

**ТОШКЕНТ АХБОРОТ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИ УНИВЕРСИТЕТИ
ВА ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМий ДАРАЖАСИНИ БЕРИШ БЎЙИЧА
16.07.2013.Т/ФМ.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ АХБОРОТ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИ УНИВЕРСИТЕТИ

Сайдалиева Махруй

**ҲУЖАЙРА ТУРКУМЛАРИ РЕГУЛЯТОР
МЕХАНИЗМЛАРИНИНГ МАТЕМАТИК МОДЕЛЛАРИ**

**05.01.07– «Математик моделлаштириш.
Сонли усуллар ва дастурлар мажмуи»
(техника фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2016

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской диссертации

Content of the abstract of doctoral dissertation

Сайдалиева Махруй

Ҳужайра туркумлари регулятор

механизмларининг математик моделлари 3

Сайдалиева Махруй

Математические модели регуляторных

механизмов клеточных сообществ. 29

Saidalieva Mahruy

Mathematical models of

regulatory mechanisms of cellular communities 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 79

**ТОШКЕНТ АХБОРОТ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИ УНИВЕРСИТЕТИ
ВА ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРИШ БЎЙИЧА
16.07.2013.Т/ФМ.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ АХБОРОТ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИ УНИВЕРСИТЕТИ

САЙДАЛИЕВА МАХРУЙ

**ҲУЖАЙРА ТУРКУМЛАРИ РЕГУЛЯТОР
МЕХАНИЗМЛАРИНИНГ МАТЕМАТИК МОДЕЛЛАРИ**

**05.01.07– «Математик моделлаштириш.
Сонли усуллар ва дастурлар мажмуи»
(техника фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2016

**Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси
хузуридаги Олий аттестация комиссиясида № 30.09.2014/В2014.5.Т305 рақам билан
рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Тошкент ахборот технологиялари университети хузуридаги
Дастурий маҳсулотлар ва аппарат-дастурий мажмуалар яратиш марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасига
(www.tuit.uz) ва «ZIYONET» таълим ахборот тармоғида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Бекмуратов Тулқин Файзиевич техника фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Усманов Ришат Ниязбекович техника фанлар доктори, профессор Юлдашев Таджимат техника фанлар доктори Туракулов Холбўта Абилович техника фанлар доктори, профессор

Етакчи ташкилот:	Самарқанд давлат университети
-------------------------	--------------------------------------

Диссертация ҳимояси Тошкент ахборот технологиялари университети ва
Ўзбекистон Миллий университети хузуридаги 16.07.2013.Т/ФМ.29.01 рақамли илмий
кенгашнинг «09» апрел 2016 йил соат 10⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100202,
Тошкент ш., Амир Темура кўчаси, 108. Тел.: (99871) 238-64-43; факс: (99871) 238-65-52; e-
mail: tuit@tuit.uz).

Докторлик диссертацияси билан Тошкент ахборот технологиялари университетининг
Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (2513 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил:
100202, Тошкент ш., Амир Темура кўчаси, 108. Тел.: (99871) 238-64-43.

Диссертация автореферати 2016 йил «07» 03 куни тарқатилди.
(2016 йил «07» 03 даги 09 рақамли реестр баённомаси).

Х.К. Арипов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси ф.-м.ф.д., профессор

М.С. Якубов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби т.ф.д., профессор

Н. Равшанов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш хузуридаги илмий семинар
раиси, т.ф.д.

Кириш (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда тирик тизимлар фаолияти регулятор механизмларини (регуляторикасини) иерархик даражада математик моделлаштиришнинг назарий ва амалий жиҳатдан ривожланиши биология, тиббиёт ва қишлоқ хўжалигида самарали қўлланилиши билан боғлиқ, чунки бир қатор касалликларни олдини олиш ва даволашнинг самарали йўлини танлаш, агротехникага ишлов бериш, ўсимлик селекцияси, биотехнология саноати маҳсулотларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамият касб этади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотига кўра, генетик хасталиклар билан касалланиш сони 2012 йилда 14 миллиондан 2020 йилга келиб 22 миллионга қадар кўпайиши башорат қилинмоқда. Европа мамлакатларида кам учрайдиган генетик касалликларни регулятор механизмлари тадқиқи бўйича миллий стратегия қабул қилинган ва “Horizon 2020” дастурини ишлаб чиқилиши, Европа Иттифоқида ушбу йўналишдаги илмий изланишларни молиялаштиришда янги даврнинг бошланиши ҳисобланади. 2014-2020 йиллар учун "Horizon 2020" бюджети 2011 йил нархларида 80 млрд. еврони ташкил этади. Хужайра регулятор механизмларини тадқиқи учун ажратилган маблағлар 2013 йилда Европа Иттифоқининг умумий бюджетининг 6,7% ини ташкил қилган бўлса, баҳолашларга кўра бу рақам 2020 йилда 8,5% га етиши кутилмоқда. 2014 йилдан генетик касалликлар бўйича халқаро консорциум тирик тизимлар регулятор механизмлари тадқиқи бўйича мисли кўрилмаган миқёсда халқаро илмий ҳамкорликни амалга оширмоқда.

Жорий аср бошида miRNA регулятор молекула кашф қилингандан сўнг, хужайра регулятор механизмларни турли даражадаги математик моделлаштириш усуллари ишлаб чиқиш ва амалда қўллашга бағишланган илмий ишлар сони изчил ортиб бормоқда. Хужайра регуляторикасига оид кенг қўламли («Инсон геноми» лойиҳасининг бюджети 3 млрд. доллардан ортиқ бўлган) халқаро тадқиқотлар амалга оширилаётган бўлсада, ханузгача геномга оид маълумотлар талқин қилинмаган, уларнинг ўзаро муносабатлари фаолиятининг регулятор механизмлари аниқланмаган.

Шу сабабли турли пағоналардаги тирик тизимлар регуляторикасини иерархик ўзаро муносабатларини таҳлиллаш усуллари, хужайралар туркуми регуляторикасини моделлаштириш алгоритмлари, хужайра туркумларини регулятор механизмларининг концептуал модели, хужайра вақтий-фазовий шаклланишининг ички жараёнларини ифодаловчи хужайралар туркуми фаол бирлигининг имитацион моделлари, дифференциал-айирма тенгламалар системаси асосида хужайралар сонининг миқдорий ўзаро муносабатларини математик модели, хужайра бўлиниши, табақаланиши, хужайранинг ўзига хос вазифаларни бажариш жараёнлари ва хужайра функциялари регулятор механизмларининг минимал математик моделлари мажмуи, хужайралар ўзаро миқдорий муносабатлар ва хужайра дифференциацияси математик моделининг функционал-дифференциал тенгламаларини сифатий ва қиёсий

таҳлиллаш, хужайра бўлиниши модели ва ҳажмнинг ўзгариш параметрлари орасидаги миқдорий боғлиқликни аниқлаш механизми ва усуллари ишлаб чиқиш, ҳамда аъзо ва тўқима функционал қисм тизимларини шакллантириш, уйғунлик билан бир бутун ҳолда организмнинг аниқ функцияларини бажариш жараёнларини тадқиқ этиш долзарб масала ҳисобланади.

Ахборот коммуникация технологиялари, математик моделлаштириш усуллари, тиббиёт ва биологиянинг турли соҳаларидаги лаборатория тажрибалари маълумотлари асосида яратилган тирик тизимлар регулятор механизмларини таҳлиллашнинг дастурий воситалар комплексини ишлаб чиқиш ва амалда қўллаш, тирик тизимлар фаолиятини дастурлашнинг самарали усул ва алгоритмларини яратиш, тиббиётда илмий ҳажмдор кўп вариантли ҳисобий тажрибаларни компьютер воситаларида ўтказиш технологияларини ишлаб чиқиш, аҳоли саломатлигини муҳофазаси жараёнини такомиллаштириш, хасталикларни олдини олиш ва даволашнинг ахборот технологиялари ва диагностик электрон қурилмалари ва терапевтик стратегияларини яратиш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентини 2012 йил 21 мартдаги ПҚ-1730-сон «Замонавий ахборот-коммуникация технологияларини жорий этиш ва янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ҳамда 2014 йил 13 августдаги ПҚ-2221-сон «2014-2018 йилларда Ўзбекистонда аҳолининг репродуктив саломатлигини янада мустаҳкамлаш, оналар, болалар ва ўсмирлар соғлигини муҳофаза қилиш борасидаги Давлат дастури тўғрисида»ги Қарорларида белгиланган вазифаларни муайян даражада амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур диссертация республика фан ва технологиялари ривожланишининг 4 «Ахборотлаштириш ва ахборот-коммуникация технологияларини ривожлантириш» устувор йўналишига мос равишда ИТД-5-«Жамиятни ахборотлаштириш даражасини оширишга йўналтирилган илмий ҳажмдор ахборот технологияларни, телекоммуникацион тармоқларни, аппарат-дастурий воситаларни интеллектуал бошқариш, ўқитиш усуллари ва тизимларини ишлаб чиқиш» дастури лойиҳаси доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.

Тирик тизимлар хужайралар туркуми регулятор механизмларини таҳлиллаш, функционал-тузилмавий нормал ва аномал ташкил топиши ва фаолияти қонуниятларини аниқлаш, элементлараро вақтий-фазовий ўзаро муносабатларни ифодаловчи моделларнинг компьютер алгоритмини, ҳисобий тажрибалар ташкил этиш учун дастурий таъминотни, биология ва тиббиёт масалаларини ечишга йўналтирилган ҳисобий тажрибалар ўтказиш усуллари ишлаб чиқиш йўналишида жаҳоннинг етакчи мамлакатларининг илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, University of Connecticut, Virtual Cell (АҚШ); University of Edinburgh, CellDesigner (Буюк Британия); Laboratory for Bioinformatics, Keio University, E-Cell (Япония);

Systems Modeling Laboratory, NetBuilder (Польша); Bioinformatics Research Center, WebCell (Жанубий Корея); CNRS-BIP, Marseille, SBML (Франция); Center for Bioinformatics Tübingen, SBMLsqueezer (Германия); Институт цитологии и генетики, «Электронная клетка» (Россия)ларда кенг камровли илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Ахборот коммуникация технологиялари ва математик моделлаштириш усуллари қўллаган ҳолда хужайра туркумлари фаолиятини ўрганиш борасида жаҳонда хужайралар регулятор механизмларига оид қатор илмий натижалар, жумладан, қуйидагилар олинган: кинетик моделлар асосида генлар регуляторикасининг маълумотлар базаси яратилган (BioModels Database, EMBL-EBI, BI, Caltech (Буюк Британия)); генетик инжинерия соҳасида ҳисобий тажрибалар ўтказиш учун дастурий воситалар комплекси яратилган (MGSmodeller, MGSmodelsDB (Россия)); хужайрада биохимик реакцияларни ўрганиш усуллари ишлаб чиқилган (Sabio RK, Scientific Databases and Visualisation Group, H-ITS (Германия)); хужайра фаолиятини моделлаштириш учун махсус CellML дастурлаш таъминоти тақлиф этилган (CellML Model Repository, Gene Ontology (Янги Зеландия)); хужайралар туркумини имитацион моделлаштириш усуллари ишлаб чиқилган (Centre for Nonlinear Dynamics (Канада)); хужайралар фаолиятини ҳисобий таҳлил қилиш бўйича инфорацион технология инструментарийси яратилган (Systems Biology Research Group, Bioinformatics Programm, CancerSysBio (АҚШ)); молекуляр генетик тизимлар регуляциясига оид моделий таъминот ишлаб чиқилган (Macromolecular Biochemistry Research Center, INRIA (Франция)).

Хужайра туркумлари регулятор механизмларининг математик моделларини ишлаб чиқишга боғлиқ, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда: тирик тизимлар хужайралар туркуми регулятор механизмларини функционал-тузилмавий ташкил этилиш қонуниятларини аниқлаш; хужайралар тўплами регулятор механизмлар вақтий-фазовий ва ҳажмий ўзаро муносабатларини, элементлараро кооперативлигини, хужайра туркумларининг функционал бирлиги асосида хужайра туркумларини регулятор механизмларининг концептуал ва имитацион моделини ишлаб чиқиш; хужайра бўлиниши, табақаланиши, хужайранинг ўзига хос вазифаларини бажариш жараёнларини моделлаштириш; хужайра ҳажмининг ўзгариши тенгламалар параметрларига тавъсирини ҳисобга олган ҳолда математик моделлаштиришнинг инфорацион технология инструментарийсини яратиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Тирик тизимлар хужайралар туркуми регулятор механизмларини тадқиқ қилишнинг назарий ва амалий масалаларини ечишда чизиқли дастурлаш назарияси, стехиометрик моделлаштириш технологияси, дискрет, стохастик, гибрид ёндошувлар, оддий дифференциал тенгламалар, дифференциал-айирма, ҳусусий ҳосилали тенгламалар усуллари ёрдамида хужайраларнинг янада мураккаб регулятор жараёнларини ҳисобга олган ҳолда моделларини яратиш ва

такомиллаштириш масалалари бир қатор олимлар: Leon Glass (Centre for Nonlinear Dynamics), Bernhard Palsson (Systems Biology Research Group), James D. Murray (University of Oxford), Andreas Gisel (Institute for Biomedical Technologies), Wojciech Karlowski (Institute of Molecular Biology and Biotechnology), Andrey Kajava (Macromolecular Biochemistry Research Center), Rubem P. Mondaini (BIOMAT Consortium) ва бошқаларнинг ишларида кўриб чиқилган.

Тирик тизимларни ҳисобий таҳлиллаш, моделий тадқиқот усули ёрдамида, ҳужайралар тўплами, ҳужайра функциялари, молекуляр-генетик тизимлар регуляцияси механизмларини аниқлаш масалалари билан боғлиқ тадқиқотлар бир қатор олимлар томонидан олиб борилган, жумладан, J.F. Bailey, А.Б. Рубин, I. Prigotin, В.А. Ратнер, В.Н. Новосельцев, О.Г. Чораян, P.J. Murray таҳлили шуни кўрсатадики, ҳозирги вақтда математик моделлаштиришнинг фағлар, ҳужайра функцияси, ҳужайралар тўплами, организм ва популяция даражаларида ишлаб чиқилган. Шунингдек, биотехнологияда Strohman; J.E. Bailey; R. Ramakrishna; Ю.Л. Гордеева, фармакологияда D.R. Wada; D.W.A. Bourne; S. Neuhoff, тиббиётда С. Cobelli., D.M. Foster, M.; Hakman, T. Groth; D. Noble ва қишлоқ хўжалигида P.A. Полуэктов; D. G. Rossiter; G. Alexandre, В.В. Петренко каби олимлар томонидан маълум даражадаги ижобий натижаларга эришилган.

Тирик тизимлар регулятор механизмларини турли хил даражадаги математик моделлаштиришга бағишланган ишлар Б. Гудвин, Дж. Смит, Е.Е. Сельков, В.А. Ратнер, М. Эйген, Д.С. Чернавский, M.W. Covert and et all. (субҳужайра даражаси); Б. Сендов, Р. Цанев, Ю.Г. Антомонов, A. Zaritsky and et all., M.L. Shuller and et all., V. Tabar and L. Studer (ҳужайра даражаси); Л.И. Лищетович, Ю.В. Кибардин, К.К. Джансеитов, D. Noble, O. Wolkenhauer (аъзо-тўқима даражаси); Н. Рашевски, А.М. Молчанов, Г.И. Марчук, С.Л. Загускин, А.В. Ратушный (организм даражаси) ва бошқаларнинг тадқиқотларида биотизим регуляцияси механизмларининг кўрилган даражаларида асоси очиб берилган, тиббиёт-биология масалалари ечимлари учун математик моделлаштиришни қўллаш ва биологик жараёнлар таҳлили келтирилган. Шунга қарамай ҳужайралар тўплами регулятор механизмлари фаолиятини ҳисобий таҳлиллашнинг самарали усуллари ва математик моделлаш тизимларини қуришнинг ягона ёндошуви, ҳужайралар тўплами регулятор механизмларининг математик моделлари вақт-фазо ташкил этишини ҳисобга олган ҳолда биологик жараёнларда ажралиб чиқадиган ҳужайралар тўплами фаол бирлигининг чизиқсизлиги ва кооперативлиги хусусиятларини тадқиқ этишга бағишланган илмий изланишлар ҳозирги кунда деярли олиб борилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Мазкур диссертация тадқиқоти Тошкент ахборот технологиялари университети ҳузуридаги Дастурий махсулотлар ва аппарат-дастурий мажмуалар яратиш маркази илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги

қуйидаги лойиҳаларда акс эттирилган: А-20.16 «Ген, ҳужайра муҳандислиги ва биотехнологияда инфор­мацион технология ин­струментарийси» (2003-2005 йй.); А-9-152 «Сурункали вирус­ли гепатитлар пато­генезининг ҳужайравий вирусологик асослари ин­фор­мацион технология ин­струментарийсини яратиш (Д гепатит вируси мисолида) ва қўллаш» (2006-2008 йй.); А-14-010 «Орган ва тўқималар регулятор механиз­мларини ҳужайра даражасида бошқариш ахборот технологиялар ин­струментарийси» (2006-2008 йй.); ФА-Ф1-Ф011 «Тирик тизимлар регуляторикаси оптимал бошқаруви назарий асослари, услублари ва инфор­мацион технологиялар ин­струментарийсини яратиш» (2007-2011 йй.); ФА-А17-Ф009 «Биотизимларнинг организм даражасидаги регуляторикаси бошқаруви ин­фор­мацион технология ин­струментарийсини ишлаб чиқиш» (2009-2011 йй.); Ф4-ФА-Ф006 «Тирик тизимлар регуляторикаси инфор­мацион технологиясининг назарий асослари ва услубларини яратиш» (2012-2016 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади тирик тизимлар ҳужайра туркумлари регуляторикасида элементлараро вақтий-фазовий ўзаро муносабатлар механизмларини ифодаловчи имитацион моделлаштириш усуллари ва математик моделлари мажмуасини ишлаб чиқишдан иборат.

Белгиланган мақсадга эришиш учун қуйидаги **тадқиқот вазифалари** қўйилган:

тирик тизимлар ҳужайралар туркуми регулятор механизмларини таҳлил қилиш ва функционал-тузилмавий ташкил топиши қонуниятларини аниқлаш;

ҳужайралар туркуми функционал бирлигида (ХТФБ) уларнинг шаклланиш жараёнларини турли поғоналарида ҳужайраларнинг миқдорий муносабатлари математик моделини ишлаб чиқиш ва тадқиқ қилиш;

ҳужайралар туркуми регулятор механизмларининг имитацион моделлаштириш усуллари­ни ишлаб чиқиш;

ХТФБда элементлараро вақтий-фазовий ўзаро муносабатларни ифодаловчи моделларнинг компьютер алгоритмлари ва усулларини ишлаб чиқиш;

ҳужайралар туркуми нормал ва аномал фаолияти қонуниятларини аниқлаш ва ҳисобий тажрибалар ўтказишнинг дастурий таъминотини ишлаб чиқиш;

ҳужайра бўлиниши, табақаланиши, ҳужайранинг ўзига хос вазифаларни бажариши жараёнларини, ҳажмнинг ўзгариши параметрлари орасидаги миқдорий боғлиқликларини ҳисобга олган ҳолда математик моделлаштиришнинг инфор­мацион технология ин­струментарийсини яратиш;

ҳужайра туркумлари регулятор механизмларининг математик ва имитацион моделларини ишлаб чиқиш ва амалиётда жорий этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тирик тизимлар ҳужайралар туркуми функционал бирлигининг регулятор механизмлари қаралган.

Тадқиқотнинг предмети ҳужайралар тўпламлари регулятор механизмларининг математик моделларини яратиш усуллари, алгоритмлари ва ҳисобий таҳлил­лашнинг дастурий таъминоти ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот жараёнида математик моделлаштириш, тирик тизимлар хужайра туркумлари регулятор механизмлари, хужайралар тўплами даражаларида моделий ва дастурий таъминотини ишлаб чиқиш усуллари, функционал-дифференциал тенгламаларни сифатий таҳлиллаш назарияси қўлланилган.

Тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

хужайра туркумларининг функционал бирлиги асосида бўлинувчи, ўсувчи, табақаланувчи, махсус вазифалар бажарувчи, қарувчи хужайралар гуруҳлари хужайра туркумларини регулятор механизмларининг концептуал модели яратилган;

хужайра вақтий-фазовий шаклланишининг ички жараёнларини ифодаловчи ХТФБ имитацион моделлари, ҳамда дифференциал-айирма тенгламалар системаси асосида тузилган ХТФБда хужайралар сонининг миқдорий ўзаро муносабатларини математик модели ишлаб чиқилган;

хужайра бўлиниши, табақаланиши, хужайранинг ўзига хос вазифаларни бажариши, яшаш даври босқичлари жараёнлари моделларидан ташкил топган ХТФБда хужайра функциялари регулятор механизмларининг интеграллашган математик моделлари мажмуи яратилган;

илк бор хужайра ҳажми динамикаси эътиборга олинган ва ҳажм миқдорининг ўзгариши сабабли хужайра бўлиниши модели ва ҳажмнинг ўзгариши параметрлари орасидаги миқдорий боғлиқликнинг хужайра функциялари моделлари ишлаб чиқилган;

хужайра туркумлари регулятор механизмларини нозич ўзаро боғланишлари, ўз-ўзини идора қилиши, охириги маҳсулот ингибицияси, ассоциативлаш услуб ва имитацион моделларини компьютерда ишлаб чиқишнинг алгоритмлари тузилган;

биология ва тиббиётда хужайра туркумлари регулятор механизмларининг ўзаро боғлиқлик жараёнлари моделларини ишлаб чиқиш масалаларини ечишга йўналтирилган ҳисобий тажрибалар учун информатсион технология ва дастурий воситалар яратилган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

турли поғоналарда ажратиб олинган хужайра туркумлари фаол бирлиги (ХТФБ)нинг тузилган хужайралар миқдорий муносабати математик моделларини сифатий таҳлили асосида хужайралар бўлинишининг асосий қонуниятлари ва хужайралар алтернатив рақобат йўлларини аниқлаш ҳисобий таҳлили амалга оширилган;

моделлар тадқиқоти асосида хужайра туркумларининг мураккаб шаклларда ишлаши, жумладан, хужайра туркумларининг хужайралари сонли доимийлигидан ташқари, даврий ўзгариши, ноаниқ ҳаракати ва “қора ўрама” хусусиятига эгаллиги аниқланган;

ХТФБда хужайралар ўзаро миқдорий муносабатлар ва хужайра дифференциацияси математик моделларининг адекватлик, тестлаш ва натижаларни таққослаш мезонлари асосида сифатий ва қиёсий таҳлил қилинган ва функционал-дифференциал тенгламалари танлаб олинган;

ҳисобий тажрибалар ўтказишни аниқ бир мақсадга йўналтириш асосида, жумладан, организмни ёғ билан зўриқтирилганда ичакнинг кетма-кет мослашиш реакцияси, яъни шимиб олувчи ҳужайралар изчиллигини кучайиши, дифференциацияси ва захира майдонида мавжуд вақтларнинг камайиши ҳисобига уларнинг миграцияси, ўсувчи ёш ҳужайраларнинг бўлинишга жалб этилиши, ҳужайра бўлиниши қисмининг ўсиши ва бўлиниш вақтининг камайиши кўрсатилган;

математик моделларга асосланиб ўтказилган ҳисобий тажрибалар жараёнида крипта-ворсинка тизимининг ёш ўсаётган ҳужайралар майдонида ҳужайралар тўпланиши ва крипта-ворсинка ҳужайралар сонининг тебраниши (30% гача), тез янгиланадиган ҳужайралар тизимининг мумкин бўлган ташқи таъсирга мувофиқ мослашиш механизми аниқланган;

«Гепатоцит-HBV» дастурий мажмуада олиб борилган ҳисобий тажрибалар натижасида гепатит В касаллиги кечишини клиник босқичларини ифодаловчи жараённинг қуйидаги режимлари: тозаланиш, симбиоз, регуляр ва нерегуляр тебранишлар, кучли деструктив ўзгаришлар аниқланган. Қайд қилинган режимларни ва уларни асосий тавсифларини башорат қилиш мумкинлиги юқумли гепатит В жараёни клиник ва лаборатория тадқиқотларини компьютерда олиб боришга, патогенезни молекуляр-генетик асосларини таҳлиллашга, ташхис қилишга, гепатит В касаллиги давомида ўзига хос босқичларини аниқлаш имконияти яратилган;

қалқонсимон без фолликуласи ҳужайралар тўплами регуляторикаси компьютер моделида ўтказилган ҳисобий тажрибаларда, ўзгармас фаолияти, турғун тебраниши ва мувозанат ҳолатлари режимлари, апоптоз – ҳужайра табиий сўниш режими, некроз – ҳужайра патологик ҳалок бўлиши, “қора ўрама” эффекти ва ўсимта ривожланиши нерегуляр ҳолатда кечиши аниқланган;

ишлаб чиқилган функционал-дифференциал тенгламаларни амалда жорий этиш натижасида “Хейфлик чегараси” концепциясини жалб этмасдан ОИВ инфекцияси патогенез механизмлари таҳлил этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Биологик қонуниятлар асосида ишлаб чиқилган ҳужайра туркумлари регулятор механизмларининг математик моделларининг адекватлиги, компактлиги, тестланиши, улар устида ҳисобий тажрибалар ўтказилиши, яъни биологик (ёки концептуал) модел яратилиб, у эталон объект сифатида қабул қилинганлиги билан асосланади. Шунингдек, ҳужайра регуляторикаси механизмидан фойдаланиш асосида мақбул моделни компьютерли қидируви ва модел таркибига кирувчи информатив параметрларни танлаш амалга оширилади: биологик моделни тўғри акс этганлиги даражасини босқичма-босқич баҳолаб, ядровий жараёнлар фаоллиги параметрлар қийматларини ўзгартириш йўли билан коррекция қилинади, цитоплазма ва ядро ўртасидаги ўзаро алоқа параметрлар қийматларини ўзгартириш йўли билан коррекция қилинади ва цитоплазматик тизим ишлаши параметрлар қийматларини ўзгартириш йўли билан коррекция қилинади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти яратилган хужайра туркумларини концептуал модели, дифференциал-айирма тенгламалар системаси, элементлараро вақтий-фазовий ўзаро муносабатларни ифодаловчи моделларнинг компьютер алгоритмлари ва усуллари, хужайралар туркуми нормал ва аномал фаолияти қонуниятлари, хужайра туркумлари регулятор механизмларини нозик ўзаро боғланишлари, ўз-ўзини идора қилиши, охириги маҳсулот ингибицияси, ассоциатив услублари, ҳисобий тадқиқ қилиш усуллари, алгоритмлари, дастурий маҳсулотлар ва ишлаб чиқилган регулятор механизмларини моделлаштириш усуллари, тирик тизимларни хужайра ва хужайра туркумлари даражаларида моделлаштириш умумий назариясини синтезлашга имкон беришидан иборат.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти яратилган хужайра туркумлари имитацион моделлаштириш дастурий мажмуидан ҳақиқий хужайра туркумларини таҳлил қилиш мумкинлигида ва уларни самарали бошқарувини синтезлашда. Таклиф қилинаётган хужайра туркумлари регулятор механизмларини таҳлил қилиш моделий ва дастурий таъминоти тирик тизимлар имитацион моделларида ҳисобий тажрибалар олиб бориш асосидир. Крипта-ворсинка тизимининг имитацион хужайравий модели – ичак силлиқ қобиғининг функционал бирлиги – овқат ҳазм қилиш тизимининг мослашиш реакцияси тадқиқида ҳисобий тажрибалар ўтказишда ишлатилади. Ишлаб чиқилган гепатоцит ва гепатит В вируси молекуляр-генетик тизимлари ўзаро муносабатлари регуляторикасининг функционал-дифференциал тенгламалари компьютерда текшириш ва сифатий таҳлил қилиш асосида гепатоцитдаги В вирусли гепатит инфекцион жараёнининг асосий қонуниятларини аниқлайди, гепатит В касаллиги давомида ўзига хос босқичларини башорат қилади, патогенезнинг молекуляр-генетик асосларини аниқлайди. Мавжуд биологик тажриба маълумотлари, хужайра даражасида қалқонсимон без тузилма-функционал ташкил топганлиги ҳақида назарий қонуниятлар, тирик тизимлар регулятор механизмларини моделлаштириш усули, ҳамда хужайра туркумлари регулятор механизмларининг тенгламалари асосида тузилган қалқонсимон без фолликул хужайралар тўплами регуляторикасининг компьютер модели меърий ва янгидан пайдо бўлаётган рақ ҳолатларида қалқонсимон без фолликул хужайралари тўплами сони регуляторикасини ҳисобий тадқиқ этади. Ишлаб чиқилган иммун тизими хужайра туркумлари хужайралари сони регуляторикасининг компьютер дастурлари нормал ва ВИЧ инфекцияси ҳолатларида СД4 лимфоцитлар сони динамикаси таҳлили учун ҳисобий тажрибалар ўтказишда қўлланилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши Хужайра туркумлари регуляторикасини ўзгариши туфайли юзага келадиган касалликларни келиб чиқиши сабаблари, динамикаси ва оқибатларини аниқлаш бўйича оптимал қарорлар қабул қилишда хужайра туркумлари регулятор механизмларининг моделларидан фойдаланиш дастлабки таххис қўйишда аниқликни 1,5-2

маротабага ва даволаш самарадорлигини 35-40% га оширади, ҳамда биология ва тиббиётда тажриба ишларини режалаштиришда тажриба ўтказиш харажатини тежаш ҳисобига йиллик 120,5 млн. сум. самарадорликка эришилади (Ўзбекистон Республикаси ахборот технологиялари ва коммуникацияларини ривожлантириш вазирлигининг 2016 йил 4 февралдаги 02-8/677-сон, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 1 мартдаги 84-3/49-сон маълумотномалари).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертациянинг назарий ва амалий жиҳатлари қуйидаги халқаро ва миллий семинар ва конференцияларда муҳокама қилинган: «Сунъий ҳаёт» (Испания, Гренада, 1995), «Тиббиёт информатикаси» IX чи бутун дунё конгресси (Корея, Сеул, 1998); «International Conference Plant Biology IXS» (USA, Baltimore, 1999); «International Conference on Differential Equations» (Belgium, Hasselt, 2003); «XXth European Congress of Pathology» (France, Paris, 2005); «International Symposium on Dynamical Systems Theory and Its Application to Biology and Environmental Sciences» (Japan, Shizuoka, 2004); «Workshop Complex dynamics and delay effects in coupled systems» (Germany, Berlin, 2006); «BIOMAT 2006 Symposium» (Brazil. Amazonas, 2006); «International Multi Conference of Engineers and Computer Scientists» (Hong Kong, 2006, 2007); «BIOMAT 2007» (Brazil, Rio de Janeiro, 2007); «Biocomp 2007» (Italy, Salerno, 2007); «BIOMAT» (Brazil, 2008, 2009, 2010); «The 8th JSH Single Topic Conference “HBV Now in Asia» (Japan, 2009); «EASL Monothematic Conference» (Turkey, Istanbul, 2010); «International Conference on Mathematical Methods and Models in Biosciences» (Bulgaria, Sofia, 2012); «Математик моделлаштириш ва ҳисобий тажриба» (Ўзбекистон, Тошкент, 1994), «Жигарни ўрганиш Европа иттифоқи иштирокидаги Гепатология Россия йиллик Конгресс» (Россия, Москва, 2014, 2015, 2016).

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 62 та илмий иш, жумладан, 1 та монография, 8 та хорижий илмий журналларда 13 та илмий мақола, 6 та миллий журналларда 24 та илмий мақолалар, республика ва халқаро илмий-амалий конференцияларда 24 та маъруза тезислари эълон қилинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, 200 саҳифадан иборат матн, 37 та расм, 2 та жадвал ва 3 та иловадан иборат.

Диссертациянинг асосий мазмуни

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари аниқланган, Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқотларнинг натижаларини амалда жорий қилиш ҳолати, ишнинг апробация натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи «**Хужайра ва хужайралар туркумлари регулятор механизмларини математик моделлаштириш усуллари**» бобида хужайралар тўплами регулятор механизми моделий тадқиқ қилишнинг қуйидаги асосий муаммоларига бағишланади: хужайра вазифаси регулятор механизмларини моделлаштириш масаласи, ўсимлик хужайралар тўплами регулятор механизмларини тадқиқ қилишда математик моделлаштириш усуллари кўллаш, ҳайвон организмларининг тўқима ва аъзолари регулятор механизмларини моделлаштириш учун зарур дастлабки шароитлар таҳлили, хужайралар тўплами моделий тадқиқ қилишни танқидий таҳлили.

Хужайра функцияларини математик моделлаштириш бўйича тадқиқотларнинг фундаментал асослари Н. Рашевски, Дж. Уотсон ва Ф. Крик, Ф. Жакоб ва Ж. Моно, Л.Н. Серавин, Б. Сендов, Р. Цанев, Б. Гудвин, Б.Н. Хидиров ва бошқаларни ишларидир, уларда наслий бирлигини структур-функционал ташкил топганлиги, хужайра ичидаги жараён регулятор механизмлари бирин-кетин очиб берилган ва улар ҳисобий таърифининг мумкин бўлган йўллари кўрсатилган. Биотизимлар фаолиятида биосинтетик жараёнлар муҳимлигини назарда тутган ҳолда, хужайра регуляция тизимида ўзаро алоқа вақтини ҳисобга олиб, Б.Н. Хидиров такомиллаштирилган оксил синтези тенгламалар тизимини ишлаб чиқди:

$$\begin{aligned}\frac{dC_t(t)}{dt} &= \frac{-\sum_{j=1}^n a_{ij} P_j^{n_j}(t - \tau_2)}{1 + \sum_{j=1}^n d_{ij} R_j^{m_j}(t - \tau_2)} + \frac{\ln 2}{T_{C_1}} C_i(t); \\ \frac{dP_i(t)}{dt} &= q_i C_i(t - \tau_3) - \frac{\ln 2}{T_{P_i}} P_i(t); \\ \frac{dR_i(t)}{dt} &= \rho_i P_i(t - \tau_3) - \frac{\ln 2}{T_{R_i}} R_i(t),\end{aligned}\tag{1}$$

бу ерда $C_i(t)$, $P_i(t)$, $R_i(t)$ – оксил-ферментлар, репрессорлар ва информатсион РНК концентрацияларини характерловчи қийматлар; T_x – X модда ярим парчаланиш вақтини характерловчи қиймат; $\{a\}$, $\{d\}$, $\{q\}$, $\{\rho\}$ – мусбат ўзгармас катталиклар; τ_1, τ_2 – ядро-цитоплазма тизимида биомолекулаларнинг ўтиш вақтини характерловчи қийматлар; τ_3 – репрессор активлиги учун зарур вақт; n – актив генлар сони.

Хужайралар тўпламини моделлаштиришда (1) тенгламалар хужайра функциялари регуляциясининг ҳисобий тавсифи учун ишлатилади.

Мавжуд моделлар уч синфга бўлиниши кўрсатилган: А синф моделлари – хужайралар тўпламида бир жинсли хужайралар сони динамикаси ўрганилади (В.Г. Тяжелова ва бошқалар; Е.Л. Захожая; Г.И. Кулик, В.И. Король, Е.С. Кобылицкая ва бошқалар), В синф моделлари, бу синфда хужайра вазифасини регулятор механизмлари ҳисобий тадқиқ қилинади (Б. Гудвин; М. Эйген, П. Шустер; В.А. Ратнер, В.В. Шамин; Б.Н. Хидиров ва бошқалар), С синф моделларига турли хил хужайра ва уларнинг хужайра ичидаги регуляторикасини фазовий ташкил топиш динамикасини ҳисобга олиб структур-функционал характерни таҳлил қилувчи моделлар киради (Б. Сендов, Р. Цанев, В. Матеева; М. Сайдалиева; Н.Ж.В. Mutsaers ва бошқалар).

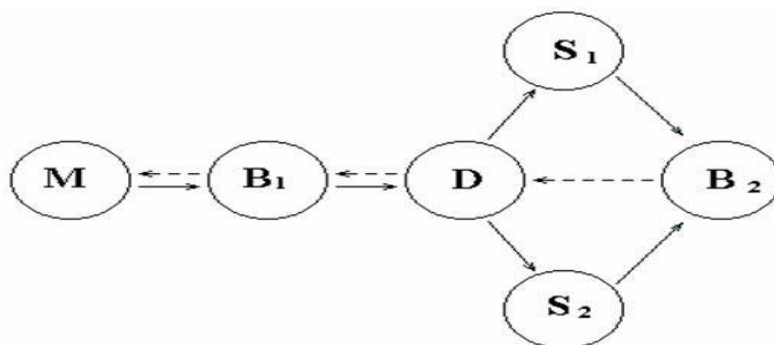
Диссертациянинг иккинчи **«Хужайралар тўплamlарни моделлаштиришнинг назарий асосларини ишлаб чиқиш»** бобида хужайралар тўплами турли поғоналарида ташкил топган регулятор механизмларини моделлаштиришнинг назарий асосини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқот натижалари келтирилган.

Кўп хужайрали организмлар хужайралар тузилмасини тадқиқ қилиш орган ва аъзолар хужайравий элементларини – хужайра тўплamlари мавжудлигини, улар элементар функцияларини бажаришини кўрсатди. Хужайра туркумлари кўп минглаб хужайралардан, яъни бир бири билан ўзаро боғланган бир жинсли хужайралар гуруҳи бирлашмасидан иборат. Ҳар бир хужайра туркуми ўзининг пролиферация йўли мавжуд бўлиши, табақаланиши ва махсус вазифа бажаришини таъминлайди. Хужайралар тўпламида ўсувчи (бўлинишдан кейин), буферли (махсус вазифа бажаргандан кейин) ва қарувчи хужайралар мавжуд.

Назарий биология нуқтаи назари асосида организмлар биологик функциялари йиғиндисининг эпифорфизми ва ўсимлик ва ҳайвон организмларнинг орган ва аъзолари кўпгина турли хил фазовий ташкиллиги ва функционал фаолияти мавжудлиги, уларнинг тузилиши бир хиллиги тирик тизимларни элементар вазифалари асосий жамланмасини амалга оширадиган (янгилаш, ихтисослаштириш, ташқи муҳит билан моддалар алмашиш ва махсус вазифаларни бажариш) – фазовий ва функционал ташкил топган кўп хужайрали организмнинг орган ва аъзоларини ташкил қилувчи хужайра туркумлари фаол бирлиги (ХТФБ) универсал қуйи тизимлари мавжудлиги ҳақидаги ғояга олиб келади.

Қуйидаги таърифни киритамиз: ўзаро боғлиқ (фазовий ва (ёки) вақтий) ҳолда бир бутун бўлиб фаолият бажарувчи кўпаювчи, ўсувчи, табақаланувчи, махсус вазифалар бажарувчи, қарувчи хужайралар гуруҳлари – хужайра туркумлари функционал бирлиги ХТФБ деб аталади (1 – расм). ХТФБ тушунчасини киритиш математик моделлаштириш усули билан хужайралар тўплами бошқарув механизмини самарали тадқиқ қилиш имконини беради. Бу ерда шунингдек, биринчи бобда қаралган аниқ хужайралар тўплами ҳолатида, бир жинсли хужайралар синфи сони динамикасини, хужайра вазифаси регуляция механизмини ва ХТФБ ни фазовий вақтий тузилишини ҳисобга олиб ўрта йўл билан математик моделлаштириш имконини беради.

Ушбу бобда ХТФБ бўйича хужайраларни ўзаро ҳисобий муносабатларини энг умумий тенгламалари келтирилган, уларни сифатий ва ҳисобий тадқиқ қилиш масаласи қаралган. Агар бизни ХТФБ ни алоҳида зоналарида (яъни кўпаювчи, ўсувчи, табақаланувчи, махсус вазифалар бажарувчи, қарувчи хужайралар гуруҳлари зоналарида) хужайралар сонини ўзгариши қонунияти қизиқтирса, унда (зонадан зонага ўтишлар вақтининг доимийлиги, ХТФБ ни айна пайтдаги ҳолати фақат аввалги ҳолатига боғлиқлиги ва бошқалар) дискрет таҳлил усулидан фойдаланиш мумкин. ХТФБ бир ҳолатдан бошқасига ўтишлар операторини танлаш, биз ХТФБ бошланғич ҳолатидан алоҳида зонадаги хужайралар сонини фойдаловчи, кетма-кет дискрет вақт пайтида ХТФБ барча ҳолат динамикасини олишимиз мумкин.



1 – расм. ХТФБ да хужайралар ўзаро муносабатларини принципиал чизмаси. М – бўлинувчи; B_1 – ўсувчи ёш; D – табақаланувчи; S_1, S_2 – махсус вазифа бажарувчи; B_2 – қарувчи хужайралар гуруҳлари; кўрсаткич чизик билан нормал шароитда ўтишлар, узук чизик билан эса – аниқланган стерс ҳолатидаги ўтишлар белгиланган.

ХТФБ динамикасида маълум шарт қўйиб, ўтишлар оператор қийматлари соҳасини, яъни моделни структур портретини аниқлашимиз мумкин, бу алоҳида зоналар орасидаги ўзаро муносабатлар мумкин бўлган синфини аниқлашга имкон беради. Кейин биз $T_0 < T$ да ХТФБ аниқ бир зонада бўш бўлмаган тўплам элементлари амал қилиш шартидан мумкин бўлган бошланғич ҳолат соҳасини аниқлашимиз мумкин (T – ХТФБ мавжудлик вақти, T_0 – ХТФБ етуқлигини бошланиши). ХТФБ бир ҳолатидан бошқа бир мумкин бўлган бошланғич қийматлар соҳаси билан мос бўлган ўтишлар оператор қийматлари соҳаси дискрет таҳлил усули билан турли хил

биотизимларда ХТФБ вазифаси ва мавжудлик қонуниятларини тадқиқ қилишга ва тахминий шартларда амалий натижалар олиш учун улардан фойдаланиш имконини беради. ХТФБ кўпгина синфлари қаралганда ўтишлар вақти ўзгармаслик шarti ва айни пайтдаги ХТФБ ҳолати боғлиқлик аввалги ҳолатига тўғри келмаслиги мумкин. Бундай ҳолларда ХТФБ тадқиқ қилишда самарали усул функционал тенгламалардан фойдаланиб математик моделлаштириш усулидир.

Диссертациянинг учинчи «ХТФБда хужайрлар сони ўзгаришини моделлаштириш» бобида тирик тизимлар хужайрлар тўпламларнинг алоҳида зоналардаги хужайралар сони ўзгаришини моделлаштириш масаласига бағишланган. Масштабли кўпайтирувчиларни киритиш билан бир қаторда, хужайра регулятор механизмлари мувазанатли моделлари асосида бир жинсли хужайралар синфи фаолиятини моделлаштириш кўп хужайрали организмларни хужайралар тўламини мақбул иммитацион моделларини ишлаб чиқишга имкон беради. ХТФБ ни алоҳида зоналардаги хужайралар сони ўзгаришини ифодаловчи аниқ тенглама келтирилган. Фараз қилайлик, мос равишда t вақт пайтида кўпайувчи, ёш ўсувчи, табақаланувчи, махсус вазифа бажарувчи (ХТФБ да соддалик учун иккита махсус вазифа бажариш қаралади) ва қарувчи хужайралар сонини ифодаловчи $X_1(t), X_2(t), \dots, X_6(t)$ – қийматлар бўлсин. ХТФБ зоналарида функционал маънода энг муҳими бўлиниш зонасидир, бу ерда митоз йўли билан кўпайувчи хужайралар жойлашган. Кўпайиш тезлиги бўлиниш қобилятига (имкониятига) эга бўлинувчи хужайралар сонига, эффе́ктор ва озуқавий моддаларга боғлиқ. Агар эволюция давомида организм вазифаси учун фойдали ХТФБ ташкил этилган деб фараз қилсак, унда эффе́кторлар сони ва бўлиниш зонасидаги озуқавий моддалар қиймати махсус вазифа бажарувчи хужайралар тўплами даражасига, яъни S_1 ва S_2 зонасидаги хужайралар сонига боғлиқ. “Муҳит босими” эффе́ктини (сўнги махсулот босими ёки Новак-Сциллард-Умбергер эффе́кти аналог) ва $\{\tau\}$ ўзаро вақтий муносабатларни ҳисобга олиб ХТФБ соддалаштирилган схемаси (2 – расм) асосида кўп хужайрали организмлар хужайралар тўплами функционал бирлигида хужайралар ўзаро алоқасини ҳисобий тадқиқ қилишда нозичик дифференциал-айирма тенгламалар тизимини математик аппарат сифатида танлаш мақсадга мувофиқ.

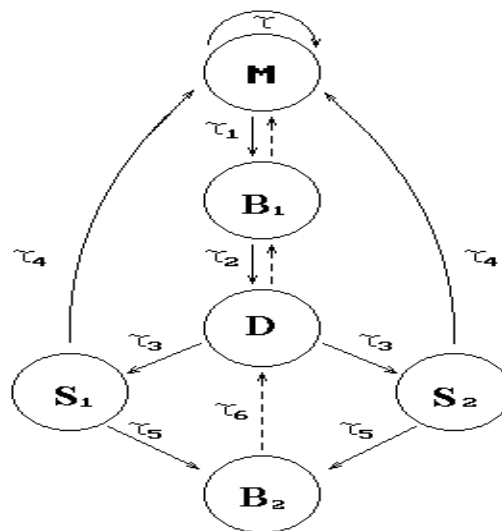
Ишлаб чиқилган ХТФБ (А синф) бир жинсли хужайралар гуруҳи сони динамикасининг математик модел тенгламалари қуйидаги кўринишга эга:

$$\frac{dX_1(t)}{dt} = a_1 \left(\prod_{k=1}^{1,4,5} X_k(t - \tau_k) \right) e^{-\sum_{j=1}^6 \delta_j X_j(t - \tau_6)} + b_1 X_2(t - \tau_1) - a_2 X_1(t);$$

$$\frac{dX_2(t)}{dt} = a_2 X_1(t - \tau_1) + b_2 X_3(t - \tau_2) - (b_1 + a_3) X_2(t);$$

$$\begin{aligned}
\frac{dX_3(t)}{dt} &= a_3 X_2(t - \tau_2) + b_3 X_6(t - \tau_4) - (b_2 + a_4 + a_5) X_3(t); \\
\frac{dX_4(t)}{dt} &= a_4 X_3(t - \tau_3) - a_6 X_4(t); \\
\frac{dX_5(t)}{dt} &= a_5 X_3(t - \tau_3) - a_6 X_5(t); \\
\frac{dX_6(t)}{dt} &= a_6 (X_4(t - \tau_5) + X_5(t - \tau_5)) - (a_7 + b_3) X_6(t);
\end{aligned} \tag{2}$$

бу ерда, a_1 – пролифератив зонасидаги ресурслар таъминотини ифодаловчи параметр; a_i, b_1, b_2, b_3 – хужайраларни кўчиш солиштира тезликлари ($i = 2, \dots, 7$); δ_j ($j = 1, \dots, 6$) – j - зонадаги хужайралар гуруҳи ($\delta_j \geq \delta > 0$) пайдо қилаётган зичлик даражасини ифодаловчи параметрлар; τ_j ($j = 1, \dots, 6$) – вақтий ўзаро алоқалар (зонадан зонага хужайралар ўтиши учун зарур вақтни ифодаловчи омиллар).



2 – расм. ХТФБ да вақтий ўзаро муносабатларни принципиал схемаси

Ушбу бобда вақт интервалига мос равишда берилган бошланғич шартда тенгламанинг узлуксиз ягона ечими мавжудлиги кўрсатилган. Яратилган функционал-дифференциал тенгламалар ечимини ҳисоблайдиган FUES дастур “дўстона интерфейс” асосида ҳисобий тажрибалар олиб боришга имкон беради (3-расм). Олиб борилган сифатий таҳлил натижасида (2) система тривиал ҳолатдан ташқари фазонинг биринчи квадрантида иккита мувазанат ҳолати мавжудлигини кўрсатилди. ХТФБ функционал зоналарида (B_1, D, S_1, S_2, B_2) хужайралар ҳаракати квазистационар деб ҳисобласак, унда (2) ушбу кўринишга эга бўлади

$$\frac{dX_1(t)}{dt} = PX_1^3(t - \rho)e^{-\delta X_1(t-\rho)} - \alpha X_1(t),$$

$$P = \frac{aa_1^2 a_3^2 a_4 a_5}{a_6^2 (a_2 + a_3)^2 (a_4 + a_5)^2};$$

$$\delta = \delta_1 + \frac{a_1}{a_2 + a_3} \left(\delta_2 + \frac{a_3}{a_4 + a_5} \left(\delta_3 + \frac{a_4}{a_6} \delta_4 + \frac{a_5}{a_6} \delta_5 \right) + \frac{a_3}{a_7} \delta_6 \right);$$

$$\alpha = a_1 \left(1 - \frac{a_2}{a_2 + a_3} \right) = \frac{a_1 a_3}{a_2 + a_3}$$

ва унинг дискрет аналог

$$X_{k+1} = rX_k^3 e^{-X_k}, k = 0, 1, \dots$$

$$r = \frac{P}{\alpha \delta^2}. \quad (3)$$



3 – расм. ХТФБ дастури

Тенглама (3)ни сифатий ва ҳисобий таҳлил қилиш хужайралар тўпламини самарали моделлаштиришни амалга ошириш имконини беради, хужайралар туркуми фаолиятини мураккаб шаклланинг, шу жумладан хужайралар сонининг ўзгармаслигидан ташқари даврий ўзгариши, олдиндан айтиб бўлмайдиган динамик ўзгариши ва “қора ўрама” режимларини аниқлашга эришилади (жадвал).

Жадвал ХТФБнинг режимлари

r	<1.85	[1.85, 4.41)	[3.41, 4.39)	4.39	4.75	>6.99
(3) ечимлари	Сўниш	Стационар режим	Тебранма харакат	2период. цикл	Норегуляр харакат	«Қора ўрама»

Диссертациянинг тўртинчи «ХТФБ хужайралари фаолияти регулятор механизмлари математик моделларини ишлаб чиқиш» бобида хужайра ички регуляторикасини ҳисобга олиб ХТФБ хужайралари фаолияти регулятор механизмларини тадқиқ қилиш масалалари қаралади. Ишлаб чиқилган хужайра биосинтетик активлиги, хужайра бўлиниши, табақаланиши ва махсус вазифалар бажариши регулятор механизмларининг математик моделлари келтирилган. Ишлаб чиқилган моделларни компьютерда амалга ошириш учун яратилган алгоритмлар келтирилган.

Маълумки, кўп хужайрали организмлар геномини универсал, умумий ва специфик генлар гуруҳи асосида тасвирлаш мумкин (А.А. Нейфах). Хужайра вазифаларини ҳам шунга кўра универсал, умумий ва махсус гуруҳларга ажратиш мумкин. Хужайраларнинг универсал вазифалари асосан барча хужайраларга хос, хужайраларнинг умумий вазифалари бир канча умумий вазифаларни бирлаштирган хужайраларга хос, хужайраларнинг махсус вазифалари эса айрим хужайраларга хос.

Хужайра биосинтетик фаоллигини хужайранинг универсал вазифаси гуруҳига киритиш мумкин. Хужайра ҳажми ўзгаришини ҳисобга олган ҳолда оксил синтези регулятор механизмларининг асосий тенгламаларини (Б.Н. Хидиров, М. Сайдалиева) қуйидаги кўринишда ёзиш мумкин:

$$\begin{aligned}\frac{dC_i(t)}{dt} &= \frac{a_i e^{-\sum_{j=1}^{n+l_1+l_2} d_{ij} R_j(t-\tau_{2j}(t))}}{1 + \sum_{j=1}^{n+l_1+l_2} d_{ij} R_j(t-\tau_{2j}(t))} - \left(\frac{\ln 2}{T_{C_i}} + b_v \right) C_i(t); \\ \frac{dP_i(t)}{dt} &= q_i C_i(t - \tau_{1i}(t)) - \left(\frac{\ln 2}{T_{P_i}} + b_v \right) P_i(t); \\ \frac{dR_i(t)}{dt} &= q'_i P_i(t) - \left(\frac{\ln 2}{T_{R_i}} + b_v \right) R_i(t),\end{aligned}$$

бу ерда $C_i(t)$ – t вақт пайтида ядродаги i -чи оперондан ёзиб олинган и-РНК концентрацияси кўрсаткичи; $P_i(t)$, $R_i(t)$ – t вақт моментида цитоплазмадаги оксил ва репрессорлар концентрация кўрсаткичилари; T_x – X модданинг ярим емирилиш вақти; d_{ij} – оперонлараро боғланишлар матрица элементлари; a, q, q' – мусбат ўзгармаслар; $\tau_{1j}(t)$, $\tau_{2j}(t)$ – хужайра регуляцияси тизимида кечикиш факторларини характерловчи қийматлар; n – универсал вазифа бажарадиган оперонлар миқдори; l_1 – умумий вазифа бажарадиган оперонлар миқдори; l_2 – махсус вазифа бажарадиган оперонлар

миқдори ва

$$b_v = \frac{1}{T_x} \ln \frac{V(t_0 + T_x)}{V(t_0)},$$

бу ерда $V(t_0)$ – вақтнинг бошланғич пайтидаги хужайра ҳажми.

Ўтказилган сифатий таҳлил натижалари шундай якуний b_{v_1}, b_{v_2} – мавжудлигини кўрсатди, агарда $b_v \in [b_{v_1}, b_{v_2}]$ у ҳолда хужайранинг биосинтетик фаоллигининг қаралаётган модели ҳаракатида автотебранишлар кузатилади. Ҳажми ўзгаришини ҳисобга олиш модел коэффициентлар қийматини ва хужайра ички фаолиятида регулятор механизмлар ҳаракатини янада аниқроқ баҳолашга имкон беради.

Аввало, энг аҳамиятлиси хужайра бўлинишида ҳажмнинг ўзгаришидир. Агар бўлиниш вақтида хужайра ҳажмини ўзгариш қонунияти экспоненциал характерга эга бўлишини ҳисобга олсак:

$$V(t) = V(t_0)e^{\gamma(t-t_0)},$$

у ҳолда $b_v = \gamma$. Хужайра бўлинишга тайёрланиш вақти (T) давомида хужайра ҳажми бўйича икки марта катталашади деб ҳисоблашимиз мумкин, у ҳолда

$$\gamma = \frac{\ln 2}{T}.$$

Шунда, хужайра ҳажмини ўзгаришини ҳисобга олган ҳолда хужайра бўлиниш моделининг (Б. Сендов, Р. Цанев, М. Сайдалиева, Б.Н. Хидиров) асосий тенгламаларини қуйидаги кўринишда олиш мумкин:

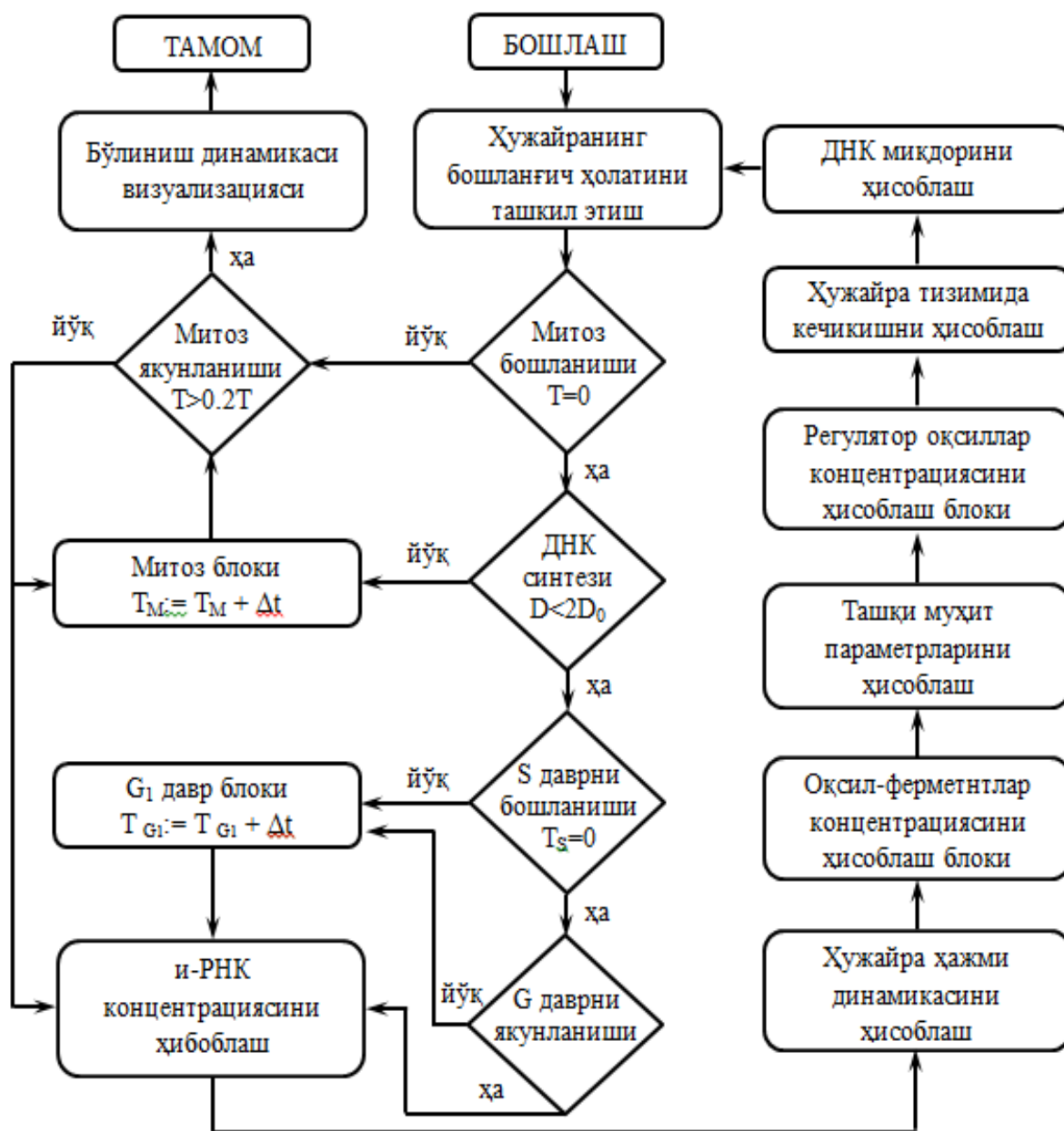
$$\begin{aligned} \frac{dC_i(t)}{dt} &= \begin{cases} -\frac{T+T_{C_i}}{TT_{C_i}}(\ln 2)C_i(t) & \text{агар } Y(t) < Y_1; \\ \frac{\varepsilon\varepsilon_i a_i D(t)}{1 + \sum_{j=n,m} d_{ij}R_j(t-\tau_2)} - \frac{T+T_{C_i}}{TT_{C_i}}(\ln 2)C_i(t) & \text{агар } Y(t) \geq Y_1; \end{cases} \\ \frac{dX_i(t)}{dt} &= \begin{cases} -\frac{T+T_{C_i}}{TT_{C_i}}(\ln 2)C_i(t) & \text{агар } Y(t) < Y_2; \\ \nu_i C_i(t-\tau_1) - \frac{T+T_{C_i}}{TT_{C_i}}(\ln 2)X_i(t) & \text{агар } Y(t) \geq Y_2; \end{cases} \\ \frac{dP_n(t)}{dt} &= \begin{cases} -\frac{T+T_{P_n}}{TT_{P_n}}(\ln 2)P_n(t) & \text{агар } Y(t) < Y_3; \\ g_n X_n(t) - \frac{T+T_{P_n}}{TT_{P_n}}(\ln 2)P_n(t) & \text{агар } Y(t) \geq Y_3; \end{cases} \\ \frac{dP_m(t)}{dt} &= \begin{cases} -\frac{T+T_{P_m}}{TT_{P_m}}(\ln 2)C_i(t) & \text{агар } Y(t) < Y_3; \\ g_m X_m - \frac{T+T_{P_m}}{TT_{P_m}}(\ln 2)P_m(t) & \text{агар } Y(t) \geq Y_3; \end{cases} \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned}
\frac{dR_n(t)}{dt} &= g_n X_n(t) - h_n(R_n(t) - R_e(t - \tau_3)); \\
\frac{dR_m(t)}{dt} &= g_m X_m(t) - \frac{T + T_{R_m}}{TT_{R_m}} R_m(t); & \varepsilon &= \begin{cases} 0, & S \text{ ва } M \text{ даврларда;} \\ 1, & \text{колган даврларда;} \end{cases} \\
R_e(t) &= \frac{R_n(t)}{1 + \mathcal{E}(t)R_n(t)}; & \varepsilon_n &= \begin{cases} 0, & \text{агар } R_m \geq A_n; \\ 1, & \text{агар } R_m < A_n; \end{cases} \\
Y(t) &= \sum_{i=1}^3 \alpha_i Y_i(t); & \varepsilon_m &= \begin{cases} 0, & \text{агар } R_n \geq A_m; \\ 1, & \text{агар } R_n < A_m. \end{cases} \\
\frac{dD(t)}{dt} &= k_D(1 - \varepsilon)(2D_0 - D(t))t_s;
\end{aligned}$$

Бу ерда $\{a\}, \{d\}, \{v\}, g_n, g_m, \{\alpha\}$ – мусбат ўзгармаслар; $\{A\}$ – репрессорлар таъсир қила бошлашининг қийматлари; Y_1, Y_2, Y_3 – хужайрани энергия ва материал билан таъминланиши $Y(t)$ функциянинг бошланғич қийматлари; $T_z - Z$ моддани ярим емирилиш вақти; $Y_1(t), Y_2(t), Y_3(t)$ – хужайрага кирувчи углеводлар, аминокислоталар ва ёғлар концентрацияси қийматлари; $C_i(t), X_i(t), P_i(t), R_i(t)$ – и-РНК, бирламчи оксиллар, оксил-ферментлар ва репрессорлар концентрацияси миқдори; τ_1, τ_2, τ_3 – вақтий параметрлар; $R_e(t)$ – ташқи муҳитдаги репрессор концентрацияси миқдори; $\mathcal{E}(t)$ – эффектор концентрацияси; t, t_s, T – мос равишда, жорий вақт, S -даврни бошланиши билан саналган вақт ва бўлинишнинг умумий вақти; $D(t)$ – ДНК миқдори; D_0 – ДНК нинг митоз бошланишидан аввалги миқдори; $\varepsilon, \varepsilon_i$ – бўлиниш даврида хужайра ҳолатини ифодаловчи бинар параметрлар; $i = n, m$ – пластик ва митотик полиоперонлар.

Хужайра ҳажмини ортиши қаралаётган модел учун митотик бўлинишни ишга солиш механизми бўлиши мумкин. Кейинчалик хужайра бўлиниш моделини амалда қўллаш уни бир мунча ўзгартиришга олиб келди. Бўлиниш параметрига хужайрага кирадиган моддалар таъсирини таҳлил қилиш билан боғлиқ масалаларни ечиш оксил биосинтези регуляциясининг айрим нуқталарида аминокислоталар, углеводлар ва ёғлар таъсири даражаси моделини ишлаб чиқиш зарурлигини кўрсатди. Бундан ташқари ҳисобий тажрибаларда хужайра кўпайишининг регулятор механизмларини тадқиқ қилиш учун Б. Сендов ва Р. Цаневлардаги каби учта ўрнига иккита антогонистик полиоперонлар ўзаро фаолиятини баҳолаш етарлича эканлиги аниқланди. Рибосомал полиоперонни регулятор даражадаги вазифаси аниқланмаган (бошқа оперонлар таъсирида фаол қатнашмайди) ва функционал оперон билан бирга пластик ва метаболик вазифаларни бажаради. Охирги вазифаларни бўлиниш вазифасига кўра шартли равишда “пластик” деб аташ мумкин.

Хужайра бўлиниши регулятор механизмларининг математик модели (4) РС да реализация қилинган. Компютер моделига мос келувчи блок-схема 4 – расмда келтирилган.



4 – расм. Хужайра бўлиниши компьютер моделининг блок-схемаси

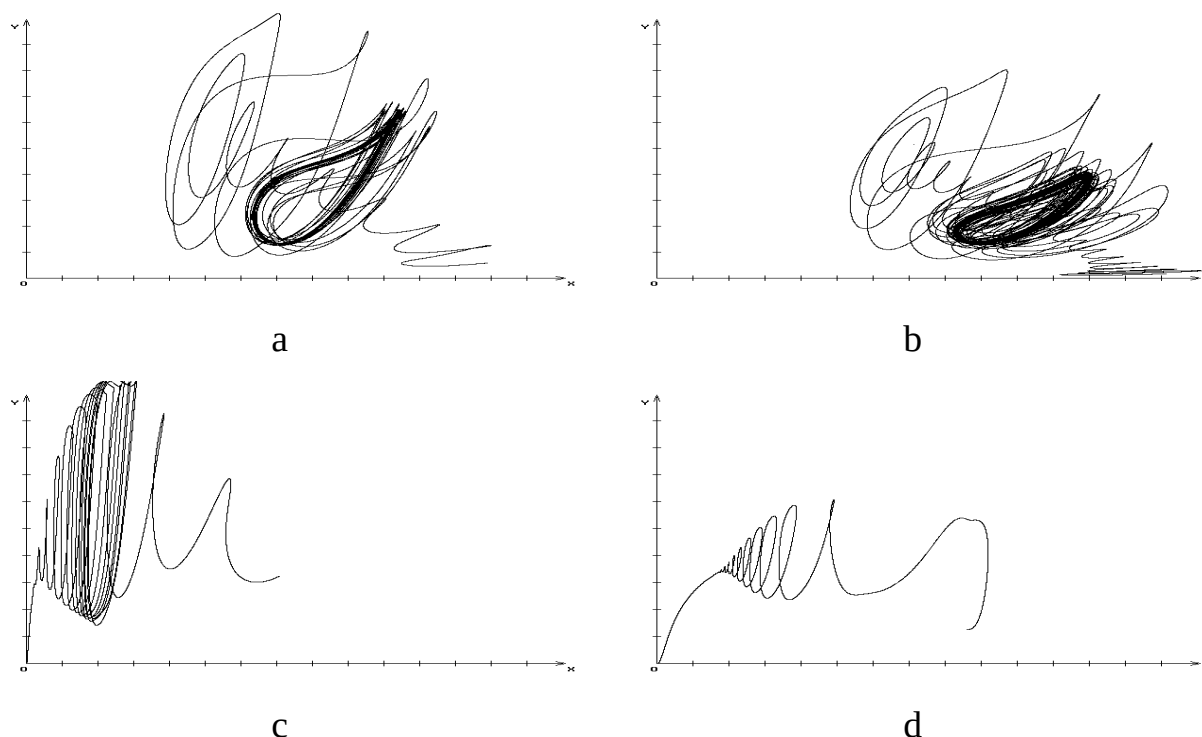
Моделга тенглама коэффицентлари қиймати ва бошланғич шарт киритилгандан кейин ДНК миқдори бўйича хужайрани жорий ҳолати аниқланади. Сўнгра ўзгарувчиларнинг янги қийматлари ҳисобланади ва бўлинишнинг алоҳида босқичларини якунланиши аниқланади. Созлаш ишлари амалга оширилганда хужайраларни бўлинишга киришида ва чекли вақтда митотик циклнинг барча босқичларини ўтишидаги коэффицентлар қиймати аниқланган. Тенгламалар сонини камайтириш ҳисобига учта ўрнига иккита антогонистик полиоперонларни қараш сабабли компютерда

ҳисоблашнинг умумий вақти, яъни ҳужайра бўлинишини кўриш учун зарур бўлган вақти жиддий равишда қисқартирилган.

Диссертациянинг бешинчи «**Ҳисобий тажрибалар асосида ҳужайра туркумлари регулятор механизмларини тадқиқ қилиш**» бобида ишлаб чиқилган математик модел ва имитацион моделлаштириш методологиясининг амалий реализацияси натижалари келтирилган. Ҳужайра туркумлари учун ишлаб чиқилган моделлаштириш усуллар ёрдамида тирик организмларининг овқат ҳазм қилиш тизими мослашиш механизмлари таҳлили ўтказилган. Тадқиқот объектининг структур-функционал бирлиги сифатида ичак шиллиқ пардасининг крипта-ворсинкалар тизими олинган.

Ҳужайра ички жараёнлари регуляторикаси моделини қўллаган ҳолда гепатоцит ва гепатит вируслари молекуляр-генетик механизмлари ўзаро фаолияти муаммолари В вирусли гепатит мисолида ўрганилган.

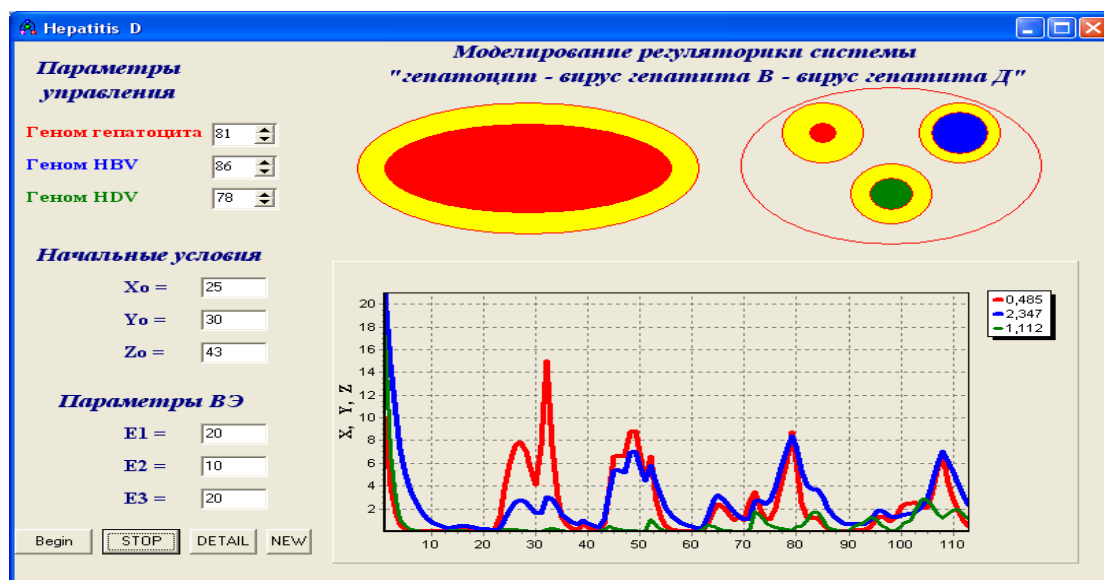
Ҳисобий тадқиқотлар давомида кўрилаётган жараённинг қуйидаги режимлари аниқланди: касалликни ҳар хил клиник шакллари ифодаладиган тозалаш, симбиоз, регуляр ва нерегуляр тебранишлар, кескин деструктив ўзгариш режимлари кузатилди (5 – расм).



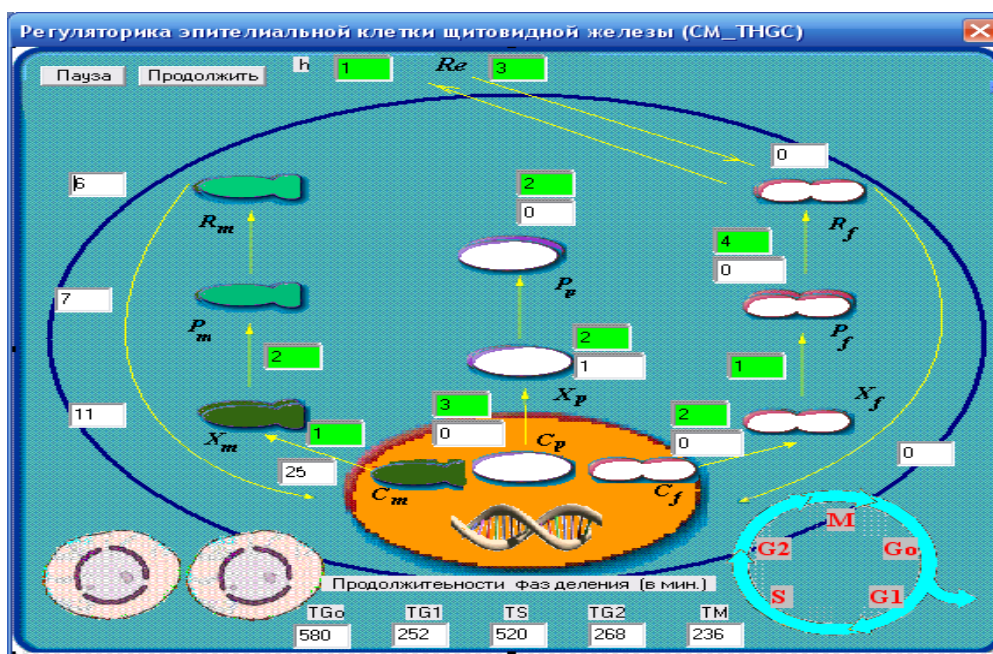
5 – расм. Гепатоцит ($X(t)$) ва гепатит вируслари ($Y(t)$) молекуляр-генетик механизмларининг ўзаро фаолиятини ифодаловчи траекториялар (a – автотебранма, b – нерегуляр тебранма ҳаракат (хаос), c, d – “қора ўрама” вариантлари (траекториялар ўнгдан чапга ҳаракат қилади))

Гепатоцит ва гепатит вируслари (В ва D) молекуляр-генетик механизмлари ўзаро фаолиятини ифодаловчи функционал-дифференциал тенгламалар асосида тузилган дастур “дўстона интерфейс” асосида ҳисобий

тажрибалар олиб боришга имкон беради (6 – расм). Хужайралар тўплами функционал бирлиги регуляторикаси дифференциал-айирма тенгламалар системаси ёрдамида қалқонсимон без фолликул хужайралари сони регуляцияси механизмлари яратилган дастур (7 – расм) асосида мақсадга йўналтирилган ҳисобий тажрибалар ўтказиш йўли билан ўрганилган.



6 – расм. Гепатоцит ($X(t)$) ва гепатит вируслари ($Y(t)$, $Z(t)$) молекуляр-генетик механизмларининг ўзаро фаолияти



7 – расм. Қалқонсимон без фолликул хужайралари тўплами регуляторикаси

Ҳисобий тажрибалар шуни кўрсатдики, зўриқиш қийматларини кетма-кет ортиши (қалқонсимон без фолликулаларини пролифератив пулида

хужайраларни бўлиниш тезлигини ифодаловчи параметрлар) қалқонсимон без фолликул хужайраларини қайта ишлаб чиқариш тезда деструктив пасайиши билан якунланадиган қалқонсимон без фолликул хужайралар сонини стационар ҳолати режимдан регуляр тебраниш режимига сўнгра нерегуляр тебраниш режимига кетма-кет ўтишига олиб келди. Қалқонсимон без фолликул хужайралар популяцияси сонини нерегуляр тебраниш соҳасида ўзини олдиндан айтиб бўлмайдиган шакли кўринади, “қора ўрама” соҳасида эса тезкор деструктив ўзгаришлар содир бўлади. У қалқонсимон без фолликулалари пролифератив хужайраларни бўлиниши тўхташи билан якунланади.

Меъёрий ва ОИВ инфекция даврида СД4 лимфоцитлар фаолияти қонунияти таҳлил қилинган. СД4 лимфоцитлар популяцияси сонини нерегуляр тебраниш соҳасида ўзини олдиндан айтиб бўлмайдиган шакли кўринади, “қора ўрама” соҳасида эса СД4 лимфоцитларни қайта ишлаб чиқарадиган тимус пролифератив хужайраларни бўлиниши тўхташи билан якунланадиган тезкор тузилмавий ўзгаришлар содир бўлади. Ушбу моделий тадқиқ қилиш усулида ОИТС ни пайдо бўлишини ўрганиш учун “Хейфлик чегараси” концепцияни жалб қилиш шарт эмас.

Шундай қилиб, тажрибавий маълумотлар ва назарий ишларда кўрилганидек, хужайралар тўпламини структур-функционал ташкил қилиш ва механизмларини бошқариш ўсимликлар ва ҳайвон организмлари учун бир хилдир. Тирик тизим хужайралар тўпламини структур-функционал ташкил қилиниши ва механизмларини бошқаришни мавжуд бўлган умумийлиги уларни хужайралар туркуми фукнционал бирликга (ХТФБ) ажратишга имкон беради.

Хужайралар туркуми регуляция механизмларини тадқиқ қилишнинг моделий таъминоти қуйидагилардан иборат бўлиши керак: ХТФБ хужайраларининг микдорий ўзаро муносабатини базавий модели; ХТФБ хужайравий вазифаларни регулятор механизмлари моделини минимал синфлари (бўлиниш, табақаланиш, махсус хужайравий вазифаларни бажариш, қариш); хужайралар ва уларнинг ички жараёнларини вақтий-фазовий ташкил этишини ҳисобга олган ҳолда ХТФБ хужайравий имитацион модели.

Яратилган тирик тизимлар ривожланишини хужайравий имитацион моделлаштириш методикаси қуйидагиларни самарали таҳлил қилиш имконини берди: хужайралар тўпламини ривожланишининг регулятор механизмларини; овқат ҳазм қилиш тизими регулятор механизмларини; жигар хужайраси ва гепатит вируслари ўзаро фаолияти генетик тизимлари регуляторикасини; нормада ва янги зарарли ўсимта пайдо бўлиш даврида қалқонсимон без фолликула хужайралари регулятор механизмларини; ОИВ инфекцияси организмни зарарлаши даврида ОИТСни ривожланиш механизмларини.

Тажрибавий ва назарий маълуматларни таҳлил қилиш натижасида ўсимликлар ва ҳайвон организмлари хужайралар тўпламини тузулма-

функционал ташкил қилиниши умумий қонуниятларининг аниқланиши хужайралар тўпламини функционал бирликларга ажратиш асосида тирик тизим регуляцияси механизмларини тадқиқ қилиш бўйича кенг доирадаги муаммоларни формализациясини ўтказишга имкон беради.

ХУЛОСА

Тадқиқотларнинг олиб борилиши жараёнида олинган асосий натижалар куйидагилардан иборат:

1. Умумий хужайравий вазифаларни бажариш учун бириккан хужайраларни тузулма-функционал ташкил қилиниши – таърифланган хужайра туркумлари функционал бирлиги (ХТФБ) тушунчаси кўп хужайрали организмлар хужайралари тўпламининг ягона позициядан бошқариш механизмлари таҳлилини ўтказиш имконини беради. ХТФБ тушунчасини таърифлаш хужайра устки поғонасида ташкил топган ўсимликлар ва ҳайвон организмлар барча реал хужайралари тўплamlарига хос, энг универсал бошқариш механизмларини математик моделлаштиришда кенг имкониятларни очади.

2. ХТФБ фойдаланган ҳолда хужайраларни микдорий муносабатларини (А синф), хужайравий вазифаларни (Б синф) моделлаштириш ва хужайравий имитацион моделлаштириш (С синф) асосида ўсимликлар ва ҳайвон организмларини тадқиқ қилишнинг ишлаб чиқилган умумий ёндашувлари субхужайравий, хужайравий ва хужайра устки даражаларида ташкилланган гистология ва физиология соҳаларидаги масалаларни ечиш учун ҳисобий тажрибалар ўтказишни моделий ва дастурий таъминотини яратиш имконини беради.

3. ХТФБнинг асосий зоналарида хужайраларнинг микдорий муносабатлари учун дифференциал-айирма тенгламаларни ишлаб чиқилиши ва уларни сифатий таҳлил қилиниши хужайралар тўпламини самарали моделлаштиришни амалга ошириш имконини беради, хужайралар туркуми фаолиятини мураккаб шаклларининг, шу жумладан хужайралар сонининг ўзгармаслигидан ташқари даврий ўзгариши, олдиндан айтиб бўлмайдиган динамик ўзгариши ва “қора ўрама” режимларини аниқлашга эришилади.

4. Хужайра ҳажми динамикасини ҳисобга олиш услубиятини қўллаб ишлаб чиқилган ва амалга оширилган хужайралар асосий функциялари динамикаси модели асосида ҳажмнинг ўзгариш хусусияти хужайра фаолиятининг регулятор механизмларидан бири эканлиги тўғрисидаги натижага эришилади.

5. Тегишли тенгламалар тизими ечимларини сифатий таҳлили асосида митоз ва дифференциацияси математик моделлари хужайра бўлиниши ва алтернатив специализация йўллари рақобати асосий қонуниятларини микдорий таҳлилини ифодалаш учун қўлланилиши мумкинлиги кўрсатилган.

6. Организмдаги ёғларни ортишида ичакларни мослашадиган реакциялар кетма-кетлиги, яъни абсорбик хужайралар фаоллигини

кучайиши, табақалашиш вақтини камайиши ҳисобига уларни кўчиши (миграцияси) ва захира майдонида жойлашиши, бўлинишда ўсадиган ёш хужайраларни қатнашиши, бўлинадиган хужайра қисмларини кўпайиши ва уларни бўлиниш вақтини камайиши мақсадга йўналтирилган ҳисобий тажрибаларни ўтказиш асосида аниқланади.

7. Ўсадиган, ёш хужайралар зонасида крипта-ворсинка хужайралар тизимини тўплаш самаралари ва бўлиши мумкин бўлган ташқи таъсирларга тез мослаша оладиган хужайралар тизимининг мослашадиган механизмлари каби хужайралар сонининг тебраниши (30% гача) ҳисобий тажрибалар орқали аниқланади.

8. «Гепатоцит-HBV» дастури ёрдамида ўтказилган ҳисобий тажрибаларда қаралаётган жараёнларнинг қуйидаги режимлари аниқланди: касалликнинг ҳар хил клиник шакллари ифодаладиган тозаланиш, симбиоз (биргаликдаги фаолият), регуляр ва нерегуляр тебранишлар, тезкор деструктив ўзгариш режимлари аниқланди. Ўтадиган режимларни бошланишини ва уларнинг характеристик асосларини башорат қилишнинг мавжудлиги гепатит В даврида инфекцион жараёнларни лаборатория ва клиник тадқиқотларни компьютер ҳамкорлигида гепатит В касаллигини кечишининг характерли босқичларини башорат қилиш ва ташҳис қўйишни амалга оширишга, патогенезнинг молекуляр-генетик асосларини аниқлашга имкон беради.

9. Қалқонсимон без фолликул хужайралар тўплами регуляторикаси компьютер модели ёрдамида ўтказилган ҳисобий тажрибаларда стационар ҳолат режимлари ва меёрий фаолият даврида турғун тебранишлар, хужайраларни ҳалок бўлиши – апоптоз даврида сўниш режимлари, ўсимта ривожланишида нерегуляр ҳолатлар ва хужайраларни патологик ҳалок бўлиши – некроз даврида “қора ўрама” режимлари аниқланади.

10. “Хейфлик чегараси” конценциясини жалб қилмасдан ОИВ инфекцияси патогенези механизмларини таҳлил қилиш мумкинлиги аниқланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013.Т/ФМ.29.01 при ТАШКЕНТСКОМ
УНИВЕРСИТЕТЕ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ и
НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

**ТАШКЕНТСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИНФОРМАЦИОННЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ**

САЙДАЛИЕВА МАХРУЙ

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ РЕГУЛЯТОРНЫХ
МЕХАНИЗМОВ КЛЕТОЧНЫХ СООБЩЕСТВ**

**05.01.07 – Математическое моделирование.
Численные методы и комплексы программ
(технические науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Ташкент – 2016

Тема докторской диссертации зарегистрирована за № 30.09.2014/B2014.5.T305 в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан.

Докторская диссертация выполнена в Центре разработки программных продуктов и аппаратно-программных комплексов при Ташкентском университете информационных технологий.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице по адресу www.tuit.uz и Информационно-образовательном портале “ZIYONET” по адресу www.ziyonet.uz

**Научный
консультант:**

Академик Бекмуратов Тулкин Файзиевич
доктор технических наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Усманов Ришат Ниязбекович
доктор технических наук, профессор
Юлдашев Таджимат
доктор технических наук
Туракулов Холбута Абилович
доктор технических наук, профессор

**Ведущая
организация:**

Самаркандский Государственный Университет

Защита диссертации состоится «09» апреля 2016 года в 10⁰⁰ часов на заседании научного совета 16.07.2013.T/FM.29.01 при Ташкентском университете информационных технологий и Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100202, Ташкент, ул. Амира Темура, 108. Тел.: (99871) 238-64-43; факс: (99871) 238-65-52; e-mail: tuit@tuit.uz).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского университета информационных технологий (регистрационный номер 2513). Адрес: 100202, Ташкент, ул. Амира Темура, 108. Тел.: (99871) 238-65-44.

Автореферат диссертации разослан «07» марта 2016 года.
(протокол рассылки № 09 от «07» марта 2016 г.).

Х.К. Арипов
Председатель научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук
д.ф.-м.н., профессор

М.С. Якубов
Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёной степени доктора наук
д.т.н., профессор

Н. Равшанов
Заместитель председатель научного семинара
при научном совете по присуждению учёной
степени доктора наук д.т.н.

Введение (Аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Всемирное развитие теории и практики математического моделирования регуляторных механизмов функционирования (регуляторики) живых систем на основных иерархических уровнях организации связано с успешным применением их в биологии, медицине и сельском хозяйстве, поскольку оно позволяет выбирать наиболее эффективные пути профилактики и лечения ряда заболеваний, агротехники возделывания и селекции растений, выпуска различной продукции биотехнологической промышленности. По прогнозам ВОЗ, число случаев генетических заболеваний будет продолжать расти от 14 миллионов в 2012 году до 22 миллионов в следующие десятилетия. В европейских странах принята национальная стратегия по исследованию регуляторных механизмов редких генетических заболеваний и запуск программы "Горизонт 2020" считается началом новой эры в финансировании научных исследований в странах ЕС. Бюджет «Горизонта 2020» на период 2014-2020 гг. составит 80 млрд евро в ценах 2011 г. Если средства, выделенные в 2013 г. для исследования регуляторных механизмов клетки составили 6,7% общего бюджета ЕС, то по оценкам в 2020 г. ожидается возрастание этого показателя до 8,5%. С 2014 г. международный исследовательский консорциум по генетическим заболеваниям уже приступил к осуществлению беспрецедентного по своим масштабам международного научного сотрудничества в области исследования регуляторных механизмов живых систем.

Интенсивно растет число работ, посвященных разработке и практическому применению различных методов математического моделирования регуляторных механизмов клетки после открытия в начале текущего века регуляторной молекулы микро-РНК. Хотя ведутся широкомасштабные международные исследования по клеточной регуляторике (бюджет проекта «Геном человека» составлял более 3 млрд. долларов), всё ещё не проведена интерпретация данных генома, не выяснены в деталях их регуляторные механизмы.

В этой связи особо актуальным являются анализ иерархической взаимосвязанности клеточных сообществ живых систем на различных уровнях организации; разработка концептуальной модели регуляторных механизмов клеточных сообществ; анализ возможных закономерностей образования функциональных сообществ; выявление основных закономерностей объединения клеток многоклеточных организмов в клеточные сообщества для выполнения специфических функций организма; разработки модельного обеспечения исследований динамики численности основных клеточных групп, составляющих клеточное сообщество; разработки имитационных клеточных моделей с учетом пространственно-временной организации клеток и их внутриклеточных процессов, создание математических моделей количественных взаимоотношений клеток на

основе системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом; проведение качественного и сравнительного анализа математических моделей клеточного деления и клеточной дифференцировки с учетом динамики объема; выведение количественной зависимости между параметрами модели клеточного деления и изменения объема; исследование механизмов устойчивого функционирования органов и тканей как единое целое при выполнении специфических функций.

Востребованность диссертации характеризуется тем, что создание комплекса программ на основе современных достижений информационных технологий, математики, медицины и биологии позволяет разработать новые эффективные методы и алгоритмы программирования живых систем, наукоемкие компьютерные технологии в медицине и биологии; создать новые диагностические и терапевтические стратегии в лечении людей, высокоэффективные лекарственные средства, усовершенствовать процессы, направленные на охрану здоровья населения.

Результаты диссертации служат выполнению задач, поставленных в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-1730 «О мерах по дальнейшему внедрению и развитию современных информационно-коммуникационных технологий» от 21 марта 2012 г. и в Постановлении Президента Республики Узбекистан от 1 августа 2014 г. № ПП-2221 «О государственной программе по дальнейшему укреплению репродуктивного здоровья населения, охране здоровья матерей, детей и подростков в Узбекистане на период 2014-2018 годы».

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данная диссертация выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики Узбекистан 4 “Развитие информатизации и информационно-коммуникационных технологий” и программе ППИ-5 – «Разработка наукоемких информационных технологий, телекоммуникационных сетей, аппаратно-программных средств, методов и систем интеллектуального управления и обучения, направленных на повышение уровня информатизации общества».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации.

Разработки по исследованию регуляторных механизмов клеточных сообществ живых систем, по определению закономерностей их структурно-функциональной организации и функционирования в норме и при аномалиях, компьютерные алгоритмы моделей, отражающих межэлементные пространственно-временные взаимоотношения, по построению программного обеспечения для проведения вычислительных экспериментов, в области разработки методов проведения вычислительных экспериментов, направленных на решение задач биологии и медицины широкомасштабно ведутся научными центрами и высшими учебными заведениями высокоразвитых стран мира, в частности University of Connecticut, Virtual Cell (США); University of Edinburgh, CellDesigner (Великобритании); Laboratory

for Bioinformatics, Keio University, E-Cell (Японии); Systems Modeling Laboratory, NetBuilder (Польша); Bioinformatics Research Center, WebCell (Южной Кореи); CNRS-BIP, Marseille, SBML (Франции); Center for Bioinformatics Tübingen (ZBIT), SBMLsqueezer (Германии); Институт цитологии и генетики, “Электронная клетка” (России).

Применяя методы информационных технологий, математического моделирования функционирования клеток в мире получен целый ряд научных результатов по регуляторным механизмам клеток, в частности, следующие: на основе кинетических моделей создана база данных генной регуляторики (BioModels Database, EMBL-EBI, BI, Caltech (Великобритания)); разработан комплекс программных продуктов для проведения вычислительных экспериментов в области генетической инженерии (MGSm modeller, MGSm modelsDB (Россия)); разработаны методы исследования биохимических реакций в клетке (Sabio RK, Scientific Databases and Visualisation Group, H-ITS (Германия)); предложено специфическое программное обеспечение CellML для моделирования функционирования клеток (CellML Model Repository, Gene Ontology (Новая Зеландия)); разработаны методы имитационного моделирования клеточных сообществ (Centre for Nonlinear Dynamics (Канада)); разработан инструментарий информационной технологии по количественному исследованию функционирования клеток (Systems Biology Research Group, Bioinformatics Programm, CancerSysBio (США)); разработано модельное обеспечение относительно регуляции молекулярно-генетических систем (Macromolecular Biochemistry Research Center, INRIA (Франция)).

Ведутся научно-исследовательские работы, связанные с разработкой математических моделей регуляторных механизмов клеточных сообществ, в частности, в соответствии со следующими приоритетными направлениями: выявление закономерностей структурно-функциональной организации регуляторных механизмов клеточных сообществ живых систем; создание концептуальной и имитационной моделей регуляторных механизмов клеточных сообществ на основе функциональной единицы клеточных сообществ, с учетом пространственно-временных и количественных взаимоотношений, межэлементной кооперативности; моделирование процессов деления, роста, дифференцировки, выполнения специфических функций клеток; создание инструментария информационной технологии математического моделирования с учетом влияния изменения объема клетки на параметры уравнений.

Степень изученности проблемы.

Вопросы создания и усовершенствования моделей, учитывающих сложные регуляторные процессы живых организмов при решении теоретических и практических задач разработки инструментария информационной технологии регуляторных механизмов клеточных сообществ живых систем с применением теории линейного программирования, технологии стехиометрического моделирования, методов

дискретного, стохастического и гибридных подходов, с помощью обыкновенных дифференциальных уравнений, дифференциально-разностных уравнений, уравнений в частных производных, рассмотрены в работах ряда исследователей: Leon Glass (Centre for Nonlinear Dynamics), Bernhard Palsson (Systems Biology Research Group), James D. Murray (University of Oxford), Andreas Gisel (Institute for Biomedical Technologies), Wojciech Karlowski (Institute of Molecular Biology and Biotechnology), Andrey Kajava (Macromolecular Biochemistry Research Center), Rubem P. Mondaini (BIOMAT Consortium) и других.

Количественное исследование живых систем, с помощью методов модельных исследований, клеточных сообществ, клеточных функций, исследований, связанных с определением механизмов регуляции молекулярно-генетических систем, проведенных рядом ученых, в том числе J.F. Bailey; А.Б. Рубин; I. Prigogin; В.А. Ратнер; В.Н. Новосельцев; О.Г. Чораян; Р.Д. Murray) показывает, что к настоящему времени разработаны математические модели на уровне фагов, клеточных функций, клеточных сообществ, организма и популяций. Также достигнуты в известной степени положительные результаты такими учеными, как Strohmman; J.E. Bailey; R. Ramakrishna; Ю.Л. Гордеева в биотехнологии, D.R. Wada; D.W.A. Bourne; S. Neuhoﬀ в медицине, С. Cobelli, D.M. Foster, М.; Hakman, Groth T.; D. Noble в фармакологии и Р.А. Полуэктов; D. G. Rossiter; G. Alexandre, В.В. Петренко в сельском хозяйстве.

В работах, посвященных различным видам математического моделирования регуляторных механизмов живых систем, Б. Гудвина, Дж. Смита, М. Эйгена, В.А. Ратнера, Е.Е. Селькова, Д.С. Чернавского (субклеточный уровень); Ю.Г. Антомонова, Б. Сендова, Р. Цанева (клеточный уровень); Л.И. Лищетовича, Ю.В. Кибардина, К.К. Джансеитова (органно-тканевой уровень); Н. Рашевски, А.М. Молчанова, Г.И. Марчука (организменный уровень) и других раскрыты основы механизмов регуляции биосистем на рассматриваемых уровнях, приведены применение математического моделирования для решения медико-биологических задач и анализ биологических процессов. Несмотря на это, к настоящему времени не существует единого подхода к созданию системы математических моделей и эффективных методов количественного анализа функционирования регуляторных механизмов клеточных сообществ с учетом пространственно-временной организации, практически не проведены научные исследования, посвященные изучению нелинейности и кооперативности биологических процессов на основе выделения функциональной единицы клеточных сообществ.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация отражена в следующих проектах:

НИР П-20.16, "Инструментарий информационной технологии в геномной, клеточной инженерии и биотехнологии" (2003-2005 гг.); А-9-152,

"Создание инструментария информационной технологии клеточных вирусологических основ патогенеза хронических вирусных гепатитов (на примере вируса гепатита Д)" (2006-2008 гг.); А-14-010, "Инструментарий информационной технологии управления регуляторными механизмами органов и тканей на клеточном уровне" (2006-2008 гг.); ФА-Ф1-Ф011, «Создание теоретических основ, методов и инструментария информационной технологии оптимального управления регуляторики живых систем» (2007-2011 гг.); ФА-А17-Ф009, «Разработка инструментария информационной технологии управления регуляторикой биосистем на организменном уровне в норме и при аномалиях» (2009-2011 гг.); Ф4-ФА-Ф006, «Создание теоретических основ и методов информационной технологии регуляторики живых систем» (2012-2016 гг.).

Цель исследования состоит в разработке методов имитационного моделирования и комплекса математических моделей, отражающих в регуляторике клеточных сообществ живых систем механизмы межэлементных пространственно-временные взаимоотношений.

Для достижения запланированной цели поставлены следующие **задачи исследования**:

- анализ регуляторных механизмов клеточных сообществ живых систем и выявление закономерностей их структурно-функциональной организации;

- разработка и исследование математических моделей количественных соотношений клеток в выделенной функциональной единице клеточных сообществ (ФЕКС) на различных уровнях их организации;

- разработка методологии имитационного моделирования клеточных сообществ с учетом временных взаимоотношений;

- разработка алгоритмов и методов компьютерной реализации разработанных моделей, описывающих пространственно-временные межэлементные взаимоотношения в ФЕКС;

- разработка программных комплексов для организации вычислительных экспериментов для выявления закономерностей функционирования клеточных сообществ в норме и при аномалиях;

- разработка средства информационной технологий математического моделирования, учитывающего процессы клеточного деления, дифференцировки, выполнения специфических клеточных функций, влияние изменения объема клетки на количественные взаимоотношения параметров;

- практическая реализация разработанных математических моделей и методологии имитационного моделирования.

Объектом исследования являются регуляторные механизмы функциональной единицы клеточных сообществ живых систем.

Предмет исследования – методы разработки математических моделей, алгоритмов программного обеспечения количественных исследований регуляторных механизмов клеточных сообществ.

Методы исследований: математическое моделирование, разработка модельного и программного обеспечения регуляторных механизмов живых

систем на уровне клеточных сообществ, теория качественного анализа функционально-дифференциальных уравнений.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

Разработана концептуальная модель регуляторных механизмов клеточных сообществ на основе выделения функциональной единицы клеточных сообществ (ФЕКС), состоящей из размножающихся, растущих, дифференцирующихся, выполняющих специфические функции, стареющих клеточных групп.

Разработаны имитационные клеточные модели ФЕКС с учетом пространственно-временной организации клеток и их внутриклеточных процессов, а также математические модели количественных взаимоотношений клеток ФЕКС на основе системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом.

Разработан интегрированный класс математических моделей регуляторных механизмов клеточных функций ФЕКС, куда входят модели клеточного деления, дифференцировки, выполнения специфических клеточных функций, этапов жизнедеятельности клеточных сообществ.

Проведен качественный и сравнительный анализ математических моделей количественных взаимоотношений клеток ФЕКС и клеточной дифференцировки на основе критериев адекватности, компактности и тестируемости и выбран класс нелинейных функционально-дифференциальных уравнений.

Впервые произведен учет динамики объема клеток при разработке моделей клеточных функций, выведена новая количественная зависимость между параметрами модели клеточного деления и изменения объема.

Разработаны с учетом нелинейных взаимосвязей, саморегуляции, ингибирования конечным продуктом, ассоциативности новый метод имитационного моделирования клеточных сообществ и алгоритмы компьютерной реализации моделей.

Разработаны информационная технология и программные средства для проведения вычислительных экспериментов с целью решения задач биологии и медицины в области построения моделей взаимосвязанных процессов регуляторных механизмов клеточных сообществ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны математические модели, методы, алгоритмы и комплексы программ исследования регуляторных механизмов в функциональной единице клеточных сообществ (ФЕКС) на различных уровнях их организации;

выявлено, на основе исследования моделей, существование сложных форм функционирования клеточных сообществ, включающих, помимо постоянства численности их клеток, циклическое изменение, непредсказуемую динамику и эффект "черной дыры";

определена, на основе проведения целенаправленных вычислительных экспериментов в ходе практической реализации, последовательность приспособительных реакций кишечника при нагружении организма жиром: усиление активности всасывающих клеток, миграция их за счет уменьшения времени дифференцировки и нахождения в буферной зоне, вовлечение растущих, молодых клеток в деление, возрастание доли делящихся клеток и уменьшение времени их деления;

обнаружены, в ходе вычислительных экспериментов, эффекты накопления клеток системы крипта-ворсинка в зоне молодых, растущих клеток и колебания численности (до 30 %) клеток крипта-ворсинка как приспособительных механизмов быстрообновляющихся клеточных систем к возможным внешним воздействиям;

установлены, в ходе вычислительных экспериментов с программным комплексом «Гепатоцит-НВV», следующие режимы рассматриваемого процесса: очищение, симбиоз, регулярные и нерегулярные колебания, резкие деструктивные изменения, которые определяют различные клинические формы заболевания вирусным гепатитом В. Возможность прогнозирования наступления перечисленных режимов и основных их характеристик позволяет, при компьютерном сопровождении лабораторных и клинических исследований инфекционного процесса при гепатите В, определять молекулярно-генетические основы патогенеза, осуществлять диагностику и прогнозирование характерных этапов течения заболевания гепатитом В;

обнаружены, в ходе вычислительных экспериментов с компьютерной моделью регуляторики клеточных сообществ фолликула щитовидной железы, режимы стационарного состояния и устойчивых колебаний с нормальным функционированием, режим угасания с естественной гибелью клеток – апоптозом, нерегулярного поведения с опухолевым развитием и эффект «черная дыра» с патологической смертью клеток – некрозом;

установлена возможность применения разработанных функционально-дифференциальных уравнений для анализа механизмов патогенеза ВИЧ-инфекции без привлечения концепции “предела Хейфлика”.

Достоверность результатов исследования обосновывается тем, что математические модели регуляторных механизмов клеточных сообществ строятся на основе твердо установленных, достоверных биологических закономерностей, т.е. строится биологическая (или концептуальная) модель и она принимается в качестве эталонного объекта. Также осуществляется компьютерный поиск приемлемой модели на основе использования механизма клеточной регуляторики: грубая коррекция путем изменения значений параметров активности ядерных процессов, средняя коррекция путем изменения значений параметров взаимодействия между ядром и цитоплазмой и тонкая регуляция путем изменения значений параметров функционирования цитоплазматических систем, поэтапно оценивая степень корректного отражения биологической модели.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования состоит в разработке концепций, методологии и методов моделирования регуляторных механизмов клеточных сообществ с учетом временных взаимоотношений, что позволяет синтезировать общую теорию моделирования живых систем на клеточном и надклеточном уровнях организации.

Практическая значимость результатов работы заключается в разработке комплексов программ исследования регуляторных механизмов клеточных сообществ, которые могут найти широкое применение при организации проведения вычислительных экспериментов с целью решения задач биологии и медицины.

Предложенные модельное и программное обеспечения исследования механизмов управления клеточных сообществ являются основой проведения вычислительных экспериментов на имитационных моделях живых систем. Имитационная клеточная модель системы крипта-ворсинка – функциональной единицы слизистой оболочки кишечника – может быть применена при вычислительном эксперименте по исследованию приспособительных реакций пищеварительной системы. Разработанные функционально-дифференциальные уравнения регуляторики взаимосвязанной деятельности молекулярно-генетических систем гепатоцита и вирусов гепатита В позволяют количественно исследовать, на основе качественного анализа и компьютерных исследований, основные закономерности инфекционного процесса в гепатоците при вирусном гепатите В, устанавливать молекулярно-генетические основы патогенеза, осуществлять диагностику и прогнозирование характерных этапов течения заболевания гепатитом В. Построенная, на основе существующих биологических экспериментальных данных, теоретических положений о структурно-функциональной организации щитовидной железы на клеточном уровне, метода моделирования регуляторных механизмов живых систем и уравнений регуляторики клеточных сообществ, компьютерная модель регуляторики клеточных сообществ фолликула щитовидной железы позволяет проводить количественный анализ регуляторики численности клеточного сообщества фолликула щитовидной железы в норме и при раковых новообразованиях. Разработанные компьютерные программы регуляторики численности клеточного сообщества иммунной системы могут быть применены при вычислительных экспериментах по исследованию динамики численности CD4 лимфоцитов в норме и при ВИЧ-инфекции.

Внедрение результатов исследования. Применение моделей регуляторных механизмов клеточных сообществ для принятия оптимальных решений по определению возникновения, развития и последствий заболеваний, возникающих в следствии нарушения регуляторики клеточных сообществ повышают точность ранней диагностики в 1,5-2 раза, и оптимизируют тактики лечения на 35-40%, а также позволяют получить экономический эффект при планировании экспериментальных работ в

биологии и медицине за счет экономии дорогостоящих натуральных экспериментов более 120,5 млн.сум в год (Справка 02-8/677 от 4 февраля 2016 года, Министерство по развитию информационных технологий и коммуникаций Республики Узбекистан; Справка 84-З/49 от 1 марта 2016 года, Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан).

Апробация работы. Основные теоретические и практические результаты представлялись и прошли экспертизу на Всесоюзном съезде генетиков и селекционеров (Минск, 1992 г.), "Искусственная жизнь" (Испания, Гренада, 1995 г.), International Conference "Plant Biology" 99 (USA, Baltimore, 1999); International Conference on Differential Equations (Belgium, Hasselt, 2003); 20th European Congress of Pathology (France, Paris, 2005); International Symposium on Dynamical Systems Theory and Its Application to Biology and Environmental Sciences (Japan, Shizuoka, 2004); Workshop "Complex dynamics and delay effects in coupled systems" (Germany, Berlin, 2006); BIOMATSymposium (Brazil, Amazonas, 2006, 2007, 2008, 2009); Biocomp2007 (Italy, Salerno, 2007); на III Международной конференции по ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии (Россия, Москва, 2009); на The 8th JSH Single Topic Conference "HBV Now in Asia". (Japan, 2009); EASL Monothematic Conference (Turkey, Istanbul, 2010); International Conference on Mathematical Methods and Models in Biosciences (Bulgaria, Sofia, 2012); XIX Ежегодный Российский Конгресс "Гепатология Сегодня", при участии Европейской Ассоциации по Изучению Печени (EASL)(Россия, Москва, 2014, 2015, 2016).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 62 научных трудов, в том числе 1 монография, в 8 зарубежных журналах 13 научных статей, в 6 национальных журналах 24 научных статей, 24 тезисов докладов в республиканских и международных научно-практических конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы, содержит 200 страниц текста, включает 37 рисунков, 2 таблицы и 3 приложения.

Основное содержание диссертации

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, выявлены объект и предмет исследования, определено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведен список внедрений в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава работы «Методы математического моделирования регуляторных механизмов клеток и клеточных сообществ» посвящена основным проблемам модельных исследований регуляторных механизмов клеточных сообществ: вопросам моделирования регуляторных механизмов клеточных функций, применению методов математического моделирования в исследованиях регуляторных механизмов клеточных сообществ растений, анализу необходимых предпосылок к моделированию регуляторных механизмов органов и тканей животных организмов, критическому анализу модельных исследований клеточных сообществ.

Фундаментальными предпосылками исследований по математическому моделированию клеточных функций являются работы Н. Рашевски, Дж. Уотсона и Ф. Крика, Ф. Жакоба и Ж. Моно, Л.Н. Серавина, Б. Сендова, Р. Цанева, Б. Гудвина, Б.Н.Хидирова и др., в которых последовательно раскрыта структурно-функциональная организация наследственных единиц, регуляторные механизмы внутриклеточной деятельности и возможные пути их количественного описания. Имея в виду важность биосинтетических процессов в функционировании биосистем, учитывая временные взаимоотношения в системе регуляции клеток, Б.Н.Хидиров разработал усовершенствованную систему уравнений синтеза белка

$$\begin{aligned}\frac{dC_i(t)}{dt} &= \frac{-\sum_{j=1}^n a_{ij}P_j^{n_j}(t-\tau_2)}{1+\sum_{j=1}^n d_{ij}R_j^{m_j}(t-\tau_2)} - \frac{\ln 2}{T_{C_i}}C_i(t); \\ \frac{dP_i(t)}{dt} &= q_iC_i(t-\tau_3) - \frac{\ln 2}{T_{P_i}}P_i(t); \\ \frac{dR_i(t)}{dt} &= \rho_iP_i(t-\tau_3) - \frac{\ln 2}{T_{R_i}}R_i(t),\end{aligned}\tag{1}$$

где $C_i(t)$, $P_i(t)$, $R_i(t)$ – величины, характеризующие концентрации информационных РНК, белков-ферментов и репрессоров; T_x – величина, характеризующая время полураспада вещества X ; $\{a\}$, $\{d\}$, $\{q\}$, $\{\rho\}$ – неотрицательные постоянные; τ_1 , τ_2 – величины, характеризующие времена

переходов биомолекул в системах ядро-цитоплазма; τ_3 – время, необходимое для активации репрессоров; n – количество функционирующих генов. Уравнения (1) используются для количественного описания регуляции клеточных функций в ходе моделирования клеточных сообществ.

Показано, что существующие модели клеточных сообществ состоят из моделей класса А (В.Г. Тяжелова и другие; Е.Л. Захожая; Г.И. Кулик, В.И. Король, Е.С. Кобылицкая и др.), когда в клеточном сообществе рассматривается динамика численности однородных клеточных групп; моделей класса В (Б. Гудвин; М. Эйген, П. Шустер; В.А. Ратнер, В.В. Шамин; Б.Н. Хидиров и др.), когда с количественной стороны исследуются регуляторные механизмы клеточных функций, реализуемых в рассматриваемом клеточном сообществе и из моделей класса С (Б. Сендов, Р. Цанев, В. Матеева; М. Сайдалиева; Н.Л.В. Mutsaers и др.), когда моделирование клеточного сообщества носит структурно-функциональный характер с учетом динамики пространственной организации различных клеток и их внутриклеточной регуляторики.

Во второй главе **«Разработка теоретических основ моделирования клеточных сообществ»** приведены результаты исследований по разработке теоретических основ моделирования регуляторных механизмов клеточных сообществ на различных уровнях их организации.

Анализ литературных данных (А. Хэм, Д. Кормак; К.А. Зуфаров с соавторами; П. Кемп, К. Армс; Л.Н. Серавин и другие) показывает, что сложность организации многоклеточных организмов обусловлена эволюционно сложившимся "разделением труда" между клетками и выработкой специальных систем органов для выполнения основных жизненных функций. Исследование клеточной организации многоклеточных организмов показывает существование определенных надклеточных элементов органов и тканей – клеточных сообществ, выполняющих их элементарные функции. Клеточные сообщества состоят из многих тысяч клеток, объединенных во взаимосвязанные друг с другом однородные группы клеток. Каждое клеточное сообщество обеспечивает свое существование путем пролиферации, дифференцировки и выполнения специфических функций. В клеточном сообществе существуют растущие (после деления), буферные (после выполнения специфических функций) и стареющие клетки.

С точки зрения теоретической биологии, эпиморфизм совокупности биологических функций организмов (Н. Рашевски) и тождество их составляющих при существовании большого разнообразия пространственной организации и функциональной деятельности органов и тканей растительных и животных организмов приводит к мысли о существовании универсальной подсистемы органов и тканей, выполняющих основную совокупность элементарных функций живых организмов (обновление, специализация, обмен веществ с окружающей средой и выполнение специфических функций) – функциональной единицы клеточных сообществ (ФЕКС), пространственное

и функциональное образование из которых и составляет органы и ткани многоклеточного организма.

Вводится следующее **определение**: размножающиеся, растущие, дифференцирующиеся, выполняющие специфические функции, стареющие клеточные группы, функционирующие взаимосвязанно, как единое целое, называется функциональной единицей клеточных сообществ – ФЕКС (Рисунок 1). Введение понятия ФЕКС позволяет эффективно исследовать механизмы управления в клеточных сообществах методом математического моделирования. Здесь также, как и в случае конкретных клеточных сообществ, рассмотренных в первой главе, возможны три пути математического моделирования, когда учитывается динамика численности однородных групп клеток, механизмы регуляции клеточных функций и пространственно-временная организация ФЕКС.

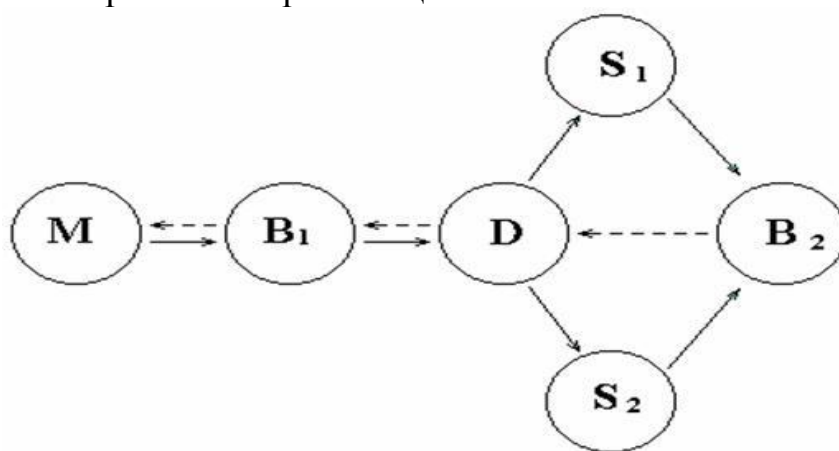


Рисунок 1 – Принципиальная схема клеточных взаимоотношений ФЕКС. М – группа делящихся клеток; B₁ – молодые растущие клетки; D – дифференцирующиеся клетки; S₁, S₂ – клетки, выполняющие специфические функции; B₂ – стареющие клетки; стрелками обозначены переходы в нормальных условиях, а пунктирными – переходы при определенных стрессовых условиях

В данной главе приводятся наиболее общие уравнения количественных соотношений клеток ФЕКС, рассматриваются вопросы их качественного и количественного исследования. Если интересует закономерность изменения количества клеток в отдельных зонах ФЕКС, то, допуская определенные предположения (постоянство времени переходов из зоны в зону, зависимость состояния ФЕКС в данный момент только от предыдущего состояния и т.д.), можно воспользоваться методами дискретного анализа. Выбирая оператор переходов из одного состояния ФЕКС в другое, из начального состояния ФЕКС, выражающего количество клеток в отдельных зонах, последовательно можно получить всю динамику состояний ФЕКС в дискретные моменты времени. Накладывая определенные условия на динамику ФЕКС, можно определить область значений оператора переходов, т.е. структурный портрет модели, который позволит выявить возможный класс взаимоотношений между отдельными зонами ФЕКС. Далее, возможно определение области допустимых начальных состояний из условия соблюдения непустоты

множества элементов в конкретных зонах ФЕКС при $T_0 < T$ (T – время существования ФЕКС, T_0 – порог зрелости ФЕКС). Область значений оператора переходов из одного состояния ФЕКС в другое совместно с областью допустимых начальных значений позволяют исследовать закономерности существования и функционирования ФЕКС в различных биосистемах методами дискретного анализа и использовать их для получения практических результатов при допущенных условиях. При рассмотрении большого класса ФЕКС условия постоянства времен переходов и зависимость состояния ФЕКС в данный момент только от предыдущего состояния могут не соблюдаться. В таких случаях эффективными методами исследования ФЕКС являются методы математического моделирования с использованием функциональных уравнений.

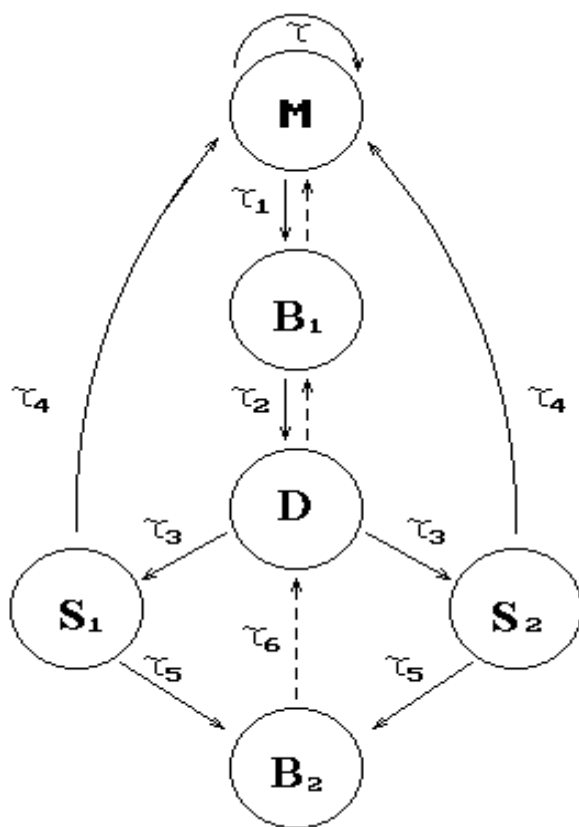


Рисунок 2 – Принципиальная схема временных взаимоотношений в ФЕКС

Третья «Моделирование количественных соотношений клеток в ФЕКС» глава посвящена вопросам моделирования клеточных сообществ живых систем. Моделирование функционирования однородных клеточных групп на основе равновесных моделей регуляторных механизмов клеток, наряду с введением масштабных множителей, позволяет разработать приемлемые имитационные модели клеточных сообществ многоклеточных организмов. Приведены конкретные уравнения, описывающие изменения количества клеток в отдельных зонах ФЕКС.

Пусть $X_1(t), X_2(t), \dots, X_6(t)$ – величины, характеризующие количество размножающихся, молодых растущих, дифференцирующихся, выполняющих специфические функции (для простоты в ФЕКС предусмотрено

выполнение двух специфических функций) и стареющих клеток в момент времени t , соответственно. Наиболее важной в функциональном смысле зоной ФЕКС является зона деления, где клетки размножаются путем митоза. Скорость размножения зависит от количества потенциально способных к делению клеток, эффекторов и питательных веществ. Если допустить, что в

ходе эволюции образовались ФЕКСы с полезными для организма функциями, то проще всего предположить, что количество эффекторов и поступающих в зону деления питательных веществ зависит от степени выполнения клеточным сообществом специфических функций, т.е. от количества клеток в зонах S_1 и S_2 .

Учет эффекта "давления среды" (ингибирование конечным продуктом или аналог эффекта Новака-Сцилларда-Умбергера) и временных взаимоотношений $\{\tau\}$ на основе принципиальной схемы ФЕКС (рисунок 2) предполагает выбор в качестве математического аппарата системы нелинейных дифференциально-разностных уравнений при количественном исследовании клеточных взаимоотношений в функциональной единице клеточных сообществ многоклеточных организмов.

Разработанные уравнения математической модели динамики численности однородных клеточных групп ФЕКС (класса А) имеют следующий вид:

$$\begin{aligned}\frac{dX_1(t)}{dt} &= a_1 \left(\prod_{k=1}^{1,4,5} X_k(t - \tau_6) \right) e^{-\sum_{j=1}^6 \delta_j X_j(t - \tau_6)} + b_1 X_2(t - \tau_1) - a_2 X_1(t); \\ \frac{dX_2(t)}{dt} &= a_2 X_1(t - \tau_1) + b_2 X_3(t - \tau_2) - (b_1 + a_3) X_2(t); \\ \frac{dX_3(t)}{dt} &= a_3 X_2(t - \tau_2) + b_3 X_6(t - \tau_4) - (b_2 + a_4 + a_5) X_3(t); \\ \frac{dX_4(t)}{dt} &= a_4 X_3(t - \tau_3) - a_6 X_4(t); \\ \frac{dX_5(t)}{dt} &= a_5 X_3(t - \tau_3) - a_6 X_5(t); \\ \frac{dX_6(t)}{dt} &= a_6 (X_4(t - \tau_5) + X_5(t - \tau_5)) - (a_7 + b_3) X_6(t).\end{aligned}\tag{2}$$

Здесь a_1 – параметр, выражающий ресурсообеспеченность пролиферативной зоны; a_i, b_1, b_2, b_3 – удельные скорости миграции клеток ($i = 2, \dots, 7$); d_j ($j = 1, 2, \dots, 6$) – параметры, выражающие уровень тесноты, создаваемой группой клеток j -й зоны ($d_j \geq d > 0$); τ_j ($j = 1, 2, \dots, 6$) – временные взаимоотношения (факторы, выражающие времена, необходимые для миграции клеток из зоны в зону).

В данной главе показано существование единственного непрерывного решения уравнений при задании начальных условий на соответствующих отрезках времени. Разработанная программа получения решений позволяет проводить количественное исследование на основе "дружественного интерфейса" (рис. 3).

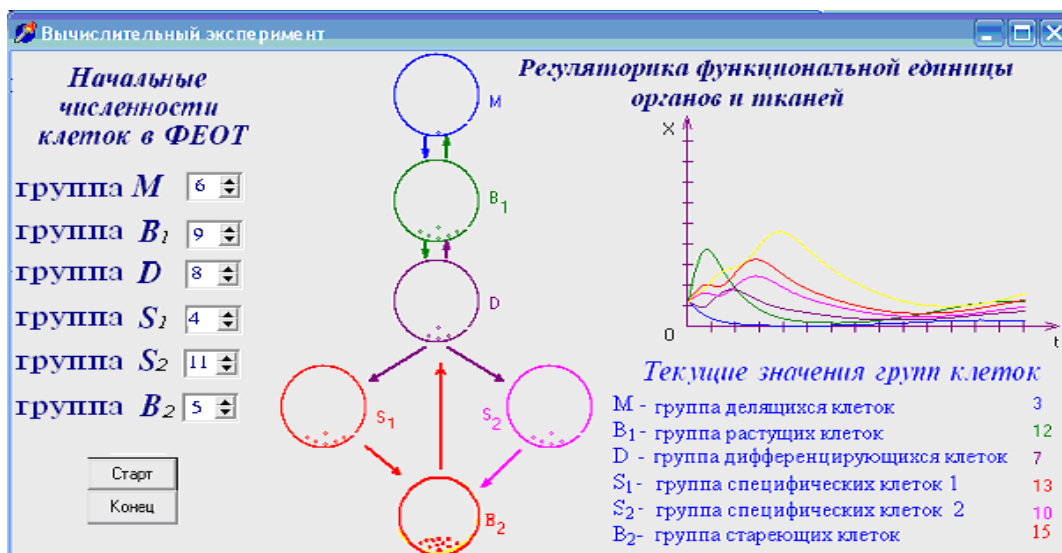


Рисунок 3 – Вид дисплея программы ФЕКС

В результате проведенного качественного анализа выявлено, что система (2) имеет, помимо тривиального, два положения равновесия в первом квадранте фазового пространства. Если принять, что в функциональных зонах ФЕКС (B_1 , D , C_1 , C_2 , B_2) поведение клеток носит квазистационарный характер, то (2) примет вид

$$\frac{dX_1(t)}{dt} = PX_1^3(t-\rho)e^{-\delta X_1(t-\rho)} - \alpha X_1(t),$$

$$P = \frac{aa_1^2 a_3^2 a_4 a_5}{a_6^2 (a_2 + a_3)^2 (a_4 + a_5)^2};$$

$$\delta = \delta_1 + \frac{a_1}{a_2 + a_3} \left(\delta_2 + \frac{a_3}{a_4 + a_5} \left(\delta_3 + \frac{a_4}{a_6} \delta_4 + \frac{a_5}{a_6} \delta_5 \right) + \frac{a_3}{a_7} \delta_6 \right);$$

$$\alpha = a_1 \left(1 - \frac{a_2}{a_2 + a_3} \right) = \frac{a_1 a_3}{a_2 + a_3}.$$

Его дискретный аналог имеет вид

$$X_{k+1} = rX_k^3 e^{-X_k}, \quad k=0,1,\dots \quad (3)$$

Выявлено, на основе исследования (3), существование сложных форм функционирования клеточных сообществ, включающих, помимо постоянства численности их клеток, циклическое изменение, непредсказуемую динамику и эффект "черной дыры" (Таблица).

Таблица – Режимы ФЕКС на основе(3)

r	<1.85	[1.85, 4.41)	[3.41, 4.39)	4.39	4.75	>6.99
Решения (3)	Покой	Стационарный режим	Регулярные колебания	Удвоение цикла	Нерегулярные колебания	«Черная дыра»

В четвертой главе «Разработка математических моделей регуляторных механизмов функционирования клеток фекс» рассматриваются вопросы исследования ФЕКС с учетом внутриклеточной регуляторики. Приводятся разработанные математические модели регуляторных механизмов биосинтетической активности клеток, клеточного деления, дифференцировки и специфических функций. Приводятся разработанные алгоритмы компьютерной реализации данных моделей.

Как известно, геном многоклеточных организмов можно представить как группу универсальных, общих и специфических групп генов (А.А. Нейфах). В соответствии с этим клеточные функции можно разделить на универсальные, общие и специфические. Универсальные клеточные функции свойственны, в основном, всем клеткам, общие клеточные функции – клеткам, объединенным некоторой общностью функций, а специфические клеточные функции свойственны отдельным видам клеток.

Биосинтетическую активность клетки можно отнести в группу универсальных клеточных функций. Основные уравнения регуляторных механизмов синтеза белка (Б.Н. Хидиров) с учетом изменения объема клетки можно записать в виде:

$$\begin{aligned}\frac{dC_i(t)}{dt} &= \frac{a_i e^{-\sum_{j=1}^{n+l_1+l_2} d_{ij} R_j(t-\tau_{2j}(t))}}{1 + \sum_{j=1}^{n+l_1+l_2} d_{ij} R_j(t-\tau_{2j}(t))} - \left(\frac{\ln 2}{T_{C_i}} + b_v \right) C_i(t); \\ \frac{dP_i(t)}{dt} &= q_i C_i(t - \tau_{1i}(t)) - \left(\frac{\ln 2}{T_{P_i}} + b_v \right) P_i(i); \\ \frac{dR_i(t)}{dt} &= q'_i P_i(t) - \left(\frac{\ln 2}{T_{R_i}} + b_v \right) R_i(t),\end{aligned}$$

где $C_i(t)$ – показатель концентрации и-РНК в ядре в момент времени t , записанной с i -го оперона; $P_i(t)$, $R_i(t)$ – концентрации белков и репрессоров в цитоплазме в момент времени t ; T_X – время полураспада вещества X ; d_{ij} – элементы матрицы межопероновых связей; a , q , q' – положительные постоянные; $\tau_{1i}(t)$, $\tau_{2j}(t)$ – функции, характеризующие факторы запаздывания в системе регуляции клеток; n – количество универсальных, l_1 – количество общих, l_2 – количество специфических функционирующих оперонов и

$$b_v = \frac{1}{T_X} \ln \frac{V(t_0 + T_X)}{V(t_0)},$$

здесь $V(t_0)$ – объем клетки в начальный момент времени.

Результаты проведенного качественного анализа показывают существование таких конечных b_{v_1} и b_{v_2} , что, если

$$b_v \in [b_{v_1}, b_{v_2}],$$

то наблюдаются автоколебания в поведении рассматриваемой модели биосинтетической активности клетки. Учет изменения объема позволяет более реально оценивать значения коэффициентов моделей и действия регуляторных механизмов внутриклеточной деятельности.

Особенно важное значение имеет изменение объема при клеточном делении. Если принять, что закономерность изменения объема клетки за время деления носит экспоненциальный характер:

$$V(t) = V(t_0)e^{\gamma(t-t_0)},$$

то $b_v = \gamma$. Поскольку можно считать, что за время подготовки к делению (T) клетка увеличивается по объему в два раза, то

$$\gamma = \frac{\ln 2}{T}.$$

Тогда основные уравнения модели клеточного деления (Б. Сендов, Р. Цанев; М. Сайдалиева, Б.Н. Хидиров; Б.Н. Хидиров) с учетом изменения объема клетки, примут следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dC_i(t)}{dt} &= \begin{cases} -\frac{T+T_{C_1}}{TT_{C_1}}(\ln 2)C_i(t) & \text{если } Y(t) < Y_1; \\ \frac{\varepsilon \varepsilon_i a_i D(t)}{1 + \sum_{j=n,m}^3 d_{ij} R_j(t - \tau_2)} - \frac{T+T_{C_1}}{TT_{C_1}}(\ln 2)C_i(t) & \text{если } Y(t) \geq Y_1; \end{cases} \\ \frac{dX_i(t)}{dt} &= \begin{cases} -\frac{T+T_{C_1}}{TT_{C_1}}(\ln 2)C_i(t) & \text{если } Y(t) < Y_2; \\ v_i C_i(t - \tau_1) - \frac{T+T_{C_1}}{TT_{C_1}}(\ln 2)C_i(t) & \text{если } Y(t) \geq Y_2; \end{cases} \\ \frac{dP_n(t)}{dt} &= \begin{cases} -\frac{T+T_{P_n}}{TT_{P_n}}(\ln 2)P_n(t) & \text{если } Y(t) < Y_3; \\ g_n X_n(t) - \frac{T+T_{P_n}}{TT_{P_n}}(\ln 2)P_n(t) & \text{если } Y(t) \geq Y_3; \end{cases} \\ \frac{dP_m(t)}{dt} &= \begin{cases} -\frac{T+T_{P_m}}{TT_{P_m}}(\ln 2)C_i(t) & \text{если } Y(t) < Y_3; \\ g_m X_m - \frac{T+T_{P_m}}{TT_{P_m}}(\ln 2)P_m(t) & \text{если } Y(t) \geq Y_3; \end{cases} \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned}
\frac{dR_n(t)}{dt} &= g_n X_n(t) - h_n (R_n(t) - R_e(t - \tau_3)); \\
\frac{dR_m(t)}{dt} &= g_m X_m(t) - \frac{T + T_{R_m}}{TT_{R_m}} R_m(t); & \varepsilon &= \begin{cases} 0, & \text{в периодах S и M;} \\ 1, & \text{в остальных периодах;} \end{cases} \\
R_e(t) &= \frac{R_n(t)}{1 + \mathcal{E}(t)R_n(t)}; & \varepsilon_n &= \begin{cases} 0, & \text{если } R_m \geq A_r; \\ 1, & \text{если } R_m < A_n; \end{cases} \\
Y(t) &= \sum_{i=1}^3 \alpha_i Y_i(t); & \varepsilon_m &= \begin{cases} 0, & \text{если } R_n \geq A_m; \\ 1, & \text{если } R_n < A_m. \end{cases} \\
\frac{dD(t)}{dt} &= k_D (1 - \varepsilon) (2D_0 - D(t)) t_s.
\end{aligned}$$

Здесь $\{a\}, \{d\}, \{v\}, g_n, g_m, \{\alpha\}$ – положительные постоянные; $\{A\}$ – пороговые значения для репрессоров; Y_1, Y_2, Y_3 – пороговые значения функции энергетического и материального обеспечения клетки $Y(t)$; T_z – время полураспада вещества Z ; $Y_1(t), Y_2(t), Y_3(t)$ – величины концентраций поступающих в клетку аминокислот, углеводов и жиров; $C_i(t), X_i(t), P_i(t), R_i(t)$ – показатели концентраций и-РНК, первичных групп протеинов, белков-ферментов и репрессоров; τ_1, τ_2, τ_3 – временные параметры; $R_e(t)$ – концентрация репрессора во внешней среде; $\mathcal{E}(t)$ – концентрация эффекторов; t, t_s, T – текущее время, время, отсчитываемое с начала S-периода и длительность митоза в целом; $D(t)$ – количество ДНК; D_0 – предмитотическое количество ДНК; $\varepsilon, \varepsilon_i$ – бинарные параметры, характеризующие состояние клетки в период деления; $i = n, m$ – пластические и митотические полиопероны.

Увеличение объема клетки может являться пусковым механизмом митотического деления для рассматриваемой модели. Дальнейшее практическое применение модели клеточного деления привело к некоторым ее изменениям. Решение задач, связанных с анализом влияния поступающих веществ в клетку на параметр деления, показало необходимость разработки модели воздействия уровня аминокислот, углеводов и жиров на отдельные точки регуляции биосинтеза белка. Кроме того, в ходе вычислительных экспериментов выяснилось, что для исследования регуляторных механизмов клеточного размножения достаточно рассматривать взаимодействие двух антагонистических полиоперонов, вместо трех, как у Б. Сендова и Р. Цанева. На регуляторном уровне рибосомальный полиоперон определенной нагрузки не несет (в воздействии на другие опероны активно не участвует) и вместе с функциональным опероном выражает пластические и метаболические функции. Последние, по отношению к функции деления, могут быть названы условно “пластичными”.

Данная математическая модель регуляторных механизмов клеточного деления (4) была реализована на ПЭВМ (Delphi7). Блок-схема соответствующей машинной модели приведена на рис. – 4. В модели, после введения значений коэффициентов уравнений и начальных условий, определяется текущее состояние клетки по количеству ДНК. Далее вычисляются новые значения переменных и определяется завершение отдельных этапов деления.

В ходе отладочных работ определялись значения коэффициентов, при которых клетка входила в деление и за конечное время проходила все этапы митотического цикла. За счет уменьшения количества уравнений, вследствие рассмотрения двух антогонистических полиоперонов вместо трех, общее время вычислений на РС, необходимое для рассмотрения клеточного деления, существенно сократилось.

В пятой главе «Исследование регуляторных механизмов клеточных сообществ на основе вычислительного эксперимента» приведены результаты практической реализации разработанных математических моделей и методологии имитационного моделирования. Проведен анализ приспособительных механизмов пищеварительной системы животных организмов с помощью разработанной методики моделирования клеточных сообществ.

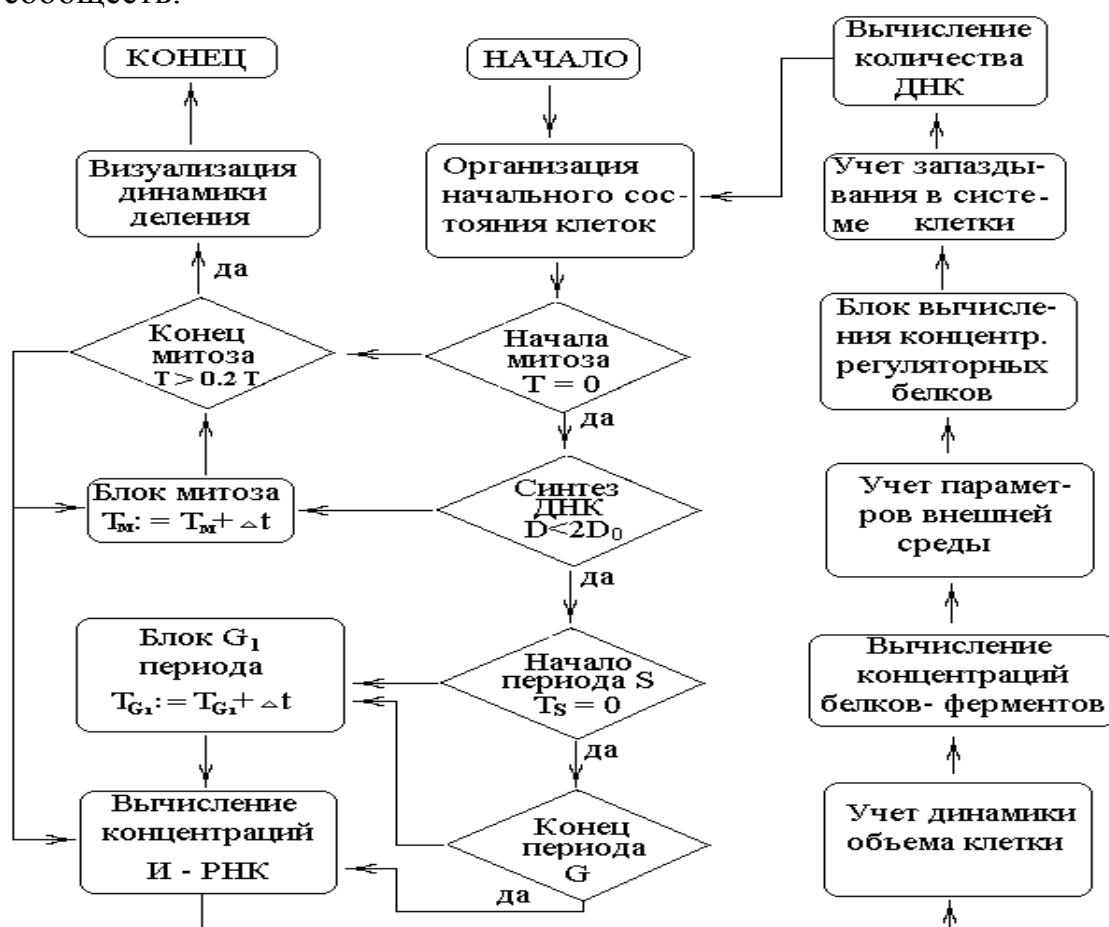


Рисунок 4 – Блок-схема компьютерной модели клеточного деления

В качестве структурно-функциональной единицы объекта исследования принята система крипта-ворсинка (КВ) слизистой оболочки кишечника.

Изучены вопросы молекулярно-генетических механизмов взаимодействия гепатоцитов и вирусов гепатита с применением моделей регуляторики внутриклеточных процессов на примере вирусного гепатита В. В ходе количественных исследований были получены следующие режимы рассматриваемого процесса: очищение, симбиоз, регулярные и нерегулярные колебания, резкие деструктивные изменения, которые определяют различные клинические формы заболевания (рис. 5).

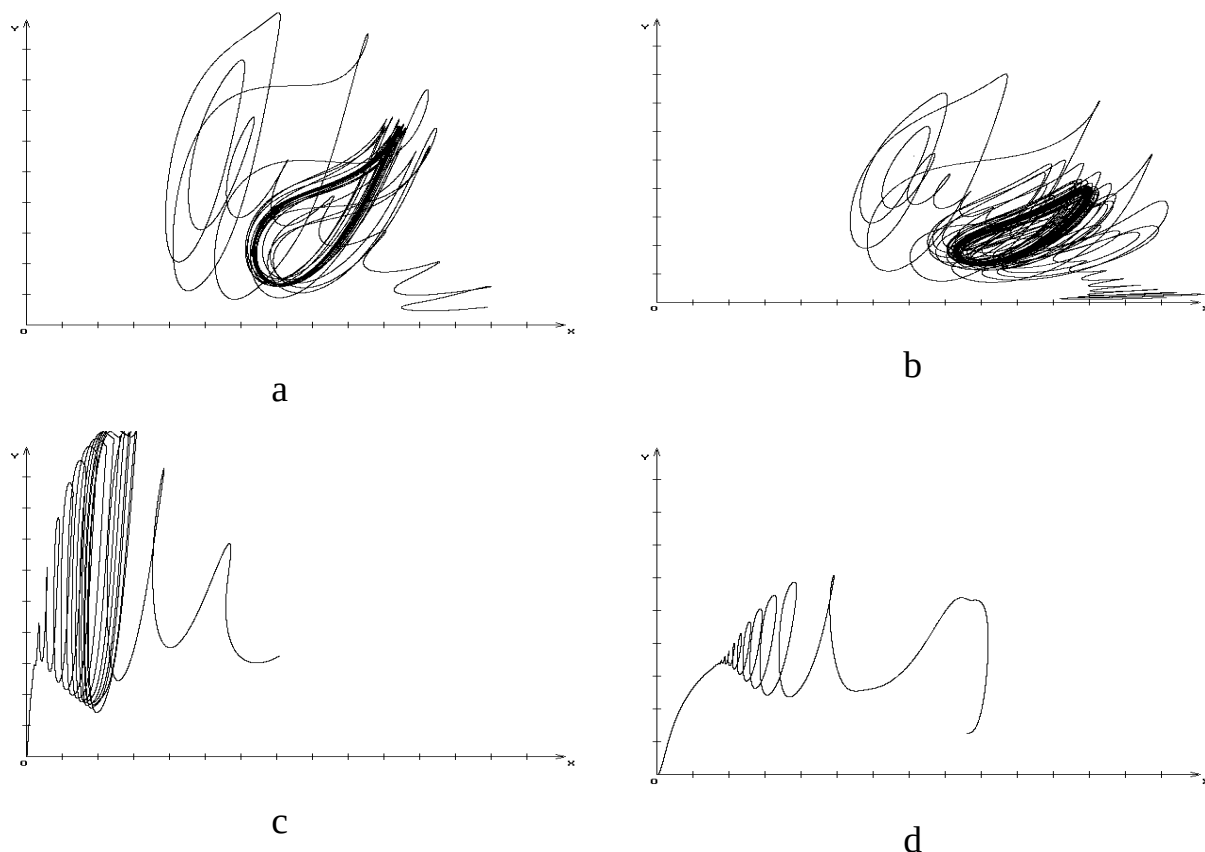


Рисунок 5 – Траектории взаимодействия молекулярно-генетических систем гепатоцита ($X(t)$) и вируса гепатита ($Y(t)$) (а – автоколебания, б – нерегулярные колебания (хаос), в, д – варианты “черной дыры” (траектории идут справа налево))

Разработанная программа получения решений уравнений взаимодействия молекулярно-генетических систем гепатоцита ($X(t)$) и вирусов гепатита В, D ($Y(t)$, $Z(t)$) позволяет проводить количественное исследование на основе "дружественного интерфейса" (рис. 6).

Проведено количественное исследование механизмов регуляции численности клеток фолликула щитовидной железы на основе целенаправленных вычислительных экспериментов на основе созданной программы (рис. 7) в отдельных фазах их жизнедеятельности (деления – М, роста и развития – В₁, дифференцировки – D, выполнения специфической функции образования гормонов – S и старения – В₂) с помощью

дифференциальных уравнений регуляtorики функциональной единицы клеточных сообществ. Естественная гибель клеток (апоптоз) осуществляется в фазах D, S и B_2 .

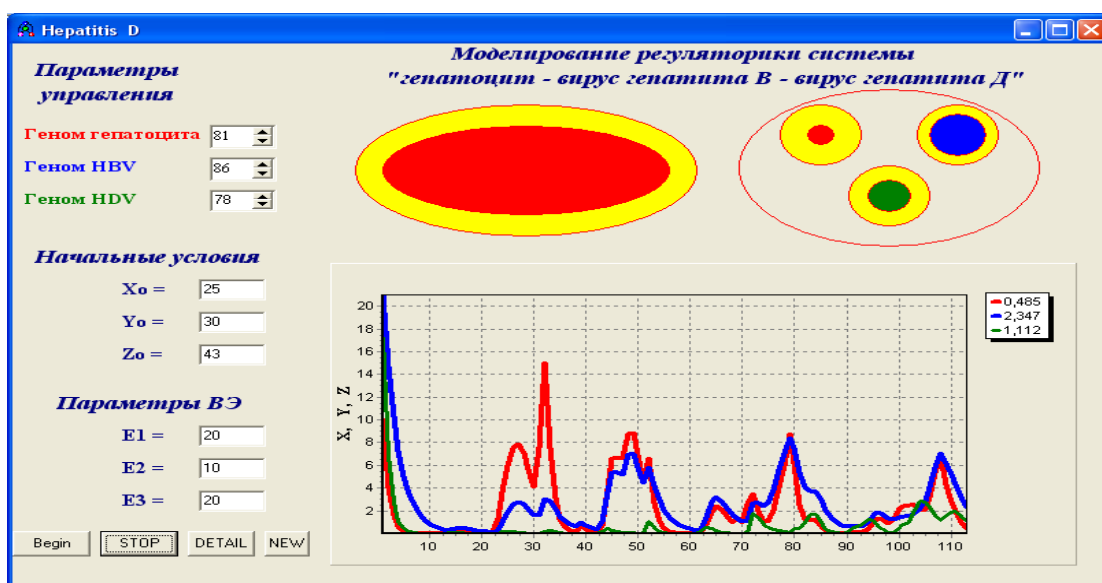


Рисунок 6 – Программа получения решений уравнений взаимодействия молекулярно-генетических систем гепатоцита ($X(t)$) и вирусов гепатита B,D ($Y(t), Z(t)$)

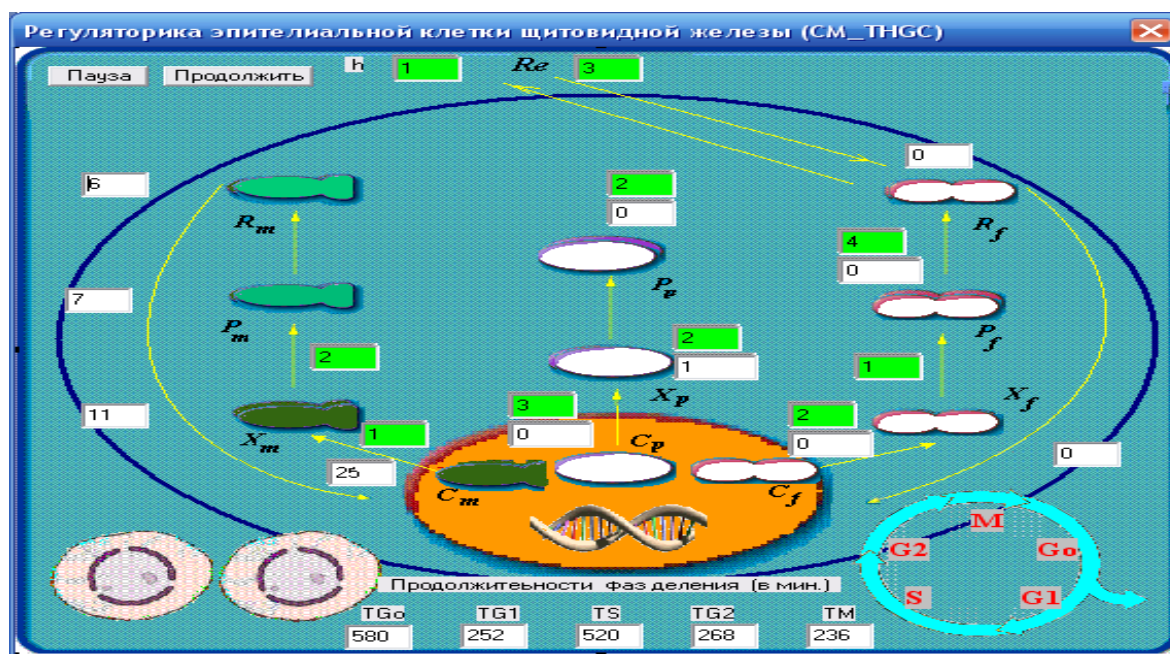


Рисунок 7 – Программа для анализа механизмов регуляции численности клеток фолликула щитовидной железы

ВЭ показывают, что последовательное увеличение параметра нагрузки (параметра, выражающего скорость деления клеток в пролиферативном пуле

фолликула щитовидной железы) приводит к последовательным переходам с режима стационарных состояний к режиму регулярных колебаний, далее к режиму нерегулярных колебаний численности клеток фолликула щитовидной железы, завершающимся режимом резкого деструктивного уменьшения воспроизводства клеток фолликула щитовидной железы. В области нерегулярных колебаний численность популяции клеток фолликула щитовидной железы ведет себя непредсказуемым образом, а в области «черной дыры» происходят резкие деструктивные изменения. Они заканчиваются остановкой деления пролиферативных клеток фолликула щитовидной железы.

Проанализированы закономерности функционирования CD4 лимфоцитов в норме и при ВИЧ-инфекции. В области нерегулярных колебаний численность популяции CD4 лимфоцитов ведет себя непредсказуемым образом, а в области «черная дыра» происходят резкие деструктивные изменения, заканчивающиеся остановкой деления пролиферативных клеток тимуса, воспроизводящих CD4 лимфоцитов. В данном методе модельных исследований для возникновения СПИД привлечение концепции «предела Хейфлика» не является обязательным.

Таким образом, структурно-функциональная организация и механизмы управления клеточных сообществ, как показывают экспериментальные данные и теоретические разработки, являются едиными для растительных и животных организмов. Существующие общность структурно-функциональной организации и механизмов управления клеточных сообществ живых систем позволяют выделить функциональную единицу их клеточных сообществ (ФЕКС).

Модельное обеспечение исследований механизмов регуляции клеточных сообществ должно состоять из:

- базовой модели количественных взаимоотношений клеток ФЕКС;
- минимального класса моделей регуляторных механизмов клеточных функций ФЕКС (деление, дифференцировка, выполнение специфических клеточных функций, старения);
- имитационной клеточной модели ФЕКС с учетом пространственно-временной организации клеток и их внутриклеточных процессов.

Предложенная методика имитационного клеточного моделирования развития живых систем позволила эффективно провести анализ:

- регуляторных механизмов развития клеточных сообществ;
- регуляторных механизмов пищеварительной системы;
- регуляторики взаимосвязанной деятельности генетических систем клеток печени и вирусов гепатита;
- регуляторных механизмов численности клеток фолликула щитовидной железы в норме и при злокачественных новообразованиях;
- механизмов развития СПИД при поражении организма ВИЧ-инфекцией.

В результате анализа экспериментальных и теоретических данных, выявлены общие закономерности структурно-функциональной организации

клеточных сообществ растительных и животных организмов, что позволило провести формализацию большого круга задач по исследованию механизмов регуляции живых систем на основе выделения функциональной единицы клеточных сообществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенных исследований получены следующие основные результаты:

1. Сформулированная принципиальная структурно-функциональная организация клеток, объединенных выполнением общих клеточных функций – функциональная единица клеточных сообществ (ФЕКС), позволяет с единых позиций провести анализ механизмов управления клеточных сообществ многоклеточных организмов. Формулировка ФЕКС открывает широкие возможности при математическом моделировании наиболее универсальных, свойственных всем реальным клеточным сообществам, механизмов управления растительных и животных организмов на надклеточном уровне организации.
2. Разработанные общие подходы исследования растительных и животных организмов на основе моделирования количественных соотношений клеток (класс А), клеточных функций (класс В) и имитационного клеточного моделирования (класс С) с использованием ФЕКС позволяют создать модельное и программное обеспечения вычислительного экспериментирования (ВЭ) для решения задач в области гистологии и физиологии на субклеточном, клеточном и надклеточном уровнях организации.
3. Построенные и качественно исследованные дифференциально-разностные уравнения количественных соотношений клеток в основных зонах ФЕКС позволяют осуществлять эффективное моделирование клеточных сообществ. Выявлено, на основе исследования моделей, существование сложных форм функционирования клеточных сообществ, включающих, помимо постоянства численности их клеток, циклическое изменение, непредсказуемую динамику и эффект "черной дыры".
4. Показано, на основе разработанной и реализованной методики учета динамики объема клетки при моделировании ее основных функций, что характер изменения объема является одним из регуляторных механизмов клеточной жизнедеятельности.
5. Установлена, на основе качественного анализа решений соответствующих систем уравнений, приемлемость математических моделей митоза и дифференцировки для количественного анализа описания основных закономерностей деления и конкуренции альтернативных путей специализации клеток.
6. Установлена, на основе проведения целенаправленных вычислительных экспериментов, последовательность приспособительных реакций кишечника при нагружении организма жиром: усиление активности

всасывающих клеток, миграция их за счет уменьшения времени дифференцировки и нахождения в буферной зоне, вовлечение растущих, молодых клеток в деление, возрастание доли делящихся клеток и уменьшение времени их деления.

7. Обнаружены, в ходе вычислительных экспериментов, эффекты накопления клеток системы крипта-ворсинка в зоне молодых, растущих клеток и колебания численности (до 30 %) клеток как приспособительных механизмов быстрообновляющихся клеточных систем к возможным внешним воздействиям.

8. Выявлены в ходе вычислительных экспериментов с программой «Гепатоцит-HBV» следующие режимы рассматриваемого процесса: очищение, симбиоз, регулярные и нерегулярные колебания, резкие деструктивные изменения, которые определяют различные клинические формы заболевания. Возможность прогнозирования наступления перечисленных режимов и основных их характеристик позволяет, при компьютерном сопровождении лабораторных и клинических исследований инфекционного процесса при гепатите В, устанавливать молекулярно-генетические основы патогенеза, осуществлять диагностику и прогнозирование характерных этапов течения заболевания гепатитом В.

9. Обнаружены в ходе вычислительных экспериментов с компьютерной моделью регуляторики клеточных сообществ фолликула щитовидной железы режимы стационарного состояния и устойчивых колебаний с нормальным функционированием, режима угасания с естественной гибелью клеток – апоптозом, нерегулярного поведения с опухолевым развитием и эффекта «черная дыра» с патологической смертью клеток – некрозом.

10. Установлена возможность применения разработанных функционально-дифференциальных уравнений для анализа механизмов патогенеза ВИЧ-инфекции без привлечения концепции “предела Хейфлика”.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.T/FM.29.01 AT TASHKENT
UNIVERSITY OF INFORMATION TECHNOLOGIES AND NATIONAL
UNIVERSITY OF UZBEKISTAN ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE
OF DOCTOR OF SCIENCES**

TASHKENT UNIVERSITY OF INFORMATION TECHNOLOGIES

SAIDALIEVA MAHRUY

**MATHEMATICAL MODELS OF REGULATORY
MECHANISMS OF CELLULAR COMMUNITIES**

**05.01.07– «Mathematical modelling.
Numerical methods and software complexes»**

ABSTRACT OF THE DOCTORAL DISSERTATION

Tashkent – 2016

The subject of doctoral dissertation has been registered on number 30.09.2014/B2014.5.T305 at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan.

Doctoral dissertation is carried out at Centre for the development of software and hardware program complexes at Tashkent university of information technologies.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English) is placed on the web-page of Scientific council (www.tuit.uz) and Information-educational portal «ZIYONET» to the address www.ziyonet.uz.

**Scientific
consultant:**

Academician Bekmuratov Tulkun Fayziyevich
doctor of technical sciences, professor

**Official
opponents:**

Usmanov Rishat Niyazbekovich
doctor of technical sciences, professor
Yuldashev Tadjimat
doctor of technical sciences
Turakulov Xolbo'ta Abilovich
doctor of technical sciences, professor

**Leading
organization:**

Samarkand State University

Defense of the dissertation will take place in «09» april 2016 at 10⁰⁰ o'clock at a meeting of the scientific council 16.07.2013.T/FM.29.01 at the Tashkent University of Information Technologies and National University of Uzbekistan. (Address: 100202, Tashkent, Amir Temur str. 108. Ph.: (99871) 238-64-43; fax: (99871) 238-65-52; e-mail: tuit@tuit.uz).

Doctoral dissertation could be reviewed in Information-resource center of the Tashkent University of Information Technologies (registration number № 2513). (Address: 100202, Tashkent, Amir Temur str., 108. Ph.: (99871) 238-65-44).

Abstract of dissertation sent out on «07» march 2016 y.
(Dispatching protocol № 09 on «07» march 2016 y.)

X.K.Aripov

Chairman of scientific council on award of scientific
degree of doctor of physics-mathematics sciences,
professor

M.S.Yakubov

Scientific secretary of scientific council on award of
scientific degree of doctor of sciences D.T.S., Professor

N. Ravshanov

Vice chairman of scientific seminar under scientific
council on award of scientific degree of doctor of
sciences D.T.S.

Introduction (Annotation of doctoral dissertation)

The topicality and significance of the subject of dissertation.

Worldwide development of the theory and practice of mathematical modeling of the regulatory mechanisms functioning (regulyatorika) of living systems at the main hierarchical levels of the organization is connected with successful application its to biology, medicine and agriculture, because it allows to choose the most effective ways for prophylaxis and treatment of number of diseases, for agricultural techniques of cultivation and plant selection, to creation various products of biotechnology. According to WHO forecasting, the number of cases of genetic diseases will continue to grow from 14 million in 2012 to 22 million in the next decade. In European countries adopted a national strategy on research of regulatory mechanisms of rare genetic diseases, and the program "Horizon 2020" running is considered as beginning of new era in the financing of scientific research in the EU. The budget of "Horizon 2020" for the period 2014-2020 is 80 billion euros in the prices of 2011. If the funds index allotted in 2013 for the study of regulatory mechanisms of cells are 6.7% of the total EU budget, according to estimates, the index will increase to 8.5% in 2020. Since 2014 International research consortium of genetic diseases have already embarked on unprecedented scale of international scientific cooperation in the study of the regulatory mechanisms of living systems.

After discovering regulatory micro-RNA molecules at the beginning of this century there exist intensively growing number of works devoted to the development and practical application of mathematical modeling methods of different regulatory mechanisms of the cell. Although large-scale international studies on cell's regulatory mechanisms are expanded (the budget of the "Human Genome" project was more than 3 billion dollars), the interpretation of genome data is still not carried out, its regulatory mechanisms are not clarified in detail.

In this regard, it is especially actual to analyse hierarchical interconnection of cellular communities of living systems at different levels of its organization; to develop conceptual model of regulatory mechanisms of cellular communities; to analyse possible formation laws of functional communities; revealing the basic association regularities of multicellular organisms, cells in the cell community to perform specific functions of the organisms; to develop model to ensure the population dynamics of the major research cellular groups that make up the cellular community; development of cell's simulation models based on the spatio-temporal organization of cells and intracellular processes, to create mathematical models of quantitative relationships of cells on the basis of a system of differential equations with delayed argument; a qualitative and comparative analysis of mathematical models of cell division and cell differentiation, taking into account the dynamics of the volume; elimination of the quantitative relationship between the parameters of the model of cell division and the change in volume; study of mechanisms of sustainable functioning of organs and tissues as a whole in the performance of specific functions.

The dissertation significance is characterised by creation of programs complex on the basis of modern achievements of information technologies, mathematics, medicine and biology that allows to develop new effective methods and algorithms of living systems programming, the high computer technologies in medicine and biology; to create new diagnostic and therapeutic strategy in treatment of people, highly effective medical products, to improve the processes directed on public health care.

The dissertation fulfils the tasks one is charged with accordance with the Ruling of the President of the Republic of Uzbekistan №1730 "On measures for further implementation and development of modern information and communication technologies" on March 21, 2012 and the Ruling of the President of the Republic of Uzbekistan № PP 2221 "On the state program to further strengthen reproductive health, maternal health, child and adolescent in Uzbekistan for the period 2014-2018 years" on August 1, 2014.

Research conformity to the priority directions of development of science and technologies of the Republic.

The dissertation is carried out according to priority directions of development of science and technology 4 «The development of information and information-communication technologies» and PPI-5 «Working out of information technologies, telecommunication networks, hardware-software tools, methods and systems of intellectual management and training, directed on increase of information level of society»,

Review of international scientific researches related to the subject of dissertation.

Research on quantitative investigations of cellular regulatory mechanisms, structural-functional formation at the norm and anomalies, definition laws of its functioning, creation of computer models algorithms describing interconnected temporal-space relations between elements, software for computer experiments, methods numerical experiments for solving problems in biology and medicine intensive are and reached certain successes by scientific centres and universities such as University of Connecticut, Virtual Cell (USA), University of Edinburgh, CellDesigner (Great Britain), Laboratory for Bioinformatics, Keio University, E-Cell (Japan), Systems Modeling Laboratory, NetBuilder (Poland), Bioinformatics Research Center, WebCell (Koreas), CNRS-BIP, Marseille, SBML (France), Center for Bioinformatics Tübingen (ZBIT), SBMLsqueezer (Germany), Institute of cytology and genetics, Novosibirs, "Eloctonic cells" (Russia) and others.

Applying the techniques of information technology, mathematical simulation of cell functioning, in the world a number of scientific results on modelling regulatory mechanisms of cells are obtained, in particular, the following: on the basis of kinetic models established genetic regulatory database (BioModels Database, EMBL-EBI, BI, Caltech (UK)); developed a set of software products for computing experiments in the field of genetic engineering (MGSm modeller, MGSm modelsDB (Russia)); developed methods for studying biochemical reactions in the cell (Sabio RK, Scientific Databases and Visualisation Group, H-ITS

(Germany)); suggested specific software for cell functioning CellML modeling (CellML Model Repository, Gene Ontology (New Zealand)); developed methods for the simulation of cellular communities (Centre for Nonlinear Dynamics (Canada)); developed information technology tools for quantitative studies of cell functioning (Systems Biology Research Group, Bioinformatics Programm, CancerSysBio (USA)); developed model software concerning the regulation of molecular-genetic systems (Macromolecular Biochemistry Research Center, INRIA (France)).

Research projects related to the development of mathematical models of regulatory mechanisms of cellular communities, in particular, in accordance with the following priority areas: identification of patterns of structural and functional organization of the regulatory mechanisms of cellular communities of living systems; creating conceptual models and simulation of regulatory mechanisms of cellular communities on the basis of the functional units of cellular communities, taking into account the spatial and temporal and quantitative relations, inter-element cooperativeness; modeling the division process, growth, differentiation, cells performing specific functions; the creation of information technology tools of mathematical modeling taking into account the effect of changes in cell volume on the parameters of the equations are carried out.

Level of the study the problem.

The problems of creation and improvement of models that take into account complex regulatory processes of living organisms to solve theoretical and practical tasks on development of information technology tools for regulatory mechanism of living systems cellular communities, applying the theory of linear programming, a stoichiometric modeling technology, methods of discrete, stochastic and hybrid approaches based on ordinary differential equations, partial differential equations, differential-functional equations are considered by scientists such as Leon Glass (Centre for Nonlinear Dynamics), Bernhard Palsson (Systems Biology Research Group), James D. Murray (University of Oxford), Andreas Gisel (Institute for Biomedical Technologies), Wojciech Karlowski (Institute of Molecular Biology and Biotechnology), Andrey Kajava (Macromolecular Biochemistry Research Center), Rubem P. Mondaini (BIOMAT Consortium) and others.

Quantitative study of living systems, using the methods of modeling cellular communities, cellular functions, studies related to the definition of regulation mechanisms of molecular-genetic systems, conducted by number of scientists, including J.F. Bailey; AB Ruby; I. Prigogin; VA Ratner; VN Novosel; OG Chorayan; P.J. Murray shows that to date, developed mathematical models on the level of phages, cell functions, cell communities of organisms and populations. Also achieved a certain degree of positive results by such as scientists Strohmman; J.E. Bailey; R. Ramakrishna; JL Gordeeva in biotechnology, D.R. Wada; D.W.A. Bourne; S. Neuhoﬀ in medicine, C. Cobelli, D.M. Foster, M. ; Hakman, Groth T. ; D. Noble in pharmacology and RA Polouektov; D. G. Rossiter; G. Alexandre, VV Petrenko in agriculture.

The works devoted to different types of mathematical modeling of living system regulatory mechanisms, B. Goodwin, J. Smith, M. Eigen, V.A. Ratner, E.E. Selkova, D.S. Chernavsky (subcellular level); Antomono, Sendov, R. Tsanev (cellular level); L.I. Lischetovich, Y. Kibardin, K.K. Dzhanseitov (organ-tissue level); N. Rashevsky, A.M. Molchanov, G.I. Marchuk (organismal level) and other are discovered basic mechanisms of biosystem regulation at considered levels, given the use of mathematical modeling to solve medical and biological problems, and analysis of biological processes. However, to date, there is no single approach to the creation of a system of mathematical models and effective methods for the quantitative analysis of the functioning of the regulatory mechanisms of cellular communities, taking into account spatial and temporal organization, practically there are not research on the study of non-linearity and cooperative biological processes on the basis of allocation of functional unit of cell communities.

Connection of dissertational research with the thematic plan of scientific-research works is reflected in the following projects: P-20.16, "Toolkit of information technology in gene, cellular engineering and biotechnology" (2003-2005); A-9-152, "Creation of toolkit of information technology of cellular virologic bases chronic hepatitis viruses pathogenesis (on an example of hepatitis D virus)" (2006-2008); A-14-010, "Toolkit of information technology of regulatory mechanisms of organs and tissues at cellular level" (2006-2008); FA-F1-F011, «Creation of theoretical bases, methods and toolkit of information technology of optimum control of living systems regulatorika» (2007-2011); № FA-A17-F009, «Working out of toolkit of information technology of management biosystems regulatorika at organismal level in norm and at anomalies» (2009-2011); F4-FA-F006, «Creation of theoretical bases and methods of information technology of living systems regulatorika» (2012-2016).

Purpose of the research is to develop complex of mathematical models and methodology for imitating modeling of regulatorika of cellular communities of living systems with taking into account temporal relations.

Tasks of the research. To achieve thesis's aims the following tasks are set and realized:

- analysis of regulatory mechanisms of cellular communities of living systems and revealing of laws of its structurally-functional organization;

- development and research of mathematical models of quantitative relations of cells in the functional unit of cellular communities (FUES) at various levels of its organization;

- working out of methodology of imitating modeling of cellular communities with account of temporal relations;

- development algorithms of computer realization of the created models, determined spatio-temporal relations between FUES elements;

- working out program complexes for the organization of computing experiments for revealing functioning laws of cellular communities at norm and at anomalies;

developing an information technologies for the computing experiments directed for decision of the problems arising in biology and medicine;

practical realization of the developed mathematical models and methodology of imitating modeling.

Objectives of the research are regulatory mechanisms of functional unit of cellular communities of living systems.

Subject of the research - mathematical models and the software of quantitative researches of regulatorika of cellular communities.

Methods of the research. Mathematical modeling, methods for working out model and software for regulatory mechanisms of living systems at level of cellular communities, the theory of qualitative analysis of the functional-differential equations.

Scientific novelty.

Developed conceptual model of regulatory mechanisms of cellular communities based on introducing the functional unit of cellular communities (FUES), consisting of dividing, growing, differentiated, carrying out the specific functions, ageing cellular groups functioning interconnected as a unit;

Imitating cellular FUES models taking into account the existential cells organisation and their endocellular processes, and also mathematical models of quantitative mutual relations of FUES cells on the basis of system of the differential-delay equations are developed;

Developed integrated class of mathematical models of regulatory mechanisms of FUES cellular functions in which there are models of cellular division, differentiations, performance of specific cellular functions and ageing;

Carried out qualitative and comparative analysis of mathematical models of quantitative relationships between FUES cells and cell differentiation on the basis of criteria of adequacy, compactness and testability and selected class of nonlinear functional differential equations;

The account of cell volume dynamics is made during developing models of cellular functions, new quantitative dependence between parameters of model of cellular division and volume dynamics is revealed;

Developed, taking into account the non-linear relationships, self-control, final product inhibition and associativity, new methods of cellular community simulation, algorithms and model's computer realization.

Developed the information technology and software for computational experiments with the aim of solving the problems of biology and medicine in the field of models construction of interrelated processes of cellular communities regulatory mechanisms.

Practical results of the research consist in the following:

- it is established, on the basis of the qualitative analysis of the developed mathematical models of quantitative ratio of cells in the allocated functional unit of cellular communities (FUES) at various levels of its organization, an acceptability of the quantitative analysis of the description of the basic laws of cellular division and a competition of alternative ways of cells specialization;

- it is revealed, on the basis of model research, existence of difficult forms of functioning cellular communities including, besides number constancy of cells, cyclic change, unpredictable dynamics and effect of "black hole";

- it is defined, on the basis of carrying out purposeful computing experiments during practical realization, sequence of adaptive reactions of intestines at loading organism by fat: activity rising of absorbing cells, their migration owing to reduction of differentiation time and staying in buffer zone, involving of growing, young cells into division, number increase of divided cells and time reduction of their division;

- founded during computing experiments, effects of accumulation of system crypt-fiber cells in zone of young, growing cells and number fluctuations (to 30 %) of crypt-fiber cells as adaptive mechanisms of rapidly-renew cellular systems to possible external influences;

- established, during computing experiments with a program complex «Gepatocyte-HBV», the following modes of considered process: clarification, symbiosis, regular and irregular fluctuations, sharp destructive changes which define various clinical forms of disease. Possibility of forecasting of approach of the listed modes and their basic characteristics allows, at computer support of laboratory and clinical researches of infectious process at hepatitis B, to define molecular-genetic bases of pathogenesis, to carry out diagnostics and forecasting of characteristic stages of disease course during hepatitis B;

- founded, during computing experiments with computer model of a regulatorika of cellular communities of thyroid gland follicle, modes of stationary condition and steady fluctuations with normal functioning, regimes with programmed cells death - apoptosis, irregular behaviour with tumoral development and «black hole» effect with pathological death of cells - necrosis;

- established possibility of application of the developed functional-differential equations for the analysis of pathogenesis mechanisms of HIV infection without "Hayflick limit" concept attraction.

Reliability of obtained results are based on fact that the mathematical models of regulatory mechanisms of cellular communities constructed on base of the firmly established biological laws, i.e. biological (or conceptual) model is created and it is accepted as etalon object. Also it is realized computer search of suitable model based on mechanism of cellular regulatorika: rough correction by change of activity parameter values of nuclear processes, average correction by change of parameter values of interaction between nucleus and cytoplasm and thin regulation by change of parameter values of functioning cytoplasmatic systems, stage by stage estimating degree of correct reflection of biological model.

Theoretical and practical value of results of the research. The theoretical importance of the received researching results is that methods, models, algorithms and software for quantitative researches of cellular communities and the developed methods of modeling their regulatory mechanisms allow to synthesize the general theory of modeling living systems at cellular and subcellular levels of the organization.

The practical importance of work consists in the fact that the created program complex for imitating modeling cellular communities can be used both at the analysis of real cellular communities, and at synthesis of their efficient control. The offered model and program complex to research control mechanisms of cellular communities is basis for carrying out computing experiments on imitating models of living systems. The imitating cellular model of crypt-fiber system - a functional unit of a mucous membrane of intestines - can be applied at computing experiment on research of adaptive reactions of digestive system. The developed functional-differential equations of regulatorika of the interconnected activity between molecular-genetic systems of hepatocytes and hepatitis B viruses allow to quantitatively investigate on the basis of the qualitative analysis and computer researches, the basic laws of infectious process in hepatocytes during hepatitis B, to establish molecular-genetic bases of pathogenesis, to carry out diagnostics and forecasting of characteristic stages of hepatitis B disease. The methods are constructed on the basis of existing biological experimental data, theoretical propositions about the structurally functional organization of thyroid gland at cellular level, method of modeling regulatory mechanisms of living systems and the regulatorika equations of cellular communities, cellular community of thyroid gland follicle allows to carry out the quantitative analyzing regulatorika of number of cellular community of thyroid gland follicle at norm and neoplasms. Mathematical modeling regulatorika of cellular community of immune system can be applied at computing experiment on research of CD4 lymphocytes number dynamics at norm and in the course HIV infection.

Implementation of the research results. Using models of cellular communities regulatory mechanisms for decisionmaking in definition of the origin, development and repercussions of diseases, connected with regulatory mechanisms disturbance of cellular communities, to improve the accuracy of early diagnosis in 1.5-twice, and to optimize treatment strategies by 35-40% and will provide economic efficiency by saving expensive natural experiments, at planning experimental work in biology and medicine for more than 120.5 million sum annually. (Certificate №02-8/677 of 02/04/16, Ministry for Development of Information Technologies and Communications of the Republic of Uzbekistan, Certificate № 84-3/49 of 1 march 2016 year, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan).

Approbation of the work. The basic theoretical and practical results were presented at "Artificial life" (Spain, Grenada, 1995), on 14 international congress on cybernetics (Belgium, 1995), On X congress on cybernetics and systems (Romania, Bucharest, 1996), on 9 World Congress on Medical Computer science (Korea, Seoul, 1998); International Conference "Plant Biology ' 99 (USA. Baltimore, 1999); International Conference on Differential Equations (Belgium, Hasselt, 2003); 20th European Congress of Pathology (France, Paris, 2005); International Symposium on Dynamical Systems Theory and Its Application to Biology and Environmental Sciences (Japan, Shizioka, 2004); Workshop "Complex dynamics and delay effects in coupled systems "(Berlin, 2006);

BIOMAT2006 Symposium (Brazil, Amazonas, 2006); International MultiConference of Engineers and Computer Scientists (Hong Kong, 2006, 2007); BIOMAT2007 (Rio de Janeiro, 2007); Biocomp2007 (Italy, Salerno, 2007); BIOMAT (Brazil, 2008, 2009, 2010); at III International conference on HIV/AIDS in the Eastern Europe and the Central Asia (Russia, 2009); On The 8th JSH Single Topic Conference "HBV Now in Asia". (Japan, 2009); EASL Monothematic Conference (Turkey, Istanbul, 2010); International Conference on Mathematical Methods and Models in Biosciences (Bulgaria, Sofia, 2012); Annual Russian Congress "Hepatology Today", with the assistance of the European Association on Studying Liver (EASL) (Russia, 2014, 2015, 2016).

Publication of the results. It is published 62 scientific works, including 1 monograph, in 8 international scientific journals 13 scientific papers, in 6 national scientific journals 24 scientific papers, 24 theses in republic and international scientific-practical conferences on a dissertation theme.

Structure and volume. The dissertation consists of Introduction, five Chapters, Conclusion, References, contains 200 pages of the text, 37 figures and 2 tables and 3 appendixes.

The main contents of dissertation

In the introduction part the urgency and demand of the theme of dissertation is proved, the purpose and problems, and also object and an object of research are formulated, conformity of research to priority directions of development of science and technologies in the Republic of Uzbekistan is stated, scientific novelty and practical results of research are stated, reliability of obtained results is proved, the theoretical and practical importance of obtained results is reveals, the list of introductions in practice of research results, data on published works and dissertation structure are given.

The the first chapter “**Methods for mathematical modeling of regulatory mechanisms of cells and cellular communities**” is devoted to basic problems of modeling researches of regulatory mechanisms of cellular communities: to questions of modeling regulatory mechanisms of cellular functions, application of methods to mathematical model researches of regulatory of mechanisms of cellular communities of plants, to analyze necessary preconditions for modeling regulatory mechanisms of organs and tissues of animal organisms, the critical analysis of modeling researches of cellular communities.

Fundamental preconditions of researches on mathematical modeling of cellular functions are works by N.Rashevski, J. Watson and F.Crik, F.Jakob and Z.Mono, L.N.Seravin, B.Sendov, R.Tsanev, B.Goodwin, B.N.Hidirov, etc. in which the structurally functional organization of hereditary units, regulatory mechanisms of intracellular activity and possible ways of their quantitative description are sequentially opened. Meaning importance of biosynthetic processes in functioning of biosystems, considering time mutual relations in system of cells regulation, B.N.Hidirov has developed advanced system of the equations of protein synthesis

$$\begin{aligned}
 \frac{dC_i(t)}{dt} &= \frac{-\sum_{j=1}^n a_{ij} P_j^{n_j}(t-\tau_2)}{1 + \sum_{j=1}^n d_{ij} R_j^{m_j}(t-\tau_2)} - \frac{\ln 2}{T_{C_i}} C_i(t) ; \\
 \frac{dP_i(t)}{dt} &= q_i C_i(t-\tau_3) - \frac{\ln 2}{T_{P_i}} P_i(i) ; \\
 \frac{dR_i(t)}{dt} &= \rho_i P_i(t-\tau_3) - \frac{\ln 2}{T_{R_i}} R_i(t) ,
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

where $C_i(t)$, $P_i(t)$, $R_i(t)$ are the values characterizing concentration RNA information, protein-enzymes and repressors; T_x is the value characterizing time of half-decay of substance X ; $\{a\}$, $\{d\}$, $\{q\}$, $\{\rho\}$ are non-negative constants; τ_1 , τ_2 are the value characterizing times of transitions of biomolecules in nuclear-cytoplasm systems; τ_3 is the time necessary for repression activation; n is quantity

of functioning genes. The equations (1) used for the quantitative description of regulation of cellular functions during modeling of cellular communities.

It is shown, that existing models of cellular communities consist of A class models (V.G. Tjazelova and others; E.L. Zahozhaja; G.I. Kulik, V.I. Korol, E.S. Kobylitsky etc.) when in cellular community dynamics of number of homogeneous cellular groups is considered; B class models (B.Goodwin; M.Ejgen, P.Shuster; V.A.Ratner, V.V. Shamin; B.N.Hidirov etc.) when from the quantitative point of view the regulatory mechanisms of the cellular functions are investigated for considered cellular community and from models of B class (B.Sendov, R.Tsanev, V.Mateeva, M.Sajdalieva; H.J.W. Mutsairs etc.) when modeling cellular community has structurally functional character taking into account dynamics of the spatial organization of various cells and their endocellular regulatorika.

In the second chapter **“Develop theoretical bases of modelling of cellular communities”**, results of researches on working out theoretical bases for modeling regulatory of mechanisms of cellular communities at various levels of their organization are resulted.

The analysis of literary data (A. Hem, D. Kormak; K.A. Zufarov with co-authors; P. Kemp, K. Arms; L.N. Seravin and others) shows, that complexity of the organization of multicellular organisms is caused by evolutionary developed "work division" between cells and fulfillment of special systems of organs bodies for performance of the basic vital functions. Research of the cellular organization of multicellular organisms shows existence of certain subcellular elements of tissues and organs - the cellular communities which are carrying out their elementary functions. Cellular communities consist of many thousand the cells united in homogeneous groups interconnected with each other of cells. Each cellular community provides the existence by proliferation, differentiation and fulfillment of specific functions. In cellular community there are exist growing (after division), buffer (after performance of specific functions) and growing age cells.

From the point of view of theoretical biology, epimorphism sets of biological functions of organisms (N.Rashevski) and identity of their components at existence of the big variety of the spatial organization and functional activity of organs and tissue of vegetative and animal organisms leads to thought on existence of a universal subsystem of organs and tissues which are carrying out the basic set of elementary functions of living organisms (renovation, specialization, metabolism with environment and fulfillment of specific functions) - a functional unit of cellular communities (FUES), spatial and functional formation from which makes organs and tissues of multicellular organisms.

Following **definition** is entered: multiplying, growing, differentiating, carrying out specific functions, ageing cellular groups which are closely functioning, as an unit, is called functional unit of cellular communities - FUES (Figure 1). Introduction of FUES concept allows to effectively investigate control mechanisms in cellular communities using method of mathematical modeling.

Here, as well as in case of the concrete cellular communities considered in chapter 1, three ways of mathematical modeling when it is considered number dynamics of homogeneous groups of cells, regulation mechanisms of cellular functions and spatio-temporal organization of FUES are possible.

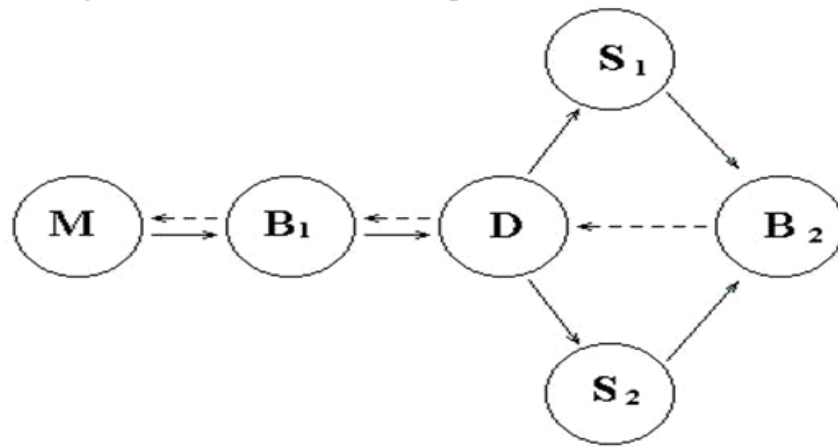


Figure 1 – The basic scheme of cellular mutual relations in FUES. M is the group of divided cells; B₁ is the growing cells; D is the differentiated cells; S₁ S₂ is the cells which are fulfilling specific functions; B₂ is the ageing cells; arrows designate transitions in normal conditions, and dotted arrows are transitions under certain stressful conditions

In the given chapter the general equations of quantitative ratio of FUES cells presented, questions of its qualitative and quantitative research are considered. If we have interest in pattern change of cells quantity in FUES separate zones, then supposing certain assumptions (constancy of transitions time from a zone to zone, dependence of FUES condition at present only from the previous condition etc.) we can use methods of discrete analysis. Choosing the transitions operator from one condition of FUES to another, we can consistently receive all dynamics of FUES conditions during the discrete moments of time from the initial condition of FUES expressing cells quantity in separate zones. Imposing certain conditions on FUES dynamics, we can define values area of transitions operator, i.e. a structural portrait of model, which will allow us to reveal a possible class of mutual relations between separate FUES zones. Further, we can define area of acceptable initial conditions from an observance condition that elements sets in concrete FUES zones at $T_0 < T$ are not empty (T is existence time of FUES, T_0 is a threshold of FUES maturity). The area of transitions operator values form one FUES condition into another together with area of admissible initial values allow to investigate regularities of FUES existence and functioning in various biosystems using methods of discrete analysis and to use its for getting practical results under the admitted conditions. If we consider big FUES class then conditions of transitions time constancy and dependence of FUES condition at present only from the previous condition may not be observed. In such cases, effective methods of FUES research are methods of mathematical modeling based on the functional equations.

The third chapter “**Modelling qualitative ratio of cells in FUES**” is devoted to questions of modeling cellular communities of living systems. Modeling homogeneous cellular groups functioning based on of equilibrium

models of regulatory mechanisms of cells, along with introduction of scale multipliers, allows developing comprehensible imitating models of cellular communities of multicellular organisms.

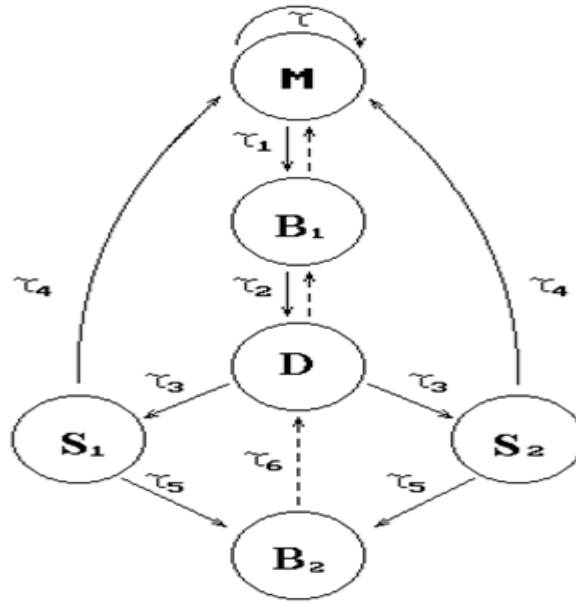


Figure 2 – Basic scheme of time mutual relations in FUES

The concrete equations describing cells quantities dynamics in separate FUES zones are considered. Let $X_1(t)$, $X_2(t)$..., $X_6(t)$ be the sizes characterizing quantity of dividing, growing, differentiated, carrying out specific function (for simplicity in FUES performance of two specific functions is provided) and ageing cells at the time moment t , accordingly.

The most important in functional sense zone in FUES is the division zone where cells multiplying by mitosis. Reproduction velocity depends on cell quantity which potentially capable to division, effectors and nutrients. If we admit, that during evolution FUES were formed with functions useful for an organism then we can assume, that the effectors quantity and nutrients arriving in division zone depends on performance degree cellular community of specific functions, i.e. from quantity of cells in zones S_1 and S_2 .

Account of "pressure of environment" effect (end-product inhibition or analogue of Novak-Stillard-Umberger effect) and time mutual relations $\{\tau\}$ on the basis of FUES basic scheme (Figure 2) assumes a choice as a mathematical apparatus of system nonlinear differential-delay equations during quantitative research of cellular mutual relations in functional unit of cellular communities of multicellular organisms.

The developed equations of mathematical model of number dynamics FUES homogeneous cellular groups (class A) have the following form:

$$\frac{dX_1(t)}{dt} = a_1 \left(\prod_{k=1}^{1,4,5} X_k(t - \tau_k) \right) e^{-\sum_{j=1}^6 \delta_j X_j(t - \tau_6)} + b_1 X_2(t - \tau_1) - a_2 X_1(t);$$

$$\begin{aligned}
\frac{dX_2(t)}{dt} &= a_2 X_1(t - \tau_1) + b_2 X_3(t - \tau_2) - (b_1 + a_3) X_2(t); \\
\frac{dX_3(t)}{dt} &= a_3 X_2(t - \tau_2) + b_3 X_6(t - \tau_4) - (b_2 + a_4 + a_5) X_3(t); \\
\frac{dX_4(t)}{dt} &= a_4 X_3(t - \tau_3) - a_6 X_4(t); \\
\frac{dX_5(t)}{dt} &= a_5 X_3(t - \tau_3) - a_6 X_5(t); \\
\frac{dX_6(t)}{dt} &= a_6 (X_4(t - \tau_5) + X_5(t - \tau_5)) - (a_7 + b_3) X_6(t).
\end{aligned} \tag{2}$$

Here a_1 is the parameter expressing resource insurance in proliferative zones; a_i, b_1, b_2, b_3 are specific velocities of cells migration ($i = 2, \dots, 7$); d_j ($j = 1, 2, \dots, 6$) are the parameter expressing closeness level in cells group of j -th zones ($d_j \geq d > 0$); τ_j ($j = 1, 2, \dots, 6$) are time mutual relations (the factors expressing times, necessary for cells migration from a zone in a zone).

In the chapter, existence of the unique continuous decision of the equations shown at given initial conditions for corresponding time intervals. The developed program for decisions tests allows carrying out quantitative research based on of "the friendly interface" (Figure 3). As result of conducted qualitative analysis, it revealed, that the system (2) has, besides trivial, two positions of balance in the first quadrant of phase space. If we accept, that in FUES functional zones (B_1, D, C_1, C_2, B_2) the cells behaviour have stationar character then (2) has the following form

$$\begin{aligned}
\frac{dX_1(t)}{dt} &= P X_1^3(t - \rho) e^{-\delta X_1(t - \rho)} - \alpha X_1(t), \\
P &= \frac{a a_1^2 a_3^2 a_4 a_5}{a_6^2 (a_2 + a_3)^2 (a_4 + a_5)^2}; \\
\delta &= \delta_1 + \frac{a_1}{a_2 + a_3} \left(\delta_2 + \frac{a_3}{a_4 + a_5} \left(\delta_3 + \frac{a_4}{a_6} \delta_4 + \frac{a_5}{a_6} \delta_5 \right) + \frac{a_3}{a_7} \delta_6 \right); \\
\alpha &= a_1 \left(1 - \frac{a_2}{a_2 + a_3} \right) = \frac{a_1 a_3}{a_2 + a_3}.
\end{aligned}$$

Its discrete analogue has the following form

$$X_{k+1} = r X_k^3 e^{-X_k}, \quad k=0, 1, \dots \tag{3}$$

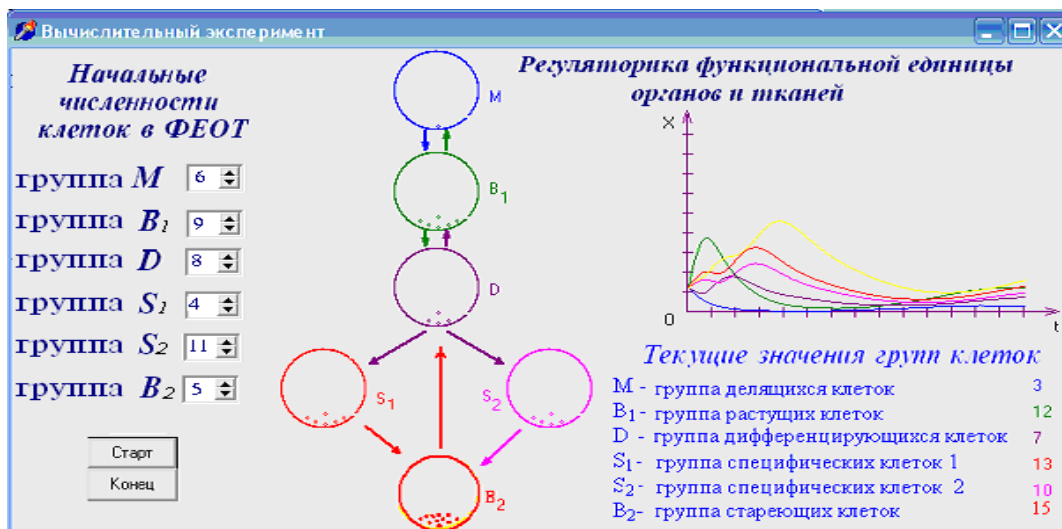


Figure 3 – Display of FUES program

On the basis of the qualitative analysis and computing experiments existence of difficult forms of functioning of the cellular communities including constancy of cells number, cyclic change, unpredictable dynamics and effect of "black hole" (Table) is revealed.

Table – FUES rejimes on the basis of (3)

r	<1.85	[1.85, 4.41)	[3.41, 4.39)	4.39	4.75	>6.99
Decisions (3)	Rest	Stationar	Regular	Cycle doubling	Irregular (chaos)	«black hole»

In the fourth chapter «**Development mathematical models of regulatory mechanisms of FUES cells functioning**» questions of FUES research taking into account an intracellular regulatorika are considered. The developed mathematical models of regulatory mechanisms of biosynthetic activity of cells, cellular division, a differentiation and specific functions are given. The developed algorithms of computer realization of the given models are resulted.

As we know, a genome of multicellular organisms we can present as group of universal, general and specific groups of genes (A.A.Neyfah). According to this, the cellular functions can divided on universal, the general and specific. Universal cellular functions are characteristic, basically, for all cells, the general cellular functions - for the cells united by some generality of functions, and specific cellular functions are peculiar to separate kinds of cells.

Biosynthetic activity of a cell can be carried in group of universal cellular functions. Taking into account change of cell volume it is possible to write the basic equations of regulatory mechanisms of protein synthesis in the following form (B.N.Hidirov):

$$\begin{aligned}
\frac{dC_i(t)}{dt} &= \frac{a_i e^{-\sum_{j=1}^{n+l_1+l_2} d_{ij} R_j(t-\tau_{2j}(t))}}{1 + \sum_{j=1}^{n+l_1+l_2} d_{ij} R_j(t-\tau_{2j}(t))} - \left(\frac{\ln 2}{T_{C_i}} + b_v \right) C_i(t) ; \\
\frac{dP_i(t)}{dt} &= q_i C_i(t-\tau_{1i}(t)) - \left(\frac{\ln 2}{T_{P_i}} + b_v \right) P_i(t) ; \\
\frac{dR_i(t)}{dt} &= q_i' P_i(t) - \left(\frac{\ln 2}{T_{R_i}} + b_v \right) R_i(t) .
\end{aligned}$$

Where: $C_i(t)$ are a concentration i-PNA in a nuclear at the moment of time t , written from i -th operon; $P_i(t)$, $R_i(t)$ are concentrations of proteins and repressors in cytoplasm at the moment of time t ; T_X is time of half-decay of substance X ; d_{ij} are matrix elements of inter-operon communications; $\{a\}$, $\{q\}$, $\{q'\}$ are positive constants;

$\tau_{1j}(t)$, $\tau_{2j}(t)$ are the functions characterizing factors of delay in system of cells regulation; n is quantity of universal, l_1 is quantity of the general, l_2 is quantity of specific functioning operons and

$$b_v = \frac{1}{T_x} \ln \frac{V(t_0 + T_x)}{V(t_0)},$$

where $V(t_0)$ is a cell volume during the initial moment of time. Results of the qualitative analysis show existence such final b_{v_1} , b_{v_2} , that, if

$$b_v \in [b_{v_1}, b_{v_2}],$$

then self-oscillations in behavior of considered model of biosynthetic activity of a cell observed. The account of volume change allows estimating more really factors values of models and action of regulatory mechanisms of intracellular activity.

Especially the great sense has volume change at cellular division. If we accept, that volume change law of a cell during division has exponential character:

$$V(t) = V(t_0) e^{\gamma(t-t_0)},$$

then $b_v = \gamma$. So far as we can consider, that during preparation for division (T) the cell increases on volume twice, then

$$\gamma = \frac{\ln 2}{T}.$$

Then the basic equations of model of cellular division (B. Sendov, R. Tsanev, M. Saydalieva, B.N. Hidirov; B.N.Hidirov) taking into account cell volume change have the following form:

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = \begin{cases} -\frac{T+T_{C_1}}{TT_{C_1}}(\ln 2)C_i(t) & \text{if } Y(t) < Y_1; \\ \frac{\varepsilon\varepsilon_i a_i D(t)}{1 + \sum_{j=1}^3 d_{ij}\tilde{R}_j(t-\tau_2)} - \frac{T+T_{C_1}}{TT_{C_1}}(\ln 2)C_i(t) & \text{if } Y(t) \geq Y_1; \end{cases} \quad (4)$$

$$\frac{dX_i(t)}{dt} = \begin{cases} -\frac{T+T_{C_1}}{TT_{C_1}}(\ln 2)C_i(t) & \text{if } Y(t) < Y_2; \\ \nu_i C_i(t-\tau_1) - \frac{T+T_{C_1}}{TT_{C_1}}(\ln 2)C_i(t) & \text{if } Y(t) \geq Y_2; \end{cases}$$

$$\frac{dP_n(t)}{dt} = \begin{cases} -\frac{T+T_{P_n}}{TT_{P_n}}(\ln 2)P_n(t) & \text{if } Y(t) < Y_3; \\ g_n X_n(t) - \frac{T+T_{P_n}}{TT_{P_n}}(\ln 2)P_n(t) & \text{if } Y(t) \geq Y_3; \end{cases}$$

$$\frac{dP_m(t)}{dt} = \begin{cases} -\frac{T+T_{P_m}}{TT_{P_m}}(\ln 2)C_i(t) & \text{if } Y(t) < Y_3; \\ -\frac{T+T_{P_m}}{TT_{P_m}}(\ln 2)P_m(t) & \text{if } Y(t) \geq Y_m; \end{cases}$$

$$\frac{dR_n(t)}{dt} = g_n X_n(t) - h_n(R_n(t) - R_e(t-\tau_3));$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = g_m X_m(t) - \frac{T+T_{R_m}}{TT_{R_m}}R_m(t);$$

$$R_e(t) = \frac{R_n(t)}{1 + \mathfrak{I}(t)R_n(t)};$$

$$Y(t) = \sum_{i=1}^3 \alpha_i Y_i(t);$$

$$\frac{dD(t)}{dt} = k_D(1-\varepsilon)(2D_0 - D(t))t_S;$$

$$\varepsilon = \begin{cases} 0, & \text{in S and M periods;} \\ 1, & \text{in other periods;} \end{cases}$$

$$\varepsilon_n = \begin{cases} 0, & \text{if } R_m \geq A_r; \\ 1, & \text{if } R_m < A_n; \end{cases}$$

$$\varepsilon_m = \begin{cases} 0, & \text{if } R_m \geq A_m; \\ 1, & \text{if } R_m < A_m, \end{cases}$$

Here $\{a\}, \{d\}, \{v\}, g_n, g_m, \{\alpha\}$ are positive constants; $\{A\}$ are threshold values for repressors; Y_1, Y_2, Y_3 are threshold values of function of power and material maintenance of a cell $Y(t)$; T_z is half-decay time of substance z ; $Y_1(t), Y_2(t), Y_3(t)$ are sizes of concentration of amino acids, carbohydrates and fats entering in to a cell; $C_i(t), X_i(t), P_i(t), R_i(t)$ are indicators of m-RNA, primary groups of proteins, protein-enzymes and repressors concentrations; τ_1, τ_2, τ_3 are time parametres; $R_e(t)$ – repressor concentration in an environment; $\mathfrak{O}(t)$ is the concentration of an effector; t, t_s, T are the current time, time counted from the beginning of the S-period and mitosis duration as a whole; $D(t)$ – DNA quantity; D_0 – DNA ante-mitosis quantity; $\varepsilon, \varepsilon_i$ are the binary parametres characterising cells condition during division; all parameters are positive constants; $i = n, m$ are plastic and mitotic polyoperons.

The increase in cell volume can be the starting mechanism for mitotic divisions for considered model. The further practical application of model of cellular division has led to its some changes. The decision of the problems connected with the analysis of influence of arriving substances in a cell on parameter of division, has shown necessity of working out model of influence of level of amino acids, carbohydrates and fats on separate points of regulation of protein biosynthesis. Besides, during computing experiments it was found out, that for research of regulatory mechanisms of cellular reproduction it is enough to consider interaction of two antagonistic polyoperons, instead of three, as by B.Sendov and R.Tsanev. On regulatory level ribosome polyoperon have not certain role (it don't participate in influence on others operons) and together with functional operon expresses plastic and metabolic functions. Then, in relation to division function, it can named as conditionally "plastic".

The given mathematical model of regulatory mechanisms of cellular division (4) has been realized on PC (Delphi 7). The block scheme of corresponding computer model presented in Figure 4. In model, after entering parameters values of equations and initial conditions, the current condition of a cell is defined counting DNA quantity. Further new variables values are calculated and end of separate stages of division defined. During debugging works

parameters values at which the cell entered into division were defined and for final time passed all stages of mitotic cycle.

At reduction of equations, owing to consideration of two antagonistic polyoperons instead of three, general time of calculations on PC necessary for consideration of cellular division essentially reduced.

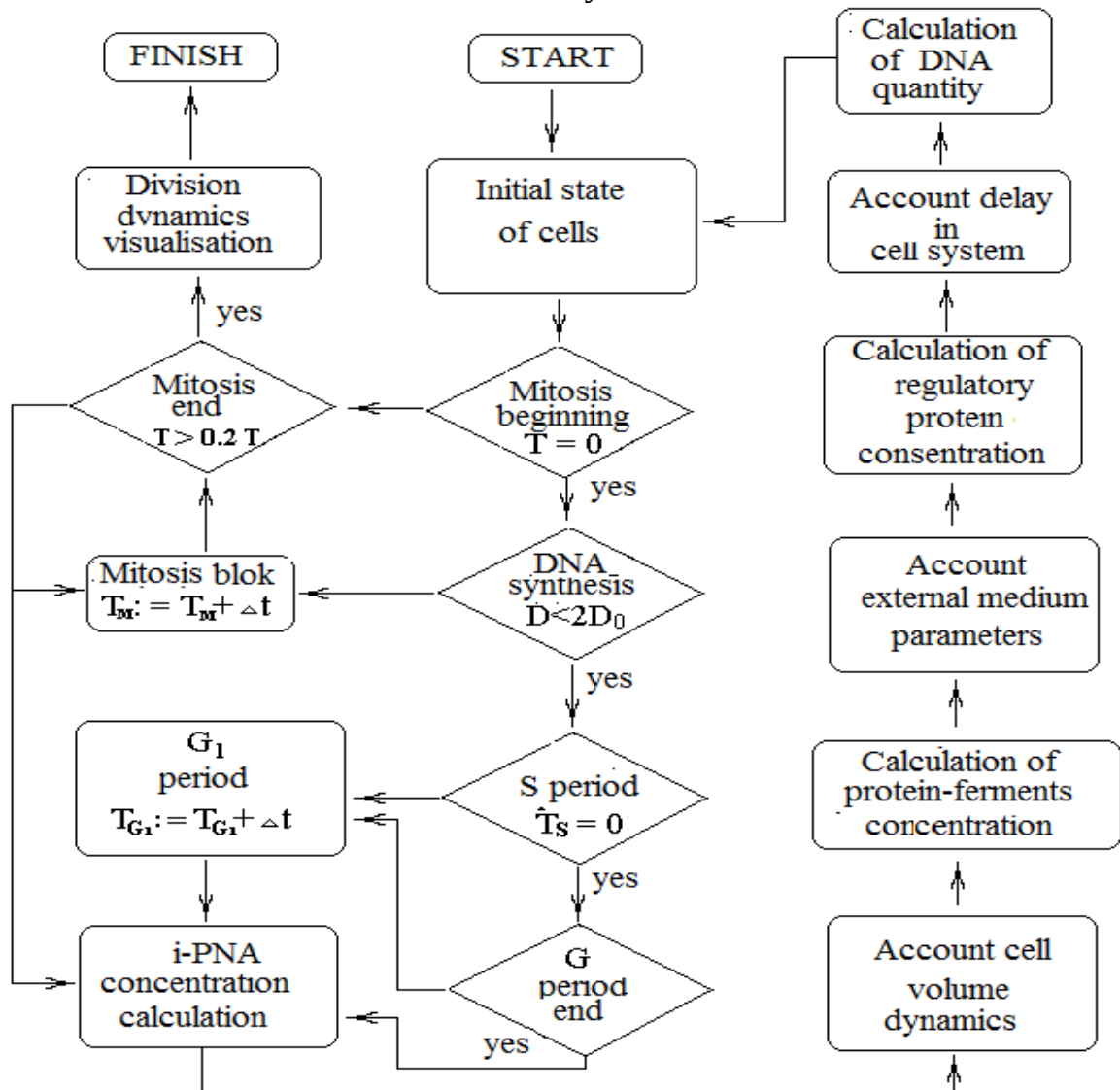


Figure 4 – Block scheme of computer model of cellular division

In the fifth chapter «**Research regulatory mechanisms of cellular communities on the basis of computing experiment**», results of practical realization of the developed mathematical models and methodology of imitating modeling are resulted. The analysis of adaptive mechanisms of digestive system of animal organisms by means of the developed technique of modeling of cellular communities carried out. As structurally functional unit of research object we accept the crypt-fiber system (CFS) of intestines mucous membrane.

Questions of molecular-genetic mechanisms of interaction between hepatocytes and hepatitis viruses studied using regulatorika models of intracellular processes on an example of hepatitis B viruses. During quantitative researches,

following regimes of considered process have been received: clarification, symbiosis, regular and irregular fluctuations, sharp destructive changes that define various clinical forms of disease (Figure 5).

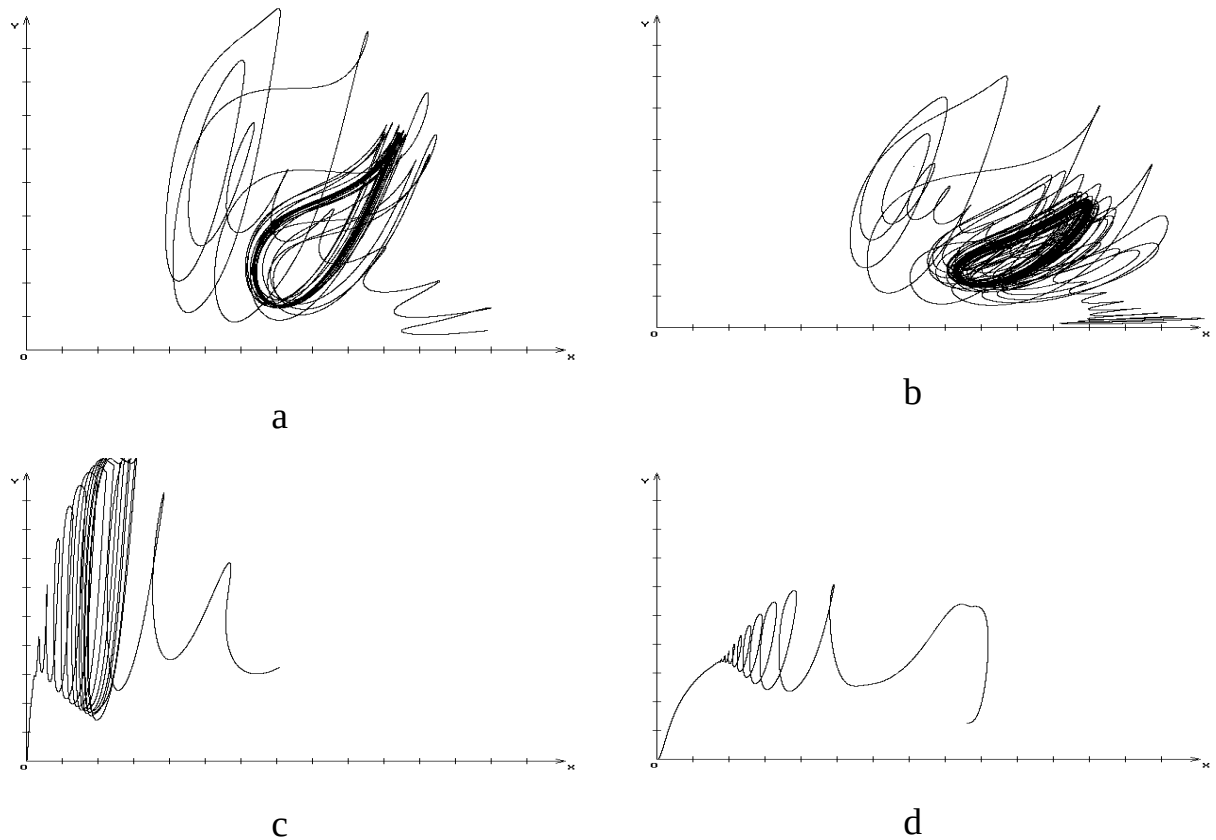


Figure 5 – Interaction trajectories between molecular-genetic systems of hepatocytes ($X(t)$) and hepatitis virus ($Y(t)$) (a) - auto-fluctuations, b - irregular fluctuations (chaos), c, d - variants of "black hole" (trajectories go from right to left))

The developed program for getting solutions of equations of molecular-genetic interaction between hepatocytes ($X(t)$) and hepatitis B, D viruses ($Y(t)$, $Z(t)$) allows to carry out quantitative research on "the friendly interface" basis (Figure 6). On the basis of developed program (Figure 7) the quantitative research of regulation mechanisms of cells number of thyroid gland follicle is carried out on separate phases of their ability to live (division - M, growth and development - B_1 , differentiations - D, performance of specific function of hormones formation - S and ageing - B_2) by means of the differential equations of a regulatorika of a functional unit of cellular communities. Programmed cells death (apoptosis) is carried out in phases D, S and B_2 . Computer experiments show, that consecutive increase in loading parameter (the parameter expressing cell division velocity in proliferative pool of thyroid gland follicle) leads to consecutive transitions from regime of stationary conditions to regular fluctuations, further to irregular fluctuations of cells number of thyroid gland follicle, coming to the end mode to sharp destructive reduction of reproduction of cells of thyroid gland follicle. In the field of irregular

fluctuations numbers of cells population of thyroid gland follicle have unpredictable behavior, and in area of "a black hole» there are sharp destructive changes.

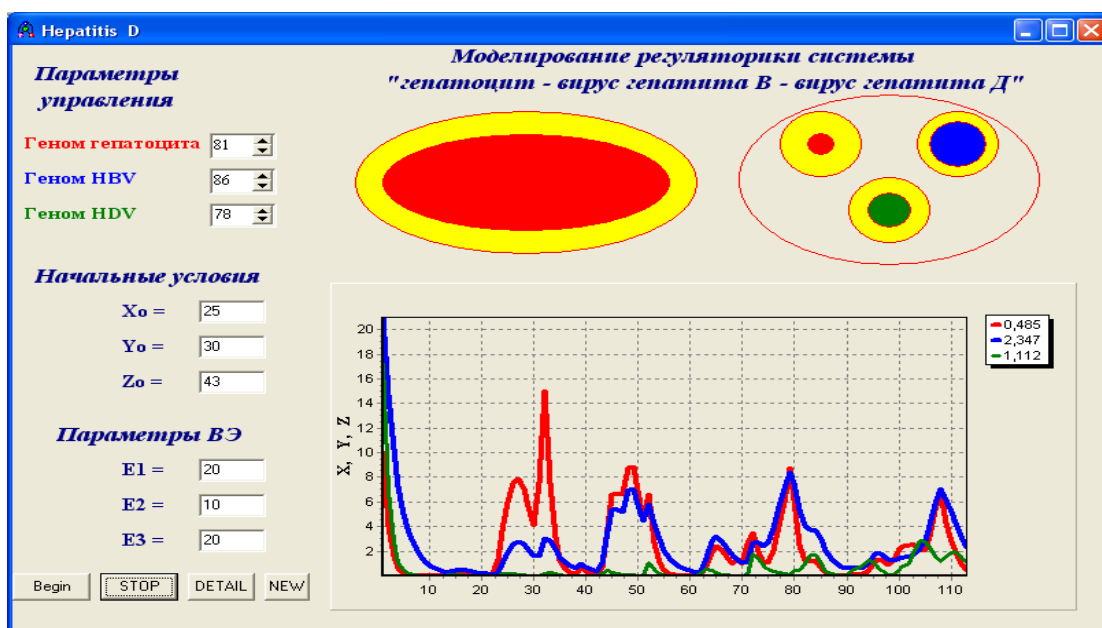


Figure 6 – The program for the equations solution interaction between molecular-genetic systems of hepatocytes ($X(t)$) and hepatitis B, D viruses ($Y(t)$, $Z(t)$)

They come to end with a division stop of proliferative cells of thyroid gland follicle.

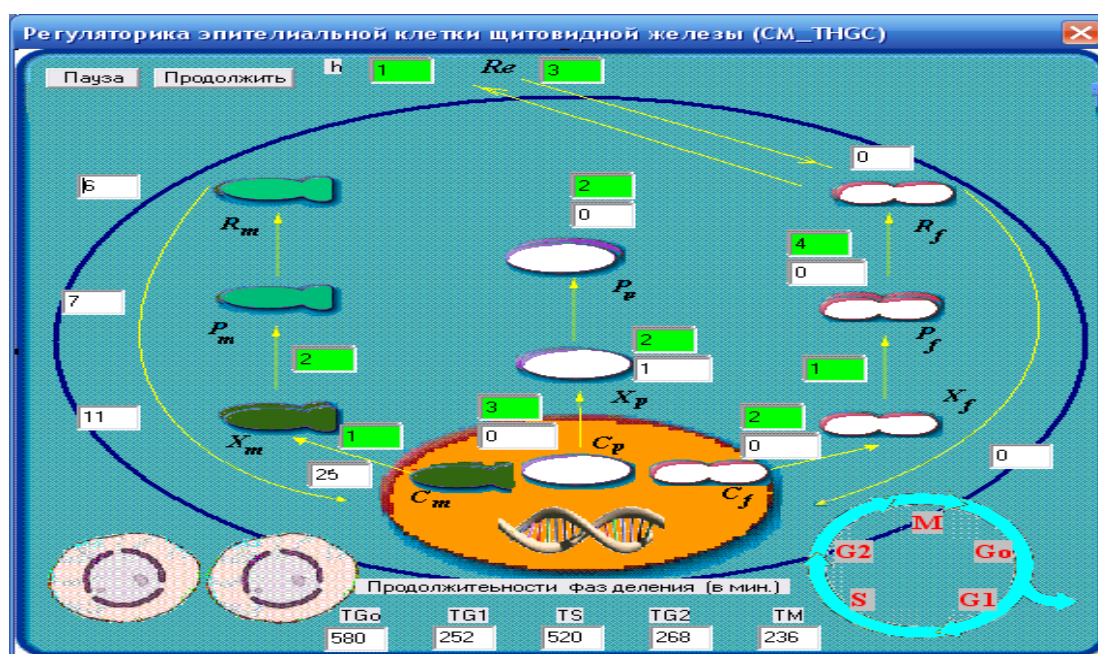


Figure 7 – The program for analysis of regulation mechanisms of cells number of thyroid gland follicle cells

Functioning regularities of CD4 lymphocytes are analyzed at norm and at HIV infection. In the field of irregular fluctuations, number of CD4 lymphocytes population has unpredictable form, and in area of «black hole effect», there are the sharp destructive changes, which are coming to end with division stop of thymus proliferative cells, reproducing CD4 lymphocytes. In the given method of modeling researches attraction of “Hayflick limit” concept is not required for AIDS occurrence.

Thus, the structurally functional organization and regulatory mechanisms of cellular communities as show experimental data and theoretical workings out, are uniform for vegetative and animal organisms. Existing generality of the structurally functional organization and regulation mechanisms of cellular communities of living systems allow to allocate a functional unit of their cellular communities (FUES).

Modeling provision to research regulatory mechanisms of cellular communities should consist from:

- Base model of quantitative mutual relations of FUES cells;
- The minimum class of models of regulatory mechanisms of FUES cellular functions (division, differentiation, performance of specific cellular functions, ageing);
- Imitating cellular FUES model taking into account the existential organization of cells and their intercellular processes.

The offered technique of imitating cellular modeling development of living systems has allowed effectively carrying out the following analysis:Regulatory mechanisms of development of cellular communities; Regulatory mechanisms of digestive system;Regulatorika of the interconnected activity of genetic systems between liver cells and hepatitis viruses;Regulatory mechanisms of cells number of thyroid gland follicle at norm and at cancer; AIDS development mechanisms at organism lesions by HIV infection. As result of the analysis of experimental and theoretical data, the general laws of the structurally functional organization of cellular communities of vegetative and animal organisms that has allowed to spend formalization of the big circle of problems on research of regulatory mechanisms of living systems on the basis of allocation of a functional unit of cellular communities are revealed.

Conclusion

In the course of the research produced the following results:

1. The formulated basic structurally functional organization of the cells united by performance of the general cellular functions - a functional unit of cellular communities (FUES), allows carrying out the analysis of regulatory mechanisms of multicellular organisms' cellular communities from uniform positions. FUES formulation opens wide opportunities at mathematical modeling of the most universal, peculiar to all real cellular communities, regulatory mechanisms of vegetative and animal organisms at subcellular level of its organization.

2. The developed general approaches to research vegetative and animal organisms on the basis of modeling of quantitative number of cells (A class), cellular functions (B class) and imitating cellular modeling (C class) using FUES allow to create modeling and program provision for computing experiments for the problems decision in the field of histology and physiology at subcellular, cellular and over-cellular levels of its organization.
3. Constructed and qualitatively investigated differential-delay equations of quantitative numbers of cells in FUES basic zones allow carrying out effective modeling cellular communities. It revealed, based on models research, existence of difficult forms of functioning cellular communities including, besides constancy of cells number, cyclic change, unpredictable dynamics and effect of "black hole".
4. It shown, based on the developed and realized technique of the account of cell volume dynamics at modeling of its basic functions, that character of volume change is one of regulatory mechanisms of cellular ability to live.
5. It is established, based on the qualitative analysis of decisions of corresponding systems of the equations, an acceptability of mathematical models of mitosis and differentiation for the quantitative analysis of the description of the basic laws of division and competition of alternative ways of specialization of cells.
6. It is established, on the basis of carrying out of purposeful computing experiments, sequence of adaptive reactions of intestines at loading an organism by fat: activity rising of absorbing cells, their migration due to differentiation time reduction and finding in buffer zone, involving of growing, young cells into division, number increase of dividing cells and time reduction of their division.
7. During computing experiments, effects of crypt-fiber cells accumulation in zone of young, growing cells and number fluctuations (to 30 %) cells as adaptive mechanisms of rapidly-renewing cellular systems to possible external influences are observed.
8. Following regimes of considered process are revealed during computing experiments with «Hepatocytes-HBV» program: clarification, symbiosis, regular and irregular fluctuations, sharp destructive changes which define various clinical forms of disease. Forecasting possibility of above-mentioned regimes and their basic characteristics allows, at computer support of laboratory and clinical researches of infectious process at hepatitis B, to establish molecular-genetic bases of pathogenesis, to carry out diagnostics and forecasting characteristic stages of disease current at hepatitis B.
9. Regimes of stationary condition and steady fluctuations with normal functioning, programmed cell death (apoptosis), irregular behavior with tumor development and «black hole» effect with pathological cells death (necrosis) are found out during computing experiments with computer model of regulatorika of cellular communities of thyroid gland follicle.
10. Application possibility of developed functional-differential equations for the analysis of HIV infection pathogenesis mechanisms without "Hayflick limit" concept attraction is established.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Хидиров Б.Н., Сайдалиева М.М., Хидирова М.Б. Регуляторика живых систем, 2014. - Тошкент: «Fan va texnologiya» нашриёти.- 136 б., ISBN 978-9943-975-21-7.

2. Abduvaliev A., Saidalieva M., Hidirova M., Gildieva M. Mathematical Modeling of the Thyroid Regulatory Mechanisms // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2015. USA. Vol. 3, No. 3, Pp. 28-32. (14.00.00; No 2), p-ISSN: 2165-901X, e-ISSN: 2165-9036.

3. Saidalieva M., Hidirova M.B. Functional-differential equations of biological communities regulatorika // ISJ Theoretical & Applied Science, 2014. No 4 (12). P. 7-11. Paris, France. (No 20) General Impact Factor, IF=1,5. p-ISSN 2308-4944, e-ISSN 2409-0085.

4. Saidalieva M., Hidirova M.B. Mathematical modeling of genetic mechanisms of cancer // ISJ Theoretical & Applied Science, 2015. No 1 (21): P. 84-88. Paris, France. (No 20) General Impact Factor, IF=1,5. p-ISSN 2308-4944, e-ISSN 2409-0085.

5. Сайдалиева М. Моделирование регуляторных механизмов клеточных сообществ многоклеточных организмов // Математическое моделирование, 2004. Изд-во Наука. Москва.-Том 16. No 10. - С. 67-80. (05.00.00; No 49), p-ISSN: 0234-0879.

6. Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Саатов Т. Компьютерное моделирование регуляторики щитовидной железы в норме и при новообразованиях // Клиническая лабораторная диагностика, 2010. Изд-во «Медицина». – Москва. - No 7. - С. 23-27. (14.00.00; No 66), ISSN: 0869-2084.

7. Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хасанов А.А., Мусаева Ш.Н., Саатов Т. Использование компьютерной модели в исследовании динамики пролиферации клеток фолликула щитовидной железы // Клиническая лабораторная диагностика, 2012. Медицина. – Москва. - No 4. - С. 22-25. (14.00.00; No 66), ISSN: 0869-2084.

8. Сайдалиева М. Механизмы управления клеточных сообществ: моделирование функций растительных и животных организмов // Проблемы информатики и энергетики, 1998. - Ташкент, - No 5, - С. 13-17. (05.00.00; No 5), ISSN 2010-7242.

9. Сайдалиева М. Механизмы управления клеточных сообществ: имитационное моделирование // Проблемы информатики и энергетики, 1998. – Ташкент. - No 6. - С. 6-10. (05.00.00; No 5), ISSN 2010-7242.

10. Сайдалиева М. Регуляторика клеточных сообществ: общие закономерности // Докл. АН РУз, 1998. - Ташкент. - No 10. - С. 14 -18. (05.00.00; No 9), ISSN 1019-8954.
11. Сайдалиева М. Регуляторика клеточных сообществ: норма и аномалии // Докл. АН РУз, 1999. – Ташкент. - No 3. - С. 15-18. (05.00.00; No 9), ISSN 1019-8954.
12. Гильдиева М.С., Абдувалиев А.А., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Моделирование и управление регуляторики щитовидной железы в норме и при новообразовании // Проблемы информатики и энергетики, 2007.- Ташкент. - No 5-6. - С. 17-22. (05.00.00; No 5), ISSN 2010-7242.
13. Сайдалиева М., Алиев Б.Р., Хидиров Б.Н., Хидирова М.Б. Перспективы применения результатов математической вирусологии (на примере гепатита Д) в клинической практике // Проблемы информатики и энергетики, 2008. – Ташкент. - No 6. - С. 27-32. (05.00.00; No 5), ISSN 2010-7242.
14. Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Уравнения регуляторики и оптимальное управление живыми системами // Проблемы информатики и энергетики, 2009. – Ташкент. - No 1. - С. 21-27. (05.00.00; No 5), ISSN 2010-7242.
15. Гильдиева А.С., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М. Моделирование механизмов управления численностью клеточных сообществ эпидермиса // Проблемы информатики и энергетики, 2009.-Ташкент. - No 3. С. 14-19. (05.00.00; No 5), ISSN 2010-7242.
16. Сайдалиева М. Качественный анализ механизмов управления клеточной регуляторикой иммунной системы при патогенезе ВИЧ-инфекции // Проблемы информатики и энергетики, 2010.-Ташкент. - No 3. - С. 34-39. (05.00.00; No 5). ISSN 2010-7242.
17. Сайдалиева М., Хасанов А.А. Моделирование механизмов управления регуляторикой клеток фолликула щитовидной железы // Проблемы информатики и энергетики, 2012.- Ташкент. - No 1. - С. 35-41. (05.00.00; No 5). ISSN 2010-7242.
18. Хидирова М.Б., Алиев Б.Р., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М. Математическое моделирование молекулярно-генетических механизмов хронического вирусного гепатита Д // Инфекция, иммунитет и фармакология, 2006.-Ташкент. - No 5. - С. 116-118. (14.00.00; No15), ISSN 2181-5534.
19. Алиев Б.Р., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Модельное исследование механизмов взаимосвязанной деятельности гепатоцитов и вирусов гепатита // Узбекский биологический журнал, 2006. - Ташкент- No 1-2. - С. 68-71. (14.00.00; No 5), ISSN 0042-1685.
20. Алиев Б.Р., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Исследование молекулярно-генетических механизмов поражения клеток печени вирусами гепатита «А» методами вычислительного эксперимента //

Инфекция, иммунитет и фармакология, 2006.- Ташкент. - No 2. - С. 115-119. (14.00.00; No 15), ISSN 2181-5534.

21. Гильдиева М.С., Абдувалиев А.А., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Математическое моделирование и управление регуляторики щитовидной железы в норме и при новообразовании // Журнал теоретической и клинической медицины, 2008. No 2. С. 81-85. (14.00.00; No 3) ISSN 2091-5853.

22. Алиев Б.Р., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М. Количественный анализ механизмов управления клеточной регуляторикуй иммунной системы в патогенезе ВИЧ-инфекции // Инфекция, иммунитет и фармакология, 2010. – Ташкент. - No 1-2. - С. 23-27. (14.00.00; No 15), ISSN 2181-5534.

23. Сайдалиева М., Хидирова М.Б., Алиев Б.Р. Моделирование последовательного осуществления молекулярно-генетических процессов при инфекции гепатоцитов вирусами гепатита В // Инфекция, иммунитет и фармакология, 2014. Научно-практический журнал. – Ташкент.- No 3. - С.106-112. (14.00.00; No 15), ISSN 2181-5534.

24. Сайдалиева М., Хидирова М.Б., Алиев Б.Р. Анализ клеточных регуляторных основ патогенеза вич-инфекции // Инфекция, иммунитет и фармакология, 2015. Научно-практический журнал. No 6. Ташкент. С.102-105. (14.00.00; No 15), ISSN 2181-5534.

25. Сайдалиева М. Регуляторика клеточных сообществ: норма и аномалии // Докл. АН РУз, 1999.-Ташкент. - No 3. - С. 15-18. (05.00.00; No 9), ISSN 1019-8954.

II бўлим (II часть; II part)

26. Saidalieva M. Modelling of Regulation Mechanisms of Cellular Communities // Scientiae Mathematicae Japonicae, 2003. Published bimonthly by International Society for Mathematical Sciences, Kyoto University - Japan, Vol. 58. No 2. P. 415-421, p-ISSN 1346-0862, e-ISSN 1346-0447.

27. Saidalieva M. Simulation of cellular communities mechanisms // Scientiae Mathematicae Japonicae, 2006. Published bimonthly by International Society for Mathematical Sciences, Kyoto University - Japan, Vol. 64. No 2. P. 469-478. p-ISSN 1346-0862, e-ISSN 1346-0447.

28. Aliev B.R., Hidirrov B.N., Saidalieva M., Hidirrova M. Quantitative Study of Cellular Mechanisms of HIV Infection's Pathogenesis // Engineering Letters, 2007. China, Hong Kong.13:3. P. 304-307. (3) IF: 5,57. p-ISSN 1816-093X, e-ISSN 1816-0948.

29. Saidalieva M. Mathematical and Computer Modelling Regulatorika of Organisms Cellular Communities at Anomalies // Scientiae Mathematicae Japonicae, 2008. Published bimonthly by International Society for Mathematical Sciences, Kyoto University – Japan. Vol. 67. No 2. P. 161-171. p-ISSN 1346-0862, e-ISSN 1346-0447.

30. Saatov T.S., Hidirov B.N., Saidalieva M., Hidirova M.B. Mathematical Modeling of Apoptosis Regulatory Mechanisms // World Scientific Books, 2006. P. 1-17. USA, New Jersey. (2) Journal Impact Factor IF: 0,9. ISBN: 978-981-281-232-2 (hardcover).
31. Aliev B.R., Hidirov B.N., Saidalieva M., Hidirova M.B. Mathematical and computer modeling of molecular-genetic mechanisms of liver cells infection by hepatitis B virus // World Scientific Books, 2007. P. 89-103. USA, New Jersey. (2) Journal Impact Factor IF: 0,9. ISBN: 978-981-281-232-2 (hardcover).
32. Хидиров Б.Н., Алиев Б.Р., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Моделирование и диагностика регуляторики печени в норме и при вирусных гепатитах // Клиническая медицина Казахстана. - Казахстан, 2007. - No 2(9). - С. 13-15, (5) Global Impact Factor IF: 0,6, p-ISSN 1812-2892, e-ISSN 2313-1519.
33. Алиев Б.Р., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Моделирование и прогнозирование исхода гепатита Д // Клиническая медицина Казахстана, 2007.- Казахстан, - No 2(9). - С. 22-24, (5) Global Impact Factor IF: 0,6., p-ISSN 1812-2892, e-ISSN 2313-1519.
34. Алиев Б.Р., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Сравнительные особенности регуляторных механизмов клеток печени в норме и при вирусном гепатите Д в случае коинфекции // Актуальные вопросы гепатологии, 2008.- No 7. Витебск.- С. 41-43.
35. Алиев Б.Р., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б., Хидиров Б.Б. Сравнительные особенности моделирования регуляторики клеток печени в норме и при хронических вирусных гепатитах В и Д // Вестник врача, 2007.- Ташкент. - No 2. - С. 135-137.
36. Сайдалиева М., Хидиров Б.Н. Математическое моделирование хлопчатника с переменной архитектоникой // Известия ВУЗов, серия технических наук, 2000. - Ташкент, - No 3. - С. 193-197.
37. Сайдалиева М., Алиев Б.Р., Хидиров Б.Н., Хидирова М.Б. Возможности и перспектива применения достижений математической вирусологии в медицинской практике (на примере гепатита Д) // Проблемы биологии и медицины, 2008. – Ташкент. - No 2 (52). - С. 52-53.
38. Абдувалиев А., Гильдиева М.С., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хасанов А.А. Использование компьютерной программы моделирования регуляторики щитовидной железы в образовательном процессе высшей школы // Вестник развития науки и образования, 2013.- Москва, - No 2. - С. 21-24.
39. Сайдалиева М. Стресс холатидаги хужайралар функцияси регуляторикасини тахлил килишнинг модел таъминоти // Алгоритмы, 1998.- Ташкент. АНРУз. Вып.- 86. - С. 7-17.
40. Сайдалиева М. Вопросы моделирования регуляторики клеточных сообществ // Инсон манфаатлари йилига бағишланган “�збекистон Мустақиллиги – унинг фани ва технологияларини ривожлантириш кафолати” мавзуидаги иккинчи республика илмий коллоквиуми маърузалари тўплами. Тошкент, 1998. - С. 310-313.

41. Алиев Б.Р., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Компьютерный анализ течения вирусного гепатита при изменениях параметра вирусной нагрузки // Проблемы биологии и медицины, Международный научный журнал. - Самарканд, 2014. - No 3(79), - С. 88-89.
42. Хидиров Б.Н., Сайдалиева М. Нерв тизими жараёнлари регуляторикасини моделлаштириш хакида // Алгоритмы, 1999, АНРУз. Ташкент. Вып.- 87, - С. 81-87.
43. Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Нерв тизими ва юрак фаолияти регуляторикасини моделлаштириш // Алгоритмы, 1999.- Ташкент. АНРУз. Вып.- 87. - С. 114-121.
44. Hidirov B.N., Saidalieva M. Chaos research in autonomous regulating systems // Proceedings of the WCIS - 2000. Tashkent. (2000). - P. 138 - 140.
45. Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Математическое и компьютерное моделирование регуляторных механизмов живых систем // Вопросы вычислительной и прикладной математики, 2001.Ташкент. -Вып. 109. - С. 106-117.
46. Сайдалиева М. Моделирование регуляторных механизмов клеточных сообществ // Труды Международной конференции, посвященной 90-летию А.А. Ляпунова, Новосибирск, Россия, 8-11 октября, 2001, <http://www.ict.nsc.ru/ws/Lyap2001/2228/>
47. Hidirov B.N., Saidalieva M., Hidirova M.B. Nonliner Dynamics in Living Systems // Book of Abstracts of 4th Euromech Nonlinear Oscillations Conference. Moscow, Russia, 2002.- P. 135.
48. Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Теоретические основы, методы и модели регуляторики живых систем // Алгоритмы. Математическое моделирование и вычислительный эксперимент, 2002. Ташкент. - Вып. 88. - С. 132-145.
49. Hidirov B.N., Saidalieva M., Hidirova M.B. Modelling of living beings regulatorika // Вопросы вычислительной и прикладной математики, 2003.- Ташкент. - Вып. 112. - С. 119-138.
50. Сайдалиева М. Функционально-дифференциальные уравнения регуляторики клеточных сообществ // Вопросы вычислительной и прикладной математики, 2004. Ташкент. Вып. 113. С. 107-114.
51. Алиев Б.Р., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Д вирусли гепатит патогенези конуниятларини хисобий тадқиқ қилиш масалалари // Тезисы док-в республиканской научно-практической конф. «Современные аспекты острых кишечных инфекций», 2006.Ташкент. - С.13-15.
52. Сайдалиева М., Хидирова М.Б. О решениях одной системы нелинейных функционально-дифференциальных уравнений // Тезисы докладов республиканской научной конференции с участием зарубежных учёных «Современные методы математической физики и их приложения». Ташкент, 2015 . Том II. - С. 174-176.
53. Сайдалиева М., Хидирова М.Б., Турғунов А.М. Исследование регуляторики клеток печени при квазистационарном функционировании

молекулярно-генетической системы вируса гепатит В // «Радиотехника, телекоммуникация и оборот технологий: мультимедиа и каллаграфия» халқаро илмий-техник конференция мақолалар тўплами. Тошкент, 2015. I том. - 71-74 б.

54. Хидиров Б.Н., Хидирова М.Б., Сайдалиева М. Компьютерная модель регуляторики печеночной клетки (СМ-LC) // ГПВ РУз. Свидетельство No DGU 01146. 22.09.2006.

55. Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Инструментарий информационной технологии управления регуляторикой печени на клеточном уровне (ИТОТ-1) // ГПВ РУз. Свидетельство No DGU 01411. 30.10.2007.

56. Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Инструментарий информационной технологии управления регуляторикой щитовидной железы (ИИТОТ-2) // ГПВ РУз. Свидетельство No DGU 01586. 29.09. 2008.

57. Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Инструментарий информационной технологии управления регуляторикой органов и тканей (ИИТОТ) // ГПВ РУз. Свидетельство No DGU 01596. 08.10.2008 .

58. Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Инструментарий информационной технологии количественного анализа механизмов апоптоза в делящихся клетках (ИМИТАП) // ГПВ РУз. Свидетельство No DGU 01969. 16.06.2010.

59. Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Моделирование регуляторных механизмов стабильного развития многоклеточного организма в ходе онтогенеза // Сборник статей VII международной научной конференции «Приоритетные направления в области науки и технологии в XXI веке», 2014. Ташкент. 30-31 мая г. Т. 2. - С. 345-350.

60. Сайдалиева М., Хидирова М.Б. Проблемы создания информационных технологий регуляторики живых систем // Сборник докладов республиканской научно-технической конференции «Перспективы эффективного развития информационных технологий и телекоммуникационных систем», 2014. Ташкент. Часть 1.- С. 190-192.

61. Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Саатов Т.С., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Хасанов А.А. Количественное исследование клеточных механизмов функционирования щитовидной железы в норме и при новообразованиях // Сборник тезисов восьмой конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения-2012», 2012. С.-Петербург, Россия. - С. 12-13.

62. Алиев Б.Р., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М., Турғунов А.М. Применение математического анализа и вычислительного эксперимента в исследовании механизмов развития гепатита В // Научно-практический рецензируемый медицинский журнал «Практическая медицина», 2011. Казань, No 3-1(50). - С. 57.

Автореферат «ТАТУ хабарлари» жуналида таҳрирдан ўтказилди
(01.03.2016 йил)

