

УДК 519.7

Математическое моделирование нейтрофило-моноцитопоэза

Е.Н. Тумаев, И.А. Шарай

Кубанский государственный университет
(Краснодар, Россия)

Mathematical Modelling of a Neutrophilo-Monocytopoiesis

E.N. Tumayev, I.A. Sharay

Kuban State University (Krasnodar, Russia)

Предложена модель производства нейтрофилов и моноцитов из единой колониеобразующей единицы гранулоцитарно-макрофагального рядов в красном костном мозге. В модели учитываются скорость перехода клеток между стадиями созревания, деление и наличие клеток в фазе G_0 . Для описания митоза используется логистическое уравнение. В работе рассчитаны скорости переходов и роста клеток в условиях нормального кроветворения. Оценено количество лейкоцитов на каждой стадии. Приведено графическое представление роста клеточных популяций на каждой из стадий созревания клеток. Показано, что рост количества клеток вначале носит экспоненциальный характер, сменяющийся стабильным уровнем при достижении гомеостаза. Приведенная модель отличается большим количеством параметров в уравнениях, описывающих каждую из фракций созревающих клеток, что позволяет учитывать влияние факторов, действующих не на всю систему лейкопоэза в целом, а на ее конкретные элементы. Также большое количество параметров модели для каждой из стадий дает возможность более точного и детального описания стадий лейкопоэза, что может быть использовано в клинической практике.

Ключевые слова: нейтрофилопоэз, моноцитопоэз, костный мозг, деление, лейкоцит.

DOI 10.14258/izvasu(2015)1.1-20

Введение. В процессе жизнедеятельности организма и выполнения им своих функций ежедневно в норме погибает огромное количество клеток иммунной системы, а именно различных лейкоцитов. Соответственно, для поддержания стабильного уровня таких клеток организм обладает мощным комплексом лейкопоэза. Целью работы является создание и исследование математической модели производства нейтрофилов и моноцитов в красном костном мозге.

In this paper, a model of neutrophils and monocytes production from uniform colony-forming unit of granulocytic-macrophage series in red bone marrow is proposed. The model considers the presence of cells in a G_0 stage, mitosis, and cell transition speed between stages of maturation. The mitosis is described with a logistic equation. Transition speeds and cell growth are calculated for the conditions of normal hematopoiesis, and the white blood count at every stage is estimated. A graphical presentation of cell population growth at every stage of cell maturing is provided. It is shown that cell count growth tends to be exponential at the beginning and stable at the moment of homeostasis. The proposed model operates with a large number of parameters in equations describing each fraction of maturing cells. This allows the model to consider the influence of various factors on specific elements of leukopoiesis system without the limitation to the whole system only. Additionally, a large number of model parameters for each stage provides a possibility for more exact and detailed description of leukopoiesis stages that is prospective for usage in clinical practice.

Key words: neutrophilogenesis, monocytogenesis, bone marrow, mitosis, division, leukocyte.

Для понимания механизмов производства белых кровяных телец в работе выделены две фракции: нейтрофилы как самый многочисленный вид лейкоцитов, и моноциты, активно участвующие в регуляции лейкопоэза.

Методы исследования. Для учета процессов митоза способных к делению клеток КОЕ-ГМ, колониеобразующих единиц гранулоцитов (КОЕ-Г), нейтрофильных миелобластов (НМБ), нейтрофиль-

ных промиелоцитов (НПм), нейтрофильных миелоцитов (НМ), колониеобразующих единиц моноцитов (КОЕ-М), монобластов (Мб) и промиоцитов (Пм) используется логистическое уравнение, использовавшееся схожим способом авторами в работе [1, с. 1907] для описания роста опухолевых клеток. Расчеты кинетики переменных производились в среде Maple 5.4, решение дифференциальных уравнений выполнено при помощи математического комплекса MATHCAD 14.

Результаты исследования. На рисунке 1 представлена схема гемопоэза, составленная с учетом [2, с. 20; 3, с. 18]. В схеме отображены переходы клеток из стадии в стадию. Для КОЕ-ГМ и нескольких первых стадий каждой из ветвей учитывается состояние большей части клеток в состоянии обратимого покоя, называемом также фазой G_0 . Пул клеток в фазе G_0 постоянно обновляется. В таком состоянии клетки не делятся и не развиваются, представляя собой значительный резерв, играющий важную роль в кризисных ситуациях. Число клеток в этой среде в среднем постоянно.

На рисунке также обозначены: полипотентная стволовая клетка (ППСК), колониеобразующая еди-

ница гранулоцитов-эритроцитов-макрофагов-мегакариоцитов (КОЕ-ГЭММ), нейтрофильные метамиелоциты (НМм), палочкоядерные нейтрофилы (Пн), сегментоядерные нейтрофилы в костном мозге ($С_{н_{км}}$), сегментоядерные нейтрофилы в крови ($С_{н_к}$), сегментоядерные нейтрофилы в тканях ($С_{н_т}$), моноциты в крови (Мн) и макрофаги (Мф).

В соответствии с предложенной схемой гемопоэза была разработана система уравнений (1–15).

$$\frac{dn_0}{dt} = I_0 + (n_0 - G_{0_0}) \left(1 - \frac{n_0 - G_{0_0}}{K_0} \right) r_0 - (1 - \gamma_0)(n_0 - G_{0_0})k_0; \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{dn_{n1}}{dt} = & c_n(1 - \gamma_n)(n_0 - G_{0_0})k_{n0} + \\ & + (n_{n1} - G_{0_{n1}}) \left(1 - \frac{n_{n1} - G_{0_{n1}}}{K_{n1}} \right) r_{n1} - \\ & - (1 - \gamma_{n1})(n_{n1} - G_{0_{n1}})k_{n1}; \quad (2) \end{aligned}$$

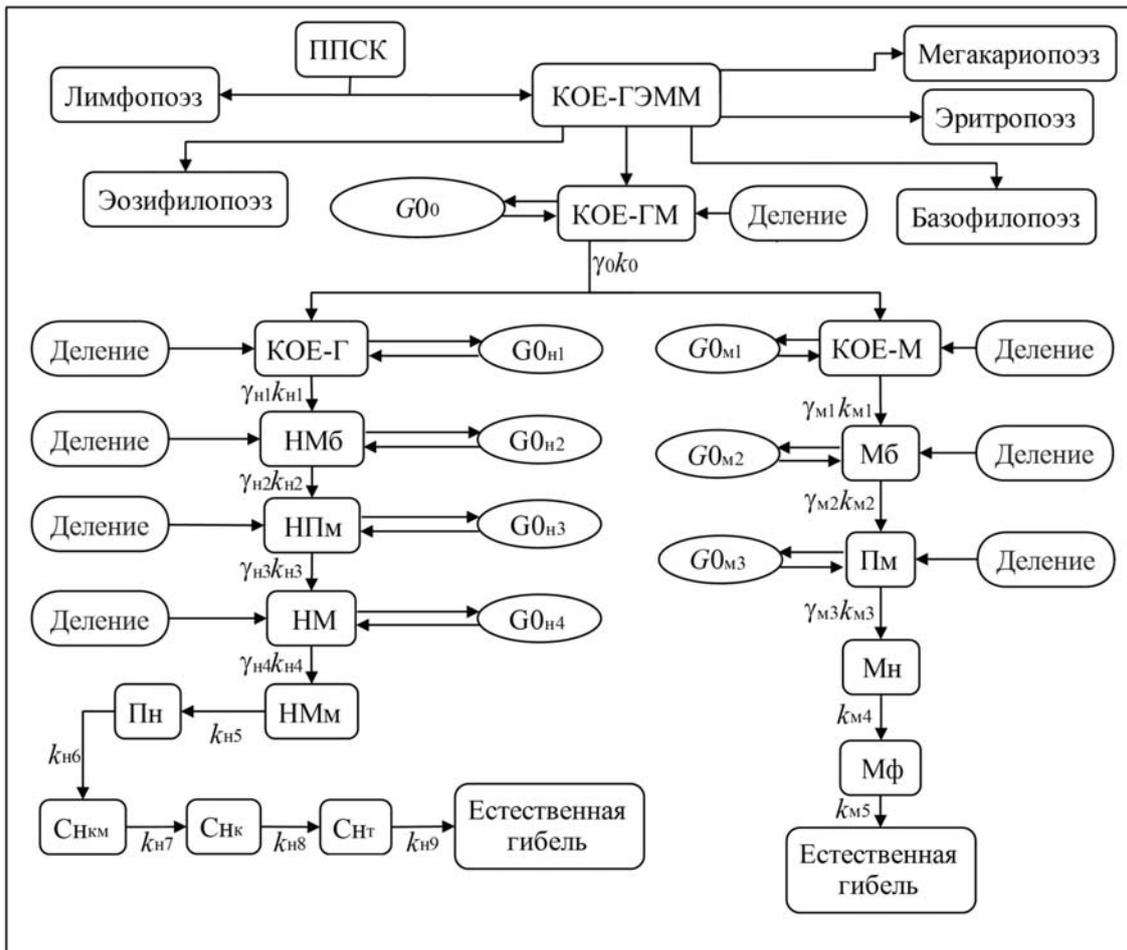


Рис. 1. Схема гемопоэза

$$\begin{aligned} \frac{dn_{h2}}{dt} = & (1-\alpha)(1-\gamma_{h1})(n_{h1} - G0_{h1})k_{h1} + \\ & + (n_{h2} - G0_{h2}) \left(1 - \frac{n_{h2} - G0_{h2}}{K_{h2}} \right) r_{h2} - \\ & - (1-\gamma_{h2})(n_{h2} - G0_{h2})k_{h2}; \end{aligned} \quad (3)$$

$$\begin{aligned} \frac{dn_{hi}}{dt} = & (1-\gamma_{h(i-1)})(n_{h(i-1)} - G0_{h(i-1)})k_{h(i-1)} + \\ & + (n_{hi} - G0_{hi}) \left(1 - \frac{n_{hi} - G0_{hi}}{K_{hi}} \right) r_{hi} - \\ & - (1-\gamma_{hi})(n_{hi} - G0_{hi})k_{hi}, \quad i = 3, 4; \end{aligned} \quad (4-5)$$

$$\frac{dn_{h5}}{dt} = (1-\gamma_{h4})(n_{h4} - G0_{h4})k_{h4} - n_{h5}k_{h5}; \quad (6)$$

$$\frac{dn_{hi}}{dt} = n_{h(i-1)}k_{h(i-1)} - n_{hi}k_{hi}, \quad i = 6, \dots, 9; \quad (7-10)$$

$$\begin{aligned} \frac{dn_{m1}}{dt} = & c_m(1-\gamma_0)(n_0 - G0_0)k_{m1} + \\ & + (n_{m1} - G0_{m1}) \left(1 - \frac{n_{m1} - G0_{m1}}{K_{m1}} \right) r_{m1} - \\ & - (1-\gamma_{m1})(n_{m1} - G0_{m1})k_{m1}; \end{aligned} \quad (11)$$

$$\begin{aligned} \frac{dn_{m2}}{dt} = & (1-\alpha)(1-\gamma_{m1})(n_{m1} - G0_{m1})k_{m1} + \\ & + (n_{m2} - G0_{m2}) \left(1 - \frac{n_{m2} - G0_{m2}}{K_{m2}} \right) r_{m2} - \\ & - (1-\gamma_{m2})(n_{m2} - G0_{m2})k_{m2}; \end{aligned} \quad (12)$$

$$\begin{aligned} \frac{dn_{m3}}{dt} = & (1-\gamma_{m2})(n_{m2} - G0_{m2})k_{m2} + \\ & + (n_{m3} - G0_{m3}) \left(1 - \frac{n_{m3} - G0_{m3}}{K_{m3}} \right) r_{m3} - \\ & - (1-\gamma_{m3})(n_{m3} - G0_{m3})k_{m3}; \end{aligned} \quad (13)$$

$$\frac{dn_{m4}}{dt} = (1-\gamma_{m3})(n_{m3} - G0_{m3})k_{m3} - n_{m4}k_{m4}; \quad (14)$$

$$\frac{dn_{m5}}{dt} = n_{m4}k_{m4} - n_{m5}k_{m5}, \quad (15)$$

где I_0 — поток клеток КОЭ-ГЭММ; $G0_0$ — число клеток КОЭ-ГМ в фазе обратимого покоя на кг; $G0_{hi}$ — число клеток нейтрофилов в фазе обратимого покоя на кг; $G0_{mi}$ — число клеток моноцитов в фазе обратимого покоя на кг; α — потеря клеток вследствие неэффективного гемопоэза; γ_0 — коэффициент потери клеток КОЭ-ГМ путем апоптоза; γ_{hi} — коэффициент потери клеток нейтрофилов путем апоптоза; γ_{mi} — ко-

эффициент потери клеток моноцитов путем апоптоза; c_h — доля клеток КОЭ-ГМ дифференцирующихся в нейтрофилы; c_m — доля клеток КОЭ-ГМ, дифференцирующихся в моноциты; k_0 — скорость потока КОЭ-ГМ, в следующую стадию; k_{hi} — скорость потока нейтрофилов в следующую стадию; k_{mi} — скорость потока моноцитов в следующую стадию; n_0 — общее число клеток КОЭ-ГМ на кг массы тела; n_{hi} — общее число клеток нейтрофилов на стадии созревания на кг; n_{mi} — общее число клеток моноцитов на стадии созревания на кг; r_0 — скорость роста КОЭ-ГМ; r_{hi} — скорость роста нейтрофилов на стадии; r_{mi} — скорость роста моноцитов на стадии; K_0 — поддерживающая емкость среды для КОЭ-ГМ; K_{hi} — поддерживающая емкость среды для нейтрофилов на стадии; K_{mi} — поддерживающая емкость среды для моноцитов на стадии.

Для расчета констант исследовалось стационарное состояние грануло-моноцитопоза, которое описывается приведенной ниже системой уравнений (16)–(30), представляющей собой исходную систему уравнений (1)–(15), в которой все производные по времени положены равными нулю, что соответствует установлению динамического равновесия между стадиями. В качестве стационарного состояния выбираются значения переменных модели, соответствующие здоровому организму, что обусловлено постоянством гемопоэза в условиях гомеостаза. Помимо этого, логистические уравнения были заменены константами λ_0 , λ_{hi} и λ_{mi} , определяющими увеличение клеток на каждой из стадий и известными из [4, с. 94; 5, с. 10; 6, с. 229].

$$I_0\lambda_0 - (1-\gamma_0)(n_0 - G0_0)k_0 = 0; \quad (16)$$

$$\begin{aligned} \lambda_{h1}c_h(1-\gamma_0)(n_0 - G0_0)k_{h0} - \\ - (1-\gamma_{h1})(n_{h1} - G0_{h1})k_{h1} = 0; \end{aligned} \quad (17)$$

$$\lambda_{h2}(1-\alpha)(1-\gamma_{h1})(n_{h1} - G0_{h1})k_{h1} - \quad (18)$$

$$\begin{aligned} \lambda_{hi}(1-\gamma_{h(i-1)})(n_{h(i-1)} - G0_{h(i-1)})k_{h(i-1)} - \\ - (1-\gamma_{hi})(n_{hi} - G0_{hi})k_{hi} = 0, \quad i = 3, 4; \end{aligned} \quad (19-20)$$

$$(1-\gamma_{h4})(n_{h4} - G0_{h4})k_{h4} - n_{h5}k_{h5} = 0; \quad (21)$$

$$n_{h(i-1)}k_{h(i-1)} - n_{hi}k_{hi} = 0, \quad i = 6, \dots, 9; \quad (22-25)$$

$$\begin{aligned} \lambda_{m1}c_m(1-\gamma_0)(n_0 - G0_0)k_{m1} - \\ - (1-\gamma_{m1})(n_{m1} - G0_{m1})k_{m1} = 0; \end{aligned} \quad (26)$$

$$\begin{aligned} \lambda_{m2}(1-\alpha)(1-\gamma_{m1})(n_{m1} - G0_{m1})k_{m1} - \\ - (1-\gamma_{m2})(n_{m2} - G0_{m2})k_{m2} = 0; \end{aligned} \quad (27)$$

$$\begin{aligned} \lambda_{m3}(1-\gamma_{m2})(n_{m2} - G0_{m2})k_{m2} - \\ - (1-\gamma_{m3})(n_{m3} - G0_{m3})k_{m3} = 0; \end{aligned} \quad (28)$$

$$(1 - \gamma_{m3})(n_{m3} - G0_{m3})k_{m3} - n_{m4}k_{m4} = 0; \quad (29)$$

$$n_{m4}k_{m4} - n_{m5}k_{m5} = 0. \quad (30)$$

Также из литературных источников получены значения некоторых переменных в нормальных условиях. Согласно [7, с. 79] неэффективный гемопоэз составляет около 27,5%. Значения коэффициентов потери клеток вследствие апоптоза получены из [8, с. 16]. По данным [9, с. 126], 85% клеток находится в фазе обратимого покоя. Также из источника [10, с. 212] известна нормальная концентрация клеток КОЕ-ГМ на кг массы тела. Данные по количеству клеток на различных стадиях созревания для нейтрофилов получены из [6, с. 214; 11, с. 1912; 12, с. 245; 13, с. 10], а для моноцитов — из [4, с. 146; 11, с. 1912]. В работах [5, с. 10; 6, с. 229; 14, с. 20] авторы приводят сведения по количеству делений предшественников лейкоцитов. Также известны некоторые значения времени переходов нейтрофилов [7, с. 79; 15, с. 52] и моноцитов [5, с. 140; 6, с. 218; 16, с. 24] в следующие стадии.

В процессе моделирования были рассчитаны остальные переменные. Результаты представлены в таблицах 1–2.

Далее при помощи MATHCAD были решены уравнения (1)–(15). Ввиду наличия логистики

для компенсации уменьшенных скоростей переходов в уравнениях для стадий с процессами митоза вводится константа $q = 2,1$, ускоряющая деление и переходы клеток. На рисунке 2 показаны зависимости количества клеток от времени для каждой из стадий нейтрофилопоэза. Наблюдается сначала экспоненциальный рост, заканчивающийся выходом на стабильный уровень. Время, необходимое для выхода на стабильный уровень последней фракции, составляет 370 ч.

Схожая ситуация наблюдается для динамики фракций моноцитов (рис. 3). Время, необходимое для выхода на стабильный уровень последней фракции, составляет около 1100 ч.

Заключение. Предложена математическая модель нейтрофило-моноцитопоэза, основанная на количестве клеток-предшественников в различных стадиях созревания и переходах клеток из одной стадии в другую. В модели учитываются скорость перехода клеток, деление и наличие клеток в фазе $G0$. Для описания митоза используется логистическое уравнение, сопровождающееся вводом скорости роста и ограниченного ресурса среды.

На основании имеющихся литературных данных рассчитаны скорости переходов и роста клеток в ус-

Таблица 1

Данные по состоянию нейтрофилов в норме

	n_{ni}	$G0_{ni}$	$k_{ni}, \text{ч}^{-1}$	$r_{ni}, \text{ч}^{-1}$	K_{ni}	γ_{ni}
КОЭ-Г	$6,4 \cdot 10^6$	$5,4 \cdot 10^6$	0,15	0,64	$1,3 \cdot 10^6$	0,03
НМб	$1,2 \cdot 10^7$	$9,8 \cdot 10^6$	0,50	1,03	$2,7 \cdot 10^6$	
НПм	$4,9 \cdot 10^8$	$4,1 \cdot 10^8$	0,05	0,07	$1,5 \cdot 10^8$	
НМ	$2,0 \cdot 10^9$	$1,7 \cdot 10^9$	0,19	0,52	$4,4 \cdot 10^8$	
НМм	$2,9 \cdot 10^9$	–	0,02	–	–	–
Пн	$4,5 \cdot 10^9$	–	0,01	–	–	–
$C_{H_{км}}$	$3,8 \cdot 10^9$	–	0,01	–	–	–
$C_{H_{к}}$	$4,4 \cdot 10^8$	–	0,12	–	–	–
$C_{H_{т}}$	$5,1 \cdot 10^9$	–	0,01	–	–	–

Таблица 2

Данные по состоянию моноцитов в норме

	n_{mi}	$G0_{mi}$	$k_{mi}, \text{ч}^{-1}$	$r_{mi}, \text{ч}^{-1}$	K_{mi}	γ_{mi}
КОЭ-М	$1,8 \cdot 10^6$	$1,5 \cdot 10^6$	0,08	0,03	$3,4 \cdot 10^5$	0,03
Мб	$3,8 \cdot 10^7$	$3,2 \cdot 10^7$	0,08	0,29	$7,7 \cdot 10^6$	
Пм	$6,0 \cdot 10^8$	$5,1 \cdot 10^8$	0,02	0,03	$1,9 \cdot 10^8$	
Мн	$8,0 \cdot 10^7$	–	0,02	–	–	–
Мф	$1,7 \cdot 10^9$	–	0,001	–	–	–

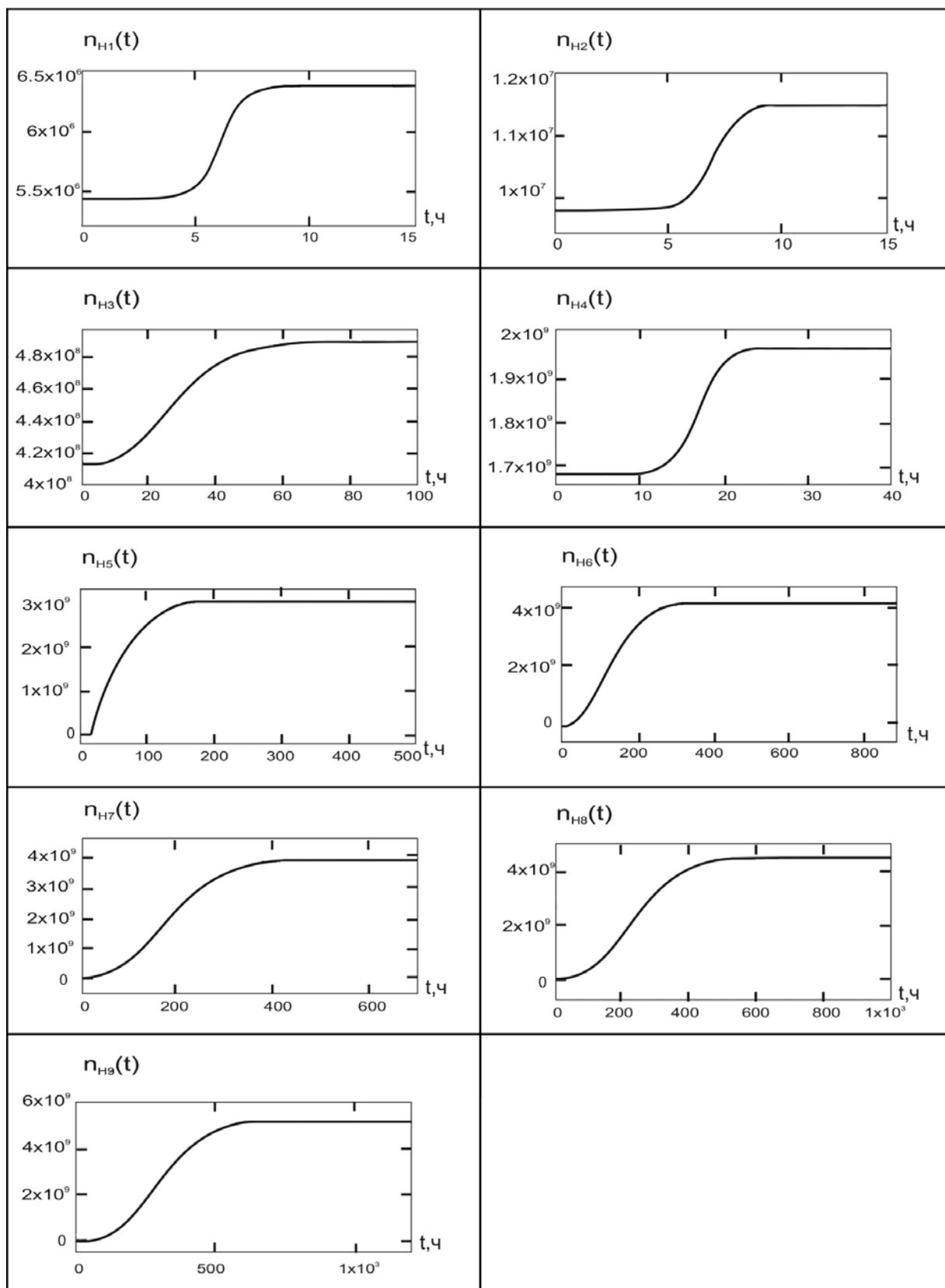


Рис. 2. Рост числа клеток в стадиях производства нейтрофилов

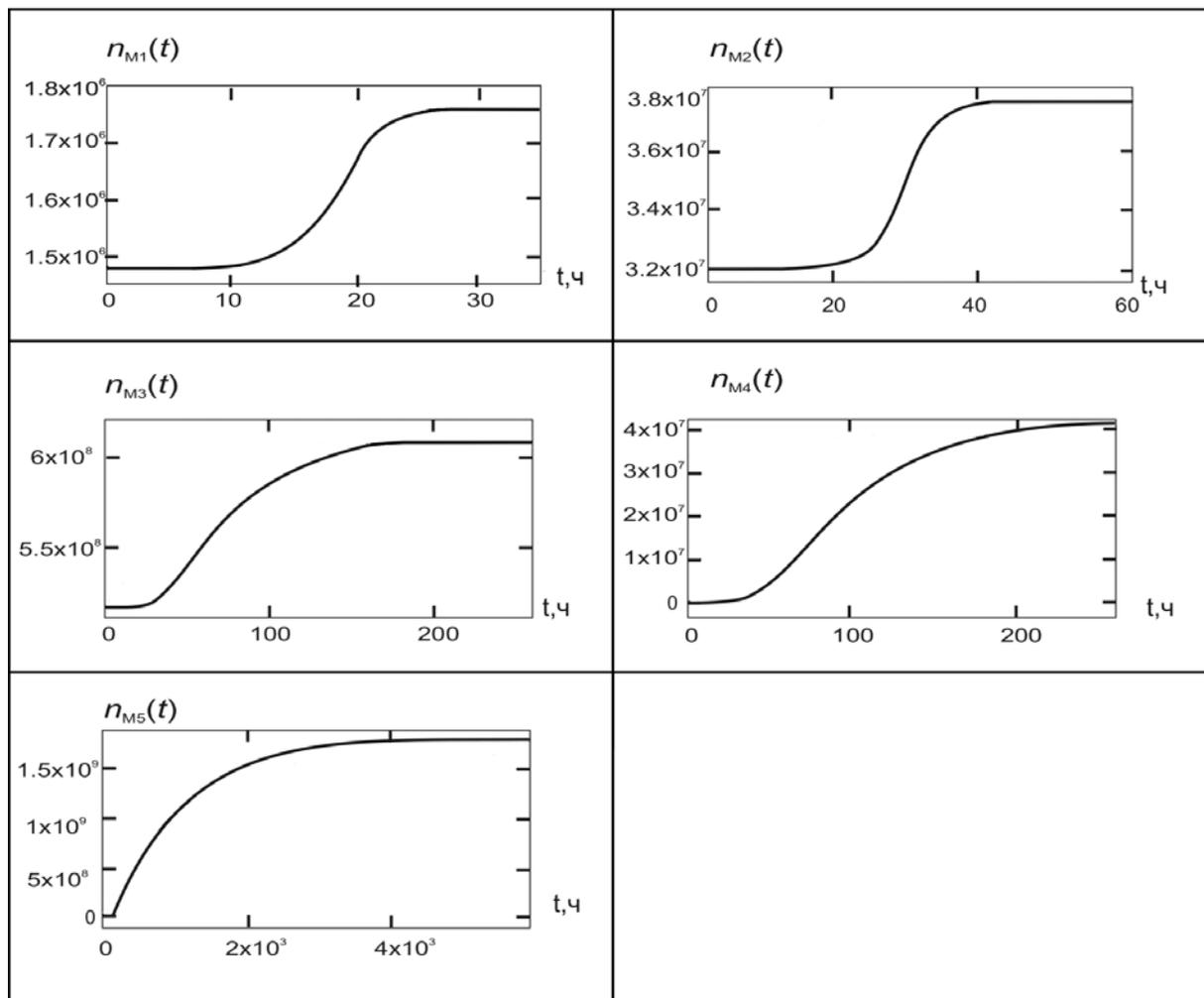


Рис. 3. Рост числа клеток в стадиях производства моноцитов

ловиях нормального кроветворения. Оценено количество лейкоцитов на каждой стадии. Показано, что рост количества клеток вначале носит экспоненциальный характер, сменяющийся стабильным уровнем при достижении гомеостаза.

Получено графическое представление кинетики нейтрофило- и моноцитопоза.

В рамках данной модели можно выделить факторы, влияющие на состояние каждой фракции созревающих клеток в отдельности. Также большое количество параметров модели для каждой из стадий дает возможность более точного и детального описания стадий лейкопоза, что может быть использовано в клинической практике.

Библиографический список

1. Антипов А.В., Братусь А.С. Математическая модель оптимальной стратегии химиотерапии с учетом динамики числа клеток неоднородной опухоли // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2009. — Т. 49, № 11.
2. Ciesla V. Hematology in Practice. — Philadelphia, 2007.
3. Шиффман Ф. Дж. Патология физиология крови. — СПб., 2000.
4. Алмазов В.А., Афанасьев Б.В., Зарицкий А.Ю. и др. Физиология лейкоцитов человека. — Л., 1979.
5. Тоголян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. — СПб., 2000. — Т. 1–2.
6. Брин В.Б., Вартапян И.А., Данияров С.Б. и др. Основы физиологии человека : учебник для высших учебных заведений / под ред. акад. РАМН Б.И. Ткаченко. — СПб., 1994. — Т. 1.

7. Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М., 1985. — Т. 1.
8. Глушкова Т.Г. Морфофункциональные показатели эритроидных элементов красного костного мозга и периферической крови при десимпатизации : автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Саранск, 2004.
9. Мосягина Е.Н., Владимирская Е.Б., Турбарова Н.А., Мызина Н.В. и др. Кинетика форменных элементов крови. — М., 1976.
10. Torretta L., Perotti C., Dornini G., Danova M. et al. Circulating progenitor cell collection: experience from 275 leukaphereses in various malignancies and in healthy donors // *Haematologica*. — 1996. — № 81.
11. Chadwick K., Shojaei F., Gallacher L., Bhatia M. Smad7 alters cell fate decisions of human hematopoietic repopulating cells // *Blood*. — 2005. — № 105.
12. Липац А.А., Ярустовская Л.Э. Нормальное кроветворение и его регуляция / под ред. Н.А. Федорова. — М., 1976.
13. Потемина Т.Е., Ляляев В.А., Кузнецова С.В. Воспаление (Системные изменения в организме при воспалении. Хроническое воспаление). — Н. Новгород, 2010.
14. Основы клинической гематологии: справочное пособие / под ред. В.Г. Радченко. — СПб., 2003.
15. Иммунология в клинической практике / под ред. проф. К.А. Лебедева. Т. I [Электронный ресурс]. — URL: <http://spbgmu2.ru/immuno/9.pdf> (дата обращения: 28.06.2013).
16. Песнякевич А.Г. Основы иммунологии : курс лекций. — Минск, 2008.