університет «Киево-Могилянська академія», Київ

МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КІСТКОВОГО МОЗКУ МИШЕЙ У ПРОЦЕСІ ТРИВАЛОГО ЗОВНІШНЬОГО ГАММА-ОПРОМІНЕННЯ ТА ПІСЛЯ ЙОГО ПРИПИНЕННЯ

За допомогою оригінальної математичної моделі та з використанням експериментальних результатів тривалого цілодобового γ -опромінення з потужністю дози 0,25 та 0,5Гр/добу на зміну чисельності колонієутворюючих одиниць (КУО) кісткового мозку (КМ) мишей та експериментальних даних щодо процесів відновлення чисельності КУО КМ після закінчення 30- та 100-добового опромінення визначено параметри, що характеризують реакцію кровотворної системи на втрату КУО за різних потужностей дози щоденного тривалого γ -опромінення та процеси відновлення чисельності КУО після припинення дії іонізуючої радіації.

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

Вступ

Функціональні властивості КМ мишей, сформовані у процесі тривалого зовнішнього опромінення, механізми компенсації загибелі КУО від опромінення певним чином пов'язані з його функціональними властивостями після припинення дії іонізуючої радіації.

У роботі [1] показано, що КУО КМ у процесі тривалого опромінення з різними потужностями дози набувають різних властивостей прискореного поповнення їхньої популяції.

Метою роботи є визначення кількісних характеристик функціонування популяції КУО КМ мишей у процесі тривалого цілодобового зовнішнього γ -опромінення та після його припинення.

Результати дослідження

Поставлена задача розв'язується за допомогою математичної моделі зміни чисельності КУО КМ у процесі неперервного γ -опромінення, описаної у роботі [1] з використанням експериментальних результатів робіт [2, 3]. Мишей лінії Н опромінювали за допомогою ^{60}Co джерела у відкритому γ -полі з потужностями дози 0,25 та 0,5 Гр/д (д - доба). Математична модель побудована на основі нової схеми кровотворення, запропонованої Й. Л. Чертковим [4].

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 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 – доза, що зменшує кількість клітин у e разів.

На проміжках часу, де параметри функціонування популяції КУО КМ стабілізувалися і не змінюються в 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.

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

© Р. В. Бойко, Д. І. Білько, І. З. Руссу, Н. М. Білько, 2016

ни $S = \frac{m_0}{\tau_0 \delta C_K}$, яку називатимемо рівнем стабілізації популяції КУО за тривалого γ -опромінення.

Експериментальні результати зміни відносної чисельності КУО КМ мишей лінії Н за тривалого цілодобового γ -опромінення впродовж 100 д з потужністю дози 0,25 та 0,5 Гр/д, узяті з роботи [2], наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Параметри математичної моделі, що описує зміну відносної чисельності КУО КМ мишей при різних потужностях цілодобового тривалого γ -опромінення

Потужність дози H , Гр/д	$\delta = \frac{H}{D_0} - \lambda$	Швидкість розмноження клітин $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$	Відносний рівень стабілізації популяції КУО $S = \frac{m_0}{\tau_0 C_K} \frac{1}{\delta}$	Відносна швидкість поповнення популяції КУО $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$	Доби після початку опромінення, обрані для визначення параметрів моделі		
					Частка КУО кісткового мозку відносно контролю		
0,25	0,03	0,07	0,23	0,01	70	80	90
					0,355	0,322	0,298
0,5	0,01	0,2	0,1	0,001	30	60	90
					0,182	0,153	0,134

Примітка. C_K – чисельність КУО в контролі.

Проілюструємо метод обчислення параметрів математичної моделі, що описує зміну відносної чисельності КУО за опромінення з потужністю дози 0,25 Гр/д.

З формули (2), що описує зміни відносної чисельності КУО КМ $M(t)$ від початку спостереження $t_0 = 70$ до терміну t , випливає

$$M(70) - M(80) = (M(70) - S)(1 - e^{-10\delta}), \quad (3)$$

$$M(80) - M(90) = (M(70) - S)(e^{-10\delta} - e^{-20\delta}), \quad (4)$$

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

Враховуючи значення $M(70)$, $M(80)$, $M(90)$, отримаємо

$$\frac{M(80) - M(90)}{M(70) - M(80)} = e^{-10\delta} \approx 0,727. \text{ Отже } \delta \approx 0,03.$$

Автори [1] установили, що параметр $D_0 = 2,4$.

$$\text{Отже, } \delta = \frac{0,25}{D_0} - \lambda = 0,03.$$

$$\text{Звідси випливає, що } \lambda = \frac{0,25}{2,4} - 0,03 \approx 0,07.$$

З рівності (4) знаходимо

$$S = \frac{m_0}{\tau_0 \delta C_K} = M(70) \frac{M(80) - M(90)}{e^{-10\delta} - e^{-20\delta}} \approx 0,234,$$

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

Скориставшись формулою (2) і результатами експериментів, наведених у табл. 1, обчислимо значення параметрів, що характеризують реакцію кровотворної системи на втрату КУО КМ через тривале γ -опромінення з потужностями дози 0,25 та 0,5 Гр/д.

Результати обчислення наведено в табл. 1.

Аналогічним методом можна визначити параметри математичної моделі за потужності дози γ -опромінення $H = 0,5$ Гр/д.

Математичну модель відновлення відносної чисельності КУО КМ після припинення тривалого опромінення отримаємо, поклавши у формулах (1) і (2) параметр H рівним нулю. Рівняння, що описує зміни відносної чисельності КУО КМ після припинення тривалого неперервного γ -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 незмінні, 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 ; $\frac{m_0}{\tau_0 C_K (-\lambda)} = S$

– відносний рівень стабілізації КУО КМ.

Експериментальні результати зміни відносної чисельності КУО КМ мишей лінії Н після припинення цілодобового опромінення з потужністю

дози 0,25 та 0,5 Гр/д упродовж 30 та 100 д, узяті з роботи [3], наведено в табл. 2 і 3.

Використовуючи формулу (6) і результати експериментів, наведені в табл. 2 і 3, за допомо-

гою описаного вище методу обчислимо параметри математичної моделі, яка описує зміну відносної чисельності КУО КМ після припинення дії іонізуючої радіації.

Таблиця 2. Параметри математичної моделі, що описує зміну відносної чисельності КУО КМ мишей після закінчення 30-добового γ -опромінення різної потужності

Потужність дози, H, Гр/д	Параметри математичної моделі на момент закінчення опромінення		Параметри математичної моделі, що описує відновлення КУО протягом				Частка КУО відносно контролю після закінчення опромінення				
			перших 14 д		14 - 28 д		Доби після закінчення опромінення				
			після закінчення опромінення								
	$\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$	$\lambda = \frac{p-d}{\tau}$	$\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$	$\lambda = \frac{p-d}{\tau}$	$\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$	$\lambda = \frac{p-d}{\tau}$	0	7	14	21	28
0,25	-	-	0,16	-0,16	0,16	-0,16	0,32	0,78	0,93	0,88	1,04
0,5	-	-	0,02	0,02	0,4	-0,4	0,182	0,38	0,61	0,95	0,97

Таблиця 3. Параметри математичної моделі, що описує зміну відносної чисельності КУО КМ мишей після закінчення 100-добового γ -опромінення різної потужності

Потужність дози, H, Гр/д	Параметри математичної моделі на момент закінчення опромінення		Параметри математичної моделі, що описує відновлення КУО протягом				Частка КУО відносно контролю після закінчення опромінення				
			перших 14 д		14 - 28 д		Доби після закінчення опромінення				
			після закінчення опромінення								
	$\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$	$\lambda = \frac{p-d}{\tau}$	$\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$	$\lambda = \frac{p-d}{\tau}$	$\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$	$\lambda = \frac{p-d}{\tau}$	0	7	14	21	28
0,25	0,01	0,07	0,01	0,07	0,18	-0,18	0,269	0,47	0,8	0,945	0,987
0,5	0,001	0,2	-	-	0,02	0,01	0,108	0,36	0,34	0,49	0,65

Обговорення результатів

У даній роботі встановлено, що відносна швидкість надходження КУО до КМ $\frac{m_0}{\tau_0 C_K}$ і швидкість розмноження клітин $\lambda = \frac{p-d}{\tau}$ на момент припинення 100-добового γ -опромінення мишей з потужністю дози 0,25 Гр/д не змінилися протягом перших двох тижнів відновлення КУО після припинення дії іонізуючої радіації. Цей факт дає підставу припустити, що аналогічна ситуація може мати місце при інших варіантах після завершення опромінення, розглянутих у даній роботі, крім опромінення з потужністю дози 0,5 Гр/д (див. табл. 3). Визначені параметри відновлення відносної чисельності КУО КМ (крім варіанта завершення опромінення з потужністю дози 0,5Гр/д) забезпечують збільшення відносної чисельності КУО до рівня контролю. Згідно з формулою (6) рівень стабілізації відносної чисельності КМ у цих випадках дорівнює одиниці, тобто $\frac{m_0 d - p}{\tau_0 \tau} = C_K$.

Автори роботи [1] установили, що в контролі $\frac{m_0}{\tau_0 C_K} = 0,03, \lambda = \frac{p-d}{\tau} = -0,03$.

Зазначимо, що згідно з табл. 2 і 3 відносна швидкість надходження КУО до КМ через два тижні з моменту припинення дії іонізуючої радіації є на порядок більшою від швидкості надходження КУО в контролі. Отже, виходячи з прийнятої у нашій роботі схеми кровотворення, функціонування популяції КУО КМ мишей після опромінення в такому режимі має призвести до суттєвого скорочення тривалості життя тварин. Про факти скорочення тривалості життя мишей лінії СВА після тривалого опромінення в сумарних дозах 10 та 20 Гр відносно контролю повідомляється в роботі [5].

Висновки

Запропоновано математичні моделі, що описують зміни відносної чисельності КУО КМ мишей у процесі тривалого цілодобового γ -опромінення та відновлення чисельності КУО після припинення дії іонізуючої радіації.

Запропоновано метод чисельного визначення усіх параметрів моделей за результатами відповідних експериментальних даних. Визначено відповідні параметри моделей.

Можна констатувати, що запропоновані моделі задовільно описують функціонування системи кровотворення у мишей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойко Р.В., Білько Д.І., Руссу І.З., Білько Н.М. Математичний аналіз зміни 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.
2. Kalina I., Praslicka M., Petrovicova J. Effect of different daily rate of continuous irradiation upon changes in CFU number // Fol. Biol. (Praha). - 1977. - Vol. 23. - P. 110 - 115.
3. Kalina I., Hudak S., Praslicka M., Petrovicova J. Changes in the recovery ability of colony-forming units after continuous irradiation // Fol. biol. (Praha). - 1978. - Vol. 24. - P. 219 - 222.
4. 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.
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.

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

Национальный университет «Киево-Могилянская академия», Киев

**МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ
КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ В ПРОЦЕССЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВНЕШНЕГО
ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ И ПОСЛЕ ЕГО ПРЕКРАЩЕНИЯ**

С помощью построенной математической модели, с использованием экспериментальных результатов влияния длительного круглосуточного γ -облучения с мощностью дозы 0,25 и 0,5 Гр/сут на изменение численности колониеобразующих единиц (КОЕ) костного мозга мышей и экспериментальных данных касательно процессов восстановления численности КОЕ костного мозга после прекращения 30- и 100-суточного облучения определены параметры, которые характеризуют реакцию кроветворной системы на утрату КОЕ в результате облучения при различных мощностях доз ежедневного длительного γ -облучения и процессы восстановления численности КОЕ после прекращения облучения.

Ключевые слова: ионизирующая радиация, 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

**MATHEMATICAL ANALYSIS OF THE FUNCTIONAL PROPERTIES OF THE MURINE BONE MARROW
IN THE PROCESS OF LONG EXTERNAL GAMMA-IRRADIATION AND AFTER ITS TERMINATION**

Mathematical model was applied using the experimental results of prolonged round-the-clock γ -irradiation action with the dose rate of 0.25 and 0.5 Gy/day on the alterations in colony-forming units (CFU) number in murine bone marrow, as well as experimental data, concerning the process of CFU recovery after the termination of 30- and 100-day irradiation. Mathematical parameters were determined which characterize the hematopoiesis reaction to the CFU loss as a result of prolonged ionizing radiation action with different dose rates, as well as the process of CFU number recovery after irradiation termination.

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

REFERENCES

1. Boiko R.V., Bilko D.I., Russu I.Z., Bilko N.M. // Ядерна фізика та енергетика (Nucl. Phys. At. Energy). - 2015. - Vol. 16, No. 4. - P. 389 - 398. (Ukr)
2. Kalina I., Praslicka M., Petrovicova J. Effect of different daily rate of continuous irradiation upon changes in CFU number // Fol. Biol. (Praha). - 1977. - Vol. 23. - P. 110 - 115.
3. Kalina I., Hudak S., Praslicka M., Petrovicova J. Changes in the recovery ability of colony-forming units after continuous irradiation // Fol. biol. (Praha). - 1978. - Vol. 24. - P. 219 - 222.
4. Chertkov I.L., Deriugina E.I., Levir R.D., Abrakhim N.G. // Uspekhi sovremennoj biologii. - 1991. - Vol. 111, No. 6. - P. 905 - 922. (Rus)
5. Muksinova K.N., Mushkacheva G.S. / Ed. by A. K. Guskova. - Moskva: Energoatomizdat, 1990. - 160 p. (Rus)

Надійшла 10.03.2016

Received 10.03.2016