



МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ МЕЛАНИНОВОГО ЭКРАНА, ОБРАЗУЮЩЕГОСЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

М. М. Стольниц, А. Ю. Пешкова

В работе представлена математическая модель УФ-индуцированного меланогенеза, который рассматривается как нелинейная динамическая система с отрицательной обратной связью. Получена система дифференциальных уравнений (обыкновенных и в частных производных) для числа меланоцитов, числа меланосом в меланоцитах и кератиноцитах и содержания меланина в базальном и верхних слоях эпидермиса. Обсуждаются проблемы численного решения уравнений системы и возможные применения модели для расчета оптимальных режимов УФ-терапии.

Введение

Ультрафиолетовое излучение (УФИ) оказывает сильное влияние на кожу и весь организм человека, что проявляется в ряде эффектов, как вредных, так и необходимых для нормальной жизнедеятельности организма: воспалении, эритеме¹, старении и пигментации кожи, синтезе витамина D, повреждении структур (ДНК, белков и фосфолипидов мембран) клеток эпидермиса, модуляции иммунной системы и канцерогенезе [1, 2]. Необходимость минимизировать отрицательные и усилить полезные эффекты УФИ обуславливает их интенсивное изучение.

Помимо естественных условий, проблемы оптимизации возникают при использовании УФИ в лечении ряда заболеваний, в том числе кожных, таких как псориаз, витилиго и др. [3]. Так, применение фотохимиотерапии, разработанной в середине 70-х годов, показало ее высокую эффективность, но натолкнулось на трудности, связанные с канцерогенным риском [4].

Организм располагает различными механизмами защиты, ослабляющими действие УФИ [5, 6]. Один из них – загар, который является результатом сложной реакции, заканчивающейся утолщением эпидермиса, накоплением в нем пигмента меланина и урокановой кислоты. Меланин синтезируется в самом нижнем, базальном слое эпидермиса и затем перемещается к верхним слоям, образуя (поскольку поглощение и рассеяние верхних слоев определяется содержанием

¹ Эритема – покраснение кожи, вызванное притоком крови вследствие расширения мелких кровеносных сосудов.

меланина) меланиновый экран, который уменьшает количество фотонов, попадающих в базальный слой эпидермиса, и защищает его и дерму от повреждения (рис. 1). Усиление синтеза меланина под действием УФИ приводит к уменьшению пропускания экрана. Таким образом, УФ-индуцированный меланогенез представляет собой нелинейную динамическую систему с отрицательной обратной связью.

В течение курса УФ-терапии стимуляция меланогенеза приводит к необходимости увеличения дозы с каждым последующим сеансом. С другой стороны, чрезмерное увеличение дозы вызывает эритему, а затем – воспаление, усиливает канцерогенный риск. Таким образом, возникает задача выбора оптимальных режимов УФ-терапии. В связи с этим представляет интерес математическое моделирование процессов, происходящих в эпидермисе под действием УФИ.

В литературе широко представлены модели распространения УФИ в коже и, в частности, в эпидермисе [7]. Однако, насколько известно, изменение параметров меланинового экрана и его влияние на прохождение следующих порций излучения не рассматривалось. Концепция меланинового экрана как динамической системы с отрицательной обратной связью была изложена в [8], но не получила дальнейшего развития.

В данной работе представлена математическая модель образования



Рис. 1. Схема обратных связей УФ-индуцированного меланогенеза: $U\Phi_0$, $U\Phi_1$ и $U\Phi_3$ – интенсивности падающего, прошедшего через верхние слои и дошедшего до клеточных ядер УФИ; ВС – верхние слои; БС – базальный слой

меланинового экрана под действием УФИ, учитывающая процессы на молекулярном, внутриклеточном, клеточном и тканевом уровнях.

Математическая модель и ее биофизическое обоснование

Общая схема процессов взаимного влияния УФИ и меланинового экрана приведена на рис. 1.

Синтез меланина происходит в специализированных органеллах – меланосомах, вырабатываемых особыми клетками эпидермиса – меланоцитами. Затем меланосомы захватываются кератиноцитами (клетками, составляющими основу эпидермиса) нижних слоев², где продолжают созревать или могут подвергнуться разрушению под действием лизосомальных ферментов. И в меланоцитах, и в кератиноцитах меланосомы формируют так называемые «козырьки» над ядрами клеток [9], создавая дополнительную защиту от повреждений ДНК излучением. При делении кератиноцитов часть меланосом переходит вместе с вытесненной клеткой в следующий слой. В верхних слоях³ скорость разрушения меланосом резко возрастает, так как здесь происходит освобождение лизосомальных ферментов, разрушающих все органеллы клеток. При этом весь меланин, принесенный меланосомами, накапливается в виде гранул или «меланиновой пыли», не разрушаясь, а лишь покидая эпидермис вместе с отшелушивающимися клетками. Содержание меланина оказывает определяющее влияние на поглощение и рассеяние верхних слоев эпидермиса. Каждая из составляющих меланогенеза находится под контролем различных факторов организма. Их совокупность определяет и отклик на действие УФИ. В частности, большую роль в регуляции меланогенеза играют так называемые кератиноцитные факторы – физиологически активные вещества (нервный фактор роста, базовый фактор роста фибробластов, интерлейкины и другие), выделяемые кератиноцитами⁴ в межклеточное пространство, которые, соединяясь со специфическими рецепторами на внешней поверхности плазматической мембраны меланоцитов и вызывая тем самым каскады внутриклеточных биохимических реакций, способствуют выживанию меланоцитов в стрессовых условиях, усилению пролиферации меланоцитов и синтеза меланосом [10]. Под действием УФИ количество этих веществ и, следовательно, вызываемый ими эффект возрастают. В данной модели не рассматривается усиление пролиферации кератиноцитов под действием УФИ – число (плотность) кератиноцитов считается постоянным.

Поскольку механизмы меланогенеза в настоящее время до конца не выяснены, описанная ниже модель содержит (наряду с твердо установленными фактами) ряд гипотез о пигментной системе эпидермиса.

Первичные мишени УФИ в клетках нижних слоев эпидермиса. Пройдя через верхние слои, ослабленное УФИ попадает в плазматические мембраны клеток базального слоя, вызывая различные фотохимические реакции. Для меланогенеза важное значение имеет выработка диацилглицерола (ДАГ) и последующая активация им протеинкиназы С (ПКС) [10]. Проходя через мембраны и поглощаясь в меланосомах, УФИ попадает в ядра кератиноцитов и

² Меланосомы могут захватываться и другими клетками [6], но этот процесс может быть существенным только при избыточном содержании меланосом в межклеточном пространстве.

³ В модели базальный и шиповидный слои эпидермиса с делящимися клетками [5] объединены в блок «нижние слои», а роговой и зернистый – в блок «верхние слои».

⁴ Практически все «кератиноцитные факторы» вырабатываются и многими другими клетками организма.

меланоцитов, вызывая повреждения ДНК. Репарация повреждений приводит к образованию фрагментов ДНК, свободно диффундирующих в цитоплазму и выходящих в межклеточное пространство. В последние годы были получены экспериментальные доказательства значительного влияния фрагментов ДНК на синтез меланина [10]. Механизмы этого влияния остаются недостаточно изученными, возможно, здесь задействован «страж генома» – белок p53 [11].

Опуская промежуточные стадии между поглощением фотонов и выделением ДАГ из фосфолипидов мембран, запишем уравнение для концентрации ДАГ

$$\dot{DAG} = \rho_{DAG} + \sigma_{DAG} \cdot UV_1 - \mu_{DAG} \cdot DAG, \quad (1)$$

где DAG – концентрация ДАГ; ρ_{DAG} – скорость выработки ДАГ в отсутствие УФИ; σ_{DAG} – коэффициент пропорциональности между добавкой к скорости выработки ДАГ под действием УФИ и его интенсивностью; UV_1 – интенсивность УФИ на границе базального и верхних слоев эпидермиса; μ_{DAG} – константа скорости деградации ДАГ; здесь и далее точка означает дифференцирование по времени.

Уравнения для числа повреждений и фрагментов ДНК имеют вид

$$\dot{D}a_j = \sigma_{Dj} \cdot UV_{2j} - R_j \cdot D a_j, \quad (2)$$

$$\dot{D}NF_j = \sigma_{DNFj} \cdot D a_j - \mu_{DNFj} \cdot DNF_j,$$

где j – индекс, указывающий тип клетки (кератиноцит или меланоцит одной из субпопуляций – см. ниже); $D a_j$ – среднее число повреждений ДНК в клетке j -го типа; σ_{Dj} – константа эффективности преобразования фотонов в повреждения ДНК; UV_{2j} – интенсивность УФИ в ядре клетки j -го типа; R_j – константа скорости репарации повреждений; DNF_j – среднее число фрагментов ДНК в клетке j -го типа; σ_{DNFj} – константа скорости образования фрагментов ДНК из повреждений; μ_{DNFj} – константа скорости ухода фрагментов ДНК.

Меланоциты. Согласно современным представлениям [10, 12], меланоциты – пролиферирующая популяция клеток, однако в стационарном состоянии, в отсутствие стимулирующих факторов, скорость их размножения незначительна. Поэтому долгое время зрелые меланоциты считались неделящимися, аналогично клеткам нервной системы [13]. В представленной модели меланоциты в «нормальном» состоянии рассматриваются как популяция, способная к размножению, но с малой вероятностью перехода из состояния покоя в митотический цикл. Численность популяции поддерживается постоянной за счет баланса скоростей деления, программированной и случайной гибели клеток. Под действием УФ-излучения меланоциты начинают интенсивно делиться, возрастают отношение объема ядер к объему цитоплазмы, скорость синтеза и число меланосом, количество отростков (дендритов), по которым осуществляется передача меланосом в кератиноциты [10, 13]. Все это позволяет определить новое состояние как «сверхактивное». В то же время, трактовка сверхактивного состояния как реально существующего наталкивается на ряд трудностей. Например, действие стимулирующих факторов на сверхактивные меланоциты должно переводить их в еще более активное состояние, и т.д. Очевидно, что на самом деле параметры меланоцитов распределены в некоторой области значений, и действие стимулирующих факторов вызывает смещение максимума этого распределения. Поэтому мы рассматриваем нормальные и сверхактивные меланоциты как состояния с крайними (минимальными или максимальными) значениями параметров, определяющих интенсивность меланогенеза⁵. Каждая из этих субпопуляций может включать неповрежденные («здоровые»), поврежден-

ные (с ДНК, поврежденными квантами УФ) и гибнущие клетки. Субпопуляции и схема переходов между ними представлены на рис. 2. Каждое состояние на схеме характеризуется сочетанием цвета (степень черноты), формы и размера соответствующей фигуры. Стрелки, возвращающиеся в состояние, из которого вышли, обозначают размножающиеся клетки. Скорости переходов зависят от различных факторов, что отражено на схеме значками, которыми «нагружены» стрелки.

Систему дифференциальных уравнений для числа (плотности) меланоцитов в каждом состоянии можно записать в виде

$$\begin{aligned}
 \dot{M}_{\alpha\beta\gamma} = & \delta_{\alpha\beta\gamma}^{\alpha\beta\gamma 1} M_{\alpha\beta\gamma 1} + \delta_{\alpha\beta\gamma}^{\alpha\beta\gamma 2} M_{\alpha\beta\gamma 2} + \delta_{\alpha\beta\gamma}^{\alpha\beta 1\gamma} M_{\alpha\beta 1\gamma} + \delta_{\alpha\beta\gamma}^{\alpha 1\beta\gamma} M_{\alpha 1\beta\gamma} + \\
 & + [\chi_{\alpha\beta\gamma}^{\alpha\beta\gamma} - (\delta_{\alpha\beta\gamma 1}^{\alpha\beta\gamma} + \delta_{\alpha\beta\gamma 2}^{\alpha\beta\gamma} + \delta_{\alpha\beta 1\gamma}^{\alpha\beta\gamma} + \delta_{\alpha 1\beta\gamma}^{\alpha\beta\gamma} + \mu_{\alpha\beta\gamma}^{\alpha\beta\gamma})] M_{\alpha\beta\gamma}, \\
 & \delta_{\alpha\beta\gamma}^{\alpha\beta 1\gamma 1} = 0 \text{ при } \alpha \neq \alpha 1, \beta \neq \beta 1, \gamma \neq \gamma 1, \\
 \chi_{\alpha r i}^{\alpha r i} = \chi_{\alpha r d}^{\alpha r d} = 0, \quad \mu_{\alpha\beta i}^{\alpha\beta i} = \mu_{\alpha\beta h}^{\alpha\beta h} = 0, \quad \delta_{\alpha\beta i}^{\alpha\beta 1 i} = \delta_{\alpha\beta d}^{\alpha\beta 1 d} = 0, \\
 \delta_{\alpha\beta i}^{\alpha 1\beta i} = \delta_{\alpha\beta d}^{\alpha 1\beta d} = 0, \quad \delta_{\alpha\beta i}^{\alpha\beta d} = 0, \quad \delta_{\alpha c h}^{\alpha c d} = \mu_{\alpha c d}^{\alpha c d} = 0,
 \end{aligned}
 \tag{3}$$

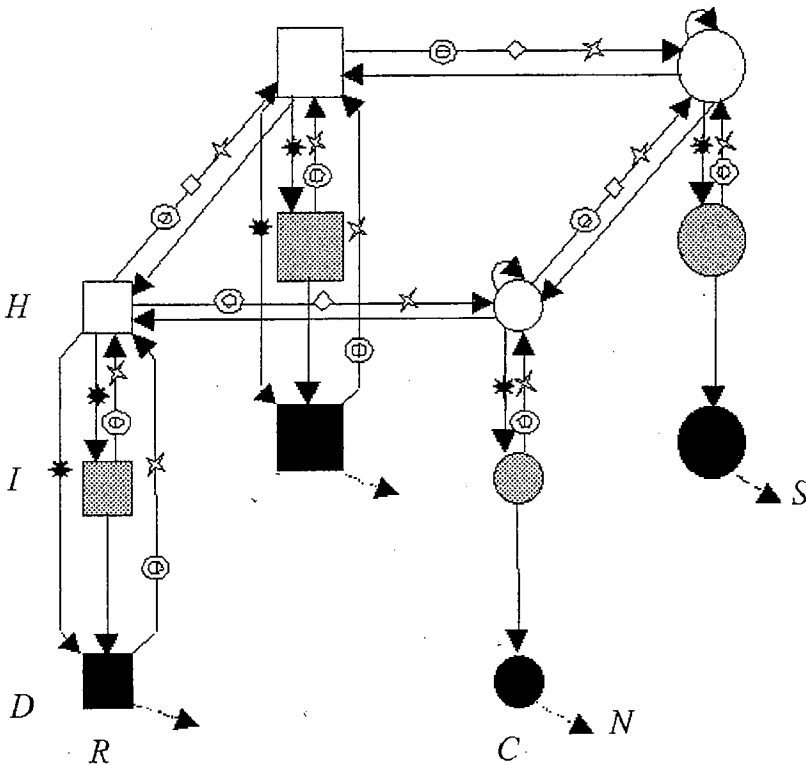


Рис. 2. Субпопуляции меланоцитов и переходы между ними: N, S, R, C, H, I, D – нормальные, сверхактивные, покоящиеся, циклические, здоровые, поврежденные и гибнущие меланоциты, соответственно; * – регуляция УФ; ◇ – регуляция мембранными факторами (ДАГ, арахидоновая кислота, ферменты и т.д.); ⊕ – регуляция фрагментами ДНК; ⊕ – регуляция кератиноцитарными факторами; ... – гибель

⁵ Промежуточные значения параметров могут появляться как результат усреднения либо по «ансамблю» меланоцитов, либо по времени, которое отдельный меланоцит проводит в одном из состояний.

где $M_{\alpha\beta\gamma}$ – число меланоцитов в состоянии $\alpha\beta\gamma$; $\delta_{\alpha\beta\gamma}^{\alpha1\beta1\gamma1}$ – константы скоростей переходов из состояния $\alpha1\beta1\gamma1$ в состояние $\alpha\beta\gamma$; $\alpha, \alpha1$ независимо пробегают значения n, s (нормальные или сверхактивные меланоциты); $\beta, \beta1$ – значения r, c (пассивные или делящиеся, циклирующие, меланоциты); $\gamma, \gamma1, \gamma2$ – значения h, i, d (здоровые, поврежденные и гибнущие меланоциты); $\chi_{\alpha\beta\gamma}^{\alpha\beta\gamma}, \mu_{\alpha\beta\gamma}^{\alpha\beta\gamma}$ – константы скоростей рождения и гибели меланоцитов, соответственно.

Зависимости скоростей переходов из нормальных в сверхактивные меланоциты от интенсивности УФИ, кератиноцитных факторов, фрагментов ДНК и ДАГ задаются в следующем виде:

$$\delta_{\alpha\beta\gamma1}^{\alpha\beta\gamma} = \delta_{\alpha\beta\gamma1}^{\alpha\beta\gamma} + \delta uv_{\alpha\beta\gamma1}^{\alpha\beta\gamma} UV_{2\alpha\beta\gamma}, \quad (4)$$

$$\delta_{s\beta\gamma}^{n\beta\gamma} = \delta 0_{s\beta\gamma}^{n\beta\gamma} + \delta d_{s\beta\gamma}^{n\beta\gamma} DAG + \delta f_{s\beta\gamma}^{n\beta\gamma} DNF + \delta k_{s\beta\gamma}^{n\beta\gamma} Rc,$$

где $\delta 0, \delta d, \delta uv, \delta f, \delta k$ – коэффициенты нулевого и первого порядка по соответствующему фактору в линейной зависимости константы скорости перехода, определяемого индексами; Rc – среднее число комплексов «рецептор – кератиноцитный фактор» в клетке⁶. Формула для Rc , полученная из решения уравнений кинетики взаимодействия рецепторов с кератиноцитными факторами в предположении быстрого установления стационара, имеет вид

$$Rc(t, M_{\alpha\beta\gamma}) = \rho_{RcKF} / (1 + \Delta \cdot \Sigma M_{\alpha\beta\gamma}), \quad (5)$$

где $Rc(t, M_{\alpha\beta\gamma})$ – среднее число комплексов «рецептор – кератиноцитный фактор» на мембране меланоцита; ρ_{RcKF} и Δ – комбинации констант, определяющих кинетику рецепторов и кератиноцитных факторов.

Предполагается, что переходы между остальными состояниями происходят с постоянными скоростями. Нелинейность зависимости $Rc(t, M_{\alpha\beta\gamma})$ от числа меланоцитов приводит к нелинейности системы (3).

Меланосомы. Существуют различные классификации стадий созревания меланосом – согласно [13] этих стадий 6, согласно [2] – 4. В описываемой модели рассматриваются премеланосомы, в которых не происходит синтез меланина, последующие же дискретные стадии заменяются непрерывным распределением меланосом по возрастам.

Уравнения для числа премеланосом и меланосом в меланоцитах и в кератиноцитах нижних слоев имеют вид:

$$\dot{S}_j^{pr} = \rho_j^{pr}(t) - \mu_{pr0j}^{ex}(t) \cdot S_j^{pr},$$

$$(\partial/\partial t + \partial/\partial \tau) S_{0j}(t, \tau) = -\mu_{0j}^{ex}(\tau) \cdot S_{0j}(t, \tau), \quad (6)$$

$$(\partial/\partial t + \partial/\partial \tau) S_{1j}(t, \tau) = \mu_{0j}^{ex}(\tau) \cdot S_{0j}(t, \tau) - (\mu_1^{ex} + \mu_1^d) \cdot S_{1j}(t, \tau)$$

с граничными и начальными условиями

$$S_{0j}(t, 0) = \mu_{pr0j}^{ex}(t) \cdot S_j^{pr}(t), \quad S_{1j}(t, 0) = 0,$$

$$S_{0j}(0, \tau) = S_{0j}(\tau), \quad S_{1j}(0, \tau) = S_{1j}(\tau), \quad (7)$$

⁶ Мы рассматриваем действие кератиноцитных факторов только какого-то одного типа.

где $S_j^{pr}(t)$, $S_{0j}(t, \tau)$ – среднее число премеланосом и средняя плотность распределения меланосом возраста τ в одном меланоците или кератиноците, соответственно; j – состояние меланоцита (нормальное или сверхактивное); $S_{1j}(t, \tau)$ – средняя плотность распределения меланосом возраста τ в одном кератиноците, пришедших из одного меланоцита, находящегося в состоянии j ; ρ_j^{pr} – «константы» скорости синтеза премеланосом; μ_{pr0j}^{ex} – «константы» скорости превращения премеланосом в меланосомы; μ_{0j}^{ex} – «константы» скорости выхода меланосом из меланоцитов в кератиноциты; μ_1^{ex} , μ_1^d – «константы» скорости деструкции меланосом в кератиноцитах и перехода их в верхние слои, соответственно; $S_{0j}(\tau)$, $S_{1j}(\tau)$ – начальные распределения меланосом по возрастам, в качестве которых удобно выбрать стационарные распределения.

Зависимость скорости выхода меланосом в кератиноциты аппроксимируется формулой

$$\mu_{0j}^{ex}(\tau) = \begin{cases} 0, & \tau \leq \tau_0, \\ \mu_{00j}^{ex}, & \tau > \tau_0. \end{cases} \quad (8)$$

Формула предполагает нулевую вероятность выхода незрелых меланосом (расположенных, в основном, вблизи ядра) и постоянную вероятность выхода зрелых меланосом (расположенных, в основном, в отростках) с возрастом, большим некоторого критического τ_0 .

Рассмотрение можно упростить, ограничиваясь случаем стационарного распределения меланосом по возрастам ($\rho_j^{pr} = \text{const}$), которое существует в отсутствие излучения. Зависимость от t появляется только при действии нестационарного УФ-И. Однако и в этом случае изменение числа меланосом можно «имитировать» изменением доли сверхактивных меланоцитов: так как у последних скорость рождения премеланосом и скорость выхода меланосом в кератиноциты выше, чем у нормальных меланоцитов, изменение отношения $M_{сб\gamma}(t)/M_{н\beta\gamma}(t)$ приведет к изменению среднего числа меланосом в меланоцитах и кератиноцитах.

Синтез меланина. Степень меланизации (относительная концентрация меланина в меланосоме) может варьировать от 17.9% до 72.3% [14]. Схема синтеза меланина представлена на рис. 3. Ключевым ферментом синтеза меланина является тирозиназа, а субстратом – аминокислота тирозин [15]. Под действием УФ-И степень меланизации возрастает в результате увеличения тирозиназной активности. Медиаторами этого процесса являются ДАГ и фрагменты ДНК. ДАГ переводит в активное состояние протеинкиназу С (ПКС), в частности, ее β -изофермент, который, в свою очередь, фосфорилирует и тем самым активирует тирозиназу [10]. Мы предполагаем, что влияние фрагментов ДНК сводится к увеличению числа меланосом и учтено, как описано выше, в переходах из нормальных в сверхактивные меланоциты.

Уравнения для концентраций ПКС и тирозиназы в активном состоянии и степени меланизации меланосомы имеют вид

$$\begin{aligned} PKC_a &= [1 - \sigma_{PKCa,p} + \sigma_{D,p} \cdot DAG(t)] - [1 + \sigma_{D,p} \cdot DAG(t)] \cdot PKC_a, \\ d/dt[TS_a] &= [\sigma_{TSa,p} + \sigma_{P,TS} \cdot PKC_a(\tau)] - [\sigma_{TSa,p} + \sigma_{TSa,p} + \sigma_{P,TS} \cdot PKC_a(\tau)] \cdot TS_a, \\ d/dt[Dm] &= [A \cdot TS_a \cdot \exp(-\gamma\tau) / (1 + \alpha \cdot Dm)] [Tz / (K_m + Tz)], \end{aligned} \quad (9)$$

где PKC_a – относительное содержание активной протеинкиназы С β ; TS_a – концентрация активной тирозиназы; Dm – степень меланизации; Tz – концентрация тиро-

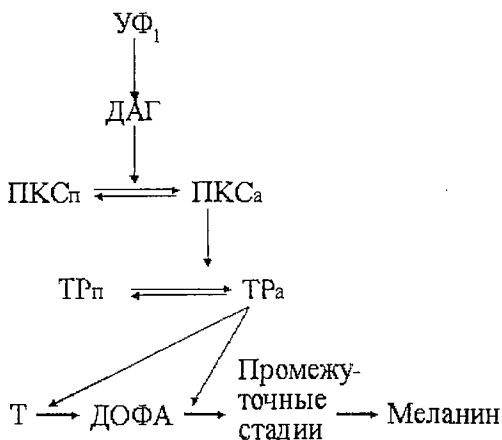


Рис. 3. Схема синтеза меланина: ДАГ – диацилглицерол; ПКСа – активная протеинкиназа С; ТРп,а – пассивная и активная тирозиназа; Т – тирозин; ДОФА – диокси-фенилаланин

зина (считается постоянной); K_m – константа Михаэлиса – Ментен; $\sigma_{PKCa,p}$, $\sigma_{Tsa,p}$ – скорости переходов между активным и пассивным состояниями ПКС и тирозиназы, соответственно; $\sigma_{p,TS}$, $\sigma_{D,p}$ – константы, характеризующие влияние ПКС на тирозиназу и ДАГ на ПКС, соответственно; γ – время жизни тирозиназы в меланосоме; A , α – феноменологические константы: A определяет максимальную скорость ферментной реакции (катализируемой тирозиназой), α характеризует степень уменьшения доступной для реакции тирозиназы при увеличении концентрации меланина в меланосоме (эффект блокирования). Последнее уравнение системы ограничивает роль тирозиназы как ключевого фермента меланогенеза. Активность тирозиназы уменьшается с увеличением

возраста меланосомы за счет действия протеолитических ферментов – это учитывается экспоненциальным множителем с показателем $(-\gamma t)$.

Меланин в нижних и верхних слоях. Параметры меланинового экрана.

Общее количество меланина в базальном слое определяется балансом синтеза меланина в меланоцитах и его выхода в верхние слои с делящимися кератиноцитами. В каждый кератиноцит меланин поступает из всех связанных с ним меланоцитов, поэтому его количество определяется отношением числа меланоцитов каждого типа к числу кератиноцитов, количеством меланосом в каждом из них и степенью их меланизации.

Уравнения для концентрации меланина в нижних и верхних слоях имеют вид:

$$ML_b = \sum_j M_j \cdot U_{0,j}(t) + Kc \cdot \sum_j U_{1,j}(t),$$

$$ML_u = \mu_1^{ex} \cdot Kc \cdot \sum_j U_{1,j}(t) - \chi \cdot ML_u, \quad (10)$$

$$U_{0,j}(t) = \int_0^{\tau_{max}} S_{0,j}(\tau) \cdot Dm(t, \tau) d\tau, \quad U_{1,j}(t) = \int_0^{\tau_{max}} S_{1,j}(\tau) \cdot Dm(t, \tau) d\tau,$$

где ML_b , ML_u – содержание меланина в базальном и верхних слоях, соответственно; τ_{max} – максимальный возраст меланосом; Kc – число (плотность) кератиноцитов; j – состояние меланоцита ($j = \alpha\beta\gamma$); χ – константа скорости ухода меланина, обусловленного отшелушиванием клеток рогового слоя.

Пренебрегая рассеянием излучения в эпидермисе и рассматривая его как двухслойную однородную поглощающую среду; определим коэффициенты пропускания верхних и нижних слоев и выразим интенсивность излучения, падающего на мембраны и ядра клеток базального слоя как

$$T_{0,j}^{ms}(t) = \exp(-k_0^{cyr} \cdot d_{0,j}^{cyr}) \{1 - (Sq_j^{ms}/Sq_{0,j}^{nuc}) \cdot S_{0,j} \cdot \exp[-(k_j^{ms} \cdot U_{0,j}(t)/S_{0,j} - k_0^{cyr}) \cdot d_j^{ms}]\},$$

$$T_{1,j}^{ms}(t) = \exp(-k_1^{cyr} \cdot d_{1,j}^{cyr}) \{1 - \sum_j (Sq_j^{ms}/Sq_{1,j}^{nuc}) \cdot S_{1,j} \cdot \exp[-(k_j^{ms} \cdot U_{1,j}(t)/S_{1,j} - k_1^{cyr}) \cdot d_j^{ms}]\},$$

$$T_{up}(t) = \exp\{-[k_{up}^0 + k_{Mel} \cdot Mel_u(t)] \cdot d_{up}\}, \quad (11)$$

$$UV_1 = T_{up} \cdot UV_0, \quad UV_{2\alpha} = T_{0,j}^{ms} \cdot UV_1, \quad UV_{2k} = T_1^{ms} \cdot UV_1,$$

где T_{ij}^{ms} – коэффициенты пропускания меланосом в меланоцитах в разных состояниях и в кератиноцитах ($i = 0,1$), соответственно; α – принимает значения n, s , соответствующие состояниям меланоцита; Sq_j^{ms} – площадь меланосомы в меланоцитах в состоянии j ; $Sq_{i,j}^{msc}$ – площадь ядра соответствующей клетки; k_i^{cyt} , k_j^{ms} , k_{up}^0 и k_{Mel} – коэффициенты поглощения цитоплазмы, меланина в меланосомах и верхних слоях и кератина в верхних слоях, соответственно; T_{up} – коэффициент пропускания верхних слоев; UV_0 – интенсивность падающего УФИ, которую можно выразить через дозу и время облучения в течение сеанса УФ-терапии (15 мин).

Полученные значения UV_1 и UV_2 можно подставить в уравнения (1) и таким образом замкнуть систему уравнений.

Результаты и обсуждение

Для решения полученных уравнений приходится преодолевать трудности двойного характера: связанные со сложностью структуры (1) и со знанием численных значений параметров (2).

1. При попытке решать систему «в лоб» в общем случае возникает самосогласованная задача, параметры которой получаются как решения дифференциальных уравнений, в том числе, в частных производных, входят сложным образом в подынтегральные выражения и граничные условия. Само существование решения требует специального изучения, не говоря уже об огромных вычислительных ресурсах, требуемых при расчетах даже с фиксированным набором констант. Если же учесть возможный разброс значений констант (см. ниже), а также желательность варьирования параметров падающего излучения, ситуация становится практически безнадежной. Это же, хотя и в меньшей мере, относится и к случаю стационарного внешнего излучения. Однако структура системы дает возможность с разумными затратами рассмотреть практически важный случай: регулярное облучение организма или участка кожи в течение короткого времени (сеансы УФ-терапии длительностью порядка 10 мин.) с длительными (около суток) перерывами. При этом, очевидно, параметры среды не успевают заметно измениться за время сеанса, а последующий отклик происходит в отсутствие излучения. Тогда можно «расцепить» задачу: найти распределение интенсивности по толщине эпидермиса при заданных параметрах среды, решить систему дифференциальных уравнений при заданной интенсивности во время сеанса, вычислить новое распределение меланина и коэффициенты пропускания к началу следующего сеанса и т.д. Попутно определяется содержание меланина в базальном и верхнем слоях и зависимость коэффициента пропускания от времени и дозы. Именно этот подход применен при расчетах в данной работе. Следует отметить также, что модель включает в себя процессы, происходящие на тканевом, внутриклеточном и молекулярном уровнях, которые соответствуют разным масштабам времени⁷. Поэтому удается построить цепочку квазистационарных приближений и значительно упростить задачу.

⁷ Например, реакции активирования ПКС и тирозиназы, повреждения ДНК протекают за доли секунды, изменение уровня ДАГ и репарация повреждений – за десятки минут, изменения числа меланоцитов – за десятки часов и т.д.

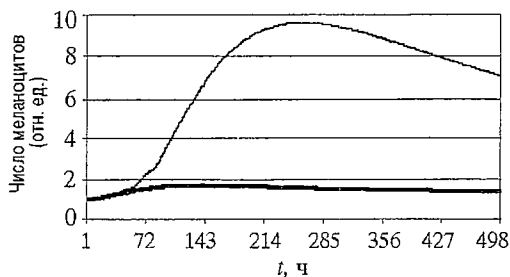


Рис. 4. Отклик меланоцитов на УФИ: жирная линия – единичное воздействие (15 мин); тонкая линия – четырехкратное облучение (по 15 мин каждый день через сутки)

2. Данные о численных значениях параметров описанных процессов крайне неточны, а в большинстве случаев просто отсутствуют. Поэтому выбор констант затруднен, и приходится прибегать к косвенным оценкам. Так, известно время митотического цикла меланоцитов – 33 часа [12], откуда получаем значение для скорости пролиферации $\chi_{\alpha\beta\gamma}^{\alpha\beta\gamma}$. Значение константы скорости отшелушивания χ определяется по времени смены клеток эпидермиса (28 суток). Другие константы подобного типа можно оценить из

сравнения временных масштабов соответствующих процессов. В процессе пробных расчетов большинство значений параметров варьировали в широких пределах, с тем чтобы получить динамические характеристики загара, близкие к наблюдаемым. Однако, в силу имеющегося в настоящее время разброса значений, результаты следует рассматривать как иллюстративные, претендующие лишь на качественное соответствие экспериментам.

Аналитические и численные расчеты проводились с использованием пакета Mathcad 2000. Результаты вычислений представлены на рис. 4–8. Они качественно согласуются с экспериментальными данными [8]. Моделировались ситуации однократного и четырехкратного облучения 15-минутными «прямоугольными импульсами» УФИ. Из сравнения рис. 4, 7, 8 видно, что различные составляющие системы меланогенеза реагируют подобным образом, но с различными временными параметрами, что может приводить к дополнительной модуляции кривых отклика. Так, на рис. 8 наличие двух пиков обусловлено быстрым откликом меланосом по сравнению с меланоцитами. Интересную возможность

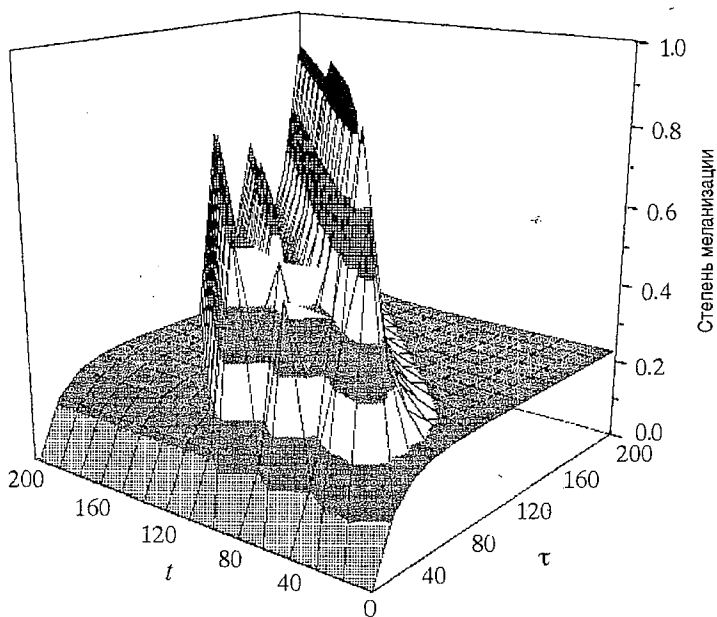


Рис. 5. Отклик степени меланизации меланосом на УФИ: четырехкратное облучение (по 15 мин каждый день через сутки); t – время после облучения (часы); τ – возраст меланосом (часы)

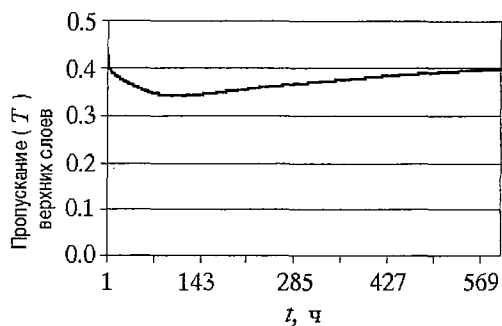


Рис. 6. Отклик коэффициента пропускания верхних слоев эпидермиса на УФ: единичное воздействие (15 мин)

управления поведением системы за счет нелинейности можно увидеть на рис. 7: при достаточно высокой частоте следования импульсов отклик системы аналогичен отклику на сигнал низкой частоты, но с большей амплитудой.

Исследование динамических режимов системы УФ-индуцированного меланогенеза представляет предмет отдельного рассмотрения, результаты которого планируется опубликовать в дальнейшем.

Несмотря на сугубо предварительный характер полученных результатов, уже сейчас просматривается возможность применения модели для определения оптимальных режимов ПУФА-терапии. Так, из рис. 6 видно, что увеличение времени между сеансами позволяет получить такой же эффект при меньшей дозе облучения.

Работа выполнена при поддержке программы CRDF, грант № REC-006.

Библиографический список

1. Рубин А. Биофизика. М.: Наука, 1989.
2. Jimbow K., Fitzpatrick T.B., Wick M.W. Biochemistry and physiology of melanin pigmentation // Physiology, Biochemistry and Molecular Biology of the Skin, 2-nd Edition. N.Y.: Oxford Univ. Press, 1991. P. 873.
3. Довжанский С.И., Утиц С.Р. Псориаз, или псориагическая болезнь. Ч. 1,2. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1992.
4. Nataraj A.J., Wolf P., Cerroni L., Ananthaswamy H.N. p53 mutation in squamous cell carcinomas from psoriasis patients treated with psoralen + UVA (PUVA) // J. Invest. Dermatol. 1997. Vol. 109, № 2. P. 238.
5. Чернух А.М. и др. Кожа. М.: Медицина, 1982.
6. Семкин В.И., Михайлов И.Н. Влияние солнечной инсоляции на структуру клеток эпидермиса // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1984. № 2. С. 250.
7. Тучин В.В. Исследование биотканей методами светорассеяния // УФН. 1997. Т. 167, № 5. С. 517.

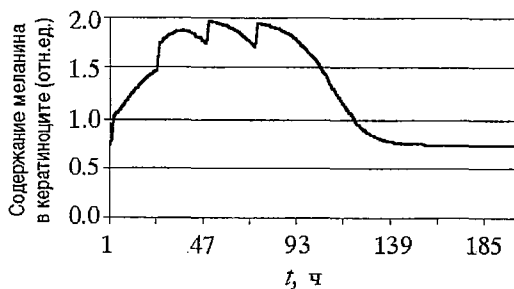


Рис. 7. Отклик содержания меланина в отдельном кератиноците на УФ: четырехкратное облучение (по 15 мин каждый день через сутки)

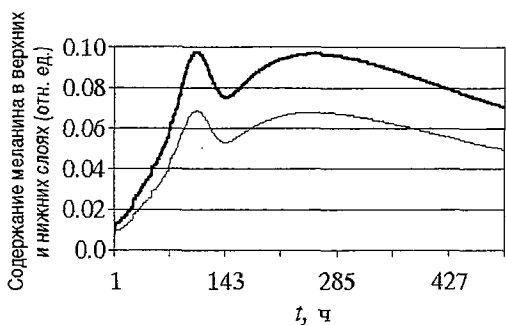


Рис. 8. Отклик содержания меланина в верхних и нижних слоях на УФ: четырехкратное облучение (по 15 мин каждый день через сутки)

8. *Mavlyutov A.H., Sinichkin Yu.P., Utz S.R.* Nonlinear effects of UV radiation on the human skin: erythema and pigmentation // *Nonlinear Dynamics and Structures in Biology and Medicine: Optical and Laser Technologies/* Ed. V.V. Tuchin. Proc. SPIE. 1997. Vol. 3053. P. 183.

9. *Kobayashi N. et al.* Supranuclear melanin caps reduce ultraviolet induced DNA photoproducts in human epidermis// *J. Invest. Dermatol.* 1998. Vol. 110. P. 806.

10. *Gilchrest B.A., Park H. et al.* Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation // *Photochem. and Photobiol.* 1996. Vol. 63, № 1. P. 1.

11. *Gilchrest B.A., Eller M.S.* DNA photodamage stimulates melanogenesis and other photoprotective responses // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1999. Vol. 4. P. 35.

12. *Rosdahl I.K., Szabo G.* Mitotic activity of epidermal melanocytes in UV-irradiated mouse skin // *J. Invest. Dermatol.* 1978. Vol. 70, № 3. P. 143.

13. *Семкин В.И., Михайлов И.Н.* Ультраструктура меланоцитов и премеланосом эпидермиса человека в процессе меланогенеза // *Изв. АН СССР. Сер. биол.* 1979. № 2. С. 265.

14. *Kollias N.* Photoprotection by melanin // *Photochem. & Photobiol.* 1991. № 9. P. 135.

15. *Ros J.R., Rodriguez-Lopez J.N. and Garcia-Canovas F.* Analysis of a kinetic model for melanin biosynthesis pathway // *J. Biol. Chem.* 1992. Vol. 267. P. 3801.

*Саратовский государственный
университет*

*Поступила в редакцию 18.12.2000
после доработки 4.04.2001*

MATHEMATICAL MODEL OF UV-INDUCED MELANIN SCREEN

M.M. Stolnitz, A.Yu. Peshkova

The mathematical model of UV-induced melanogenesis as a nonlinear dynamic system with negative feedback is presented. The system of ordinary and partial differential equations for the number of melanocytes, number of melanosomes in melanocytes and keratinocytes and melanin content in lower and upper layers of epidermis is derived. Problems of numerical calculations of model equations and its possible applications to UV-therapy optimal modes calculation are discussed.



Стольниц Михаил Маратович – родился в Саратове (1954), окончил Саратовский госуниверситет (1977). Научный сотрудник НИИМФ СГУ. Область научных интересов – нелинейная динамика биологических процессов. Автор около 30 публикаций в отечественных и зарубежных журналах. E-mail: StolnizMM@info.sgu.ru



Пешикова Анна Юрьевна – родилась в Баку (1975), окончила Саратовский госуниверситет (1997). Аспирант кафедры оптики СГУ. Область научных интересов – нелинейные процессы в биологии. Автор 6 публикаций в отечественных и зарубежных журналах.

E-mail: Peshkova@yandex.ru