

- розробка на основі математичного моделювання нових індексів і об'єктивних ознак патологічних станів;

- вихід медичної науки на новий рівень обґрунтованості.

Наприклад, на основі математичної моделі діафізу п'ясткової кістки вдалося створити новий індекс визначення остеопорозу – „індекс Головенка” (патент № 60345 від 15.10.2003 р.) і новий „Спосіб визначення мінеральної насиченості тканин кістки” (патент № 52812 від 15.01.2003 р.) та запропонувати спеціальні програмні засоби для автоматизованого аналізу рентгенівського зображення кистей та обчислення метакарпальних індексів остеопорозу (серія програмних засобів “X-Rays V.1-V.5”).

На базі створеної графоаналітичної моделі середньогрудних хребців у дітей, проведено теоретичне вивчення розподілу навантаження в різних елементах хреботно-рухового сегменту в різні фази згинання тулуба, що дозволило обґрунтувати появу рентгенологічних ознак компресійних переломів тіл грудних хребців у дитячому віці залежно від віку.

Необхідно відмітити, що найбільш часто математичне моделювання застосовують ортопеди-травматологи та променеві діагности для діагностики і лікування захворювань і ушкоджень опорно-рухової системи. В лабораторії біомеханіки ІІХС АМНУ ім. проф. Ситенка М.І. (перша на Україні) на основі моделей кульшового суглобу при різних патології розроблені нові способи їх лікування, підтверджені багатьма патентами.

Застосування математичного моделювання дозволяє не тільки розробляти нові діагностичні показники і нові методи найбільш раціонального лікування, але й прогнозувати наслідки лікування хворих, наприклад, при плануванні оперативного втручання.

**Висновки.** Таким чином, застосування математичного моделювання в медицині дозволяє отримати нові теоретичні і практичні знання, що сприяє розвитку діагностичного і лікувального процесу.

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ГИБЕЛИ ОБЛУЧЕННЫХ КЛЕТОК ЭУКАРИОТ

Книгавко В.Г., Пономаренко Н.С., Книгавко Ю.В.

Харьковский национальный медицинский университет,

Харьковский национальный университет радиотехники

61022, Харьков, пр. Ленина, 4, Харьковский национальный медицинский университет, кафедра медицинской и биологической физики и медицинской информатики,

тел. (057) 707-73-35, E-mail: [vkni@mail.ru](mailto:vkni@mail.ru)

This work is devoted to mathematical simulation of processes which determine reproductive death of irradiated cells. The created model takes into consideration the phenomenon of saturation of repair system of DNA radiation damages and the structural-functional features of eukaryotic chromatin structure.

**Вступление.** Причины репродуктивной гибели облученных клеток до сих пор не вполне ясны. С одной стороны, факт существования потенциально летальных повреждений доказывает определяющую роль репарации радиационных повреждений (РП) ДНК в формировании кривой выживаемости клетки, подвергнутой рентгеновскому или гамма-облучению, а также то, что гибель клеток, по крайней мере, в значительной степени определяется реparableными повреждениями. Кроме того, на сегодня не известны такие виды РП, которые клетка, в принципе, не способна репарировать. С другой стороны, часть облученных клеток гибнет. Почему клетки гибнут, если они, в принципе, способны репарировать РП любого вида? Часто для объяснения указанного противоречия используется предположение о существовании явления насыщения систем репарации. Но в чем состоит это явление? Высказывалось мнение о том, что, если повреждений много, то клетка может просто не успеть репарировать все РП до

вступления в тот этап клеточного цикла, на котором наличие нерепарированных РП ведет к необратимой дезорганизации генома с последующей гибелью клетки.

На наш взгляд, модель, исходящая из вышеуказанного понимания сущности явления насыщения систем репарации клеточной ДНК, в случае эукариотических клеток должна учитывать то, что у эукариот хроматин дискретен ( состоит из отдельных единиц – хромосом) и каждый из комплексов ферментов репарации (КФР) двунитевых разрывов (ДР) ДНК, по-видимому, имеет жестко определенную привязку к какому-то участку хромосомы (или, может быть, к хромосоме в целом). Точнее, к какой-то структурно-функциональной единице (СФЕ) хромосомы (возможно, такой единицей является петлевой домен, возможно, - MASSU (membrane associated superstructure unit), возможно, - что-то иное).

В пользу этого, на наш взгляд, говорят следующие факты: 1) отдельные репликоны могут репарироваться независимо друг от друга; 2) комплекс ферментов рекомбинационной репарации ДР ДНК подобен комплексу ферментов репликации ДНК; 3) КФР связаны с нитями ядерного матрикса, соединяющимися с MARs (matrix associated region) на краях петлевых доменов; 4) в пределах одной MASSU в определенный момент времени может происходить только один акт репарации ДР.

Если исходить из указанного выше понимания сущности явления насыщения систем репарации, то важным является вопрос о том, начиная с какого этапа клеточного цикла, наличие нерепарированных ДР неизбежно ведет к репродуктивной гибели клетки. Высказывалось мнение, что это какой-то этап S-стадии клеточного цикла. Не исключая такой трактовки, мы допускаем, что этот этап может принадлежать стадии G<sub>2</sub> или переходу из стадии G<sub>2</sub> к митозу.

#### **Модельные предположения**

Будем называть интервал времени от момента образования РП до указанного выше этапа клеточного цикла репарабельным интервалом. Очевидно, что для асинхронной популяции облучаемых клеток репарабельный интервал - это случайная величина, имеющая, по-видимому, равномерное распределение.

Будем предполагать, что клетка выживает только в том случае, если во всех ее СФЕ к концу репарабельного интервала не осталось ни одного нерепарированного ДР. Если же хотя бы в одной СФЕ к моменту окончания репарабельного интервала остался нерепарированным хотя бы один ДР, то клетка гибнет. Иными словами, клетка выживает, если в течение репарабельного интервала она успела репарировать все ДР. Если хотя бы один ДР клетка репарировать не успела, то в дальнейшем она погибнет.

Непростым является вопрос о том, существуют ли нерепарируемые в принципе, т.е. абсолютно летальные, РП ДНК. Здесь мы будем предполагать, что таких повреждений не бывает.

Будем использовать традиционное для радиобиологии предположение о том, что распределение ДР по СФЕ является распределением Пуассона. В качестве упрощающего предположения будем считать, что время репарации каждого ДР одинаково.

#### **Математическая модель**

Введем некоторые обозначения. Пусть S – выживаемость (вероятность выживания) облученных клеток, D – доза излучения (поглощенная доза), n<sub>0</sub> – среднее число ДР, образующихся в клетке при D = 1 Гр, n<sub>c</sub> – число СФЕ в клетке, t<sub>p</sub> – время репарации одного ДР, T<sub>0</sub> – длительность клеточного цикла, T – максимальная продолжительность репарабельного интервала для исследуемого вида клеток, t<sub>n</sub> – продолжительность репарабельного интервала для рассматриваемой клетки, N – целая

часть отношения  $\frac{T}{t_p}$ ,  $k = \frac{T_0 - T + t_p}{T_0}$ ,  $k_1 = \frac{t_p}{T_0}$ ,  $k_2 = \frac{T - Nt_p}{T_0}$ .

Если формально считать, что те стадии клеточного цикла, на которых наличие нерепарированных ДР приводит к гибели клетки, соответствуют нулевому значению

длительности реparableного интервала, то для плотности вероятности длительности реparableного интервала ( $f(t_n)$ ) можно записать

$$f(t_n) = \begin{cases} 0, & t_n < 0 \\ \frac{T_0 - T}{T_0} \cdot \delta(t_n), & t_n = 0 \\ \frac{1}{T_0}, & 0 < t_n \leq T \\ 0, & t_n > T \end{cases}$$

где  $\delta(t_n)$  -  $\delta$ -функция Дирака.

Если клетка или уже вошла в нерепарабельный этап клеточного цикла, или длительность реparableного интервала меньше времени репарации одного ДР, то она выживет только в том случае, если ни в одной из СФЕ этой клетки не образовалось ни одного ДР. Вероятность первого из этих событий (т.е.  $P(t_n < t_p)$ ) равна  $k$ . Вероятность второго события (обозначим эту вероятность  $P_0$ ) равна:

$$P_0 = \left( \exp\left(-\frac{n_0 D}{n_e}\right) \right)^{n_e} = \exp(-n_0 D).$$

Если длительность реparableного интервала больше или равна  $t_p$ , но меньше  $2t_p$ , то клетка выживет в том случае, если в каждой ее СФЕ образовалось не более одного ДР. Таким образом, при  $t_p \leq t_n < 2t_p$  (вероятность этого события равна  $k_1$ ) вероятность выживания клетки ( $P_1$ ) равна:

$$P_1 = \left( \exp\left(-\frac{n_0 D}{n_e}\right) + \frac{n_0 D}{n_e} \exp\left(-\frac{n_0 D}{n_e}\right) \right)^{n_e} = \exp(-n_0 D) \left( 1 + \frac{n_0 D}{n_e} \right)^{n_e}.$$

Аналогично для  $n = 2; 3; \dots; N - 1$  при  $nt_p < t_n \leq (n+1)t_p$  (вероятность этого события равна  $k_1$ )

$$P_n = \exp(-n_0 D) \cdot \left( 1 + \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{i!} \left( \frac{n_0 D}{n_e} \right)^i \right) \right)^{n_e}.$$

При  $Nt_p < t_n \leq T$  (вероятность этого события равна  $k_2$ ) вероятность выживания клетки равна:

$$P_N = \exp(-n_0 D) \cdot \left( 1 + \sum_{i=1}^N \left( \frac{1}{i!} \left( \frac{n_0 D}{n_e} \right)^i \right) \right)^{n_e}.$$

Таким образом, для  $S$  можно записать

$$S = \sum_{n=0}^N P_n = \exp(-n_0 D) \cdot \left( k + k_1 \sum_{n=1}^{N-1} \left( 1 + \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{i!} \left( \frac{n_0 D}{n_e} \right)^i \right) \right)^{n_e} + k_2 \left( 1 + \sum_{i=1}^N \left( \frac{1}{i!} \left( \frac{n_0 D}{n_e} \right)^i \right) \right)^{n_e} \right). \quad (1)$$

В радиобиологии принято анализировать экспериментальную кривую зависимости  $\ln S$  от  $D$ . В предлагаемой нами модели аналитическое выражение этой зависимости имеет вид:

$$\ln S = \ln \left[ k + k_1 \sum_{n=1}^{N-1} \left( 1 + \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{i!} \left( \frac{n_0 D}{n_e} \right)^i \right) \right)^{n_e} + k_2 \left( 1 + \sum_{i=1}^N \left( \frac{1}{i!} \left( \frac{n_0 D}{n_e} \right)^i \right) \right)^{n_e} \right] - n_0 D. \quad (2)$$

При облучении эукариотических клеток рентгеновским или гамма-излучениями график вышеуказанной зависимости имеет характерный вид: «плечо» при меньших дозах и прямолинейный участок при больших дозах излучения. По наклону линейного участка принято определять такой показатель радиочувствительности клеток, как  $D_0$ . В связи с этим, рассмотрим поведение кривой, описываемой формулой (2), при больших значениях  $D$ . Точнее, найдем  $\lim_{D \rightarrow \infty} (\ln S)'$ .

$$\begin{aligned} (\ln S)' &= \frac{k_1 n_e \sum_{n=1}^{N-1} \left( 1 + \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{i!} \left( \frac{n_0 D}{n_e} \right)^i \right) \right)^{n_e-1} \cdot \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{(i-1)!} \left( \frac{n_0 D}{n_e} \right)^{i-1} \right) \frac{n_0}{n_e}}{k + k_1 \sum_{n=1}^{N-1} \left( 1 + \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{i!} \left( \frac{n_0 D}{n_e} \right)^i \right) \right)^{n_e} + k_2 \left( 1 + \sum_{i=1}^N \left( \frac{1}{i!} \left( \frac{n_0 D}{n_e} \right)^i \right) \right)^{n_e}} + \\ &+ \frac{k_2 n_e \left( 1 + \sum_{i=1}^N \left( \frac{1}{i!} \left( \frac{n_0 D}{n_e} \right)^i \right) \right)^{n_e-1} \cdot \left( \frac{1}{(i-1)!} \left( \frac{n_0 D}{n_e} \right)^{i-1} \right) \frac{n_0}{n_e}}{k + k_1 \sum_{n=1}^{N-1} \left( 1 + \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{i!} \left( \frac{n_0 D}{n_e} \right)^i \right) \right)^{n_e} + k_2 \left( 1 + \sum_{i=1}^N \left( \frac{1}{i!} \left( \frac{n_0 D}{n_e} \right)^i \right) \right)^{n_e}} - n_0. \end{aligned}$$

Очевидно, что в первом и во втором слагаемых правой части полученного выражения максимальная степень  $D$  в числителе меньше, чем в знаменателе. Следовательно, в пределе эти слагаемые стремятся к нулю и получаем:

$$\lim_{D \rightarrow \infty} (\ln S)' = -n_0.$$

Таким образом, традиционно определяемый из экспериментальных кривых показатель  $D_0$  в рамках предлагаемой нами модели равен:  $D_0 = \frac{1}{n_0}$ .

Если использовать известные литературные данные, для клеток линии HeLa получим:  $n_0 = 0,55 \text{ Гр}^{-1}$ . Этот результат, на первый взгляд, противоречит экспериментальным данным, т.к. многие авторы оценивают число ДР, образующихся в клетках млекопитающих при дозе  $D = 1 \text{ Гр}$ , в несколько десятков. Возможно несколько объяснений указанного противоречия. Так, высказывалось мнение о том, что для клеток *E. coli* только некоторая часть обнаруживаемых ДР образовались именно вследствие облучения. При этом предполагалось, что появление большей части ДР связано с их возникновением вследствие работы механизмов репарации РП клеточной ДНК. Другой возможной причиной завышения истинного числа ДР в экспериментальных работах может быть то, что лизис клетки с последующим выделением ДНК при наличии unrepaired одонитевых разрывов может сопровождаться трансформацией двух или более одонитевых разрывов, расположенных друг от друга не слишком далеко, в двунитевых разрывы.

Если все же значения числа ДР при  $D = 1 \text{ Гр}$ , приводимые в литературе, объективно отражают количество ДР, образовавшихся именно вследствие облучения, а не вследствие вышеуказанных причин, то тогда, видимо, следует предполагать, что не любые ДР могут вызвать гибель клетки. Известно, что среди ДР есть такие, время

репарации которых в несколько раз превышает обычное время репарации ДР, причем количество таких разрывов квадратично зависит от дозы, в то время как у обычных ДР – линейно. Этот факт свидетельствует, по-видимому, о различиях в механизмах возникновения этих видов ДР и, вероятно, о разной их значимости с точки зрения выживаемости клеток.

Возможны и другие объяснения вышеупомянутого противоречия.

Следует отметить, что если величина  $n_0$  действительно имеет значения порядка  $i$   $\text{Гр}^{-1}$ , а величина  $n_e$  – большие значения, то при дозах в несколько грей величина  $\frac{n_0 D}{n_e}$  значительно меньше единицы и формула (1) может быть упрощена к виду:

$$S = \exp(-n_0 D) \cdot \left( k + (1-k) \left( 1 + \frac{n_0 D}{n_e} \right)^{n_e} \right). \quad (3)$$

Если использовать данные о длительности различных стадий клеточного цикла для клеток HeLa, то величина  $k$  должна принимать значения в диапазоне от 0,13 (если конец реparable интервала – это конец стадии  $G_2$ ) до 0,53 (если конец реparable интервала соответствует переходу от стадии  $G_1$  к стадии S).

Исходя из формулы (3) можно получить выражение, связывающее между собой параметры модели. Вычисляя площадь ( $Z$ ) под кривой зависимости  $S$  от  $D$ , получим:

$$Z = \frac{1-k}{n_0} \left( 1 + \sum_{i=1}^{n_e} \frac{(n_e)!}{n_e^i (n_e - i)!} \right).$$

Поскольку величина  $Z$  может быть достаточно легко определена из экспериментальной кривой, а способ определения величины  $n_0$ , появляется возможность оценки величины  $k$  при известном значении  $n_e$  и наоборот.

#### **Выводы.**

1. Построена математическая модель репродуктивной гибели облученных эукариотических клеток, учитывающая насыщение систем репарации ДР ДНК и структурно-функциональные особенности хроматина эукариотических клеток.

2. Обсуждены пути оценки параметров модели из экспериментально полученной кривой выживаемости.

### **МЕТОД МОДЕЛИРОВАНИЯ ФРАКТАЛЬНЫХ ГРАНИЦ ОБЪЕКТОВ В БИОМЕДИНЖЕНЕРИИ**

Пенкин Ю.М., Белогорцева Л.Ю., Пенкин Д.Ю.

Национальный фармацевтический университет

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина

61002, Харьков, ул. Пушкинская 53, каф. фармакоинформатики,

тел. (057) 771-81-52, E-mail: kit.@ukrfa.kharkov.ua

There are given examples in the paper, which demonstrate the possibilities in modelling form of threedimension objects with fractal borders usind Weierstrass function and standart MathCAD procedures.

**Введение.** При математическом моделировании объектов в биомедицинженерии, зачастую, возникает необходимость фрактального представления их естественной формы. Для этого обычно используются традиционные рекурсивные или итерационные методы фрактальной геометрии. Однако для моделирования двумерных и трехмерных объектов с фрактальными границами в некоторых случаях успешно могут быть использованы обобщенные функции Вейерштрасса. Развитию такого метода моделирования посвящено данное сообщение.