

35. Hassell M.P. *The Dynamics of Arthropod Predator – Prey Systems*. – Princeton University Press. Princeton, New Jersey, 1978.
36. Hassell M.P. *Some consequences of habitat heterogeneity for population dynamics* // Oikos. 1980. V.35. N 2. P.150-160.
37. Hassell M.P., Lawton J.H., May R.M. *Pattern on dynamical behaviour in single – species populations* // J.Anim.Ecol. 1976. V.45. N 4. P.471-486.
38. Leslie P.H. *The use of matrices in certain population mathematics* // Biometrika. 1945. V.33. P.183-212.
39. Leslie P. H. *Some further notes on the use of matrices in population mathematics* // Biometrika. 1948. V.35. P.213-245.
40. May R. M. *Biological populations obeying difference equations: stable points, stable cycles and chaos* // J. Theor. Biol. 1975. V.51. N 2. P.511-524.
41. May R.M., Leonard W.J. *Nonlinear aspects of competition between three species* // SIAM J. Appl. Math. 1975. V.29. N 2. P.243-253.
42. May R.M., Oster G.F. *Bifurcations and dynamic complexity in simple ecological models* // Amer. Natur. 1976. V.110. N 9746. P.573-599.
43. Moran P.A.P. *Remarks on animal population dynamics* // Biometrics. 1950. V.6. P.250-258.
44. Myers J.H. *Population Outbreaks in Forest Lepidoptera* // Amer. Scientist. 1993. V.81. P.241-251.
45. Myers J.H. *Population cycles of Western tent caterpillars: Experimental introductions and synchrony of fluctuations* // Ecology. 1990. V.71. N 3. P.986-995.
46. Myers J.H. *Can a General Hypothesis Explain Population Cycles of Forest Lepidoptera?* // Adv. Ecol. Res. 1988. V.188. P.179-242.
47. Nedorezov L. V., Nedorezova B. N. *Correlation between models of population dynamics in continuous and discrete time* // Ecological Modelling, 82. 1995. P.93-97.
48. Ricker W. E. *Stock and recruitment* // J. Fish. Res. board of Canada. 1954. V.11. N 5. P. 559-623.
49. Schaffer W.M. *Order and chaos in ecological systems* // Ecology, 66(1). 1985. P.93-106.
50. Schaffer W.M. *Stretching and folding in lynx fur returns: evidence for a strange attractor in nature* // Am. Nat. 1984. V.124. P.798-820.
51. Verhulst P. F. *Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement* // Corresp. Math. et Phys. 1838. V.10. P.113-121.
52. Waltman P. *Competition models in population biology*. – Philadelphia, 1987.

# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА КРОВЕТВОРЕНИЯ

**Н.В. Перцев**

The new mathematical model of haemopoieses is considered. Some problems of hemopoietic stem cells proliferation and differentiation are discussed.

## 1. Постановка задачи

Процесс кроветворения (гемопоз) состоит в производстве всех типов клеток крови: эритроцитов, моноцитов (макрофагов), гранулоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов. Каждый тип этих клеток выполняет свои, специфические функции, связанные с обеспечением жизнедеятельности организма. Так, основное назначение эритроцитов состоит в обеспечении кислородом различных тканей организма, тромбоциты оказываются необходимыми на всех этапах остановки кровотока. Гранулоциты и макрофаги участвуют в экскретировании отработанных компонентов кроветворной системы и некоторых других продуктов жизнедеятельности организма. Лимфоциты совместно с макрофагами обеспечивают защиту организма при различных инфекционных заболеваниях [1] – [4]. При анализе процесса производства клеток крови обычно выделяют две основные линии кроветворения: миелоидную и лимфоидную. К миелоидной линии относят клетки, связанные с эритроцитами, моноцитами (макрофагами), гранулоцитами и тромбоцитами; к лимфоидной – клетки, связанные с Т – и В – лимфоцитами. Схематическое представление производства клеток крови всех типов представлено на рис.1. [5] (см. также [6]).

Кроветворная ткань функционирует по принципу физиологической регенерации. В организме взрослого человека каждую минуту продуцируется около 150 млн. эритроцитов и 140 млн. лейкоцитов, и такой процесс может непрерывно поддерживаться 100 лет и более [7]. Поддержание процесса кроветворения зависит от существования в кроветворных органах малочисленной популяции стволовых кроветворных клеток ( в дальнейшем – СКК), концентрация которых составляет 0,01 – 0,0001 процента от ядросодержащих клеток костного мозга. Стволовые кроветворные клетки способны к самоподдержанию

---

© 1998 Н.В. Перцев

E-mail: pertsev@univer.omsk.su

Омский государственный педагогический университет

(воспроизведению дочерних клеток без дальнейшей пролиферации и дифференцировки), к практически неограниченному числу делений, а также обладают миграционной способностью.

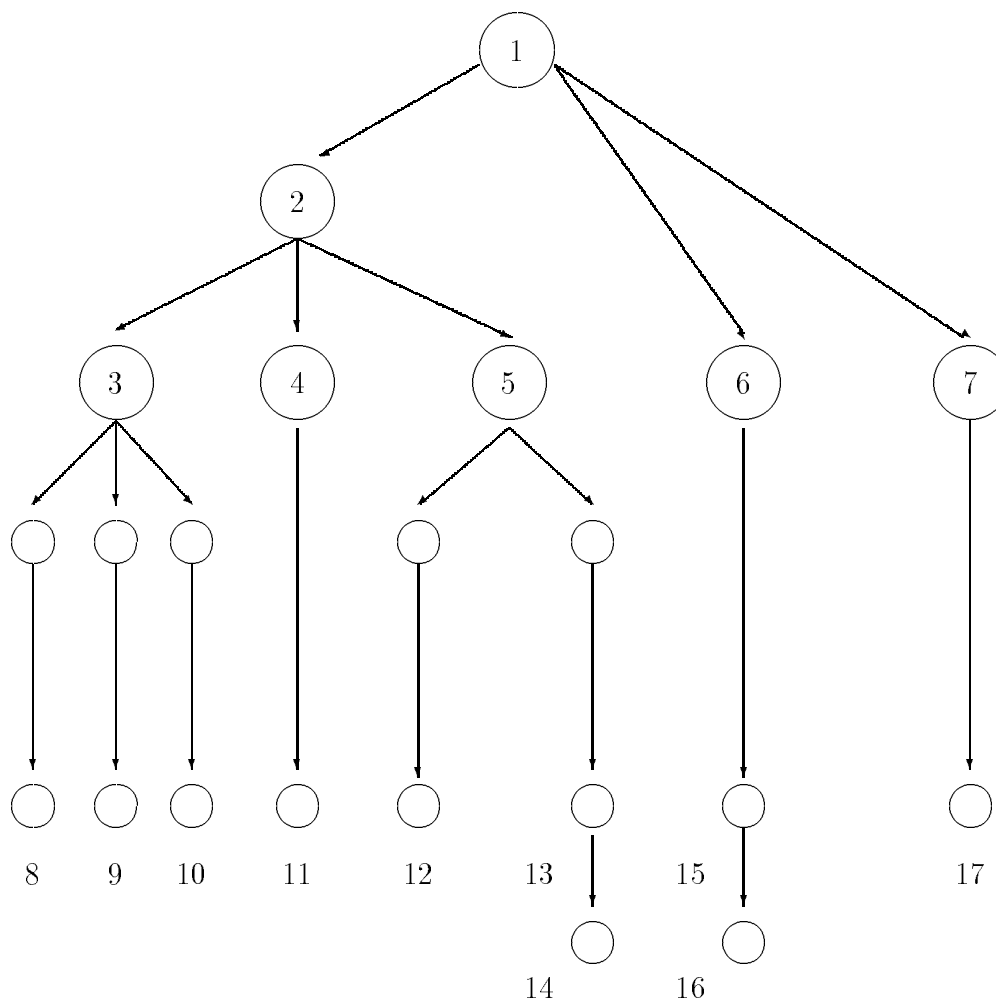


Рис.1. Схема процесса кроветворения:

1 – стволовые кроветворные клетки; 2 – миелоидные стволовые клетки; 3 – клетки-предшественники эритроцитов (8), тромбоцитов (9), базофилов (10); 4 – клетки-предшественники эозинофилов (11); 5 – клетки-предшественники ядерных лейкоцитов (12), моноцитов (13) и макрофагов (14); 6 – пре-В-клетки-предшественники В-лимфоцитов (15) и плазматических клеток (16); 7 – пре-Т-клетки-предшественники Т-лимфоцитов (17)

Под дифференцировкой СКК понимается необратимый процесс превращения этих клеток в клетки другого типа (не стволовые). Пролиферация СКК – это процесс прохождения клетками последовательно всех фаз клеточного цикла:  $G_1$  – пресинтетическая фаза,  $S$  – фаза синтеза ДНК,  $G_2$  – постсинтетическая фаза и  $M$  – митотическая фаза, по завершению которой клетка делится на

две клетки. После деления СКК ее потомки могут либо самоподдерживаться, сохраняя при этом свойства стволовой кроветворной клетки, либо дифференцироваться, т.е. превращаться в коммитированные клетки-предшественники, из которых впоследствии образуются клетки крови всех типов. Существенная особенность кинетики СКК состоит в наличии особой фазы покоя  $G_0$  [8], помимо указанных выше фаз клеточного цикла. Фаза  $G_0$  располагается непосредственно перед  $G_1$  [9]. В нормальном костном мозге животных распределение СКК по фазам клеточного цикла следующее: 15, 10, 15, 60 процентов, соответственно, в фазах  $G_1$ ,  $S$ ,  $(G_2 + M)$ ,  $G_0$  [8]. В регенерирующем костном мозге происходит мобилизация СКК из  $G_0$ : 25, 51, 15, 10 процентов клеток, соответственно, в указанных фазах [10, 11]. Продолжительность фаз  $S$  и  $(G_2 + M)$  – величина строго фиксированная и составляет 4 и 2 часа соответственно; продолжительность фазы  $G_1$  может варьировать в широких пределах [9]. Средняя продолжительность клеточного цикла СКК в нормальных условиях составляет около 5 суток [13, с.64]. Для СКК, размножающихся в селезенке облученных мышей, продолжительность клеточного цикла составляет 8 – 14 часов [13, с.113], [1, с.55, 57].

До настоящего времени вопрос о механизмах, определяющих самоподдержание СКК или начало процесса коммитирования (дифференцировки) СКК, окончательно не решен. Существует несколько теорий, объясняющих тонкости регуляции функциональной активности родоначальной стволовой клетки. Детерминистические теории допускают, что внешние факторы «инструктируют» стволовую кроветворную клетку в отношении ее дальнейшей судьбы. Выбор направления дифференцировки СКК осуществляется путем постепенного, строго детерминированного ограничения потенциалов клетки, в результате чего под влиянием гемопозиндуцирующего микроокружения (ГИМ) образуются олигоби – и унипотентные клетки-предшественники [4]. В работе [14] предполагается существование анатомических ниш, которые специфичны для индивидуальных линий дифференцировки. Для каждого направления дифференцировки существует, по-видимому, свой линейно-специфический фактор, запускающий дифференцировочную программу в соответственном направлении с вероятностью, зависящей от концентрации этого фактора. Возможно, что действие этих факторов на СКК зависит от стадии клеточного цикла, что в дальнейшем реализуется в коммитировании в эритроидном или грануло-моноцитарном направлении [15, 16].

Выработка зрелых клеток крови из клеток костного мозга осуществляется с помощью гуморальных и других факторов, в присутствии и под влиянием которых реализуется пролиферация и дифференцировка коммитированных клеток-предшественников. Основное место среди этих факторов занимают гормоны-поэтины, специфические для каждой линии кроветворения. Изменение содержания в крови гормонов-поэтинов влияет на интенсивности процессов пролиферации и дифференцировки указанных клеток. При повышении содержания гормонов – поэтинов в крови интенсивности этих процессов возрастают, а при снижении – уменьшаются. Выработка этих гормонов происходит в зависимости от потребностей организма в зрелых клетках крови [1] – [5], [13, 17].

Процесс деления коммитированных клеток-предшественников приводит к тому, что на каждом этапе клетки переходят в клетки следующего типа (в соответствии с указанной схемой), т.е. осуществляется их дифференцировка. Отметим, что в клинической практике обычно рассматривают более детальную схему превращения клеток одного типа в клетки последующего типа (см., например, [2, с.35], [17, с.187, 201]). Это означает, что на рис.1 между клетками типов 3, 4, 5, 6, 7 и зрелыми клетками могут присутствовать промежуточные типы клеток. На определенном этапе пролиферирующие клетки костного мозга теряют способность к делению. Они созревают (без деления) в определенных участках костного мозга и выходят затем в кровь. Необходимо отметить, что некоторая часть клеток костного мозга, начавших пролиферацию, не доходит до зрелых форм, а погибает вследствие различных причин, связанных с особенностями их развития в процессе дифференцировки (неэффективный гемопоэз) [1, с.108], [5].

Существует несколько подходов к моделированию процесса кроветворения, которые подробно изложены в работах [18] – [32] и др. Прикладная направленность этих работ связана в первую очередь с исследованием динамики коммитированных клеток костного мозга при различных заболеваниях, изучением особенностей восстановления кроветворения после облучения, в условиях острых кровопотерь и т.д. Характерная особенность перечисленных выше работ состоит в том, что, как правило, выделяются несколько типов клеток костного мозга, зрелых клеток крови и учитываются отрицательные (положительные) обратные связи на скорости процессов пролиферации и дифференцировки клеток. Для построения уравнений моделей применяются дифференциальные уравнения в частных производных, либо дифференциальные уравнения с запаздыванием.

Одной из актуальных задач является исследование механизмов регуляции процесса кроветворения на уровне стволовых кроветворных клеток. Эти механизмы носят сложный характер и не являются полностью изученными. В частности, для определенных ситуаций механизмы регуляции проявляются в изменении скоростей процессов пролиферации и дифференцировки СКК под влиянием различных факторов. Моделированию этих процессов и посвящена настоящая работа.

## 2. Математическая модель процесса производства зрелых клеток крови

Будем предполагать, что пролиферирующие клетки костного мозга находятся в фазах  $G_1$  и  $S + G_2 + M$  клеточного цикла. Численность популяций таких клеток обозначим соответственно через  $x_i(t)$  и  $z_i(t)$ ,  $0 \leq i \leq n - 2$ . Через  $x_{n-1}(t)$  обозначим численность популяции клеток костного мозга, потерявших способность к делению, а через  $z_{n-1}(t)$  – численность популяции созревающих клеток костного мозга. Численность популяции зрелых клеток крови обозначим как  $x_n(t)$ . Через  $x_{n+1}(t)$  обозначим концентрацию молекул гормона-поэтина,

регулирующего процессы пролиферации и созревания клеток костного мозга. Принимаем, что длительность фазы  $S + G_2 + M$  является постоянной и равной  $r$ . Продолжительность созревания клеток костного мозга также постоянна и равна  $\alpha$ . Продолжительности времени пребывания пролиферирующих клеток различных типов в фазе  $G_1$  (без учета перехода в  $S + G_2 + M$ ), продолжительности времени жизни клеток, потерявших способность к делению, зрелых клеток крови, а также молекул гормона-поэтина будем задавать функциями выживаемости  $R_i(a) = \int_a^{\tau_i} p_i(s) ds$ ,  $0 \leq a \leq \tau_i$ ,  $1 \leq i \leq n + 1$ . Здесь  $0 < \tau_i < \infty$  – максимальная продолжительность времени пребывания в фазе  $G_1$  пролиферирующих клеток, по достижении которой они погибают, не оставляя потомства,  $1 \leq i \leq n - 2$ . Для  $i = n - 1, n, n + 1$  параметры  $0 < \tau_i < \infty$  задают максимальную продолжительность времени жизни клеток, потерявших способность к делению, зрелых клеток крови, а также молекул гормона-поэтина. Предполагаем, что  $R_i(0) = 1, R_i(a) = 0$  при  $a \geq \tau_i$ , функция  $p_i(a)$  означает интенсивность гибели клеток и молекул гормона-поэтина в зависимости от возраста,  $0 \leq a \leq \tau_i$ ,  $1 \leq i \leq n + 1$ . Принимаем также, что возможна гибель зрелых клеток крови и молекул гормона-поэтина за счет не зависящих от их возраста факторов. Интенсивности такой гибели будем задавать параметрами  $\lambda_n$  и  $\lambda_{n+1}$ .

Предполагаем, что для фиксированного  $0 \leq j \leq n - 2$  интенсивность перехода клеток  $j$  – го типа из фазы  $G_1$  в фазу  $S + G_2 + M$  имеет вид:  $(\lambda_j + \mu_j x_{n+1}(t))x_j(t)$ . Эта интенсивность определяется в основном гормоном-поэтином, вырабатываемым по принципу отрицательной обратной связи. Параметры  $\lambda_j$  учитывают влияние на этот процесс тех факторов, которые в модели явно не рассматриваются. Клетки  $j$  – го типа, поступившие в фазу  $S + G_2 + M$ , пребывают там время  $r$ , после чего делятся и образуют клетки  $j + 1$  – го типа нулевого возраста. Будем предполагать, что в течение указанного отрезка времени возможны потери клеток с интенсивностью  $\delta_j$ . Обозначим  $\beta_j = \exp(-\delta_j r)$ . Общее количество клеток  $j$  – го типа в фазе  $S + G_2 + M$  будем задавать формулой:

$$z_j(t) = \int_0^r e^{-\delta_j s} (\lambda_j + \mu_j x_{n+1}(t - s)) x_j(t - s) ds, \quad 0 \leq j \leq n - 2, \quad t \geq 0. \quad (1a)$$

При  $j = 0$  переменная  $x_0(t)$  означает в (1a) численность стволовых кроветворных клеток, которая в данной модели принята постоянной,  $x_0(t) = S^* > 0$ ,  $t \geq 0$ . Выбор параметра  $\mu_0 = 0$  соответствует предположению о том, что гормон-поэтин не влияет на интенсивность процессов пролиферации и дифференцировки стволовых кроветворных клеток. В противном случае ( $\mu_0 > 0$ ) предполагается, что такое влияние имеет место.

Клетки, потерявшие способность к делению, превращаются (без деления) в созревающие клетки костного мозга, которые затем становятся зрелыми клетками крови. Интенсивность перехода клеток, потерявших способность к делению, в созревающие клетки костного мозга будем задавать выражением  $(\lambda_{n-1} + \mu_{n-1} x_{n+1}(t))x_{n-1}(t)$ , которое учитывает влияние на этот процесс как

гормона-поэтина, так и других факторов. Клетки, начавшие процесс созревания, через время  $\alpha$  превращаются в зрелые клетки крови нулевого возраста. Будем предполагать, что в течение отрезка времени длительностью  $\alpha$  возможны потери клеток с интенсивностью  $\delta_{n-1}$ . Положим  $\beta_{n-1} = \exp(-\delta_{n-1}\alpha)$ . Общее количество созревающих клеток костного мозга зададим формулой:

$$z_{n-1}(t) = \int_0^\alpha e^{-\delta_{n-1}s} (\lambda_{n-1} + \mu_{n-1}x_{n+1}(t-s)) x_{n-1}(t-s) ds, \quad t \geq 0. \quad (1b)$$

Примем, наконец, что выработка гормона-поэтина осуществляется по принципу отрицательной обратной связи с учетом некоторого запаздывания  $\omega > 0$  и описывается функцией  $g(x_n(t-\omega))$ .

Используя подход, предложенный в работе [33], приходим к уравнениям:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= 2\beta_0(\lambda_0 + \mu_0x_{n+1}(t-r))x_0(t-r) - (\lambda_1 + \mu_1x_{n+1}(t))x_1(t) - (\rho x)_1(t), \\ \dot{x}_2(t) &= 2\beta_1(\lambda_1 + \mu_1x_{n+1}(t-r))x_1(t-r) - (\lambda_2 + \mu_2x_{n+1}(t))x_2(t) - (\rho x)_2(t), \\ \dot{x}_j(t) &= 2\beta_{j-1}(\lambda_{j-1} + \mu_{j-1}x_{n+1}(t-r))x_{j-1}(t-r) - \\ &\quad - (\lambda_j + \mu_jx_{n+1}(t))x_j(t) - (\rho x)_j(t), \\ &\quad j = 3, 4, \dots, n-2, \\ \dot{x}_{n-1}(t) &= 2\beta_{n-2}(\lambda_{n-2} + \mu_{n-2}x_{n+1}(t-r))x_{n-2}(t-r) - \\ &\quad - (\lambda_{n-1} + \mu_{n-1}x_{n+1}(t))x_{n-1}(t) - (\rho x)_{n-1}(t), \\ \dot{x}_n(t) &= \beta_{n-1}(\lambda_{n-1} + \mu_{n-1}x_{n+1}(t-\alpha))x_{n-1}(t-\alpha) - \lambda_nx_n(t) - (\rho x)_n(t), \\ \dot{x}_{n+1}(t) &= g(x_n(t-\omega)) - \lambda_{n+1}x_{n+1}(t) - (\rho x)_{n+1}(t), \quad t \geq 0. \end{aligned} \quad (2)$$

Операторы  $(\rho x)_i(t)$ , входящие в (2), имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} (\rho x)_i(t) &= e^{-\int_0^t (\lambda_i + \mu_i x_{n+1}(s)) ds} \int_0^{\tau_i - t} \varphi_i(a) p_i(a+t) da + \\ &+ 2\beta_{i-1} \int_0^t e^{-\int_{t-a}^t (\lambda_i + \mu_i x_{n+1}(s)) ds} (\lambda_{i-1} + \mu_{i-1} x_{n+1}(t-r-a)) x_{i-1}(t-r-a) p_i(a) da, \\ &\quad 0 \leq t \leq \tau_i, \\ (\rho x)_i(t) &= 2\beta_{i-1} \int_0^{\tau_i} e^{-\int_{t-a}^t (\lambda_i + \mu_i x_{n+1}(s)) ds} (\lambda_{i-1} + \mu_{i-1} x_{n+1}(t-r-a)) x_{i-1}(t-r-a) p_i(a) da, \\ &\quad t \geq \tau_i \\ &\quad i = 1, 2, \dots, n-1. \end{aligned}$$

Для  $i = n, n + 1$   $(\rho x)_i(t)$  задаются формулами:

$$\begin{aligned}
 (\rho x)_n(t) &= e^{-\lambda_n t} \int_0^{\tau_n - t} \varphi_n(a) p_n(a + t) da + \\
 &+ \beta_{n-1} \int_0^t e^{-\lambda_n s} (\lambda_{n-1} + \mu_{n-1} x_{n+1}(t - \alpha - s)) x_{n-1}(t - \alpha - s) p_n(s) ds, \quad 0 \leq t \leq \tau_n, \\
 (\rho x)_n(t) &= \beta_{n-1} \int_0^{\tau_n} e^{-\lambda_n s} (\lambda_{n-1} + \mu_{n-1} x_{n+1}(t - \alpha - s)) x_{n-1}(t - \alpha - s) p_n(s) ds, \quad t \geq \tau_n, \\
 (\rho x)_{n+1}(t) &= e^{-\lambda_{n+1} t} \int_0^{\tau_{n+1} - t} \varphi_{n+1}(a) p_{n+1}(a + t) da + \\
 &+ \int_0^t e^{-\lambda_{n+1} a} g(x_n(t - \omega - a)) p_{n+1}(a) da, \quad 0 \leq t \leq \tau_{n+1}, \\
 (\rho x)_{n+1}(t) &= \int_0^{\tau_{n+1}} e^{-\lambda_{n+1} a} g(x_n(t - \omega - a)) p_{n+1}(a) da, \quad t \geq \tau_{n+1}.
 \end{aligned}$$

В приведенных формулах функции  $\varphi_i(s)$  задают распределение по возрасту первоначально существующих клеток  $i$ -го типа так, что их начальная численность с учетом выживаемости равна  $x_i^0 = \int_0^{\tau_i} R_i(s) \varphi_i(s) ds$ ,  $1 \leq i \leq n$ . Начальная концентрация молекул гормона – поэтина задается аналогичной формулой  $x_{n+1}^0 = \int_0^{\tau_{n+1}} R_{n+1}(s) \varphi_{n+1}(s) ds$ .

Все функции, используемые в уравнениях (1), (2), приняты неотрицательными и непрерывными в своих областях определения. Предполагается, что  $g(u)$  является положительной, непрерывной, невозрастающей при  $0 \leq u < \infty$  функцией, удовлетворяет условию Липшица на этом промежутке и  $g(u) \rightarrow 0$  при  $u \rightarrow +\infty$ . Все параметры, входящие в уравнения (1), (2), приняты положительными, за исключением  $\mu_0 \geq 0$ ,  $\delta_j \geq 0$ ,  $0 \leq j \leq n - 1$ . Производные в системе (2) понимаются как правосторонние производные.

Система (2) дополняется начальными условиями

$$\begin{aligned}
 x_i(t) &= \psi_i(t), \quad -r \leq t \leq 0, \quad i = 1, 2, \dots, n - 2, n + 1, \\
 x_{n-1}(t) &= \psi_{n-1}(t), \quad -\alpha \leq t \leq 0, \quad x_n(t) = \psi_n(t), \quad -\omega \leq t \leq 0.
 \end{aligned} \tag{3}$$

Принято, что  $\psi_i(0) = \int_0^{\tau_i} R_i(s) \varphi_i(s) ds$ ,  $1 \leq i \leq n + 1$ . Все функции, входящие в (3), предполагаются неотрицательными и непрерывными. Они определяют начальную численность клеток соответствующих типов и начальную концентрацию молекул гормона – поэтина.



Для дальнейшего исследования систему (2) преобразуем к системе интегральных уравнений, используя подход, описанный в [33]. Уравнения для  $x_i(t)$  будут иметь следующий вид:

$$\begin{aligned}
 x_i(t) &= e^{-\int_0^t (\lambda_i + \mu_i x_{n+1}(s)) ds} \int_{\min(t, \tau_i)}^{\tau_i} R_i(a) \varphi_i(a-t) da + \\
 &+ 2\beta_{i-1} \int_0^{\min(t, \tau_i)} R_i(a) e^{-\int_{t-a}^t (\lambda_i + \mu_i x_{n+1}(s)) ds} (\lambda_{i-1} + \mu_{i-1} x_{n+1}(t-r-a)) x_{i-1}(t-r-a) da, \\
 & \quad i = 1, 2, \dots, n-1, \\
 x_n(t) &= e^{-\lambda_n t} \int_{\min(t, \tau_n)}^{\tau_n} R_n(a) \varphi_n(a-t) da + \\
 &+ \beta_{n-1} \int_0^{\min(t, \tau_n)} R_n(a) e^{-\lambda_n a} (\lambda_{n-1} + \mu_{n-1} x_{n+1}(t-r-a)) x_{n-1}(t-r-a) da, \\
 x_{n+1}(t) &= e^{-\lambda_{n+1} t} \int_{\min(t, \tau_{n+1})}^{\tau_{n+1}} R_{n+1}(a) \varphi_{n+1}(a-t) da + \\
 &+ \int_0^{\min(t, \tau_{n+1})} R_{n+1}(a) e^{-\lambda_{n+1} a} g(x_n(t-\omega-a)) da, \quad t \geq 0. \tag{4}
 \end{aligned}$$

Из последнего уравнения в (4) видно, что существует положительная константа, ограничивающая сверху переменную  $x_{n+1}(t)$ . Отсюда можно заметить, что функции, входящие в правую часть (4), мажорируются линейными функциями. Кроме того, они удовлетворяют условию Липшица. Применяя результаты работы [34], нетрудно показать, что система уравнений модели (1), (4) с начальными условиями (3) имеет и притом единственное неотрицательное решение, определенное на  $[0, \infty)$ .

Покажем далее, что существует и притом только одно положительное стационарное (постоянное) решение рассматриваемой модели. Предположим, что решение модели имеет вид

$$\begin{aligned}
 \psi_i(t) &= w_i, \quad -r \leq t \leq 0, \quad x_i(t) = w_i = \text{const} \geq 0, \quad 1 \leq i \leq n+1, \\
 z_j(t) &= z_j = \text{const} \geq 0, \quad 1 \leq j \leq n-1, \quad 0 \leq t < \infty.
 \end{aligned}$$

Обозначим  $\bar{\tau}_j = \int_0^{\tau_j} R_j(a) \exp(-\lambda_j a) da$ ,  $j = n, n+1$ . Из (1) и (4) получаем, что переменные  $w_i$ ,  $1 \leq i \leq n+1$  должны удовлетворять системе уравнений:

$$w_i = 2 \beta_{i-1} \int_0^{\tau_i} R_i(a) e^{-(\lambda_i + \mu_i w_{n+1})a} da (\lambda_{i-1} + \mu_{i-1} w_{n+1}) w_{i-1}, \quad 1 \leq i \leq n-1,$$

$$w_n = \bar{\tau}_n \beta_{n-1} (\lambda_{n-1} + \mu_{n-1} w_{n+1}) w_{n-1},$$

$$w_{n+1} = \bar{\tau}_{n+1} g(w_n). \tag{5}$$

Для нахождения неотрицательных решений системы (5) выполним некоторые преобразования. Отметим, что  $w_0 = S^* > 0$ . Обозначим

$$F_i(w_{n+1}) = \beta_i (\lambda_i + \mu_i w_{n+1}) \int_0^{\tau_i} R_i(a) e^{-(\lambda_i + \mu_i w_{n+1})a} da =$$

$$= \beta_i \left( 1 - \int_0^{\tau_i} p_i(a) e^{-(\lambda_i + \mu_i w_{n+1})a} da \right), \quad 1 \leq i \leq n-1. \tag{6}$$

Выражая  $w_n$  через остальные переменные, приходим к уравнению

$$w_n = 2^{n-1} \bar{\tau}_n \beta_0 (\lambda_0 + \mu_0 w_{n+1}) S^* \prod_{i=1}^{n-1} F_i(w_{n+1}), \tag{7}$$

которое будем рассматривать совместно с уравнением для  $w_{n+1}$  из системы (5). Имеем, что  $F_i(w_{n+1})$  – непрерывная, монотонно возрастающая функция переменной  $w_{n+1} \geq 0$ ,  $1 \leq i \leq n-1$ . Кроме того, по условию  $g(u)$  – непрерывная и невозрастающая при  $u \geq 0$  функция. Подставляя (5) в (7), получаем уравнение вида  $w_n = F(w_n)$ , в котором неотрицательная, непрерывная функция  $F(w_n)$  определена для всех  $w_n \geq 0$ , является невозрастающей и  $F(0) > 0$ . Отсюда следует, что существует ровно одно решение системы (5) с положительными компонентами  $x_i^* > 0$ ,  $1 \leq i \leq n+1$ .

Примем далее, что возрастное распределение первоначально существующих клеток и молекул гормона – поэтина таково, что

$$\varphi_i(s) = 2\beta_{i-1} (\lambda_{i-1} + \mu_{i-1} x_{n+1}^*) x_{i-1}^* \exp(-(\lambda_i + \mu_i x_{n+1}^*)s),$$

$$0 \leq s \leq \tau_i, \quad 1 \leq i \leq n-1,$$

$$\varphi_n(s) = \beta_{n-1} (\lambda_{n-1} + \mu_{n-1} x_{n+1}^*) x_{n-1}^* \exp(-\lambda_n s), \quad 0 \leq s \leq \tau_n, \tag{8}$$

$$\varphi_{n+1}(s) = g(x_n^*) \exp(-\lambda_{n+1} s), \quad 0 \leq s \leq \tau_{n+1},$$

Нетрудно показать, что при таком выборе функций  $\varphi_i(s)$ ,  $1 \leq i \leq n+1$  и соответствующем задании начальных условий (3) уравнения модели (1), (4) имеют единственное положительное постоянное (стационарное) решение с компонентами

$$x_i(t) = x_i^*, \quad 1 \leq i \leq n+1, \quad z_j(t) = z_j^* = d_j (\lambda_j + \mu_j x_{n+1}^*) x_j^*, \quad 1 \leq j \leq n-1, \quad t \geq 0,$$

где  $d_j = \int_0^{\tau} \exp(-\delta_j s) ds$ ,  $1 \leq j \leq n-2$ ,  $d_{n-1} = \int_0^{\alpha} \exp(-\delta_{n-1} s) ds$ .

Построенная модель может быть использована для изучения динамики процесса кроветворения при различных заболеваниях, связанных с нарушениями этого процесса. Структура уравнений модели предполагает наличие нескольких типов клеток с учетом их распределения по фазам клеточного цикла. Рассматриваются созревающие и зрелые клетки крови, а также основной регулирующий фактор процесса кроветворения – гормон-поэтин. Предполагается возможность гибели клеток за счет различных факторов, что отражено в параметрах модели. Напомним, что для  $1 \leq j \leq n-2$  переменные  $z_j(t)$  описывают численности популяций клеток, находящихся в  $S + G_2 + M$  фазе клеточного цикла, и отражают пролиферирующий пул клеток костного мозга, который поддается числовой оценке с помощью специальных методов (см., например, [17, с.175]). Переменные  $z_{n-1}(t)$ ,  $x_n(t)$ ,  $x_{n+1}(t)$  также поддаются непосредственному измерению. Это означает, что предложенная модель может «настраиваться» под определенную задачу, связанную с исследованием некоторых закономерностей процесса кроветворения и обработкой экспериментальных (клинических) данных.

### 3. Моделирование заболеваний, связанных с эритроидной линией кроветворения

Наиболее мощным регулятором эритропоэза (процесса образования эритроцитов) является количество кислорода  $O_2^T$ , подводимого эритроцитами к различным тканям организма [3]. Регуляция эритропоэза осуществляется с помощью специального гормона – эритропоэтина. Эритропоэтин является физиологическим регулятором эритропоэза, обеспечивающим постоянство клеток эритроидного ряда как в нормальных условиях, так и при экстремальных ситуациях. Интенсивность выработки эритропоэтина повышается под действием любого фактора, снижающего количество  $O_2^T$ , доставляемого тканям организма. Наоборот, при повышении  $O_2^T$  эта интенсивность понижается. Эритропоэтин вырабатывается в основном при участии почек, хотя существуют и внепочечные источники эритропоэтина. Величина  $O_2^T$  определяется несколькими факторами, среди которых выделим следующие: работа легких по снабжению эритроцитов кислородом, общее содержание гемоглобина во всех эритроцитах и состояние самого гемоглобина. Примем в дальнейшем, что  $O_2^T = k x_n$ , где  $x_n$  – численность эритроцитов,  $k > 0$  – коэффициент пропорциональности, учитывающий работу легких и состояние гемоглобина.

Используем построенную модель для имитации некоторых заболеваний в системе эритропоэза, в частности, таких заболеваний, как анемии и эритроцитоз. Основная цель этого исследования состоит в изучении влияния гормона – эритропоэтина на дифференцировку СКК. Методика работы состоит в следующем. Выше показано, что каждому набору параметров модели  $\{N\}$  соответствует ровно одно положительное стационарное решение  $x^*$ ,  $z^*$ . Это реше-

ние можно рассматривать как некоторое равновесное состояние процесса кроветворения, при котором численности клеток всех типов поддерживаются на определенных уровнях, либо совершают колебания в окрестности этих уровней. Будем предполагать, что такие колебания, если они существуют, имеют достаточно малую амплитуду по сравнению с уровнями  $x^*$ ,  $z^*$ . Далее будем изменять некоторые из параметров, входящих в набор  $\{N\}$ , и изучать зависимость  $x^*$ ,  $z^*$  от этих параметров. Каждое изменение параметров из  $\{N\}$  приводит к новым уровням  $x^*(1)$ ,  $z^*(1)$ , которые интерпретируются как состояния эритропоэза при определенных заболеваниях. Здесь будем использовать уравнения для стационарных значений  $x_n$  и  $x_{n+1}$ . Из (5) и (7) имеем:

$$x_{n+1} = \bar{\tau}_{n+1} g(kx_n), \tag{9}$$

$$x_n = f(x_{n+1}, \gamma) = 2^{n-1} \bar{\tau}_n \beta_0 (\lambda_0 + \mu_0 x_{n+1}) S^* \prod_{i=1}^{n-1} F_i(x_{n+1}), \tag{10}$$

где функции  $F_i(x_{n+1})$  заданы формулами (6). Зависимость  $f(x_{n+1}, \gamma)$  подчеркивает, что правая часть в (10) содержит параметры  $\gamma \in \{N\}$ . В каждом конкретном случае будем явно выделять тот или иной параметр (группу параметров). Напомним, что ищутся положительные решения системы (9), (10). Исходя из системы (9), (10), сравниваются соотношения между  $x^*$ ,  $z^*$  и  $x^*(1)$ ,  $z^*(1)$ , которые сопоставляются с описанием поведения численностей эритроидных клеток при имитируемых заболеваниях [1, 2, 17, 35]. Такое сопоставление проводится в предположении, что эритропоэтин не участвует в процессе дифференцировки СКК ( $\mu_0 = 0$ ) либо принимает участие в этом процессе ( $\mu_0 > 0$ ). Отметим, что сопоставление проводится на качественном уровне, а получаемые выводы справедливы для любого указанного выше набора параметров модели  $\{N\}$ .

### 3.1. Имитация аутоиммунной гемолитической анемии

Такое заболевание связано с уменьшением количества эритроцитов вследствие их разрушения аутоантителами. Аутоантитела поражают эритроциты независимо от их возраста. Поэтому большинство из эритроцитов не доживает до предельного возраста. В ответ на повышенное разрушение эритроцитов резко усиливается эритропоэз. Костный мозг отвечает эритроидной гиперплазией, обусловленной увеличением пролиферативного пула эритроидных клеток.

Для учета повышенного разрушения эритроцитов изменим параметр  $\lambda_n$ , отвечающей за интенсивность этого процесса. Примем, что новое значение  $\lambda_n(1)$  таково, что  $\lambda_n(1) > \lambda_n$ . Рассмотрим, как изменятся соответствующие стационарные уровни численности клеток. Из неравенства  $\lambda_n(1) > \lambda_n$  вытекает неравенство  $\bar{\tau}_n(1) < \bar{\tau}_n$ . Тогда для всех  $x_{n+1} \geq 0$  верно  $f(x_{n+1}, \bar{\tau}_n(1)) > f(x_{n+1}, \bar{\tau}_n)$ . Отсюда следует, что соответствующий корень  $x_{n+1}(1) \geq x_{n+1}$ , т.е. стационарный уровень эритропоэтина при данном заболевании больше либо равен соответствующему уровню в здоровом организме. Характерное расположение корней  $x_{n+1}(1)$  и  $x_{n+1}$  приведено на рис.2. Обратимся далее к стационарным уровням клеток костного мозга. Напомним, что  $F_i(x_{n+1})$  являются монотонно

возрастающими функциями своего аргумента,  $1 \leq i \leq n - 1$ . Из системы (5) имеем, что

$$x_1 = 2\beta_0(\lambda_0 + \mu_0 x_{n+1}) S^* \int_0^{\tau_1} R_1(a) e^{-(\lambda_1 + \mu_1 x_{n+1})a} da, \quad (11)$$

$$z_1 = 2 d_1 \beta_0 (\lambda_0 + \mu_0 x_{n+1}) S^* F_1(x_{n+1}) / \beta_1. \quad (12)$$

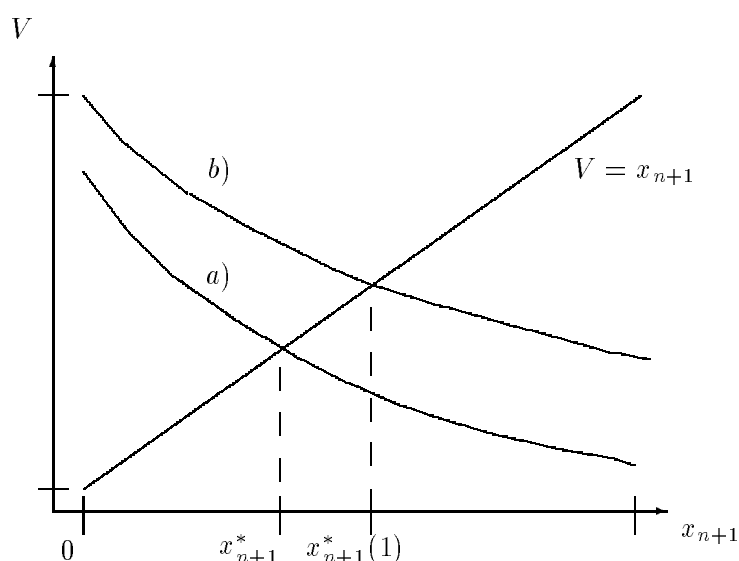


Рис.2. Расположение корней уравнения (9) при  $x_n = f(x_{n+1}, \gamma)$ ,  $\gamma$  задает опорный (а) и измененный (b) наборы параметров модели процесса кроветворения

Из формулы (11) следует, что величина  $x_1$  при  $\mu = 0$  убывает с ростом  $x_{n+1}$ , а при  $\mu > 0$  она может как убывать, так и возрастать (последнее зависит от соотношения параметров  $\lambda_0, \mu_0$  и  $\lambda_1, \mu_1$ ). Однако для величины  $z_1$  из (12) следует, что она возрастает с ростом  $x_{n+1}$ . Это вытекает из свойства функции  $F_1(x_{n+1})$ . Заметим, что рост  $z_1$  более выражен при  $\mu > 0$ , чем при  $\mu = 0$ . Далее,

$$x_2 = 2\beta_1(\lambda_1 + \mu_1 x_{n+1}) x_1 \int_0^{\tau_2} R_2(a) e^{-(\lambda_2 + \mu_2 x_{n+1})a} da, \quad (13)$$

$$z_2 = 2\beta_1 d_2 z_1 F_2(x_{n+1}) / (\beta_2 d_1). \quad (14)$$

Отсюда следует, что величина  $z_2$  возрастает с ростом  $x_{n+1}$ , тогда как  $x_2$  может убывать и возрастать. Повторяя выкладки, будем иметь, что

$$x_{n-1} = 2\beta_{n-2}(\lambda_{n-2} + \mu_{n-2} x_{n+1}) x_{n-2} \int_0^{\tau_{n-1}} R_{n-1}(a) e^{-(\lambda_{n-1} + \mu_{n-1} x_{n+1})a} da, \quad (15)$$

$$z_{n-1} = 2\beta_{n-2}d_{n-1}z_{n-2}F_{n-1}(x_{n+1})/(\beta_{n-1}d_{n-2}). \quad (16)$$

Используя формулы (11) – (16), получим, что величины  $z_j$  являются возрастающими функциями  $x_{n+1}$ , а величины  $x_j$  могут как убывать, так и возрасти при изменении  $x_{n+1}$ ,  $1 \leq j \leq n - 1$ .

Обратимся к уровню  $x_n$ . Используя тот факт, что функция  $g(ku)$  является невозрастающей и положительной при  $u \geq 0$ , получаем, что неравенство  $x_{n+1}(1) \geq x_{n+1}$  влечет за собой неравенство  $x_n(1) \leq x_n$ . Если принять, что  $g(ku)$  является монотонно убывающей функцией, то неравенства относительно получаемых стационарных уровней будут строгими, т.е.  $x_{n+1}^*(1) > x_{n+1}^*$ ,  $z^*(1) > z^*$ ,  $x_n^*(1) < x_n^*$ .

В итоге получаем, что при имитации данного заболевания стационарный уровень эритроцитов меньше либо равен соответствующему уровню в здоровом организме, а стационарный уровень пролиферирующих и созревающих клеток костного мозга больше или равен аналогичному уровню в здоровом организме. Этот результат качественно согласуется с известными клиническими данными по состоянию эритропоэза для рассматриваемой патологии.

### 3.2. Имитация гемолитической анемии

В основе этого заболевания лежит преждевременное разрушение эритроцитов в силу некоторых причин, вызванных аномалией гемоглобина и сокращением продолжительности времени жизни эритроцитов. При этой патологии количество клеток костного мозга и эритроцитов стабилизируется на новом уровне, отличающемся от нормального (при отсутствии причин, вызывающих эту патологию). Численность эритроцитов падает ниже нормы, а количество пролиферирующих эритроидных клеток костного мозга, наоборот, возрастает.

Для имитации этого заболевания изменим функцию выживаемости  $R_n(a)$  так, что среднее время жизни эритроцитов  $\bar{\tau}_n(1) = \int_0^{\tau_n} R_n^{(1)}(a) \exp(-\lambda_n a) da$  будет таким, что  $\bar{\tau}_n(1) < \bar{\tau}_n$ . Примем также, что  $k(1) < k$ . Это характеризует снижение содержания гемоглобина в одном эритроците за счет аномалии гемоглобина. Рассмотрим, как изменятся стационарные уровни численностей клеточных популяций. Из неравенств  $\bar{\tau}_n(1) < \bar{\tau}_n$  и  $k(1) < k$  следует, что для всех  $x_{n+1} \geq 0$  верно  $f(x_{n+1}, \bar{\tau}_n(1), k(1)) > f(x_{n+1}, \bar{\tau}_n, k)$ . Отсюда получаем, что соответствующий корень системы (9), (10) таков, что  $x_{n+1}(1) \geq x_{n+1}$  (см. рис.2). Следовательно, стационарный уровень эритропоэтина при данном заболевании больше либо равен соответствующему уровню в здоровом организме. Используя формулы (11) – (16), получаем, что все выводы относительно уровней клеток  $x_j$ ,  $z_j$ ,  $1 \leq j \leq n - 1$ , сделанные в пункте 3.1, справедливы и для рассматриваемого случая. Обратимся к уровню  $x_n$ . По аналогии с пунктом 3.1 имеем, что неравенство  $x_{n+1}(1) \geq x_{n+1}$  влечет за собой неравенство  $k(1) x_n(1) \leq k x_n$ . Отсюда следует, что для некоторых наборов параметров модели возможно неравенство  $x_n(1) \leq x_n$ , которое фактически и наблюдается при рассматриваемом заболевании. Вместе с тем возможна также и ситуация, когда уровень  $x_n(1)$  будет превышать  $x_n$ . Это видно, в частности, из рис.2 и 3. Там показано, что

можно задать такие параметры  $\bar{\tau}_n(1)$  и  $k(1)$ , что получаемый уровень  $x_{n+1}^*(1)$  будет приводить к неравенству  $x_n^*(1) \leq x_n^*$  или противоположному неравенству. Неравенство  $x_n^*(1) \leq x_n^*$  будет выполнено для достаточно малых  $\bar{\tau}_n(1)$ , чем, собственно, и характеризуется гемолитическая анемия.

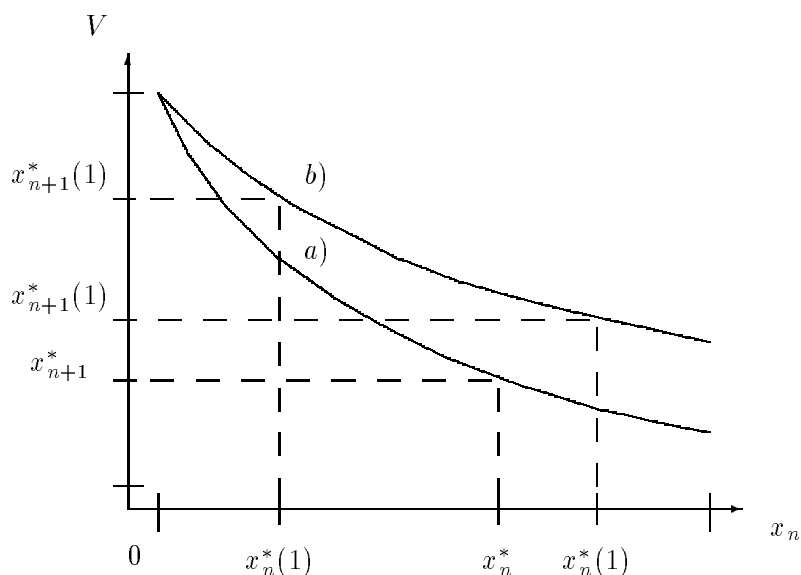


Рис.3. Расположение корней уравнения (9):

a) – опорный набор параметров, b) –  $k(1) > k$

В результате при имитации рассматриваемого заболевания стационарный уровень пролиферирующих и созревающих клеток костного мозга больше или равен аналогичному уровню в здоровом организме. Стационарный уровень эритроцитов может быть меньше либо равен соответствующему уровню в здоровом организме (в некоторых случаях может превышать его). Этот результат качественно согласуется с известными клиническими данными по состоянию эритропоэза для рассматриваемой патологии. Вместе с тем возможны определенные сочетания параметров, характеризующих изучаемую патологию, когда гемолитическая анемия фактически протекает как эритроцитоз (повышенный уровень клеток костного мозга и зрелых клеток крови).

### 3.3. Имитация железодефицитной анемии

Железодефицитная анемия обусловлена нарушением процесса образования эритроцитов вследствие уменьшения по сравнению с нормой содержания железа в организме. Это состояние характеризуется снижением количества вырабатываемых костным мозгом эритроцитов и уменьшением содержания гемоглобина в каждом из них. Количество эритроцитов уменьшается или иногда остается в норме (т.е. на том уровне, когда нет дефицита железа), а количество пролиферирующих эритроидных клеток костного мозга возрастает.

Для имитации этого заболевания примем, что  $k(1) < k$ . Это характеризует

снижение содержания гемоглобина в одном эритроците за счет аномалии гемоглобина. Будем считать также, что  $\beta_{n-1}(1) < \beta_{n-1}$ . Данное неравенство учитывает уменьшение выработки эритроцитов из созревающих клеток костного мозга. По аналогии с пунктом 3.2 легко показать, что стационарные уровни пролиферирующих и созревающих клеток костного мозга больше или равны соответствующим уровням в здоровом организме. Стационарный уровень эритроцитов может быть меньше либо равен соответствующему уровню в здоровом организме, что обеспечивается достаточно малым значением параметра  $\beta_{n-1}(1)$ . Этот результат качественно согласуется с известными клиническими данными по состоянию эритропоэза при железодефицитной анемии. Вместе с тем при определенных сочетаниях параметров, характеризующих изучаемую патологию, возможны случаи, когда железодефицитная анемия будет протекать как эритроцитоз. Если учитывать также влияние дефицита железа на снижение параметров  $\beta_j$ ,  $1 \leq j \leq n - 2$ , то уровни некоторых из пролиферирующих клеток костного мозга могут быть даже понижены по сравнению с их нормальными значениями.

### 3.4. Имитация гипоксического эритроцитоза

Данное заболевание проявляется, например, при общей или локальной гипоксии почек, когда в ответ на уменьшение подводимого кислорода начинается усиленная выработка эритропоэтина. Для имитации этой патологии уменьшим параметр  $k$ , который в данном случае учитывает не аномалию гемоглобина, а недостаточное снабжение эритроцитов кислородом. Итак, примем, что  $k_1 < k$ , а остальные параметры неизменны. Используя предыдущие результаты, получаем, что стационарные уровни пролиферирующих и созревающих клеток костного мозга больше или равны соответствующим уровням в здоровом организме. Рассмотрим стационарный уровень эритроцитов. Поскольку  $x_{n+1}(1) \geq x_{n+1}$ , то из соотношения (10), параметры которого не изменились, сразу же получаем, что  $x_n(1) \geq x_n$ . Следовательно, уровень эритроцитов также больше или равен соответствующему уровню в здоровом организме. Полученный результат качественно согласуется с клиническими данными по динамике эритропоэза при гипоксическом эритроцитозе.

Таким образом, построенная модель воспроизводит основные закономерности, наблюдаемые при патологических состояниях эритроидной линии кроветворения. При этом указанные закономерности воспроизводятся в обоих допустимых случаях: 1) эритропоэтин не влияет на дифференцировку СКК; 2) эритропоэтин влияет на пролиферацию и, как следствие, на дифференцировку СКК. Этот вывод свидетельствует о том, что в определенных условиях можно предполагать участие эритропоэтина в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки СКК.



#### 4. Моделирование процессов пролиферации и дифференцировки стволовых кроветворных клеток

При построении модели процесса кроветворения предполагалось, что численность популяции стволовых кроветворных клеток (СКК) является постоянной и равной  $S^* > 0$ . В настоящем разделе рассматриваются соотношения, описывающие динамику численности СКК как в детерминированной, так и вероятностной постановке. Из представленного выше обзора следует, что СКК находятся в фазах  $G_0$ ,  $G_1$  и  $S + G_2 + M$  клеточного цикла. Следуя [13, с.105], для построения модели примем, что все клетки находятся в состоянии пролиферации, быть может, с достаточно большой продолжительностью фазы  $G_1$ . Фактически будем предполагать, что фаза  $G_1$  содержит несколько подфаз, в течение которых осуществляются процессы, приводящие к переходу клетки в следующие фазы клеточного цикла. Примем, что каждая СКК осуществляет продвижение по клеточному циклу, проходя следующие этапы:  $G_{01} \rightarrow G_{02} \rightarrow \dots \rightarrow G_{0m} \rightarrow S + G_2 + M$ . При завершении последнего этапа клетка делится, образуя две СКК (самоподдержание), либо две коммитированные клетки (дифференцировка).

Для описания динамики численности СКК, находящихся в различных фазах клеточного цикла, можно использовать стандартный подход, предложенный в работах [36] – [39] и др. Предположим, как и ранее, что продолжительность фазы  $S + G_2 + M$  постоянна и равна  $r > 0$ . Продолжительности отдельных этапов фазы  $G_1$  будем задавать некоторыми распределениями, вид которых определим ниже. Примем, что процесс дифференцировки СКК может начаться в течение некоторой подфазы  $G_{0k}$ . Будем считать, что в течение этой подфазы могут осуществиться события, вызывающие процесс дифференцировки СКК. Если указанные события не происходят за время этой подфазы, то процесс дифференцировки клетки не начинается и по завершению клеточного цикла такая клетка делится на две СКК.

Обратимся к построению уравнений детерминированной модели. Интенсивность процессов, вызывающих дифференцировку СКК, обозначим через  $\mu > 0$ . Продолжительность времени пребывания СКК в подфазе  $G_{0k}$  будем описывать с помощью функции выживаемости  $R(a) = \int_a^\tau p(s) ds$ ,  $0 \leq a \leq \tau$ , где  $\tau > 0$  – максимальная продолжительность этой подфазы, а функция  $p(s)$  задает интенсивность перехода клеток из  $G_{0k}$  в  $G_{0k+1}$ . Принимаем, что  $p(s)$  является неотрицательной (тождественно не равной нулю) и непрерывной на  $[0, \tau]$ ,  $R(0) = 1$ ,  $R(a) = 0$  при  $a \geq \tau$ . Интенсивности переходов СКК из подфазы  $G_{0i}$  в подфазу  $G_{0i+1}$  обозначим через  $\lambda_i > 0$ ,  $1 \leq i \leq m$ ,  $i \neq k$  (полагаем, что  $G_{0m+1} = S + G_2 + M$ ). Гибелью клеток в различных подфазах клеточного цикла пренебрегаем.

Обозначим через  $x_1(t), \dots, x_m(t), x_{m+1}(t)$  численности СКК, находящихся, соответственно, в подфазах  $G_{01}, \dots, G_{0m}, G_{0m+1}$  клеточного цикла. Используя ре-

зультаты работы [33], получаем систему интегродифференциальных уравнений для численностей указанных клеток:

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1(t) &= 2 \lambda_m x_m(t-r) - \lambda_1 x_1(t), \\
 \dot{x}_2(t) &= \lambda_1 x_1(t) - \lambda_2 x_2(t), \\
 \dot{x}_i(t) &= \lambda_{i-1} x_{i-1}(t) - \lambda_i x_i(t), \quad 3 \leq i \leq k-1, \\
 \dot{x}_k(t) &= \lambda_{k-1} x_{k-1}(t) - \mu x_k(t) - \int_0^\tau e^{-\mu s} \lambda_{k-1} x_{k-1}(t-s) p(s) ds, \\
 \dot{x}_{k+1}(t) &= \int_0^\tau e^{-\mu s} \lambda_{k-1} x_{k-1}(t-s) p(s) ds - \lambda_{k+1} x_{k+1}(t), \quad t \geq 0, \\
 \dot{x}_j(t) &= \lambda_{j-1} x_{j-1}(t) - \lambda_j x_j(t), \quad k+2 \leq j \leq m, \\
 \dot{x}_{m+1}(t) &= \lambda_m x_m(t) - \lambda_m x_m(t-r).
 \end{aligned} \tag{17}$$

Систему (17) дополним начальным условием

$$\begin{aligned}
 x_i(0) &= x_i^0, \quad i = 1, 2, \dots, k-2, k, \dots, m-1, m+1, \\
 x_{k-1}(t) &= \psi_{k-1}(t), \quad -\tau \leq t \leq 0, \quad x_m(t) = \psi_m(t), \quad -r \leq t \leq 0,
 \end{aligned} \tag{18}$$

где функции  $\psi_{k-1}(t)$ ,  $\psi_m(t)$  определяют начальную численность клеток в соответствующих подфазах. Эти функции предполагаются неотрицательными и непрерывными в своих областях определения. Производные от функций  $x_i = x_i(t)$  понимаются как правосторонние производные,  $1 \leq i \leq m+1$ .

Система уравнений (17) относится к линейным системам интегродифференциальных уравнений запаздывающего типа. Структура правых частей уравнений позволяет применить результаты работы [40] к исследованию асимптотического поведения решений. Из [40] получаем, что для асимптотической устойчивости нулевого решения системы (17) необходимо и достаточно выполнения неравенства

$$P_d > \frac{1}{2}. \tag{19}$$

где параметр  $P_d$  задается соотношениями

$$P_d = \mu \bar{\tau} = \mu \int_0^\tau R(s) e^{-\mu s} ds = 1 - \int_0^\tau p(s) e^{-\mu s} ds. \tag{20}$$

Из линейности и автономности системы (17) следует, что при выполнении неравенства (19) решение этой системы  $x(t) = col(x_1(t), \dots, x_m(t), x_{m+1}(t))$  таково, что  $x(t) \rightarrow 0$  при  $t \rightarrow +\infty$ , а при выполнении неравенства  $P_s = 1 - P_d > 0.5$  переменная  $x(t)$  неограниченно возрастает с ростом  $t$  [41, с.196, 197]. Можно также показать, что в случае  $P_d = 0.5$  решения системы (17) являются ограниченными.

Перейдем теперь к описанию вероятностной модели, используя предположения и обозначения детерминированного подхода. Примем, что продолжительности подфаз  $G_{0i}$  имеют экспоненциальные распределения с параметрами  $\lambda_i > 0$ , где  $1/\lambda_i$  – средняя продолжительность  $G_{0i}$ ,  $1 \leq i \leq m$ ,  $i \neq k$ . Продолжительность фазы  $S + G_2 + M$  по-прежнему постоянна и равна  $r > 0$ . Наконец, продолжительность подфазы  $G_{0k}$  имеет функцию распределения  $F(a) = 1 - R(a)$  с плотностью  $p(a)$ ,  $a \in [0, \tau]$ . Обозначим через  $\xi$  время пребывания СКК в подфазе  $G_{0k}$ , а через  $\eta$  – продолжительность времени до начала процесса дифференцировки СКК, находящейся в  $G_{0k}$ . Величина  $\xi$  имеет функцию распределения  $F(a)$ , а величина  $\eta$  – экспоненциальную функцию распределения с параметром  $\mu > 0$ , где  $1/\mu$  означает среднее время до начала процесса дифференцировки. Принимаем, что СКК начинает процесс дифференцировки, если происходит событие  $\{\xi > \eta\}$ . Вероятность этого события равна

$$P\{\xi > \eta\} = \int \int_{t>s} p(t)\mu e^{-\mu s} dt ds = 1 - \int_0^\tau p(t) e^{-\mu t} dt = P_d. \quad (21)$$

Следовательно, параметр  $0 < P_d < 1$  означает вероятность дифференцировки СКК, тогда как параметр  $P_S = 1 - P_d$  означает вероятность самоподдержания СКК. Используя известные результаты теории ветвящихся случайных процессов [42, с.236], имеем, что при  $P_d \geq 0.5$  популяция СКК вырождается с вероятностью единица. При  $P_d < 0.5$ , т.е. при  $P_S > 0.5$  численность популяции будет возрастать (при условии, что она не вырождается). В последнем случае среднее число клеток асимптотически ( $t \rightarrow +\infty$ ) будет описываться растущей экспонентой.

Для дальнейшего исследования поведения решений моделей отметим, что параметр  $P_d$  является возрастающей функцией параметра  $\mu$  (при фиксированной  $p(s)$ ,  $s \in [0, \tau]$ ). Кроме того, если  $\mu$  фиксированно, то более высокая (низкая) интенсивность  $p(s)$ ,  $s \in [0, \tau]$  прохождения клеткой подфазы  $G_{0k}$  приводит к уменьшению (увеличению) параметра  $P_d$ . Отсюда, в частности, следует, что возрастание интенсивности процесса дифференцировки СКК ( $\mu$ ) под влиянием различных факторов приводит к увеличению параметра  $P_d$ . Это, в свою очередь, может приводить к созданию условий, при которых популяция СКК будет вырождаться. С другой стороны, достаточно высокий темп пролиферации СКК, при котором интенсивность прохождения клетками подфазы  $G_{0k}$  также высока, дает малые значения параметра  $P_d$ . В этом случае значения параметра  $P_S$  близки к единице, что будет приводить к накоплению СКК и снижению выработки коммитированных клеток – потомков, начавших дифференцировку СКК.

В работах [13, гл.5], [43] отмечается, что для обеспечения стабильного кроветворения (поддержания численности СКК на некотором отличном от нуля уровне) необходима регуляция параметра  $P_d$ . Эта регуляция должна быть такой, чтобы  $P_d$  принимал значения, близкие к 0.5. Известно, что СКК активно «откликаются» на различные факторы – индукторы пролиферации этих клеток. Более того, некоторые факторы влияют не только на пролиферацию, но

и на дифференцировку СКК, включая выбор направления дифференцировки клеток. Поэтому, следуя [44], можно предполагать, что в определенных случаях механизмы регуляции процесса кроветворения на уровне СКК проявляются в согласованном изменении скоростей (интенсивностей) процессов пролиферации и дифференцировки СКК под влиянием различных факторов. Один из вариантов такой регуляции может состоять в том, что интенсивности процессов дифференцировки и пролиферации СКК находятся в монотонной зависимости друг от друга. На характер прямой линейной зависимости процессов пролиферации и дифференцировки СКК указывает работа [45].

Перейдем к изучению зависимости между интенсивностями процессов пролиферации и дифференцировки СКК, используя нелинейный вариант модели (17) и выражения (21) для параметра  $P_d$ . Предположим, что параметр  $\mu$  и функция  $p(a)$ ,  $a \in [0, \tau]$  зависят от некоторых факторов, влияющих на процессы пролиферации и дифференцировки СКК. Например, можно предполагать зависимость  $p(a)$  от общей численности СКК, т.е.  $p = p(a, x_S(t))$ , где  $x_S(t) = \sum_{i=1}^{m+1} x_i(t)$  (различные варианты обратной связи интенсивности пролиферации СКК и численности этих клеток рассмотрены в работах [19] – [24]. Обращаясь к уравнениям модели (17), будем искать стационарные решения  $x(t) = x^* > 0$ ,  $t \geq 0$ , которые могут интерпретироваться как состояния стабильного кроветворения. Из (17) получаем, что для существования  $x^* > 0$  необходимо и достаточно существование корней уравнения

$$\int_0^{\tau} p(a, x_S^*, \cdot) e^{-\mu(\cdot)a} da = \frac{1}{2}. \quad (22)$$

Здесь в формулах для  $p(a, x_S^*, \cdot)$ ,  $\mu(\cdot)$  выражения с «точкой» означают зависимости указанных величин от некоторых факторов. Из (21) непосредственно следует, что соотношению (22) отвечает параметр  $P_d(\cdot) = 0.5$ .

Предположим, что уравнение (22) имеет положительное решение  $x_S^*$ , определяющее численность СКК по всем фазам клеточного цикла при стабильном кроветворении. Поскольку  $p(a, x_S^*, \cdot)$  и  $\mu(\cdot)$  зависят от ряда факторов, которые могут изменяться, то для обеспечения условий, близких к стабильному кроветворению, будем требовать, чтобы выражение  $\int_0^{\tau} p(a, x_S^*, \cdot) \exp(-\mu(\cdot)a) da$  незначительно отклонялось от значения 0.5. Для этого, в частности, можно потребовать, чтобы возрастание  $\mu(\cdot)$  компенсировалось увеличением  $p(a, x_S^*, \cdot)$  и, наоборот, уменьшение  $p(a, x_S^*, \cdot)$  должно сопровождаться снижением  $\mu(\cdot)$ . Последнее означает, что для обеспечения условий, близких к стабильному кроветворению, достаточно потребовать, чтобы интенсивности (скорости) процессов пролиферации и дифференцировки СКК находились в монотонно возрастающей зависимости между собой.

Отсюда можно сделать предположение, состоящее в том, что регуляция процессов дифференцировки и самоподдержания СКК осуществляется следующим образом:

- 1) запрос на дифференцировку СКК приводит к усиленной пролиферации этих клеток (сокращение продолжительности фазы  $G_1$ ), причем интенсивность процесса пролиферации должна быть согласована с интенсивностью запроса на дифференцировку;
- 2) усиление процесса пролиферации СКК приводит к увеличению их численности, а также к увеличению численности клеток, направляющихся на дифференцировку в том направлении, интенсивность запроса которого согласована с интенсивностью процесса пролиферации СКК.

Количественное описание предполагаемой монотонной зависимости между процессами пролиферации и дифференцировки СКК представляет собой довольно трудоемкую задачу и требует организации и проведения специальных экспериментов.

Соотношения (17), (18) очевидным образом дополняются уравнениями и начальными условиями для численностей СКК, начавших процесс дифференцировки. Полученные уравнения будут описывать динамику численности всей популяции СКК, и совместно с системой (1), (2), (3) их можно рассматривать как полную модель процесса кроветворения.

## 5. Заключение

Построенная модель процесса кроветворения является обобщением ранее предложенной модели [31, с.134], [32]. Структура уравнений модели предполагает наличие нескольких типов клеток с учетом их распределения по фазам клеточного цикла. Рассматриваются клетки костного мозга, созревающие и зрелые клетки крови, а также основной регулирующий фактор процесса кроветворения – гормон-поэтин. Указанная структура позволяет «настраивать» модель под определенную задачу, связанную с исследованием закономерностей процесса кроветворения и обработкой экспериментальных (клинических) данных.

Результаты исследования решений построенной модели позволяют высказать гипотезу о наличии монотонной зависимости между интенсивностями процессов пролиферации и дифференцировки стволовых кроветворных клеток. Такая гипотеза (в дополнение к теории «ниши» – R. Schofield, 1978 г., В.И. Lord, 1990 г. и гипотезе «клональной сакцессии» – И.Л. Чертков и др., 1990 г.) указывает на возможный механизм регуляции процесса кроветворения, при котором одновременно обеспечивается самоподдержание СКК и выполнение запросов на их дифференцировку под влиянием различных факторов – индукторов дифференцировки СКК.

Сущность этого механизма проявляется в том, что индукторы дифференцировки должны задавать вполне конкретную скорость процесса пролиферации СКК и согласованную с ней скорость процессов, определяющих дифференцировку СКК в требуемом направлении. Факторы, влияющие на пролиферацию СКК (индукторы пролиферации), могут задавать определенную скорость процесса пролиферации, при которой возможна дифференцировка СКК в одном из направлений. Начало дифференцировки и выбор ее направления будет зависеть от согласованности скорости соответствующих процессов и скорости пролифе-

рации СКК. Многие факторы, воздействующие на СКК, можно рассматривать одновременно в качестве индукторов как пролиферации, так и дифференцировки этих клеток.

На основе модели исследовано влияние гормона-эритропоэтина на процессы пролиферации и дифференцировки СКК. Показано, что результаты моделирования некоторых патологий процесса кроветворения (анемии, эритроцитоз) удовлетворительно согласуются с клиническими данными как при учете влияния гормона-эритропоэтина на процессы пролиферации и дифференцировки СКК, так и без учета его влияния на указанные процессы. По-видимому, влияние гормона-эритропоэтина на процессы пролиферации и дифференцировки СКК проявляется в условиях интенсивной пролиферации СКК (В.А. Козлов, И.Г. Цырлова, В.В. Чеглякова, 1989, 1991, 1996 г. г.).

Результаты моделирования говорят о возможности регуляции выработки клеток крови вследствие целенаправленных воздействий на продолжительность клеточного цикла стволовых кроветворных клеток, что может иметь большое значение для клинической практики.

В завершение отметим, что ранее построенная модель процесса кроветворения [31, с.134], [32] нашла свое применение в работах [28, 29, 30], посвященных анализу экспериментальных данных по динамике кроветворения при воздействии на организм ионами кобальта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Кинетические аспекты гемопоэза* / Под ред. Г.И. Козинца, Е.Д. Гольдберга. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1982.
2. Мосягина Е.Н. *Анемии детского возраста*. – М.: Медицина, 1969.
3. Мосягина Е.Н. и др. *Эритропоэз* // Нормальное кроветворение и его регуляция / Под ред. Н.А. Федорова. – М.: Медицина, 1976. С.344-348.
4. Чертков И.Л., Фриденштейн А.Я. *Клеточные основы кроветворения*. – М.: Медицина, 1977.
5. Натан Д.Г., Зифф К.А. *Регуляция кроветворения* // Гематология и трансфузиология. 1994. Т.39. N 2. С.3-10.
6. Чертков И.Л., Воробьев А.И. *Современная схема кроветворения* // Пробл. гемат. и пер. крови. 1973. Т.18. N 10. С.3-13.
7. Чертков И.Л., Дерюгина Е.И., Дризе Н.И. *Примитивная стволовая кроветворная клетка* // Вестн. АМН СССР. 1990. N 9. С.35-37.
8. Lajtha L.G. *Stem cell concepts* // Differentiation. 1979. V.14. P.23-34.
9. Lord B.I. *The relationship of Go to the cell cycle of haemopoietic spleen colony-forming cells* // Cell. Tissue. Kinet. 1981. V.14. P.425-431.
10. Blackett N.M. *Cell cycle characteristics of hemopoietic stem cells* // Stem cells of renewing cell populations. 1976. P.157-163.

11. Visser J., Van den Ehgh G., Williams N. et.al. *Physical separation of the cycling and noncycling compartment of murine hemopoietic stem cells* // Stem cells of renewing cell population. 1976. P.130-143.
12. Shackney S.E. *The orderliness of cell proliferation and cell differentiation in relation to kinetic heterogeneity in mouse bone marrow* // Differentiation of normal and neoplastic hematopoietic cells. – Cold. Spring. Harbor. 1978. P.789-804.
13. Чертков И.Л., Гуревич О.А. *Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение*. – М.: Медицина, 1984.
14. Trentin I.I. *Hemopoietic inductive microenvironment* // Stem cells of renewing cell populations. 1976. P.155-164.
15. Goldwasser E. *Erythropoietin and differentiation of red blood cells* // Fed. Proc. 1975. V.34. P.2285-2291.
16. Van Zant G., Goldwasser E. *Competition between erythropoietin and colony stimulating factor for target cells in mouse marrow* // Blood. 1979. V.53. P.946-953.
17. Рябов С.И., Шостка Г.Д. *Молекулярно-генетические аспекты эритропоэза*. – Л.: Медицина, 1973.
18. Ляпунов А.А., Павлов А.Д. *К вопросу о построении математических моделей эритропоэза* // Математические проблемы математической биологии / Под ред. А.А. Ляпунова. – Новосибирск: Институт гидродинамики СОАН СССР, 1973. С.31-42.
19. Wichmann H.E., Spechtmeyer H., Gerecke D., Gross R. *A mathematical Model of Erythropoiesis in Man* // Mathematical Models in Medicine / Ed. J. Berger et.al. – New York: Springer, 1976. P.159-179.
20. Wichmann H.E. *Computer modeling of erythropoiesis* // Current Concepts in Erythropoiesis / Ed. C.D.R. Dun. – New York: Wiley and Sons, 1983. P.100-141.
21. Моничев А.Я. *Динамика кроветворения*. – М.: Медицина, 1984.
22. Дьери И., Эллер Й., Зеллеи М., Крижа Ф. *Свойства математической модели тромбопоэза, основанной на подходе фон Ферстера* // Математические модели в иммунологии и медицине / Под ред. Г.И. Марчука, Л.Н. Белых. – М.: Мир, 1986. С.212-222.
23. Arino O., Kimmel M. *Stability analysis of models of cell production systems* // Mathematical Modelling. 1986. V.7. P.1269-1300.
24. Grabosh A., Heijmans H.J.A.M. *Production, Development and Maturation of Red Blood Cells. A mathematical model* // Lecture Notes in Pure and Applied Mathematics (mathematical population dynamics). – New York: Marcel Dekker, 1991. P.189-210.
25. Belair J. *Lifespans in Population Models: Using Time Delay* // Lecture Notes in Biomathematics. – New York: Springer, 1991. P.16-27.

26. Belair J. *Population Models with State – dependent Delays* // Lecture Notes in Pure and Applied Mathematics (mathematical population dynamics). – New York: Marcel Dekker, 1991. P.165-176.
27. Старинова Т.Т. *Математическая модель регенераторных процессов после дозированной кровопотери* // Третий сибирский конгресс по прикладной и индустриальной математике: Тез. докл. Ч.4. – Новосибирск: Институт математики СО РАН, 1998. С.139.
28. Dorrer G.A., Oushanov S.V., Morgulis I.I., Nefedov V.P. *Modelling the homeostasis regeneration in the animal organism after cobalt administration* // AMSE Transactions. Scientific Siberian. Series A. V.13 / Homeostasis: New Facts and Hypotheses. 1996. Part II. P.97-108.
29. Демиденко Е.В., Жуль Е.Г., Моргулис И.И., Ушанов С.В., Нефедов В.П. *Моделирование физиологической реакции организма животного на введение ионов кобальта* // Гомеостаз и окружающая среда / Под ред. В.П. Нефедова. – Красноярск, 1997. Т.2. С.229-235.
30. Моргулис И.И., Ушанов С.В., Нефедов В.П. и др. *Математическое моделирование физиологической реакции организма животного на введение ионов кобальта* // Третий сибирский конгресс по прикладной и индустриальной математике: Тез. докл. Ч.4. – Новосибирск: Институт математики СО РАН, 1998. С.137.
31. Марчук Г.И. *Математические модели в иммунологии: 1-е изд.* – М.: Наука, 1980.
32. Марчук Г.И., Перцев Н.В. *Математическая модель процесса кроветворения* / Препринт ВЦ СОАН СССР N 225. – Новосибирск, 1980. 43 с.
33. Перцев Н.В. *Об одном классе интегродифференциальных уравнений в моделях динамики популяций* // Математические структуры и моделирование / Под ред. А.К. Гуца. – Омск: ОмГУ, 1998. Вып. 1. С.72-85.
34. Перцев Н.В. *Исследование решений одной системы интегродифференциальных уравнений, возникающей в моделях динамики популяций* // Вестник Омского университета. 1996. N 1. С.24-26.
35. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. *Клиническая гематология.* – Л.: Медицина, 1970.
36. Заславский Б.Г. *Стохастическая модель роста клеточной популяции* // Проблемы кибернетики. – М.: Наука, 1975. Вып. 25. С.139-151.
37. Hannsgen K.B., Tyson J.J., Watson L.T. *Steady – state size distribution in a probabilistic models of the cell division cycle* // SIAM J. Appl. Math. 1985. V.45. N 4. P.523-540.
38. Rotenberg M. *Theory of Distributed Quiescent State in the Cell Cycle* // J. Theor. Biol. 1982. V.96. P.495-509.
39. Takahashi M. *Theoretical basis for cell cycle analysis* // J. Theor. Biol. 1968. V.18. P.195-209.