

УДК 616.441-002-097

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА I. БАЗОВАЯ МОДЕЛЬ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

Д.П. Гладких, Е.А. Гордиенко

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

Поступила в редакцию 25 февраля 2005 г.

На основе современных представлений о клеточном иммунитете сформулирована базовая теоретическая модель этого явления в виде системы уравнений баланса иммунокомпетентных клеток, макрофагов, антигенов и антител. Система уравнений описывает динамику клеточного иммунного ответа на попадание в организм антигена и может быть использована для анализа аутоиммунного тиреоидита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клеточный иммунитет, базовая модель, уравнения баланса.

Аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) болеет 1- 4% населения земного шара [1,2,3]. Поэтому исследователи разных медицинских дисциплин прилагают немало усилий к изучению его причин и механизмов, а также способов лечения этого заболевания. В Украине после аварии на Чернобыльской АЭС частота АИТ особенно велика [4,5,6,], так что изучение этиологии и патогенеза АИТ является особо приоритетным для отечественной науки [7,8,9].

Наследственная, генетически определенная предрасположенность к этому заболеванию, как правило, реализуется лишь в результате дополнительного наложения таких неблагоприятных внешних воздействий, как бактериальная или вирусная инфекция, радиоактивное облучение, отравление промышленными ядами, пестицидами, фунгицидами и другими вредными токсическими веществами, чрезмерное поступление в организм йода или психологический стресс [10].

Имеющиеся в литературе данные о причинах, механизмах, диагностике и лечении АИТ противоречивы [11]. Предполагаемый патогенетический механизм заболевания окончательно не установлен - разные авторы придерживаются неодинаковых точек зрения, выдвигая в пользу своих представлений частные доводы и выборочно принимая во внимание лишь отдельные экспериментальные данные.

Для более ясного понимания механизмов инфекционных заболеваний и поиска более эффективных, чем существующие, методов их лечения в настоящее время успешно используется теоретическое моделирование иммуногенных процессов на основе уравнений баланса задействованных в них клеток и продуктов их жизнедеятельности [12,13]. Такой подход позволяет осуществить эффективный системный анализ сложных взаимодействий между участвующими в иммуногенных процессах молекулярными и клеточными компонентами и давать адекватную трактовку экспериментальных данных. Кроме того, на основании анализа литературных данных можно утверждать, что в перспективе такой подход позволит теоретически предсказывать оптимальный путь лечения заболеваний, вызванных отравлением организма антигенами.

Целью данной работы является построение базовой теоретической модели клеточного иммунитета на основе уравнений баланса количества иммунокомпетентных клеток, антигенов и антител.

Как известно [15], в процессе клеточного иммунитета центральную роль играют иммунокомпетентные клетки, которые образуются в результате пролиферации и дифференцировки стволовых клеток в тимусе и кроветворной ткани костного мозга. Попадающие в циркуляцию из тимуса и гемопоэтической ткани лимфоциты (соответственно Т- и В-лимфоциты) обладают полной иммунокомпетентностью. Попавшие в лимфу или кровь антигены отфильтровываются и частично захватываются тканями вторичных лимфоидных органов (лимфатические узлы, селезенка). Там же под влиянием попавших в лимфатические и кровеносные сосуды антигенов скапливаются Т- и В-лимфоциты. Антигены, взаимодействуя с иммунокомпетентными клетками, усиливают пролиферацию только той небольшой части Т- и В-лимфоцитов и макрофагов, на мембранах которых в процессе предшествующей дифференцировки возникли комплементарные этим антигенам рецепторы (мембранные иммуноглобулины у В-лимфоцитов и так называемые F_c - рецепторы у Т-лимфоцитов и макрофагов).

Теоретическая модель аутоиммунного тиреоидита. I. Базовая модель...

Современная теория клеточного иммунитета опирается на представления об основных эффектах взаимодействия, лежащих в основе этого явления (рис.1), которые сформулированы в следующих пунктах.

1. После связывания с плазматической мембраной макрофага антигены путем эндоцитоза захватываются внутрь макрофага и разрушаются гидролитическими ферментами его лизосом, после чего

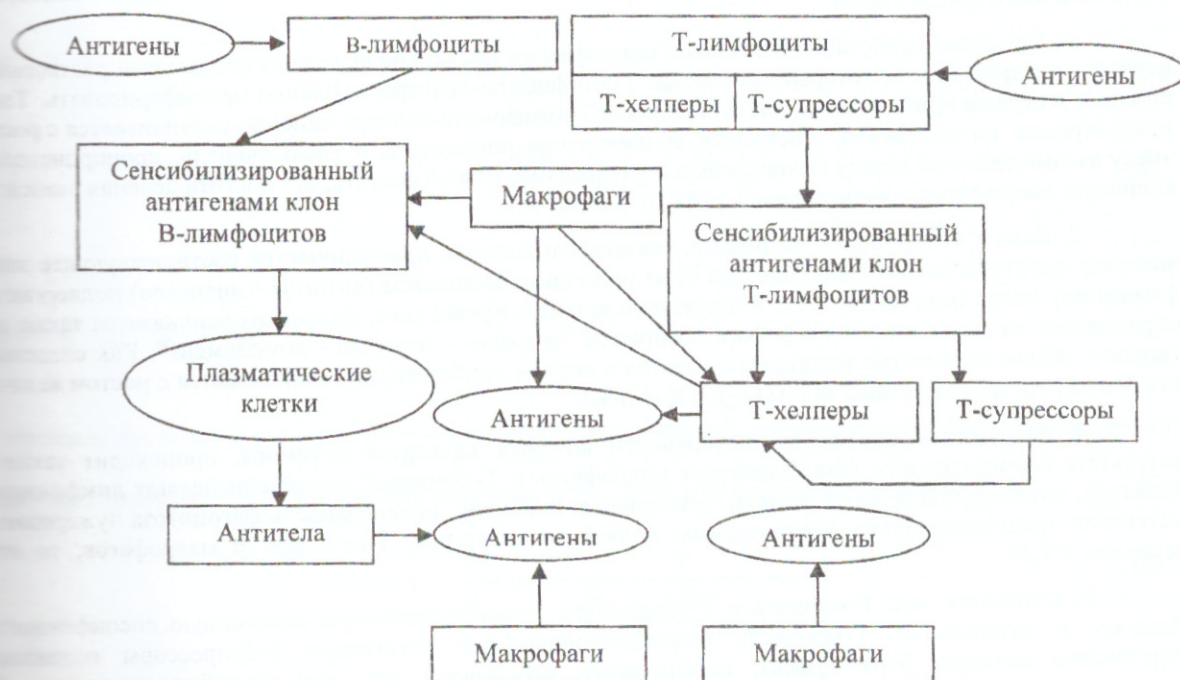


Рис.1 Схема кооперативных взаимодействий между субъектами клеточного иммунитета

продукты распада, в основном, выделяются в межклеточную среду. Поэтому скорость уменьшения числа антигенов за счет этого эффекта пропорциональна числу столкновений макрофагов с антигенами, которое, в свою очередь, пропорционально произведению количества макрофагов M на количество антигена V в организме, то есть величине MV .

2. Т-лимфоциты-хелперы после контакта с антигеном выделяют лимфокины, служащие сигналом для усиления макрофагами фагоцитоза связанных с их мембранами антигенов. За счет этого эффекта скорость уменьшения количества антигенов и Т-хелперов, очевидно, пропорциональна произведению количеств антигенов, Т-хелперов (T_x) и макрофагов, то есть величине fVT_xM , где f - доля антигена, разрушенного макрофагом после фагоцитоза. Небольшая часть антигенов $(1 - f)$ после фагоцитоза остается неповрежденной и по-прежнему связанной с мембраной макрофага.

3. В свою очередь, макрофаги, на поверхности которых частично сохранились детерминанты не полностью разрушившихся антигенов, взаимодействуя с В-лимфоцитами, стимулируют их превращение в плазматические клетки. Это превращение осуществляется за сравнительно большой промежуток времени (τ) после достаточно большого количества митозов. В соответствии с этим скорость убыли В-лимфоцитов пропорциональна величине $fMVT_xB$, а скорость прироста плазматических клеток пропорциональна значению величины $(1-f)MVT_xB$ в предшествующий момент времени $t-\tau$, где τ - характерное время каскадного формирования плазматических клеток.

4. Основной функцией плазматических клеток является синтез комплементарных соответствующему антигену антител. Очевидно, скорость производства антител пропорциональна количеству плазматических клеток P .

5. Т-лимфоциты-хелперы после контакта с антигеном выделяют фактор роста, который увеличивает скорость пролиферации В-лимфоцитов. Поскольку концентрация этого растворимого фактора пропорциональна числу взаимодействий между Т-хелперами и антигенами, можно считать, что частота деления В-лимфоцита в первом приближении увеличивается с ростом количества Т-хелперов и антигенов как hT_xV , $h = \text{const}$.

6. При взаимодействии антигенов с макрофагами последние выделяют сигнальный растворимый фактор - интерлейкин 1, который заставляет Т-лимфоциты-хелперы усиленно пролиферировать. Таким образом, в первом приближении, частота деления Т-лимфоцита-хелпера линейно увеличивается с ростом концентрации интерлейкина. Поскольку концентрация последнего, в свою очередь, пропорциональна числу взаимодействий между макрофагами и антигенами, можно считать, что частота деления зависит от количества макрофагов и антигенов как ρMV , $\rho = \text{const}$.

7. Если к поверхности макрофага, связавшего антиген, присоединяется соответствующее этому антигену антитело, то возникающие при этом иммунные комплексы (антиген + антитело) подвергаются фагоцитозу более интенсивно, чем в отсутствие антител. Кроме того, фагоцитоз усиливается также при образовании на поверхности макрофага комплекса "антиген - антитело - комплемент". Как следствие, скорость убыли количества антигенов и антител в первом приближении увеличивается с ростом величин MVA и $MVAK$ или величины $MVA(1+\zeta K)$, $K = \text{const}$.

8. Разрушение клеток, на поверхности которых находятся антигены, происходит также в результате кооперативного взаимодействия макрофагов и Т-хелперов, которые выделяют лимфокины - вещества, активирующие макрофаги. В этом случае, очевидно, интенсивность фагоцитоза чужеродного материала пропорциональна произведению количеств антигенов, Т-хелперов и макрофагов, то есть величине VT_xM .

9. Считается, что Т-хелперы и Т-супрессоры имеют одинаковую антигенную специфичность. Одна-ко, в отличие от Т-хелперов, сенсibilизированные антигенами Т-супрессоры подавляют образование антител. Этот эффект, по-видимому, обусловлен тем, что сенсibilизированные Т-супрессоры препятствуют активации Т-хелперов. Поэтому частота деления последних уменьшается с увеличением количества T_c лимфоцитов-супрессоров и антигенов пропорционально величине T_cV .

Будем считать, что до попадания антигенов в организм количества клеток в клонах, которые будут участвовать в клеточном иммунном ответе после попадания комплементарных им антигенов в организм, определяются балансом между их пролиферацией и гибелью. Простейшее уравнение баланса для количества клеток N определенного типа имеет вид

$$\frac{dN}{dt} = (R - G)N \quad (1)$$

где R - среднее число делений отдельной клетки в единицу времени (скорость пролиферации). Очевидно, величина R^{-1} является средним временем, за которое происходит деление одной материнской на две дочерние клетки. Функция рождаемости R для процессов пролиферации практически не зависит от количества клеток N , то есть является постоянной величиной. Функция G^{-1} - это среднее время жизни отдельной клетки данного типа. Так называемая функция гибели G , как правило, монотонно растет с увеличением количества клеток N . Это объясняется ростом конкуренции сосуществующих клеток за ограниченные ресурсы, которые поступают в популяцию клеток извне. Наиболее простой формой монотонной зависимости G от N является линейная зависимость

$$G(N) = g + bN$$

где g и b - постоянные положительные величины. Реально доступ определенной популяции клеток к ресурсам в организме контролируется центральной нервной и гуморальной системами, и поэтому величина коэффициента b в общем случае может меняться. Несмотря на это, будем считать, что b есть

положительная константа. При этом возможность контроля со стороны центральных органов управления процессом жизнеобеспечения данного типа клеток в организме можно учесть параметрически, придавая разные значения этой константе.

С учетом указанных предположений уравнение баланса (1) можно представить в виде [14]

$$\frac{dN}{dt} = RN - (g + bN)N \quad (2)$$

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{N_\infty} \right) \quad (3)$$

$$r = R - g, \quad N_\infty = \frac{r}{b}$$

С течением времени при $t \gg \frac{1}{r} = \frac{1}{R - g}$ число клеток, баланс которых описывается уравнением (3),

монотонно стремится к стационарному значению $N = N_\infty$. Решение уравнения (3) есть

$$\frac{N}{N_\infty} = \frac{1}{1 + \frac{N_\infty - N(0)}{N(0)} \exp(-rt)} \quad (4)$$

где $N(0)$ - количество клеток в начальный момент времени $t=0$.

В дальнейшем примем (2) в качестве базового уравнения для описания баланса числа sensibilizированных антигеном В- и Т-лимфоцитов, то есть будем считать, что в норме количество В- и Т-лимфоцитов определяются уравнениями баланса

$$\frac{dB}{dt} = RB - (g + bB)B \quad (5)$$

$$\frac{dT_x}{dt} = HT_x - (\alpha + \beta T_x)T_x \quad (6)$$

$$\frac{dT_c}{dt} = QT_c - (\delta + \epsilon T_c)T_c \quad (7)$$

где В, T_x и T_c - количество В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-супрессоров в sensibilizированных антигенами клонах соответственно.

Предположим теперь, что в организм проникают антигены, количество которых обозначим как V . В этом случае уравнение баланса для количества В-лимфоцитов принимает вид

$$\frac{dB}{dt} = (R + rV + hT_x V)B - (g + bB)B - \gamma(1-f)VT_x MB \quad (8)$$

где M – количество макрофагов.

Слагаемое rVB в правой части уравнения (8) описывает усиление пролиферации при взаимодействии с антигеном комплементарного ему клона В-лимфоцитов. Слагаемое $-\gamma(1-f)VT_x MB$ в правой части уравнения (8) соответствует убыли В-лимфоцитов за счет их пролиферации и дифференцировки в плазматические клетки, которые происходят в результате кооперативного взаимодействия между антигенами, Т-лимфоцитами-хелперами, макрофагами и В-лимфоцитами (пункт 3). Слагаемое $hT_x VB$ описывает усиление пролиферации В-лимфоцитов за счет эффекта, описанного в пункте 5.

Обратим внимание на то, что формальный учет кооперативного взаимодействия между клетками (в виде слагаемого, пропорционального произведению их концентраций) не зависит от того, происходит ли это взаимодействие путем непосредственного контакта между ними или за счет выделения одним типом клеток какого-либо растворимого вещества, которое является сигналом для изменения функционального состояния другого типа взаимодействующих клеток. Например, сенсibilизированные антигеном Т-лимфоциты-хелперы выделяют Т-лимфокины, которые привлекают макрофаги к месту иммунной реакции и понуждают их активнее совершать фагоцитоз антигенов. Неизменность формального описания при контактном или опосредованном растворимыми факторами взаимодействии между клетками объясняется следующим образом. С одной стороны, количество столкновений клеток друг с другом пропорционально произведению концентраций сталкивающихся частиц. С другой стороны, во-первых, количество выделяемого клетками сигнального фактора пропорционально количеству выделяемых сигнальный фактор клеток и, во-вторых, эффект взаимодействия сигнального фактора с клетками пропорционален количеству клеток, воспринимающих сигнал.

С учетом перечисленных выше закономерностей явления клеточного иммунного ответа на попадание в организм антигенов уравнения баланса для количества Т-хелперов, Т-супрессоров, плазматических клеток (P), антител (A), антигенов (V) и макрофагов (M) можно представить в виде

$$\frac{dT_x}{dt} = (H + \rho MV - \xi T_c V)T_x - (\alpha + \beta T_x)T_x - \mu f VT_x M \quad (9)$$

$$\frac{dT_c}{dt} = (Q + qV)T_c - (\delta + \varepsilon T_c)T_c \quad (10)$$

$$\frac{dP}{dt} = \gamma(1-f)MVT_x B|_{t-\tau} - (\Delta + \sigma P)P \quad (11)$$

$$\frac{dA}{dt} = \eta P - \lambda A - vMVA(1 + \zeta K) \quad (12)$$

$$\frac{dV}{dt} = F(t) - \varphi MV - \chi MVT_x - \psi MVA(1 + \zeta K) \quad (13)$$

$$\frac{dM}{dt} = vM - (w + uM)M - (kB + lT_x + mT_c + nP + sM + \upsilon A + \pi V)M \quad (14)$$

Здесь константы H , Q , v представляют собой частоту деления Т-хелпера, Т-супрессора и макрофага соответственно. Постоянные α^{-1} , δ^{-1} , Δ^{-1} , w^{-1} имеют смысл среднего времени естественной гибели Т-хелперов, Т-супрессоров, плазматических клеток и макрофагов соответственно (в отсутствие конкурентного потребления ресурсов другими клетками). В соответствии с (3) постоянные β и ε связаны

с исходными (до поступления в организм антигена) стационарными значениями $T_{x\infty}$, $T_{c\infty}$, количества Т-хелперов и Т-супрессоров в организме следующим образом:

$$\beta = \frac{H - \alpha}{T_{x\infty}}, \quad \varepsilon = \frac{Q - \delta}{T_{c\infty}}$$

Слагаемое ρMVT_x в (9) учитывает эффект, описанный в п. 5, слагаемое $\xi T_c VT_x$ в (9) – эффект, описанный в п. 9. Убыль Т-хелперов, которая учитывается слагаемым $-\mu f VT_x M$ в уравнении (9), объясняется эффектом, описанным в п. 2. Слагаемое qVT_c в (10) описывает эффект стимуляции пролиферации Т-супрессоров антигенами. Источник плазматических клеток, представленный слагаемым $\gamma(1-f)MVT_x B|_{t-\tau}$ в (11), соответствует эффекту, указанному в п.3. Наличие слагаемого ηP в (12) как источника антител объясняется в п. 4. Слагаемое $-\lambda A$ в (12) учитывает естественный распад антител в организме. Наличие слагаемых $-vMVA(1+\zeta K)$ в (12) и $\Psi MVA(1+\zeta K)$ в (13) объясняется эффектом, описанным в п. 7. $F(t)$ в (13) это – скорость поступления антигенов в организм. В частности, если антиген представляет собой вирус, то $F(t)=\Phi V$, где Φ – коэффициент размножения вирусов. Наличие слагаемых, пропорциональных MV и MVT_x в правой части уравнения (13) описывает убыль антигенов за счет эффектов, описанных в пунктах 1 и 2. Слагаемое $-(kV+IT_x+mT_c+nP+sM++uA+\pi V)M$ в (14) учитывает расход макрофагов на утилизацию продуктов иммуногенной реакции. Здесь учтено, что количество продуктов реакции пропорционально количествам подвергающихся распаду участников иммунного ответа и что для утилизации необходим контакт продуктов распада с макрофагами.

Система уравнений (8) – (14) описывает динамику клеточного иммунного ответа на попадание в организм антигена и будет использована в следующей статье для анализа конкретной болезни – аутоиммунного тиреоидита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малыжев В.А. Аутоиммунные эндокринопатии // «Здоровье Украины», Медицинская газета. – 2002. - №2.
2. Кандор В.И. Современные проблемы тиреологии // Проблемы эндокринологии. – 1999. - №1. – С. 3-7.
3. Демидова И., Чазова Т., Романцова Т. и др. Аутоиммунный тиреоидит // Врач. – 1998. - №8. – С. 6-9.
4. Лютых В.П., Долгих А.П. Нестохастические эффекты длительного хронического облучения человека ионизирующим облучением в малых дозах // Медицинская радиология и радиац. – 1997. – Т.42, №3. – С. 51-58.
5. Романенко А.Е., Гридько А.Н. Результаты изучения заболеваний щитовидной железы у лиц, принимавших участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, через 5-7 лет после облучения // Эндокринология. – 1997. Т.2, №2. – С. 17-23.
6. Эпштейн Е.В., Матяшут С.И. Атлас-руководство по ультразвуковому исследованию щитовидной железы. –Запорожье: Знание. – 1997. – 128 с.
7. Дерев'янок Л.П., Порохник Л.А. Вплив малих доз іонізуючого опромінення та іонкорпорованих радіонуклідів на окремі ланки ендокриної системи // Тези доповідей Українського конгресу радіологів. – Київ, 15-18 травня 1995 року. – Київ. – 1995. – С. 167.
8. Пилипенко Н.И., Афанасьева Н.И. Динамика тиреоидной патологии на востоке Украины за 1984-1994 годы // Тези доповідей Українського конгресу радіологів, Київ, 15-18 травня 1995 року. – Київ. – 1995. – С. 179-180.
9. Сибаченко Т.П., Авраменко А.И. Формирование тиреоидной патологии у детей Киевской области и г. Киева после Чернобыльской катастрофы // Тези доповідей Українського конгресу радіологів, Київ, 15-18 травня 1995 року. – Київ. – 1995. – С. 183.
10. Лукьянчиков В.С., Калинин А.П., Лукьянчиков В.В. Современные представления об этиологии и патогенезе аутоиммунных эндокринопатий // Терапевтический архив. – 1995. - №5. – С. 3-5.
11. Каминский А.В. Хронический аутоиммунный тиреоидит (этиология, патогенез, радиационные аспекты) // Український медичний часопис. - 1999. – Т. 1. - С.16-22.
12. Mathematical modeling in immunology and medicine / ed. G.I.Marchuk, L.N.Belikh - Amsterdam: North Holland Publish. - 1983. - 396p.

13. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. – М.: Наука. – 1980. – 264 с.
14. Свирежев Ю.М. Нелинейные волны, диссипативные структуры и катастрофы в экологии. - М.: Наука. - 1987. – 366 с.
15. Фримель Х., Брок Й. Основы иммунологии. – М.: Мир. – 1986. – 254 с.