

Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 0.829	ПИИЦ (Russia) = 0.207	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 3.860	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 2.031	

SOI: [1.1/TAS](#) DOI: [10.15863/TAS](#)

International Scientific Journal Theoretical & Applied Science

p-ISSN: 2308-4944 (print) e-ISSN: 2409-0085 (online)

Year: 2017 Issue: 10 Volume: 54

Published: 22.10.2017 <http://T-Science.org>

SECTION 2. Applied mathematics. Mathematical modeling.

Mahruy Saidalieva
Dr, Head of dept. "Regulatorika"
Science and innovation center for information and communication technologies at the Tashkent University of Information Technologies named after Muhammad Al-Khwarizmi
regulatorika@yahoo.com

Alisher Shakarov
Scientist of dept. "Regulatorika"
Science and innovation center for information and communication technologies at the Tashkent University of Information Technologies named after Muhammad Al-Khwarizmi
regulatorika@yahoo.com

Mohiniso Hidirova
PhD, Senior Scientist of dept. "Regulatorika"
Science and innovation center for information and communication technologies at the Tashkent University of Information Technologies named after Muhammad Al-Khwarizmi
regulatorika@yahoo.com

MATHEMATICAL MODELING REGULATORY MECHANISMS OF PSORIASIS PATHOGENESIS

Abstract: This paper considers the method for modeling regulatorika of psoriasis pathogenesis. The developed equations for a quantitative study of the mechanisms of origin, development and consequences of psoriasis make it possible to analyze possible ways for its early diagnosis, forecasting and selection of treatment strategies by means of mathematical and computer modeling.

Key words: modeling, regulatorika, functional-differential equations with delay, skin, psoriasis.

Language: Russian

Citation: Saidalieva M, Shakarov A, Hidirova M (2017) MATHEMATICAL MODELING REGULATORY MECHANISMS OF PSORIASIS PATHOGENESIS. ISJ Theoretical & Applied Science, 10 (54): 5-11.

Soi: <http://s-o-i.org/1.1/TAS-10-54-2> **Doi:**  <https://dx.doi.org/10.15863/TAS.2017.10.54.2>

УДК 576.35:517.948

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПАТОГЕНЕЗА ПСОРИАЗА

Аннотация: В статье рассматривается метод моделирования регуляторики патогенеза псориаза. Разработанные уравнения для количественного исследования механизмов возникновения, развития и последствий псориаза позволяют проводить анализ возможных путей их ранней диагностики, прогнозирования и выбора стратегий лечения средствами математического и компьютерного моделирования.

Ключевые слова: моделирование, регуляторика, функционально-дифференциальные уравнения с запаздыванием, кожа, псориаз.

Introduction

Проблема псориаза обусловлена высокой социально-экономической значимостью этого заболевания, поскольку оно широко распространяется среди лиц трудоспособного, репродуктивного возраста, а это приводит к значительным расходам государства на лечение

пациентов [1-2]. На данный момент этиология и патогенез псориаза остаются неизвестными и поэтому весьма актуальными становятся исследования этих процессов путем математического моделирования. Применение современных медицинских информационных технологий обеспечивает эффективность ранней



Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 0.829	ПИИЦ (Russia) = 0.207	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 3.860	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 2.031	

диагностики и профилактики псориаза. При псориазе наблюдается пролиферативная активность эпителиоцитов. Деление клеток осуществляется сложным образом при участии спектра специфических белков-ферментов. Важное значение имеет обеспечение деления необходимыми энергетическими и материальными ресурсами, в выработке которых принимают участие специфические клетки кожи. Необходимость четкой организации структурно-функциональных процессов в организме приводит к существованию регуляторных механизмов размножения клеток в рамках клеточных сообществ кожи. При этом важное значение имеют временные взаимоотношения, существующие в петле обратной связи системы регуляции быстро пролиферирующих клеток кожи. Анализ особенностей функционирования пролиферативного пула показывает, что он является основным регулятором численности клеток кожи при гиперпролиферации кератиноцитов. Пул «вырабатывает» необходимое для нормального функционирования количество клеток. Отклонение от нормы количества «вырабатываемых» клеток приводит к возникновению условий, направленных на устранение отклонения. Например, если количество делений уменьшится, то это приводит к тому, что количество специфических клеток уменьшится, это отразится на выполнении общих

функций кожи (уменьшением конечного результата конкретной специфической функции), направленных на поддержание нормального функционирования эпидермиса в целом. Тогда регуляторные механизмы на уровне организма посредством уровня питания, биологически активных веществ активируют клеточное деление в пуле. Следовательно, регуляция скорости размножения происходит по системе обратной связи. Следует отметить, что данная обратная связь стимулирует клеточное деление при низком уровне численности клеток и тормозит в противоположном случае с нарушением дифференцировки кератиноцитов. Так происходит усиление апоптической активности кератиноцитов на фоне угнетения темпов пролиферации на различных стадиях псориаза [8].

Materials and Methods

Анализ существующих подходов математического моделирования регуляторных механизмов патогенеза псориаза показал, что наиболее эффективным методом является метод регуляторики живых систем с понятием *orasta* [3-9]. Уравнения регуляторики кожи, построенные с учетом кооперативности, временных взаимоотношений в *asta* [9,10] и возможности, в некоторых случаях, сигналообразования в *asta* без участия *or*, имеют вид

$$\frac{dX_i(t)}{dt} = A_i^N(X(t-h)) \exp\left(-\sum_{k=1}^N \delta_{ik} x_k(t-h_{ik})\right) - b_i X_i(t), \quad (1)$$

$$A_i^N(X(t-h)) = a_{i_0} + \sum_{j=1}^N \left(\sum_{k_1, \dots, k_j=1}^N a_{ik_1, \dots, k_j} \prod_{m=1}^j x_{k_m}(t-h_{ik_m}) \right),$$

с начальными условиями

$$X_i(t) = \varphi_i(t) \text{ при } t_0 - h \leq t \leq t_0 \quad (t_0 > h);$$

$$i, j, k_j = 1, 2, \dots, N,$$

где $X_i(t)$ – величина, характеризующая количество сигнала, вырабатываемого i -ым *or* клеткам эпидермиса кожи в момент времени t ; h_{ik} – интервал времени, необходимого для изменения активности i -го *or* клеток эпидермиса кожи под действием активности k -го *or* клеток эпидермиса кожи; a_{i_0} , b_i – параметры скорости образования i -го сигнала в *asta* эпидермиса кожи, в *or* клеток эпидермиса кожи, распада i -го сигнала, соответственно; δ_{ik} – параметр репрессии i -го *or* клеток эпидермиса кожи

продуктами деятельности k -го *or* клеток эпидермиса кожи.

Вектор $M_c(C_1, \dots, C_n)$, значения элементов которого вычисляются по формулам

$$C_i = \int_0^{\infty} \dots \int_0^{\infty} A_i^N(S) \exp\left(-\sum_{j=1}^N \delta_{ij} S_j\right) dS_1 \dots dS_N - b_i,$$

является «мерой эволюции эпидермиса кожи». M_c определяет возможные варианты его развития, так как его величина выделяет области возможных поведений эпидермиса кожи на параметрическом портрете. С другой стороны, M_c выражает взаимоотношение регуляторики

Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 0.829	ПИИЦ (Russia) = 0.207	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 3.860	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 2.031	

кожи с внешней средой, поскольку его значение определяется заданными конкретными значениями коэффициентов. В случае $M_c = 0$ эпидермис кожи находится в равновесии с внешней средой.

Рассмотрим некоторые вопросы разработки алгоритмов и процедур построения решений функционально-дифференциальных уравнений регуляторики эпидермиса кожи.

Пусть имеем систему функционально-дифференциальных уравнений регуляторики эпидермиса кожи в общем виде

$$\frac{\tau}{h} \frac{dX(t)}{dt} = f(t, X(t), X(t-1)) \quad (2)$$

с начальными условиями

$$X(t) = \varphi(t) \quad t \in [0, 1].$$

Зададим на $[t_0, t_0 + \theta]$ временную сетку $t_l = t_0 + l\Delta$, $l = 0, 1, \dots, N$ с равномерным шагом $\Delta = \theta/N$, где N – целое число. Для простоты будем считать, что $\tau/\Delta = m$ – целое число.

Построим пошаговую модель уравнения (2) с кусочно-постоянной интерполяцией дискретной предыстории модели

$$u_0 = \varphi_0 \\ u_{l+1} = u_l + \Delta f(t_l, u_l, u_{t_l}(t_l-1)), \quad l = 0, \dots, N-1.$$

Метод сходится, если

$$\max_{1 \leq l \leq N} \|u_l - X(t_l)\| \rightarrow 0 \quad \text{при } N \rightarrow \infty.$$

Как известно, при задании значений коэффициентов и непрерывных функций на начальном временном отрезке длины, равной максимальному значению запаздывания, непрерывное решение дифференциально-разностных уравнений может быть получено методом последовательного интегрирования. В дифференциально-разностных уравнениях вида (1) обычно для получения решений задаются значения начальных функций на отрезке длиной $h = \max(h_{ik})$. Для простоты примем $h_{ik} = h$. Пусть

$$x_i(t) = \varphi_i(t) \quad \text{при } t_0 - h \leq t \leq t_0 \quad (t_0 > h); \quad i = 1, 2, \dots, n,$$

где $\varphi_i(t)$ – непрерывные функции на $[t_0 - h, t_0]$; t_0 – начало модельных исследований (при аналитических исследованиях, в случае необходимости, можно принять $t_0 = 0$). Тогда существует единственное непрерывное решение уравнения (1) при $t > t_0$, удовлетворяющее (1).

Во многих случаях полезно строить соответствующие редуцированные уравнения (так называемые «модельные системы») на основе биологических, биофизических соображений и математических приемов. Это позволяет эффективно применять компьютерные способы анализа общих закономерностей поведения решений. Предварительно анализируя области однородного поведения в параметрическом пространстве, осуществляется их исследование в фазовом пространстве с помощью теории качественного анализа функционально-дифференциальных уравнений. Качественное и количественное исследования модельных систем уравнений (1) показывают наличие следующих режимов характерных решений: угасания (А), стационарной стадии псориаза (В), устойчивой периодичности – автоколебаний (С), нерегулярных колебаний – динамического хаоса (D) и резкого коллапса – деструктивных изменений (Е). В последнем случае (которое носит название эффекта «черная дыра») решения модельной системы уравнений (1), находящиеся в режиме динамического хаоса, резко уменьшаются и стремятся к нулю. Как показывают результаты анализа регуляторных механизмов возникновения псориаза, область угасания может быть идентифицирована явлением апоптоза (рисунок 1). Регулирование численности клеток путем апоптоза наиболее распространено в быстропролиферирующих клетках кожи.

В патогенезе псориаза важное значение имеет апоптоз клеток. Баланс численности различных клеток в клеточных сообществах органов и тканей многоклеточного организма поддерживается благодаря динамическому равновесию между процессами деления и гибели клеток. Если деление считалось эволюционно прогрессивным, пространственно-временное и структурно-функциональное четко организованным сложнейшим биологическим процессом, то гибель клеток рассматривалась, в основном, как результат естественного старения, накопления ошибок и случайного повреждения. Однако, как показывают исследования последних лет, клеточная смерть имеет различную природу (некроз, апоптоз, парптоз и др.) и различные уровни структурно-функциональной организации. Для некроза свойственна естественная деградация, сопровождающаяся тканевыми воспалительными процессами, для апоптоза – организованная (на уровне организменных и внутриклеточных систем) самоликвидация с яркими изменениями на ядерном и цитоплазматическом уровнях, а для парптоза – только на цитоплазматическом уровне и т.д. Следует отметить, что исследования в этой области являются революционными и, как



Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 0.829	ПИИЦ (Russia) = 0.207	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 3.860	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 2.031	

следствие, многие механизмы, процессы и даже термины воспринимаются не однозначно и не являются установившимися. Программированная гибель клеток – апоптоз – является физиологической гибелью клеток и, в отличие от пассивной смерти (некроза), осуществляется на основе сложнейших клеточных регуляторных механизмов и не сопровождается воспалительными процессами. Одним из основных регуляторных механизмов программированной гибели клеток является функционирование апоптотических и антиапоптотических систем. На основе их взаимосвязанной деятельности и результата исхода антагонистической «борьбы» решается вопрос о последовательном осуществлении процессов самоликвидации клеток, ставших мишенью системы программированной гибели клеток организма.

Возникновение и развитие динамического хаоса модельной системы уравнений регуляторики патогенеза псориаза было исследовано на основе оценки показателя Ляпунова (рисунок 2)

$$\lambda(C) = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} \ln \left| \frac{dF(x_i)}{dt} \right|.$$

График показателя Ляпунова не является монотонной функцией, местами резко меняет направление и пересекает горизонтальную ось. Следовательно, характер поведения системы регуляторики при аномалиях может резко меняться при изменениях состояния кожи и претерпевать качественное изменение: переходить от патологического состояния псориаза к норме и наоборот.

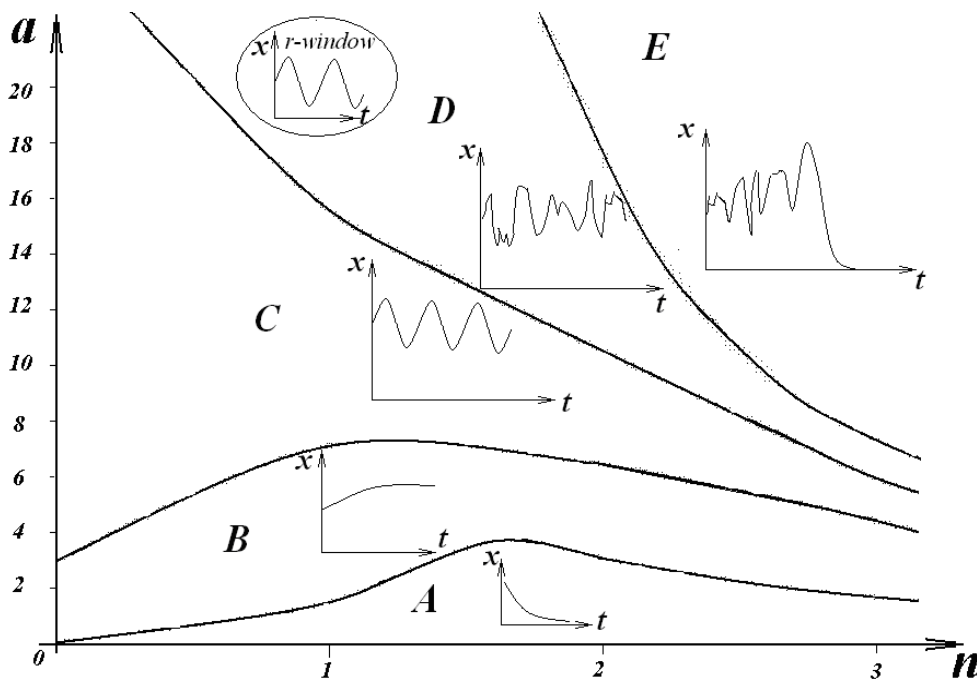


Рисунок 1 – Параметрический портрет модельной системы (1).

Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 0.829	ПИИЦ (Russia) = 0.207	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 3.860	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 2.031	

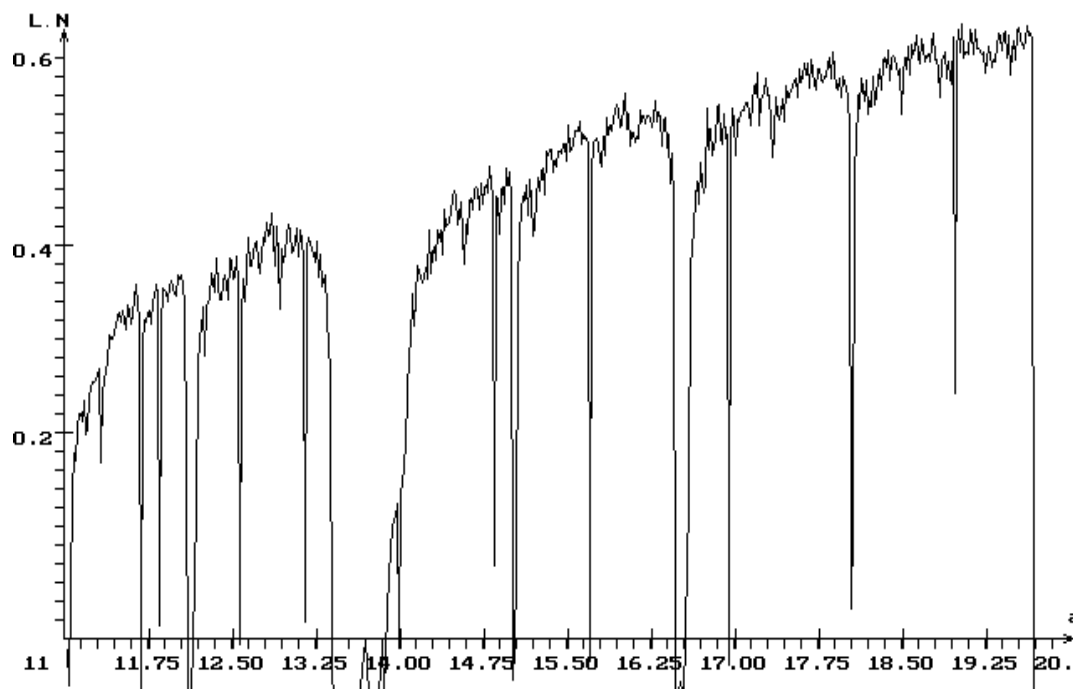


Рисунок 2 – Динамика показателя Ляпунова в области динамического хаоса.

Также выявлено существование областей с нормальной регуляторикой (γ -windows) в зоне хаоса. Здесь нахождение системы в γ -windows возможен для довольно узких диапазонов значений параметров системы «кераноциты-меланоциты». В отличие от нормы, непредсказуемое поведение, вне γ -windows, занимает обширные районы области динамического хаоса.

Из анализа общего характера кривой можно сделать вывод о наличии некоторого ее роста в среднем (особенно в конце интервала). Это означает, что в приграничных районах области динамического хаоса можно, в принципе, оценить степень тяжести патологии псориаза на основе величины показателя Ляпунова. Тогда можно говорить о тяжелых формах патологий псориаза. Наличие регионов нормального поведения – γ -windows (с отрицательным значением показателя Ляпунова) в области динамического хаоса позволяет осуществлять локальное управление состоянием биосистемы для улучшения характеристик ее функционирования. Область динамического хаоса является одной из основных областей аномалий динамических систем и идентифицируется многими специалистами математического моделирования живых систем как область болезней. Область динамического хаоса характеризуются аномальной временной организацией, связанной с нарушениями нормального функционирования цепей регуляции

рассматриваемого эпидермиса кожи. Для эффективного исследования регуляторики патогенеза псориаза важное значение имеет определение границ динамического хаоса. Область динамического хаоса граничит с областью регулярных колебаний (устойчивых колебаний в виде предельных циклов типа Пуанкаре) и с областью «черная дыра», в которой происходит резкое (обвальное) разрушение системы. В области регулярных колебаний характерные параметры динамической системы находятся в автоколебательном режиме и устойчивы к малым внешним воздействиям. Особенно актуально исследование структурных особенностей области регулярного поведения, степени хаотичности и области резких деструктивных изменений вследствие актуальности ранней диагностики различных стадий псориаза. Различная степень хаотичности области динамического хаоса соответствует различным степеням псориаза.

Эффект «черная дыра» возникает, в данной задаче, как завершение динамического хаоса и характеризуется резким срывом решений к тривиальному аттрактору. В зависимости от значений параметров, нахождение системы, попавшей в «черную дыру», в зоне динамического хаоса может продлиться различное время. Оценка этого времени является чрезвычайно важной для практической медицины и индивидуальна для каждого организма. Результаты предварительного качественного

Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 0.829	ПИИЦ (Russia) = 0.207	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 3.860	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 2.031	

анализа поведения модели в окрестности зоны «черная дыра» показывают возможность диагностирования приближения организма к этому эффекту и, в некоторых случаях, выйти из него.

Conclusion

Результаты, приведенные в данной статье показывают качественное и количественное изменения поведения модели регуляторики псориаза при изменении времени обратной связи, что говорит в пользу количественного описания динамики кожи при псориазе дифференциально-разностными уравнениями. Они обладают разнообразными режимами поведения решений, идентифицирующихся как стационарная стадия, как регрессирующая (регулярные колебаний) и прогрессирующая стадии (нерегулярные колебания и эффект «черная дыра») псориаза и апоптоз кераноцитов. Это позволяет моделировать нормальное и anomальное состояния кожи и решать задачи коррекции для улучшения их функционирования при псориазе. Разработанные математическая и компьютерная модели позволяют проводить вычислительные эксперименты на обычном для представителей медицины объекте, эффективно интерпретировать результаты компьютерного моделирования, функционирования эпидермиса

в норме и при псориазе, разрабатывать реальные научно-обоснованные рекомендации по улучшению состояния кожи при кожных заболеваниях. Разработанное программное обеспечение на основе базисных уравнений (в классе нелинейных функционально-дифференциальных уравнений) регуляторики эпидермиса кожи, с учетом пространственной разделенности биологических процессов, кооперативности, конкуренции за сигналы и наличие комбинированной обратной связи в системе регуляции клеток позволяют разработать практические рекомендации по ранней диагностике, лечению и профилактике кожных патологий. Это будет способствовать развитию компьютерной диагностики, прогнозированию и управлению регуляторными механизмами клеток эпидермиса кожи в норме и при аномалиях, планированию и проведению эффективных научных экспериментов, а также может обеспечить социальной эффект за счет повышения точности диагностики и оптимизировать тактики лечения на базе установления особенностей этиологии и патогенеза кожных болезней.

References:

1. (2012) The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: The assessment and management of psoriasis (Clinical Guideline 153).
2. Nash AS, McAteer H, Schofield J, Penzer R, Gilbert AK (2015) Psoriasis today: experiences of healthcare and impact on quality of life in a major UK cohort. *Prim Health Care Res Dev.* 2015;16(4):415–423.
3. Pérez-Alamino R, Maldonado-Cocco JA, Citera G, et al. (2011) Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 2011;38:1656–60.
4. Jobling R, Naldi L. (2006) Assessing the impact of psoriasis and the relevance of qualitative research. *J Invest Dermatol.* 2006; 126:1438–1440.
5. Voropaeva O.F., Shokin Y.I. (2012) Numerical simulation in medicine: Formulations of the problems and some results of calculations // *Computational technologies.* 2012. V. 17. № 4. P. 29-55 (In Russ.).
6. Zhang H., Hou W., Henrot L., Schnebert S., Dumas M., Heusele C., Yang J. (2015) Modelling epidermis homeostasis and psoriasis pathogenesis. // *J R Soc Interface.* 2015 Feb 6;12(103).
7. Laptev M.V., Nikulin N.K. (2010) A mathematical model of paracrine regulation of the proliferative activity of epidermis with the participation of T lymphocytes // *Biophysics.* April, 2010, Volume 55, Issue 2. p. 305-316.
8. Bissonnette R., Tremblay J.F., Juzenas P. (2002) Systemic photodynamic therapy with aminolevulinic acid induces apoptosis in lesional T lymphocytes of psoriatic plaques // *J Invest Dermatol.* – 2002. № 19. – P. 77-83.
9. Hidirov B.N. (2014) Selected works on mathematical modeling living systems regulatorika. Moscow-Ijevsk, 2014. 304 p. (in Russian).



Impact Factor:	ISRA (India) = 1.344	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
	ISI (Dubai, UAE) = 0.829	PIHII (Russia) = 0.207	PIF (India) = 1.940
	GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 3.860	IBI (India) = 4.260
	JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 2.031	

10. Hidirov B.N. (2003) Modelling of Regulation Mechanisms of Living System // Scientiae Mathematicae Japonicae, 2003. Vol. 58. No 1. p. 419-425.

