

РОЛЬ ВЫНУЖДЕННОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ АВТОКОЛЕБАНИЙ КЛЕТОЧНОЙ ПЛОТНОСТИ ГИПЕРПРОЛИФЕРИРУЮЩЕГО ЭПИДЕРМИСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

УДК 611.771–092:616.517

Поступила 29.09.2011 г.



М.В. Лаптев, к.т.н., ученый секретарь

Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт Минздравсоцразвития России,
Н. Новгород, 603006, ул. Ковалихинская, 49-г

Цель исследования — на основе теоретического анализа явлений частотной и фазовой синхронизации автоколебаний клеточной плотности гиперпролиферирующего эпидермиса при псориазе внешней периодической силой дать объяснение некоторым клинико-патогенетическим особенностям течения заболевания.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования были использованы оригинальные математические модели аутокринной и паракринной регуляции пролиферации эпидермиса при псориазе.

Результаты. Максимальная ширина области захватывания автоколебаний клеточной плотности гиперпролиферирующего эпидермиса внешней периодической силой с тем же или близким периодом находится в диапазоне 15,9–36,7 сут, с трехмесячным периодом — в диапазоне 79,5–99,7 сут. Механизм захватывания определяет возникновение известной зависимости начала и обострений дерматоза от менструального цикла, сезонных изменений погоды, а также неожиданный переход одной его метеозависимой формы в другую и существование латентного периода между резкой вариацией климата и наступлением очередного рецидива.

Ключевые слова: псориаз, синхронизация биоритмов, моделирование математическое в медицине.

English

The role of forced auto-oscillations synchronization of cell density of hyperproliferating epidermis in psoriasis pathogenesis

M.V. Laptev, PhD, Academic Secretary

Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Dermatovenereology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Kovalikhinskaya St., 49-g, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603006

The aim of the investigation is to explain some clinical and pathogenetic characteristics of the course of the disease based on theoretical analysis of frequency and phase auto-oscillations synchronization of cell density of hyperproliferating epidermis in psoriasis by external periodic force.

Materials and methods. The objects of the study were original mathematical models of autocrine and paracrine regulation of epidermis proliferation in psoriasis.

Results. The maximum width of auto-oscillations collecting zone of cell density of hyperproliferating epidermis by external periodic force with the same or close period is within the range of 15.9–36.7 days, with three months' period — within the range of 79.5–99.7 days. The mechanism of covering governs the start of certain dependence of dermatosis onset and exacerbation on monthly periods, season weather changes as well as sudden transition of one meteo-related form into another and the presence of latent period between abrupt climate variation and the next recurrence.

Key words: psoriasis, synchronization of biorhythms, mathematical modeling in medicine.

Под синхронизацией обычно понимается процесс достижения связанными объектами различной природы общего ритма функционирования. С проявлениями синхронизации можно встретиться в физике, биологии, химии, медицине и т.д. Исторически систематический

анализ этого явления был начат с проблемы вынужденной синхронизации колебаний под действием внешней периодической силы.

Псориаз является распространенным хроническим заболеванием кожи с невыясненной этиологией и пато-

Для контактов: Лаптев Михаил Владимирович, тел. раб. 8(831)419-76-77, тел. моб. +7 915-943-97-30; e-mail: nnikvi@mail.ru

генезом [1]. Он часто характеризуется волнообразным течением, при котором периоды рецидивов сменяются периодами спонтанных ремиссий патологического процесса. У многих пациентов заболевание имеет сезонную зависимость: обострения чаще наблюдаются в осенне-зимний (зимняя форма) или весенне-летний (летняя форма) периоды. Это наводит на мысль о возможной роли вынужденной синхронизации в патогенезе псориаза.

На данный момент существуют две основные гипотезы относительно характера процессов, которые приводят к развитию этого заболевания [2]. Согласно первой гипотезе, псориаз является первичным заболеванием кожи, при котором нарушаются нормальное созревание и дифференцировка (аутокринная регуляция) клеток эпидермиса и наблюдаются их избыточный рост и пролиферация. Вторая гипотеза предполагает, что псориаз является иммунно-опосредованным, иммунопатологическим или аутоиммунным заболеванием, при котором избыточный рост и пролиферация кератиноцитов вторичны по отношению к различным медиаторам воспаления, лимфокинам и цитокинам, продуцируемым клетками иммунной системы (паракринная регуляция) или по отношению к аутоиммунному повреждению клеток кожи, вызывающему вторичную регенеративную реакцию.

Отсюда следует, что именно в нарушении регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток эпидермиса необходимо в первую очередь искать причины возникновения патологических биоритмов при псориазе.

Цель исследования — на ряде ранее разработанных компьютерных моделей теоретически проанализировать явления частотной и фазовой синхронизации автоколебаний клеточной плотности гиперпролиферирующего эпидермиса при псориазе внешней периодической силой и объяснить некоторые клинико-патогенетические особенности заболевания.

Материалы и методы. В качестве объектов исследова-

ния были использованы разработанные автором математические модели аутокринной и паракринной регуляции пролиферации эпидермиса при псориазе. Модель аутокринной регуляции [3] описывает динамику пролиферативной активности кератиноцитов в слоях пролиферации и дифференцировки. Модель паракринной регуляции [4], в свою очередь, характеризует скорости гиперпролиферации, активации и апоптоза взаимодействующих популяций кератиноцитов и внутриэпидермальных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. Обе модели показали возможность возбуждения в них, при определенных значениях параметров, устойчивых автоколебаний клеточной плотности гиперпролиферирующего псориазического эпидермиса с угловой частотой $\omega=0,3$ или периодом $T=2\pi/\omega \approx 21$ сут (рис. 1).

Исследование проводили на персональном компьютере с использованием пакета математических программ Mathcad 14.

Вынужденную синхронизацию моделировали путем прибавления к последним уравнениям исходных моделей в режиме автоколебаний простого гармонического косинусоидального уравнения, описывающего действие внешней периодической силы с заданными амплитудой и частотой. Для исследования были выбраны соотношения частот автоколебаний и силы 1:1, 4:1 и 8:1. Выбор синхронизации порядков выше первого определялся необходимостью анализа захватывания автоколебаний сезонными климатическими факторами, т.е. силой с периодом около 3 и 6 мес соответственно.

Синхронизация проявлялась в равенстве или существенном сближении частот и постоянстве разности фаз автоколебаний и силы после их взаимодействия (при амплитуде силы больше нуля). Под фазами понимали моменты времени (в сутках) достижения последовательных пиков колебаний. На графиках захватывание выглядело как преобразование наклонных или изогнутых линий, изображающих непрерывный рост абсолютного значения разности фаз, иногда с переходом через нуль, до действия силы в горизонтальные или почти горизонтальные линии после ее воздействия. При кратном соотношении частот типа n:1 вычисляли циклические фазы, т.е. модуль разности фаз для n последовательных пиков быстрого колебания, приходящихся на один цикл медленного. Соответствующие графики после захватывания (синхрограммы) представляли собой уже n горизонтальных линий.

Исследование проводили в условиях отсутствия и наличия в системах слабого или сильного ограниченного шума. Под шумом понимаются внешние нерегулярные воздействия на объект, приводящие к случайным изменениям частоты и фазы колебаний. Для моделирования аддитивного шума была использована функция Mathcad 14 $\text{rnd}(y)$ — генератор псевдослучайных чисел с равномерным распределением в интервале $[0, y]$. При этом к параметрам исходных моделей прибавляли выражение $[\text{rnd}(-y_1)+\text{rnd}(y_2)]$, где

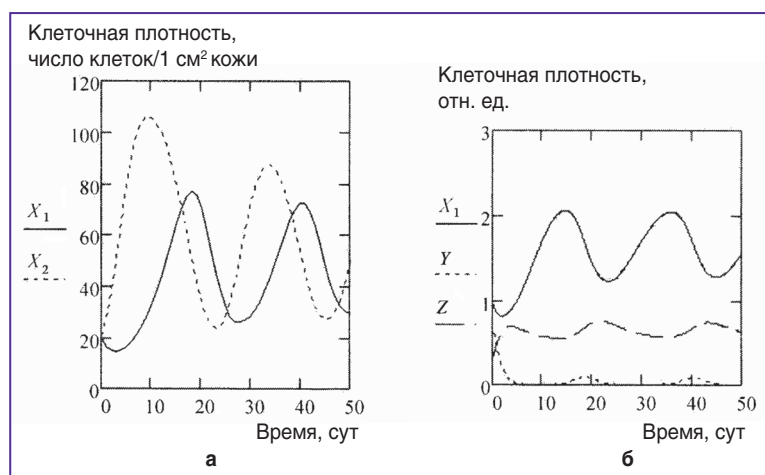


Рис. 1. Режим устойчивых автоколебаний клеточной плотности гиперпролиферирующего эпидермиса в системах аутокринной (а) и паракринной (б) регуляции пролиферации при псориазе: X_1 — кератиноциты, пролиферирующая фракция; X_2 — кератиноциты, созревающая фракция; Y — CD4⁺ Т-лимфоциты; Z — CD8⁺ Т-лимфоциты

$u_{1,2}$ — значения положительных и отрицательных флуктуаций, которые выбирались так, чтобы входящие в уравнения переменные не сильно отклонялись от средних значений, полученных в экспериментах по кинетике клеточной пролиферации псориазического эпидермиса [5–7]. При наличии шумовых эффектов модуль разности фаз колебался вокруг своего среднего значения. Это явление называется диффузией фазы.

Основной задачей исследования было определение областей синхронизации (языков Арнольда), т.е. зависимости между амплитудой внешней силы и расстройками по частоте, в пределах которых происходило захватывание автоколебаний.

Результаты и обсуждение. Анализ начали со случая, когда частота внешней силы равна или близка к частоте автоколебаний, т.е. с синхронизации порядка 1:1. При этом были рассмотрены варианты нулевой, положительной и отрицательной расстройки частот в системах без шума, а также в условиях слабого и сильного ограниченного шума. Исследование показало, что даже при сильном шуме, несмотря на относительно большую диффузию фазы, имелась выраженная тенденция к захватыванию автоколебаний, так что после взаимодействия их частота оказывалась близка к частоте вынуждающей силы, а разность фаз с течением времени оставалась существенно ограниченной (рис. 2). Кроме того, при сильном шуме периодически наблюдались так называемые проскоки фазы, когда она резко изменя-

лась сразу на целый период. Установлено также, что автоколебания в нескольких, хотя в условиях шума и не обязательно всех, системах могли захватываться общей внешней силой.

Результаты определения областей синхронизации (рис. 3) показали, что максимальный диапазон расстройки частот, внутри которого происходило захватывание, составил примерно 0,171–0,395, что соответствует периодам от 15,9 до 36,7 сут, причем в условиях сильного шума область синхронизации несколько сузилась.

В связи с полученными результатами возникает вопрос, какими циклически изменяющимися природными факторами с периодом от 2 до 5 нед могут захватываться колебания клеточной плотности эпидермиса при псориазе? Анализ современных литературных источников позволяет сделать вывод, что биоритмы такой периодичности изучены еще недостаточно. Тем не менее в литературе имеются сообщения, например, о 21-суточных ритмах экскреции тестостерона у мужчин [8, 9] и температуры тела у всех людей [10] или 27-суточном ритме повторяемости магнитных бурь, влияющих на изменение погодных условий [11].

Хорошо известным эндогенным ритмом, имеющим период, близкий к выявленному 21-суточному периоду автоколебаний клеточной плотности эпидермиса при псориазе, является гормональный цикл у женщин. Однако у данного контингента больных часто встреча-

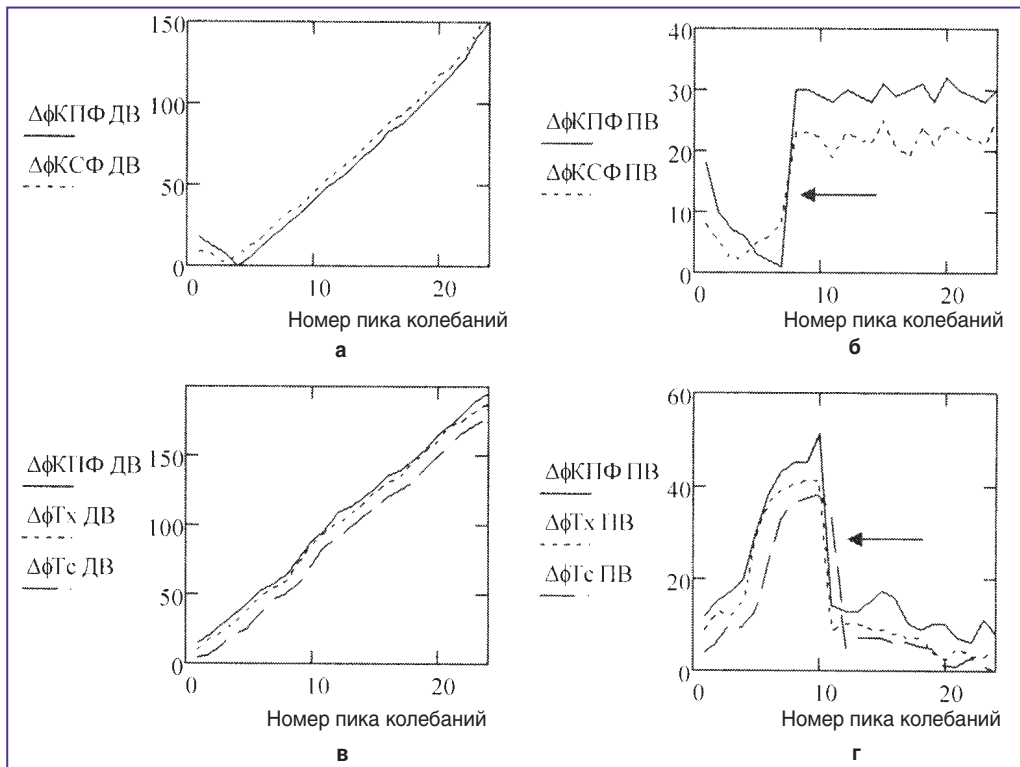


Рис. 2. Изменения разности фаз $\Delta\phi$ (в сутках) в системах аутокринной (а, б) и паракринной (в, г) регуляции пролиферации эпидермиса при псориазе в условиях сильного ограниченного шума до — ДВ (а, в) и после — ПВ (б, г) воздействия внешней силы с частотой $\omega_p=0,224$ ($T_p=28$ сут): КПФ — кератиноциты, пролиферирующая фракция; КСФ — кератиноциты, созревающая фракция; Тх — $CD4^+$ Т-лимфоциты (хелперы); Тс — $CD8^+$ Т-лимфоциты (супрессоры). Стрелками показаны проскоки фазы

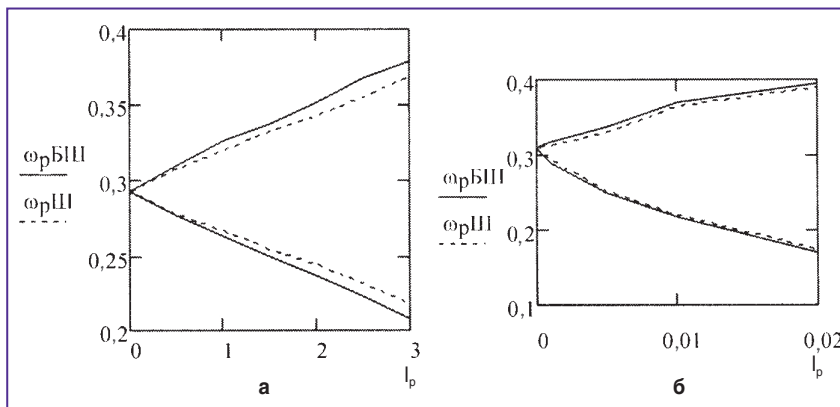


Рис. 3. Зависимость между амплитудой I_p и частотой ω_p внешней силы при синхронизации порядка 1:1 в системах аутокринной (а) и паракринной (б) регуляции эпидермиса при псориазе без шума (БШ) и в условиях сильного ограниченного шума (Ш)

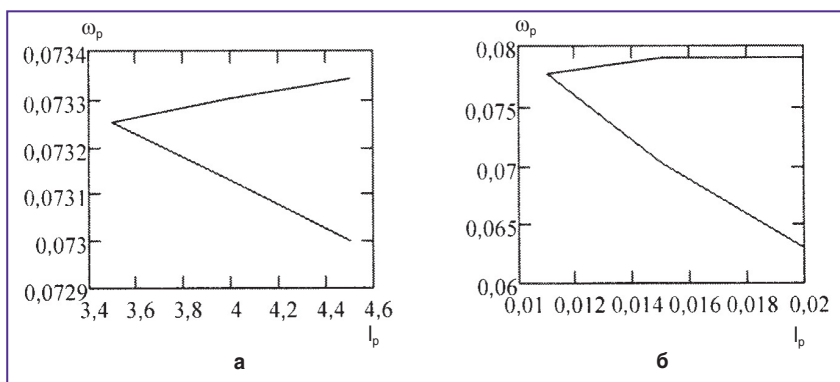


Рис. 4. Зависимость между амплитудой I_p и частотой ω_p внешней силы при синхронизации порядка 4:1 в системах аутокринной (а) и паракринной (б) регуляции эпидермиса при псориазе без шума

ются различные нарушения репродуктивной функции, в том числе и менструального цикла в виде олиго- и аменореи [12], которые будут уменьшать вероятность вынужденной синхронизации из-за нерегулярности колебаний. Тем не менее в современной литературе описаны случаи заболевания псориазом, подтверждающие результаты проведенного исследования. Так, в работе [13] приводится описание больной псориазом и артритом, у которой наблюдалась стойкая зависимость наступления рецидивов и псориаза, и артрита от менструального цикла. При этом только назначение дополнительного лечения по снижению уровня эстрогенов в крови привело к ее подавлению. В рамках обсуждаемой концепции это легко объяснить резким сужением области синхронизации при искусственном уменьшении амплитуды вынуждающей силы. Другой случай описан в работе [14]: у больной герпетическим импетиго Гебры в течение 7 лет наблюдений в послеродовом периоде, несмотря на проводимое стандартное лечение, обострения процесса наступали в точном соответствии с периодичностью гормонального цикла.

Результаты исследования вынужденной синхронизации порядка 4:1 позволили установить возможность захватывания модулированных колебаний клеточной плотности эпидермиса при псориазе внешней периодической силой с периодом около 3 мес. Границы областей синхронизации (рис. 4) удалось определить только в системах без шума в узком максимальном диапазоне частот — 0,063–0,079 или периодов — от 79,5 до 99,7 сут.

При сильном ограниченном шуме решения, демонстрирующие захватывание частот и фаз, наблюдались существенно реже, чем при синхронизации порядка

1:1, однако тенденция все-таки сохранялась (рис. 5). Как и в предыдущем случае, области синхронного поведения чередовались с проскоками фазы.

Данные, полученные при исследовании синхронизации порядка 4:1, позволяют выдвинуть предположение об участии этого механизма в существовании сезонной зависимости заболеваемости, обращаемости и рецидивов псориаза. Поведение систем в условиях сильного ограниченного шума, проявляющееся только в виде тенденции к захватыванию частоты и фазы автоколебаний, по-видимому, можно интерпретировать как причину того, что время наступления очередного обострения заранее предсказать невозможно. Попадание внутрь области синхронизации сложным образом зависит от длительности сохранения колебательного режима, соотношения частот взаимодействующих систем, уровня шума и амплитуды вынуждающей силы.

Явление проскоков фазы клинически должно проявляться как иногда наблюдаемое в клинической практике изменение у пациентов зимней формы псориаза на летнюю или наоборот [15]. Поскольку отмечается это только в условиях сильного шума и относительно редко, точно определить момент перехода не представляется возможным.

Согласно данным литературы, изменение числа обращений взрослых пациентов за медицинской помощью обычно происходит спустя 1–3 мес после резкой смены метеоусловий. У детей, как правило, латентный период меньше и не превышает 1 мес [16]. Это согласуется со временем установления синхронного режима при большой амплитуде внешней силы — на втором или третьем пике автоколебаний, что как раз

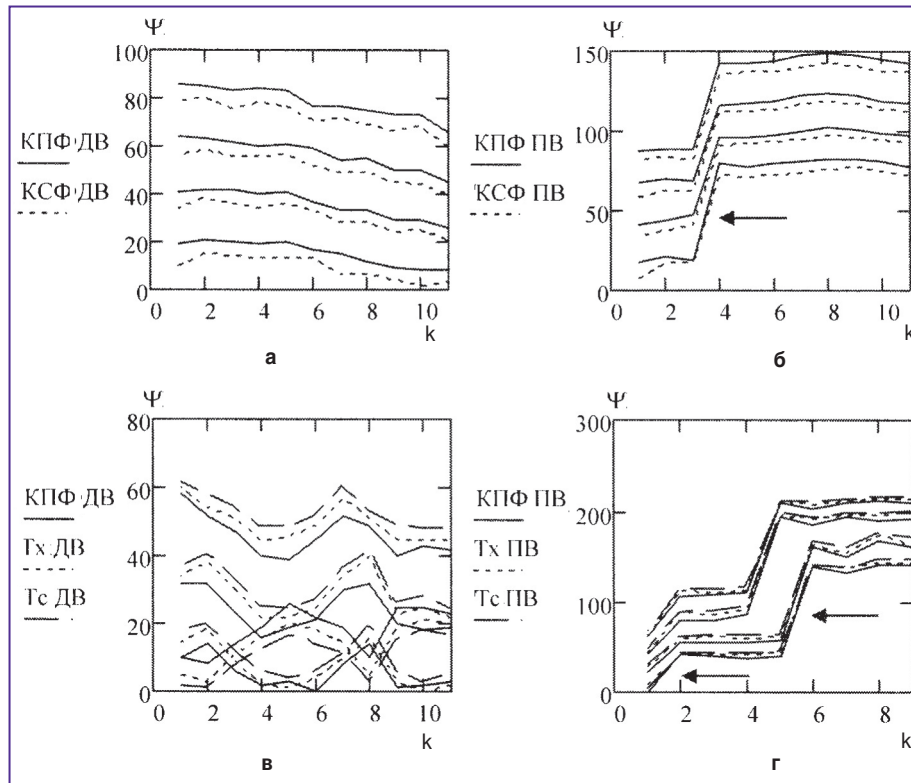


Рис. 5. Изменения циклических фаз ϕ (в сутках) в системах аутокринной (а, б) и паракринной (в, г) регуляции пролиферации эпидермиса при псориазе с сильным ограниченным шумом до (а, б) и после (в, г) действия внешней силы с частотой $\omega_p=0,073$ ($T_p=86,03$ сут). Обозначения см. на рис. 2. Стрелками показаны проскоки фазы

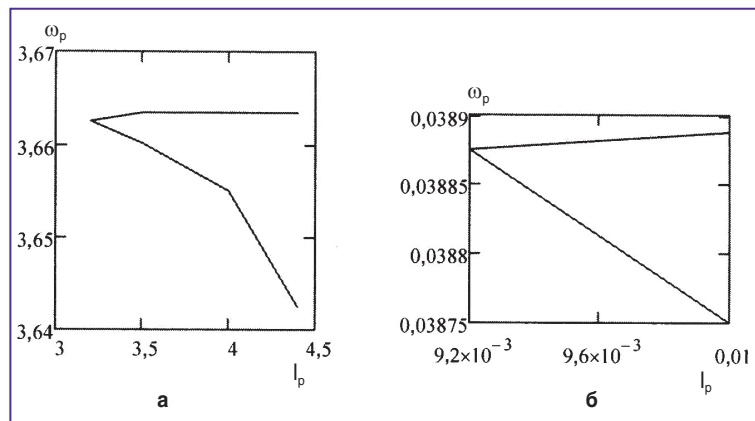


Рис. 6. Зависимость между амплитудой I_p и частотой ω_p внешней силы при синхронизации порядка 8:1 в системах аутокринной (а) и паракринной (б) регуляции эпидермиса при псориазе без шума

соответствует периоду в 1,5–2 мес. При меньшей амплитуде силы он будет, соответственно, длиннее.

Области синхронизации порядка 8:1, т.е. внешней силой с периодом около 6 мес, удалось обнаружить только в системах без шума (рис. 6) и в настолько узком диапазоне расстроек по частоте, что это, по-видимому, исключает захватывание автоколебаний силой с таким большим периодом.

Заключение. Максимальная ширина областей синхронизации автоколебаний клеточной плотности в гиперпролиферирующем псориазическом эпидермисе внешней вынуждающей силой с тем же или близким периодом находится в диапазоне примерно 15,9–36,7 сут, с трехмесячным периодом — в интервале 79,5–99,7 сут. Механизм захватывания автоколебаний клеточной

плотности эпидермиса определяет возникновение известной зависимости времени начала и обострений дерматоза от менструального цикла, сезонных изменений погоды, неожиданный переход одной его метеозависимой формы в другую, а также существование латентного периода между резкой вариацией климата и наступлением очередного рецидива.

Литература

1. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориазический артрит. М: Товарищество научных изданий КМК; Авторская академия; 2007; 300 с.
2. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза. Российский журнал кожных и венерических болезней 2006; 1: 14–9.

3. Лаптев М.В., Никулин Н.К. Математическая модель пролиферативной активности эпидермиса в нормальной и псориатически измененной коже. *Биофизика* 2003; 48(1): 84–90.
4. Лаптев М.В., Никулин Н.К. Математическая модель паракринной регуляции пролиферативной активности эпидермиса с участием Т-лимфоцитов. *Биофизика* 2010; 55(2): 361–374.
5. Новиков А.И., Кононов А.В., Охлопков В.А., Правдина О.В., Братухина Г.Д., Городилов Р.В. Гистохимические исследования при псориазе. *Вестник дерматологии и венерологии* 2003; 3: 26–28.
6. Nikaein A., Phillips C., Gilbert S.C., Savino D., Silverman A., Stone M.J. et al. Characterization of skin-infiltrating lymphocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991; 96(1): 3–9.
7. Weinstein G., Mc Cullough J. Cell Proliferation Kinetics. In: *Psoriasis*. Roenigk H.H., Maibach H.I. (editors) 2nd ed. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, Inc; 1991; p. 327–342.
8. Kihlström J.E. Asexcycleinthemale. *Experientia* 1966; 22: 630–632.
9. Doehring C.H., Kraemer H.C., Keith H., Brodie H., Hamburg D.A. Acycle of plasma testosterone in the human male. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1975; (42): 492–500.
10. Empson J. Periodicity in body temperature in man. *Experientia* 1977; (33): 242–243.
11. Ожередов В.А., Бреус Т.К. Анализ характерных ритмов гелиогеомагнитной активности и их роли в синхронизации ритмов биологических объектов. *Геомагнетизм и аэронавтика* 2007; 47(6): 810–818.
12. Филиппов О.С., Шапранова Э.Д., Шапранова И.М., Камленок Н.В. Состояние репродуктивной функции у женщин, страдающих псориазом. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2006; 4: 27–29.
13. Stevens H.P., Ostlere L.S., Black C.M., Jacobs H.S., Rustin M.H. Cyclical psoriatic arthritis responding to anti-oestrogen therapy. *Br J Dermatol* 1993; 129(4): 458–460.
14. Chaidemenos G., Lefaki I., Tsakiri A., Mourellou O. Impetigo herpetiformis: menstrual exacerbations for 7 years postpartum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19(4): 466–469.
15. Мордовцев В.Н., Мушет Г.В., Альбанова В.И. Псориаз (патогенез, клиника, лечение). Кишинев: ШТИИНЦА; 1991; 78 с.
16. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз или псориатическая болезнь. Часть 1. Саратов: Изд-во Саратовского ун-та; 1992.

References

1. Molochkov V.A., Badokin V.V., Al'banova V.I., Volnukhin V.A. *Psoriaz i psoriaticeskij artrit* [Psoriasis and psoriatic arthritis]. Moscow: Tovarishestvo nauchnykh izdaniy KMK; Avtorskaya akademiya; 2007; 300 p.
2. Dovzhanskiy S.I., Pinson I.Ya. *Ross Z Koznyh Vener Bolezn* 2006; 1: 14–9.
3. Laptev M.V., Nikulin N.K. *Biofizika* 2003; 48(1): 84–90.
4. Laptev M.V., Nikulin N.K. *Biofizika* 2010; 55(2): 361–374.
5. Novikov A.I., Kononov A.V., Okhlopov V.A., Pravdina O.V., Bratukhina G.D., Gorodilov R.V. *Vestn Dermatol Venerol* 2003; 3: 26–28.
6. Nikaein A., Phillips C., Gilbert S.C., Savino D., Silverman A., Stone M.J. et al. Characterization of skin-infiltrating lymphocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991; 96(1): 3–9.
7. Weinstein G., Mc Cullough J. Cell Proliferation Kinetics. In: *Psoriasis*. Roenigk H.H., Maibach H.I. (editors) 2nd ed. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, Inc; 1991; p. 327–342.
8. Kihlstrom J.E. Asexcycleinthemale. *Experientia* 1966; 22: 630–632.
9. Doehring C.H., Kraemer H.C., Keith H., Brodie H., Hamburg D.A. A cycle of plasma testosterone in the human male. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1975; (42): 492–500.
10. Empson J. Periodicity in body temperature in man. *Experientia* 1977; (33): 242–243.
11. Ozheredov V.A., Breus T.K. *Geomagnetizm i aeronomiya* 2007; 47(6): 810–818.
12. Filippov O.S., Shapranova E.D., Shapranova I.M., Kamlenok N.V. *Ross Vestn Akus-ginekol* 2006; 4: 27–29.
13. Stevens H.P., Ostlere L.S., Black C.M., Jacobs H.S., Rustin M.H. Cyclical psoriatic arthritis responding to anti-oestrogen therapy. *Br J Dermatol* 1993; 129(4): 458–460.
14. Chaidemenos G., Lefaki I., Tsakiri A., Mourellou O. Impetigo herpetiformis: menstrual exacerbations for 7 years postpartum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19(4): 466–469.
15. Mordovtsev V.N., Mushet G.V., Al'banova V.I. *Psoriaz (patogenez, klinika, lechenie)* [Psoriasis (pathogenesis, clinical picture, treatment)]. Kishinev: ShTIINTsA; 1991; 78 p.
16. Dovzhanskiy S.I., Utts S.R. *Psoriaz ili psoriaticeskaya bolezni. Chast' 1* [Psoriasis or psoriatic diseases. Part I]. Saratov: Izd-vo Saratovskogo un-ta; 1992.