

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМНОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ АВТОКОЛЕБАНИЙ КЛЕТОЧНОЙ ПЛОТНОСТИ ГИПЕРПРОЛИФЕРИРУЮЩЕГО ЭПИДЕРМИСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

УДК 616.517-092-018:576.8.004.94

Поступила 29.09.2011 г.



М.В. Лаптев, к.т.н., ученый секретарь

Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт Минздравсоцразвития России,
Н. Новгород, 603950, ул. Ковалихинская, 49г

Цель исследования — теоретически изучить закономерности взаимной синхронизации автоколебаний клеточной плотности эпидермиса в областях поражения кожи при псориазе, особенно в условиях сильного ограниченного шума, и оценить ее роль в патогенезе некоторых клинических форм заболевания.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использованы колебания клеточной плотности кератиноцитов псориазического эпидермиса с помощью разработанных математических моделей аутокринной и паракринной регуляции пролиферации эпидермиса при псориазе.

Результаты. Исследование продемонстрировало тенденцию к образованию в диффузионно связанных областях поражения кожи при псориазе, характеризующихся автоколебаниями клеточной плотности эпидермиса, групп полностью или частично синхронизованных элементов. Конечный результат зависит от уровня шума, распределения силы связей, соотношения частот и амплитуд автоколебаний. Выявленные закономерности позволяют объяснить развитие таких форм заболевания, как фигурный, ограниченный и распространенный псориаз.

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

English

Computer simulation of mutual synchronization of cell density oscillations 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 Russia,
Kovalikhinskaya St., 49g, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

The aim of the investigation is to study theoretically the patterns of mutual synchronization of epidermal cell density oscillations in psoriatic skin lesions, particularly under conditions of severe clipped noise, and to evaluate its role in the pathogenesis of some clinical forms of the disease.

Materials and methods. A pre-designed mathematical model of autocrine and paracrine regulation of psoriatic epidermal proliferation is used as the objects of the study. The study was carried out on a personal computer using a mathematical software package Mathcad 14.

Results. The study showed a tendency to form in the diffusion-related of psoriatic skin lesions characterized by self-oscillations of epidermal cell density, the group wholly or partially synchronized elements. The final result depended on the noise level, the distribution of power relations, and the relation of frequencies and oscillations amplitudes. The patterns can explain the development of such forms of the disease, as figured, limited and generalized psoriasis.

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

Псориаз является распространенным хроническим заболеванием кожи с невыясненной этиологией и патогенезом [1]. Он характеризуется рядом клинических

особенностей, предполагающих взаимную синхронизацию в динамике и распределении высыпаний на поверхности тела больного (под взаимной синхрони-

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

защитой понимается процесс достижения связанными колебательными объектами различной природы общего ритма функционирования). В частности, выделяют такие регулярные формы заболевания, как линейный, кольцевидный и фигурный псориаз. Кроме того, известно, что бывает резкое, внезапное начало или обострение патологического процесса, при этом он может надолго остаться локализованным в одном-двух очагах либо сразу разразиться генерализованной сыпью, которая через какое-то время исчезает или остается навсегда [2].

На данный момент существуют две основные гипотезы относительно характера процессов, которые приводят к развитию этого дерматоза [3]. 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 иммуноопосредованным, иммунопатологическим или аутоиммунным заболеванием, при котором избыточный рост и пролиферация кератиноцитов вторичны по отношению к различным медиаторам воспаления, лимфокинам и цитокинам, продуцируемыми 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 следует в первую очередь искать причины возникновения патологических биоритмов при псориазе.

Цель работы — теоретически изучить закономерности взаимной синхронизации автоколебаний клеточной плотности эпидермиса в областях поражения кожи при псориазе, особенно в условиях сильного ограниченного шума, и оценить ее роль в развитии некоторых клинических форм заболевания.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования были использованы разработанные автором

математические модели аутокринной и паракринной регуляции пролиферации эпидермиса при псориазе. Модель аутокринной регуляции [4] описывает динамику клеточной плотности кератиноцитов в слоях пролиферации и дифференцировки. Модель паракринной регуляции [5], 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.

Взаимную синхронизацию моделировали путем объединения двух и более исходных моделей в режиме автоколебаний с помощью известных математических уравнений связи [6]. Связи могут быть локальными и глобальными. В первом случае системы соединялись попарно в виде линий, когда первая и последняя не связаны, или колец. Во втором случае они объединялись по типу «каждая с каждой». Рассматривались только связи, описывающие процессы молекулярной диффузии веществ-модуляторов клеточного деления между близко расположенными областями псориазического поражения кожи, поэтому они характеризовались такими варьируемыми параметрами, как коэффициенты диффузии, определяющие силу связей, и расстояние между объектами. Более сложные нейрогуморальные связи не учитывались исходя из предположения, что по сравнению с диффузионными связями они устанавливаются очень быстро.

Синхронизация после взаимодействия проявлялась в сближении частот и постоянстве разности фаз гиперпролиферирующего эпидермиса. Под фазами понимали моменты времени (в сутках) достижения последовательных пиков автоколебаний. На графиках фазовая взаимная синхронизация выглядела как преобразование наклонных линий, изображающих непрерывный рост абсолютного значения разности фаз до взаимодействия систем, в горизонтальные или почти горизонтальные линии после их взаимодействия.

Синхронизацию исследовали в условиях отсутствия или наличия в системах слабого и сильного ограниченного шума. Для моделирования аддитивного шума использована функция Mathcad 14 $\text{rnd}(y)$ — генератор псевдослучайных чисел с равномерным распределением в интервале $[0, y]$. При этом к параметрам исходной модели прибавляли выражение $[\text{rnd}(-y_1)+\text{rnd}(y_2)]$, где $y_{1,2}$ — значения положительных и отрицательных флуктуаций, которые выбирались так, чтобы входящие в уравнения переменные не сильно отклонялись от средних величин,

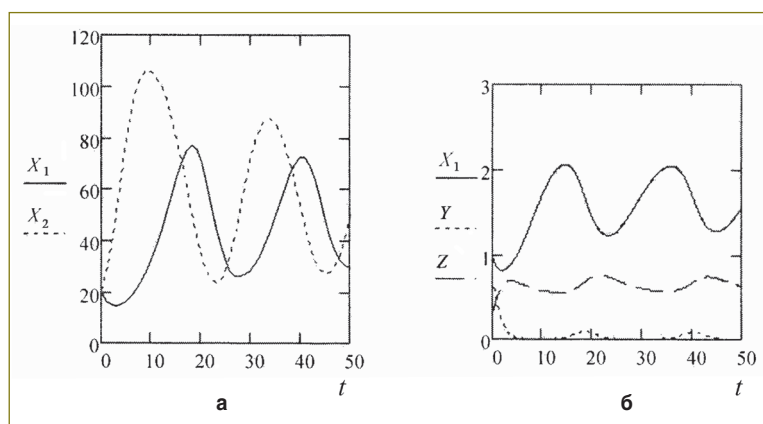


Рис. 1. Режим устойчивых автоколебаний клеточной плотности гиперпролиферирующего эпидермиса в системах аутокринной (а) и паракринной (б) регуляции пролиферации при псориазе: X_1 — кератиноциты, пролиферирующая фракция; X_2 — кератиноциты, созревающая фракция; Y — CD4⁺ Т-лимфоциты; Z — CD8⁺ Т-лимфоциты;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

полученных в экспериментах по кинетике клеточной пролиферации псориазического эпидермиса [7–9]. При наличии шумовых эффектов модуль разности фаз колебался вокруг своего среднего значения. Такое явление называется диффузией фазы.

Результаты и обсуждение. Исследование было начато с определения областей синхронизации двух симметрично связанных моделей в отсутствие шума, расположенных на минимальном расстоянии друг от друга, путем варьирования частоты одной из них. При этом системы были не

только расстроены по частоте, но и имели различные амплитуды вследствие их зависимости от общих параметров, так что одна в той или иной степени всегда доминировала. Тем не менее было установлено, что в некотором диапазоне расстроек существует область, внутри которой разность наблюдаемых частот остается равной нулю (рис. 2). Она была интерпретирована как область взаимной синфазной синхронизации исследуемых систем.

В условиях сильного ограниченного шума синхронизация проявлялась как «подтягивание» наблюдаемой частоты к частоте модели (либо с большей амплитудой, либо с более сильной связью, либо и то и другое). Тенденция к синхронизации выражалась также в том, что диапазоны изменения разности фаз после взаимодействия оставались ограниченными, хотя вследствие заметной диффузии и более широкими, чем в отсутствие шума.

Три попарно связанные автоколебательные системы в условиях шума при симметричной связи между ними имели тенденцию синхронизироваться в синфазном режиме, при котором их средние частоты после взаимодействия существенно сближались, а фазы оставались ограниченными. При несимметричной связи две из них, связь между которыми была одинаковой, имели близкие частоты и колебались почти синфазно, а третья имела другую частоту и фазу.

Наиболее интересные результаты получены при исследовании синхронизации в цепочках из десяти систем с сильным шумом, попарно связанных в линию или кольцо. Оно показало, что до взаимодействия рост разности фаз в них определялся соотношением средних частот автоколебаний (рис. 3–5). Если они оказывались близки, то разность фаз не росла или росла очень медленно. Тем не менее часть систем до взаимодействия имели различные средние частоты, и поэтому между ними наблюдался выраженный набег разности фаз. Чем сильнее различались средние частоты, тем больше была скорость роста: за 250 сут набег мог превысить 20 сут.

После взаимодействия в зависимости от вида связи (симметричная или несимметричная) результаты демонстрировали тенденцию к возникновению групп

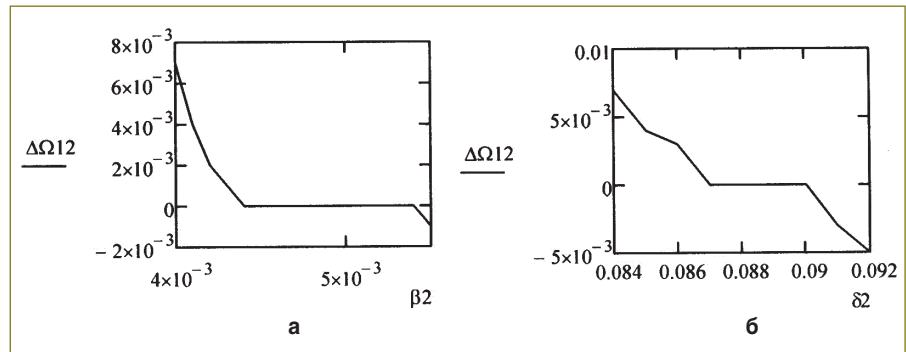


Рис. 2. Графики зависимости разности наблюдаемых частот $\Delta\Omega_{12}$ автоколебаний от управляющих параметров в двух (β_2 и δ_2) диффузионно связанных системах аутокринной (а) и паракринной (б) регуляции эпидермиса при псориазе. Горизонтальные участки обозначают области взаимной синхронизации

полностью или частично синхронизованных автоколебательных систем. В них могли иметь место проскоки фазы, т.е. ее резкие скачки сразу на один или даже два периода (рис. 5, д), являвшиеся одной из причин образования групп (кластеров) синхронной активности. Кроме того, их возникновение зависело от уровня шума, распределения сил связей и амплитуд колебаний, а также расстояния между системами. Те из них, которые имели до взаимодействия большие амплитуды и/или силы связей, могли становиться центрами кластеризации, причем таких центров могло быть несколько, что приводило к возникновению такого же числа групп синхронно колеблющихся систем (см. рис. 4, 5).

В процессе исследования взаимной синхронизации глобально связанных автоколебательных систем в основном были выявлены те же закономерности, что и при анализе локально связанных моделей. Главное отличие заключалось в том, что при глобальной связи можно было наблюдать образование кластеров синхронной активности между несмежными системами, расположенными на большем расстоянии друг от друга.

Результаты исследования взаимной синхронизации позволяют допустить, что если ускоренную пролиферацию эпидермиса считать основой кожной симптоматики псориаза, то взаимное сближение частот и постоянство разности фаз автоколебаний клеточной плотности в очагах поражения следует интерпретировать как тенденцию к сближению времен их клинической манифестации. В таком случае при отсутствии синхронизации они будут возникать и исчезать независимо друг от друга, а при ее наличии, наоборот, регулярно проявляться в одни и те же или близкие моменты времени. Степень локального взаимодействия в рамках предложенных моделей должна определяться градиентами концентраций диффундирующих молекул-модуляторов клеточного деления, осуществляющих связь между соседними областями поражения. В настоящее время к ним относят циклические нуклеотиды, кейлоны, метаболиты арахидоновой кислоты, полиамины, фактор роста эпидермиса, кальмодулин, вещество P, β -адреноблокаторы и др.

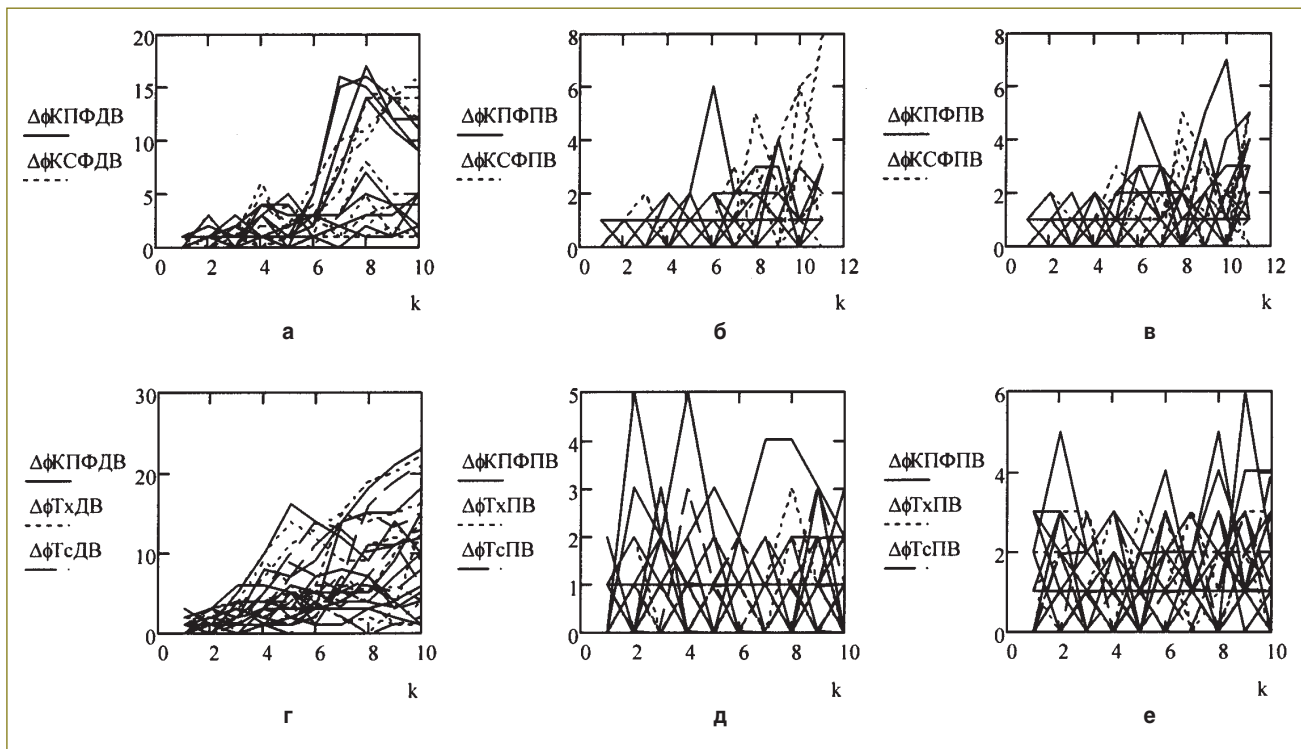


Рис. 3. Изменения разности фаз автоколебаний $\Delta\phi$ (в сутках) в десяти несвязанных (а, г) и симметрично связанных в линию (б, д) и кольцо (в, е) системах аутокринной (вверху) и паракринной (внизу) регуляции пролиферации эпидермиса при псориазе с сильным ограниченным шумом: КПФ — кератиноциты, пролиферирующая фракция; КСФ — кератиноциты, созревающая фракция; Т_x — CD4⁺ Т-лимфоциты (хелперы); Т_c — CD8⁺ Т-лимфоциты (супрессоры); ДВ — до взаимодействия, ПВ — после взаимодействия; k — порядковый номер пика автоколебаний

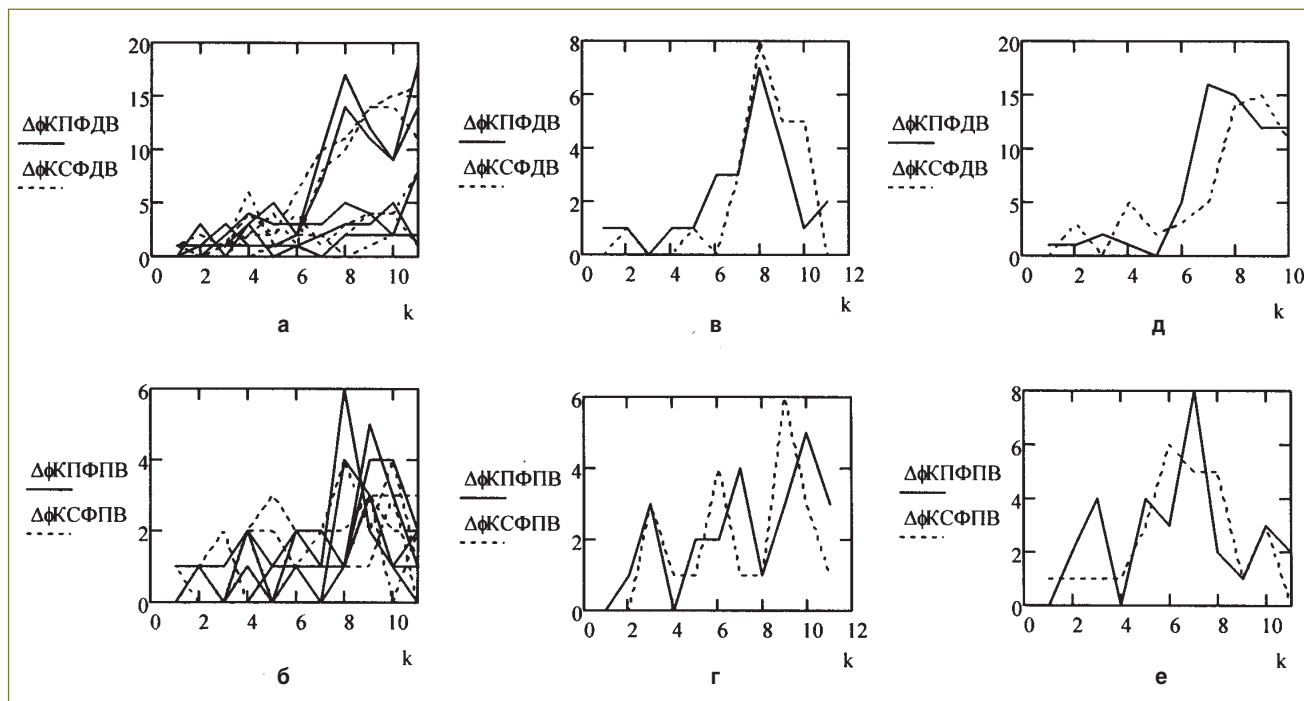


Рис. 4. Изменения разности фаз автоколебаний $\Delta\phi$ (в сутках) в десяти несвязанных (а, в, д) и несимметрично связанных в кольцо (б, г, е) системах аутокринной регуляции пролиферации эпидермиса при псориазе с сильным ограниченным шумом. Обозначения см. на рис. 3. Графики (б) и (е) демонстрируют тенденцию к образованию кластеров синхронной активности систем 9, 10, 1, 2, 3, 4 и 7, 8. График (г) показывает, что в системах 5 и 6 ввиду близости средних частот разность фаз как до, так и после взаимодействия изменилась незначительно

Установленные закономерности взаимной синхронизации в цепочках связанных моделей клинически можно интерпретировать как причину возникновения при псориазе очагов поражения с линейными, кольцевидными, дугообразными и другими регулярными пространственными очертаниями. При этом тенденция к полной синфазной синхронизации моделирует образование цепочек из целых линий и кругов, а к частичной синхронизации — из одного или нескольких отдельных участков (прерывистых линий, дуг) патоморфологических элементов.

Связи между автоколебательными системами, взаимодействующими по типу «каждая с каждой», должны представлять собой сочетание глобальной (в масштабе всего организма) и локальной (между близко расположенными элементами) коммуникативной организации. Тогда результаты исследования, по-видимому, могут объяснить, почему в одних случаях они длительное время сохраняются на одних и тех же местах, а в других, после действия различных провоцирующих факторов, сразу развивается обильная сыпь, усеивающая весь кожный покров. Например, выделение при стрессе кожными нервными окончаниями вещества *P*, влияющего на пролиферацию кератиноцитов [8], и его последующая диффузия между близко расположенными областями поражения могут вызвать быстрое развитие патологического процесса на всей поверхности тела. Известно, что стресс является одним из многочисленных факторов, провоцирующих обострения псориаза.

Заключение. Исследование взаимной синхронизации колебаний клеточной плотности кератиноцитов псориазического эпидермиса в цепочках, попарно связанных в линию или кольцо, продемонстрировало тенденцию к образованию групп полностью или частично синхронизованных элементов. Установленные закономерности объясняют механизм образования регулярных в пространственном отношении форм дерматоза, когда патоморфологические элементы манифестируют в виде целых или прерывистых линий, кругов и дуг.

Результаты исследования взаимной синхронизации глобально, по типу «каждая с каждой», связанных автоколебательных систем показали, что основное качественное отличие ее от синхронизации в цепочках состоит в возможности возникновения синхронных режимов между несмежными высыпными элементами, расположенными на большом расстоянии друг от друга. Это позволяет предложить механизм глобальной взаимной синхронизации для объяснения развития в одних случаях

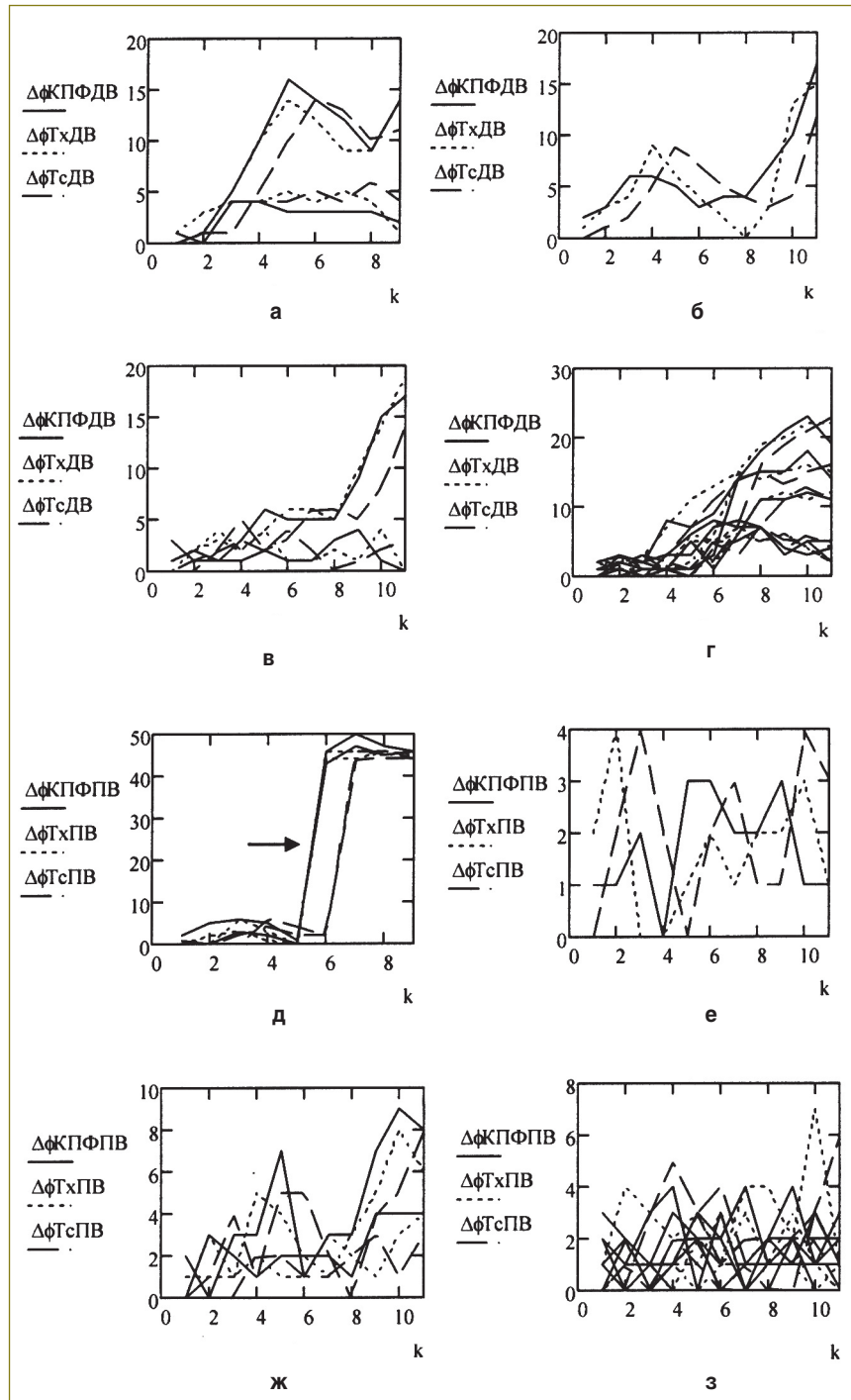


Рис. 5. Изменения разности фаз автоколебаний (в сутках) в десяти несвязанных (а, б, в, г) и несимметрично связанных в кольцо (д, е, ж, з) системах паракринной регуляции пролиферации эпидермиса при псориазе с сильным ограниченным шумом. Обозначения см. на рис. 3. Графики (е) и (з) демонстрируют тенденцию к образованию кластеров синхронной активности систем 3, 4 и 6, 7, 8, 9, 10, 1. Стрелкой (д) показан двойной проскок фазы во второй системе

венное отличие ее от синхронизации в цепочках состоит в возможности возникновения синхронных режимов между несмежными высыпными элементами, расположенными на большом расстоянии друг от друга. Это позволяет предложить механизм глобальной взаимной синхронизации для объяснения развития в одних случаях

ях ограниченных, в других — распространенных форм псориатического поражения.

Литература

1. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориатический артрит. М: Товарищество научных изданий КМК; Авторская академия; 2007; 300 с.
2. Мордовцев В.Н., Мушет Г.В., Альбанова В.И. Псориаз (патогенез, клиника, лечение). Кишинев: ШТИИИЦА; 1991; 78 с.
3. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза. Российский журнал кожных и венерических болезней 2006; 1: 14–19.
4. Лаптев М.В., Никулин Н.К. Математическая модель пролиферативной активности эпидермиса в нормальной и псориатически измененной коже. Биофизика 2003; 48(1): 84–90.
5. Лаптев М.В., Никулин Н.К. Математическая модель паракринной регуляции пролиферативной активности эпидермиса с участием Т-лимфоцитов. Биофизика 2010; 55(2): 361–374.
6. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика. М: Наука, Главная редакция физико-математической литературы; 1984.
7. 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.
8. 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.
9. Weinstein G., McCullough J. Cell Proliferation Kinetics. In:

Psoriasis. Roenigk H.H., Maibach H.I. (editors). 2nd ed. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, Inc.; 1991; 327–342.

References

1. Molochkov V.A., Badokin V.V., Al'banova V.I., Volnukhin V.A. *Psoriaz i psoriaticeskij artrit* [Psoriasis and psoriatic arthritis]. Moscow: Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK; Avtorskaya akademiya; 2007; 300 p.
2. Mordovtsev V.N., Mushet G.V., Al'banova V.I. *Psoriaz (patogenez, klinika, lechenie)* [Psoriasis (pathogenesis, clinical picture, treatment)]. Kishinev: ShTIINTsA; 1991: 78 p.
3. Dovzhanskiy S.I., Pinson I.Ya. *Ross Z Koznyh Vener Bolezn — Russian Journal of Skin and Venereal Diseases* 2006; 1: 14–9.
4. Laptev M.V., Nikulin N.K. *Biofizika — Biophysics* 2003; 48(1): 84–90.
5. Laptev M.V., Nikulin N.K. *Biofizika — Biophysics* 2010; 55(2): 361–374.
6. Romanovskiy Yu.M., Stepanova N.V., Chernavskiy D.S. *Matematicheskaya biofizika* [Mathematical Biophysics]. Moscow: Nauka, Glavnaya redaktsiya fiziko-matematicheskoy literatury; 1984.
7. Novikov A.I., Kononov A.V., Okhlopov V.A., Pravdina O.V., Bratukhina G.D., Gorodilov R.V. *Vestn Dermatol Venerol — Herald of Dermatology and Venereology* 2003; 3: 26–28.
8. 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.
9. Weinstein G., McCullough 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.