

АКАДЕМИЯ НАУК СССР  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ПРИ АзГУ ИМ. С.М. КИРОВА

ПРЕПРИНТ

М.К.АТАКИШИЕВА, З.А.ИСКЕНДЕР-ЗАДЕ,  
А.А.МАМЕДОВ, В.А.МИРЗА-ЗАДЕ, А.М.МОЛЧАНОВ

**АВТОКОЛЕБАНИЯ  
В МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ  
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОСТРОВКОВ  
ЛАНГЕРГАНСА**

ПУЩИНО · 1984

АКАДЕМИЯ НАУК СССР  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ПРИ АзГУ ИМ. С.М. КИРОВА

ПРЕПРИНТ

М.К.АТАКИШИЕВА, З.А.ИСКЕНДЕР-ЗАДЕ,  
А.А.МАМЕДОВ, В.А.МИРЗА-ЗАДЕ, А.М.МОЛЧАНОВ

**АВТОКОЛЕБАНИЯ  
В МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ  
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОСТРОВКОВ  
ЛАНГЕРГАНСА**

ПУЩИНО · 1984

УДК 517.925.42+612.45

В работе показано наличие автоколебательных режимов секреции гормонов островками Лангерганса при экстремальных ситуациях. Предпринята попытка объяснить физиологическую роль автоколебаний.

Работа направлена для опубликования в журнале «Биофизика».

© Научный центр биологических исследований АН СССР  
в Пушкине, 1984 г.

Колебательные режимы функционирования биологических систем широко известны. Показано наличие периодических взаимосвязанных колебаний уровней глюкозы, инсулина и глюкагона крови [3]. Анализ изменений электрической активности мембран единичных островков Лангерганса, изолированных из поджелудочной железы мышей, также свидетельствует о наличии колебательных режимов секреции панкреатических гормонов [4].

Нами написана математическая модель функционирования системы А-, В-, Д-клеток островков Лангерганса, качественная адекватность которой была доказана имитацией на ЭВМ ранее проведенных клинических и экспериментальных исследований [1, 2]. Модель описывает изменение количества гормонов, секретируемых А-, В-, Д-клетками, и концентрации инсулина, глюкагона и соматостатина в межклеточной жидкости. Параметрами модели являются: величина глюкозы, подводимой к островкам Лангерганса, и масса внеклеточной жидкости островков.

Анализ решений математической модели показал наличие в определенных ситуациях автоколебаний секреции гормонов поджелудочной железы. Целью данной работы явилось изучение характера, условий возникновения и возможного физиологического значения найденных автоколебаний.

Проведена серия экспериментов на ЭВМ, имитирующих перфузию островков Лангерганса растворами с различной концентрацией глюкозы. В ходе исследований количественное соотношение А-, В-, Д-клеток оставалось постоянным. Суть численного эксперимента заключалась в том, что для каждой пары значений параметров  $t \in M^*$  и  $s \in S^{**}$  в интервале времени от 0 до  $t$  решалась задача Коши с одинаковыми начальными данными.

Анализ результатов численных экспериментов позволил выявить три типа качественно различных поведений системы:

1) решения системы стремятся к устойчивому состоянию типа «узел» (рис. 1а,б);

\*  $m$  — масса внеклеточной жидкости, которая в соответствии с принятым допущением линейно зависит от общего числа островковых клеток ( $N = \alpha + \beta + \Delta$ ).

\*\*  $s$  — количество глюкозы, поступающей в поджелудочную железу извне в данный момент времени.

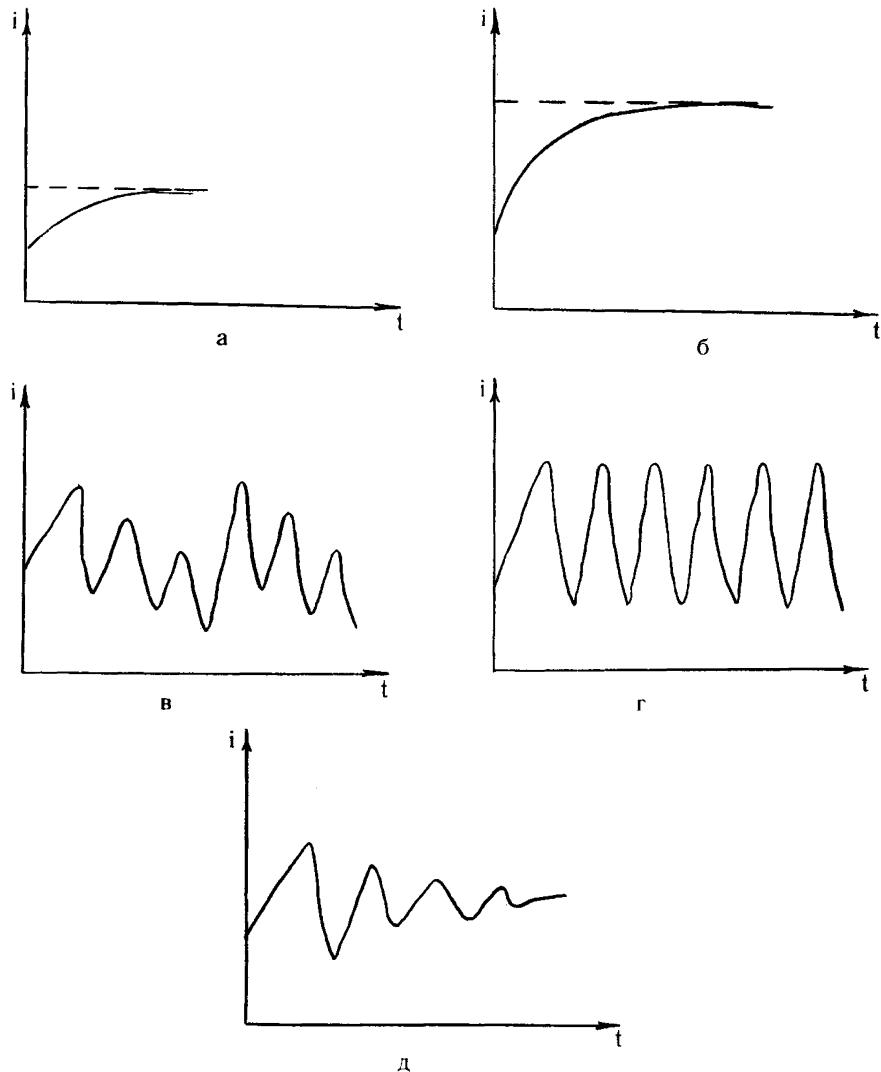


Рис. 1. Характерные решения системы ( $i$  — концентрация инсулина в межклеточной жидкости,  $t$  — время): а и б — устойчивый узел; в и г — автоколебания; д — устойчивый фокус

2) решения системы являются автоколебательными (рис. 1в,г);  
 3) решения системы стремятся к устойчивому равновесию типа «фокус» (рис. 1д).

Решения системы стремятся к устойчивому состоянию типа «узел» при нефизиологических — «сверхнизких» (рис. 1а) и

«сверхвысоких» (рис. 1б) концентрациях глюкозы в межклеточной жидкости. В первом случае островки Лангерганса практически не реагируют на изменение концентрации глюкозы, в связи с ее чрезвычайно низким уровнем в межклеточной жидкости. Во втором случае островки Лангерганса уже не способны отвечать на изменение концентрации глюкозы в связи с тем, что секреция гормонов островковыми клетками максимальна.

При физиологических концентрациях глюкозы решения системы можно разделить на три области (относительно параметра  $S$ ). При низких концентрациях глюкозы в межклеточной жидкости решения системы представляют собой сложные периодические колебания (рис. 1в). При средних концентрациях глюкозы решения системы стремятся к устойчивому состоянию типа «фокус» (рис. 1д). При высоких концентрациях глюкозы в межклеточной жидкости решения системы представляют собой гармонические автоколебания (рис. 1г).

Таким образом, весь интервал изменения параметра  $S$  можно разделить на пять областей, в каждой из которых имеются характерные решения системы. Зависимость размеров этих об-

$m$	Ia	Iв	Iд	Iг	Iб
0,1	0,0	0,0	0,0	0,3	2,7
0,2	0,1	0,0	0,0	0,6	2,3
0,3	0,1	0,0	0,0	0,9	2,0
0,4	0,2	0,0	0,0	1,2	1,6
0,5	0,2	0,0	0,0	1,5	1,3
0,6	0,3	0,4	0,1	1,3	0,9
0,7	0,3	0,5	0,3	0,0	0,0
0,8	0,3	0,6	0,4	0,0	0,0
0,9	0,4	0,6	0,6	1,4	0,0
1,0	0,4	0,5	0,9	1,2	0,0
1,1	0,4	0,5	1,1	1,0	0,0
1,2	0,4	0,9	0,9	0,8	0,0
1,3	0,5	0,9	1,0	0,6	0,0
1,4	0,5	1,1	0,0	0,0	0,0
1,5	0,6	1,1	1,0	0,3	0,0
1,6	0,8	1,1	1,2	0,1	0,0
1,7	0,7	1,1	1,2	0,0	0,0
1,8	0,7	1,3	1,0	0,0	0,0

ластей от массы внеклеточной жидкости (общего числа островковых клеток) приведена в таблице. В первом столбце таблицы дана масса внеклеточной жидкости относительно нормы, а в остальных — величина отрезка изменения глюкозы для различных типов решений системы.

Как видно из таблицы, при минимальном общем числе островковых клеток область физиологических значений концентраций глюкозы в межклеточной жидкости также минимальна. Увеличение числа островковых клеток приводит к тому, что размеры области физиологических значений концентрации глюкозы в межклеточной жидкости достигают своего максимума, а затем начинают уменьшаться.

Исходя из этого, нормальным количеством островков Лангерганса можно считать такое их количество, при котором максимальны размеры области физиологических концентраций в межклеточной жидкости.

Области гармонических колебаний появляются уже при минимальном числе островковых клеток. Области сложных периодических колебаний появляются гораздо позднее — при массе внеклеточной жидкости, превышающей исходную примерно в 6 раз. При массе внеклеточной жидкости, превышающей исходную примерно в 18 раз, отмечается максимальная длина области сложных периодических колебаний и исчезают гармонические колебания.

Полученные данные показывают, что качественный характер реакции островковых клеток на глюкозу зависит от концентрации глюкозы в межклеточной жидкости и от общего количества островковых клеток. Исходя из этого можно сделать вывод, что общепринятый в физиологии и медицине показатель концентрации глюкозы в крови не позволяет правильно оценить степень напряженности функционирования островковых клеток.

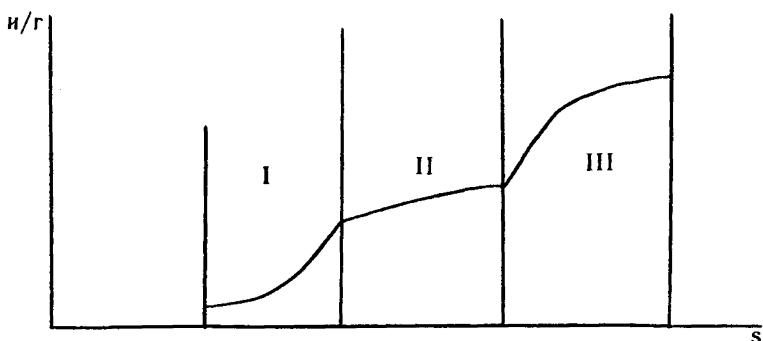


Рис. 2. Характерная динамика изменения соотношения инсулин/глюкагон ( $i/g$ ) в ответ на изменение концентрации глюкозы ( $s$ ) в межклеточной жидкости. I — область сложных периодических колебаний, II — область устойчивого фокуса, III — область гармонических колебаний

Значительный интерес представляло изучение вопроса о возможной физиологической роли найденных автоколебаний. Как известно, гипо- и гипергликемия требуют достаточно резкого изменения скорости секреции гормонов островками Лангерганса. В случаях гипогликемии необходимо уменьшение соотношения инсулин/глюкагон в крови, а при гипергликемии — его увеличение [5].

На рис. 2 представлена характерная динамика изменения соотношения инсулин/глюкагон в ответ на изменение концентрации глюкозы в межклеточной жидкости (по результатам суммарной секреции инсулина и глюкагона за время Т численного эксперимента с нормальным количеством островков Лангерганса).

Как видно из рис. 2, в области устойчивого фокуса, то есть в пределах нормальных концентраций глюкозы в межклеточной жидкости, происходит затухающий рост соотношения инсулин/глюкагон в ответ на повышение концентрации глюкозы. Переход в область гармонических автоколебаний характеризуется резким увеличением соотношения инсулин/глюкагон. Качественно аналогичный скачок наблюдается и при переходе из области устойчивого фокуса в область сложных периодических колебаний. Однако в этом случае соотношение инсулин/глюкагон падает.

Таким образом, появление колебательных режимов функционирования островков Лангерганса приводит к более интенсивному изменению соотношения инсулин/глюкагон в нужном для организма направлении. Создается впечатление, что автоколебательный режим появляется в тех случаях, когда неколебательный режим уже не в состоянии обеспечить эффективную реакцию островков Лангерганса на изменение концентрации глюкозы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Атакишиева М.К., Мамедов А.А., Мирза-заде В.А. Математическая модель функционирования А-, В-, D-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. — Изв. АН АзССР, сер. биофизика, 1984, № 3.
2. Атакишиева М.К., Ис kenn дер-заде З.А., Мамедов А.А., Мирза-заде В.А., Молчанов А.М. Математическая модель функционирования островков Лангерганса. Препринт. Пущино, ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1984.
3. Hansen B.C. et al. — J. Clin. Endocr., 1982, v. 54, p. 785-792.
4. Cook D.L. — Metabolism, 1983, v. 32, p. 681-685.
5. Unger R.H. — Diabetes, 1971, v. 20, p. 834-838.

Атакишиева Мусума Кязим кызы, Искеңдер-заде Зия Алирза оглы,  
Мамедов Али Асад оглы, Мирза-заде Валех Агасаф аевич  
Молчанов Альберт Макарьевич

АВТОКОЛЕБАНИЯ В МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ  
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА  
Препринт

Отредактировано и подготовлено к печати в ОНТИ НЦБИ АН СССР

Редактор Т.К. Тевзиева

Технический редактор С.М. Ткачук

Корректоры Л.М. Орлова, М.О. Борисова

Подгото...но к печати 24.05.84 г. Т-10973. Уч.-изд.л. 0,5.  
Формат 60x90/16. Тираж 200 экз. Заказ 5391Р. Бесплатно.  
Изд. № 171.

Набрано на фотонаборном автомате ФА-1000.

Отпечатано на ротапринте в Отделе научно-технической информации  
Научного центра биологических исследований АН СССР  
в Пущине.

