

УДК: 612.119:51-76+539.16.04

Р. В. Бойко, Д. І. Білько, І. З. Борбуляк, Ю. К. ДуPLEнко, Н. М. Білько

РОЛЬ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ФУНКЦІОНУВАННЯ КРОВТВІРНОЇ СИСТЕМИ У ПОЯСНЕННІ ПРОЦЕСІВ РЕПАРАЦІЇ ГЕМОПОЕЗУ ПІСЛЯ ЗБУРЮЮЧОГО ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ

Анотація: На основі описаної раніше математичної моделі кровотворення [1] проаналізовано процеси, які відбуваються у гемопоетичній системі у нормі та у випадку дії іонізуючої радіації. З'ясовано залежності між параметрами математичної моделі і середнім числом клітин в однорідній популяції та середньою кількістю клітин у певні періоди клітинного циклу. Отримані результати розширюють уявлення про процеси репарації у кровотвірній системі в разі дії іонізуючої радіації та можуть бути застосовані для оцінювання часових цитологічних параметрів проліферації кровотвірних клітин-попередників.

Ключові слова: гемопоетична система, стовбурові клітини, кровотвірні клітини-попередники, іонізуюче випромінювання, математична модель.

Вступ

Кровотвірна система як система клітинного оновлення привертає увагу дослідників наявністю чіткої ієрархії клітинних елементів у процесі їх проліферації і диференціювання. Це самовідновна система, яка віддзеркалює всі патологічні процеси, що порушують гомеостаз. Спроби описати процес кровотворення мовою математики за останні десятиліття здійснювалися неодноразово. Проте і дотепер кровотвірна система як яскравий приклад системи самовідновлення потребує осмислення й узагальнення результатів, виражених у математичних моделях.

Аналіз даних наукової літератури і результатів наших попередніх досліджень нашою думкою про потребу конкретизувати уже наявні поняття і закономірності процесів, які відбуваються у кровотвірній системі в разі дії збуджуючих агентів. Тут зроблено спробу проаналізувати кровотворення в нормі та у випадку дії іонізуючої радіації як стаціонарний процес проліферації і диференціювання кровотвірних клітин, а також, використовуючи закономірності тих чи інших його етапів, перетворити їх у математичні формули.

Відомо, що механізм підтримки кровотворення в організмі забезпечує продукування 300 млн клітин крові у хвилину, принаймні за п'ятьма напрямками диференціювання. За умов стабільного кровотворення співвідношення між ними у пропорційному відношенні підтримується приблизно на одному і тому ж рівні. Разом із тим при збуджуючих впливах продукція одних чи інших клітин різко змінюється. Стохастичний механізм вибору рішення клітини щодо прямої диференціювання не викликає сумнівів. На підставі цієї моделі гемопоез підтримується шляхом постійної мобілізації у клітинний цикл клітин, що перебувають у пулі примітивних клітин-попередників, і визначається потребами у клітинах тієї чи іншої лінії диференціювання. Ця модель придатна не лише для описання кровотвірної системи, а й для інших самовідновних клітинних систем, що містять стовбурові клітини, таких як епітелій шкіри і кишковика. Необхідність величезної продукції клітин зумовлює надходження із стовбурової клітинної компартменту нового поповнення відповідних клітин, що забезпечує регенерацію системи в цілому [7].

Схема кровотворення, запропонована Чертковим Й. Л. та співавторами [7], становитиме основу представленої у цій роботі математичної моделі. Вона базована на твердженні про те, що кровотворення в організмі підтримують стовбурові кровотвірні клітини (СКК), закладені в ембріогенезі у певній кількості джерел, які витрачаються із цих джерел послідовно. Принциповими у запропонованій моделі стаціонарного кровотворення є припущення про незмінність у часі середніх тривалостей генераційних циклів усіх типів клітин, ймовірностей самовідновлення і диференціювання, а також ймовірностей вибору клітинами гілок кровотворення при диференціюванні. Такі припущення визначають модель кровотворення на тих проміжках часу функціонування системи кровотворення, на яких регуляторні механізми забезпечують незмінність згаданих параметрів, що впливає з роботи Р. В. Бойка та співавторів [1].

У разі дії іонізуючої радіації завдяки механізму регенерації більшою або меншою мірою відбувається оновлення опроміненої тканини.

Оцінка процесу кровотворення нормальних та опромінених організмів містить обчислення мітотичних індексів I_M й індексів мітки I_S , які визначаються відповідно як відношення кількості клітин N_M у мітозі і кількості клітин N_S у період синтезу ДНК до загального числа клітин N у популяції:

$$I_M = \frac{N_M}{N}; I_S = \frac{N_S}{N}. \quad (1)$$

В ідеалізованих умовах виконуються такі співвідношення:

$$I_M = \frac{N_M}{N} = \frac{\tau_M}{\tau}; I_S = \frac{N_S}{N} = \frac{\tau_S}{\tau}, \quad (2)$$

де τ_M – час мітозу, τ_S – час синтезу ДНК [2].

Умови використання співвідношень (2) для обчислення часових параметрів у системах кровотворення ґрунтовно проаналізовані у працях Кілмана та співавторів [9–11]. Вони визначаються в основному запропонованою у згаданих працях схемою кровотворення та методами встановлення функціональних залежностей (2) в умовах стаціонарного стану однорідної популяції клітин.

Основною метою цього дослідження є встановлення функціональних залежностей між індексом мітки та мітотичним індексом і часовими параметрами популяції клітин-попередників кровотворення в умовах дії іонізуючої радіації. В основу дослідження покладено стохастичну модель процесу кровотворення, розроблену раніше [1].

Методика досліджень

Для встановлення функціональних залежностей між індексом мітки та мітотичним індексом і

часовими параметрами популяції клітин-попередників кровотворення в умовах дії іонізуючої радіації деталізуємо зазначену математичну модель таким чином. Клітини-попередники кровотворення умовно позначимо клітинами типу C_1 ; клітину C_1 , яка перебуває в періоді G_1 клітинного циклу, називатимемо як клітину типу C_{11} ; клітину C_1 , яка перебуває в періоді S (періоді синтезу ДНК), називатимемо клітиною типу C_{12} ; клітину C_1 в G_2 -періоді називатимемо як клітину типу C_{13} ; клітину C_1 в періоді мітозу називатимемо клітиною типу C_{14} .

Будемо припускати, що тривалості періодів клітинних циклів є незалежними випадковими величинами з показниковими (експоненціальними) розподілами. Позначимо через τ_{11} середню тривалість періоду G_1 , через τ_{12} – середню тривалість S -періоду, через τ_{13} – середню тривалість періоду G_2 , через τ_{14} – середню тривалість мітозу.

Кожна із клітин типів C_{1i} , $i = 1, 2, 3$ по завершенні свого часу перебування у відповідному періоді незалежно від інших клітин з ймовірністю, яка дорівнює одиниці, переходить у наступний період клітинного циклу.

Клітини типу C_{14} , незалежно від інших клітин по завершенні свого існування з ймовірністю p перетворюються у дві клітини типу C_{11} , а з ймовірністю $d = 1 - p$, диференціюючись, перетворюється у дві клітини пулу комітованих клітин-попередників кровотворення. До пулу клітин-попередників з кожного з m_0 джерел незалежно через випадкові періоди часу з показниковим розподілом надходять клітини типу C_{11} . Середню тривалість інтервалів, через які з кожного джерела надходять клітини типу C_{11} , умовно позначимо через τ_0 .

Результати дослідження

Використовуючи теорію гіллястих випадкових процесів з імміграцією з кількома типами клітин [5], дістанемо таку систему диференціальних рівнянь для середніх чисел $C_{1i}(t)$, $i = 1, 2, 3, 4$, клітин типів C_{1i} , $i = 1, 2, 3, 4$ у момент часу t у популяції клітин-попередників кровотворення:

$$\begin{cases} \frac{dC_{11}(t)}{dt} = -\frac{1}{\tau_{11}}C_{11}(t) + \frac{2p}{\tau_{14}}C_{14} + \frac{m_0}{\tau_0} \\ \frac{dC_{12}(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_{11}}C_{11}(t) - \frac{1}{\tau_{12}}C_{12}(t) \\ \frac{dC_{13}(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_{12}}C_{12}(t) - \frac{1}{\tau_{13}}C_{13}(t) \\ \frac{dC_{14}(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_{13}}C_{13} - \frac{1}{\tau_{14}}C_{14} \end{cases} \quad (3)$$

Із теорії гіллястих випадкових процесів [5] впливає, що при $d > p$ існує стаціонарний розв'язок C_{1i}^{CT} , $i = 1, 2, 3, 4$ системи (3), який задовольняє такій системі алгебраїчних рівнянь:

$$\begin{cases} -\frac{1}{\tau_{11}}C_{11}^{CT} + \frac{2p}{\tau_{14}}C_{14}^{CT} = -\frac{m_0}{\tau_0} \\ \frac{1}{\tau_{11}}C_{11}^{CT} - \frac{1}{\tau_{12}}C_{12}^{CT} = 0 \\ \frac{1}{\tau_{12}}C_{12}^{CT} - \frac{1}{\tau_{13}}C_{13}^{CT} = 0 \\ \frac{1}{\tau_{13}}C_{13}^{CT} - \frac{1}{\tau_{14}}C_{14}^{CT} = 0 \end{cases} \quad (4)$$

Розв'язки системи (4) мають такий вигляд:

$$C_{li}^{CT} = \frac{m_0}{\tau_0} \frac{\tau_{li}}{(d-p)}, i = 1, 2, 3, 4. \quad (5)$$

З формул (4) дістанемо, що

$$C_{CT} = \sum_{i=1}^4 C_{li}^{CT} = \frac{m_0}{\tau_0} \frac{1}{(d-p)} (\tau_{11} + \tau_{12} + \tau_{13} + \tau_{14}) = \frac{m_0}{\tau_0} \frac{\tau_1}{(d-p)}, \quad (6)$$

де C_{CT} – середнє число клітин типу C_1 у стаціонарному режимі кровотворення; $\tau_1 = \tau_{11} + \tau_{12} + \tau_{13} + \tau_{14}$ – середня тривалість клітинного циклу клітин типу C_1 .

З формул (5), (6) випливає, що

$$\frac{C_{li}^{CT}}{C_{CT}} = \frac{\tau_{li}}{\tau_1}, i = 1, 2, 3, 4. \quad (7)$$

При $i = 2, 4$ з формул (7) отримуємо функціональний зв'язок мітотичного індексу та індексу мітки з часовими параметрами клітинного циклу клітин-попередників кровотворення за умови стаціонарного стану процесу кровотворення у запропонованій математичній моделі функціонування системи кровотворення [1]:

$$I_M = \frac{C_{14}^{CT}}{C_{CT}} = \frac{\tau_{14}}{\tau_1}; I_S = \frac{C_{12}^{CT}}{C_{CT}} = \frac{\tau_{12}}{\tau_1}. \quad (8)$$

Принадно слід зауважити, що для спрощення моделі, запропонованої у роботі Р. В. Бойка та співавторів [1], зроблено припущення про показниковий розподіл тривалості клітинного циклу клітин типу C_1 і інших типів клітин. Разом із тим порівняння формули (6) з формулою (1) роботи [1] засвідчує, що отримані формули для середнього числа клітин усіх інших типів не зміняться, якщо в цій моделі генераційні цикли клітин усіх типів замінити на суму чотирьох періодів клітинних циклів із показниковими розподілами тривалості кожного періоду.

Тепер проведемо порівняльний кількісний аналіз функціонального стану поліпотентних колонієутворювальних одиниць у селезінці (КУОс) інтактних та опромінених мишей ліній СВА і Balb/C у віддалені терміни після тривалого щодобового радіаційного опромінення у дозі 0,5 Гр на добу у сумарних дозах 10 Гр та 20 Гр.

Аналіз проведимо за допомогою згаданої стохастичної моделі [1] з використанням статистичних матеріалів дослідження К. Н. Муксинової [4].

За моделлю, запропонованою у праці [1], припустимо, що популяція клітин-попередників складається тільки з клітин типу C_1 , які будемо ототожнювати з КУОс. Згідно з цією моделлю, середнє число C_{CT} клітин типу C_1 інтактних тварин в умовах стаціонарного стану популяції клітин, коли імовірність самопідтримування p менша за імовірність диференціювання клітин $d = 1 - p$, тобто коли $d - p > 0$, визначається за такою формулою:

$$C_{CT} = \frac{m_0}{\tau_0} \frac{\tau_1}{(d-p)}, \quad (9)$$

де τ_1 – середня тривалість клітинного циклу клітин типу C_1 .

За результатами експериментальних даних К. Н. Муксинової [4], для інтактних мишей ліній СВА та Balb/C середня частка КУОс у періоді синтезу ДНК в середньому становить 5 % від середнього числа усіх поліпотентних КУОс (кількісні дані у цьому випадку і в подальших ситуаціях наводитимуться в межах похибки).

Тоді з формули (7) дістаємо, що середня тривалість клітинних циклів інтактних мишей ліній СВА та Balb/C дорівнює двадцяти середнім тривалостям періодів синтезу ДНК, тобто

$$\tau = 20 \tau_{12}. \quad (10)$$

Природно, що τ_{12} для різних ліній мишей можуть відрізнятися.

При аналізі стаціонарного стану популяції кровотвірних клітин-попередників після тривалого щодобового радіаційного опромінення мишей зазначених ліній, припустимо, що τ_{12} – середня тривалість періоду синтезу ДНК – є інваріантною величиною, а також не змінюється число джерел m_0 , з яких надходять клітини C_1 у популяцію, та середня тривалість проміжків часу τ_0 , через які клітини надходять у популяцію. Таке припущення логічне, якщо прийняти версію поновлення популяції клітин C_1 , викладену у роботах Й. Л. Черткова та співавторів [6; 7], за якою в процесі ембріогенезу закладається певна кількість раних кровотвірних попередників, пре-КУОс-клітин, які існують у «заархівованому» стані. Ці клітини починають дозрівання стохастично і надходять у популяцію із середньою періодичністю τ_0 .

За іншою версією надходження клітин типу C_1 у популяцію припускають, що певна частка клітин (m_0 клітин) перебуває у так званих нішах, і при поділі цих клітин на дві одна з них завжди залишається у «ніші», а інша поповнює популяцію [3].

У такій ситуації при радіаційному опроміненні можлива загибель клітин у «нішах», і тоді клітини C_1 негайно займають вакантні «ніші». Припущення про стабільність m_0 при опроміненні дасть незначну похибку при обчисленні середнього числа клітин C_1 , що виживають після щодобового опромінення, якщо мати на увазі стабільність τ_0 у цьому випадку і наявність «ніш».

Як зазначено у роботі К. Н. Муксиної [4], у мишей лінії Balb/C після щодобового опромінення в дозі 0,5 Гр, на добу в сумарних дозах 10 Гр і 20 Гр чисельність КУОс кісткового мозку через місяць після закінчення опромінення стабілізується на рівні відповідно 65 % і 35 % від контрольних значень та стійко утримується на зниженому рівні до кінця життя піддослідних тварин.

Водночас проліферативна активність КУОс кісткового мозку мишей Balb/C, опромінених у дозах 10 Гр та 20 Гр залишається підвищеною протягом їхнього життя після закінчення радіаційного впливу. Із зазначених результатів за формулою (7) маємо

$$\tau_{\text{опр}} \approx 3\tau_{12}, \quad (11)$$

де $\tau_{\text{опр}}$ – середня тривалість клітинного циклу клітин C_1 мишей, опромінених у дозах 10 і 20 Гр, а з формул (9), (10) випливає, що

$$C_{CT.10} = \frac{m_0}{\tau_0} \frac{3\tau_{12}}{d_{10} - p_{10}} = 0,65 C_{CT} = 0,65 \frac{m_0}{\tau_0} \frac{20\tau_{12}}{d - p} \quad (12)$$

$$C_{CT.20} = \frac{m_0}{\tau_0} \frac{3\tau_{12}}{d_{20} - p_{20}} = 0,35 C_{CT} = 0,35 \frac{m_0}{\tau_0} \frac{20\tau_{12}}{d - p}, \quad (13)$$

де $C_{CT.10}$, $C_{CT.11}$ – середні кількості клітин типу C_1 тварин, опромінених у сумарних дозах 10 і 20 Гр, відповідно p_{10} , p_{20} , d_{10} , d_{20} – імовірності самопідтримування та диференціювання клітин після опромінення в дозах 10 та 20 Гр відповідно.

З рівностей (12), (13) отримуємо, що

$$d_{10} - p_{10} \approx 0,2(d - p), \quad d_{20} - p_{20} \approx 0,4(d - p). \quad (14)$$

Із співвідношень (14) випливає, що

$$p_{10} - p \approx 0,4(d - p), \quad (15)$$

$$p_{20} - p \approx 0,3(d - p). \quad (16)$$

Формули (15)–(16) засвідчують, що у мишей лінії Balb/C, опромінених у сумарних дозах 10 та 20 Гр, у віддалений період після опромінення період імовірності самопідтримування більші, порівняно з імовірностями самопідтримування інтактних тварин.

Проаналізуємо стан параметрів функціонування популяції клітин типу C_1 мишей лінії СВА у віддалений період після щоденного опромінення у сумарних дозах 10 і 20 Гр. Здатність самопідтримування КУОс кісткового мозку опромінених мишей вивчена на мишах лінії СВА [4]

через 12–15 місяців після закінчення їхнього тривалого повторного опромінення в сумарній дозі 10 Гр (добова доза – 0,5 Гр). Здатність КУОс до самопідтримування оцінювали за числом КУОс в індивідуальних 10-добових колоніях, утворених у селезінці сингенних мишей-реципієнтів після введення клітин кісткового мозку піддослідних мишей.

У праці К. Н. Муксиної [4] зазначено, що чисельність КУОс кісткового мозку цих тварин у віддалений період після опромінення стабілізувалася на рівні 55 % та 45 % від контрольних значень після опромінення у сумарних дозах 10 і 20 Гр відповідно. Проліферативна активність поліпотентних КУОс кісткового мозку мишей лінії СВА, опромінених в дозі 10 Гр, була на тому ж рівні, що і в інтактних тварин (5 % КУОс кісткового мозку в періоді синтезу ДНК), а у мишей лінії СВА, опромінених в дозі 20 Гр, у періоді синтезу ДНК містилося 35 % клітин кісткового мозку.

Виконавши порівняльний аналіз функціонального стану КУОс мишей лінії СВА, аналогічно тому, як здійснювали порівняльний аналіз функціонального стану КУОс мишей лінії Balb/C, дістанемо

$$\tau_{10} \approx 20\tau_{12}, \quad \tau_{20} \approx 3\tau_{12}, \quad (17)$$

де τ_{10} , τ_{20} – середні тривалості клітинних циклів клітин C_1 мишей, опромінених у дозах 10 та 20 Гр, відповідно;

$$\bar{d}_{10} - \bar{p}_{10} \approx 1,8(\bar{d} - \bar{p}), \quad \bar{d}_{20} - \bar{p}_{20} \approx 0,3(\bar{d} - \bar{p}), \quad (18)$$

$$\bar{p} - \bar{p}_{10} \approx 0,4(\bar{d} - \bar{p}), \quad \bar{p}_{20} - \bar{p} \approx 0,3(\bar{d} - \bar{p}), \quad (19)$$

де \bar{p} , \bar{d} – імовірності самопідтримування та диференціювання клітин типу C_1 інтактних мишей лінії СВА, \bar{p}_{10} , \bar{p}_{20} та \bar{d}_{10} , \bar{d}_{20} – імовірності самопідтримування і диференціювання клітин у тривалий період часу після опромінення в дозах 10 та 20 Гр відповідно.

Формули (19) засвідчують, що імовірність самопідтримування КУОс мишей лінії СВА після щоденного опромінення в дозі 0,5 Гр на добу в сумарній дозі 20 Гр перевищує імовірність самопідтримування контрольних груп мишей, а імовірність самопідтримування клітин мишей лінії СВА після щоденного опромінення в дозі 0,5 Гр на добу в сумарній дозі 10 Гр у тривалий період часу після опромінення менша від імовірності самопідтримування контрольної групи мишей.

Останній висновок у певному розумінні корелює з висновком К. Н. Муксиної [4] щодо зменшення спроможності кровотвірних КУОс підтримувати власну популяцію у мишей, опромінених у сумарній дозі 10 Гр, при щоденному опроміненні у дозі 0,5 Гр на добу. А попередній

висновок і всі висновки щодо мишей лінії Balb/C суперечать гіпотезі щодо пригнічення спроможності до самопідтримування КУОс після тривалого зовнішнього γ -опромінення.

Обговорення результатів дослідження

Виконані аналітичні дослідження засвідчують, що величина популяції поліпотентних КУОс у стаціонарному стані залежить як від середньої тривалості клітинного циклу КУОс τ , так і від ймовірності самопідтримування клітин p .

Неповне відновлення популяції поліпотентних КУОс після тривалої дії зовнішнього γ -випромінювання зумовлене зміною функціональних властивостей КУОс кісткового мозку, які визначаються параметрами τ і p .

При відновленні середньої тривалості клітинного циклу клітин до рівня інтактних тварин неповне відновлення популяції поліпотентних КУОс після тривалого опромінення зумовлене зменшенням ймовірності самопідтримування клітин p і відповідним зростанням ймовірності диференціювання клітин порівняно з відповідними ймовірностями диференціювання клітин інтактних тварин.

При неповному відновленні середньої тривалості клітинного циклу до рівня цього показника в інтактних тварин дефіцит пулу поліпотентних КУОс формується також через збільшення ймовірності самопідтримування клітин p та відповідного зменшення ймовірності диференціювання клітин відносно контролю.

Порівняльні характеристики ймовірностей самопідтримування і тривалості клітинних циклів (КУОс) опромінених та інтактних мишей дають можливість зробити припущення про залежність кількості клітин у колоніях КУОс від стартових умов клітин-попередників у разі тривалого зовнішнього γ -опромінення [1]. У дослідженні К. Н. Муксиної [4] наявність меншого числа клітин у колоніях КУОс опромінених тварин щодо контролю пов'язано з пригніченням самовідновлення, тоді як за математичною моделлю це спостереження пояснюється різними стартовими умовами початку росту КУОс.

Згідно з математичною моделлю Р. В. Бойка і співавторів [1] режим функціонування відділу КУОс визначено середньою тривалістю клітинного циклу τ та ймовірностями самопідтримування p і диференціювання $d = 1 - p$. Популяція КУОс перебуває у стаціонарному стані (середня кількість клітин у відділі постійна), якщо ймовірність диференціювання клітин d більша за ймовірність самопідтримування p , тобто коли $d - p > 0$.

Очевидно, що зростання чисельності популяції КУОс (у разі необхідності відновлення втраченого через опромінення організму) забезпечує скорочення тривалості клітинного циклу та перева-

жання процесів проліферації над процесами диференціювання, можливо, аж до повної заборони на диференціювання.

Отже, модель функціонування відділу КУОс у режимі відновлення визначено умовою $p > d$, а у разі повної заборони на диференціювання – умовою $p = 1, d = 0$. Процес відновлення відбуватиметься інтенсивніше, коли тривалість клітинного циклу суттєво скоротиться порівняно з тривалістю клітинного циклу клітин популяції в стаціонарному стані.

Очевидно, що перехід популяції КУОс від режиму стаціонарного стану до режиму відновлення відбувається не одномоментно, а потребує певного часу на перебудову параметрів τ, p і d .

Таким чином, зважаючи на викладене, при введенні клітин кісткового мозку інтактних та опромінених у сумарній дозі 10 Гр (добова доза 0,5 Гр) мишей лінії СВА у хвостову вену мишей-реципієнтів, опромінених у дозі 9,2 Гр, у їхніх селезінках формуються колонії КУОс. Вони мають різні «стартові» умови для подальшого створення колоній при наступному введенні вмісту окремих колоній у хвостову вену новій партії експериментальних тварин-реципієнтів, оскільки за середньою тривалістю клітинного циклу ці умови рівні, але ймовірності самопідтримування різні. Тому різниця між розмірами колоній, створених кровотвірними клітинами-попередниками КУОс опромінених та інтактних мишей, може бути наслідком нерівності їх «стартових» умов на початку експерименту. Доведене математичним аналізом положення про різні стартові умови для кровотвірних клітин-попередників КУОс опромінених і неопромінених тварин дає змогу трактувати затримку колонієутворення в разі опромінення як результат неодновременного початку росту колонієутворювальних одиниць.

Підтвердженням цієї думки є феномен, що ми описали його у реконвалесцентів гострої променевої хвороби, кістковий мозок яких у культурі з напіврідким агаром *in vitro* давав ріст колоніям (КУОк) утричі менший, ніж у контролі (неопромінені пацієнти) у прийнятій термін (14 діб). Проте при продовженні культивування до 21 доби спостерігалось «доростання» колоній, їх кількість ставала зрівноваженою з контролем.

Запропонована математична модель може у подальшому слугувати основою для розрахунків числових показників популяції клітин, необхідних для відновлення гемопоєзу. Використання моделі сприятиме глибшому розумінню процесів проліферації та диференціювання у кровотвірній тканині й тих програм, що забезпечують збалансовану проліферацію і диференціювання кровотвірних клітин при стабільному стані та під час регенерації після збуджуючих впливів [8].

- [1] Бойко Р. В. Математична модель функціонування системи кровотворення / Р. В. Бойко, Н. М. Білко, Д. І. Білко // Києво-Могилянський науковий вісник. Біологія. – 2010. – Т. 1. – С. 1–10. – Режим доступу: <http://journal.ukma.kiev.ua/index.php/naukma/article/view/13/7>. – Назва з екрана.
- [2] Бонд В. Радиационная гибель млекопитающих. Нарушение кинетики клеточных популяций / В. Бонд, Т. Флиднер, Д. Аршамбо ; пер. с англ. – М. : Атомиздат, 1971. – 318 с.
- [3] Конопляников А. Г. Радиобиология стволовых клеток / А. Г. Конопляников. – М. : Энергоатомиздат, 1984. – 120 с.
- [4] Муксинова К. Н. Клеточные и молекулярные основы перестройки кроветворения при длительном радиационном воздействии / К. Н. Муксинова, Г. С. Мушкачева / под ред. чл.-кор. АМН СССР А. К. Гуськовой. – М. : Энергоатомиздат, 1990. – 160 с.
- [5] Севастьянов Б. А. Ветвящиеся процессы / Б. А. Севастьянов. – М. : Наука, 1971. – 463 с.
- [6] Чертков И. Л. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение / И. Л. Чертков, О. А. Гуревич. – М. : Медицина, 1984. – 235 с.
- [7] Стволовая кроветворная клетка : дифференцировочный и пролиферативный потенциал / И. Л. Чертков, Е. И. Дерюгина, Р. Д. Левир, Н. Г. Абрахам // Успехи современной биологии. – 1991. – Т. 11, № 6. – С. 905–922.
- [8] Bilko N. Stem cells – functional activity / N. M. Bilko, I. S. Dyagil, V. G. Bebesko // Health Effects of the Chernobyl Accident : a Quarter of Century Aftermath / eds. A. Serduk, V. Bebesko, D. Bazyka, S. Yamashita. – K. : DIA, 2011. – P. 176–181.
- [9] Mitotic indices of human bone marrow cells. I. Number and cytologic distribution of mitoses / S.-A. Killmann, E. P. Cronkite, T. M. Flidner, V. P. Bond // Blood. – 1962. – Vol. 19. – P. 7–43. – Режим доступу: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/19/6/743.long>. – Назва з екрана.
- [10] Mitotic indices of human bone marrow cells. II. The use of mitotic indices for estimation of time parameters of proliferation in serially connected multiplicative cellular compartments / S.-A. Killmann, E. P. Cronkite, T. M. Flidner, V. P. Bond, G. Brecher // Blood. – 1963. – Vol. 21. – P. 141–163. – Режим доступу: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/21/2/141.long>. – Назва з екрана.
- [11] Mitotic indices of human bone marrow cells. III. Duration of some phases of erythrocytic and granulocytic proliferation computed from mitotic indices / S.-A. Killmann, E. P. Cronkite, T. M. Flidner, V. P. Bond // Blood. – 1964. – Vol. 24. – P. 267–280. – Режим доступу: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/24/3/267.long>. – Назва з екрана.

R. V. Boiko, D. I. Bilko, I. Z. Borbulyak, J. K. Duplenko, N. M. Bilko

THE ROLE OF MATHEMATICAL MODEL OF HEMATOPOIETIC SYSTEM IN EXPLANATION OF THE REPAIR PROCESSES OF HEMATOPOIESIS AFTER DISTURBING EFFECTS OF IONIZING RADIATION

Abstract: *Based on our mathematical model of hematopoiesis, described previously, we have attempted to analyze processes that occur in the hematopoietic system in norm and under the influence of ionizing radiation. Correlations between the parameters of mathematical model and the average number of cells in a homogeneous population and the average number of cells at specific time points during the cell cycle was determined. The results can be applied to assess the temporal cytological parameters of proliferation of the precursor cells in blood and enhance understanding of reparation processes in the hematopoietic system under the influence of ionizing radiation.*

Keywords: hematopoietic system, stem cells, hematopoietic progenitor cells, ionizing radiation, mathematical model.