

УДК 577.391.24/27 : 612.119

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ДИНАМИКИ ОБЩЕЙ  
КЛЕТОЧНОСТИ В КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ ОБЛУЧЕННЫХ  
И ЗАЩИЩЕННЫХ МЫШЕЙ****Д. И. СЕМЕНОВ, Э. А. ТАРАХТИЙ***Институт экологии растений и животных, Уральский Научный центр  
АН СССР, Свердловск*

Динамика изменения клеточности костного мозга, селезенки пахового лимфатического узла у мышей после тотального  $\gamma$ -облучения ЛД<sub>75/30</sub> и защищенных цистеином описана суммой двух экспоненциальных и логистической функций. При этом выявлены тканевые различия в скорости опустошения, восстановления, а также в степени защиты цистеином (изменении начального уровня восстановления и его скорости).

Изменения кроветворных органов являются важной частью лучевого синдрома. Высокая их радиочувствительность отмечена еще на заре развития радиобиологии, но они продолжают вызывать интерес и в настоящее время. До последнего десятилетия поражение отдельных тканей организма учитывалось по критерию «больше — меньше», что затрудняло учет степени поражения тканей, оценку защитного действия радиопротекторов, а также возможность применения математического описания динамики изменения клеточности. В последние годы разработаны методы подсчета числа клеток в ряде тканей. Это позволило применить математическую обработку для описания стадии поражения [1—3], восстановления [4, 5] или всего процесса в целом [6].

Радиочувствительность и продолжительность жизни разных типов и стадий развития клеток кроветворных органов неодинаковы. Поэтому торможение или прекращение их деления излучением определяет характер кривой уменьшения клеточности. Полагая экспоненциальной зависимость убывания разных типов клеток, можно на основании экспериментальных данных попытаться выделить отдельные составляющие этой сложной зависимости. Вместе с тем нам неизвестны ни уровень, ни время, с которого начинается восстановление. В работе [5] рассматриваются два случая: начало восстановления с  $t=0$  при клеточности  $N=0$  и с некоторого момента после облучения при  $N$ , равном минимуму клеточности. Оба предположения вполне правомерны, однако этим вопросом не решается однозначно.

Мнения исследователей о темпах восстановления расходятся. Одни указывают на простой экспоненциальный рост, другие — на сложный характер изменения скорости восстановления. Нам кажется, что предложенная Ферхюльстом [7] логистическая функция роста популяции с ограничивающими условиями, которыми в организме могут являться ограниченное пространство и нервногуморальная регуляция, определяющие клеточность каждой ткани в норме, может быть использована для описания процесса пострadiационного восстановления. В отличие от случаев, для которых обычно эта функция используется (рост популяции в ограниченном пространстве), мы не знаем исходного уровня, с которого

начинается восстановление в тканях облученного организма, а будем пытаться определить его (при  $t=0$ ) из уравнения, составленного на основании формы кривой в период репарации. Начальная ордината логистической функции представляет, как нам кажется, существенный интерес, особенно при изучении влияния различных воздействий, в том числе и радиопротекторов, на лучевую реакцию. Более высокое значение ее будет свидетельствовать о защите части клеточного пула. Параметры уравнения позволяют определить также усредненную скорость возрастания  $S$ -образной кривой ( $T$  — характерное, которое можно рассматривать как  $T_{1/2}$  — период половинного восстановления). Если принципиальных возражений против применения этой функции нет, то остается некоторая неопределенность в выборе ее предела. Дело в том, что, начиная с работы Блэра [8], в радиобиологической литературе широко дискутируется вопрос о так называемом остаточном поражении, которое по критерию смертности разными авторами на разных объектах при разных условиях опыта оценивается в пределах от 1,5 до 30%. Доля клеточного поражения в отдельных тканях неизвестна, указывается лишь на отсутствие корреляции между динамикой остаточного радиационного поражения организма и изменениями гематологических показателей [9]. Ввиду такой неопределенности целесообразно рассчитать предел изменения параметров логистической функции в интервале 0—30% остаточного поражения.

Вычитая логистическую функцию из общей кривой, получаем кривую «чистого» поражения, из которой под контролем регрессионного анализа выделялись составляющие ее экспоненты. Приведенная математическая модель применена нами для описания динамики изменения клеточности в кроветворных тканях (костный мозг, селезенка, лимфатический узел) у облученных и защищенных радиопротекторами мышей.

Цель работы — проверка корректности такого описания, применимости его к разным тканям, возможности выделения нескольких экспонент сообразно типам клеток в отдельных тканях, определения исходного уровня восстановления в разных тканях как у облученных, так и защищенных животных, и, наконец, скорости процессов восстановления.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

По описанной методике [10] определялась общая клеточность костного мозга, селезенки, пахового лимфатического узла у мышей линии ВА1В в разные сроки после тотального облучения (установка ГУТ-Со-400, мощность дозы 30 *p/мин*, расстояние 38 см, фильтры — гетинакс, медь) в дозе 612 *p* ( $LD_{75/30}$ ), а также у предварительно защищенных цистенном (900 *мг/кг* внутривентриально за 5 *мин* до облучения). Сроки исследования — 1, 2, 6, 12 *час*, 1, 2, 4, 8, 16 и 32-е сутки. На точку взято от 10 до 27 животных; исходные значения клеточности получены от 40—53 мышей. Экспериментальные данные аппроксимировали суммой экспоненциальных и логистической функций:

$$N(t) = \sum N_i e^{-\lambda_i t} + Y, \text{ где } Y = \frac{A}{1 + 10^{a-bt}}, A — \text{предел достижения нормального или 70\%-ного}$$

уровня клеточности  $a$ ,  $b$  — параметры логистической функции, определяющие наклон, изгиб и точку перегиба кривой;  $N_i$  — исходное количество типов клеток, убывающих из ткани с разной скоростью  $\lambda = 0,693/T_{1/2}$ ;  $t$  — время, сутки. Соответствие полученных расчетных данных экспериментальным (табл. 1) оценивалось по сумме квадратов отклонений.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты эксперимента и математического расчета (табл. 1) наилучшим образом совпадают по данным костного мозга и селезенки, хуже — по лимфатическому узлу. Приводимые результаты расчетов получены при принятии в качестве предела логистической функции исходного уровня клеточности в каждой ткани, т. е. без учета вероятного остаточного поражения. Если же предположить, что остаточное поражение выразится в установлении нового «патологического» уровня, составляющего

Таблица 1

Экспериментальные и расчетные данные, характеризующие число клеток в кроветворных органах облученных и защищенных мышей

Время	Костный мозг, млн.				Селезенка, млн.				Паховый лимфатический узел, тыс.			
	облучение		цистеин+облучение		облучение		цистеин+облучение		облучение		цистеин+облучение	
	эксперимент	расчет	эксперимент	расчет	эксперимент	расчет	эксперимент	расчет	эксперимент	расчет	эксперимент	расчет
0	28,03	28,95	28,03	28,03	288,79	288,65	288,79	286,98	8 910	10 876	8910	10 772
1 час	26,37	25,86	25,42	27,55	283,32	243,56	300,91	247,16	10 238	9 590	6748	9 848
2 »	26,70	22,94	24,85	24,38	234,08	204,75	272,93	213,78	9 428	8 461	10785	9 020
6 »	15,69	14,91	16,75	18,72	123,91	123,74	119,99	128,46	5 092	5 237	4175	6 375
12 »	8,15	8,52	13,74	13,19	72,99	76,79	82,43	75,33	2 873	2 718	1675	3 908
1 сутки	6,89	4,09	6,02	7,67	60,74	57,07	52,81	49,39	725	1 078	820	1 699
2 суток	2,73	2,51	4,06	4,20	49,63	48,99	41,17	40,75	566	586	586	649
4 »	1,47	1,63	3,03	3,03	37,74	38,35	42,57	34,97	394	377	368	370
8 »	1,04	1,01	4,26	4,26	26,46	26,63	33,20	53,27	71	177	387	383
16 »	3,87	4,21	10,67	10,38	70,35	70,05	307,07	219,13	144	144	799	855
32 »	26,77	26,87	21,58	24,27	274,71	285,92	229,85	288,56	1 348	1 981	2942	3 594

70% от нормы (хотя теоретически патологический уровень клеточности, а также любой функции отдельных тканей или систем может быть и выше нормы — дисфункция), то биологический разброс данных допускает изменение параметров лишь логистической функции (уменьшение на 30% числителя и знаменателя при неизменном параметре  $b$ ). При этом сумма квадратов отклонений существенно не изменялась, а следовательно, трудно судить о степени корректности описания экспериментальных данных при том или ином предположении. Малое количество временных точек, на основании которых строилась логистическая кривая, не позволяет принять ее в качестве наиболее корректной для описания процесса восстановления, а также вносит сомнения в достоверность вычисленных нами параметров функции. Поэтому можно проводить лишь грубое сравнение полученных значений для различных тканей и вариантов опыта.

Экстраполяция функции на  $t=0$  показывает, что уровень, с которого начинается восстановление у облученных мышей ( $Y(0)$ ), составляет для костного мозга 0,12%, для селезенки и для лимфатического узла 0,05% от их общей клеточности (табл. 2).  $T_{хар}$  при 100%-ном (70%-ном) восстановлении составляет соответственно 21,80 (20,6), 19,7 (18,7) и 38,6 (36,7) суток.

У мышей, защищенных цистеином, начальный уровень выше в 40 раз (5,09% от исходной клеточности) в костном мозге, в 20 раз (1%) в селезенке, в 27 раз (1,4%) в узле. При этом  $T_{хар}$  сокращалось в наибольшей степени в селезенке (в 1,5—1,6 раза), в меньшей степени в костном мозге (1,1—1,4 раза) и почти не изменялось по лимфатическому узлу (около 1,1 раза). На основании этих данных можно сделать вывод о том, что основной эффект цистеина выражается в значительной защите клеточного пула во время облучения и в некотором ускорении процесса восстановления.

Имеющийся биологический материал позволил математически корректно выделить во всех случаях (изученных тканях и вариантах опыта) по два экспоненциальных члена, отображающих два типа клеток, доста-

Таблица 2

Параметры уравнений динамики общей клеточности кроветворных тканей после облучения защищенных и незащищенных мышей ( $T_{1/2}$  и  $T_{хар}$  даны в сутках,  $N_1$ ,  $N_2$ ,  $Y$  — в процентах от общей клеточности)

Орган	Варианты	$N_1$	$T_{1/2}$	$N_2$	$T_{1/2}$	$Y(0)$	$a$		$b$	$T_{хар}$	
							при восстановлении			при восстановлении	
							100%	70%		100%	70%
Костный мозг	облучение	86,75	0,217	13,13	3,013	0,12	2,900	2,745	0,133	21,80	20,60
	цистеин + облучение	63,74	0,294	31,18	0,990	5,09	1,271	1,105	0,065	19,55	14,23
Селезенка	облучение	77,94	0,136	22,01	5,250	0,05	3,000	2,845	0,153	19,67	18,66
	цистеин + облучение	80,84	0,155	18,16	3,465	1,00	2,000	1,843	0,155	12,90	11,89
Лимфатический узел	облучение	91,94	0,211	8,01	3,179	0,05	3,200	3,045	0,083	38,55	36,7
	цистеин + облучение	88,66	0,293	9,95	1,333	1,39	1,767	1,608	0,050	35,41	32,22

точно четко различимых по скоростям убывания из кроветворных тканей (табл. 2). Из полученных параметров уравнений видно, что быстрая компонента включает основную массу клеток; в селезенке она несколько меньше (78%), чем в костном мозге (87%) и лимфатическом узле (92%), но исчезает с большей скоростью ( $T_{1/2} = 3,26$  час), чем в остальных тканях (5,21 и 5,26 соответственно). Исходя из того, что  $T_{1/2}$  для миелоидных клеток составляет 5—10 час [11], полученные нами величины можно рассматривать как свидетельство полного торможения репродукции основной массы клеток. Существенно большую скорость уменьшения клеточности в селезенке можно объяснить не только гибелью клеточных элементов, но и их выбросом в периферическую кровь при ее реактивном сжатии. Несколько большую, чем в костном мозге, скорость исчезновения основной массы клеток из лимфатического узла, по-видимому, следует объяснить высокой радиочувствительностью лимфоцитов, которые составляют около 95% от их общей клеточности. Для костного мозга, в котором имеется набор разных клеточных форм, отличающихся по продолжительности жизни и радиочувствительности, выделение лишь двух экспонент, вероятно, объясняется тем, что обычный в биологических экспериментах разброс данных не позволяет математически обоснованно выделить на начальном участке кривой большее число экспонент, замаскированных первым членом приведенного уравнения. Возможно, что дифференциальный подсчет форменных элементов костного мозга позволит внести некоторую ясность.

Второй член уравнения может означать экспоненциальное снижение репродукции, частичную гибель популяции (вероятно, при одном из последовательных делений), выход незрелых клеток в кровь. Медленная компонента у селезенки почти вдвое больше (22%), чем в костном мозге (13%) и лимфатическом узле (8%), скорость же ее убывания различна во всех трех органах.

Поскольку в течение первых 4 суток величина восстановления, согласно логистической функции, составляет незначительную долю от текущей общей клеточности, приведенные расчетные данные (табл. 1) до этого срока отображают практически сумму двух экспонент, описывающих только процесс опустошения тканей. В течение первых 12 час степень падения клеточности заметнее выражена в селезенке. В последующие же сроки опустошение селезенки идет медленнее, благодаря чему к 4-м суткам расчетная клеточность в ней составляет 13%, в то время как в кост-

ном мозге 5,2%, а в узле — 3,4%. При этом, как видно из табл. 1, расчетные величины хорошо совпадают с экспериментальными.

В костном мозге цистеин заметно и статистически достоверно уменьшил первую предэкспоненту (с 86,7 до 63,7%) и скорость ее убывания (с 3,2 до 2,3), что можно рассматривать как проявление защиты части высокочувствительных клеток. Разница распределилась между вторым членом ( $N_2$  увеличилось у защищенных от 13 до 31%) и третьим ( $Y(0)$  возрос с 0,12 до 5,1%). При этом, однако, существенно повысилась скорость убывания второй экспоненты (с 0,23 до 0,7). В чем биологический смысл этого повышения, сказать трудно. Во всяком случае при разделении экспериментальной кривой на составляющие не было достаточных оснований для выделения еще одного члена с  $\lambda$ , близкой к  $\lambda_2$  незащищенных мышей.

Величина  $\lambda_1$  достоверно снижается, а  $\lambda_2$  несколько возрастает под влиянием цистеина также по селезенке и лимфатическому узлу, в то время как предэкспоненты в отличие от костного мозга практически не меняются (табл. 2). Степень изменения  $\lambda_1$  по костному мозгу и лимфатическому узлу значительно больше, чем по селезенке. В общем наблюдается соответствие в степени изменения параметров первой экспоненты и логистической функции по отдельным тканям под влиянием цистеина: они наиболее выражены в костном мозге и лимфатическом узле.

Таким образом, полученные результаты изменения общей клеточности костного мозга, селезенки и пахового лимфатического узла у защищенных цистеином и незащищенных мышей после тотального  $\gamma$ -облучения в дозе ЛД<sub>75/30</sub> позволяют сделать следующие выводы.

Аппроксимация изменений общей клеточности суммой двух экспоненциальных и логистической функций удовлетворительно описывает экспериментальные данные. Математически корректно удается выделить два типа клеток: 78—92% исчезает из кроветворных тканей с  $T_{1/2}$  от 3,3 до 5,2 час, что говорит о полном прекращении их продукции, 8—22% — с  $T_{1/2}$  от 3,0 до 5,3 дня, что может быть обусловлено прогрессирующим поражением воспроизводства, частичной гибелью клеток при одном из делений, выбросом незрелых элементов в периферическую кровь. Уровень, с которого начинается восстановление, составляет для разных тканей 0,05—0,12% от общей клеточности. Скорость восстановления клеточности наибольшая в селезенке ( $T_{1/2} = 19,7$  дня), затем в костном мозге (21,8 дня) и в лимфатическом узле (38,6 дня). Цистин вызвал замедление исчезновения из всех тканей основной доли клеток и уменьшение ее объема (с 86,7 до 63,7) в костном мозге, что говорит, по-видимому, о частичном снятии полного прекращения продукции; некоторое повышение скорости исчезновения медленной компоненты; значительное увеличение начального уровня восстановления (в 20—40 раз); небольшое сокращение полупериода восстановления.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Puck T. T., *Pros. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **52**, 1, 152, 1964.
2. Michaud C., Manuel S., Chevallier A., *Compt. rend. Soc. biol.*, **158**, 846, 1964.
3. Груздев Г. П., Проблема поражения кроветворной ткани при острой лучевой патологии, «Медицина», М., 1968.
4. Корогодин В. И., *Мед. радиология*, **10**, 8, 17, 1965.
5. Григорьев Ю. Г., Горлов В. Г., Попов В. И. и др., *Радиобиология*, **11**, 6, 903, 1971.
6. Кузин Р. А., Невская Г. Ф., Попов В. И., Сакович В. А., Шафиркин А. В., Юргов В. В., *Космич. биол. и мед.*, **5**, 5, 29, 1971.
7. Цит. по Плохинскому Н. А., *Биометрия*, Изд-во МГУ, 1970.
8. Blair H. A., 1952 (цит. по Г. О. Дэвидсону, *Биологические последствия общего гамма-облучения человека*, стр. 17, Атомиздат, М., 1960).

9. Акоев И. Г., Проблемы постлучевого восстановления, Атомиздат, М., 1970.  
10. Тарахтий Э. А., Задорожная И. А., Лабор. дело, **6**, 374, 1968.  
11. Бонд В., Флиднер Т., Аршамбо Д., Радиационная гибель млекопитающих, Атомиздат, М., 1971.

Поступила в редакцию  
16.VIII.1972

---

**MATHEMATICAL DESCRIPTION OF THE DYNAMICS  
OF WHOLE POPULATION IN HEMOPOIETIC TISSUE  
OF IRRADIATED AND PROTECTED MICE**

**D. I. SEMENOV, E. A. TARAKHTIY**

*Institute of Plant and Animal Ecology, The Urals Research Center of the USSR  
Academy of Sciences, Sverdlovsk*

The dynamics of changes in the population of bone marrow, spleen and groin gland of mice subjected to a total-body  $\gamma$ -irradiation ( $LD_{75/30}$ ) and protected with cysteine is described by the sum of two exponential and logistic functions. Tissue distinctions were found in the rate of depletion and recovery as well as in the degree of protection with cysteine (change in the initial level and rate of recovery).