



МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ПАССИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ УГЛЕВОДНЫМ ОБМЕНОМ

В данной работе выполнено построение математической модели системы регуляции углеводного обмена на основе исследования современных физиологических представлений. Использован структурный компартментный подход. Проведен математический анализ зависимости скорости диффузии глюкозы от её концентрации в крови.

Математическое моделирование, структурный компартмент, углеводный обмен, глюкоза.

Математическое моделирование физиологических процессов представляет фундаментальную проблему, охватывающую медицину, физиологию, кибернетику и математику. Разработки соответственных математических моделей заболевания во многом зависят от успехов в его диагностике и лечении. Например, сахарный диабет (СД), как глобальная медико-социальная проблема современности, крайне подробно рассматривается с позиции математического моделирования уже много десятилетий [1, 2]. Однако исследования и разработки, направленные на совершенствование и создание новых математических моделей как самого заболевания, так и его лечения, не только продолжаются до настоящего времени, но и становятся все более актуальными. Физиологические процессы представляют собой сложные связанные системы потоков вещества и энергии, обладающие внутренними регуляторными механизмами. Назовем такие системы потоков, обладающие активными и пассивными внутренними механизмами саморегуляции, потоковыми системами. С математической точки зрения, физиологические функциональные системы рассматривают как нелинейные системы с мультикомпаратментными взаимодействиями [3, 4].

Цель данной работы состоит в математическом моделировании и разработке компьютерно-модельных средств на основе исследования современных физиологических представлений о системе регуляции углеводного обмена.

Компаратментное моделирование позволяет выделить отдельные элементы или подсистемы организма, описать процессы, происходящие в них. Вместе с тем построение моделей возможно лишь в том случае, если достаточно хорошо качественно и количественно изучены основные причинно-следственные связи в моделируемых системах.

Быстрая циркуляция крови по замкнутому кровеносному руслу за время около 1 минуты и ее перемешивание позволяют ограничиться однокомпаратментным 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.

Простейшая однокомпаратментная модель показана на рис. 1. Она включает в себя следующие переменные:

x – количественная характеристика содержания вещества в компартменте, например концентрация;

y – скорость потока вещества от источника А в компартмент;

w – скорость потока вещества из компартмента в сторону к В.

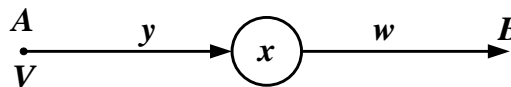


Рис. 1. Простейшая компартментная модель

Динамика процесса изменения x описывается уравнением:

$$x(t) = \frac{1}{Q} \int_{-\infty}^t (y - w) dt = \frac{1}{Q} \int_{-\infty}^0 (y - w) dt + \frac{1}{Q} \int_0^t (y - w) dt = x(0) + \frac{1}{Q} \int_0^t (y - w) dt, \quad (1)$$

где Q – объем компартмента, определяющий инерционность процессов; $x(0)$ – начальное значение x .

Очевидно, что равновесие в системе возможно только в случае, когда $y = w$. Возмущающие факторы могут влиять на любой из потоков. В этом случае $x(t)$ стремится к нулю или неограниченно возрастает в зависимости от знака разности под интегралом. В соответствии с принципом Ле-Шателье [5] пассивные механизмы препятствуют этому, действуя в направлении достижения нового состояния равновесия. Одним из наиболее распространенных процессов, обеспечивающих направленные потоки веществ на клеточном уровне, является диффузия. Скорость диффузии y зависит от разности концентраций вещества в компартменте x и в среде V , являющейся источником этого вещества. Таким образом, приток вещества $y = k[V - x(t)]$. С учетом этого формула (1) приобретает вид:

$$x(t) = x(0) + \frac{1}{Q} \int_0^t (k[V - x(t)] - w) dt. \quad (2)$$

Перейдем к изображению по Лапласу-Карсону:

$$x(p) = x(0) + \frac{1}{pQ} [kV - kx(p) - w]. \quad (3)$$

Упростив (3), получим:

$$x(p) = \frac{Qp}{Qp+1} x(0) + \frac{k}{Qp+k} V - \frac{1}{Qp+k} w. \quad (4)$$

Таким образом, оригинал функции (4) имеет вид:

$$x(t) = x(0)e^{-\frac{k}{Q}t} + V \left(1 - e^{-\frac{k}{Q}t} \right) - \frac{1}{k} \left(1 - e^{-\frac{k}{Q}t} \right) w. \quad (5)$$

Структурная схема, соответствующая уравнению связи (3), показана на рис. 2.

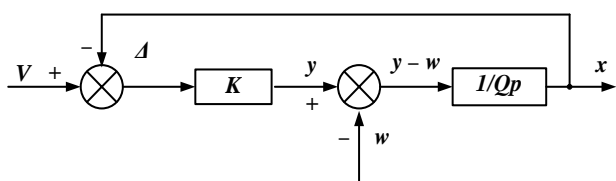


Рис. 2. Структурная модель компартмента

Функцию внешней уставки выполняет V; возмущающего воздействия – w. Тогда вся система может считаться классическим устройством стабилизации концентрации x.

На выходе первого сравнивающего устройства формируется сигнал статической ошибки Δ, который

усиливается и сравнивается с w. Наличие второго сравнивающего устройства обеспечивает симметричность разностного сигнала y – w, знак которого определяет направление изменений, соответствующее отрицательной обратной связи. В устойчивом состоянии $k(V - x) - w = 0$. При изменении w появившаяся разность y – w интегрируется и x изменяется до тех пор, пока вновь установившаяся величина y не станет равной новому значению w.

Рассмотрим переходный процесс (5) при скачкообразном изменении w, введя следующие обозначения: $x(0) = V_0 - \frac{w_0}{k}$; V_0, w_0 – значения параметров до момента, соответствующего изменению расхода с w_0 до w_1 :

$$x(t) = \left(V_0 - \frac{w_0}{k} \right) e^{-\frac{k}{Q}t} + V_0 \left(1 - e^{-\frac{k}{Q}t} \right) - \frac{1}{k} \left(1 - e^{-\frac{k}{Q}t} \right) w_1 = \left(V_0 - \frac{w_0}{k} \right) - \left(\frac{w_1 - w_0}{k} \right) \left(1 - e^{-\frac{k}{Q}t} \right). \quad (6)$$

В случае изменения параметра среды от V_0 до V_1 переходный процесс описывается уравнением:

$$x(t) = \left(V_0 - \frac{w_0}{k} \right) - (V_1 - V_0) \left(1 - e^{-\frac{k}{Q}t} \right). \quad (7)$$

Графики функций (6) и (7) показаны на рис. 3. Установившееся значение концентрации x равно $V - w/k$. Графики функций $x_{уст}(w)$ и $x_{уст}(V)$ показаны на рис. 4.

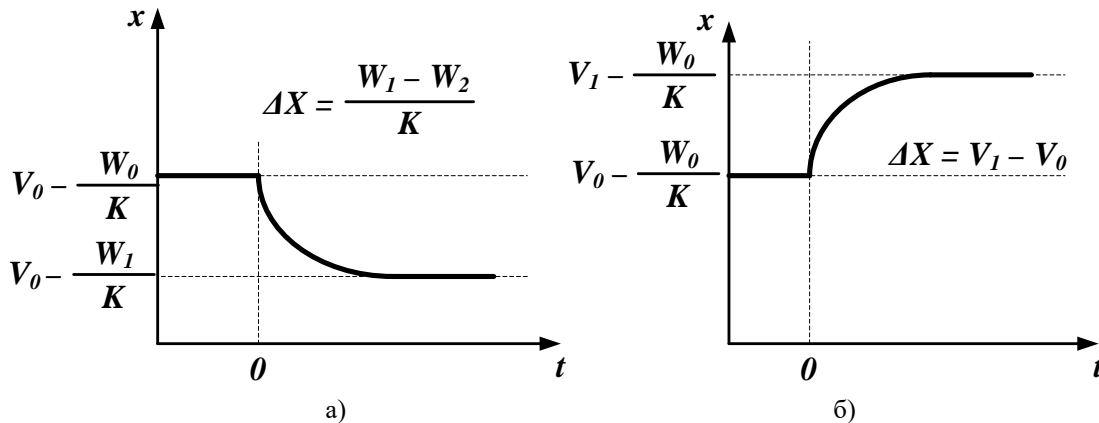


Рис. 3. Переходные процессы в компартменте: а) – график функции (6); б) – график функции (7)

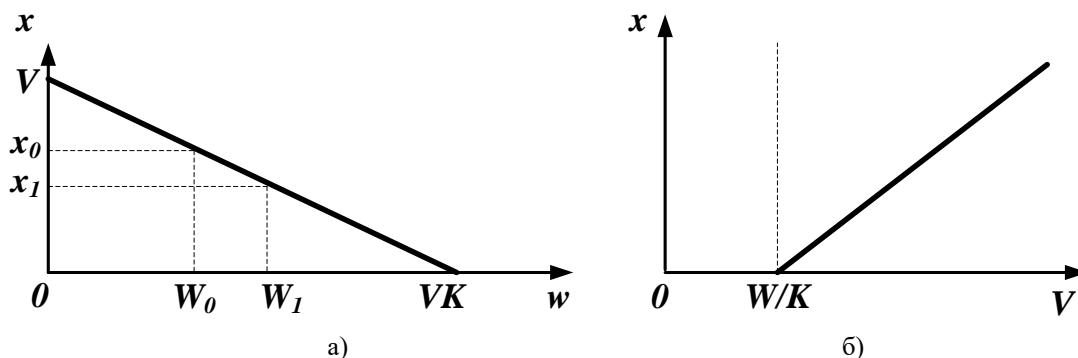


Рис. 4. Статические характеристики: а) – график функции $x_{уст}(w)$; б) – график функции $x_{уст}(V)$

Оценим стабилизирующие свойства механизма пассивного управления как отношение изменений Δx и Δw , приведенных к исходным значениям x_0, w_0 :

$$K_{cm} = \frac{\delta x}{\delta w} = \frac{x_1 - x_0}{x_0} \frac{w_0}{w_1 - w_0} = \frac{w_0}{Vk - w_0}. \quad (8)$$

При $K_{\text{нб}} > \frac{2w_0}{V}$, т.е. $|K_{\text{нб}}| < 1$ относительное

изменение δx меньше относительного изменения δw . По отношению к изменению параметра среды V стабилизирующий эффект отсутствует, т.к. отношение δx и δV всегда больше единицы.

Рассмотренный механизм пассивного управления можно представить не как систему стабилизации x , а как следящую систему, где входной задающей величиной является w , а выходной – y [6]. Для оценки переходного процесса уравнение (1) решим относительно y с учетом того, что $y = k[V - x]$:

$$y(t) = kV - kx(0) - \frac{k}{Q} \int_0^t (y - w) dt. \quad (9)$$

После преобразования в операторную форму получим:

$$\begin{aligned} y(p) &= kV - kx(0) - \frac{k}{pQ} (y - w) = \\ &= \frac{pQ}{pQ + k} y(0) + \frac{k}{pQ + k} w(p) \end{aligned} \quad (10)$$

Уравнение соответствующего процесса с учетом условия $y(0) = w_0$ имеет вид:

$$y(t) = w_0 - (w_1 - w_0) \left(1 - e^{-\frac{k}{Q}t} \right), \quad (11)$$

где w_1 – новое значение расхода.

При восстановлении через некоторое время τ прежнего значения w_0 система возвращается в исходное состояние. Наличие интегрирующего звена делает систему астатической, поэтому присутствует только динамическая ошибка $w(t) - y(t)$.

Существует другой тип пассивного механизма управления, который в зависимости от концентрации x изменяет сток w . Компарментная модель, иллюстрирующая такой механизм, показана на рис. 5.

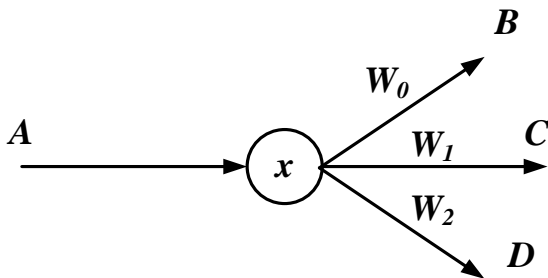


Рис. 5. Альтернативная компарментная модель

Концентрация глюкозы в крови x регулируется достаточно сложной системой управления, функционирующей в условиях крайне неравномерного ее поступления извне. Сразу же после приема пищи со-

держание глюкозы в крови воротной вены резко возрастает. Печень задерживает избыток глюкозы и синтезирует из нее гликоген, который является запасом углеводов. Помимо печени, гликоген откладывается в других тканях тела, в частности в скелетных мышцах. Снижение содержания глюкозы в крови ведет к распаду гликогена в печени и поступлению ее в кровь.

Результатом работы системы является значительное снижение колебаний суммарного потока глюкозы y , поступающей в кровь и, соответственно, относительно высокая стабильность ее концентрации x .

В норме процессы синтеза и распада гликогена сбалансированы, поэтому при поступлении глюкозы с пищей колебания ее концентрации находятся в пределах от 80 до 120 мг %. Кривая, описывающая изменение суммарного потока глюкозы как реакцию $y(t)$ на однократное введение глюкозы, может быть аппроксимирована функцией:

$$y(t) = y_0 + Ate^{-\frac{t}{T}}, \quad (12)$$

где A – постоянный коэффициент,

T – постоянная времени,

y_0 – постоянная составляющая суммарного потока.

В суммарном стоке глюкозы из компартамента можно выделить три составляющие:

а) w_0 – среднее значение скорости потребления глюкозы клетками организма;

$$б) w_1 = \begin{cases} k_1(x - Nx), & x > Nx \\ 0, & x \leq Nx \end{cases},$$

где Nx – номинальное значение концентрации, равное приблизительно 100 мг %;

Составляющая w_1 отражает способность организма сглаживать колебания потока y за счет использования синтеза гликогена. Количественной оценкой является величина коэффициента k_1 .

$$в) w_2 = \begin{cases} k_2(x - Mx), & x > Mx \\ 0, & x \leq Mx \end{cases}.$$

Составляющая w_2 появляется при превышении концентрации x «сахарного порога» почек Mx , равно 150–160 мг %. Эта часть общего стока выделяется с мочой и также в определенной степени способствует снижению концентрации глюкозы в крови.

В установившемся режиме $x'(t) = 0$, так как $x = Nx$, $y_0 = w_0$. В диапазоне концентраций $Nx < x < Mx$ переходный процесс описывается уравнением с начальными условиями $x(0) = Nx$.

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{Q}(y - w_1) = \frac{A}{Q}te^{-\frac{t}{T}} - \frac{1}{Q}k_1x + \frac{1}{Q}k_1Nx, \quad (13)$$

где Q – объем компартамента.

Решение уравнения (13) в операторном виде имеет вид:

$$x(p) = Nx + \frac{AT^2 p}{(Tp + 1)(Qp + k_1)}. \quad (14)$$

Переходя от отображения к функции времени получим:

$$x(t) = Nx + \frac{AQ T^2}{(k_1 T - Q)^2} \left(e^{-\frac{k_1 t}{Q}} - e^{-\frac{t}{T}} \right) + \frac{AT}{k_1 t - Q} te^{-\frac{t}{T}}. \quad (15)$$

Свободная составляющая переходного процесса стремится к нулю, т.е. при $t \rightarrow \infty$, $x(t) \rightarrow Nx$. При нарушениях углеводного обмена коэффициент k_1

уменьшается, что ведет к росту максимального значения x и затягиванию процесса установления значения $x = Nx$. При $k_1 = 0$ концентрация x устанавливается на другом, более высоком уровне, т.к. формула (15) приобретает вид:

$$x(t) = Nx + \frac{AT^2}{Q} \left[1 - e^{-\frac{t}{T}} \left(1 + \frac{t}{T} \right) \right]. \quad (16)$$

Уравнение (13) справедливо при условии $x \leq Mx$. Начиная с момента t_1 , соответствующего условию $x(t_1) = Mx$, начинает действовать сток w_2 и характер изменения концентрации определяется уравнением

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{Q}(y - w_1 - w_2) = \frac{A}{Q}te^{-\frac{t}{T}} - \frac{k_1 + k_2}{Q}x + \frac{k_1}{Q}Nx + \frac{k_2}{Q}Mx. \quad (17)$$

Решение уравнения (17) дает описание переходного процесса на интервале $t_2 > t > t_1$:

$$x(t) = Mx + \frac{AT}{(k_1 + k_2)T - Q} te^{-\frac{k_1 + k_2}{Q}t} + \frac{AQT^2}{[(k_1 + k_2)T - Q]^2} \left(e^{-\frac{k_1 + k_2}{Q}t} - e^{-\frac{t}{T}} \right) - \frac{k_1(Mx - Nx)}{k_1 + k_2} \left(1 - e^{-\frac{k_1 + k_2}{Q}t} \right). \quad (18)$$

Момент времени t_2 соответствует условию $x(t_2) = Mx$. При дальнейшем снижении концентрации сток w_2 включается, и процесс описывается уравнением (13). Результатом функционирования механизма пассивного управления через сток w_2 является снижение максимального значения концентрации [7].

Таким образом, выполнено построение математической модели системы регуляции углеводного обмена на основе исследования современных физиологических представлений, с использованием структурно-компаратментного подхода. Проведен математиче-

ский анализ зависимости скорости диффузии глюкозы от её концентрации в крови. Оценена эффективность пассивного механизма управления за счет изменения значения концентрации глюкозы в крови и времени установления ее допустимого уровня. Установлено, что основной особенностью пассивного управления является то, что оно реализуется за счет взаимодействия веществ с элементами структуры, образующей канал транспортировки этих веществ без использования специальных органов управления.

Литература

1. Бегг, Э. Клиническая фармакология / Э. Бегг. – Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 104 с.
2. Azen, S. P. Reduction of dimensionality in Bayesian nonlinear regression with a pharmacokinetic application / Azen S. P., Katz D., Schumitzky A. // *Methods in Biology*. – 2002. – Vol. 59. – P. 4756.
3. A tutorial on biomedical process control / Doyle F. J., Jovanovic L., Seborg D. E., Parker R. S., Bequette B.W. // *Process Control*. – 2007. – Vol. 17. – P. 571-630.
4. James, A. C. Algorithm for solving first order compartmental models involving recycling / James A. C., Birchall A. // *Health Phys.* – 2007. – Vol. 65, № 6. – P. 854-868.
5. Базаров, И. П. Термодинамика: учебное пособие / И. П. Базаров. – Москва : Высшая школа, 1991. – С. 131-133.
6. Кольман, Я. Наглядная биохимия: справочное пособие / Я. Кольман, К.-Г. Рём. – Москва : Мир, 2004. – 469 с.
7. Новосельцев, В. Н. Теория управления и биосистемы. Анализ сохранительных свойств / В. Н. Новосельцев. – Москва : Наука, 1978. – 320 с.

A.G. Kuzmin, M.F. Umarov

MATHEMATICAL MODELING OF THE MECHANISMS OF PASSIVE CONTROL CARBOHYDRATE METABOLISM

In this article, based on the study of modern physiological concepts of the system of regulation of carbohydrate metabolism and using the structural compartment approach, the construction of its mathematical model. The mathematical analysis of changes in the rate of diffusion of glucose in the blood from its concentration difference is also carried out.

Mathematical modeling, structural compartment, carbohydrate metabolism, glucose.