

УДК 519.95:612.018

С.С. Лапта

Українська інженерно-педагогічна академія, Харків

ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНСУЛИНЕМИИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ ДИАГНОСТИКИ

Построена математическая модель гомеостаза инсулинемии, которая впервые физиологически адекватно воспроизводит временную зависимость уровня инсулина в капиллярной крови при проведении внутривенного теста толерантности к глюкозе. Эта модель представляет теоретический интерес в качестве основы для получения модели углеводного обмена и может быть использована для диагностики состояния секреции инсулина у пациента.

Ключевые слова: инсулинемия, углеводный обмен, гомеостаз.

Введение

Постановка и актуальность рассматриваемой проблемы. Среди различных гормонов, жизненно необходимых для организма человека, инсулин играет исключительно важную роль, как единственный, ничем другим не заменимый фактор, контролирующий процессы синтеза в обмене веществ [1]. Его существенный недостаток или избыток в организме приводят к быстрому или очень быстрому летальному исходу. Для сохранения уровня инсулинемии (концентрации инсулина в крови) в организме существует сложный гомеостатический механизм. Его исследование, на первом этапе простое математическое описание динамики инсулинемии, имеет большое научное и практическое значение для медицины.

Предшествующие исследования по данной проблеме, неразрешенные ранее ее аспекты. Вопросам математического моделирования процессов углеводного обмена и динамики инсулинемии посвящена многочисленная литература, отраженная в обзорах [2, 3], а также более поздние работы [4 – 8]. Однако можно показать, что представленные в них модели физиологически не адекватны [9, 10]. Кроме того, их гипотетичность и перегруженность второстепенными деталями не соответствует возможностям не только клинической, но даже и физиологической проверки. По признанию авторов этих моделей, они не воспроизводят динамику инсулинемии полностью даже на качественном уровне [4].

Цель статьи. Цель статьи состоит в построении минимальной математической модели гомеостаза инсулинемии, предназначенной для адекватного воспроизведения ее динамики.

Материалы и методы исследования. Известно, что распределение инсулина в крови неоднородно: различие в его содержании на отдельных участках ее русла может достигать до 10 раз [1]. Однако для клинического измерения доступным является только инсулин в крови на периферии. Поэтому целесооб-

разно воспользоваться компартментным методом, применяемым в фармакокинетике [11]. При этом реальная кровеносная система заменяется на однородный компартмент крови с уровнями инсулинемии и гликемии (концентрации глюкозы в крови) в нем такими, какими они являются в действительности на периферии. Такой подход предусматривает учет времени, необходимого для оборота крови по сосудистой системе и ее перемешивания, которое составляет около 1 минуты [12], что приводит к соответствующему запаздыванию в дифференциальном уравнении динамики исследуемой переменной.

Применение к гомеостатической системе инсулинемии феноменологического метода описания Н. Винера [13] с контуром отрицательной обратной связи с инерционностью приводит к дифференциальному уравнению 1-го порядка с запаздывающим аргументом. Дополнительный учет физиологически минимального времени запаздывания в 1 минуту в гуморальных регуляциях позволяет свести это уравнение к нахождению неопределенного интеграла. Дальнейшее исследование модели проводится стандартными численными методами. Ее настройка и проверка адекватности проведены, используя клинические данные внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ) из работы [4].

Результаты исследования

Модель гомеостаза инсулина основывается на известных клинических и физиологических данных о нем. В отличие от гликемии, которую в клинических условиях, используя современные надежные лабораторные средства и простые в эксплуатации электронные приборы, можно измерить с точностью 1-2%, клиническое определение инсулина в крови в настоящее время практически не проводится в связи с его сложностью и неточностью. Погрешность немногочисленных приведенных в литературе измерений инсулинемии, полученных в лучших лабораториях дальнего зарубежья, составляет не менее 10% [14].

Поэтому на таком уровне точности по известным литературным клиническим данным временной зависимости инсулинемии при физиологических возмущениях нет оснований предполагать осцилляционный характер переходного процесса возвращения ее уровня к базальному значению, как это наблюдается в случае гликемии [1]. Более того, нельзя утверждать, что в организме существует одно единственное базальное значение гликемии, а не целая полоса таких значений. Так что гомеостатический механизм возвращения уровня гликемии в эту полосу базальных значений действует лишь при выведении его из нее.

Инсулин является главным регуляторным фактором для гликемии [1], способствуя процессам прохождения глюкозы в клетки тканей и синтезу гликогена. При этом его немедленный гипогликемический эффект (интенсивность снижения гликемии) определяется не уровнем инсулинемии, как ранее ошибочно полагали авторы предшествующих моделей, а прямо пропорционален скорости его поступления в кровь (в нормальных физиологических условиях и при инъекциях инсулина [10, 14]). Подобно катализатору инсулин не расходуется в регуляторных процессах. Однако он спонтанно элиминируется путем инактивации и фильтрации в мочу с интенсивностью пропорциональной уровню инсулинемии в данный момент времени. При этом инсулин для восполнения его потери в крови непрерывно секреторируется поджелудочной железой с интенсивностью, линейно определяемой уровнем гликемии и скоростью поступления в кровь экзогенной глюкозы, а также лимитируемой наличными запасами инсулина, которые в норме равны 5-10 суточной потребности в нем организма [15].

В отсутствии возмущающих экзогенных факторов наличие неизменного базального значения инсулинемии (или узкой полосы ее базальных значений) у пациента, в норме равного $(5-15) \text{ мкЕд/мл}^{-1}$ (1 Ед инсулина равна 0,04 мг), обусловлено динамическим равновесием скоростей секреции инсулина поджелудочной железой и его элиминации.

При разрушении островковой ткани, которая под действием тех же глюкозных стимулов синтезирует инсулин в течение 1 – 2 часов и секретирует его, динамическое равновесие интенсивностей его поступления в кровь и элиминации постепенно сдвигается в сторону понижения его базального уровня. Пренебрегая этими медленно протекающими процессами (с характерными временами порядка недель и месяцев), при исследовании относительно краткосрочной динамики инсулинемии в течение нескольких часов (суток) ее базальный уровень у пациента можно считать константой.

Внутривенная инъекция инсулина, которая безопасна, и при необходимости проводится только в

экстренных случаях очень высокой базальной гипергликемии, выводит гомеостатическую систему инсулинемии из равновесного состояния. Возросший уровень инсулина приводит как к усилению его элиминации, так и к подавлению его секреции [1], что совместно определяет однофазный (без осцилляций) характер переходного процесса возврата к базальному состоянию. В принципе возможное, но не наблюдаемое в физиологических условиях, гипотетическое искусственное снижение уровня инсулинемии (за счет снижения интенсивности секреции инсулина) должно привести к адекватному росту гликемии, что, в свою очередь, усилит секрецию инсулина. Это будет происходить с некоторой существенной инерционностью по гликемии, динамика которой в первом приближении линейно связана с динамикой инсулинемии. Поэтому при гипоинсулиновом возмущении переходный процесс возвращения инсулинемии к базальному уровню должен иметь осцилляционный характер. Описанная в литературе внутривенная инъекция глюкозы [4, 14] также выводит уровень инсулинемии из равновесного состояния за счет повышения базальной секреции инсулина поджелудочной железой в данном случае. Интенсивность избыточной секреции инсулина при этом определяется в основном скоростью введения экзогенной глюкозы и отчасти общим введенным ее количеством [15], которым для простоты, по-видимому, можно пренебречь в первом приближении.

Из выше перечисленных данных о динамике инсулинемии следует, что все промежуточные регуляторные для нее факторы могут быть учтены косвенно через ее собственные значения. Т.е. гомеостатическая регуляция инсулинемии к ее базальному уровню (полосе базальных значений) может рассматриваться как само регуляция по отклонению. При этом один из контуров отрицательной обратной связи (при гиперинсулинемии) работает практически мгновенно. Второй (при гипоинсулинемии) – действует комбинационно с мгновенной и существенно инерционной составляющими. Поэтому блок-схему модели гомеостаза инсулинемии можно представить в следующем виде (рис. 1), где $\varphi(t)$, $f(t)$ – две входные переменные (интенсивность поступления в кровь экзогенных инсулина, глюкозы соответственно), $i(t)$ – одна выходная переменная (значение инсулинемии на периферии), Γ^- , Γ^+ – две уставки (нижняя и верхняя границы полосы базальных значений инсулинемии I_B):

$$\Gamma^- \leq I_B \leq \Gamma^+, \quad j^-(t) = \text{Es}(-(i(t) - \Gamma^-)),$$

$$j^+(t) = \text{Es}(i(t) - \Gamma^+), \quad \text{причем } \text{Es}(z) = z \cdot e(z), \quad e(z) - \text{единичная функция Хевисайда, } \tau \geq 1 - \text{время запаздывания в инерционной составляющей секреции инсулина, еще одно запаздывание в 1 минуту обусловлено временем оборота крови по сосудистой системе}$$

и ее перемешивания, k_i ($i=1-4$) – числовые коэффициенты (параметры). При этом k_1 – количественно характеризует стимуляцию секреции инсулина экзогенной глюкозой, k_2 – параметр спонтанной элиминации инсулина, $k_{3,4}$ – параметры безинерционной и инерционной составляющих секреции инсулина при гипoinsулинемии.

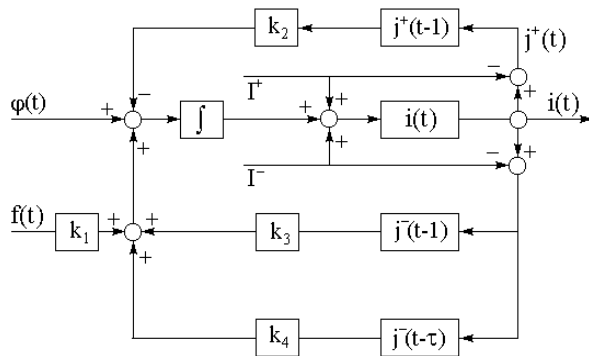


Рис. 1. Блок-схема модели гомеостаза инсулинемии

Этой схеме соответствует уравнение динамики инсулинемии $i(t)$:

$$\begin{aligned} i'(t) &= \varphi(t) + k_1 \cdot f(t) - k_2 \cdot j^+(t-1) + \\ &+ k_3 \cdot j^-(t-1) + k_4 \cdot j^-(t-\tau) \quad t \geq 0, \quad (1) \\ i(t) &= \chi(t), \quad -\tau \leq t < 0, \end{aligned}$$

которое является дифференциальным уравнением 1-го порядка с запаздывающим аргументом (на τ и на 1 минуту). В нем все величины отнесены к 100 мл крови, что принято обозначать добавлением символа %. Для единственности решения оно требует задания начальной функции $\chi(t)$ на промежутке $-\tau \leq t < 0$. При выведении инсулинемии из равновесного состояния в нулевой момент времени внутривенной инъекцией глюкозы с интенсивностью

$$f(t) = \begin{cases} 0, & t < 0, \\ \frac{D}{T}, & 0 \leq t \leq T, \\ 0, & t > T, \end{cases}$$

где $T = 2$ мин – продолжительность, $D = 617,3$ мг% – доза внутривенной нагрузки в пересчете на 100 мл крови, функция $\chi(t)$ равна нулю при $\forall t < 0$.

Решение уравнения (1) удобно найти численным аналогом аналитического метода шагов [16]. При этом определяются значения искомой функции в равноотстоящих узлах сетки с шагом одна минута по формуле неопределенного интеграла:

$$i(n+1) = i(n) + \int_n^{n+1} \left[\varphi(s) + k_1 \cdot f(s) + k_2 \cdot j^+(s-1) + k_3 \cdot j^-(s-1) - k_4 \cdot j^-(s-\tau) \right] ds.$$

Значения подынтегральной функции на отрезке $[n, n+1]$ находятся с помощью интерполяционной

формулы Ньютона для конца таблицы [17] по найденным ранее ее значениям в предшествующих узлах сетки. Традиционный прием уменьшения погрешности интерполяции путем дробления шага сетки в данном случае приводит к громоздким вычислениям. Предпочтительнее, не изменяя поминутного шага сетки, уменьшать эту погрешность за счет увеличения числа узлов сетки слева от отрезка интегрирования, так как она убывает обратно пропорционально факториалу этого числа.

Настройка модели (идентификация значений ее параметров) проводилась в предположении $\Gamma = \Gamma^+ = I_B$ по клиническим данным ВТТГ из работы [4] путем минимизации значения целевой функции – суммы квадратов невязок расчетных и соответствующих им клинических значений (при этом были получены следующие значения параметров:

$$k_1 = 26 \frac{\text{мкЕд}}{\text{мг}}, \quad k_2 = 0,042 \text{ мин},$$

параметры k_3 и k_4 при таком способе возбуждения остаются неиндефицированными). Представление о степени близости полученных расчетных значений инсулинемии к соответствующим клиническим данным и о физиологической адекватности модели дает рис. 2.

Хорошее соответствие результатов модельных расчетов клиническим данным подтверждает справедливость допущений, сделанных при построении модели (1), в частности совпадение нижней и верхней границ полосы базальных значений инсулинемии и ее физиологическую адекватность. Следует заметить, что модель (1) впервые воспроизводит всю временную зависимость инсулинемии при внутривенной глюкозной нагрузке, хотя участок кривой понижения уровня инсулинемии может быть хорошо описан и моделью (5, 6) из работы [4]. Вместо параметра k_2 для формального описания интенсивности снижения уровня инсулинемии в физиологии обычно применяют "время полураспада"

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_2} \quad (2)$$

– время, необходимое для понижения концентрации инсулина вдвое. При пересчете значения параметра k_2 по формуле (2) получим $T_{1/2} = 16$ мин, что хорошо согласуется с физиологическими представлениями.

В случае возможности проведения клинических измерений инсулинемии модель (1) можно будет применить для их обработки. Полученное при этом значение параметра k_1 , формально показывающее максимальный подъем кривой инсулинемии, вернее, его отклонение от нормального значения, можно использовать для диагностики состояния инсуляторного аппарата у пациента и оценки степени его патологии.

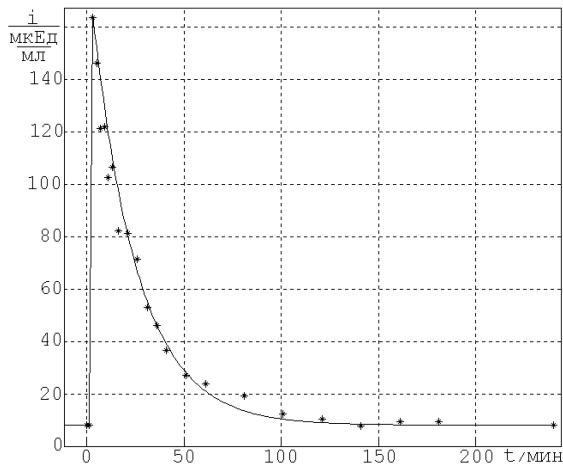


Рис. 2. Модельная кривая инсулинемии, полученная при компьютерной идентификации параметров модели (1) по клиническим данным ВТТГ [4], которые изображены на рисунке символом *

Выводы и перспективы дальнейших разработок

Построена математическая модель механизма гомеостаза уровня инсулинемии, которая впервые полностью воспроизводит ее временную зависимость при выведении из базального состояния посредством внутривенной инъекции глюкозы. Эта модель может найти применение при проведении диагностики состояния инсуляторного аппарата пациента. Представляется перспективным также ее обобщение для получения модели углеводного обмена.

Список литературы

1. *Endocrinology and metabolism* / Editors: P. Felig, J.D. Baxter, L.A. Frohman. – 3d ed., McGraw-Hill, INC., 1995. – 1940 p.
2. Биокрибернетические аспекты "Искусственной бета-клетки". – М., 1987. – 65 с.
3. *Итоги науки и техники: Математическая биология и медицина. т. 3. Биомедицинские математические модели и их идентификация.* / Под ред. В.И. Толокнова. – М.: ВИНТИ, 1989. – 218 с.
4. De Gaetano A. *Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test* / A. De Gaetano, O. Arino // *J. Math. Biol.* – 2000. – V.40. – P. 136-168.

5. Жемчужкина Т.В. Математическая модель механизма секреции инсулина поджелудочной железой / Т.В. Жемчужкина // *Проблемы бионики.* – X., 2000. – Вып. 52. – С. 108-110.

6. Лапта С.И. Математическая модель секреции инсулина островками Лангенганса в экспериментах *in vitro* / С.И. Лапта, Т.В. Жемчужкина // *Радиоэлектроника и информатика.* – X., 2001. – № 3. – С. 104-108.

7. Жемчужкина Т.В. Численные модельные эксперименты с математической моделью поджелудочной железы / Т.В. Жемчужкина // *Вестник НТУ "ХПИ".* – X., 2001. – № 4. – С. 89-95.

8. Бых А.И. Автоматизация работы дозатора инсулина с режимом, близким к физиологическому / А.И. Бых, Т.В. Жемчужкина, С.И. Лапта // *Электроника и связь.* – К., 2001. – № 11. – С. 55-58.

9. Лапта С.И. Динамика ауторегуляции уровня гликемии: запаздывание или последствие? / С.И. Лапта // *Радиоэлектроника и информатика.* – X., 2003. – № 2. – С. 143-147.

10. Лапта С.И. Анализ физиологической адекватности математических моделей углеводного обмена и динамики гликемии / С.И. Лапта // *Системи обробки інформації: Збірник наукових праць.* – X.: ХВУ, 2004. – Вип. 2. – С. 42-46.

11. Фармакокинетика / Н.Н. Каркищенко и др. – Ростов н/Д: Феникс. 2001. – 384 с.

12. Физиология человека. В 3-х томах. – Т. 2. /; Пер. с англ. под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – М.: Мир, 1996. – 688 с.

13. Винер Н. Кибернетика или управление и связь в животном и машине / Н. Винер. – М.: Сов. радио, 1968. – 326 с.

14. Influence of hyperinsulinemia, hyperglycemia, and the route of dluose administration on splanchnic glucose exchange / R. DeFronzo, E. Ferrannini, R. Hendler et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1978. – V. 75, №10. – P. 5173-5177.

15. Генес С.Г. Современные представления о механизме секреции инсулина / С.Г. Генес, М.В. Журова, В.В. Полторац // *Проблемы эндокринологии.* – 1980. – Т. 26., №5. – С. 73-79.

16. Беллман Р. Дифференциально-разностные уравнения / Р. Беллман, К.Л. Кук. – М.: Мир, 1967. – 548 с.

17. Крылов В.И. Вычислительные методы / В.И. Крылов, В.В. Бобков, П.И. Монастырный. – М.: Наука. – т.1. – 1976. – 303 с., т.2. – 1977. – 399 с.

Поступила в редколлегию 26.12.2012

Рецензент: д-р физ.-мат. наук, проф. С.В. Смеляков, Харьковский университет Воздушных Сил им. И. Кожедуба, Харьков.

ІМІТАЦІЙНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ІНСУЛІНЕМІЇ ДЛЯ РОЗРОБКИ АВТОМАТИЗОВАНОЇ СИСТЕМИ ДІАГНОСТИКИ

С.С. Лапта

Побудовано математичну модель гомеостазу інсулінемії, що вперше фізіологічно адекватно відтворює залежність від часу рівня інсулінемії у капілярній крові при проведенні внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози. Ця модель має теоретичний інтерес у якості основи для одержання моделі вуглеводного обміну та може бути використана для діагностики стану секреції інсуліну у пацієнта.

Ключові слова: інсулінемія, вуглеводний обмін, гомеостаз.

IMITATING MODEL OF THE INSULINEMIA FOR CREATION OF THE AUTOMATED SYSTEM OF DIAGNOSTICS

S.S. Lapta

The mathematical model of the insulinemig homeostasis which first physiologically adequate renders temporal dependence of the insulin level in the capillar blood when conducting the glucose-tolerance intravenous test is constructed. This model has theoretical interest as a base for receiving the carbohydrate metabolism model and can be used for diagnostics of the insulin secretion condition in the patient.

Keywords: insulin, carbohydrate exchange, homoeostasis.