

УДК 519.95:612.018

Е.И. СОКОЛ, д-р техн. наук, чл.-кор. НАН Украины, ректор НТУ "ХПИ",

С.С. ЛАПТА, канд. техн. наук, доц., УИПА

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РЕГУЛЯЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Используя функционально-структурный компартментный подход, на основе современных физиологических представлений о системе регуляции углеводного обмена выполнено построение ее математической модели. Проверка адекватности модели и параметрическая идентификация проведены в случае внутривенного теста толерантности к глюкозе по литературным клиническим данным. Ил.: 1. Библиогр.: 8 назв.

Ключевые слова: функционально-структурный компартментный подход, регуляция углеводного обмена, математическая модель.

Постановка проблемы. В наших работах [1, 2] по математическому моделированию процессов регуляции углеводного обмена и нарушений, которые приводят к тяжелому эндокринному заболеванию – сахарному диабету (СД), была разработана модель, которая адекватно воспроизводит многочисленные экспериментальные и клинические данные динамики гликемии. На ее основе были предложены компьютерные методы диагностики и инсулинотерапии СД. Однако необходимость в их совершенствовании требует углубления и детализации этой модели, т.е. построения общей модели системы регуляции углеводного обмена с описанием динамики не только гликемии, но и инсулинемии.

Анализ литературы. Проблему недоступности для прямых измерений большинства физиологических переменных человека, необходимых для проведения диагностики состояния его организма, уже давно пытаются разрешить на основе построения математических моделей соответствующих физиологических процессов и пересчета с их помощью значений косвенных клинических данных, которые удалось измерить, на те, что недоступны, но непосредственно необходимы для проведения диагностики [3]. При этом традиционно применялось структурно-функциональное обобщение функциональной модели "черного ящика" Н. Винера [4] с морфологической структуризацией сложной системы и с последующим синтезом полученного множества моделей в интегральную модель всей системы [3]. Необходимость в описании большого множества, часто дублирующих друг друга

многофункциональных органов биосистемы и еще большего числа их взаимосвязей при существенно ограниченных возможностях экспериментальных измерений приводит к принципиальной гипотетичности таких моделей, проверить адекватность которых не представляется возможным.

Как альтернатива структурно-функциональному подходу в наших предшествующих работах [1, 2] было разработано оригинальное функционально-структурное обобщение функциональной модели "черного ящика" Н. Винера, согласно которому ее структуризация проводится не в морфологическом, а лишь в функциональном аспекте. Действие всех основных факторов, регулирующих уровень гликемии, учитывалось опосредовано, в конечном итоге, через его же значения. При этом получено простое дифференциально-разностное уравнение 1-го порядка с запаздывающим аргументом, удобное для проведения его численного анализа методом пошагового интегрирования. Уравнение оказалось физиологически адекватным и эффективным в медицинских приложениях.

Поэтому именно эта модель представляется наиболее перспективной для ее развития в полноценную глюкозоинсулиновую модель регуляции углеводного обмена, что и является **целью данной статьи**.

Основной материал исследований. Быстрая циркуляция крови по замкнутому кровеносному руслу за время около 1 минуты и ее перемешивание позволяют ограничиться однокомпартментным описанием, при котором это русло представляется однородной областью с концентрацией глюкозы (гликемией) в нем такой, какой она в действительности является лишь на периферии и может быть измерена.

Известно, что в отсутствии воздействия внешних факторов в результате динамического равновесия противоположно направленных процессов эндогенного производства глюкозы и ее утилизации, секреции поджелудочной железой инсулина (главного регуляторного фактора гликемии) и его элиминации взаимосогласовано устанавливаются некоторые стационарные базальные значения гликемии g_b и инсулинемии i_b , к которым уровни гликемии $g(t)$ и инсулинемии $i(t)$ возвращаются по принципу отрицательной обратной связи [5]. В связи с клинически установленной неизменностью базальных значений g_b и i_b у каждого пациента в течение длительного времени (по крайней мере, в течение года) [5], для решения практических вопросов допустима упрощенная постановка задачи с заданными "уставками" g_b и i_b .

Так что наличие базальных уровней гликемии и инсулинемии берется за аксиому и затем исследуется лишь динамика отклонений $y(t) = g(t) - g_b$ и $j(t) = i(t) - i_b$. При этом интенсивности всех процессов повышения и понижения текущего уровня гликемии представляются в виде слагаемых двух видов. Первые из них обеспечивают базальное равновесное состояние и не представляют интереса при такой постановке задачи. Все вторые составляющие интенсивности отмеченных процессов, которые можно назвать дополнительными интенсивностями, равны нулю в базальном состоянии, а в других случаях обуславливают отклонение от него.

В наших предыдущих работах по моделированию гипогликемического действия инсулина мы опирались на эмпирически установленное клиническое правило по определению необходимой дозы инъекции инсулина: 1 Ед инсулина, введенная подкожно, способствует утилизации от 2 до 5 г глюкозы, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента [6]). Таким образом, величины Δg и Δi пропорциональны: $\Delta g = -\lambda \Delta i$ или, что, то же самое (при делении этого равенства на время действия Δt и при переходе к пределу $\Delta t \rightarrow 0$), интенсивность инсулинозависимой утилизации глюкозы пропорциональна скорости его поступления в кровь:

$$g'_{\text{ин. зав}} = -\lambda i'_{\text{пост}} \Rightarrow y'_{\text{ин. зав}} = -\lambda j'_{\text{пост}}. \quad (1)$$

В случае отсутствия введения экзогенного инсулина интенсивность поступления инсулина в кровь – это интенсивность его секреции поджелудочной железой, которая согласно [6] имеет двухфазный характер. При этом первая фаза пропорциональна $g' = y'$, а вторая, – как текущему уровню гликемии $y(t)$, так и его значению с некоторым запаздыванием τ : $y(t - \tau)$

$$j'_{\text{пост}}(t) = j'_{\text{секр}}(t) = \xi E_s(y(t)) + \mu E_s(y(t - \tau)) + \eta y'(t).$$

Подстановка этого выражения в формулу (1) в наших ранних работах позволила в системе уравнений динамики гликемии и инсулинемии выделить уравнение, содержащее только гликемию. Однако, как отмечено в фундаментальной эндокринологической монографии [7], инсулинозависимая утилизация глюкозы помимо основного фактора, учтенного в формуле (1), определяется также и текущим уровнем инсулина. Так что формула (1) должна быть обобщена:

$$y'_{\text{ин. зав}} = -\lambda j'_{\text{пост}} - \chi j. \quad (2)$$

Использование в модели динамики гликемии и инсулинемии формулы (2) приводит к системе дифференциальных уравнений 1-го порядка с запаздывающим аргументом, с числовыми параметрами α , β^{\mp} , τ , γ , δ , g^* , χ , η , μ , ξ , ζ , имеющими физиологический смысл:

$$\begin{cases} y'(t) = (1-\alpha)f(t) - \beta^- Es(y(t-\tau)) + \beta^+ Es(-y(t-\tau)) - \\ - \gamma Es(y(t)) - \delta Es(g(t) - g^*) - \chi j(t), \quad t \geq 0, \\ j'(t) = \eta f(t) + \mu Es(y(t-\tau)) + \xi Es(y(t)) - \zeta j(t), \quad t \geq 0, \\ y(t) = \phi(t), \quad j(t) = \omega(t), \quad -\tau \leq t < 0, \end{cases} \quad (3)$$

где t – текущее время в минутах, $f(t)$ – интенсивность поступления в кровь экзогенной глюкозы; $Es(z) = ze(z)$ – пороговая функция, причем $e(z)$ – единичная функция Хевисайда; индексы \mp у параметра β введены в соответствии с направлением изменения уровня гликемии в регуляторных и контррегуляторных процессах; $\phi(t)$, $\omega(t)$ – начальные функции, которые обеспечивает единственность решения системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом (3), при выведении гомеостатической системы из равновесного состояния, в нулевой момент времени $\phi(t) \equiv \omega(t) \equiv 0$.

В связи с запаздыванием в 1 минуту в гуморальных регуляциях, обусловленных временем оборота крови, его следует учитывать в аргументах всех соответствующих функций.

Решение системы дифференциальных уравнений с запаздыванием (3) находилось численным аналогом аналитического метода шагов на сетке.

Проверка физиологической адекватности и параметрическая идентификация модели проведена по клиническим данным ВТГГ здорового пациента из работы [8] в предположении нормальных справочных значений параметров глюкозурии у него: $g^* = 170 \text{ мг\%}$, $\delta = 0,020 \text{ мин}^{-1}$. При этом были получены следующие значения остальных параметров: $\alpha = 0,743$, $\beta^- = 0,0174 \text{ мин}^{-1}$, $\gamma = 0,0354 \text{ мин}^{-1}$, $\beta^+ = 0,0477 \text{ мин}^{-1}$, $\tau = 23 \text{ мин}$, $\eta = 25,0 \text{ мкЕд мг}^{-1}$,

$\mu = 0,586 \text{ мкЕд (мг мин)}^{-1}$, $\xi = 1,108 \text{ мкЕд (мг мин)}^{-1}$, $\zeta = 0,060 \text{ мин}^{-1}$,
 $\chi = 0,036 \text{ м\% (с мкЕд)}^{-1}$.

Представление о степени близости полученных расчетных значений к соответствующим клиническим данным и о физиологической адекватности модели дает рисунок.

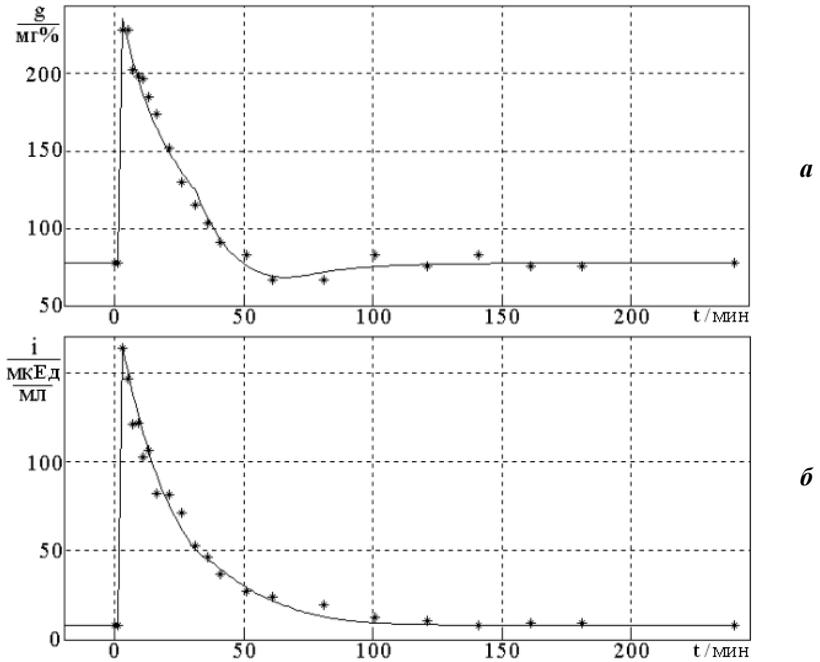


Рис. 1. Сравнение с клиническими данными ВТГ пациента расчетных кривых гликемии и инсулинемии модели углеводного обмена (3), идентифицированной по этим данным: а – для гликемии; б – для инсулинемии.

На рис. 1 изображены расчетные кривые временной зависимости гликемии и инсулинемии, и полученные значения по соответствующим клиническим данным ВТГ, которые обозначены символом "+". Хорошее соответствие результатов модельных расчетов клиническим данным подтверждает физиологическую адекватность модели (3).

Выводы. В результате проделанной работы была построена математическая модель углеводного обмена, которая адекватно воспроизводит динамику гликемии и инсулинемии при выведении из

базального состояния посредством внутривенной инъекции глюкозы. Она может найти применение при проведении диагностики состояния инсуляторного аппарата пациента.

Список литературы: 1. *Ланга С.С.* Автоматизация регуляции динамики гликемии на основе ее математического моделирования // Збірник наукових праць Харківського університету Повітряних Сил. – 2012. – № 4 (33). – С. 154-160. 2. *Сокол Е.И.* Расчет режимов инсулинотерапии на основе математического компьютерного моделирования / *Е.И. Сокол, С.С. Ланга, Л.А. Поспелов, О.И. Соловьёва* // Вісник НТУ "ХПИ" – 2014. – № 36 (1079). – С. 61-66. 3. Биомедицинские математические модели и их идентификация / Под ред. *В.И. Толокнова*. – М.: ВИНТИ, 1989. – 218 с. 4. *Винер Н.* Кибернетика или управление и связь в животном и машине / *Н. Винер*. – М.: Сов. Радио, 1968. – 326 с. 5. Физиология человека. В 3-х томах. Пер. с англ. / Под ред. *Р. Шмидта и Г. Тевса*. – М.: Мир, 1996. – Т. 2. – 688 с. 6. *Балаболкин М.И.* Диабетология / *М.И. Балаболкин*. – М.: Медицина, 2000. – 672 с. 7. *Endocrinology and metabolism* / Editors: *P. Felig, J.D. Baxter, L.A. Frohman*. – 3d ed. – McGraw-Hill, INC., 1995. – 1940 p. 8. *De Gaetano A.* Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test / *A. De Gaetano, O. Arino* // *J. Math. Biol.* – 2000. – Vol. 40. – P. 136-168.

Bibliography (transliterated): 1. *Lapta S.S.* Avtomatizacija reguljacii dinamiki glikemii na osnovie ee matematičeskogo modelirovanija // Zbirknik naukovih prac' Harkivsk'ogo universitetu Povitrjanih Sil. – 2012. – № 4 (33). – P. 154-160. 2. *Sokol E.I.* Rasčet režimov insulioterapii na osnovie matematičeskogo komp'juternogo modelirovanija / *E.I. Sokol, S.S. Lapta, L.A. Pospelov, O.I. Solov'jova* // Visnik NTU "HPI" – 2014. – № 36 (1079). – P. 61-66. 3. Biomedicinskie matematičeskie modeli i ih identifikacija / *Pod red. V.I. Toloknova*. – M.: VINITL, 1989. – 218 p. 4. *Viner N.* Kibernetika ili upravlenie i svjaz' v zhivotnom i mashine / *N. Viner*. – M.: Sov. Radio, 1968. – 326 p. 5. *Fiziologija čeloveka. V 3-h tomah. Per. s angl.* / *Pod red. R. Shmidta i G. Tevsa*. – M.: Mir, 1996. – T. 2. – 688 p. 6. *Balabolkin M.I.* Diabetologija / *M.I. Balabolkin*. – M.: Medicina, 2000. – 672 s. 7. *Endocrinology and metabolism* / *Editors: P. Felig, J.D. Baxter, L.A. Frohman*. – 3d ed. – McGraw-Hill, INC., 1995. – 1940 p. 8. *De Gaetano A.* Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test / *A. De Gaetano, O. Arino* // *J. Math. Biol.* – 2000. – Vol. 40. – P. 136-168.

Поступила (received) 10.08.2015

Статью представил д.ф.-м.н. профессор кафедры "Проектування та експлуатації електронних апаратів" (ПЕЕА) Харківського національного університету радіоелектроніки Панченко О.Ю.

Sokol Yevgen, PhD, Rector
National Technical University "Kharkiv Politechnical Institute"
Str. Frunze, 21, 61002, Kharkiv, Ukraine
tel./phone: (057) 700-15-64, e-mail: omsroot@kpi.kharkov.ua
ORCID ID:0000-0001-5749-9242

Lapta Stanislav, PhD, doctorant
National Technical University "Kharkiv Politechnical Institute"
Str. Frunze, 21, 61002, Kharkiv, Ukraine
tel./phone: (095) 452-72-40, e-mail: stanislav69@ukr.net
ORCID ID:0000-0001-5749-9543