

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БАЛАНСА ИНСУЛИН–ГЛЮКОЗА В КРОВИ

Н.А. Широкова

In this article the mathematical model of balance insulin-glucose in the blood of a human is presented.

Введение

В последние десятилетия математическое моделирование все чаще является методом исследования в различных отраслях науки и техники, и медицина не является в этом смысле исключением. Здесь уместно упомянуть известную монографию Г.И. Марчука [1], в которой подведены итоги многочисленных работ этого автора и его сотрудников, посвященных математическим моделям в иммунологии.

Целью настоящей статьи является математическое моделирование основных эндокринных процессов, оказывающих влияние на уровень глюкозы в крови. На уровень глюкозы в крови оказывают влияние тысячи факторов, в данной работе мы попытаемся учесть лишь несколько наиболее важных. Основным фактором, приводящим к снижению уровня глюкозы, является выработка гормона поджелудочной железы — инсулина, и поэтому в настоящей работе мы попытаемся построить математическую модель баланса инсулин–глюкоза в крови. Совершенно очевидно, что лишь эксперимент может подтвердить или опровергнуть предлагаемую ниже математическую модель.

Прежде чем приступить к построению математической модели, приведем некоторые сведения, касающиеся баланса гормона, вырабатываемого поджелудочной железой — инсулина, и уровнем глюкозы в крови. Поджелудочная железа является органом пищеварительной системы. В функциональном отношении она представляет собой два разных органа. В данной работе будет рассмотрена эндокринная часть поджелудочной железы, которая представляет собой панкреатические островки (островки Лангерганса) — группы скоплений специальных клеток. Различают несколько видов клеток: α -клетки являются местом образования глюкагона, β -клетки — инсулина, δ -клетки — соматостатина. α и β -клетки чувствительны к минимальным изменениям содержания глюкозы в крови и во внеклеточном пространстве, в зависимости от чего соответственно изменяется скорость секреции инсулина или глюкагона. Глюкогон

является главным биологическим стимулятором продукции инсулина. Под влиянием притока к поджелудочной железе большого количества глюкозы синтез инсулина повышается, а с уменьшением количества глюкозы понижается. Все ткани организма чувствительны к инсулину, кроме нервной и эритроцитов, в которых утилизация глюкозы происходит в отсутствие инсулина. Инсулин способствует переносу сахаров через мембрану клеток мышечной, печеночной и жировой тканей. Свое биологическое действие на уровне клетки инсулин осуществляет через соответствующий рецептор. Рецептор выполняет три основные функции: с высокой точностью распознает в молекуле места связывания инсулина и осуществляет комплексообразование с последним; опосредует передачу соответствующего сигнала, направленного на активацию внутриклеточных обменных процессов; осуществляет эндоцитоз (погружение внутрь клетки) гормонорецепторного комплекса.

Повышенный уровень глюкозы в крови (у больных сахарным диабетом) может быть объяснен тремя причинами (вследствие этого и производят классификацию сахарного диабета): (а) недостаточная выработка инсулина β -клетками поджелудочной железы; (б) изменена молекулярная структура инсулина («дефективный» инсулин); (с) инсулин не распознается рецепторами клеток. При недостаточной выработке инсулина (случай (а)) сахарный диабет называют инсулинзависимым, или диабетом I типа, в случаях (б) и (с), когда вырабатывается достаточное количество инсулина, диабет называется инсулиннезависимым, или диабетом II типа.

В нашей математической модели будет рассмотрен баланс: уровень глюкозы — концентрация инсулина в крови. Как известно, инсулин, циркулирующий в крови, может находиться в двух формах — в свободном и связанном с белками состоянии. Ниже под инсулином мы всегда будем понимать свободный инсулин.

1. Математическая модель

Перечислим кратко основные факторы в рассматриваемом балансе «глюкоза—инсулин».

- Интенсивность выработки инсулина, т.е. инсулин, вырабатываемый в единицу времени β -клетками поджелудочной железы, пропорциональна превышению концентрации глюкозы в крови над ее нормальным уровнем.
- Так как инсулин является проводником глюкозы через клеточную мембрану, то в организме непрерывно происходит взаимная утилизация инсулина и глюкозы. Интенсивность этой утилизации пропорциональна как концентрации инсулина, так и концентрации глюкозы.
- При понижении уровня глюкозы ниже нормального под действием гормонов-антагонистов к инсулину, в первую очередь глюкагона, происходит выход глюкозы из печени для поддержания нормального содержания ее в крови. В этом случае интенсивность выхода глюкозы пропорциональна ее отклонению от нормального уровня.
- При превышении глюкозой некоторого критического уровня происходит вывод ее из организма через почки с мочой.

Данная модель не учитывает утилизацию глюкозы мышцами и нервной тканью. Кроме того, нерегулярное действие всех гормонов-антагонистов к инсулину, приводящее к повышению уровня глюкозы, приплюсовано к внешнему источнику (это происходит, например, при стрессовых ситуациях).

На основании вышеизложенных факторов запишем дифференциальные уравнения:

$$\frac{dI}{dt} = \alpha(\Gamma - \Gamma_0)\theta(\Gamma - \Gamma_0) - \beta\Gamma I, \quad (1)$$

$$\frac{d\Gamma}{dt} = \gamma(\Gamma_0 - \Gamma)\theta(\Gamma_0 - \Gamma) - \sigma\Gamma I - \mu\theta(\Gamma - \Gamma_{cr})(\Gamma - \Gamma_{cr}) + S(t), \quad (2)$$

где введены следующие обозначения: $I = I(t)$ — концентрация инсулина в крови, $\Gamma = \Gamma(t)$ — уровень глюкозы в крови в данный момент времени t , $S(t)$ — внешний источник глюкозы (количество глюкозы, поступающей в организм в единицу времени в единицу объема крови), Γ_0 — нормальный уровень глюкозы (в своих расчетах мы будем полагать $\Gamma_0 = 5,5$ ммоль/л [2]), Γ_{cr} — критический уровень глюкозы, т.е. уровень глюкозы, выше которого происходит вывод ее из организма через почки (будем считать, что $\Gamma_{cr} = 10$ ммоль/л); $\alpha, \beta, \gamma, \sigma, \mu$ — набор постоянных, индивидуальных для каждого организма: α — коэффициент, отвечающий за чувствительность к глюкозе, β — коэффициент утилизации инсулина глюкозой, γ — коэффициент, отвечающий за выход глюкозы из печени для поддержания ее нормального уровня, σ — коэффициент утилизации глюкозы инсулином, μ — параметр, отвечающий за вывод глюкозы через почки, если она превышает критический уровень. В системе уравнений (1)–(2) мы также использовали стандартное обозначение тэта-функции Хевисайда: $\theta(x) = 1$, если $x > 0$ и $\theta(x) = 0$, если $x < 0$.

Второй член $\beta\Gamma I$ в уравнении (1) есть количество, инсулина утилизированного глюкозой в единицу времени в единице объема крови. Обозначим через $\Delta_T I = \beta \int_0^T \Gamma I dt$ — количество инсулина, утилизированного глюкозой в единице объема за время T . Аналогично второй член $\sigma\Gamma I$ в уравнении (2) есть количество глюкозы утилизированной инсулином в единицу времени в единице объема крови. Введем также обозначение: $\Delta_T \Gamma = \sigma \int_0^T \Gamma I dt$ — количество глюкозы, утилизированной инсулином в единице объема за время T . Между величинами $\Delta_T \Gamma$ и $\Delta_T I$ существует очевидная связь: $\Delta_T \Gamma = \lambda \Delta_T I$, где $\lambda = \frac{\beta}{\sigma}$. По смыслу коэффициент λ — количество глюкозы, утилизированной 1 ЕД инсулина. Принято считать (см., например, [2]), что 1 Ед инсулина способствует усвоению 4 г глюкозы, т.е. $\lambda = 4$ г/Ед, или, если измерять глюкозу не в граммах, а в ммоль, то $\lambda = 22$ ммоль/ЕД. Далее мы всюду будем полагать $\sigma = \lambda\beta$. Постоянная β характеризует скорость процесса утилизации глюкозы и инсулина.

Таким образом, из пяти постоянных, характеризующих баланс глюкоза–инсулин, величина λ является «универсальной постоянной». Заметим, однако, что это утверждение относится только к здоровым людям, для больных сахарным диабетом величина λ , по-видимому, меняется.

2. Анализ устойчивости стационарного решения

Проведем исследование на устойчивость стационарного решения системы уравнений (1)–(2), предполагая, что внешний источник глюкозы $S(t)$ отсутствует. Единственным стационарным решением является решение $I = 0$, $\Gamma = \Gamma_0$, т.е. при нормальном уровне глюкозы в крови. (Напомним, что все параметры в системе (1)–(2) положительны). Обозначим через $\delta\Gamma$, δI малые отклонения концентраций глюкозы и инсулина от стационарного решения. Отметим, что в нашем случае $\delta I > 0$. Так как в правой части исследуемой системы дифференциальных уравнений присутствует ступенчатая функция Хевисайда, то необходимо рассмотреть два случая: $\Gamma > \Gamma_0$, т.е. $\delta\Gamma > 0$ и $\Gamma < \Gamma_0$, т.е. $\delta\Gamma < 0$. В первом случае, линеаризуя систему (1)–(2) в окрестности стационарного решения, получим

$$\dot{X} = AX, \quad X \equiv \begin{pmatrix} \delta I \\ \delta\Gamma \end{pmatrix}, \quad (3)$$

где

$$A = \begin{pmatrix} -\beta\Gamma_0 & \alpha \\ -\sigma\Gamma_0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Собственные числа λ матрицы A определяют показатели экспоненциального роста или затухания малых отклонений $X(t) \sim e^{\lambda t}$. В данном случае имеем: $\lambda_{\pm} = -\beta\Gamma_0/2 \pm \sqrt{\Delta}$; $\Delta \equiv \beta^2\Gamma_0^2/4 - \alpha\sigma\Gamma_0$.

В силу отрицательности собственных значений ($\lambda_{\pm} < 0$) стационарное решение устойчиво при любых значениях параметров системы, и существует два вида затухания, соответствующее знакам параметра Δ . При $\Delta > 0$ имеем относительно слабое аperiодическое затухание с показателем λ_+ , значению $\Delta < 0$ соответствует сильное (с показателем $-\beta\Gamma_0/2$) периодическое затухание, при котором уровень глюкозы падает ниже нормального.

Во втором случае ($\delta\Gamma < 0$) матрица A для системы в вариациях (3) имеет вид

$$A = \begin{pmatrix} -\beta\Gamma_0 & 0 \\ -\sigma\Gamma_0 & -\gamma \end{pmatrix}.$$

Собственные значения этой матрицы вещественны и отрицательны при любом значении параметров системы: $\lambda_1 = -\beta\Gamma_0$, $\lambda_2 = -\gamma$. Следовательно, так же как и в предыдущем случае, отрицательные отклонения уровня глюкозы от нормального монотонно затухают по экспоненциальному закону.

Рассмотренный выше анализ устойчивости не относится к случаям, когда один или несколько параметров α, β, γ равны нулю. Случай $\gamma = 0$ соответствует отсутствию действия гормонов-антагонистов инсулина, в первую очередь глюкагона, и поэтому не имеет смысла его рассматривать. Случай $\beta = 0$ также неинтересен, поскольку он отвечает нулевой скорости взаимной утилизации инсулина и глюкозы. Случай $\alpha = 0$ соответствует полному прекращению производства инсулина β -клетками поджелудочной железы. Это возможно для больных инсулинзависимым сахарным диабетом. При $\alpha = 0$ устойчивость системы (1)–(2) не определяется по линейному приближению и требуется специальное исследование.

Рассмотрим систему (1)–(2) в отсутствии источника ($S(t) = 0$) и при $\alpha = 0$. Обозначим через $\Gamma(0)$, $I(0)$ концентрации глюкозы и инсулина в начальный момент времени. Очевидно, что при $\Gamma(0) < \Gamma_0$ уровень глюкозы экспоненциально стремится снизу к нормальному значению, этот случай нами уже был рассмотрен выше ($\delta\Gamma < 0$). Перепишем систему (1)–(2) для случая $\Gamma_0 < \Gamma(0) < \Gamma_{cr}$.

$$\frac{dI}{dt} = \beta\Gamma I, \quad \frac{d\Gamma}{dt} = \lambda\beta\Gamma I. \quad (4)$$

Эта система элементарно интегрируется:

$$\Gamma(t) = \Gamma(0) \frac{Ce^{\beta Ct}}{\Gamma(0)e^{\beta Ct} - \lambda I(0)}, \quad I(t) = I(0) \frac{C}{\Gamma(0)e^{\beta Ct} - \lambda I(0)}; \quad C \equiv \Gamma(0) - \lambda I(0). \quad (5)$$

Для анализа полученных решений необходимо рассмотреть отдельно три случая: А) $C > 0$, В) $C < 0$, С) $C = 0$. В случае А): $\Gamma(t) \rightarrow C$, $I(t) \rightarrow 0$. Этот случай соответствует ситуации, когда в начальный момент времени существует избыточная концентрация глюкозы, и после взаимной утилизации инсулина и глюкозы остается $\Gamma = C$. В случае В) $\Gamma(t) \rightarrow 0$, $I(t) \rightarrow I(0) - \Gamma(0)/\lambda$. Этот случай соответствует избыточности начальной концентрации инсулина. В случае С) решения (5) системы (4) примут вид:

$$\Gamma(t) = \frac{\Gamma(0)}{1 + \Gamma(0)\beta t}, \quad I(t) = \frac{I(0)}{1 + \Gamma(0)\beta t},$$

откуда видно, что $\Gamma(t) \rightarrow 0$, $I(t) \rightarrow 0$. Напомним, что система (4) справедлива только при $\Gamma > \Gamma_0$, как только уровень глюкозы опускается ниже нормального, включается механизм, возвращающий уровень глюкозы к нормальному состоянию (в правой части второго уравнения системы (4) появляется член $\gamma(\Gamma_0 - \Gamma)$).

Таким образом, проведенное выше исследование показало, что нормальный уровень глюкозы в крови является устойчивым состоянием при любых положительных значениях параметров системы (исключение составляет случай $\alpha = 0$ при $C = \Gamma(0) - \lambda I(0) > \Gamma_0$, при котором $\Gamma \rightarrow C$). С математической точки зрения, это означает, что заболевание сахарным диабетом не связано с потерей устойчивости, т.е. система (1)–(2) не имеет бифуркаций и отличие здорового человека от больного сахарным диабетом не является качественным, а только количественным.

Отметим, что рассмотренное выше исследование на устойчивость в медицине соответствует проведению теста пациентов на толерантность к глюкозе, и, таким образом, знак параметра Δ может быть определен экспериментально.

Приведем, согласно предлагаемой модели, данные численного расчета теста на толерантность к глюкозе. В качестве источника глюкозы $S(t)$ в уравнении (2) мы выбираем гауссову функцию

$$S(t) = Ae^{-\frac{(t-1)^2}{2D^2}} \quad (6)$$

с амплитудой $A = 124$ (ммоль/л.сек.) и дисперсией $D^2 = 1/32$ (час). Такой выбор параметров источника глюкозы соответствует эффективному усвоению

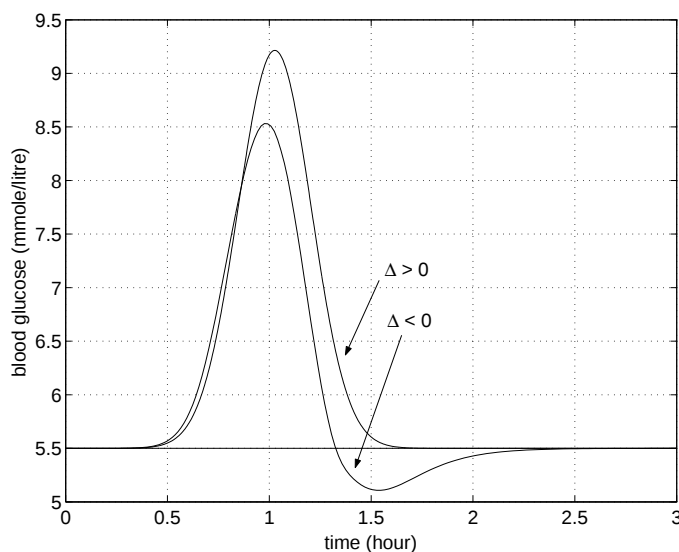


Рис. 1. Тест толерантности к глюкозе при различных знаках параметра Δ

глюкозы в течение получаса и суммарного потребления глюкозы 50 г. (мы исходили также из того, что объем крови равен 5 л.). На рис.1 приведены графики затухания к нормальному уровню глюкозы, полученные численным решением системы (1)–(2) при различных знаках параметра Δ .

3. Моделирование гликемического профиля

Произведем расчет суточного гликемического профиля на основе численного решения системы (1)–(2) при различных значениях параметров на относительно длинных интервалах времени (порядка нескольких дней).

Обозначим через $S_1(t)$ источник поступления глюкозы в течение одних суток. В качестве функции $S_1(t)$ возьмем сумму трех гауссовых функций следующего вида:

$$S_1(t) = A \left(e^{-\frac{(t-8)^2}{2D^2}} + 2e^{-\frac{(t-14)^2}{2D^2}} + e^{-\frac{(t-20)^2}{2D^2}} \right). \quad (7)$$

Хорошо видно, что функция $S_1(t)$ имеет достаточно резкие максимумы, приходящиеся на 8, 14 и 20 часов (время мы измеряем в часах), что соответствует трехразовому суточному питанию. Дисперсия D^2 в формуле (7) характеризует ширину максимума, т.е. фактически скорость усвоения пищи. Для простоты мы предполагаем, что эта скорость усвоения пищи одинакова во все приемы пищи. Поскольку обычная пища усваивается значительно медленнее раствора глюкозы, то параметр D в формуле (7) должен быть больше аналогичного параметра в формуле (6). В расчетах суточного гликемического профиля мы полагаем $D^2 = 1/2$, что соответствует поступлению глюкозы примерно в течение двух часов за один прием пищи. Кроме того, формула (7) подразумевает, что половина суточного приема пищи приходится на обед (14 часов) и по четверти на завтрак (8 часов) и ужин (20 часов).

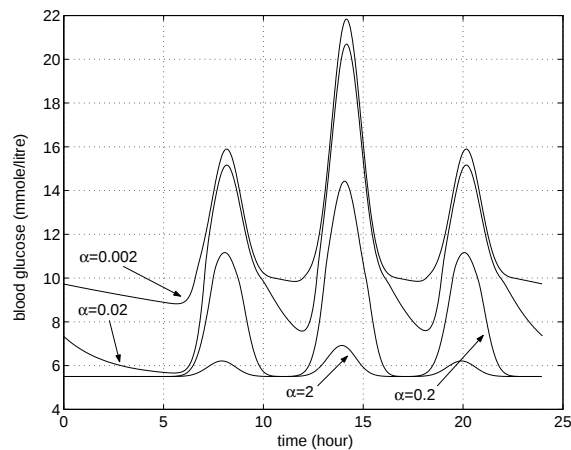


Рис. 2. Гликемический профиль при различных значениях параметра α

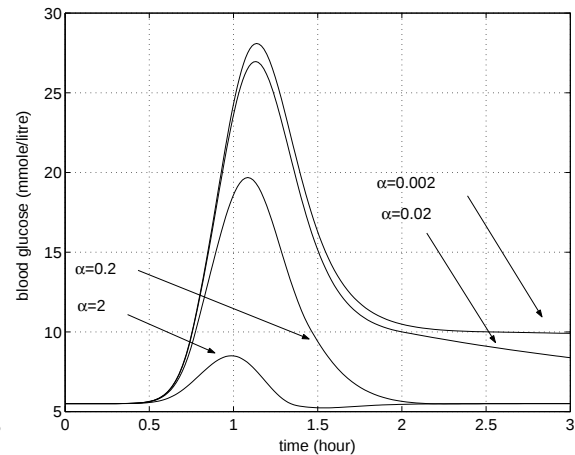


Рис. 3. Тест толерантности к глюкозе при различных значениях параметра α

Амплитуду A в формуле (7) можно рассчитать исходя из среднесуточного потребления глюкозы. Так как $S_1(t)$ — количество глюкозы (в ммольях), поступающее в единицу объема крови в единицу времени, то за сутки в организм поступит $V \int_0^{24} S_1(t) dt$ ммоль глюкозы (здесь V — объем крови, полагаемый в наших расчетах равным 5 л.). Для того чтобы перевести это выражение в граммы, следует поделить его на коэффициент 5,5 [3]. Полагая, что суточное потребление глюкозы приблизительно равно 200 г., получим $5 \cdot 4 \cdot \sqrt{\pi} V D A / 5,5 = 200$, откуда $A = 55 / \sqrt{\pi} \approx 31$ ммоль/л.час.

Введенная выше функция источника $S_1(t)$, конечно, очень грубая модель суточного питания человека, но сейчас нас интересует качественное поведение системы (1)–(2), и поэтому на данном этапе нет нужды разрабатывать более точную и реалистическую модель.

Определим теперь функцию источника $S(t)$ в системе (1)–(2) как периодическую функцию $S(t + 24) = S(t)$, значение которой на периоде совпадает со значением введенной выше функции $S_1(t)$. Математически функция $S(t)$ задается следующим образом: $S(t) = S_1(t - 24[t/24])$ (здесь выражение $[a]$ означает целую часть числа a). Очевидно, что точная суточная периодичность также является грубым приближением к реальности.

Исследуем влияние коэффициента α на уровень глюкозы в крови в течение суток. На рис.1 приведена зависимость концентрации глюкозы в крови от времени в течение суток при различных значениях параметра α и при фиксированных остальных параметрах системы: $\beta = 2$ (1/Ед.час); $\lambda = 22$ (Ед./ммоль); $\gamma = 6$ (1/час); $\mu = 5$ (1/час).

Отметим, что исследуемая нами система быстро забывает о начальных данных $\Gamma(0), I(0)$ которые, по прошествии некоторого времени, не оказывают влияния на уровень глюкозы в крови. Это свойство системы не является неожиданным и является следствием ее устойчивости. Коэффициент γ также не оказывает практически никакого влияния на уровень гликемии, так как в приведенных

на рис.1 графиках уровень глюкозы, за исключением случая $\alpha = 2$, выше нормального (случай $\alpha = 2$ приведен в более крупном виде на рис.1 при $\Delta < 0$).

Как показывает численное интегрирование системы (1)–(2), варьирование в широких пределах параметра β не влияет на гликемический профиль. Кроме того, уменьшение коэффициента λ приводит к тем же самым эффектам, что и уменьшение параметра α . Влияние коэффициента μ , ответственного за вывод глюкозы из организма с мочой, вполне предсказуемо и без численных расчетов. Увеличение числа μ при превышении уровня гликемии над «почечным порогом» (т.е. при $\Gamma > \Gamma_{cr}$) приводит к уменьшению концентрации глюкозы в крови.

Поскольку пока нет оснований предполагать, что у различных людей параметры λ и μ значительно различаются, то можно сделать вывод о том, что единственным существенным параметром, ответственным за уровень гликемии, является параметр α . Параметр α , определяющий скорость выработки инсулина, может меняться в значительных пределах, и его уменьшение (возможно, до нуля) относительно «нормального» значения приводит к заболеванию сахарным диабетом. Может показаться, что последнее утверждение противоречит тому, о чем мы говорили в начале статьи — о существовании различных форм диабета. Действительно, при инсулинзависимой форме диабета выработка инсулина мала, а при инсулиннезависимой форме диабета имеется достаточное количество инсулина. На самом деле никакого противоречия нет, поскольку наша модель учитывает только «качественный», активный инсулин. При инсулиннезависимом диабете или инсулин меняет свою структуру, или же рецепторы клеток «не распознают» свой инсулин, в любом случае выработка «полноценного» инсулина при этом также понижена.

Вообще говоря, и в рамках предлагаемой модели возможно учесть существование различных форм инсулина. В частности, наличие «дефективного» инсулина в нашей модели приводит к уменьшению параметра λ . Как уже упоминалось выше, при «нормальном» коэффициенте α и «пониженном» коэффициенте λ мы имеем такую же картину гликемического профиля, что и при «нормальном» λ и «пониженном» α . Однако при этом количество выработанного организмом инсулина значительно превышает нормальный уровень.

Несмотря на эту возможность учета разных форм инсулина, первая точка зрения, согласно которой «дефективный» инсулин инсулином не признается, с точки зрения анализа математической модели, представляется более прозрачной и ясной.

Обсудим теперь некоторые медицинские аспекты рассчитанных гликемических профилей, представленных на рис.1. В приведенной ниже таблице представлены следующие данные, не отраженные на графиках: среднесуточный уровень гликемии $\langle \Gamma \rangle \equiv \int_0^{24} \Gamma(t) dt / 24$; среднесуточная концентрация инсулина в крови $\langle I \rangle \equiv \int_0^{24} I(t) dt / 24$; общий произведенный инсулин за сутки $\Delta I \equiv \alpha \int_0^{24} (\Gamma(t) - \Gamma_0) \theta(\Gamma(t) - \Gamma_0) dt \cdot V$; количество глюкозы (в граммах), выведенной через почки за сутки $\Delta \Gamma \equiv \mu \int_0^{24} \theta(\Gamma(t) - \Gamma_{cr}) (\Gamma(t) - \Gamma_{cr}) dt \cdot V / 5, 5$. Здесь V — объем крови, принимаемый нами равным 5 литрам.

α (Ед./ммоль час.)	2	0,2	0,02	0,002
$\langle G \rangle$ (ммоль/л.)	5,7	7,23	9,87	11,55
ΔG (г.)	0	34,1	157,9	194
$\langle I \rangle$ (Ед./л.)	0,034	0,017	0,0037	$5 \cdot 10^{-4}$
ΔI (Ед.)	49,95	41,43	10,48	1,45

Очевидно, что случай $\alpha = 2$ соответствует «здоровому» балансу инсулин-глюкоза, случай $\alpha = 0,2$ соответствует скрытой форме диабета. Действительно, в этом случае уровень сахара в крови натощак является нормальным, но при этом в течение дня значительно выше нормы, об этом говорит и суточная глюкозурия $\Delta G = 34,1$ г. Тест на толерантность к глюкозе (см. рисунок 3) позволяет диагностировать сахарный диабет. При $\alpha = 0,02$ суточная глюкозурия достигает 157,9 г., т.е. организм усваивает менее четверти поступившей глюкозы, остальные три четверти выводятся из организма с мочой. Отметим, что и в этом случае тощаковый сахар является нормальным, но в течение дня сахар крови всегда повышен. Наконец, при $\alpha = 0,002$ выработка инсулина ничтожна, уровень глюкозурии очень высок и сахар в течение дня и натощак повышен.

Отметим, что при длительном дефиците инсулина возникают нарушения липидного обмена, приводящие к дополнительной гипергликемии, что характерно для сахарного диабета в стадии декомпенсации. Ясно, что подобные процессы не предусмотрены нашей моделью, и поэтому область ее применимости — либо здоровые организмы, либо сахарный диабет в стадии субкомпенсации.

Выше мы рассмотрели четыре случая: $\alpha = 2$ — случай здорового организма, $\alpha = 0,2$ — скрытая форма диабета, $\alpha = 0,02$ и $\alpha = 0,002$ — явные формы диабета. Все эти случаи легко различаются при проведении теста на толерантность к глюкозе, результаты численных расчетов этих тестов приведены на рис.3.

4. Заключение

Предложенная в настоящей статье модель, на наш взгляд, дает правдоподобные предсказания, хотя, безусловно, решающая роль в оценке справедливости данной модели принадлежит эксперименту. Эксперимент должен состоять в следующем: необходимо получить экспериментальные кривые зависимости уровня глюкозы от времени для различных тестов на толерантность к глюкозе для данного человека, а затем, отождествляя экспериментальные и теоретические кривые, путем перебора определить параметры $\alpha, \beta, \gamma, \mu$. Если это удастся сделать и рассчитанные по этим определенным параметрам кривые с достаточной точностью будут предсказывать форму «сахарных» кривых при всех различных тестах для данного человека, то можно с некоторым основанием говорить, что модель «работает». Разумеется, и в этом случае наша модель является лишь первым приближением к реальности, и следующее уточнение связано с учетом других, менее значимых факторов.

Если подтвердится, хотя бы с некоторой точностью, справедливость предложенной здесь модели, то это будет иметь и практическую значимость. Если для больного сахарным диабетом экспериментальным путем определить параметры

$\alpha, \beta, \gamma, \mu$, то нетрудно дать рекомендацию об оптимальном способе введения инсулина (дозу инсулина и его вид, время введения и т.д.).

Это можно сделать следующим образом. Введем в правую часть уравнения (1) функцию внешнего источника инсулина $R(t)$ — количество единиц инсулина, поступающее извне в единицу объема крови в единицу времени. Пусть у нас имеется несколько различных типов инсулина, отличающихся временем развертки. Например, существуют инсулины продленного действия, которые действуют в течение суток, и инсулины короткого действия, действующие в течение нескольких часов. Обозначим через $R_k(t)$ функцию источника k -го инсулина — количество k -го инсулина, поступающего в единицу объема крови в единицу времени при введении 1 Ед. в нулевой момент времени. Очевидно, что при введении N_1 единиц первого инсулина в момент времени t_1 функция источника $R(t)$ будет равна $R(t) = N_1 R_1(t_1 + t)$. Если мы располагаем двумя сортами инсулина и собираемся вводить первый инсулин не более K_1 раз, а второй инсулин не более K_2 раз, то функция источника будет иметь вид

$$R(t) = \sum_{a=1}^{k_1 \leq K_1} N_1^a R_1(t_1^a + t) + \sum_{a=1}^{k_2 \leq K_2} N_2^a R_2(t_2^a + t).$$

Здесь k_1, k_2 — количество инъекций первого и второго инсулина, N_1^a, N_2^a — дозы вводимых инсулинов в соответствующие моменты времени t_1^a, t_2^a .

Обозначим через $\Delta\Gamma$ среднеквадратичное отклонение концентрации глюкозы от нормального уровня:

$$\Delta\Gamma = \sqrt{\frac{1}{24} \int_0^{24} (\Gamma(t) - \Gamma_0)^2 dt}.$$

Поставленная нами задача теперь выглядит следующим образом: необходимо подобрать параметры источника $k_1, k_2, N_1^a, N_2^a, t_1^a, t_2^a$ так, чтобы минимизировать величину $\Delta\Gamma$. Это является известной математической задачей из теории оптимального управления, которая может быть решена компьютерными методами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марчук Г.И. *Математические модели в иммунологии*. М.: Наука. Главная редакция физико-математической литературы, 1980.
2. Потемкин В.В. *Эндокринология*. М.: Медицина, 1986.
3. Вельтищев Ю.Е., Комаров Ф.И., Навашин С.М. и др. *Справочник практического врача* / Под ред. А.И. Воробьева. 7-е изд. М.: «Издательский Дом ОНИКС», «Альянс-В», 2000.