

УДК 51-76

UDC 51-76

УСТОЙЧИВОСТЬ СТАЦИОНАРНЫХ СОСТОЯНИЙ КИНЕТИКИ ЛЕЙКОПОЭЗА**STABILITY OF STATIONARY CONDITIONS OF KINETICS OF LEUKOPOEZ**

Тумаев Евгений Николаевич
д.ф.-м.н., профессор
*Кубанский государственный университет, Россия,
350040, Краснодар, Ставропольская, 149,
tumayev@phys.kubsu.ru*

Tumayev Evgeny Nikolaevich
Dr.Sci.Phys.-Math., professor
*Kuban State University, Krasnodar, Stavropolskaja
str., 149, Russia
tumayev@phys.kubsu.ru*

Шарай Иван Александрович
аспирант
*Кубанский государственный университет, Россия,
350040, Краснодар, Ставропольская, 149,
Ivan--2012@mail.ru*

Sharay Ivan Aleksandrovich
postgraduate student
*Kuban State University, Krasnodar, Stavropolskaja
str., 149, Russia
Ivan--2012@mail.ru*

В статье приведены результаты исследования устойчивости модели нейтрофиломоноцитопоэза. При помощи критерия Рауса-Гурвица вычислено, что приведенная система дифференциальных уравнений, описывающих созревание клеток, является асимптотически устойчивой. Определены пороговые значения параметров модели, при которых система становится неустойчивой

The results of the research of stability of the model of neutrophilomonocytegenesis are shown in the article. With the criterion of Routh-Hurwitz it's calculated that the system of the differential equations of cells growing is asymptotically steady. Threshold values of parameters of model at which the system becomes unstable are defined

Ключевые слова: НЕЙТРОФИЛОПОЭЗ, МОНОЦИТОПОЭЗ, КОСТНЫЙ МОЗГ, УСТОЙЧИВОСТЬ

Keywords: NEUTROPHILOGENESIS, MONOCYTEGENESIS, MARROW, STABILITY

Введение

Отличительной особенностью лейкопоэза служит то, что он представляет собой главную защитную систему организма. Один из важнейших показателей для оценки работы лейкопоэза – кинетика кроветворения и кроверазрушения.

Для описания данных процессов могут использоваться дифференциальные уравнения, описывающие последовательные переходы клеток из одной фазы созревания в другую. Так, все клетки-нейтрофилы проходят следующие стадии: единая колониеобразующая единица гранулоцитарно-макрофагального рядов (КОЕ-ГМ), колониеобразующая единица гранулоцитов (КОЕ-Г), нейтрофильный миелобласт (НМб), нейтрофильный промиелоцит (НПм), нейтрофильный миелоцит (НМ), нейтрофильный метамиелоцит (НМм), палочкоядерный нейтрофил (Пн), сегментоядерный нейтрофил в костном мозге (Снкм), сегментоядерный

нейтрофил в крови (Снк), сегментоядерный нейтрофил в тканях (Снт). В свою очередь для моноцитов выделяют стадии: КОЕ-ГМ, колониобразующая единица моноцитов (КОЕ-М), монобласт (Мб), промоноцит (Пм), моноцит в крови (Мн) и макрофаг (Мф) [1-3].

Полученная таким образом математическая модель будет зависеть от большого числа параметров, влияющих на кроветворение. Модели нейтрофилопоэза и монопоэза в отдельности были опубликованы ранее в работах [4-5]. Однако в этих работах не рассматривался вопрос об устойчивости системы дифференциальных уравнений.

В таком случае представляется важной проверка устойчивости модели, так как даже малые колебания нормальных условий могут привести к серьезным изменениям в производстве нейтрофилов и моноцитов. Помимо этого, вопрос о важности исследования устойчивости стационарных состояний для биологических систем неоднократно обсуждался другими авторами, в частности [6-7].

В данной работе проверяется устойчивость одной из ветвей лейкопоэза – системы производства нейтрофилов и моноцитов, имеющих единого предка КОЕ-ГМ.

Цель исследования

Исследование устойчивости стационарного состояния нейтрофиломоноцитопоэза.

Методы исследования

Устойчивость стационарного состояния модели проверялась при помощи критерия Рауса-Гурвица.

Расчеты кинетики переменных и решение дифференциальных уравнений выполнены при помощи математического комплекса MATHCAD 14.

Результаты исследования

В уравнениях (1-15) представлена исследуемая модель производства нейтрофилов и моноцитов, основанная на уравнениях, опубликованных в более ранних работах [4-5]:

$$\frac{dn_0}{dt} = I_0 + (n_0 - G0_0) \left(1 - \frac{n_0 - G0_0}{K_0} \right) r_0 - (1 - \gamma_0)(n_0 - G0_0)k_0, \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{dn_{H1}}{dt} = & c_H(1 - \gamma_0)(n_0 - G0_0)k_{H0} + \\ & + (n_{H1} - G0_{H1}) \left(1 - \frac{n_{H1} - G0_{H1}}{K_{H1}} \right) r_{H1} - (1 - \gamma_{H1})(n_{H1} - G0_{H1})k_{H1}, \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \frac{dn_{H2}}{dt} = & (1 - \alpha)(1 - \gamma_{H1})(n_{H1} - G0_{H1})k_{H1} + \\ & + (n_{H2} - G0_{H2}) \left(1 - \frac{n_{H2} - G0_{H2}}{K_{H2}} \right) r_{H2} - (1 - \gamma_{H2})(n_{H2} - G0_{H2})k_{H2}, \end{aligned} \quad (3)$$

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

$$\frac{dn_{H5}}{dt} = (1 - \gamma_{H4})(n_{H4} - G0_{H4})k_{H4} - n_{H5}k_{H5}, \quad (6)$$

$$\frac{dn_{Hi}}{dt} = n_{H(i-1)}k_{H(i-1)} - n_{Hi}k_{Hi}, \quad i = 6-9. \quad (7-10)$$

$$\begin{aligned} \frac{dn_{M1}}{dt} = & c_M(1-\gamma_0)(n_0 - G_{0_0})k_{M1} + \\ & + (n_{M1} - G_{0_{M1}}) \left(1 - \frac{n_{M1} - G_{0_{M1}}}{K_{M1}} \right) r_{M1} - (1-\gamma_{M1})(n_{M1} - G_{0_{M1}})k_{M1}, \end{aligned} \quad (11)$$

$$\begin{aligned} \frac{dn_{M2}}{dt} = & (1-\alpha)(1-\gamma_{M1})(n_{M1} - G_{0_{M1}})k_{M1} + \\ & + (n_{M2} - G_{0_{M2}}) \left(1 - \frac{n_{M2} - G_{0_{M2}}}{K_{M2}} \right) r_{M2} - (1-\gamma_{M2})(n_{M2} - G_{0_{M2}})k_{M2}, \end{aligned} \quad (12)$$

$$\begin{aligned} \frac{dn_{M3}}{dt} = & (1-\gamma_{M2})(n_{M2} - G_{0_{M2}})k_{M2} + \\ & + (n_{M3} - G_{0_{M3}}) \left(1 - \frac{n_{M3} - G_{0_{M3}}}{K_{M3}} \right) r_{M3} - (1-\gamma_{M3})(n_{M3} - G_{0_{M3}})k_{M3}, \end{aligned} \quad (13)$$

$$\frac{dn_{M4}}{dt} = (1-\gamma_{M3})(n_{M3} - G_{0_{M3}})k_{M3} - n_{M4}k_{M4}, \quad (14)$$

$$\frac{dn_{M5}}{dt} = n_{M4}k_{M4} - n_{M5}k_{M5}. \quad (15)$$

где I_0 – поток клеток КОЭ-ГЭММ.

G_{0_0} – число клеток КОЭ-ГМ в фазе обратимого покоя на кг.

$G_{0_{Hi}}$ – число клеток нейтрофилов в фазе обратимого покоя на кг.

$G_{0_{Mi}}$ – 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} – коэффициент 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_{ni} – 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_{ni} – скорость роста нейтрофилов на стадии.

r_{mi} – скорость роста моноцитов на стадии.

K_0 – поддерживающая ёмкость среды для КОЭ-ГМ.

K_{ni} – поддерживающая ёмкость среды для нейтрофилов на стадии.

K_{mi} – поддерживающая ёмкость среды для моноцитов на стадии.

В таблицах 1-3 приведены численные значения параметров модели в норме, рассчитанные по аналогии с [4-5].

Таблица 1 – Данные по состоянию КОЭ-ГМ в норме.

n_0	$3,83 \cdot 10^5$	$r_0, \text{ч}^{-1}$	0,19
$G0_0$	$3,26 \cdot 10^5$	K_0	$7,46 \cdot 10^4$
$k_0, \text{ч}^{-1}$	0,046	$I_0, \text{ч}^{-1}$	39,99
c_n	0,88	c_m	0,12
γ_0	0,03		

Таблица 2 – 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_{HKM}	$3,8 \cdot 10^9$	-	0,01	-	-	-
C_{HK}	$4,4 \cdot 10^8$	-	0,12	-	-	-
C_{HT}	$5,1 \cdot 10^9$	-	0,01	-	-	-

Таблица 3 – 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	-	-	-

Стационарное состояние лейкопоза характеризуется в среднем постоянной численностью на разных стадиях созревания. Математически стационарному состоянию отвечает равенство нулю всех производных в системе кинетических уравнений (1-15). Полученные таким образом алгебраические уравнения определяют стационарные численности клеток $n_0^{ст}$, $n_{hi}^{ст}$ и $n_{mi}^{ст}$. Для исследования устойчивости стационарных состояний изучалось поведение решений системы уравнений (1-15) вблизи значений, отвечающих стационарным численностям, для чего полагалось (16):

$$n_0^{исл} = n_0^{ст} + y_0, \quad y_0 < n_0^{ст}$$

$$n_{hi}^{исл} = n_{hi}^{ст} + y_{hi}, \quad y_{hi} < n_{hi}^{ст}, \quad i = 1-9. \tag{16}$$

$$n_{mi}^{исл} = n_{mi}^{ст} + y_{mi}, \quad y_{mi} < n_{mi}^{ст}, \quad i = 1-5.$$

В результате получена линеаризованная система уравнений (17-31):

$$\frac{dy_0}{dt} = y_0 \left[r_0 \left(1 - 2 \frac{n_0 - G0_0}{K_0} \right) - k_0 (1 - \gamma_0) \right] \tag{17}$$

$$\frac{dy_{hi}}{dt} = y_0 [c_h k_0 (1 - \gamma_0)] + y_{hi} \left[r_{hi} \left(1 - 2 \frac{n_{hi} - G0_{hi}}{K_{hi}} \right) - k_{hi} (1 - \gamma_{hi}) \right], \tag{18}$$

$$\frac{dy_{H2}}{dt} = y_{H1} [k_{H1}(1-\alpha)(1-\gamma_{H1})] + y_{H2} \left[r_{H2} \left(1 - 2 \frac{n_{H2} - G0_{H2}}{K_{H2}} \right) - k_{H2}(1-\gamma_{H2}) \right], \quad (19)$$

$$\frac{dy_{Hi}}{dt} = y_{H(i-1)} [k_{H(i-1)}(1-\gamma_{H(i-1)})] + y_{Hi} \left[r_{Hi} \left(1 - 2 \frac{n_{Hi} - G0_{Hi}}{K_{Hi}} \right) - k_{Hi}(1-\gamma_{Hi}) \right], \quad i = 3, 4. \quad (20-21)$$

$$\frac{dy_{H5}}{dt} = y_{H4} [k_{H4}(1-\gamma_{H4})] - y_{H5} k_{H5}, \quad (22)$$

$$\frac{dy_{Hi}}{dt} = y_{H(i-1)} k_{H(i-1)} - y_{Hi} k_{Hi}, \quad i = 6-9. \quad (23-26)$$

$$\frac{dy_{M1}}{dt} = y_0 [c_M k_0 (1-\gamma_0)] + y_{M1} \left[r_{M1} \left(1 - 2 \frac{n_{M1} - G0_{M1}}{K_{M1}} \right) - k_{M1}(1-\gamma_{M1}) \right], \quad (27)$$

$$\frac{dy_{M2}}{dt} = y_{M1} [k_{M1}(1-\alpha)(1-\gamma_{M1})] + y_{M2} \left[r_{M2} \left(1 - 2 \frac{n_{M2} - G0_{M2}}{K_{M2}} \right) - k_{M2}(1-\gamma_{M2}) \right], \quad (28)$$

$$\frac{dy_{M3}}{dt} = y_{M2} [k_{M2}(1-\gamma_{M2})] + y_{M3} \left[r_{M3} \left(1 - 2 \frac{n_{M3} - G0_{M3}}{K_{M3}} \right) - k_{M3}(1-\gamma_{M3}) \right], \quad (29)$$

$$\frac{dy_{M4}}{dt} = y_{M3} [k_{M3}(1-\gamma_{M3})] - y_{M4} k_{M4} \quad (30)$$

$$\frac{dy_{M5}}{dt} = y_{M4} k_{M4} - y_{M5} k_{M5} \quad (31)$$

Далее для построения матрицы Гурвица были введены коэффициенты C_{00} , C_{Hij} и C_{Mij} для КОЕ-ГМ, нейтрофилов и моноцитов соответственно. Данные коэффициенты можно разделить на две части относительно места возникновения: первая группа представляет собой

влияние, оказываемое на устойчивость предыдущей стадией, а вторая – влияние собственных параметров. Преобразованная система уравнений (17-31) представлена в уравнениях (32-46):

$$\frac{dy_0}{dt} + C_{00}y_0 = 0 \tag{32}$$

$$\frac{dy_{H1}}{dt} + C_{H01}y_0 + C_{H11}y_{H1} = 0 \tag{33}$$

$$\frac{dy_{Hi}}{dt} + C_{H(i-1)i}y_{H(i-1)} + C_{Hii}y_{Hi} = 0, \quad i = 2 - 9. \tag{34-41}$$

$$\frac{dy_{M1}}{dt} + C_{M01}y_0 + C_{M11}y_{M1} = 0 \tag{42}$$

$$\frac{dy_{Mi}}{dt} + C_{M(i-1)i}y_{M(i-1)} + C_{Mii}y_{Mi} = 0, \quad i = 2 - 5. \tag{43-46}$$

В таблицах 4-5 приведены рассчитанные значения для C_{00} , C_{Hij} и C_{Mij} .

Таблица 4 – Значения коэффициентов матрицы Гурвица для нейтрофилов.

C_{00}	0,145		
C_{H11}	0,498	C_{H01}	-0,039
C_{H22}	0,669	C_{H12}	-0,110
C_{H33}	0,043	C_{H23}	-0,480
C_{H44}	0,362	C_{H34}	-0,046
C_{H55}	0,018	C_{H45}	-0,182
C_{H66}	0,012	C_{H56}	-0,018
C_{H77}	0,014	C_{H67}	-0,012
C_{H88}	0,121	C_{H78}	-0,014
C_{H99}	0,010	C_{H89}	-0,121

Таблица 5 – Значения коэффициентов матрицы Гурвица для
МОНОЦИТОВ.

C_{00}	0,145		
C_{M11}	0,249	C_{M01}	-0,005
C_{M22}	0,213	C_{M12}	-0,055
C_{M33}	0,019	C_{M23}	-0,081
C_{M44}	0,023	C_{M34}	-0,020
C_{M55}	0,001	C_{M45}	-0,023

Как видно из таблиц, все коэффициенты, представляющие влияние предыдущей фракции на устойчивость, имеют отрицательные значения, в то время как коэффициенты данной стадии больше нуля.

Ниже приведены построенные матрицы Гурвица (47-48):

$$C_H = \begin{pmatrix} C_{00} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ C_{H01} & C_{H11} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & C_{H12} & C_{H22} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & C_{H23} & C_{H33} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & C_{H34} & C_{H44} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & C_{H45} & C_{H55} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & C_{H56} & C_{H66} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & C_{H67} & C_{H77} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & C_{H78} & C_{H88} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & C_{H89} & C_{H99} \end{pmatrix} \quad (47)$$

$$C_M = \begin{pmatrix} C_{00} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ C_{M01} & C_{M11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & C_{M12} & C_{M22} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & C_{M23} & C_{M33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & C_{M34} & C_{M44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & C_{M45} & C_{M55} \end{pmatrix} \quad (48)$$

В таблице 6 приведены главные диагональные миноры матриц Δ_0 , Δ_{H_i} и Δ_{M_i} , рассчитываемые по формуле (49):

$$\Delta_i = \begin{vmatrix} C_{00} & 0 & 0 & \dots & 0 \\ C_{01} & C_{11} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & C_{12} & C_{22} & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & C_{ii} \end{vmatrix} \quad (49)$$

Как видно из (49), коэффициенты, представляющие влияние, оказываемое предыдущей, более молодой фракцией, не играют никакой роли в расчете главных диагональных миноров. Из этого следует вывод о том, устойчивость стационарного решения каждого из уравнений, описывающих гемопоэз, зависит от значения параметров, характеризующих только данную стадию созревания.

Таблица 6 – Главные диагональные миноры матриц Гурвица для нейтрофилов и моноцитов.

Δ_0	0,145		
$\Delta_{н1}$	0,072	$\Delta_{м1}$	0,036
$\Delta_{н2}$	0,048	$\Delta_{м2}$	$7,69 \cdot 10^{-3}$
$\Delta_{н3}$	$2,077 \cdot 10^{-3}$	$\Delta_{м3}$	$1,461 \cdot 10^{-4}$
$\Delta_{н4}$	$7,520 \cdot 10^{-4}$	$\Delta_{м4}$	$3,361 \cdot 10^{-6}$
$\Delta_{н5}$	$1,354 \cdot 10^{-5}$	$\Delta_{м5}$	$3,361 \cdot 10^{-9}$
$\Delta_{н6}$	$1,624 \cdot 10^{-7}$	-	-
$\Delta_{н7}$	$2,274 \cdot 10^{-9}$	-	-
$\Delta_{н8}$	$2,751 \cdot 10^{-10}$	-	-
$\Delta_{н9}$	$2,751 \cdot 10^{-12}$	-	-

Согласно критерию устойчивости Рауса-Гурвица [8], для того, чтобы все корни характеристического уравнения имели отрицательные действительные части, необходимо и достаточно, чтобы все главные диагональные миноры матрицы Гурвица были положительны при условии $C_{00} > 0$, то есть выполняются условия (50):

$$\Delta_{нj} > 0, \Delta_{mj} > 0. \quad (50)$$

Таким образом, стационарное состояние приведенной в начале системы уравнений (1-15) асимптотически устойчиво.

Из (49) видно, что потеря устойчивости системы обуславливается переходом хотя бы одного из коэффициентов C_{ij} в зону отрицательных значений, что возможно только в уравнениях, в которых присутствует деление клеток. Для определения границ устойчивости выведены соотношения (51-58), показывающие условия, при которых происходит нарушение:

$$n_0 - G0_0 < \frac{K_0}{2} \left(1 - k_0 \frac{1 - \gamma_0}{r_0} \right), \quad (51)$$

$$n_{ni} - G0_{ni} < \frac{K_{ni}}{2} \left(1 - k_{ni} \frac{1 - \gamma_{ni}}{r_{ni}} \right), \quad i = 1 - 4, \quad (52-55)$$

$$n_{mi} - G0_{mi} < \frac{K_{mi}}{2} \left(1 - k_{mi} \frac{1 - \gamma_{mi}}{r_{mi}} \right), \quad i = 1 - 3. \quad (56-58)$$

Из (51-58) следует, что изменения скорости перехода клеток в следующую стадию, скорости роста и естественной гибели не могут привести к нарушению устойчивости. В таблице 7 приведены пороговые значения остальных параметров, при которых устойчивость теряется.

Таблица 4 – Пороговые значения параметров модели.

	Норма	Нарушение
n_0	$3.83 \cdot 10^5$	$< 3.5 \cdot 10^y$
$n_{н1}$	$6.4 \cdot 10^6$	$< 5.9 \cdot 10^6$
$n_{н2}$	$1.1 \cdot 10^7$	$< 1.0 \cdot 10^7$
$n_{н3}$	$4.85 \cdot 10^8$	$< 4.3 \cdot 10^8$
$n_{н4}$	$1.9 \cdot 10^9$	$< 1.8 \cdot 10^9$
$n_{м1}$	$1.7 \cdot 10^6$	$< 1.6 \cdot 10^6$
$n_{м2}$	$3.7 \cdot 10^{y7}$	$< 3.4 \cdot 10^7$
$n_{м3}$	$6.0 \cdot 10^8$	$< 5.3 \cdot 10^8$
$G0_0$	$3.2 \cdot 10^5$	$> 3.54 \cdot 10^5$
$G0_{н1}$	$5.44 \cdot 10^6$	$> 5.9 \cdot 10^6$
$G0_{н2}$	$9.83 \cdot 10^6$	$> 1.08 \cdot 10^7$
$G0_{н3}$	$4.12 \cdot 10^8$	$> 4.62 \cdot 10^8$
$G0_{н4}$	$1.6 \cdot 10^9$	$> 1.8 \cdot 10^9$
$G0_{м1}$	$1.4 \cdot 10^6$	$> 1.6 \cdot 10^6$
$G0_{м2}$	$3.1 \cdot 10^7$	$> 3.4 \cdot 10^7$
$G0_{м3}$	$5.1 \cdot 10^8$	$> 5.7 \cdot 10^8$
K_0	$7.4 \cdot 10^4$	$> 1.4 \cdot 10^5$
$K_{н1}$	$1.2 \cdot 10^6$	$> 2.5 \cdot 10^6$
$K_{н2}$	$2.93 \cdot 10^6$	$> 6.5 \cdot 10^6$
$K_{н3}$	$1.5 \cdot 10^8$	$> 4.8 \cdot 10^8$
$K_{н4}$	$4.3 \cdot 10^8$	$> 9.0 \cdot 10^8$
$K_{м1}$	$3.4 \cdot 10^5$	$> 6.8 \cdot 10^5$
$K_{м2}$	$7.7 \cdot 10^6$	$> 1.5 \cdot 10^7$
$K_{м3}$	$1.8 \cdot 10^8$	$> 5.9 \cdot 10^8$

Из таблицы 4 видно, что для нарушения требуется практически двукратное увеличение поддерживающей ёмкости среды во всех случаях, составляющее по расчетам $233,2 \pm 51,9\%$.

В связи с этим, основными причинами потери устойчивости являются изменения количества клеток в популяциях n_0 , $G0_0$, $n_{ни}$, $G0_{ни}$, $n_{ми}$ и $G0_{ми}$. Расчеты показывают, что пороговое значение в данном случае составляет в среднем $8,6 \pm 1,2\%$.

Заключение

В статье приведены результаты исследования устойчивости модели нейтрофиломоноцитопоза.

При помощи критерия Рауса-Гурвица вычислено, что приведенная система дифференциальных уравнений, описывающих созревание клеток, является асимптотически устойчивой. Также установлено, что устойчивость каждого уравнения для отдельных популяций созревающих клеток зависит исключительно от значения параметров, характеризующих только данную стадию.

Определены пороговые значения параметров модели, при которых система становится неустойчивой. К потере устойчивости приводят лишь значительное увеличение поддерживающей ёмкости среды (в среднем $233,2 \pm 51,9\%$). При этом, неустойчивость вызывают гораздо меньшие колебания численности клеток в n_0 , $G0_0$, n_{ni} , $G0_{ni}$, n_{mi} и $G0_{mi}$ (в среднем $8,6 \pm 1,2\%$), что позволяет сделать вывод о решающей роли этих параметров в устойчивости состояния лейкопоза.

Список литературы

1. Ciesla V. Hematology in Practice. — Philadelphia : F. A. Davis Company, 2007. — 348 p.
2. Свищенко В. В., Гольдберг Е. Д. Математическое моделирование кинетики эритропоза. — Томск : Изд-во Том. ун-та, 1995. — 94 с.
3. Шиффман Ф. Дж. Патология крови. — СПб. : БИНОМ - Невский диалект, 2000. — 448 с.
4. Шарай И. А., Тумаев Е. Н. Математическое моделирование кинетики нейтрофилопоза // Материалы XI научно-практической конференции молодых ученых и студентов юга России "Медицинская наука и здравоохранение". — Краснодар, 2013. С. 5-17.
5. Шарай И. А., Тумаев Е. Н. Математическое моделирование кинетики моноцитопоза // Труды X Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов "Современное состояние и приоритеты развития фундаментальных наук в регионах". — Краснодар : Просвещение-Юг, 2013. С. 58-60.
6. Луковенков А. В. Устойчивость стационарных состояний в кинетике многостадийных химических и биохимических процессов : автореф. дис. ... канд. хим. наук : 02.00.04. — М, 2012. — 24 с.

7. Липунова Е. А., Скоркина М. Ю. Физиология крови. — Белгород : Изд-во БелГУ, 2007. — 324 с.

8. Рабинович М.И., Трубецков Д.И. Введение в теорию колебаний и волн. — НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2000. — 560 с.

References

1. Ciesla V. Hematology in Practice. — Philadelphia : F. A. Davis Company, 2007. — 348 p.

2. Svishhenko V. V., Gol'dberg E. D. Matematicheskoe modelirovanie kinetiki jeritropojeza. — Tomsk : Izd-vo Tom. un-ta, 1995. — 94 s.

3. Shiffman F. Dzh. Patofiziologija krovi. — SPb. : BINOM - Nevskij dialekt, 2000. — 448 s.

4. Sharaj I. A., Tumaev E. N. Matematicheskoe modelirovanie kinetiki nejtrofilopoejeza // Materialy XI nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchenyh i studentov juga Rossii "Medicinskaja nauka i zdravoohranenie". — Krasnodar, 2013. S. 5-17.

5. Sharaj I. A., Tumaev E. N. Matematicheskoe modelirovanie kinetiki monocitopoejeza // Trudy X Vserossijskoj nauchnoj konferencii molodyh uchenyh i studentov "Sovremennoe sostojanie i priority razvitija fundamental'nyh nauk v regionah". — Krasnodar : Prosveshhenie-Jug, 2013. S. 58-60.

6. Lukovenkov A. V. Ustojchivost' stacionarnyh sostojanij v kinetike mnogostadijnyh himicheskikh i biohimicheskikh processov : avtoref. dis. ... kand. him. nauk : 02.00.04. — M, 2012. — 24 s.

7. Lipunova E. A., Skorkina M. Ju. Fiziologija krovi. — Belgorod : Izd-vo BelGU, 2007. — 324 s.

8. Rabinovich M.I., Trubeckov D.I. Vvedenie v teoriju kolebanij i voln. — NIC «Reguljarnaja i haoticheskaja dinamika», 2000. — 560 s.