

О логике эндокринной системы человека

Н. И. Дейнека

Статья посвящена логике работы эндокринной системы человека на примере функционирования α - и β -клеток поджелудочной железы. Представлены несколько уровней абстракции для данной системы. Рассмотрены взаимодействия α - и β -клеток поджелудочной железы между собой, а также с отдельными органами и периферическими тканями организма. В пространстве состояний этой системы выделены «состояния тревоги».

Ключевые слова: эндокринная система, поджелудочная железа, α -клетка, β -клетка, автоматное моделирование в биологии.

Введение

С того момента, как были выяснены основные механизмы развития сахарного диабета, биологией и медициной предпринимаются попытки влиять на работу эндокринной части поджелудочной железы, имитировать работу поджелудочной железы путем экзогенного введения инсулина, применить медикаментозные методы в виде пероральных препаратов для влияния на функцию бета-клеток или увеличить чувствительность к инсулину клеток инсулинчувствительных тканей. В то же время не решены еще очень многие вопросы, связанные с влиянием на работу поджелудочной железы и с созданием адекватной физиологической модели, которая бы полностью учитывала все потребности организма. В тех случаях, когда у человека развивается сахарный диабет первого типа, который по современным представлениям связан с гибелью бета-клеток поджелудочной железы и с развивающейся абсолютной инсулиновой недостаточностью, основным методом

лечения является введение инсулина в виде препаратов. При сахарном диабете второго типа абсолютная инсулиновая недостаточность, как правило, не развивается, а определяется преимущественная инсулинорезистентность или относительная инсулиновая недостаточность, или преимущественный дефект секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без неё. При этом работа альфа-клетки, как правило, оставалась за кадром, хотя идея о бигормональной теории сахарного диабета высказывалась не одно десятилетие. Поэтому показалось интересным рассмотреть логику функционирования альфа и бета клеток в зависимости от ряда параметров, включающих наряду с инсулином, глюкагоном и глюкозой инкретины и свободные жирные кислоты. В литературе описаны математические модели на основе дифференциальных уравнений, представляющих работу альфа- или бета-клетки с учетом отдельных параметров. В данной работе произведена попытка представить работу альфа- и бета-клетки во взаимосвязи, а также с учетом влияния нескольких параметров. Моделирование производилось на основе автоматного подхода, который уже применялся для описания работы других органов человека [18–21]. Модель строилась на основе однородных структур, поскольку данный подход позволяет соединить разные состояния клеток и по тактам просчитать различные траектории работы системы.

Описание эндокринной системы

Железа	Гормон
Передняя доля гипофиза	Аденокортикотропный гормон - АКТГ (кортикотропин)
	Тиреотропный гормон - ТТГ (тиреотропин)
	Фолликулостимулирующий гонадотропин (ФСГ)
	Лютеинизирующий (ЛГ)
	Соматотропин - СТГ (гормон роста)

О логике эндокринной системы человека

	Пролактин
Выделяется в задней доле гипофиза (вырабатывается в гипоталамусе)	Антидиуретический гормон (АДГ) (вазопрессин).
	Окситоцин
Щитовидная железа	Тироксин
	Трийодтиронин
	Тирокальцитонин
Паращитовидные железы	Паратиреоидный или паратгормон
Надпочечники	
Корковый слой	
Клубочковая зона	<p>Минералокортикоиды:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● альдостерон (наиболее активный) ● дезоксикортикостерон ● 18-оксикортикостерон
Пучковая зона	<p>Глюкокортикоиды:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● кортизон ● кортикостерон ● 11-дезоксикортизол ● 11-дегидрокортикостерон

Сетчатая зона	андростендион, дегидроэпиандростерон- сульфат (ДГЭА-С), дегид- роэпиандростерон (ДГЭА), дигидротестостерон
Мозговой слой	Катехоламины: <ul style="list-style-type: none"> • дофамин • адреналин • норадреналин
Яичники	Эстрогены: <ul style="list-style-type: none"> • Эстрадиол • Эстриол • Эстрон • Прогестерон
Яички	Тестостерон

Эндокринная система занимает одно из центральных мест в специализированном управлении различными процессами жизнедеятельности на уровне целого организма. Эта система с помощью продуцируемых ею гормонов непосредственно, а также при участии других систем управления мощно и разнонаправлено действует на метаболизм, физиологию и морфологию самых различных клеток, тканей и органов. При этом гормоны оказывают существенное, порой решающее влияние на все фундаментальные жизненные процессы. Гормоны являются биоорганическими соединениями, образующимися в специализированных клетках, а их стабильная химическая структура позволяет осуществлять удаленное регуляторное воздействие [2].

Эндокринная система представлена в организме следующими железами:

- гипоталамус
- гипофиз
- эпифиз
- щитовидная железа
- паращитовидные железы
- поджелудочная железа (островки Лангерганса)
- надпочечники
- половые железы (эндокринная часть)

Эндокринные железы и гормоны, вырабатываемые ими, представлены в таблице выше.

Поддержание уровня всех этих гормонов в организме обеспечивается **механизмом отрицательной обратной связи**. Изменение концентрации метаболитов в клетках-мишенях по механизму отрицательной обратной связи подавляет синтез гормонов, действуя либо на эндокринные железы, либо на гипоталамус. Синтез и секреция тропных гормонов подавляется гормонами эндокринных периферических желёз. Такие петли обратной связи действуют в системах регуляции гормонов надпочечников, щитовидной железы, половых желёз. Регуляция выработки гормонов эндокринной части поджелудочной железы, паратгормона, тиреокальцитонина, вазопрессина, альдостерона, мозгового вещества надпочечников регулируется не уровнем гормонов, а содержанием определенных веществ в организме [3].

Взаимодействие регуляторных систем организма представлено в следующей схеме.

1 - синтез и секреция гормонов стимулируется внешними и внутренними сигналами;

2 - сигналы по нейронам поступают в гипоталамус, где стимулируют синтез и секрецию релизинг-гормонов;

3 - релизинг-гормоны стимулируют (либерины) или ингибируют (статины) синтез и секрецию тропных гормонов гипофиза;

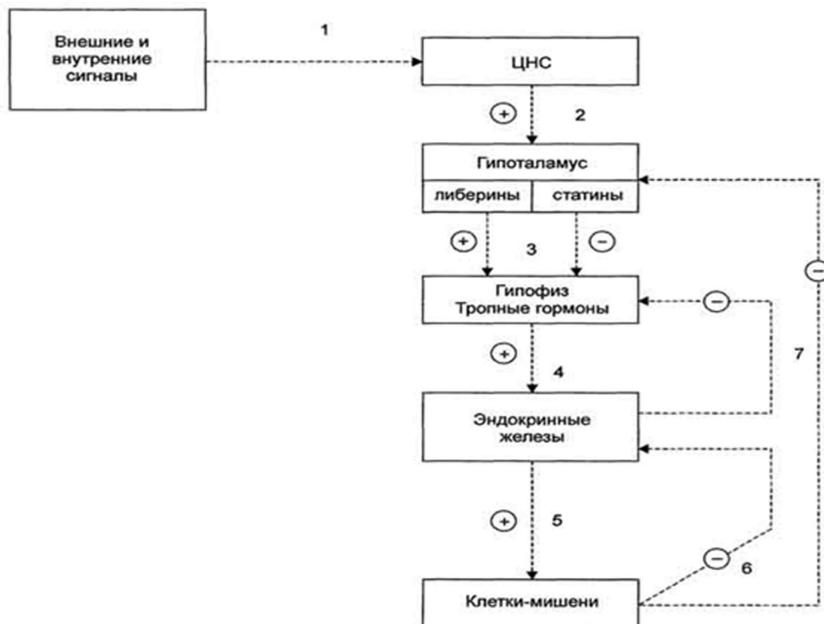


Рис. 1. Схема взаимосвязи регуляторных систем организма

4 - тропные гормоны стимулируют синтез и секрецию гормонов периферических эндокринных желез;

5 - гормоны эндокринных желез поступают в кровоток и взаимодействуют с клетками-мишенями;

6 - изменение концентрации метаболитов в клетках-мишенях по механизму отрицательной обратной связи подавляет синтез гормонов эндокринных желез и гипоталамуса;

7 - синтез и секреция тропных гормонов подавляется гормонами эндокринных желез;

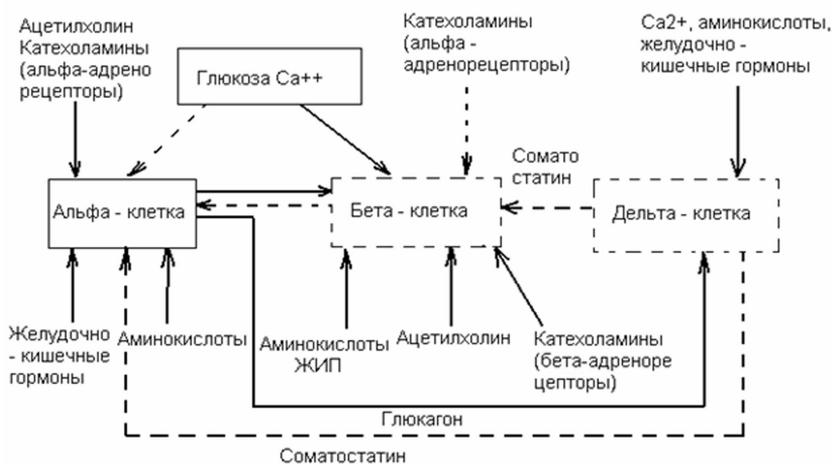
+ - стимуляция синтеза и секреции гормонов; **-** - подавление синтеза и секреции гормонов (отрицательная обратная связь).

Начиная с этапа 2, в схеме представлена эндокринная часть регуляторных систем организма.

α - β система

Эндокринная часть поджелудочной железы представлена островками Лангерганса, которые состоят из нескольких типов клеток:

- α - клетки - продуцируют гормон глюкагон, одним из эффектов которого является повышение уровня глюкозы в крови [2];
- β - клетки - продуцируют гормон инсулин, понижающий уровень глюкозы крови [2];
- Δ - клетки - вырабатывают гормон соматостатин [2];
- ПП-клетки - продуцируют панкреатический полипептид [2];
- Эпсилон - секретируют гормон грелин [2].



Функциональная организация островков Лангерганса как «мини-органа».
Сплошные стрелки — стимуляция
пунктирные — подавление гормональных секретов.

Рис. 2.

Глюкоза является основным энергетическим субстратом (в отличие от белков и жиров, которые являются в основном строительным материалом для клеток организма и играют роль источника энергии второстепенно). Содержание глюкозы в крови одинаково и у детей и у взрослых. В течение дня уровень глюкозы в крови колеблется значительно больше, чем в пределах 3,3-5,5 ммоль/л (нормальный уровень

глюкозы натощак), что связано с физиологическими процессами при пищеварении, то есть усиленным всасыванием простых углеводов в кровотоки, а после расщепления сложных углеводов до простых, происходит всасывание и последних. Регуляция секреции инсулина зависит от глюкозосенсорной системы β -клеток, обеспечивающей пропорциональность между концентрацией глюкозы в крови и секрецией инсулина [3].

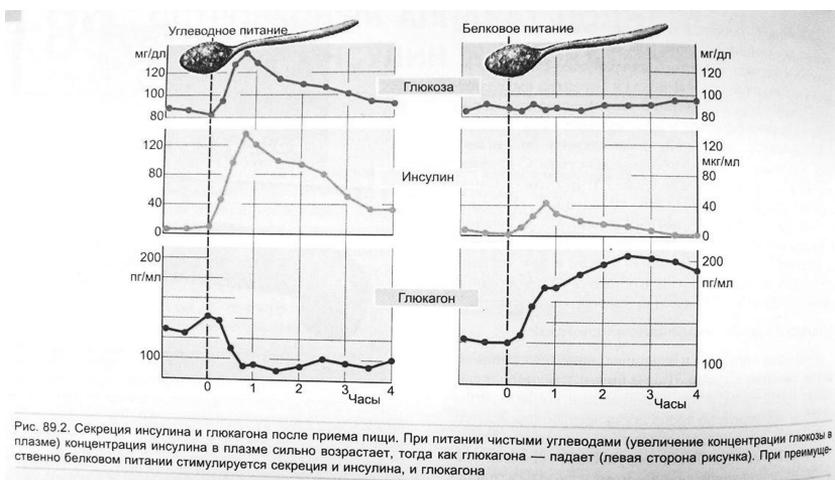


Рис. 89.2. Секреция инсулина и глюкагона после приема пищи. При питании чистыми углеводами (увеличение концентрации глюкозы в плазме) концентрация инсулина в плазме сильно возрастает, тогда как глюкагона — падает (левая сторона рисунка). При преимущественно белковом питании стимулируется секреция и инсулина, и глюкагона

Рис. 3. Изменение концентраций в крови глюкозы, инсулина и глюкагона после приема пищи [5]

Образование и секреция инсулина

Главным стимулом к синтезу и выделению инсулина служит повышение концентрации глюкозы в крови.

Синтез инсулина в клетке

Синтез и выделение инсулина представляют собой сложный процесс, включающий несколько этапов. В конечном итоге, инсулин накапливается в секреторных гранулах.

Секреция инсулина [4], [6]

β -клетки островков Лангерганса чувствительны к изменению уровня глюкозы в крови. Выделение ими инсулина в ответ на повышение концентрации глюкозы реализуется по следующему механизму:

- Глюкоза свободно транспортируется в β -клетки специальным белком-переносчиком GluT 2.



Рис. 4. 3,3 – 5,5 мм/л - нормальный уровень глюкозы в крови

- В клетке глюкоза подвергается гликолизу и далее окисляется в дыхательном цикле с образованием АТФ; интенсивность синтеза АТФ зависит от уровня глюкозы в крови.

- АТФ регулирует закрытие ионных калиевых каналов, приводя к деполяризации мембраны.

- Деполяризация вызывает открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов, это приводит к току кальция в клетку.

- Повышение уровня кальция в клетке активирует фосфолипазу C, которая расщепляет один из мембранных фосфолипидов — фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат — на инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерат.

- Инозитолтрифосфат связывается с рецепторными белками ЭПР. Это приводит к высвобождению связанного внутриклеточного кальция и резкому повышению его концентрации.

- Значительное увеличение концентрации в клетке ионов кальция приводит к высвобождению заранее синтезированного инсулина, хранящегося в секреторных гранулах.

В зрелых секреторных гранулах кроме инсулина и С-пептида находятся ионы цинка, амилин и небольшие количества проинсулина и промежуточных форм. Выделение инсулина из клетки происходит путём экзоцитоза — зрелая секреторная гранула приближается к плазматической мембране и сливается с ней, и содержимое гранулы выдавливается из клетки. Изменение физических свойств среды приводит к

отщеплению цинка и распаду кристаллического неактивного инсулина на отдельные молекулы, которые и обладают биологической активностью.

Регуляция образования и секреции инсулина [2]

Главным стимулятором освобождения инсулина является повышение уровня глюкозы в крови. Дополнительно образование инсулина и его выделение стимулируется во время приёма пищи, причём не только глюкозы или углеводов. Секрецию инсулина усиливают аминокислоты, особенно лейцин и аргинин, некоторые гормоны гастроэнтеропанкреатической системы: холецистокинин, инкретины*, а также еще ряд гормонов, препараты сульфонилмочевины. Также секрецию инсулина усиливает повышение уровня калия или кальция, свободных жирных кислот в плазме крови.

* Инкретины — это гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина. Известно, что при пероральной нагрузке глюкозой инсулин секретируется в гораздо большем количестве, чем в ответ на внутривенное введение глюкозы, несмотря на достижение одинакового уровня гликемии. Разницу в секреции инсулина в ответ на пероральную и внутривенную нагрузки глюкозой называют инкретиновым эффектом. Инсулинотропный эффект ГПП-1 носит глюкозозависимый характер. Это означает, что ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина только при высоких значениях гликемии, вызванных пероральной нагрузкой углеводами. Как только уровень глюкозы плазмы снижается до нормального уровня (приблизительно до 4,5 ммоль/л), инсулинстимулирующий эффект ГПП-1 исчезает. Подавление секреции глюкагона под воздействием ГПП-1 также носит глюкозозависимый характер. Как только гликемия достигает нормы, уровень глюкагона вновь возрастает до исходных значений. Это говорит о том, что ГПП-1 не нарушает контррегуляторного ответа организма на состояние гипогликемии.

α -клетка оказывает прямое (паракринное) и опосредованное влияние на β -клетку. β -клетка же оказывает свое влияние на α -клетку опосредовано — через уровень глюкозы крови, т.е. после секреции инсулина уровень глюкозы крови меняется за счет потребления периферическими тканями глюкозы, а это изменение уже приводит к изменению уровня выделения глюкагона α -клеткой. Также, при возникновении какой-либо нагрузки потребление глюкозы перифериче-

скими тканями усиливается, что может при определенных условиях привести к естественной гипогликемии [2].

Инсулинорезистентность (ИР) – это нарушение ответа инсулин-чувствительных тканей на воздействие инсулина. Особую роль играет снижение чувствительности к инсулину в мышечной, жировой и печеночной ткани. В миоцитах нарушается поступление и утилизация глюкозы, в жировой ткани развивается резистентность к антилиполитическому действию инсулина, приводящему к накоплению свободных жирных кислот. ИР гепатоцитов ведет к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза.

Поскольку аминокислоты и кальций в различных состояниях клеток влияют на них одинаково, эти вещества в данной работе не рассматриваются. **Для глюкозы (тип)** применяется следующая кодировка: 0 – базальная, 1 – прандиальная. Это не различные виды вещества, а различные его уровни, которые «распознаются» клеткой.

При этом в целом на глюкозу выделяется 5 входов, первый из которых кодирует тип глюкозы, а остальные 4 кодируют ее уровень (двоичное разложение соответствующего целого десятичного числа).

Для глюкагона принимаются три уровня выделения: 00 – подавленное выделение, 01 – базальный уровень выделения, 10 – всплеск выделения

Для свободных жирных кислот: 0 – физиологический уровень, 1 – выше физиологического уровня

Для инкретинов: 0 – отсутствуют, 1 – присутствуют. Также вводится **характеристика клетки** – недетерминированный параметр, определяющий состояние здоровья клетки (0 - в норме или 1 - искаженная).

Бета клетка

№	Глюкоза (тип)	Инкретины	Свободные Жирные Кислоты	Глюкагон	Характеристика Клетки	Инсулин
1	0	0	0	01	0	000

2	0	0	0	01	1	001
3	0	0	1	10	0	010
4	0	0	1	10	1	011
5	1	1	0	00	0	100
6	1	1	0	01	1	101
7	1	1	1	01	1	110
8	1	1	1	00	0	111

- 000 – Базальный уровень выделения
 001 – Уровень выделения базальный, повышенный
 010 – Уровень выделения, соответствующий наличию СЖК
 011 – Уровень выделения, соответствующий наличию СЖК, повышенный
 100 – Уровень выделения, соответствующий полному ответу на углеводную нагрузку
 101 – Уровень выделения, соответствующий повышенному ответу на углеводную нагрузку
 110 – Уровень выделения, соответствующий полному ответу на углеводную нагрузку при наличии повышенных СЖК
 111 – Уровень выделения выше, чем уровень при полном ответе на углеводную нагрузку при наличии СЖК.

Данная таблица представляет собой функцию, определяющую уровень выброса инсулина.

По первым трем переменным:
Состояние физиологического перерыва в приеме пищи (000):
 Инсулин – пульсовой характер выделения
 Глюкагон – выделение на базальном уровне
Длительное голодание (001):
 Инсулин – пульсовой характер выделения
 Глюкагон – всплеск выделения
Поступление углеводов:

Инсулин – в норме: присутствуют обе фазы, при искаженной работе: пиковая фаза отсутствует, выделение на более высоком уровне.

Глюкагон – в норме: подавляется, при искаженной работе: продолжается выделение на базальном уровне (не подавляется)

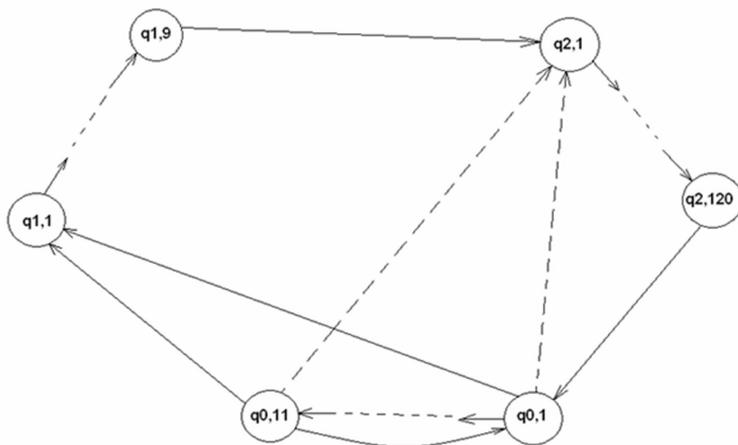


Рис. 5.

Данная диаграмма состояний представляет собой работу бета-клетки. Работа бета-клетки представляет собой 3 фазы:

- 1) Пульсовой уровень работы (базальный) – каждые 11 тактов производится выброс инсулина на базальном уровне.
- 2) Первая фаза (пиковая активность) – в норме наступает сразу при поступлении прандиальной глюкозы и длится 9 тактов. При этом инсулин выделяется на каждом такте в соответствии с текущими данными по всем веществам, кроме глюкозы.
- 3) Вторая фаза – переход к ней в норме происходит после окончания пиковой активности, при искаженной работе клетки переход к ней происходит при поступлении прандиальной глюкозы. При этом инсулин выделяется на каждом такте в соответствии с текущими данными по всем веществам, кроме глюкозы. Длится эта фаза 120 тактов.

Альфа-клетка

№	Глюкоза (тип)	Инкретины	Свободные Жирные Кислоты	Характери- стика Клетки	Глюка- гон
1	0	0	0	0	01
2	0	0	0	1	01
3	0	0	1	0	10
4	0	0	1	1	01
5	1	1	0	0	00
6	1	1	0	1	01
7	1	1	1	0	00
8	1	1	1	1	01

У альфа клетки не наблюдается различных фаз работы. Она выбрасывает глюкагон в соответствии со входными данными и своей характеристикой. Количество состояний автомата, представляющего альфа-клетку, равно одному. Таблица представляет собой функцию, определяющую уровень выброса глюкагона.

Альфа-клетка оказывает паракринное влияние на бета-клетки, находящиеся «по соседству» с ней в островке Лангерганса.

В среднем соотношение количества альфа- и бета-клеток составляет 1:4. Поэтому было принято решение разделить все клетки на группы по 5, причем эти группы имеют такую структуру:

Стрелками указано паракринное влияние. У каждой такой группы есть по 3 общих внешних входа – глюкоза, инкретины, свободные жирные кислоты. На выход из этой группы подается уровень выработанного клетками инсулина и глюкагона.

Представим ткань всех островков Лангерганса в виде плоской фигуры. Эту фигуру замостим такими группами клеток. При этом по краям фигуры могут быть неполные группы. При этом соотношение

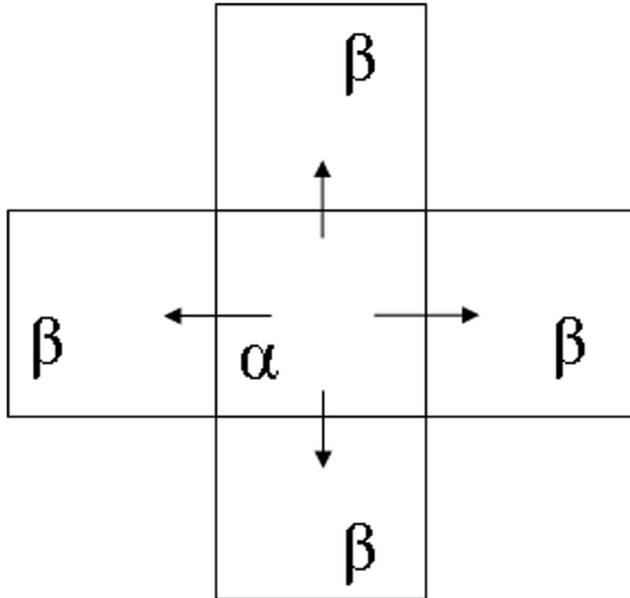


Рис. 6.

альфа- и бета-клеток будет соответствовать соотношению в человеческом организме.

В процессе регуляции уровня глюкозы крови участвуют также и периферические ткани, а именно: мышечная ткань, жировая ткань и клетки печени – гепатоциты. Эти ткани имеют разную чувствительность к инсулину и по-разному поглощают глюкозу.

Чувствительность к инсулину

Stumvoll M. (1999) показал различия в степени чувствительности инсулинчувствительных тканей: минимальную степень ИР и у здоровых и при сахарном диабете 2 типа проявляет мышечная ткань, промежуточную – печеночная, а максимальную – жировая. У здоровых для подавления липолиза в жировой ткани на 50% требуется не

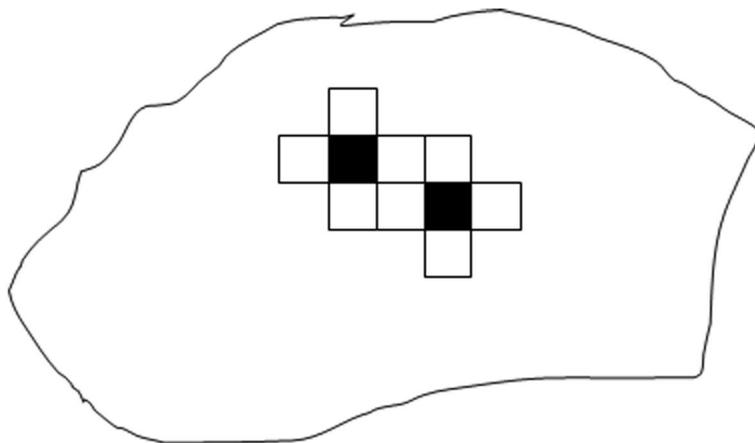


Рис. 7. Черным цветом отмечены альфа-клетки, белым бета-клетки

больше 10 мкЕД/мл, для 50% подавления продукции глюкозы печенью необходимо уже около 30 мкЕД/мл, а для увеличения на 50% захвата глюкозы мышечной тканью дозу инсулина необходимо увеличить до 100 мкЕД/мл. При сахарном диабете 2 типа эта пропорция сохраняется на более высоких дозах инсулина соответственно 30, 50 и 120 мкЕД/мл.

Поглощение глюкозы [17]

Каждая из этих тканей также представляется в виде однородной структуры.

Мышечная ткань (миоцит) [9]

№	Глюкоза	Глюкагон	СЖК	Инсулин	Хар-ка	Глюкоза	СЖК
1	0100	01,10	0	000-	0	0000	1

О логике эндокринной системы человека

2	0101	00, 01, 10	0	000-	0	0000	0
3	0110	00, 01, 10	0	000-	0	0000	0
4	0111	00, 01, 10	0	001-	0	0001	0
5	1000	00, 01, 10	0	001-	0	0010	0
6	1001	00, 01, 10	0	001-	0	0011	0
7	1010	00, 01, 10	0	001-	0	0100	0
8	1011	00, 01, 10	0	001-	0	0101	0
9	1100	00, 01, 10	0	001-	0	0110	0
10	1101	00, 01, 10	0	001-	0	0111	0
11	1110	00, 01, 10	0	001-	0	1000	0
12	1111	00, 01, 10	0	001-	0	1001	0
13	0100	00, 01, 10	0	000-	1	0001	0
14	0101	00, 01, 10	0	000-	1	0010	0
15	0110	00, 01, 10	0	000-	1	0011	0

16	0111	00, 01, 10	0	001-	1	0100	0
17	1000	00, 01, 10	0	001-	1	0101	0
18	1001	00, 01, 10	0	001-	1	0110	0
19	1010	00, 01, 10	0	001-	1	0111	0
20	1011	00, 01, 10	0	001-	1	1000	0
21	1100	00, 01, 10	0	001-	1	1001	0
22	1101	00, 01, 10	0	001-	1	1010	0
23	1110	00, 01, 10	0	001-	1	1011	0
24	1111	00, 01, 10	0	001-	1	1100	0
25	0000	10	0, 1	000-	0	0000	1
26	0001	10	0, 1	000-	0	0000	1
27	0010	10	0, 1	000-	0	0000	1
29	0011	01, 10	0, 1	000-	0	0000	1
30	0100	00, 01, 10	1	000-	0	0001	0

О логике эндокринной системы человека

31	0101	00, 01, 10	1	000-	0	0010	0
32	0110	00, 01, 10	1	000-	0	0011	0
33	0111	00, 01, 10	1	001-	0	0100	0
34	1000	00, 01, 10	1	001-	0	0101	0
35	1001	00, 01, 10	1	001-	0	0110	0
36	1010	00, 01, 10	1	001-	0	0111	0
37	1011	00, 01, 10	1	001-	0	1000	0
38	1100	00, 01, 10	1	001-	0	1001	0
39	1101	00, 01, 10	1	001-	0	1010	0
40	1110	00, 01, 10	1	001-	0	1011	0
41	1111	00, 01, 10	1	001-	0	1100	0

Ткани печени (гепатоцит) [10]

№	Глю- коза (тип)	Глю- коза	Глю- ка- гон	СЖК	Ин- су- лин	Хар- ка	Глю- коза (тип)	Глю- коза	СЖК
---	-----------------------	--------------	--------------------	-----	-------------------	------------	-----------------------	--------------	-----

1	0	0000	10	1	000-	0	0	0011	0
2	0	0001	10	1	000-	0	0	0011	0
3	0	0010	10	1	000-	0	0	0011	0
4	0	0011		1	000-	0	0	0000	0
5	0	0100		1	000-	0	0	0000	0
6	0	0101		1	000-	0	0	0000	0
7	0	0110		1	000-	0	0	0000	0
8	0	0111		1	001-	0	0	0001	0
9	0	1000		1	001-	0	0	0010	0
10	0	1001		1	001-	0	0	0011	0
11	0	1010		1	001-	0	0	0100	0
12	0	1011		1	001-	0	0	0101	0
13	0	1100		1	001-	0	0	0110	0
14	0	1101		1	001-	0	0	0111	0

О логике эндокринной системы человека

15	0	1110		1	001-	0	0	1000	0
16	0	1111		1	001-	0	0	1001	0
17	1	0000	10	1	000-	0	0	0011	0
18	1	0001	10	1	000-	0	0	0000	0
19	1	0010	10	1	000-	0	0	0001	0
20	1	0011	01, 10	1	000-	0	0	0010	0
21	1	0100		1	000-	0	0	0011	0
22	1	0101		1	000-	0	0	0100	0
23	1	0110		1	000-	0	0	0101	0
24	1	0111		1	001-	0	0	0110	0
25	1	1000		1	001-	0	0	0111	0
26	1	1001		1	001-	0	0	1000	0
27	1	1010		1	001-	0	0	1001	0
28	1	1011		1	001-	0	0	1010	0

29	1	1100		1	001-	0	0	1011	0
30	1	1101		1	001-	0	0	1100	0
31	1	1110		1	001-	0	0	1101	0
32	1	1111		1	001-	0	0	1110	0

При инсулинорезистентности образование глюкозы в печени усиливается (за счет гликогенолиза и глюконеогенеза), поэтому можно считать, что поглощения не происходит.

СЖК при любом состоянии активно используются в печени, поэтому повышение их уровня компенсируется поглощением в гепатоцитах.

Жировая ткань (адипоцит)

№	Глюкоза (тип)	Глюкоза	Глюкагон	СЖК	Инсулин	Хар-ка	Глюкоза (тип)	Глюкоза	СЖК
1	0, 1	0001	10	0	000-	0	0	0011	1
2	0, 1	0010	10	0	000-	0	0	0011	1
3	0, 1	0011	01,10	0	000-	0	0	0000	0
4	0, 1	0100		0	000-	0	0	0000	0
5	0, 1	0101		0	000-	0	0	0000	0

О логике эндокринной системы человека

6	0, 1	0110		0	000-	0	0	0000	0
7	0, 1	0111		0	001-	0	0	0000	0
8	0, 1	1000		0	001-	0	0	0000	0
9	0, 1	1001		0	001-	0	0	0000	0
10	0, 1	1010		0	001-	0	0	0000	0
11	0, 1	1011		0	001-	0	0	0001	0
12	0, 1	1100		0	001-	0	0	0010	0
13	0, 1	1101		0	001-	0	0	0011	0
14	0, 1	1110		0	001-	0	0	0010	0
15	0, 1	1111		0	001-	0	0	0011	0
16	0, 1	0000	10	0	000-	0	0	0011	1
17	0, 1	0001	10	0	000-	0	1	0011	1
18	0, 1	0010	10	0	000-	0	1	0011	1
19	0, 1	0011	01, 10	0	000-	0	1	0000	1

20	0, 1	0100		0	000-	0	1	0000	1
21	0, 1	0101		0	000-	0	1	0000	1
22	0, 1	0110		0	000-	0	1	0001	1
23	0, 1	0111		0	000-	0	1	0010	1
24	0, 1	1000		0	000-	0	1	0011	1
25	0, 1	1001		0	001-	0	1	0100	1
26	0, 1	1010		0	001-	0	1	0101	1
27	0, 1	1011		0	001-	0	1	0110	1
28	0, 1	1100		0	001-	0	1	0111	1
29	0, 1	1101		0	001-	0	1	1000	1
30	0, 1	1110		0	001-	0	1	1001	1
31	0, 1	1111		0	001-	0	1	1010	1
32	0, 1	0000	10	0	001-	0	1	0011	1

*пустые ячейки предполагают, что возможны все значения для данного параметра

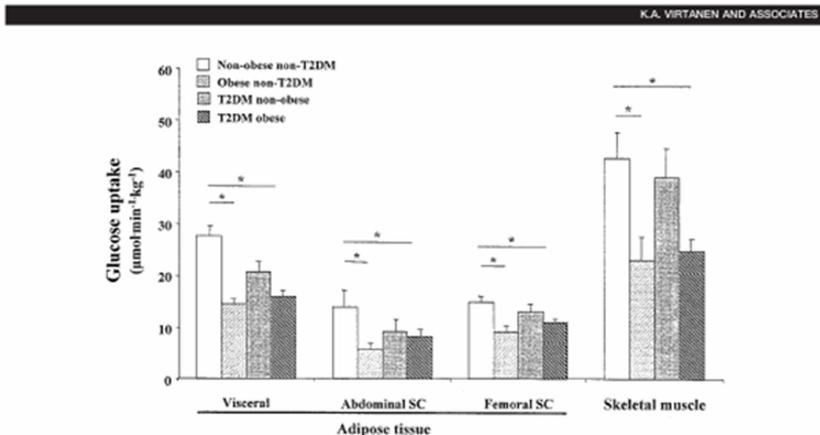


FIG. 1. Insulin-stimulated glucose uptake rate per unit tissue weight in adipose tissue and in skeletal muscle as measured directly by ^{18}F FDG-PET. Bars denote means \pm SE. * $P < 0.01$ by Bonferroni-Dunn test.

Рис. 8.

**запись «000-» означает, что изменение параметров происходит при значениях, начинающихся с указанного, до максимального

Также примем, что в начальный момент времени система находится в равновесии, поэтому введем в рассмотрение еще один блок – слой из задержек с нулевым начальным состоянием (по одной задержке на каждый выход автомата из альфа-бета системы). Это позволит нам подать обратную связь на соответствующие входы периферийной части системы.

Таким образом, в целом схема взаимодействия всех частей системы будет выглядеть следующим образом:

На макроуровне функционирование системы можно описать с помощью данной диаграммы:

В ней q0 – состояние «**норма**», q1 – состояние «**риск нарушения глюкозы натощак**», q2 – состояние «**риск диабета**», q3 – состояние «**нарушенная толерантность к глюкозе**», q4 – состояние «**нарушенная глюкоза натощак**», q5 – состояние «**диабет**». Переходы между этими состояниями описаны в таблице.

00000	q0-q0, q1-q0, q2-q1
00001	q0-q0, q1-q0, q2-q1

Н. И. Дейнека

00010	$q_0-q_0, q_1-q_0, q_2-q_1$
00011	$q_0-q_0, q_1-q_0, q_2-q_1$
00100	$q_0-q_0, q_1-q_0, q_2-q_1$
00101	$q_0-q_0, q_1-q_0, q_2-q_1$
00110	$q_0-q_1, q_1-q_4, q_2-q_1$
00111	$q_0-q_1, q_1-q_4, q_2-q_5$
01000	$q_0-q_2, q_1-q_3, q_2-q_5$
01001	$q_0-q_2, q_1-q_3, q_2-q_5$
01010	$q_0-q_2, q_1-q_3, q_2-q_5$
01011	$q_0-q_2, q_1-q_3, q_2-q_5$
01100	$q_0-q_2, q_1-q_5, q_2-q_5$
01101	$q_0-q_2, q_1-q_5, q_2-q_5$
01110	$q_0-q_2, q_1-q_5, q_2-q_5$
01111	$q_0-q_2, q_1-q_5, q_2-q_5$
10000	$q_0-q_0, q_1-q_0, q_2-q_1$
10001	$q_0-q_0, q_1-q_0, q_2-q_1$
10010	$q_0-q_0, q_1-q_0, q_2-q_1$
10011	$q_0-q_0, q_1-q_0, q_2-q_1$
10100	$q_0-q_0, q_1-q_0, q_2-q_1$
10101	$q_0-q_0, q_1-q_0, q_2-q_1$
10110	$q_0-q_0, q_1-q_4, q_2-q_1$
10111	$q_0-q_1, q_1-q_4, q_2-q_1$

11000	q0-q1, q1-q3, q2-q1
11001	q0-q1, q1-q3, q2-q1
11010	q0-q1, q1-q3, q2-q1
11011	q0-q1, q1-q3, q2-q5
11100	q0-q1, q1-q5, q2-q5
11101	q0-q1, q1-q5, q2-q5
11110	q0-q1, q1-q5, q2-q5
11111	q0-q1, q1-q5, q2-q5

Данная диаграмма основана на том, что диагностирование нарушений работы системы производится после 2х последовательных измерений уровня глюкозы крови. В случае если второе измерение не подтвердило данные первого измерения, считается что система вернулась в норму и нарушений в работе нет (за исключением значений, соответствующих диабету, когда требуется дополнительное обследование). В противном случае диагностируется одно из нарушений, в зависимости от значений уровня глюкозы крови. А именно:

Диабет: натощак >7 ммоль/л, после еды >11 ммоль/л

Нарушенная толерантность к глюкозе: натощак 6-7 ммоль/л, после еды 8-11 ммоль/л

Нарушенная глюкоза натощак: натощак 6-7 ммоль/л, после еды 6-7 ммоль/л

В случае если измерения показали значения выше 11 ммоль/л, диагностируется диабет. [14]

Это абстракция реальности, которая дана нам в виде клеточной структуры. И поэтому возможны два взгляда на происходящее. Первый подход - это взгляд без учета «ячеистости», что и предлагает абстрактная реализация. Второй подход, который имеет значение в других ситуациях, например, в лечении, когда меняется функциони-



Рис. 9.

рование однородной структуры при вмешательстве извне. Эти два подхода не противоречат друг другу, а наоборот, дополняют друг друга.

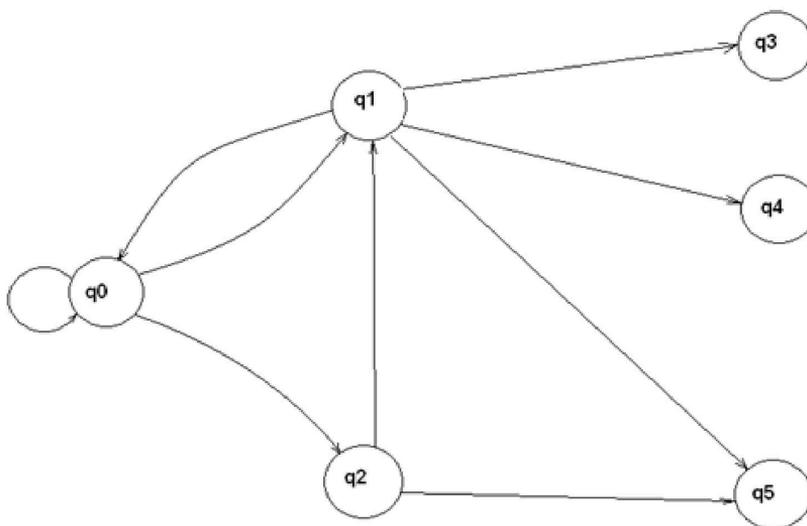


Рис. 10.

Список литературы

- [1] «Введение в теорию автоматов», В.Б.Кудрявцев, С.В.Алешин, А.С.Подколзин, Москва «Наука», Главная редакция физико-математической литературы, 1985
- [2] «Основы эндокринологии», В.Б.Розен, Издательство Московского Университета, 1994
- [3] Эндокринология (Дедов И.И., Мельниченко Г.А, Фадеев В.Ф, 2007)
- [4] Биохимия, учебник для ВУЗов, под редакцией Е.С.Северина, 2003
- [5] Математические методы в биофизике, Д.Э.Постнов, лекции
- [6] <http://biokhimija.ru/lekcii-po-biohimii.html>
- [7] Определение и диагностика сахарного диабета и промежуточных гипергликемий. Отчет совета ВОЗ/МФД, Всемирная организа-

ция здравоохранения под редакцией: проф. Исмаилов С.И., 2006 г.

- [8] Программа ВОЗ по диабету. 10 фактов о диабете. Март 2013 г.
- [9] Skeletal Muscle Insulin resistance Is the Primary Defect in Type 2 Diabetes, Ralph A. DeFronzo, Devjit Tripathy, Diabetes Care, Volume 32, Supplement 2, November 2009.
- [10] Role of the Liver in Glucose Homeostasis, Robert S. Sherwin, Diabetes Care, Vol. 3, No. 2, March – April 1980.
- [11] Fatty Acid Signaling in the *beta*-Cell and Insulin Secretion, Christopher J. Nolan et. al, Diabetes, vol. 55, supplement 2, December 2006.
- [12] Regulation of glucagons secretion by incretins, J.J.Holst et. al, Diabetes, Obesity and Metabolism 13 (Suppl. 1): 89-94, 2011.
- [13] The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus, J.J.Holst, Molecular and Cellular Endocrinology 297 (2009) 127-136.
- [14] Insulin Signaling in *alpha*-cell Modulates Glucagon Secretion in vivo, D.Kawamori, Cell Metab. 2009 April.
- [15] Определение и диагностика сахарного диабета и промежуточных гипергликемий. Отчет совета ВОЗ/МФД, 2007
- [16] Глюкагон и *alpha*-клетки – новая терапевтическая мишень в лечении сахарного диабета, Петунина Н.А., Трухина Л.В., Синицына Е.И., Шестакова М.В., Сахарный диабет. 2013;(3):35-40
- [17] Increased Fat Mass Compensates for Insulin Resistance in Abdominal Obesity and Type 2 Diabetes. A Positron-Emitting Tomography Study, Kirsi A. Virtanen and associates, Diabetes, vol. 54, September 2005, 2720 - 2726
- [18] «Дискретный подход к моделированию в естествознании и модели в биологии», В.Н.Козлов, Издательство МГУ, Москва, 1990

- [19] О характеристике состояний автоматной модели лёгких в чистой среде, Чернова Ю. Г., «Интеллектуальные системы», Том 17, 2013 г.
- [20] О времени очищения лёгких от никотина в чистой среде, А.Ш. Аскарора, «Интеллектуальные системы», Том 18, 2014 г.
- [21] Модель процесса дыхания живых организмов, Гераськина Ю. Г., «Интеллектуальные системы», Том 8, 2004 г.

On logic of functioning of endocrine system

N. I. Deyneka

The article is devoted to the logic of the human endocrine system on the example of the functioning of α - and β -cells of the pancreas. Several levels of abstraction for the system are presented. The interaction of α - and β -cells of the pancreas among themselves, as well as individual organs and peripheral tissues of the body are considered. In the space of states of the system "states of alarm" are allocated.

Keywords: endocrine system, pancreas, α -cell, β -cell automata modeling in biology.