

## Математическое моделирование динамики численности клеточных сообществ эпидермиса кожи в норме и при аномалиях

М. Б. ХИДИРОВА\*, А. Р. ШАКАРОВ

Научно-инновационный центр информационно-коммуникационных технологий ТУИТ,  
Ташкент, Узбекистан

\*Контактный e-mail: mhidirova@yandex.ru

Приведены результаты математического моделирования функционирования клеточных сообществ эпидермиса кожи в норме и при различных кожных заболеваниях. Путем качественных и количественных исследований разработанных функционально-дифференциальных уравнений регуляторики численности клеточных сообществ эпидермиса показано существование режимов покоя, устойчивого стационарного состояния, автоколебаний, которые можно идентифицировать как нормальное функционирование эпидермиса, а также возникновение режимов нерегулярных колебаний (динамический хаос) и резких деструктивных изменений, соответствующих различным кожным аномалиям.

*Ключевые слова:* математическое моделирование, функционально-дифференциальные уравнения, автоколебания, динамический хаос, эпидермис, кожные заболевания, живые системы, организм.

### Введение

Бурные компьютеризация и информатизация, происходящие в настоящее время, открывают широкие возможности внедрения использования новых информационных технологий в научных исследованиях, разработке и применении средств вычислительных экспериментов. Последнее особо актуально в области медико-биологических научных исследований. Одним из перспективных направлений в этой области является математическое и компьютерное моделирование функционирования регуляторных механизмов (регуляторики) живых систем на уровне клеток и клеточных сообществ органов и тканей [1, 2]. Этиология и патогенез многих кожных заболеваний остаются неизвестными [3–5], поэтому весьма актуальными становятся исследования этих процессов путем математического моделирования.

В работе [6] представлен обзор математических моделей происходящих в коже процессов. Существуют различные подходы их математического описания посредством обыкновенных дифференциальных уравнений, уравнений в частных производных, функционально-дифференциальных, функциональных и дискретных уравнений [6–9]. Проводятся количественные описания закономерностей возникновения конкретных кожных заболеваний [7], компьютерные исследования, ставятся вычислительные эксперименты на основе имитационных моделей кожи [8] и выполняется моделирование ме-

ханизмов регулирования (самоуправления) кожи [9]. Но при этом эффективных общеизвестных методов построения уравнений динамики кожи для отражения существующих основных закономерностей взаимного функционирования системы меланоциты — кератиноциты и достаточно адекватного описания регуляторных механизмов кожных процессов еще не существует. Данная статья посвящена попытке исследования регуляторики численности клеточных сообществ эпидермиса кожи в норме и при аномалиях для выявления наиболее общих закономерностей возникновения патологий и потенциальных возможностей рассматриваемых процессов.

## 1. Биологическая и математическая модели

Кожа, являясь внешним покровом тела, выполняет ряд функций, таких как терморегуляторная, выделительная, дыхательная, обменная и защитная. Эпидермис представляет собой наружный слой кожи, он состоит из клеток рогового, блестящего, зернистого, шиповатого и базального, или росткового, слоев (рис. 1).

Эпидермис является биологически наиболее активным слоем кожи, он тесно соединен с дермой, вдавливаясь в нее отростками в виде сосочков [10]. Меланоциты  $S_1$  происходят из эмбрионального нервного гребешка, откуда мигрируют к органам и тканям. Различают несколько стадий дифференцировки меланоцитов, в эпидермисе происхо-

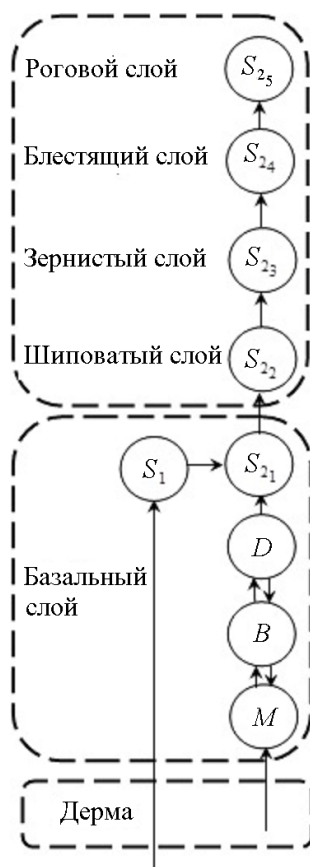


Рис. 1. Формализация структурно-функциональной организации эпидермиса:  $M$  — клетки митотического пула,  $B$  — растущие,  $D$  — дифференцирующиеся,  $S_1$  — меланиновые клетки,  $S_2$  — кератиновая группа клеток

дит дендритическая стадия, когда меланоцит формирует свои отростки [11]. Клеточное сообщество росткового слоя включает в себя однородные клеточные группы, находящиеся в цикле митотического деления ( $M$ ), в стадии роста ( $B$ ) и на этапе дифференцировки ( $D$ ).

Клетки эпидермиса выполняют различные функции и задачи. В нижней части эпидермиса, примыкая к дерме, располагается так называемый ростковый слой (зародышевый, базальный). Именно здесь происходит зарождение и становление новых клеток, обеспечивающих процессы обновления клеточных систем эпидермиса. Часть зародившихся клеток после подготовительного периода опять включается в процесс размножения, а остальные клетки перемещаются вверх и проходят этап роста ( $B$ ), организуя основные клеточные органоиды и системы, необходимые для выполнения общих эпидермальных функций. Эти клетки в дальнейшем дифференцируются ( $D$ ) на кератиновые  $S_{2_1}$  клеточные группы. Кератиновые клетки проходят ряд последовательных изменений в шиповатом  $S_{2_2}$ , зернистом  $S_{2_3}$ , блестящем  $S_{2_4}$ , роговом  $S_{2_5}$  слоях и вылуциваются во внешнюю среду. Надо отметить, что для сохранения дифференцировки меланоцитов обязательно присутствие кератиноцитов. Меланоциты являются важной составляющей клеточной популяции эпидермиса кожи человека, они участвуют в сложных межклеточных взаимодействиях в тесной связи с кератиновыми клетками и под воздействием ультрафиолета образуют пигмент меланин.

Используя методику моделирования регуляторики клеточных сообществ функциональных единиц многоклеточных организмов и приведя соответствующие величины численности однородных групп клеток в текущий момент времени в соответствии с принятыми в данной статье обозначениями, можно написать следующие функционально-дифференциальные уравнения регуляторики численности клеточных сообществ эпидермиса:

$$\frac{dM(t)}{dt} = \frac{a_1 M^m(t - \tau)}{b + p \prod_{i=1}^5 S_{2_i}^k(t - \tau)} + b_1 B(t - \tau) - a_2 M(t),$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = a_2 M(t - \tau) + b_2 D(t - \tau) - (b_1 + a_3) B(t),$$

$$\frac{dD(t)}{dt} = a_3 B(t - \tau) - (b_2 + a_4) D(t),$$

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = a_4 S_{2_1}(t - \tau) - a_5 S_1(t),$$

$$\frac{dS_{2_1}(t)}{dt} = a_5 D(t - \tau) - a_6 S_{2_1}(t),$$

$$\frac{dS_{2_i}(t)}{dt} = a_{4+i} S_{2_{i-1}}(t - \tau) - a_{5+i} S_{2_i}(t), \quad i = 2, 3, 4, 5, \quad (1)$$

где  $M(t)$ ,  $B(t)$ ,  $D(t)$ ,  $S_1(t)$  и  $S_{2_i}(t)$ ,  $i = 1, 2, \dots, 5$ , — безразмерные величины, выражающие численность делящихся, растущих, дифференцирующихся меланиновых и кератиновых однородных клеточных групп эпидермиса;  $a_1$  — скорость деления клеток в ростковом слое,  $a_5$  — скорость гибели меланиновых клеток,  $a_8$  — скорость гибели зернистых клеток,  $a_{10}$  — скорость вылуцивания клеток рогового слоя, остальные коэффициенты  $a_2, a_3, a_4, a_6, a_7, a_9$  выражают значения параметров скоростей переходов

клеток между слоями;  $m$  — степень сопряженности рассматриваемого клеточного сообщества эпидермиса. Значения всех коэффициентов неотрицательны, что обеспечивает получение биологически разумных (неотрицательных) решений системы уравнений (1).

Иногда растущие клетки тоже могут делиться, это учтено посредством  $b_1 B(t - \tau)$ , где  $b_1$  — скорость перехода из зоны роста в зону митотического деления;  $a_2$  — скорость гибели клеток росткового слоя. Ингибирование деления со стороны меланиновых  $S_1$ , кератиновых, шиповатых, зернистых, блестящих, роговых слоев ( $S_{2_i}$ ) регулируется безразмерными коэффициентами  $b$  и  $p$ . Каждое слагаемое в правой части системы (1) имеет смысл скорости изменения клеток в соответствующем слое благодаря параметрам скоростей  $\{a\}$ . Следует отметить условность обозначения через  $S_{2_4}, S_{2_5}$  численности клеток блестящего и рогового слоев. Предполагается, что в (1) посредством данных обозначений учитывается условная численность биологических образований (получающихся путем апоптоза клеток зернистого слоя) в блестящем и роговом слоях. Определение конкретных характеристик решений (1), основных их режимов и свойств является трудоемким процессом вследствие нелинейности рассматриваемых уравнений. Здесь актуально проведение качественного анализа функционально-дифференциальных уравнений типа (1), разработка и реализация методов построения приближенных решений (1) на РС.

## 2. Качественный анализ уравнений

Качественное исследование позволяет заранее, до получения аналитических (если вообще таковое возможно) или приближенных решений, выяснить основные характерные черты поведения моделей и решений соответствующих уравнений на основе теории и методов качественного анализа. 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, осуществляют их исследование в фазовом пространстве с помощью теории качественного анализа функционально-дифференциальных уравнений. Следует особо отметить эффективность модельных систем в виде дискретных рекуррентных уравнений. Их анализ возможен с применением метода построения диаграмм Кенингса — Ламерея, позволяющих наглядно оценить закономерности поведения рассматриваемых моделей. Результаты качественного анализа наиболее общих закономерностей поведения решений системы функционально-дифференциальных уравнений (1) путем построения модельных систем в виде функциональных и дискретных уравнений [12], анализа критических точек и их характера устойчивости на основе методов исследования подобных уравнений регуляторики функциональной единицы клеточных сообществ многоклеточных организмов [13–15] показывают наличие таких режимов динамики численностей клеточных сообществ эпидермиса, как:

- монотонное уменьшение ( $A$ );
- стационарное состояние ( $B$ );
- автоколебания ( $C$ );
- нерегулярные колебания — детерминированный хаос ( $D$ );
- резкое деструктивное уменьшение — “черная дыра” ( $E$ ).

Как и в случае рассмотрения закономерностей функционирования общих систем регуляторики и регуляторики конкретных клеточных сообществ, режимы  $B$  и  $C$  можно

принять за режимы нормального функционирования клеточных сообществ, а режимы  $D$  и  $E$  — за аномальные. Как показали результаты качественных исследований, в области детерминированного хаоса  $D$  имеются малые регионы регулярных колебаний  $C$ . Это означает, что данная область аномалий содержит малые области нормального функционирования, а следовательно, при определенных условиях режим патологического состояния может поменяться на режим “временного” здорового состояния. Наличие таких малых регионов в области аномалий  $D$  позволяет организовать управление состоянием клеточных сообществ эпидермиса (в ходе увода в область нормы) путем последовательного перехода из  $D$  в  $C$  по цепочке из малых регионов с нормальным поведением в области аномалий  $D$ .

Рассмотрим простейшую форму уравнений (1) применительно к анализу механизмов управления кератиновых клеточных сообществ эпидермиса. Предполагая предоставление ростковым слоем постоянного количества клеток шиповатого слоя за единицу времени ( $S_{2_2} = S_0 = \text{const}$ ), систему (1) для зернистого, блестящего и рогового слоев можем записать в виде

$$\begin{aligned}\frac{dS_{2_3}(t)}{dt} &= a_7 S_0 - a_8 S_{2_3}(t), \\ \frac{dS_{2_4}(t)}{dt} &= a_8 S_{2_3}(t - \tau) - a_9 S_{2_4}(t), \\ \frac{dS_{2_5}(t)}{dt} &= a_9 S_{2_4}(t - \tau) - a_{10} S_{2_5}(t)\end{aligned}\quad (2)$$

с теми же обозначениями переменных и коэффициентов, что и в (1). Проведя анализ этих уравнений так же, как и в предыдущем случае, находим условие существования стабильного функционирования данных слоев

$$S_{2_5} = (a_7/a_{10})S_0.$$

Видно, что если повышается пролиферативная активность эпидермиса (увеличивается значение  $S_0$ ), что, например, наблюдается при псориазе [5], давление блестящего слоя на роговой слой тоже увеличится, что может привести к разрыву рогового слоя (происходит потеря содержимого блестящего слоя, раскрытие во внешнюю среду зернистого слоя, проникновение вредных веществ и микроорганизмов в эпидермис и т. д.). Если при этом снижается процесс гибели клеток, то происходит дополнительный рост численности зернистых клеток и дальнейшее ухудшение аномального состояния верхних слоев эпидермиса. В данном случае учет регуляторики численности клеточных сообществ росткового слоя путем перехода к уравнениям (1) позволяет более реально моделировать динамику численности клеток и более эффективно использовать методы управления для улучшения состояния регуляторики эпидермиса.

Для выявления наиболее общих закономерностей возникновения аномалий эпидермиса кожи в целом рассмотрим редуцированное предельно упрощенное модельное уравнение системы (1) при условии квазистационарности численности однородных клеточных групп в зонах растущих, дифференцирующихся и выполняющих специфические функции клеток:

$$\begin{aligned}\frac{dX(t)}{dt} &= \frac{aX^m(t-h)}{b+cX^n(t-h)} - fX(t), \\ X(t) &= \varphi(t), \quad t \in [0, h],\end{aligned}$$

$$a = a_1 \left( \frac{(b_1 + a_3)(b_2 + a_4)a_{10} - a_3b_2a_{10}}{a_2a_3a_5} \right)^m,$$

$$c = p \left( \frac{a_{10}}{a_6a_7a_8a_9} \right)^k,$$

$$f = \left( \frac{b_1(b_2 + a_4)a_{10} - (b_1 + a_3)(b_2 + a_4)a_{10} - a_3b_2a_{10}}{a_3a_5} \right),$$

$$n = 5k.$$

Введя обозначения  $\varepsilon = \frac{1}{fh}$ ,  $\theta = \frac{t}{h}$ ,  $\alpha = \frac{a}{fb}$ ,  $X(h\theta) = Z(\theta)$  и принимая, что  $m = 1$ , имеем

$$\varepsilon \frac{dZ(\theta)}{d\theta} = \frac{\alpha Z(\theta - 1)}{1 + Z^n(\theta - 1)} - Z(\theta). \quad (3)$$

Здесь  $Z(\theta)$  — величина, выражающая количество вырабатываемых эпидермисом кожи биологически активных веществ;  $\varepsilon$ ,  $\alpha$  — положительные параметры.

Рассмотрим существование непрерывных решений функционально-дифференциального уравнения (3). Пусть на отрезке  $[0, 1]$   $Z(\theta)$  равна непрерывной функции  $\varphi(t)$ . Рассмотрим на полуотрезке  $(1, 2]$  уравнение (3) с учетом  $\varphi(t)$

$$\varepsilon \frac{dZ(\theta)}{dt} = \frac{\alpha\varphi(\theta - 1)}{1 + \varphi^n(\theta - 1)} - Z(\theta). \quad (4)$$

Введя новую переменную  $\eta(\theta)$ ,

$$Z(\theta) = \eta(\theta)e^{-\theta/\varepsilon},$$

уравнение (4) можно записать в виде

$$\varepsilon e^{-\theta/\varepsilon} \frac{d\eta(\theta)}{d(\theta)} - \eta(\theta)e^{-\theta/\varepsilon} = \frac{\alpha\varphi(\theta - 1)}{1 + \varphi^n(\theta - 1)} - \eta(\theta)e^{-\theta/\varepsilon}$$

или

$$\frac{d\eta(\theta)}{d(\theta)} = \frac{\alpha e^{\theta/\varepsilon}}{\varepsilon} \frac{\varphi(\theta - 1)}{1 + \varphi^n(\theta - 1)}.$$

Интегрируя данное выражение, имеем

$$\eta(\theta) = \eta(1) + \frac{\alpha}{\varepsilon} \int_1^\theta \frac{\varphi(\tau - 1)e^{\tau/\varepsilon}}{1 + \varphi^n(\tau - 1)} d\tau.$$

Переход к искомой переменной  $Z(\theta)$  приводит к

$$Z(\theta)e^{\theta/\varepsilon} = Z(1)e^{1/\varepsilon} + \frac{\alpha}{\varepsilon} \int_1^\theta \frac{\varphi(\tau - 1)e^{\tau/\varepsilon}}{1 + \varphi^n(\tau - 1)} d\tau$$

или

$$Z(\theta)e^{\theta/\varepsilon} = Z(1)e^{1/\varepsilon} + \frac{\alpha}{\varepsilon} \int_1^{\theta} \frac{\varphi(\tau-1)e^{\tau/\varepsilon}}{1 + \varphi^n(\tau-1)} d\tau.$$

Соблюдение непрерывности в  $\theta = 1$  приводит к

$$Z(\theta) = \varphi(1)e^{(1-\theta)/\varepsilon} + \frac{\alpha}{\varepsilon} \int_1^{\theta} \frac{\varphi(\tau-1)e^{(\tau-\theta)/\varepsilon}}{1 + \varphi^n(\tau-1)} d\tau. \quad (5)$$

Полученное непрерывное решение на полуотрезке  $(1, 2]$  можно принять за начальную функцию и получить решение на полуотрезке  $(2, 3]$ . Данная процедура последовательного интегрирования позволяет получить непрерывное решение (3) при  $t > 1$ . Единственность полученного решения очевидна по построению. Действительно, пусть решений (3), удовлетворяющих в  $[0, 1]$  условию  $Z(\theta) = \varphi(\theta)$ , два:  $Z_1(\theta)$  и  $Z_2(\theta)$ .

$$\varepsilon \frac{dZ_1(\theta)}{d\theta} = \frac{\alpha Z_1(\theta-1)}{1 + Z_1^n(\theta-1)} - Z_1(\theta), \quad (6)$$

$$\varepsilon \frac{dZ_2(\theta)}{d\theta} = \frac{\alpha Z_2(\theta-1)}{1 + Z_2^n(\theta-1)} - Z_2(\theta), \quad (7)$$

$$\varepsilon \frac{d(Z_1(\theta) - Z_2(\theta))}{d\theta} = Z_2(\theta) - Z_1(\theta),$$

$$Z_1(\theta) - Z_2(\theta) = (Z_2(1) - Z_1(1))e^{\theta/\varepsilon}.$$

На отрезке  $[1, 2]$  имеем

$$\varepsilon \frac{d(Z_1(\theta) - Z_2(\theta))}{d\theta} = Z_2(\theta) - Z_1(\theta),$$

так как первые слагаемые (в правой части) обоих уравнений (6) и (7) равны одному и тому же выражению

$$\frac{\alpha\varphi(\theta-1)}{1 + \varphi^n(\theta-1)}.$$

В силу тождественности начальных условий для (6) и (7) имеем

$$Z_1(\theta) - Z_2(\theta) = (Z_1(1) - Z_2(1))e^{\theta/\varepsilon}, \quad \theta \in [1, 2].$$

В силу непрерывности решений

$$Z_1(1) = Z_2(1).$$

Следовательно,  $Z_1(\theta) = Z_2(\theta)$  при  $\theta \in [1, 2]$ . Далее, путем последовательного интегрирования убеждаемся в единственности непрерывных решений (5) при  $t > 1$ .

Таким образом, у функционально-дифференциального уравнения (3) существует единственное непрерывное решение при задании непрерывной начальной функции. Легко можно показать, что решения (3) ограничены и неотрицательны при положительных параметрах и начальной функции.

При очень больших  $Z(\theta)$  уравнение (3) имеет вид

$$\varepsilon \frac{dZ(\theta)}{d\theta} = \beta - Z(\theta), \quad (8)$$

$\beta \neq 0$  при  $n = 1$ ,  $\beta = 0$  при  $n > 1$ . Решение (8)  $Z(\theta) = \beta + \varphi(1)e^{-\theta/\varepsilon}$  ограничено, а следовательно, решения (1) и (5) тоже ограничены. Неотрицательность решений (3) вытекает из анализа полученного решения (7): в правой части (7) все параметры и значения начальной функции положительны.

Приведенные свойства решений уравнения (5) показывают, что моделирование на его основе регуляторику живых систем обеспечивает выполнение условий неотрицательности и ограниченности количественных показателей биосистем. Следующим условием моделирования биосистем является наличие у (5) нулевого положения равновесия (существование возможности имитации гибели биосистемы) и положительного аттрактора, притягивающего решения (возможность имитации функционального состояния биосистем).

Наличие нулевого положения равновесия для уравнения (3) очевидно. Определим условия существования положительного аттрактора для уравнения (3).

Пусть  $A = \text{const}$  — положение равновесия (3). Подставляя  $A$  в (3), имеем

$$0 = \frac{\alpha A}{1 + A^n} - A. \quad (9)$$

Так как  $A \neq 0$ , из (9) найдем  $A = \sqrt[n]{\alpha - 1}$ . Следовательно, при  $\alpha > 1$  уравнение (5) имеет положительное состояние равновесия, которое является аттрактором, притягивающим решения из бассейна  $(0, \infty)$  при  $\xi > 1$ :

- $Z_1(\xi) < Z_2(\xi)$  при  $\alpha < 1$ , значит,  $\xi = 0$  является аттрактором;
- $Z_1(\xi) > Z_2(\xi)$  при  $\alpha > 1$ , значит,  $\xi = \sqrt[n]{\alpha - 1}$  является аттрактором.

Здесь  $\xi = \sqrt[n]{\alpha - 1}$  — функциональный аттрактор для регуляторику эпидермиса кожи.

Качественный анализ характера устойчивости положений равновесия (5) показывает, что положительный аттрактор может терять устойчивость, что приводит к появлению колебательных решений системы в бассейне нетривиального аттрактора.

Из результатов качественного исследования вытекает, что в зависимости от значений параметров рассматриваемого уравнения колебания могут иметь устойчивый характер (предельные циклы типа Пуанкаре), нерегулярный характер (динамический хаос), а при определенных условиях данные колебательные решения коллапсируют, переходя в бассейн тривиального аттрактора (эффект “черной дыры”).

### 3. Количественный анализ

Для получения приближенных решений системы дифференциально-разностных уравнений (1)–(3) разработана специальная программа [16] на основе метода шагов [17, 18]. Организация вычислительных процедур легко допускает изменение значений параметров и начальных условий функционально-дифференциальных уравнений (1)–(3) в программной системе в ходе вычислительного эксперимента. Для осуществления этих операций организованы в рабочем дисплее “шпалы” управления, с помощью которых можно осуществлять необходимые изменения и начинать новый этап вычислительного эксперимента. В ходе отладки программы получены условия моделирования нормального



функционирования клеточных сообществ эпидермиса кожи и возникновения различных кожных патологий. Эти компьютерные расчеты показали приемлемость учитываемых переменных, параметров и принятой регуляционной схемы для количественных исследований механизмов регуляторики клеточных сообществ эпидермиса кожи. Представление поведения модели на дисплее РС в графическом виде является информативным для количественных исследований (рис. 2–6).

На рис. 2 приведено диалоговое окно программы, созданной на основе описанного выше математического моделирования регуляторики клеточного сообщества эпидермиса кожи. Как видно, в цепи зависимостей  $M \rightarrow B \rightarrow D \rightarrow S_{21} \rightarrow S_1$  существует возможность коррекции числовых параметров, управляющих скоростью сигналов, отвечающих как за переходы клеток на следующие (или предыдущие) этапы, так и за выход клеток за пределы рассматриваемого клеточного сообщества (гибель клеток).

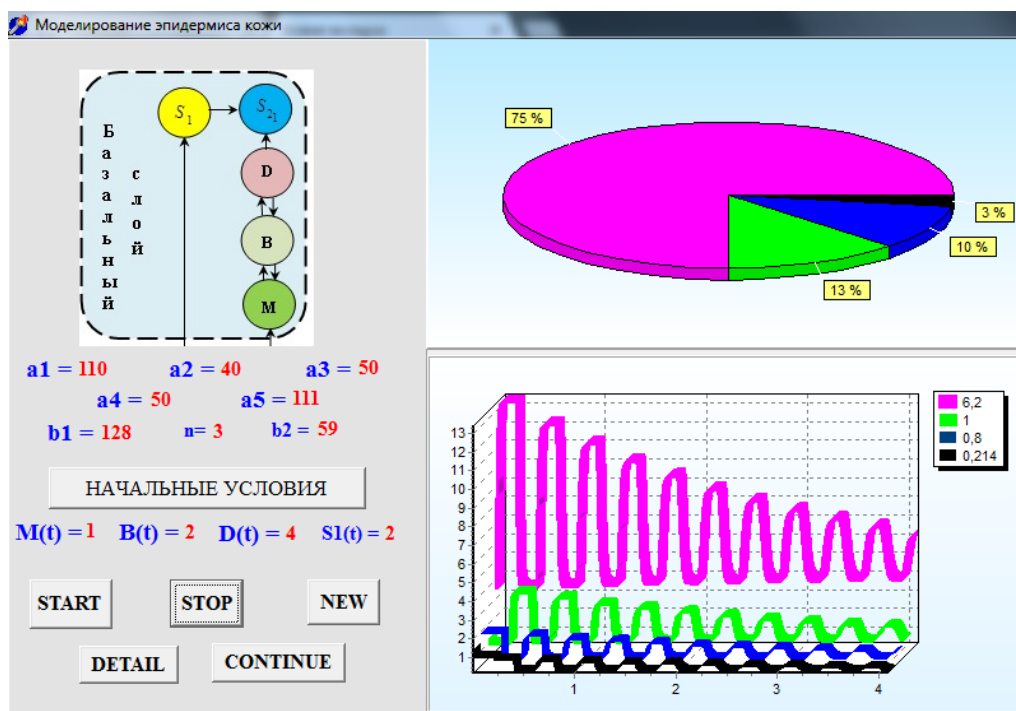


Рис. 2. Вид дисплея в ходе вычислительного эксперимента

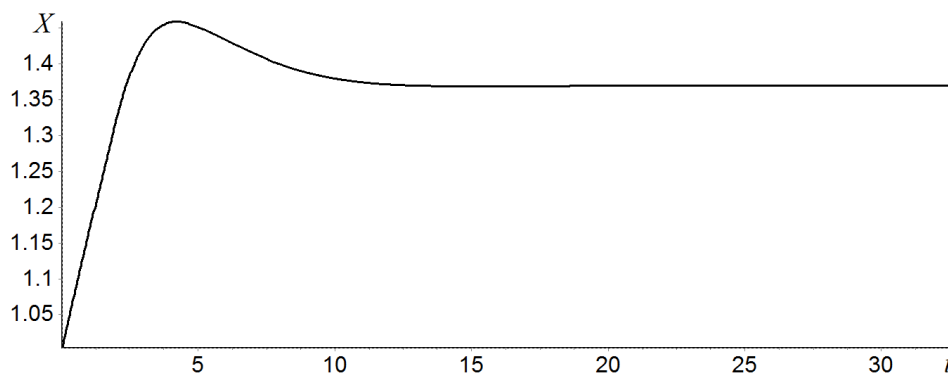


Рис. 3. Стационарное решение уравнения (3) на РС ( $\varepsilon = 12$ ,  $\alpha = 10$ ,  $n = 7$ )

Результаты вычислительных экспериментов показывают, что причиной потенциальной гибели меланиновых клеток является высокая сопряженность. При этом возможности эпидермиса увеличиваются, появляются циклические процессы, странные аттракторы, это сопровождается образованием зоны “черной дыры”, в окрестности которой резкое увеличение внешних или внутренних изменений может привести к гибели клеток. При рассмотрении предельно упрощенного варианта модели (3) выявлена закономерность возникновения аномалий при увеличении параметра запаздывания и влияния внешних факторов (рис. 5 и 6).

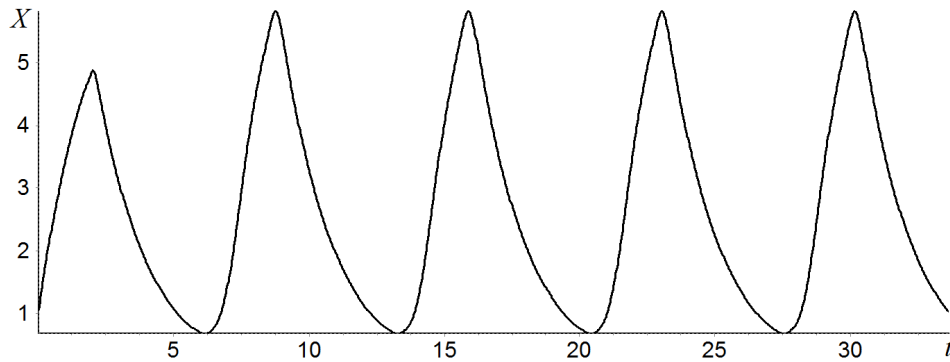


Рис. 4. Наличие колебательных решений уравнения (3) ( $\varepsilon = 0.96$ ,  $\alpha = 14$ ,  $n = 7$ )

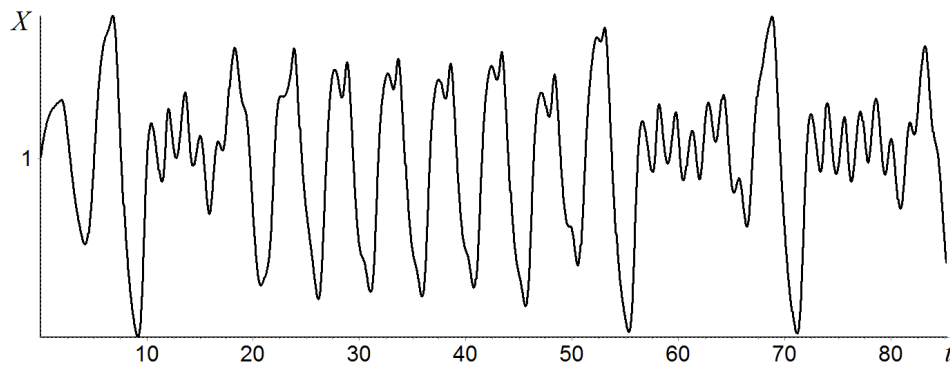


Рис. 5. Существование нерегулярных колебательных решений уравнения (3) ( $\varepsilon = 0.36$ ,  $\alpha = 2.5$ ,  $n = 7$ )

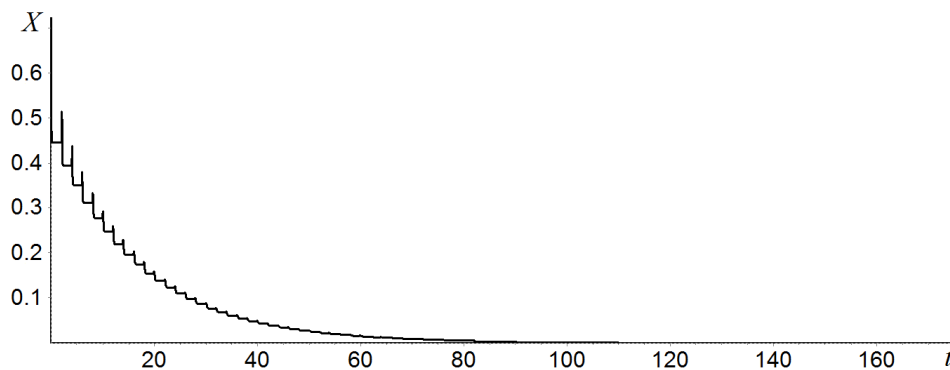


Рис. 6. Существование эффекта “черной дыры” в решениях уравнения (3) ( $\varepsilon = 0.02$ ,  $\alpha = 0.85$ ,  $n = 7$ )

Таким образом, анализ полученных уравнений и приведенные результаты показывают возможность количественного исследования механизмов управления регуляторикой клеточных сообществ эпидермиса кожи в норме и при аномалиях на основе применения функционально-дифференциальных уравнений динамики численности функциональной единицы клеточных сообществ многоклеточных организмов. Количественное исследование механизмов возникновения, развития и последствий конкретных кожных заболеваний, а также анализ возможных путей их диагностики, прогнозирования и лечения средствами математического и компьютерного моделирования являются предметом дальнейших исследований.

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке РУз (грант № А-5-005).

## Список литературы / References

- [1] **Аковбян В.А., Хидиров Б.Н.** О математическом моделировании некоторых регуляторных механизмов клеток слизистой кишечника // Клеточные механизмы приспособительных процессов: Сб. науч. тр. / Ташкент, ТашГосМИ. 1974. Вып. 1. С. 42–49.  
**Akovbyan, V.A., Hidirov, B.N.** On mathematical modeling of some regulatory mechanisms for cells of the intestinal mucosa // Cellular Mechanisms of Adaptive Processes: Sb. Nauch. Tr. / Tashkent, TashGosMI. 1974. Iss. 1. P. 42–49. (In Russ.)
- [2] **Хидиров Б.Н.** Избранные работы по математическому моделированию регуляторики живых систем. М.; Ижевск: ИКИ, 2014. 304 с.  
**Hidirov, B.N.** Selected works on mathematical modeling for regulation of living systems. Moscow; Izhevsk: IKI, 2014. 304 p. (In Russ.)
- [3] **Акимов В.Г., Чистякова Т.В.** Диагностические ошибки на дерматологическом приеме // Клиническая дерматология и венерология. 2016. Т. 15, № 1. С. 88–95.  
**Akimov, V.G., Chistyakova, T.V.** Mistakes in reception of dermatologic patients // Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2016. Vol. 15, No. 1. 88–95. (In Russ.)
- [4] **Круглова Л.С.** Витилиго: современные взгляды на этиологию, патогенез и методы терапии // Рос. журн. кожных и венер. болезней. 2016. Т. 19, № 4. С. 241–244.  
**Kruglova, L.S.** Vitiligo: etiology, pathogenesis and therapy // Russ. J. of Skin and Venereal Diseases. 2016. Vol 19, No. 4. P. 241–244. (In Russ.)
- [5] **Юсупова Л.А.** Особенности сопутствующей патологии печени у больных псориазом // Лечащий врач. 2016. № 8. С. 41–44.  
**Yusupova, L.A.** Features of concomitant hepatic pathology in patients with psoriasis // Lechashchiy Vrach. 2016. No. 8. P. 41–44. (In Russ.)
- [6] **Воропаева О.Ф., Шокин Ю.И.** Численное моделирование в медицине: Некоторые постановки задач и результаты расчетов // Вычисл. технологии. 2012. Т. 17, № 4. С. 29–55.  
**Voropaeva, O.F., Shokin, Yu.I.** Numerical simulation in medicine: Formulations of the problems and some results of calculations // Computat. Technologies. 2012. Vol. 17, No. 4. P. 29–55. (In Russ.)
- [7] **Zhang, H., Hou, W., Henrot, L., Schnebert, S., Dumas, M., Heusele, C., Yang, J.** Modelling epidermis homeostasis and psoriasis pathogenesis // J. R. Soc. Interface. 2015. Vol. 12. P. 20141071.

- [8] **Adra, S., Sun, T., MacNeil, S., Holcombe, M., Smallwood, R.** Development of a three dimensional multiscale computational model of the human epidermis // PLoS ONE. 2010. Vol. 5. P. e8511. DOI:10.1371.
- [9] **Лаптев М.В., Никулин Н.К.** Математическая модель паракринной регуляции пролиферативной активности эпидермиса с участием Т-лимфоцитов // Биофизика. 2010. Т. 55, № 2. С. 361–374.  
**Laptev, M.V., Nikulin, N.K.** A mathematical model of paracrine regulation of the proliferative activity of epidermis with the participation of T-lymphocytes // Biophysics. 2010. Vol. 55, iss. 2. P. 305–316.
- [10] **Самцов А.В., Барбинов В.В.** Дерматовенерология: Учебник для медицинских ВУЗов. СПб.: СпецЛит, 2008. 352 с.  
**Samtsov, A.V., Varbinov, V.V.** Dermatovenereology: Textbook for medical universities. SPb.: SpetsLit, 2008. 352 p. (In Russ.)
- [11] **Кичигина Т.Н., Грушин В.Н., Беликова И.С., Мяделец О. Д.** Меланоциты: строение, функции, методы выявления, роль в кожной патологии // Вестн. ВГМУ. 2007. № 4. С. 5–16.  
**Kichigina, T.N., Grushin, V.N., Belikova, I.S., Myadelets, O.D.** Melanocytes: structure, functions, methods of detection, role in skin pathology // Vestnik of Vitebsk State Medical Univ. 2007. No. 4. P. 5–16. (In Russ.)
- [12] **Хидиров Б.Н.** Регуляторика живых систем: качественные исследования // Докл. АН РУз. 1998. № 8. С. 12–15.  
**Hidirov, B.N.** Living systems regulations: the qualitative research // Doklady AN RUz. 1998. No. 8. P. 12–15. (In Russ.)
- [13] **Aliev, B.R., Hidirov, B.N., Saidalieva, M., Hidirova, M.B.** Quantitative study of cellular mechanisms of HIV-infection's pathogenesis // Eng. Letters. 2007. Vol. 13, No. 3. P. 304–307.
- [14] **Abduvaliev, A., Saidalieva, M., Hidirova, M., Gildieva, M.** Mathematical modeling of the thyroid regulatory mechanisms // Amer. J. of Medical Sci. and Medicine. 2015. Vol. 3, No. 3. P. 28–32.
- [15] **Алиев Б.Р., Хидиров Б.Н., Сайдалиева М.** Количественный анализ механизмов управления клеточной регуляторикой иммунной системы в патогенезе ВИЧ-инфекции // Инфекция, иммунитет и фармакология. 2010. № 1-2. С. 23–27.  
**Aliev, B.R., Hidirov, B.N., Saydaliyeva, M.** Quantitative analysis of control mechanisms of immune system cellular regulations during HIV-infection pathogenesis // Infection, Immunity and Pharmacology. 2010. No. 1-2. P. 23–27. (In Russ.)
- [16] **Хидирова М.Б., Шакаров А.Р.** Программа для качественного анализа функционально-дифференциальных уравнений гудвиновского типа. DGU 02890. 10.12.2014 г.  
**Hidirova, M.B., Shakarov, A.R.** Program for qualitative analysis of Goodwin type functional-differential equations. DGU 02890. 10/12/2014. (In Russ.)
- [17] **Эльсгольц Л.Э., Норкин С.Б.** Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. М.: Наука, 1971. 296 с.  
**El'sgol'ts, L.E., Norkin, S.B.** Introduction to the theory and application of differential equations with deviating arguments. N.Y.: Acad. Press, 1973. 356 p.
- [18] **Беллман Р., Кук К.** Дифференциально-разностные уравнения М.: Мир, 1967. 548 с.  
**Bellman, R., Cooke, K.L.** Differential-difference equations. New York: Acad. Press, 1963. 462 p.

**Mathematical modelling for number dynamics of skin epidermis cellular communities at norm and anomalies**

HIDIROVA, MOHINISO B., SHAKAROV, ALISHER R.

Centre for the Development of Software and Hardware Program Complexes at Tashkent University of Informational Technologies, Tashkent, 100084, Uzbekistan

Corresponding author: Hidirova, Mohiniso B., e-mail: [mhidirova@yandex.ru](mailto:mhidirova@yandex.ru)

**Purpose.** The purpose of this paper is to develop mathematical models for dynamics of the skin epidermis cellular communities under the norm and the skin diseases.

**Methodology.** The paper describes the results made by using methods of quantitative and qualitative analysis of functional-differential equations.

**Findings.** The paper concludes that number dynamics of the skin epidermis cellular communities have the following regimes: rest, stable stationary state, regular oscillations which can be identified as normal condition of the epidermis activity and irregular fluctuations with the destructive changes that conform to pathological condition of the skin.

**Originality/value.** The paper provides a new mathematical and computer models able to describe regulatory mechanisms in the skin epidermis at the norm and anomalies taking into account spatial and temporal relations.

*Keywords:* mathematical modeling, functional-differential equations, auto-oscillations, dynamical chaos, epidermis, the skin diseases, living systems, organism.

**Acknowledgements.** This work was supported by the Republic of Uzbekistan (grant No. A-5-005).

*Received 19 January 2017*

*Received in revised form 26 July 2017*