

УДК 616.441

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА II. ПАТОГЕНЕЗ И ДВУХАУТОАНТИГЕННАЯ МОДЕЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Д.П. Гладких, Е.А. Гордиенко

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Ул. Переяславская, 23, г.Харьков, 61015
e-mail: gordienko@gala.net*

Поступила в редакцию 25 апреля 2006 г.

На основе уравнений баланса иммунокомпетентных клеток, макрофагов, антигенов и антител сформулирована теоретическая модель аутоиммунного тиреоидита, описывающая течение этого заболевания.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный тиреоидит, теоретическая модель, уравнения баланса.

Математическое моделирование инфекционного заболевания является эффективным инструментом для анализа, систематизации и объяснения накопленных к настоящему времени данных о реакции иммунной системы на вторжение в организм чужеродных веществ, патогенных вирусов и бактерий. В работах [1,2,3] взаимодействие между антигеном и антителом описано в терминах модели «хищник – жертва». Марчуком Г.И. и Волькенштейном М.В. с соавт. построены [4,5] простые модели инфекционного заболевания в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. На основе созданных математических моделей осуществлена адекватная интерпретация результатов теоретической и экспериментальной иммунологии и обоснованы новые системные подходы к лечению инфекционных заболеваний [6].

Целью данной работы является построение математической модели аутоиммунного тиреоидита путем модификации базовой модели клеточного иммунного ответа [7].

В основу модели АИТ положены следующие предположения. Первопричиной АИТ является разрушение части фолликулов щитовидной железы каким-либо цитотоксическим агентом. В результате этого тиреоглобулин из разрушенных фолликулов в молекулярном виде попадает в межфолликулярную жидкость и начинает циркулировать по лимфатическим и кровеносным сосудам. Поскольку в норме тиреоглобулин находится в физиологической изоляции от иммунной системы, вышедшие из разрушенных фолликулов молекулы тиреоглобулина воспринимаются организмом как чужеродное вещество, то есть как аутоантиген, вызывая соответствующую защитную иммунную реакцию. Частично связываясь со внешней поверхностью эпителиального слоя неразрушенных фолликулов, он заставляет иммунную систему воспринимать тиреоциты с присоединенными к ним молекулами тиреоглобулина как корпускулярные антигены, которые также необходимо разрушить и удалить из организма. Разрушение же «меченных» тиреоглобулином тиреоцитов, в свою очередь, приводит к разрушению стенок неповрежденных первоначально фолликулов и, как следствие, к попаданию новых порций тиреоглобулина в систему циркуляции. Таким образом, указанный процесс в конце концов может привести к частичному или полному разрушению паренхимы щитовидной железы, то есть к снижению или полному прекращению ее гормонообразующей функции. В пользу такого патогенеза АИТ свидетельствует тот факт, что вызвать эту болезнь в эксперименте можно путем иммунизации животных тиреоглобулином, извлеченным из их собственной щитовидной железы или экстрактами из нее [8].

При создании теоретической модели АИТ будем исходить из базовой модели клеточного иммунного ответа, сформулированной в [7], обобщив ее на случай двух антигенов, каковыми в данном случае являются молекулярный тиреоглобулин и корпускулярный антиген (тиреоглобулин, связанный тиреоцитами стенок фолликулов).

Пусть θ – количество циркулирующих в крови и лимфе молекул тиреоглобулина. Изменение количества циркулирующих в крови и лимфе молекул тиреоглобулина в единицу времени определяется следующими эффектами. Во-первых, количество циркулирующих молекул тиреоглобулина убывает в связи с тем, что часть из них связывается со внешней поверхностью стенок фолликулов щитовидной железы. Связанная с этим эффектом скорость убывания количества циркулирующих молекул тиреоглобулина пропорциональна числу их столкновений с неразрушенными (эндогенным цитотоксическим фактором или иммуногенной реакцией) фолликулами, то есть произведению θN , где N – число неразрушенных (функционально активных) фолликулов. При этом предполагается, что число преимущественных мест связывания (тиреоглобулиновых рецепторов) на внешней поверхности стенки фолликула настолько велико, что присоединение нескольких молекул тиреоглобулина к ней не изменяет вероятности присоединения других молекул тиреоглобулина. Другой причиной уменьшения количества

Теоретическая модель аутоиммунного тиреоидита

свободно циркулирующих молекул тиреоглобулина является фагоцитоз, осуществляемый макрофагами самостоятельно или в кооперации с Т-хелперами или антителами. Следовательно, в первом приближении скорость изменения количества циркулирующих молекул тиреоглобулина пропорционально величине $-\phi_m M \theta - \chi_m M \theta T_x - \psi_m M \theta A$, где M – количество макрофагов, T_x – количество Т-лимфоцитов-хелперов, A – количество антител, комплементарных тиреоглобулину, $\phi_m, \chi_m, \psi_m = \text{const}$. С другой стороны, прибыль количества свободно циркулирующих молекул тиреоглобулина в единицу времени обусловлена двумя причинами. Первой причиной является выход новых порций молекулярного тиреоглобулина из вновь разрушившихся за счет аутоиммунного процесса меченых тиреоглобулином фолликулов. Этот эффект существенно зависит от того, сколько аутоантигенов присоединилось ко внешней поверхности стенки фолликула, так как вероятность разрушения фолликула, со внешней поверхностью которого связалось m аутоантигенов, повышается в m раз по сравнению с вероятностью разрушения фолликула, ко внешней стенке которого присоединилась только одна молекула тиреоглобулина. С учетом этих соображений прибыль свободно циркулирующих молекул тиреоглобулина в единицу времени за счет указанного эффекта пропорциональна величине $\bar{\theta} M \sum_m m N_m (\phi_k + \chi_k T_x + \psi_k A)$, где $\phi_k, \chi_k, \psi_k = \text{const}$, $\bar{\theta}$ – среднее количество молекул тиреоглобулина, содержащееся внутри одного неразрушенного фолликула, N_m – число фолликулов, ко внешней стенке которых присоединилось m молекул тиреоглобулина. Поскольку, как известно, корпускулярные антигены путем фагоцитоза разрушаются быстрее молекулярных антигенов, $\phi_k > \phi_m, \chi_k > \chi_m, \psi_k > \psi_m$. Вторым источником увеличения количества свободного тиреоглобулина в системе циркуляции является самопроизвольный распад связей молекул тиреоглобулина с тиреоцитами, выстилающими внешнюю стенку фолликула. Скорость такого распада определяется слагаемым $\Omega \sum_m m N_m$, где Ω – вероятность распада одной такой связи в единицу времени.

С учетом приведенных выше соображений уравнение баланса для свободно циркулирующих молекул тиреоглобулина можно представить в виде

$$\frac{d\theta}{dt} = \Omega \sum_{m=1}^J m N_m + \bar{\theta} M \sum_{k=1}^J m N_m (\phi_k + \chi_k T_x + \psi_k A) - \omega \sum_{m=0}^J \theta N_0 - \omega \theta \sum_{m=1}^J N_m - \phi_M M \theta - \chi_M M \theta T_x - \psi_M M \theta A \quad (1)$$

где J – число мест связывания молекул тиреоглобулина со внешней стенкой фолликула. Здесь и в дальнейшем нижними индексами m и k будем обозначать величины, относящиеся соответственно к молекулярному и корпускулярному антигенам.

Уравнение баланса для количества N_m неразрушенных, функционально активных фолликулов, ко внешней стенке которых присоединились m молекул тиреоглобулина, можно представить в виде

$$\frac{dN_m}{dt} = \Pi N_m \left[t - \tau_\phi + \omega \theta (m-1) N_{m-1} + \Omega (m+1) N_{m+1} - \Phi N_m (1 + DN) \right] - m N_m M (\phi_k + \chi_k T_x + \psi_k A) \quad (m=1, 2, \dots, J-1) \quad (2)$$

где $N = \sum_{m=0}^J N_m$, $\Pi, \Phi = \text{const}$, Π – вероятность образования за единицу времени зародыша нового

фолликула из материнского фолликула, τ_ϕ – время, необходимое для созревания фолликула из зародыша до зрелого фолликула. Хотя на стадии созревания фолликулы способны накапливать интерфолликулярный коллоид, будем считать, что тиреоглобулин продуцируют и накапливают только зрелые фолликулы.

Первое слагаемое в правой части уравнения баланса (2) учитывает увеличение количества фолликулов за счет отпочковывания новых фолликулов от имеющихся, их пролиферации и созревания. Постоянная Π есть вероятность образования зародыша нового фолликула из одного зрелого фолликула (в единицу времени). Четвертое слагаемое описывает убыль количества фолликулов за счет их спонтанного распада со временем. Величина Φ^{-1} является средним временем существования фолликула щитовидной железы (без учета конкуренции между фолликулами за необходимые для их жизнедеятельности ресурсы). Постоянная D связана со стационарным числом N_∞ фолликулов в нормально функционирующей щитовидной железе следующим образом:

$$D = \frac{\Pi - \Phi}{N_\infty}. \text{ Слагаемое } \omega \theta (m-1) N_{m-1} \text{ в (2) учитывает прибавление количества фолликулов с}$$

присоединенными к их внешним поверхностям m молекулами тиреоглобулина за счет присоединения молекулы тиреоглобулина к фолликулу, который ранее был связан с $m-1$ молекулами тиреоглобулина.

Слагаемое $\Omega(m+1)N_{m+1}$ описывает прибыль числа N_m рассматриваемых фолликулов за счет самопроизвольного распада одной из связей молекул тиреоглобулина со внешней стенкой фолликула, ранее связанного с $m+1$ молекулами аутоантигена. Наличие слагаемого $-mN_m M(\varphi_k + \chi_k T_x + \psi_k A)$ в уравнении (2) обусловлено разрушением фолликулов вследствие их фагоцитоза макрофагами.

Очевидно, уравнение баланса для числа N_0 фолликулов, ко внешней стенке которых не присоединилась ни одна молекула тиреоглобулина, есть

$$\frac{dN_0}{dt} = \Pi N_0 \Big|_{t-\tau_\phi} - \Phi N_0 (1 + DN) + \Omega N_1 \quad (3)$$

Уравнение баланса для числа фолликулов, ко внешней стенке которых присоединилось J молекул тиреоглобулина, имеет вид

$$\frac{dN_J}{dt} = \Pi N_J \Big|_{t-\tau_\phi} - \Phi N_J (1 + DN) + \omega \theta (J-1) N_{J-1} - J N_J M (\varphi_k + \chi_k T_x + \psi_k A) \quad (4)$$

Уравнение баланса для количества В-лимфоцитов в рассматриваемом случае имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{dB}{dt} = & \left(R + r_M \Theta + r_k \sum_{m=1}^J m N_m + h_M T_x \Theta + h_k \sum_{m=1}^J m N_m \right) B - \\ & - (g + bB)B - \gamma_M (1 - f_M) \Theta T_x M B - \gamma_k (1 - f_k) \sum_{m=1}^J m N_m T_x M B \end{aligned} \quad (5)$$

Слагаемые $r_M \Theta B$ и $r_k \sum_{m=1}^J m N_m B$ описывают усиление пролиферации клона В-лимфоцитов при взаимодействии с молекулярным и корпускулярным аутоантигенами. Слагаемые $h_M T_x \Theta B$ и $h_k T_x \sum_{m=1}^J m N_m B$ учитывают усиление пролиферации В-лимфоцитов за счет фактора роста, который выделяют Т-лимфоциты-хелперы после контакта с молекулярным и корпускулярным антигеном. Слагаемые $-\gamma_M (1 - f_M) \Theta T_x M B$ и $-\gamma_k (1 - f_k) \sum_{m=1}^J m N_m T_x M B$ в правой части уравнения (5) соответствуют убыли В-лимфоцитов за счет дифференцировки в плазматические клетки. Превращение В-лимфоцитов в плазматические клетки под воздействием циркулирующих молекулярных аутоантигенов, в основном, происходит во вторичных лимфоидных органах. Аналогичный процесс с участием корпускулярных аутоантигенов, очевидно, происходит непосредственно в ткани щитовидной железы. Именно поэтому пораженная аутоиммунным тиреоидитом щитовидная железа морфологически напоминает вторичный лимфоидный орган. Слагаемое RB , как обычно, описывает пролиферацию В-лимфоцитов, а слагаемое $(g+bB)B$ – естественную убыль этих клеток с учетом конкуренции за необходимые для их жизнедеятельности ресурсы

Обобщение модели клеточного иммунного ответа [7] на случай, когда аутоантиген присутствует в организме в виде молекулярного тиреоглобулина и тиреоглобулина, связанного со стенками фолликулов, приводит к следующим уравнениям баланса количества Т-лимфоцитов-хелперов (T_x), Т-лимфоцитов-супрессоров (T_c), плазматических клеток (P), антител (A) и макрофагов (M):

$$\frac{dT_x}{dt} = \left(H + \rho_M M \Theta + \rho_k M \sum_{m=1}^J m N_m - \xi_M T_c \Theta - \xi_k T_c \sum_{m=1}^J m N_m \right) T_x - \quad (6)$$

$$-(\alpha + \beta T_c) T_c - \mu_M f_M \Theta T_x M - \mu_k f_k \sum_{m=1}^J m N_m T_x M$$

$$\frac{dT_c}{dt} = \left(\Theta + q_M \Theta + q_k \sum_{m=1}^J m N_m \right) T_c - (\delta + \varepsilon T_c) T_c \quad (7)$$

$$\frac{dP}{dt} = \gamma_M (1 - f_M) M \Theta T_x B \Big|_{t-\tau_M} + \gamma_k (1 - f_k) M \sum_{m=1}^J m N_m T_x B \Big|_{t-\tau_k} - (\Delta + \sigma P) P \quad (8)$$

$$\frac{dA}{dt} = \eta P - \lambda A - v_M M \Theta A - v_k M \sum_{m=1}^J m N_m A \quad (9)$$

$$\frac{dM}{dt} = vM - (w + uM)M - (k_B + IT_x + mT_c + nP + sM + vA + \pi_M \Theta + \pi_k \sum_{m=1}^J m N_m) M \quad (10)$$

В уравнении баланса для плазматических клеток учтено, что зрелые плазматические клетки не делятся, но интенсивно вырабатывают специфические антитела [5]. τ_M и τ_k – характерное время

Теоретическая модель аутоиммунного тиреоидита

формирования плазматических клеток из В-лимфоцитов после взаимодействия последних с молекулярным и корпускулярным аутоантигенами соответственно.

Выделяющееся из щитовидной железы в единицу времени количество тиреоидных гормонов (Γ), очевидно, пропорционально количеству неразрушенных фолликулов, а убыль количества молекул тиреоидного гормона также пропорциональна их количеству. Следовательно, уравнение баланса количества молекул тиреоидного гормона описывается уравнением баланса

$$\frac{d\Gamma}{dt} = \Lambda N - \Gamma N \quad (11)$$

где Λ – количество молекул тиреоидного гормона, выделяющееся в среднем одним фолликулом в единицу времени, L^{-1} – среднее время метаболического распада молекулы гормона.

С учетом того обстоятельства, что разрушающаяся в результате иммунного процесса паренхима щитовидной железы замещается соединительной тканью, кинетика роста объема зоба V_3 при АИТ, очевидно, определяется уравнением

$$V_3 = Y \left(N_p + N + \int_0^t \left[\Phi \sum_{m=0}^J N_m (1 + DN) + \sum_{m=1}^J m N_m M (\varphi_K + \chi_K T_X + \psi_K A) \right] dt \right) \quad (12)$$

где Y – объем зрелого фолликула, N_p – количество разрушившихся в начальный момент времени фолликулов щитовидной железы.

Уравнения (1)-(12) представляют собой искомую систему дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, которая описывает течение АИТ. Для решения этой системы уравнений методом шагов [3] необходимо задать начальные функции A_m и A_K на интервалах времени $t_0 - \tau_m \leq t \leq t_0$, $t_0 - \tau_K \leq t \leq t_0$.

Поскольку до начального момента времени t_0 , при котором аутоантигены становятся доступными иммунной системе, количество антител, комплементарных этому аутоантигену, равно нулю, $A_m = 0$ и $A_K = 0$ на указанных интервалах времени. Ясно также, что до момента вступления аутоантигенов в контакт с иммунокомпетентными клетками, то есть на интервале времени $t_0 - \tau_\phi \leq t \leq t_0$, начальными функциями N_m в методе шагов являются $N_{0\phi} = N_\infty$, $N_{m\phi} = 0$ ($m = 1, 2, \dots, J$). Начальные значения при $t_0 = 0$ для остальных участников в процессе иммунного ответа клеток есть $V(0) = V_\infty$, $T_X(0) = T_{X\infty}$, $T_C(0) = T_{C\infty}$, $M(0) = M_\infty$, $\Theta(0) = 0$. Начальное количество аутоантигенов, очевидно, равно $\Theta(0) = \bar{\Theta} N_p$.

Итак, представленные в данной работе результаты являются достаточными для численного решения системы уравнений, описывающих течение аутоиммунного тиреоидита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bell G. Mathematical model of clonal selection. III. Cellular basis of immunological paralysis. // J. Theor. Biol. - 1974, №73. - P. 379-398.
2. Свиридова О.А. Математическая модель иммунологической реакции. // Вестн. Моск. Ун-та. - 1975, № 4. - С. 485-486.
3. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическое моделирование в биофизике. - М.: Наука. - 1975. - 343 с.
4. Марчук Г.И. Простейшая математическая модель вирусного заболевания. - Новосибирск. - 1975. - 22 с.
5. Дабров Б.Ф., Лившиц М.А., Волькенштейн М.В. Математическая модель иммунной реакции. // Биофизика. - 1976, т. 21. - С. 905-909.
6. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. - М.: Наука. - 1980. - 264 с.
7. Гладких Д.П., Гордиенко Е.А. Теоретическая модель аутоиммунного тиреоидита. I. Базовая модель клеточного иммунитета. // Вісн. ХНУ № 716. - Біофізичний вісник, вип. 2 (16). - 2005. - С. 40-46.
8. Руководство по эндокринологии (под ред. Алешина Б.В., Генеса С.Г., Вогралика В.Г.). - М.: Медицина. - 1973. - 512 с.
9. Эльсгольд Л.Э. Норкин С.Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. М.: Наука. - 1971. - 296 с.