

УДК 577.3 : 616.1

О. Г. Донская, Л. В. Недорезов

(Новосибирск)

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ БАЛАНСА ЙОДА В ОРГАНИЗМЕ

Анализируется баланс йода в организме. Рассматриваются математические модели, описывающие изменения концентрации йода в различных органах и тканях и условий фиксации йода щитовидной железой при изменении количества йода, поступающего в организм с пищей. Проводится анализ моделей качественными и количественными методами и обсуждаются полученные динамические режимы.

Введение. Щитовидная железа (*glandula thyroidea*) вырабатывает и секретирует в кровь тиреоидные гормоны — йодсодержащие аминокислоты тироксин (*T4*) и трийодтиронин (*T3*), оказывающие мощное регулирующее влияние на основные функции организма: его рост, развитие и обмен веществ [1—4].

Йод является необходимым элементом для синтеза тиреоидных гормонов, и без него тиреоидная система функционировать не сможет [2]. Избыток или недостаток йода, поступающего в организм извне (с пищей), немедленно отражается на функционировании щитовидной железы. Существуют механизмы адаптации, помогающие тиреоидной системе нормально функционировать в условиях снижения и увеличения потока йода. При значительном снижении (увеличении) потока йода происходят качественные изменения в функционировании механизмов адаптации, что приводит к патологическим состояниям организма. Неслучайно поэтому йоду уделялось центральное место при обсуждении роли и функций щитовидной железы с начала этого столетия [3].

Все известные модели тиреоидной системы [5—11] посвящены изучению динамики концентрации гормонов *T3* и *T4* в крови, законов их секреции и регуляции. При этом эти модели не учитывают изменения в функционировании тиреоидной системы и изменения состояния самой щитовидной железы в ответ на изменение потока йода в организм, а эти процессы довольно часто являются причиной возникновения патологических состояний. Моделированию именно этих ситуаций посвящена настоящая работа.

На рис. 1 представлена схема баланса йода в организме, составленная на основе анализа литературных данных [1—4, 12—17]. Рассмотренные ниже модели базируются на этой схеме.

Схема баланса йода. На рис. 2 изображена упрощенная схема баланса йода в организме. За основу была взята схема на рис. 1, но при этом учитывались только ключевые моменты обмена йода.

Разделим весь йод, находящийся в организме, на три части: неорганический йод в крови (йод в форме йодида — *I1*), йод в щитовидной железе (*I2*), гормональный йод в крови и тканях (*F*).

Йодид в крови, или так называемый йодный фонд, пополняется в основном за счет йода, попадающего в организм с пищей (*k*). Удаление йода из йодного фонда происходит двумя путями: фиксируется щитовидной железой (*f₁*) и удаляется с мочой (*r₁*).

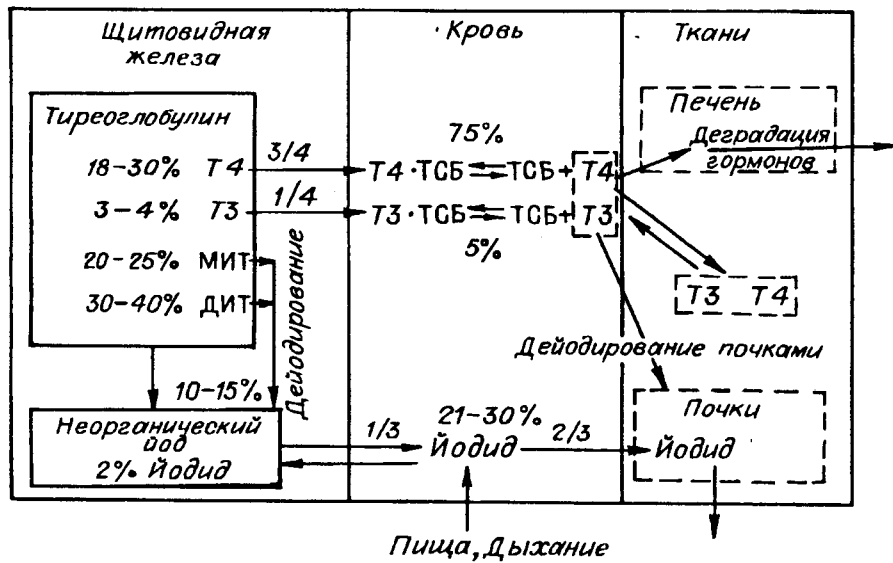


Рис. 1. Схема баланса йода в организме:

MIT — моноидтирозин; ДИТ — дийодтирозин (йодсодержащие аминокислоты, не имеющие гормональной активности); ТСБ — тироксинсвязывающий белок (белки, связывающие гормоны T3 и T4 в крови)

Йод попадает в щитовидную железу одним путем из йодного фонда (f_1) и убывает из железы в составе гормонов тироксина (T4) и трийодтиронина (T3). Щитовидная железа секретирует гормоны в кровь (f_2).

Удаление гормонального йода из организма происходит двумя путями. Часть йода удаляется печенью, причем печень удаляет гормональный йод (r_2). Кроме того, в тканях идет процесс дейодирования, после чего йод в форме йодида удаляется почками (l).

Пусть $I_1(t)$ — количество неорганического йода в крови в момент времени t , $I_2(t)$ — количество йода в щитовидной железе, $F(t)$ — количество гормонального йода в крови и тканях организма, k — скорость поступления йода в организм с пищей, $k \equiv \text{const} \geq 0$, $r_1 \equiv \text{const} \geq 0$ — интенсивность экскреции йодида с мочой.

Обозначим через f_1 — интенсивность поступления йодида из крови в щитовидную железу. Будем считать $f_1 = \text{const}$ до момента насыщения (пороговое значение I_2^*) щитовидной железы йодом, после которого $f_1 = 0$: $f_1 = f_1^* \Theta(I_2^* - I_2)$, где Θ — тета-функция Хевисайда.

Будем также считать, что $f_2, r_2, l = \text{const} > 0$, $l_1 = l + r_2$.

Модель 1. Следующая система обыкновенных дифференциальных уравнений описывает баланс йода в организме (согласно схеме на рис. 2):

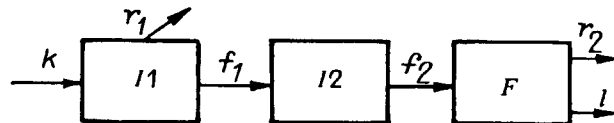


Рис. 2. Упрощенная схема баланса йода

$$\begin{aligned}
dI_1/dt &= k - I_1(r_1 + f_1), \\
dI_2/dt &= f_1 I_1 - f_2 I_2, \\
dF/dt &= f_2 I_2 - F l_1.
\end{aligned}
\tag{1}$$

Стационарная точка системы лежит в области $I_2 \leq I_2^*$:

$$\begin{aligned}
I_{1\text{стац}} &= k/(r_1 + f_1), \\
I_{2\text{стац}} &= f_1 k / (r_1 + f_1) f_2 \leq I_2^*, \\
F_{\text{стац}} &= f_1 k / (r_1 + f_1) l_1
\end{aligned}
\tag{2}$$

— и является глобально устойчивым равновесием.

Рассмотрим, как зависят стационарные значения переменных модели при изменении скорости поступления йода в организм с пищей. Из (2) видно, что при увеличении k $I_{2\text{стац}}$ линейно увеличивается до определенного конечного предела, который достигается при

$$k = \tilde{k} = \frac{I_2^* f_2 (r_1 + f_1)}{f_1}.$$

Поведение $F_{\text{стац}}$ при изменении k аналогично поведению $I_{2\text{стац}}$, т. е. линейно увеличивается при увеличении k и достигает предела при $k = \tilde{k}$. При уменьшении k $F_{\text{стац}}$, $I_{1\text{стац}}$, $I_{2\text{стац}}$ линейно уменьшаются и становятся равными нулю при $k = 0$.

Таким образом, при увеличении потребления йода с пищей в организме происходит ряд изменений. Как показывает анализ модели (1), увеличивается содержание йодида в крови, в щитовидной железе сначала происходит накопление йода, а затем насыщение железы йодом. Подобное поведение характеристик модели (1) показывает, что данная модель действительно отражает (достаточно грубо) поведение реальной системы в условиях, когда скорость поступления йода в организм достаточно велика. Расширение области применимости модели к описанию динамики реальных процессов требует ее дальнейшей модификации.

Модель 2. Модель 2 является модификацией модели 1, в рамках которой устранено одно из несоответствий. А именно, при уменьшении скорости k наступает такой момент, когда включаются компенсаторные механизмы, направленные на задержание йода в организме, т. е. изменяется закон интенсивности захвата йода щитовидной железой. При недостатке йода в результате гиперплазии и гипертрофии щитовидная железа приобретает способность к усилению фиксации йодида из крови. Введем в модель параметр L , отражающий способность щитовидной железы фиксировать йод в зависимости от ее функционального состояния, и назовем его «размером» железы (так как железа действительно увеличивается в размерах).

Пусть L^* — минимальный «размер» щитовидной железы (т. е. размер железы в норме, когда организм не испытывает недостатка йода). Интенсивность поглощения йодида из крови щитовидной железой f_1 зависит от L . В наиболее простом (линейном) варианте эта зависимость может быть представлена функцией

$$f_1 = \begin{cases} f_1^0 + f_1^1 (L - L^*) & \text{для } \forall I_2 \geq I_2^*, \\ 0 & \text{для } \forall I_2 < I_2^*, \end{cases}$$

где $f_1^0, f_1^1 \equiv \text{const} > 0$.

Для того чтобы записать дифференциальное уравнение, описывающее динамику «размера» щитовидной железы L , введем понятие равновесной

точки \tilde{I} . Каждому значению L — «размеру» щитовидной железы — соответствует значение \tilde{I} (это такое количество йода в железе, уменьшение или увеличение которого ведет соответственно к увеличению или уменьшению L). Зададим связь между L и I простейшим способом:

$$\tilde{I} = I^{**} e^{j_1(L - L^*)},$$

где j_1 — некоторая константа больше нуля; I^{**} — равновесная точка для L^* , т. е. такое количество йода в щитовидной железе при ее минимальных (нормальных) размерах, меньше которого начинается рост размеров железы.

Дифференциальное уравнение

$$dL/dt = \kappa_1 \max(0, I - \tilde{I}) + \kappa_2 \min(0, I - \tilde{I}) \Theta(L - L^*), \quad (3)$$

где $\kappa_1, \kappa_2 \equiv \text{const} > 0$ — интенсивности процесса роста и сокращения размеров щитовидной железы, $\Theta(L)$ — тета-функция Хевисайда. Из уравнения (3) следует, в частности, что если $L(0) > L^*$, то для любого $t > 0$ $L(t) \geq L^*$.

Объединяя уравнения (1) и (3), получаем модификацию модели (1). Анализ новой модели показал, что: 1) существует устойчивый инвариантный компакт в неотрицательной части фазового пространства (т.е. решения ограничены и продолжаемы по времени), 2) при численном решении при постоянных скоростях притока йода в организм наблюдались только режимы стабилизации переменных.

Заключение. Рассмотренные в настоящей работе математические модели баланса йода в организме базируются на тех результатах и представлениях о процессах трансформации йода в организме, которые сформировались к настоящему моменту времени в литературе. Анализ моделей показал, что на качественном уровне имеется совпадение экспериментальных и теоретических кривых. Это означает, что использование данных моделей может оказаться весьма перспективным, в частности, при исследовании реакции организма на недостаток йода и анализе механизма возникновения отдельных патологических состояний организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Физиология эндокринной системы. Сер. Руководство по физиологии.—Л.: Наука, 1979.
2. Dilbert A. Fisher. Upper limit of iodine in infant formulas // J. Nutr.—1989.—119, N 125.—P. 1865.
3. Nagataki S., Yokoyama N. Autoregulation: Effect of iodine // Acta Med. Austr.—1990.—17, N 1.—P. 4.
4. Калистратов В. С., Тищенко Г. С. Биологическое действие йода ^{125}I // Медицинская радиология.—1979.—24, № 4.
5. Швитра Д. И., Янчис Э. С. Некоторые аспекты математического моделирования динамики уровня тиреоидных гормонов в крови // Математические модели в биологии и медицине.—Вильнюс, 1987.—Вып. 2.
6. Danziger L., Elmergreen G. L. Mathematical theory of periodic reapsing catatonia // Bull. Math. Biophys.—1954.—16.—P. 15.
7. Рашевский Н. Некоторые медицинские аспекты математической биологии.—М.: Медицина, 1966.
8. Валанчус Ю. Д., Швитра Д. И. Задача о взаимодействии гормонов щитовидной железы и гипофиза // Математические модели в биологии и медицине.—Вильнюс, 1985.—Вып. 1.
9. Saratchandran P., Carson E. R., Reeve J. An improved mathematical model of human thyroid hormone regulation // Clin. Endocr.—1976.—5.—P. 473.
10. Norwich K. N., Retter B. Homeostatic control of thyroxin concentration expresses by a set of linear differential equations // Bull. Math. Biophys.—1965.—27.—P. 133.
11. Distefano J. J., Chang R. F. Computer simulation of thyroid hormone binding, distribution and disposal dynamics in man // Am. J. Physiol.—1971.—221.—P. 1529.

12. Studer H., Kohler H., Burgi H. Iodine deficiency // Handbook of Physiology. Sect. 7. Endocrinology. V. 3. The Thyroid /Ed. M. A. Greet, D. H. Solomon.—Wash., D. C.: Am. Physiol. Soc., 1974.
13. Food and Nutrition Board: Recommended Dietary Allowances, 9th ed., National Research Council.—Wash.: Nat. Acad. Sci., 1980.
14. Wayne E. J., Koutras D. A., Alexander W. D. Clinical Aspects of Iodine Metabolism.—Blackwell, Oxford, 1964.
15. Delange F., Ermans A. M. Endemic goiter and cretinism. Naturally occurring goitrogens // Pharmacol. Ther.—1976.—1.—P. 57.
16. Fisher D. A., Oddie T. H. Thyroidal thyronine and nonthyronine secretion in euthyroid subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab.—1971.—33.—P. 647.
17. Distefano III Josef J. and Sapin Viveca. Fecal and urinal excretion of six iodothyronines in the rat // Endocrinology.—1987.—121.—P. 1742.

Поступила в редакцию 23 декабря 1992 г.

Реклама продукции в нашем журнале — залог Вашего успеха!