

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**

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ
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**

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОСТРОВКОВ
ЛАНГЕРГАНСА**

ПУЩИНО · 1984

УДК 519.7+612.45

В работе дана математическая модель функционирования островков Лангерганса, написанная на основе внутриостровковой взаимосвязи А-, В-, D-клеток и некоторых гипотез.

С помощью численных экспериментов, проведенных на ЭВМ БЭСМ-6, показано, что глюкоза стимулирует секрецию глюкагона А-клетками прямо пропорционально своей концентрации, также подтверждено мнение об островках Лангерганса, как о функциональной единице — «органе Лангерганса».

Жизнедеятельность организма невозможна без постоянной траты энергии. В то же время для человека, как и для абсолютного большинства других живых существ, характерно прерывистое поступление энергетических продуктов из внешней среды, то есть имеется асинхронность между поступлением энергии и потребностью в ней.

Преодоление этой асинхронности осуществляется с помощью системы депонирования и мобилизации энергии, которая обеспечивает хранение и последующую реализацию энергетических веществ в соответствии с быстро меняющейся потребностью тканей.

Эндокринный контроль функционирования системы депонирования-мобилизации энергии осуществляется островками Лангерганса поджелудочной железы, внутрисекреторная роль которых была окончательно доказана классическими исследованиями Mering и Minkowski [11], Соболева [1], Banting и Best [22]. Из всех эндокринных желез только панкреатические островки обладают возможностью: 1) чувствовать наличие избытка или недостатка в крови основных энергетических веществ; 2) в зависимости от этого давать сигнал к депонированию или мобилизации энергии; 3) осуществлять постоянный контроль скорости изменения в крови основных энергетических веществ, поддерживая их уровни в физиологических пределах [37].

Масса островковой ткани обычно не превышает 1—3% массы поджелудочной железы [42]. Общее количество островков Лангерганса в норме колеблется от 500 000 до 1 500 000 [2], однако некоторые авторы отмечают возможность еще большего размаха вариации: от 200 000 до 2 000 000 [42].

Значение морфометрических показателей островковой ткани, их взаимосвязь с функционированием системы регуляции энергетической обеспеченности организма подчеркивают результаты патанатомических исследований, показавших, что объем островков Лангерганса обнаруживал отрицательную корреляцию с гликемией натощак и максимальной величиной гликемии в ходе прижизненного орального глюкозотolerантного теста [7].

Современными исследованиями установлено наличие в островках Лангерганса четырех типов эндокринных клеток: А-клет-

ток, секретирующих глюкагон, В-клеток, секрецирующих инсулин, D-клеток, секрецирующих соматостатин и PP-клеток, секрецирующих панкреатический полипептид [8–10].

Анализ данных различных авторов показывает, что А-клетки в норме могут составлять 20–30%, В-клетки — 40–70%, D-клетки — 5–15%, а PP-клетки — 5–10% от общего числа островковых клеток [6, 3]. Другие типы островковых клеток встречаются гораздо реже и идентифицированы еще не полностью [3].

В связи с тем, что панкреатический полипептид существенного влияния на метаболизм энергетических веществ не оказывает [12], а распределение в поджелудочной железе секрецирующих его PP-клеток значительно отличается от распределения А-, В-, D-клеток [8–10], нами в дальнейшем будут рассматриваться лишь последние три типа клеток и их гормональные продукты.

По-видимому, имеются морфологические основы для следующих видов взаимодействия между А-, В-, D-клетками внутри поджелудочной железы:

- 1) прямого — непосредственно через мембранный контакт;
- 2) паракринного — путем выделения гормонов в интерстициальное пространство;
- 3) через капиллярный кровоток — «локальную портальную систему» [13; 14].

Ряд экспериментальных и клинических данных показывают, что глюкагон, инсулин и соматостатин модифицируют функциональную активность А-, В-, D-клеток [4, 15–21]. Однако прямым доказательством идеи о наличии взаимосвязи между А-, В-, D-клетками можно считать результаты экспериментов с антисыворотками к островковым гормонам [23, 25].

Островки Лангерганса поджелудочной железы осуществляют контроль над процессами депонирования и мобилизации энергии путем изменения скорости секреции двух гормонов — инсулина и глюкагона. Эффект панкреатического соматостатина, имеющего очень короткий период полужизни [26], в основном обусловлен его влиянием на А- и В-клетки.

Инсулин и глюкагон оказывают прямо противоположное влияние на ферментативные системы, обеспечивающие течение процессов синтеза и распада гликогена, липогенеза и липолиза, глюконеогенеза и кетогенеза. Так, инсулин, активирующий процессы депонирования энергии, подавляет гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз и косвенно — кетогенез, стимулирует гликогенез и липогенез. В противоположность этому, глюкагон, активирующий процессы мобилизации энергии, подавляет гликогенез и стимулирует гликогенолиз, липолиз, кетогенез [27].

Таким образом, метаболические эффекты инсулина и глюкагона дают потенциальную возможность островкам Лангерганса контролировать как процессы депонирования, так и про-

цессы мобилизации энергии. Однако для реализации этой возможности, для эффективной регуляции системы, необходим особый механизм секреции инсулина и глюкагона, когда увеличению продукции одного гормона будет соответствовать уменьшение продукции другого гормона, то есть инсулин и глюкагон будут секретироваться в противофазе. Отсутствие такого механизма значительно снизило бы как эффективность системы депонирования — мобилизации энергии, так и запас ее прочности. И такой механизм действительно существует.

Обратимся к рис. 1 [27]. За исходное примем состояние

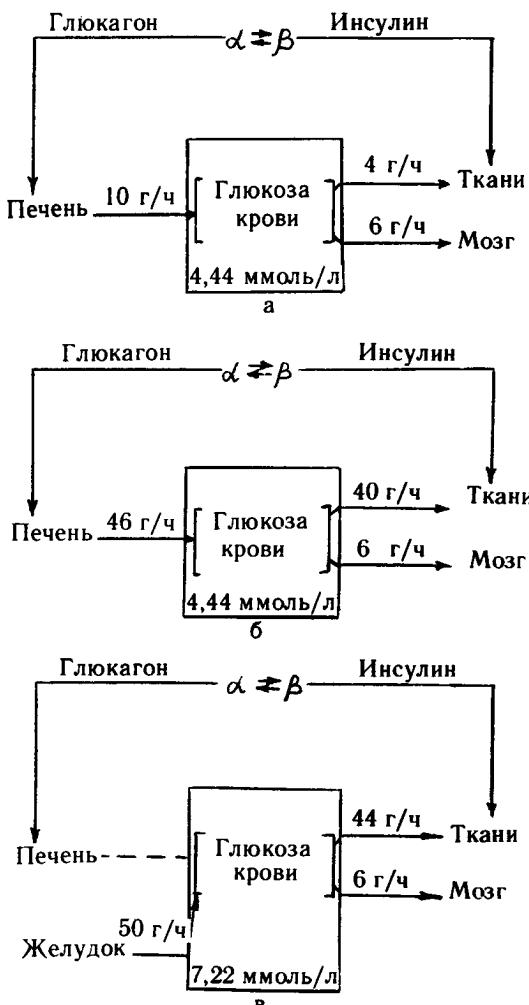


Рис. 1. Схема глюкозорегулирующей функции островков Лангерганса [27]: а — натощак, б — при острой мобилизации энергии, в — депонирование энергии

натощак (рис. 1а), когда имеется определенное преобладание процессов мобилизации энергии. Средний уровень глюкозы в крови 4,44 ммоль/л, скорость продукции глюкозы печенью — 10 г/ч, скорость потребления глюкозы мозгом, неизменная в любых ситуациях, 6 г/ч, скорость потребления глюкозы тканями — 4 г/ч.

На рис. 1б представлена ситуация острой мобилизации энергии, связанной с физическими упражнениями. Потребность организма в энергии высока. Резко увеличивается секреция глюкагона, уменьшается продукция инсулина. В результате этого скорость продукции глюкозы печенью увеличивается до 46 г/ч, уровень глюкозы в крови остается прежним — 4,44 ммоль/л, а потребление глюкозы мышечной тканью увеличивается до 40 г/ч.

На рис. 1в представлена ситуация депонирования энергии, откладывания ее про запас, в связи с приемом пищи. Секреция инсулина резко возрастает, секреция глюкагона — падает. Скорость поступления глюкозы из желудочно-кишечного тракта примерно 50 г/ч, продукция глюкозы печенью практически отсутствует, скорость потребления глюкозы печенью, жировой и мышечной тканью примерно 44 г/ч. Уровень глюкозы в крови повышается до 7,22 ммоль/л.

Значения молярного соотношения инсулина и глюкагона в крови (то есть отношения выраженных в молях величин инсулина и глюкагона) для регуляции процессов депонирования и мобилизации энергии хорошо иллюстрируют и следующие цифры: при длительном голодании соотношение инсулин/глюкагон минимально и равно 0,4. При низкоуглеводной диете это соотношение повышается до 1,8. При сбалансированной диете оно колеблется от 2,0 до 3,8, а после инфузии глюкозы повышается до 16,0 [28].

Ярким примером нарушения эффективности действия системы гормональной регуляции энергетической обеспеченности организма является синдром сахарного диабета, характеризующийся серьезными изменениями морфологии и функции панкреаса.

Фактором, наиболее специфичным для морфологии поджелудочной железы при инсулинодефицитном сахарном диабете является резкое уменьшение количества В-клеток, а иногда полное их отсутствие [10, 29—31]. Отмечают, что параллельно снижению числа В-клеток происходит абсолютное или относительное увеличение числа А- и D-клеток [3, 29].

Секреторный ответ В- и D-клеток на различные стимулы при инсулинзависимом сахарном диабете качественно не отличается от такового в норме. Имеющиеся различия носят количественный характер. Секреция глюкагона при сахарном диабете как количественно, так и качественно отличается от его секреции в норме.

У больных сахарным диабетом имеется повышенная секреция глюкагона в ответ на введение аргинина или приема белковой пищи.

При умеренной и тяжелой форме заболевания перворальное или внутривенное введение глюкозы приводит не к уменьшению глюкагонсекретирующей активности А-клеток, а к парадоксальному увеличению секреции глюкагона [32—36]. Некоторые авторы отмечают, что такая секреция глюкагона может иметь место даже на стадии скрытого сахарного диабета [37].

Снижение при инсулинзависимом сахарном диабете реакции В-клеток на глюкозу (или прием пищи) и парадоксальное повышение реакции на них А-клеток, приводят к уменьшению возможности депонирования энергии организмом, что выражается в появлении гипергликемии и глюкозурии.

Ряд авторов указывают на то, что для инсулинзависимого сахарного диабета характерно снижение секреции глюкагона в ответ на гипогликемию, причем, как правило, оно наблюдается при наличии у больных автономной диабетической нейропатии [38—40]. В результате этого понижается возможность организма больного к мобилизации энергии.

Таким образом, при инсулинзависимом сахарном диабете нарушаются как процессы депонирования энергии, так и процессы ее мобилизации.

Чем же объяснить имеющиеся факты? Почему система столь рационально работающая у здорового человека дает при диабете такие парадоксальные реакции? Для того, чтобы ответить на эти вопросы нами написана математическая модель функционирования островков Лангерганса.

При составлении математической модели мы предполагали, что взаимосвязь между А-, В-, Д-клетками осуществляется путем выброса гормонов в межклеточное пространство и с помощью капиллярного кровотока — «локальной портальной системы» [13, 14]. Переменными модели являются: x_1 — количество секретируемого В-клеткой инсулина, x_2 — количество секретируемого А-клеткой глюкагона, x_3 — количество секретируемого Д-клеткой соматостатина и x_4 , x_5 , x_6 — соответственно концентрации инсулина, глюкагона и соматостатина в межклеточном пространстве.

Имеющиеся экспериментальные данные не позволяют достаточно четко разграничить влияние внешних факторов на процессы синтеза, депонирования и секреции гормонов островковыми клетками. В связи с этим нами рассматривался только процесс секреции гормонов и предполагалось, что он обеспечивается соответствующим их синтезом.

В основу математической модели были положены следующие данные, полученные в клинике и эксперименте:

1. Секреция инсулина В-клетками стимулируется глюкозой [2] и глюкагоном [19, 21], причем имеется синергизм в их влиянии на В-клетки [19]. Секреция инсулина В-клетками подавляется соматостатином [4].

2. Секреция глюкагона А-клетками подавляется инсулином [18] и соматостатином [4].

3. Секреция соматостатина D-клетками стимулируется глюкозой [20, 23] и глюкагоном [23].

4. На функционирование островковых клеток влияет эффект «самоподавления» — наличие отрицательной обратной связи между секретированным гормоном и вырабатывающими этот гормон клетками; инсулин угнетает секреторную активность B-клеток [15], глюкагон — A-клеток [16], соматостатин — D-клеток [17].

5. Деградация гормонов связана с их биологическим эффектом [6].

В связи с тем, что многие экспериментальные и клинические данные не укладываются в рамки общепринятых концепций, нами в ходе работы над математической моделью был выдвинут ряд гипотез.

Так, общепринятым является мнение, согласно которому уменьшение концентрации глюкозы в крови — стимулирует, а увеличение — подавляет секреторную активность A-клеток [6]. Оно основывается на результатах многочисленных исследований, проведенных у здоровых людей и интактных животных. В пользу этого мнения свидетельствуют и эксперименты по перфузии изолированной поджелудочной железы или изолированных островков Лангерганса недиабетических животных. Однако ряд клинических и экспериментальных данных необъясним с точки зрения общепринятых концепций: а) у больных сахарным диабетом гипергликемия натощак сопровождается абсолютной или относительной гиперглюкагонемией [13]; б) у больных сахарным диабетом в ответ на введение глюкозы происходит увеличение концентрации глюкагона в крови [13, 37]; в) при диабетическом кетоацизозе и гиперосмолярной коме отмечаются значительная гиперглюкагонемия, причем у таких больных установлена положительная корреляция между концентрацией глюкозы и глюкагона в крови [43]; г) перфузия островков Лангерганса, полученных от стрептозотоциндиабетических (инсулиндефицитных) крыс, приводит к повышению секреции глюкагона в ответ на повышение уровня глюкозы в перфузате [44]. Последующая инкубация инсулиндефицитных островков в насыщенном растворе инсулина ведет к «нормализации» реакции A-клеток на глюкозу, то есть к снижению глюкагона в ответ на повышение концентрации глюкозы в перфузате [45].

По нашему мнению, увидеть истинную глюкагонсекретирующую реакцию A-клеток на глюкозу невозможно до тех пор, пока не будет полностью снято (или значительно уменьшено) влияние на A-клетки со стороны B- и D-клеток. Близкая к искомой ситуация создается самой природой при сахарном диабете.

Анализ приведенных фактов позволил нам выдвинуть гипотезу, согласно которой глюкоза стимулирует секрецию глюкагона A-клетками прямо пропорционально своей концентрации.

Следующие две гипотезы — о наличии синергизма в ингибирующем действии инсулина и соматостатина на секрецию глюкагона и о способности клетки секретировать гормон даже при отсутствии внешних стимулирующих воздействий, были подсказаны анализом модели.

Факты ингибирующего действия инсулина [18] и соматостатина [4] на секрецию глюкагона широко известны. Однако в литературе нет данных о прямых экспериментальных исследованиях по изучению совместного влияния этих гормонов на А-клетки.

В процессе исследования математической модели на ЭВМ стало ясно, что обязательным условием для получения картины физиологических эффектов глюкозы на нормальные островки Лангерганса является наличие синергизма во влиянии инсулина и соматостатина на А-клетки.

Гипотеза о способности островковых клеток секретировать определенное количество гормонов даже при отсутствии внешних стимулирующих воздействий оказалась необходимой для того, чтобы избежать устойчивого стационара при прекращении секреции гормонов клетками. С общебиологической точки зрения данная рабочая гипотеза, по-видимому, не вызовет особых возражений, так как естественно, что если какой-либо вид клеток существует, то он функционирует.

И последняя гипотеза. Известны физиологические данные по различному секреторному ответу инсулина на один и тот же глюкозный стимул при различных исходных состояниях организма (голодание или низкоуглеводная диета, сбалансированная диета или высокоуглеводная диета) [46, 47].

Мы предположили, что реакция островковой клетки на внешние воздействия зависит не только от величины внешнего воздействия, но и от степени «готовности» клетки к реакции. На рис. 2 приведена кривая зависимости степени «готовности» клетки к реакции от состояния клетки, которое характеризуется количеством секретируемого гормона.

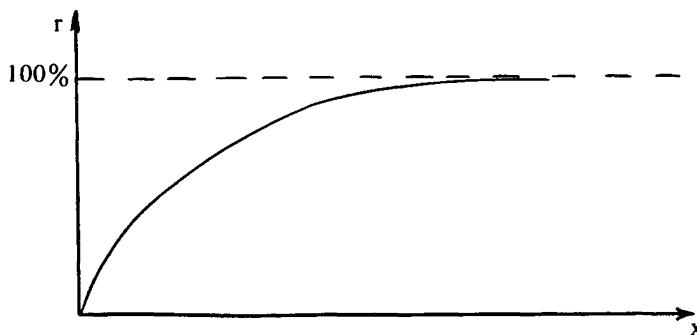


Рис. 2

Ниже приводится математическая модель функционирования островков Лангерганса, построенная на основании описанных фактических данных и гипотез:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= \varepsilon + [F_1(S/m, x_5) - \Phi_1(x_4, x_6)] \cdot r_1 \\ \frac{dx_2}{dt} &= \varepsilon + [F_2(S/m) - \Phi_2(x_4, x_5, x_6)] \cdot r_2 \\ \frac{dx_3}{dt} &= \varepsilon + [F_3(S/m, x_5) - \Phi_3(x_6)] \cdot r_3 \\ \frac{d(mx_4)}{dt} &= k_{41}\beta x_1 - f_1(r_1, r_2, mx_4, x_6) - k_{45}mx_4 \\ \frac{d(mx_5)}{dt} &= k_{51}\alpha x_2 - f_2(r_1, r_2, r_3, S/m, mx_5) - k_{56}mx_5 \\ \frac{d(mx_6)}{dt} &= k_{61}\Delta x_3 - f_3(r_1, r_2, r_3, mx_6, x_4) - k_{66}mx_6 \end{aligned} \right\}$$

где F_i и Φ_i — потоки, характеризующие соответственно увеличение и уменьшение секреции гормонов клетками, а f_i — потоки, характеризующие деградацию гормонов; S , α , β , Δ — параметры системы: S — количество глюкозы, подводящей с кровью к поджелудочной железе, α , β , Δ — соответственно количество B -, A - и D -клеток; m — масса внеклеточной жидкости, омывающей островки; ε — максимальная скорость секреции гормонов при отсутствии внешних стимулирующих воздействий; $k_{41}\beta x_1$, $k_{51}\alpha x_2$, $k_{61}\Delta x_3$ — потоки, характеризующие поступление гормонов из клеток во внеклеточное пространство; $k_{45}mx_4$, $k_{56}mx_5$, $k_{66}mx_6$ — потоки, характеризующие уменьшение концентрации гормонов в межклеточном пространстве в связи с их выходом из поджелудочной железы; k_{ij} — коэффициенты чувствительности.

Первые три уравнения системы описывают изменение количества гормонов, секретируемых клетками. Последующие три уравнения — изменение концентрации гормонов в межклеточном пространстве.

Потоки F_1 и Φ_1 , согласно пунктам 4 и 1 (см. описание клинических и экспериментальных данных, положенных в основу модели) записываются в виде:

$$\begin{aligned} F_1(S/m, x_5) &= k_{11}S/m + k_{12}x_5 + k_{13}x_5S/m, \\ \Phi_1(x_4, x_6) &= k_{14}x_4 + k_{15}x_6. \end{aligned}$$

Поток F_2 , согласно гипотезе о стимуляции глюкозой секреции глюкагона записан в виде:

$$F_2(S/m) = k_{21}S/m.$$

Поток Φ_2 , согласно пунктам 2 и 4 и гипотезе о синергизме в ингибирующем действии инсулина и соматостатина на секрецию глюкагона, записан в виде:

$$\Phi_2(x_4, x_5, x_6) = k_{22}x_5 = k_{23}x_4 + k_{24}x_4x_6 + k_{25}x_6.$$

Поток F_3 , согласно пункту 3 записан в виде:

$$F_3(S/m, x_5) = k_{31}S/m + k_{32}x_5.$$

а поток Φ_3 в соответствии с пунктом 4 — $\Phi_3(x_6) = k_{33}x_6$.

Потоки, характеризующие деградацию гормонов, имеют следующий вид:

$$f_1(r_1, r_2, m x_4, x_6) = m x_4 [k_{42}r_1 + (k_{43} + k_{44}x_6)r_2];$$

$$f_2(r_1, r_2, r_3, S/m, m x_5) = m x_5 [(k_{52} + k_{53}S/m)r_1 + k_{54}r_2 + k_{55}r_3];$$

$$f_3(r_1, r_2, r_3, x_4, m x_6) = m x_6 [k_{62}r_1 + (k_{63}x_4 + k_{64})r_2 + k_{65}r_3].$$

Ниже приводятся величины параметров и коэффициентов чувствительности, при которых модель исследовалась:

$$k_{11}=2,0 \cdot 10^{-3}, k_{12}=1,0 \cdot 10^{-3}, k_{13}=1,4 \cdot 10^{-1}, k_{14}=1,98 \cdot 10^{-2}, k_{15}=5,6 \cdot 10^{-1},$$

$$k_{21}=1,0 \cdot 10^{-5}, k_{22}=1,48 \cdot 10^{-4}, k_{23}=4,0 \cdot 10^{-5}, k_{24}=9,71 \cdot 10^{-4}, k_{25}=3,7 \cdot 10^{-2},$$

$$k_{31}=5,55 \cdot 10^{-3}, k_{32}=6,33 \cdot 10^{-3}, k_{33}=4,0 \cdot 10^{-1},$$

$$k_{41}=1,0, k_{42}=1,98 \cdot 10^{-2}, k_{43}=4,0 \cdot 10^{-5}, k_{44}=3,71 \cdot 10^{-4}, k_{45}=9,9 \cdot 10^{-1},$$

$$k_{51}=1, k_{52}=1,0 \cdot 10^{-3}, k_{53}=1,43 \cdot 10^{-1}, k_{54}=1,48 \cdot 10^{-4}, k_{55}=6,33 \cdot 10^{-2}, k_{56}=9,1 \cdot 10^{-1},$$

$$k_{61}=1, k_{62}=5,69 \cdot 10^{-1}, k_{63}=3,94 \cdot 10^{-2}, k_{64}=9,71 \cdot 10^{-4}, k_{65}=1,4, k_{66}=0,01; \varepsilon=2 \cdot 10^{-9}.$$

Качественное согласие решений математической модели, полученных численным интегрированием системы методом Рунге-Кутта на ЭВМ БЭСМ-6, с результатами проведенных ранее экспериментальных и клинических исследований, было проверено следующим образом: при заданных соотношениях параметров α , β , Δ , соответствующих количественному соотношению А-, В-, D-клеток в норме и при инсулинодефицитном сахарном диабете, изменялась величина S . Таким образом, проведена имитация следующих экспериментальных ситуаций:

1. Перфузия нормальных островков Лангерганса растворами с различной концентрацией глюкозы.

2. Перфузия инсулинодефицитных островков Лангерганса растворами с различной концентрацией глюкозы.

На рис. 3а,б представлены результаты проведенного численного эксперимента, показывающие суммарную секрецию инсулина «нормальными» и «инсулинодефицитными» островками Лангерганса за время Т в зависимости от величины гликемии.

Как видно из рис. 3а,б увеличение гликемии вызывает уве-

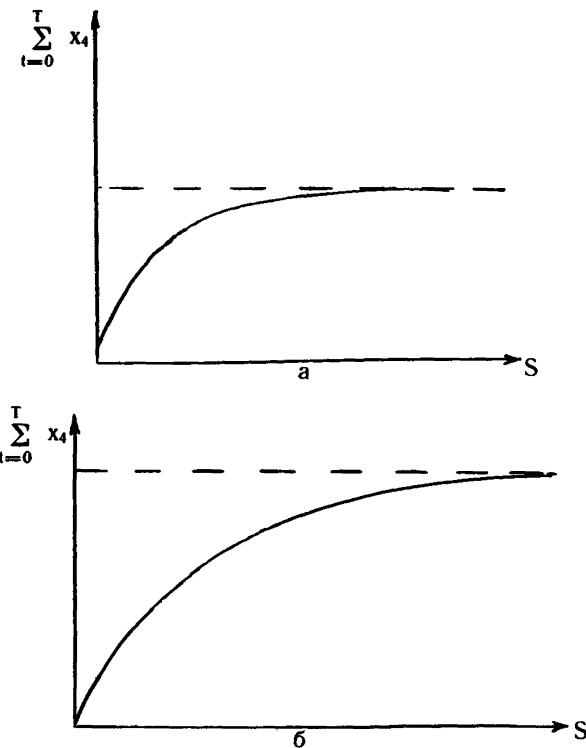


Рис. 3

личение секреции инсулина в норме и при инсулинефицитном диабете, однако во втором случае суммарная секреция инсулина гораздо ниже и достигает своего максимума при значительно меньших величинах гликемии, чем в норме.

На рис. 4а,б в виде столбиковой диаграммы представлены результаты численного эксперимента, показывающие суммарную секрецию глюкагона «нормальными» и «инсулинефицитными» островками Лангерганса за время Т в зависимости от величины гликемии.

Как видно из рис. 4а в случае «нормальных» островков Лангерганса секреции глюкагона за время Т гораздо выше при низкой концентрации глюкозы, чем при высокой. Полученные результаты хорошо согласуются с данными эксперимента по перфузии изолированных островков Лангерганса интактных крыс растворами с низкой и высокой концентрацией глюкозы [44, 45], а также с результатами клинических исследований, показавших снижение концентрации глюкагона в крови после глюкозной нагрузки у здоровых лиц [6] и увеличение концент-

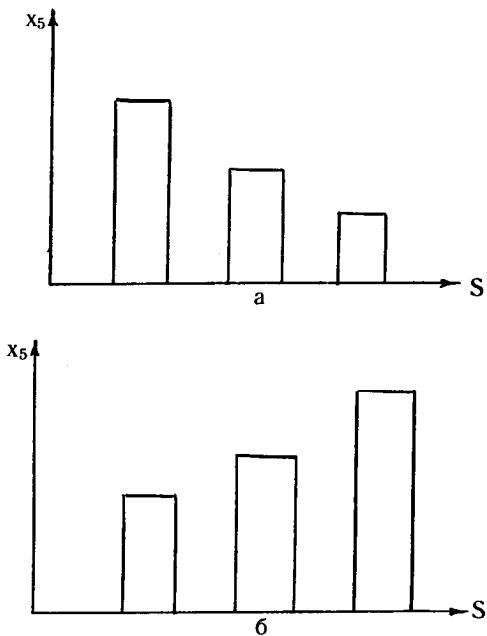


Рис. 4

рации глюкагона во время гипогликемии, продуцированной инсулиновым тестом [6].

Имитация на модели перфузии «инсулиндефицитных» островков (рис. 4б) показала, что в ответ на повышение концентрации глюкозы происходит повышение секреции глюкагона. Подобная же ситуация возникала в эксперименте по перфузии изолированных островков Лангерганса стрептозотоциндиабетических крыс [44] и в клинике при проведении глюкозотолерантного теста у больных сахарным диабетом [32—37]. Полученные нами результаты хорошо согласуются и с данными об отсутствии реакции глюкагона на гипогликемию у больных сахарным диабетом при наличии у них автономной диабетической нейропатии, то есть при перерыве нервной связи центр-островки Лангерганса [38—40].

Необходимо отметить, что указанные реакции глюкагона как на гипер-, так и на гипогликемию до настоящего времени считались парадоксальными [13, 37]. В рамках нашей модели удалось показать, что как в случае «нормальных», так и в случае «инсулиндефицитных» островков Лангерганса имеется **естественная** реакция А-клеток на глюкозу. В норме, когда функционирует сбалансированный комплекс А-, В-, D-клеток, эта реакция в весьма значительной мере модифицируется влиянием В- и D-клеток. Нарушение соотношения островковых кле-

ток ведет к тому, что система перестает действовать как единое целое, то есть происходит ее «поломка» и составляющие систему элементы начинают функционировать достаточно автономно.

Таким образом, выполненные нами исследования с математической моделью подтверждают мнение об островках Лангерганса, как о функциональной единице — «органе Лангерганса» [48] и позволяют по-новому осмыслить механизм реакции этого органа на различные воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соболев Л.В. — К морфологии поджелудочной железы при пе-ревязке ее протока при диабете и других условиях. Дис. СПб, 1901.
2. Баранов В.Г., Оркодашвили Л.Ш. — В кн.: Руководство по кли-нической эндокринологии (под ред. В.Г.Баранова). Л., 1977, с. 31—138.
3. Цюльке Х. и др. — Пробл. эндокринол., 1982, № 28, с. 79—90.
4. Алексеев Ю.П. — Пробл. эндокринол., 1977, № 6, с. 93—106.
5. Тихонова Н.Е. — Тер. архив, 1982, № 10, с. 12—16.
6. Соколоверова И.М. — В кн.: Руководство по физиологии. Фи-зиология эндокринной системы. Л., 1979, с. 239—251.
7. Saito K. et al. — J. Jap. Diabet. Soc., 1980, v. 23, p. 311.
8. Gersell G.J. et al. — Diabetes, 1979, v. 28, p. 11-15.
9. Lungquist I. et al. — Endocrinology, 1979, v. 104, p. 832-838.
10. Gerts W., Lecompte F.M. — Amer. J. Med., 1981, v. 70, p. 105-115.
11. von Mering J., Minkowski O. — Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1889, v. 26, p. 371-378.
12. Gerts W., de Mey J. — Diabète et Metabol., 1978, v. 4, p. 275-285.
13. Unger R.H., Orci L. — Diabetes, 1977, v. 26, p. 241-244.
14. Forssman W.C. et al. — Metabolism, 1978, v. 27, p. 1179-1191.
15. Abe K. — Hirosaki Med. J., 1977, v. 29, p. 36-60.
16. Dunbar J.C. et al. — Diabète et Metabol., 1976, v. 2, p. 165-169.
17. Ipp B. et al. — Endocrinology, 1979, v. 104, p. 1270-1273.
18. Samols E., Harrison J. — Metabolism, 1976, v. 25 (Suppl.), p. 1443-1447.
19. Schander P. et al. — Molec. Cell. Endocr., 1977, v. 7, p. 115-123.
20. Unger R.H. et al. — Life Sci., 1977, v. 20, p. 2081-2086.
21. Weir G.C. et al. — Diabetes, 1979, v. 28, p. 35-40.
22. Banting F.G., Best C.H. — J. Lab. Clin. Med., 1922, v. 7, p. 251-266.
23. Patel Y.C. et al. — Endocrinology, 1979, v. 104, p. 676-679.
24. Taniguchi H. et al. — Diabetes, 1977, v. 26, p. 700-702.
25. Taniguchi H. et al. — Hormone Metabol. Res., 1979, v. 11, p. 23-26.
26. Zühilke H. et al. — Z. Ges. Inn. Med., 1981, v. 36, p. 51-55.
27. Unger R.H. — Diabetes, 1976, v. 25, p. 136-151.
28. Unger R.H. — Diabetes, 1971, v. 20, p. 834-838.
29. Orci L. et al. — Proc. Natl Acad. Sci. USA, 1976, v. 73, p. 1338-1342.
30. Stefan Y. et al. — Diabetes, 1982, v. 31, p. 694-700.
31. Saito K. et al. — J. Jap. Diabet. Soc., 1980, v. 23, p. 312-321.
32. Buchanan K.D., McCarroll A.M. — Lancet, 1972, v. 2, p. 1394-1395.
33. Aydin I. et al. — Diabetologia, 1977, v. 13, p. 629-636.
34. Imura H. et al. — Jap. J. Med., 1977, v. 16, p. 55-56.
35. Kurahachi H. et al. — Endocr. Jap., 1977, v. 24, p. 413-419.
36. Seino Y. et al. — Diabetes, 1978, v. 27, p. 1145-1150.

37. *Uvger R.H., Orci L.* — Arch. Intern. Med., 1977, v. 137, p. 482-491.
38. *Maher T.D. et al.* — Diabetes, 1977, v. 26, p. 196-200.
39. *Reynolds C. et al.* — Diabetes, 1977, v. 26, p. 36-45.
40. *Hilsted J. et al.* — J. Clin. Endocr., 1982, v. 54, p. 815-819.
41. *Goldstein B.J., Livingston J.N.* — Metabolism, 1981, v. 30, p. 825-835.
42. *Ferner H.* — Das Inselsystem des Pancreas. Stuttgart, 1952.
43. *Lazarus L. et al.* — In: Glucagon. Its Role in Physiology and Clinical Medicine (Ed. by P.P.Foa, J.S.Bajaj, N.L.Foa). Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 1977, p. 679-689.
44. *Buchanan K.D., Mawhinney W.A.* — Diabetes, 1973, v. 22, p. 797-800.
45. *Buchanan K.D., Mawhinney W.A.* — Diabetes, 1973, v. 22, p. 801-803.
46. *Jackson R.A. et al.* — Diabetes, 1973, v. 22, p. 145-159.
47. *Kokot F. et al.* — Arch. Immun. Ther. Exp., 1971, v. 19, p. 869-878.
48. *Unger R.H.* — Amer. J. Med. Sci., 1970, v. 260, p. 79-81.

Атакишиева Мосума Кязим кызы, Искендер-заде Зия Алирза оглы,
Мамедов Али Асад оглы, Мирза-заде Валех Агасафаевич,
Молчанов Альберт Макарьевич

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА

Препринт

Отредактировано и подготовлено к печати в ОНТИ НЦБИ АН СССР

Редактор Т.К.Тевзиеva

Технический редактор С.М.Ткачук

Корректоры Л.М.Орлова, М. О. Борисова

Подписано к печати 24.05.84 г. Т-10974. Уч.-изд. л. 0,9.

Формат 60x90/16. Тираж 200 экз. Заказ 5392Р. Бесплатно.

Изд. № 172

Набрано на фотонаборном автомате ФА-1000.

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

