

Академік НАН України **І. М. Вишневський, І. П. Дрозд,
А. І. Липська, А. Д. Фурса**

Камерні моделі в радіобіології

Проаналізовано можливість застосування камерних моделей до опису метаболічних процесів, що відбуваються в організмі ссавців. Показано, що камерна модель має стійкі розв'язки і може однозначно описувати процеси у відкритих системах, якими є живі організми. Для опису кінетики ^{137}Cs в організмі лабораторних щурів запропоновано 11-камерну модель. Для кожної з камер експериментально визначено функції утримання ізотопу цезію, за допомогою яких теоретично визначені біокінетичні константи, необхідні для розрахунку поглинутих доз в органах і тканинах організму.

Для дослідження у різноманітних системах складних процесів, що змінюються з плином часу, застосовують математичні моделі, які описуються диференціальними рівняннями (або системами диференціальних рівнянь). Рівняння складаються на підставі фізичних, хімічних чи біологічних законів, що діють у системі. Розв'язки таких систем рівнянь є функціями часу і, отже, описують зміни в часі процесів, що відбуваються в середині модельованих об'єктів. Моделі діляться на два основних типи:

1) *із зосередженими параметрами* — у вигляді звичайних диференціальних рівнянь. Ці моделі дійсні для опису процесів, які не залежать від координат (зосереджені в точці);

2) *з розподіленими параметрами* — у вигляді диференціальних рівнянь у частинних похідних. Їх розв'язки залежать як від часу, так і від координат області розв'язку.

Рівняння класифікуються за кількістю координат області розв'язку на *одновимірні, двовимірні* (на площині), *тривимірні* (просторові).

У багатьох випадках при математичному моделюванні процеси в системах, що вивчаються, описуються досить складними системами рівнянь, які, як правило, не допускають аналітичних розв'язків. Їх доводиться розв'язувати наближено, шляхом дискретизації за часом і просторовими координатами, тобто за допомогою побудови *просторово-часових сіток*.

Поділкі сітки за часом зазвичай називають *часовими шарами*. Координатні сітки складаються з *вузлів* — фіксованих значень координат, в яких і обчислюються значення функцій розв'язку. Інтервал часу між часовими шарами називають *кроком за часом*, а інтервал між вузлами координат — *кроком за координатою*. Вибір зазначених вище значень кроку є фундаментальною математичною задачею апроксимації (наближення) диференціальних рівнянь різницевиими рівняннями і докладно обговорюється в класичних роботах з області математики. Це завдання є принципово важливим з тієї причини, що точність отриманого розв'язку найістотнішим чином залежить від вибору кроку сітки. Взагалі кажучи, для підвищення точності крок слід зменшувати (але при цьому зростає час розв'язання). При виборі завищеного кроку може виникнути явище, назване втратою стійкості розв'язку. При цьому функція розв'язку поводить себе вкрай нерегулярним чином. Вибір кроку для отримання стійкого розв'язку також детально обговорюється в спеціальній літературі [1].

Моделі та методи аналізу просторово-часових структур. Організація екологічних та біохімічних систем дозволяє зробити декомпозицію їх математичного моделювання на кількісний опис кінетичних процесів локальної взаємодії компонент і процесів перене-

сення, переміщення компонент у просторі. Математичним апаратом дослідження кінетичних процесів у локальних (зосереджених) системах є теорія звичайних диференціальних рівнянь. Добре розроблені якісні і чисельні методи дослідження дають можливість вивчати стаціонарні і коливальні режими, множинні рівноваги та інші динамічні особливості.

Для дослідження застосовують стандартні методи теорії стійкості та теорії бифуркацій, огляд яких дано в [1] і докладніше в [2]. Для систем малої розмірності ($n = 1, 2$) аналітичні методи розроблені настільки добре, що потреба в чисельному аналізі відпадає. Однак застосування систем більшої розмірності містить низку проблемних моментів.

Найпростіший спосіб урахування в моделі просторової структури системи полягає в розбитті досліджуваного об'єкта на декілька елементів — камер. При цьому просторовий розподіл всередині кожної камери вважається однорідним, локальні процеси описуються кінетичними рівняннями, а обмін між камерами — константами транспорту (перенесення), залежними від попарних співвідношень векторів стану різних камер. Такого роду моделі та системи отримали назву *камерних*. Стан камерної системи описується набором векторів. Камерна система описується системою звичайних диференціальних рівнянь, проте розмірність її вища, ніж кінетичної. Відповідно, і аналіз її більш складний. Внаслідок безперервності просторового розподілу біологічних систем необхідним є використання диференціальних рівнянь у частинних похідних.

У результаті зміни якого-небудь фізичного параметра основний розв'язок може втратити стійкість і система перейде в новий стійкий стан. Межа в просторі параметрів, що розділяє області стійкості і нестійкості основного режиму, може містити ділянки двох видів:

Безпечні межі, досить мале порушення яких тягне за собою дуже малі зміни стану системи. При стрибкоподібній зміні усталених режимів (при переході через небезпечну межу) будемо говорити про “жорстке” народження нового режиму.

Небезпечні межі, найменше порушення яких переводить систему в новий стан. Плавне виникнення нового режиму (при переході через безпечну межу) називають “м'яким” народженням. Метод лінеаризації в задачі стійкості, узагальнюючий результати Ляпунова для широкого класу диференціальних рівнянь у частинних похідних, розроблено та обґрунтовано В. І. Юдовічем [3].

Подальше просування в розумінні динаміки модельованих процесів пов'язане з дослідженням повних нелінійних рівнянь моделі. Аналітичні методи (теорія розгалуження розв'язків нелінійних рівнянь) дають можливість досліджувати м'яке та/або жорстке виникнення нових режимів поблизу межі стійкості. Далеко від межі стійкості доводиться використовувати чисельні методи. Застосовують багатокроковий метод інтегрування типу Адамса, сіткові методи, методи розкладу в ряди Фур'є в поєднанні з чисельним інтегруванням.

Камерні моделі в радіобіології. При проведенні радіобіологічних досліджень важливим є коректне визначення величин та динаміки формування доз опромінення біологічних об'єктів. Слід зазначити, що питання дозиметричного супроводу радіобіологічних досліджень ще далеке від його вирішення. Для дозиметрії, пов'язаної з опроміненням людей, існує достатньо методичних розробок щодо розрахунків доз внутрішнього та зовнішнього опромінення, які викладені в публікаціях Міжнародної комісії з радіаційного захисту. Для дозиметрії, пов'язаної з експериментальними радіобіологічними дослідженнями, подібних усталених методик не існує. Тому дослідники змушені визначати дози опромінення, використовуючи різні моделі, які ґрунтуються на відомостях про поглинання іонізуючого випромінювання біологічною тканиною, враховуючи особливості кінетики радіоактивних речовин в організмі піддослідних тварин.

Метою цього дослідження було обґрунтування можливості застосування камерних моделей до конкретних біологічних систем (щурів) для описування процесів кінетики радіонуклідів цезію у різних камерах (органах, тканинах) та визначення біокінетичних констант їхнього перенесення між цими органами. Ці константи визначають швидкість обміну радіонуклідів між різними органами, функції яких в живих організмах взаємопов'язані між собою. При застосуванні камерного аналізу до біологічних систем найважливішою задачею є вибір та обґрунтування коректності структурних схем камерних моделей кінетики радіонуклідів. Правильність та однозначність цього вибору визначає правильність та однозначність інтерпретації експериментальних даних.

У загальному вигляді система лінійних диференціальних рівнянь першого порядку, складених на основі балансу активностей в органах, для n -камерної моделі, яка описує кінетику радіонукліда в закритій біологічній системі, має вигляд [4]

$$\frac{dq_i(t)}{dt} = \sum_{j,j \neq i}^{n-1} q_j(t)\lambda_{ji} - \sum_{j,j \neq i}^{n-1} \lambda_{ij}q_j(t), \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (1)$$

де $q_i(t)$ — вміст радіонукліда (Бк) в камері i в момент часу t ; λ_{ji} , λ_{ij} — константи швидкості перенесення радіоактивної речовини з камери j в камеру i і навпаки, доба⁻¹. Швидкості прямого і зворотного перенесення різняться. Перша сума правої частини (1) характеризує надходження активності в камеру i від всіх інших камер, тоді як друга сума (зі знаком мінус) характеризує відтік її в інші камери. Фактично рівняння (1) описує зміну вмісту радіонуклідів для кожної камери в момент часу t , тобто їх рівняння балансу. Реальні біологічні системи завжди відкриті. Для них характерним є наявність зовнішнього джерела надходження радіонукліда в певну камеру (чи камери) та органів виведення його із системи в зовнішнє середовище. Система диференціальних рівнянь (1) зазвичай розв'язується чисельно з початковими умовами — значеннями $q_i(t)$ в момент часу $t = 0$, тобто задаються величини $q_i(0)$.

У табл. 1 наведено отриману експериментальним шляхом динаміку накопичення ізоотопу ¹³⁷Cs в органах і тканинах щурів за умов його тривалого надходження до організму [5]. Саме ці дані і використовували для пошуку значень біокінетичних констант.

Блок-схему камерної моделі, яка описує кінетику цезію і використовувалася в нашому дослідженні, зображено на рис. 1. Це 11-камерна модель з тривалим надходженням радіо-

Таблиця 1. Вміст ¹³⁷Cs в органах та тканинах лабораторних щурів (Бк) за умов хронічного перорального надходження 15 кБк/добу ізоотопу до організму

Орган чи тканина	Термін надходження ізоотопу, доби					
	0,021	0,125	1	8	22	45
Кров	75 ± 15	115 ± 18	90 ± 16	375 ± 50	645 ± 80	1350 ± 125
М'язи	540 ± 65	1680 ± 185	4800 ± 310	48600 ± 1950	82650 ± 3200	94500 ± 2850
Печінка	720 ± 75	1290 ± 120	1395 ± 125	5550 ± 510	5805 ± 540	6000 ± 485
Нирки	585 ± 70	675 ± 75	240 ± 38	975 ± 98	1575 ± 140	3705 ± 260
Легені	52 ± 10	78 ± 16	150 ± 25	615 ± 77	960 ± 105	2100 ± 170
Селезінка	24 ± 5	34 ± 6	105 ± 17	330 ± 40	690 ± 77	1260 ± 120
Сім'яники	60 ± 11	75 ± 13	120 ± 21	1380 ± 125	2400 ± 190	6450 ± 410
Кишечник	3135 ± 260	3000 ± 230	2445 ± 210	9390 ± 550	12000 ± 610	12000 ± 600
Шлунок	9165 ± 540	5835 ± 360	300 ± 45	795 ± 95	1230 ± 110	3615 ± 260
Шкіра	225 ± 35	360 ± 50	1500 ± 143	7650 ± 425	14010 ± 750	15000 ± 770
Все тіло	14581 ± 730	13142 ± 660	11145 ± 600	75660 ± 3000	121965 ± 3600	145980 ± 4350

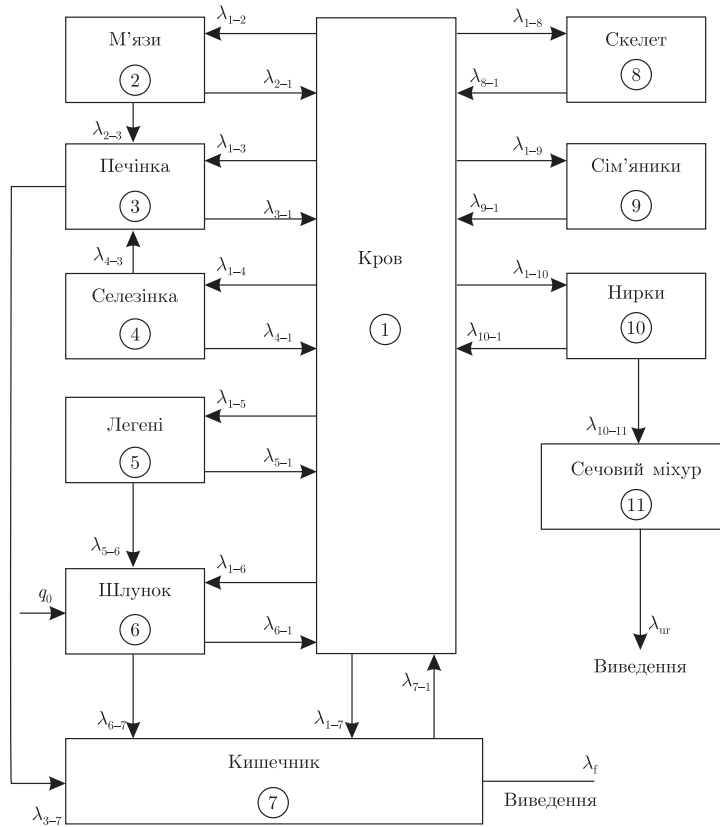


Рис. 1. Блок-схема моделі кінетики цезію в організмі лабораторних щурів

нуклідів безпосередньо в шлунок. Тут q_0 — активність, яка щоденно надходить до організму пероральним шляхом; λ_{ij} — біокінетичні константи переходу ізотопу з камери i у камеру j (доба⁻¹), які підлягають визначенню; $\lambda_{ур}$ і λ_f — експериментально визначені швидкості щоденного виведення активності із сечею і фекаліями відповідно (доба⁻¹).

Для отримання конкретних значень біокінетичних констант за даних умов надходження радіонуклідів до організму розв'язували систему диференціальних рівнянь першого порядку (2), вигляд якої безпосередньо впливає зі структури наведеної на рис. 1 блок-схеми моделі [5]:

$$\begin{aligned}
 \frac{dq_1}{dt} &= q_2\lambda_{21} + q_3\lambda_{31} + q_4\lambda_{41} + q_5\lambda_{51} + q_6\lambda_{61} + q_7\lambda_{71} + q_8\lambda_{81} + q_9\lambda_{91} + q_{10}\lambda_{10-1} - \\
 &\quad - q_1(\lambda_{12} + \lambda_{13} + \lambda_{14} + \lambda_{15} + \lambda_{16} + \lambda_{17} + \lambda_{18} + \lambda_{19} + \lambda_{1-10}), \\
 \frac{dq_2}{dt} &= q_1\lambda_{12} - q_2\lambda_{21}, \quad \frac{dq_3}{dt} = q_1\lambda_{13} - q_3\lambda_{31} - q_3\lambda_{37}, \quad \frac{dq_4}{dt} = q_1\lambda_{14} - q_4\lambda_{41}, \\
 \frac{dq_5}{dt} &= q_1\lambda_{15} - q_5\lambda_{51} - q_5\lambda_{56}, \quad \frac{dq_6}{dt} = q_0 + q_1\lambda_{16} + q_5\lambda_{56} - q_6\lambda_{61} - q_6\lambda_{67}, \\
 \frac{dq_7}{dt} &= q_1\lambda_{17} + q_3\lambda_{37} + q_6\lambda_{67} - q_7\lambda_{71} - q_7\lambda_f, \quad \frac{dq_8}{dt} = q_1\lambda_{18} - q_8\lambda_{81}, \\
 \frac{dq_9}{dt} &= q_1\lambda_{19} - q_9\lambda_{91}, \quad \frac{dq_{10}}{dt} = q_1\lambda_{1-10} - q_{10}\lambda_{10-1} - q_{10}\lambda_{10-11}, \quad \frac{dq_{11}}{dt} = q_{10}\lambda_{10-11} - q_{11}\lambda_{ур},
 \end{aligned} \tag{2}$$

де $q_0 = 15000$ Бк — активність, яка щоденно надходить до організму пероральним шляхом до шлунка; λ_{ur} , λ_f — швидкість, з якою активність щоденно виводиться із сечею та фекаліями. Для спрощення зовнішнього вигляду системи диференціальних рівнянь (2) явна залежність величин $q_i(t)$ від t не показана. Для пошуку біокінетичних констант був розроблений досить складний програмний комп'ютерний комплекс на мові FORTRAN, який дозволив шляхом послідовних наближень і повністю автоматично визначити з прийнятною точністю значення констант λ_{ij} для цезію в організмі щурів.

В табл. 2 наведені результати розв'язання системи диференціальних рівнянь (2) (значення біокінетичних констант радіонуклідів ^{137}Cs , які задовільно описують експериментально отримані дані щодо їх накопичення в органах і тканинах організму щурів).

Опишемо процедуру розв'язування системи диференціальних рівнянь (2). Зауважимо, що отримати розв'язки цієї системи рівнянь в аналітичному вигляді неможливо, оскільки кількість невідомих майже удвічі перевищує кількість рівнянь. Але це можна реалізувати чисельними методами, які ґрунтовно описані в прикладній математиці. Для розв'язування системи рівнянь (2) в чисельному вигляді використовували метод Рунге–Кутта (інтегрування систем зв'язаних диференціальних рівнянь першого порядку з початковими граничними умовами в момент $t = 0$) [6]. У нашому випадку початкова умова для камери “шлунок” задається рівністю $q_6(0) = q_0$. Для інших камер $q_i(0) = 0$, $i \neq 6$. За початкові значення біокінетичних констант на першому кроці ітераційної процедури брали довільні значення з інтервалу чисел від 1 до 10. Потім для кожної камери будували і мінімізували функціонал $\chi^2(\lambda_{ij})$ у вигляді суми квадратів різниць теоретичних і експериментальних значень вмісту радіонуклідів (із табл. 1). Враховували також похибки експериментальних значень. При цьому всі змінні, які не належать до камери, що розглядається, фіксували. Перебиралися послідовно всі камери, причому порядок їх перебору не мав значення. Отримані значення λ_{ij} після повного циклу перебору вважали результатами першої ітерації. Процедуру повторювали багаторазово. Після 10–15 ітерацій значення шуканих констант стабілізувалися, після чого ітерації припинялися, а отримані значення біокінетичних констант вважали остаточною (див. табл. 2). Такий ітераційний метод дає можливість автоматично отримувати значення біокінетичних констант для кожної з камер, на відміну від процедури мінімізації функціонала за всіма параметрами λ_{ij} одночасно, де через велику розмірність простору спостерігається багато локальних мінімумів функціонала і в підсумку результат виявляється неоднозначним.

На рис. 2 подано результати експериментальних і розрахункових даних, ступінь їх узгодження. За умов тривалого надходження вміст цезію в м'язовій тканині спочатку зростає

Таблиця 2. Значення біокінетичних констант (λ_{ij}) за умов тривалого перорального надходження ^{137}Cs до організму щурів

Біокінетична константа	Значення λ_{ij}	Біокінетична константа	Значення λ_{ij}	Біокінетична константа	Значення λ_{ij}
λ_{1-2}	11,342	λ_{1-10}	8,061	λ_{9-1}	0,467
λ_{1-3}	3,470	λ_{2-1}	0,221	λ_{10-1}	0,990
λ_{1-4}	0,236	λ_{3-1}	0,880	λ_{3-7}	0,286
λ_{1-5}	0,269	λ_{4-1}	0,622	λ_{5-6}	0,252
λ_{1-6}	0,987	λ_{5-1}	0,277	λ_{10-11}	11,598
λ_{1-7}	6,934	λ_{6-1}	0,991	λ_{6-7}	8,162
λ_{1-8}	2,319	λ_{7-1}	2,479	λ_f	0,115
λ_{1-9}	0,632	λ_{8-1}	0,290	λ_{ur}	6,930

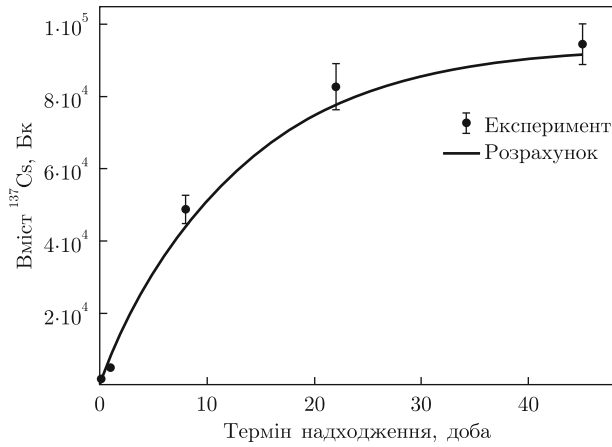


Рис. 2. Розрахований і фактичний вміст цезію в м'язовій тканині щурів за умов щоденного перорального надходження 15 кБк ізотопу

з часом, потім поступово досягає своєї насиченості і на певному рівні фактично стабілізується. На цьому рівні у тканині досягається баланс швидкості надходження і виведення радіонуклідів.

Кінетика накопичення радіоактивного цезію в інших органах щурів має аналогічний характер, тому в даній роботі не наводиться. У м'язах накопичується максимальна кількість цезію, тому вони вибрані нами для ілюстрації кінетики його накопичення.

Інтегруючи залежності $q_i(t)$ за часом і враховуючи ефективну енергію радіонукліда, можна розрахувати дози внутрішнього опромінення органів і тканин щурів. Для зручності одержані чисельним методом $q_i(t)$ можуть бути апроксимовані елементарними функціями.

Зауважимо, що при виконанні аналогічних робіт раніше при розв'язуванні системи диференціальних рівнянь (2) усі ітерації автори проводили рутинними ручними або напівавтоматизованими методами [7–9]. На це витрачалось до декількох днів безперервної роботи за комп'ютером. За допомогою даного програмного комплексу всю процедуру визначення біокінетичних констант з мінімальною похибкою можна виконати за декілька десятків секунд, що свідчить про її ефективність.

Підсумовуючи викладений матеріал, можна стверджувати, що розглянута камерна модель є перспективним інструментом, який може бути застосований для опису і прогнозування динаміки накопичення, утримання та виведення радіонуклідів з організмів будь-яких тварин, зокрема і сільськогосподарських. Це є особливо актуальним у регіонах, що потерпіли від аварії на Чорнобильській АЕС, де ведеться сільськогосподарське виробництво, зокрема тваринництво.

У роботі для випадку тривалого надходження радіонуклідів цезію до організму лабораторних щурів було використано метод Рунге–Кутта та застосовано адаптаційний алгоритм, завдяки чому шляхом послідовних наближень знайдено оптимальний розв'язок. За цим алгоритмом створено комп'ютерну програму на мові FORTRAN, за допомогою якої з прийнятною точністю визначено біокінетичні константи, необхідні для описування кінетики радіонуклідів в організмі. Застосування розробленої програми дає можливість значно підвищити експресність, точність і достовірність визначення доз внутрішнього опромінення ссавців.

Слід відзначити важливість прогностичного значення даної розробки. Визначивши біокінетичні константи для певного радіонукліда, можна за відомою величиною активності

$q_i(t)$, що міститься в деякому i -му органі або тканині в момент часу t , оцінити, яким буде рівень радіоактивності в інших органах і тканинах організму.

1. *Николис Г., Пригожин И.* Самоорганизация в неравновесных системах. – Москва: Мир, 1979. – 512 с.
2. *Андронов А. А., Витт А. А., Хайкин С. Э.* Теория колебаний. – 2-е изд., перераб. – Москва: Наука, 1981. – 918 с.
3. *Юдович В. И.* Математическое моделирование естественных наук. – Ростов-на Дону: Лань, 2011. – 336 с.
4. *Дрозд І. П., Липська А. І., Гриневич Ю. П., Мінчук Г. Я.* Дослідження кінетики обміну $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$ та формування поглинутих доз при його одноразовому надходженні до організму щурів у модельному експерименті // Зб. наук. пр. Інституту ядерних досліджень. – 2003. – № 1(9). – С. 97–105.
5. *Липська А. І.* Дозоутворення, природа ранніх та ризики віддалених ефектів у тварин за тривалої дії радіонуклідів чорнобильського викиду: Дис. ... д-ра біол. наук. Спец. 03.00.01 – радіобіологія. – Київ, 2008. – С. 1–382.
6. *Numerical Recipes in Fortran 90.* – 2nd ed. – Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1996.
7. *Дрозд І. П., Липська А. І.* Дослідження кінетики ізотопів ^{137}Cs та $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$ в організмі лабораторних щурів // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Сер. Біологія. – 2010. – **27**. – С. 223–230.
8. *Липська А. І., Дрозд І. П.* Особливості дозоутворення та методи розрахунку доз при внутрішньому надходженні ^{137}Cs до організму щурів // Ядерна фізика та енергетика. – 2008. – № 1(23). – С. 78–87.
9. *Липська А. І., Дрозд І. П.* Формування доз опромінення за перорального надходження стронцію до організму щурів // Проблеми Чорнобильської зони відчуження. – 2006. – Вип. 8. – С. 169–178.

Інститут ядерних досліджень НАН України, Київ

Надійшло до редакції 08.10.2014

Академик НАН Украины **И. Н. Вишнеvский, И. П. Дрозд, А. И. Липская, А. Д. Фурса**

Камерные модели в радиобиологии

Проанализирована возможность применения камерных моделей к описанию метаболических процессов, происходящих в организме млекопитающих. Показано, что камерная модель имеет устойчивые решения и может однозначно описывать процессы в открытых системах, какими являются живые организмы. Для описания кинетики ^{137}Cs в организме лабораторных крыс предложена 11-камерная модель. Для каждой из камер экспериментально определены функции удержания изотопа цезия, с помощью которых теоретически определены биокинетические константы, необходимые для расчета поглощенных доз в органах и тканях организма.

Academician of the NAS of Ukraine **I. M. Vyshnevskiy, I. P. Drozd, A. I. Lypska, A. D. Foursat**

Chamber models in radiobiology

The possibility of using the chamber models for the description of metabolic processes in mammal's organisms is analyzed. It has been shown that the chamber models have sustainable solutions and can definitely describe the processes in open systems such as living organisms. The 11-chamber model is proposed to describe the kinetics of ^{137}Cs in laboratory rats' organisms. The functions of the cesium isotope retention are experimentally determined for each of the chambers, and then they are used for the theoretical determination of biokinetic constants, which are necessary for the calculation of the absorbed dose in organs and tissues of organisms.