

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ
СИСТЕМЫ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА***Г.Ю. Полина¹, А.А. Акифьев¹, М.В. Ямашев², С.И. Кисиль², И.В. Докукина¹, Е.А. Грачев²*¹Саровский физико-технический институт НИЯУ МИФИ²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова**MATHEMATICAL MODEL OF ABNORMAL CONDITIONS OF
GLYCEMIC CONTROL SYSTEM IN HUMAN BODY***G.Yu. Polina¹, A.A. Akifiev¹, M.V. Yamashev², S.I. Kisil², I.V. Dokukina¹, E.A. Grachev²*¹Sarov Physics and Technology Institute, National Research Nuclear University MEPhI²Lomonosov Moscow State University

Аннотация: Правильная работа системы гликемического контроля организма человека необходима для поддержания стабильного уровня глюкозы в крови как натощак, так и после приема пищи. Концентрация каждого из двух основных регуляторов — гормонов инсулина и глюкагона — зависит от состояния другого и регулируется клетками поджелудочной железы и печени. Другие ткани, такие, как жировая ткань и мышцы, могут поглощать избыточную глюкозу под воздействием инсулина. В данной работе предлагается математическая модель гликемического контроля, построенная по принципу «черного ящика». Такой подход позволяет описать основные функции органов без детального описания работы каждой из них. Анализ результатов моделирования показывает, что даже небольшая задержка реакции ключевого компонента биологической системы может привести к патологическому уровню глюкозы в крови и дальнейшему развитию болезни.

Abstract: The correct work of the glycemic control system in humans is necessary to maintain stable plasma glucose levels in both the organism's fasting and postprandial states. The concentration of each of two major regulators — hormones insulin and glucagon — depends on the other's status and is regulated by pancreatic and liver cells. Other tissues, like adipose and muscles, can uptake excessive glucose under the influence of insulin. We propose a mathematical model of glycemic control, using the black-box concept. This approach allows describing tissues' primary function without a detailed description of each one's work. Analysis of the modeling results shows that even a small delay in response to the biological system's essential part can lead to pathological blood glucose levels and further illness development.

Ключевые слова: гликемический контроль, диабет, модель «черный ящик»

Keywords: glycemic control, diabetes, black box model

Отклонение уровня глюкозы в крови от нормальных значений как в сторону снижения, так и в сторону увеличения опасно для организма человека. Поэтому концентрация глюкозы держится под строгим контролем гормональной системы, причем основными регуляторами являются гормоны инсулин и глюкагон.

При снижении концентрации глюкозы в крови, например, в период голодания, α -клетки поджелудочной железы начинают вырабатывать глюкагон, который стимулирует выход глюкозы в кровь из глюкагоновых депо печени. При повышении концентрации глюкозы в крови, например, после приема пищи, β -клетки поджелудочной железы начинают вырабатывать инсулин, который подавляет выработку глюкагона, останавливает выделение глюкозы печенью и стимулирует ее поглощение клетками мышечной и жировой тканей, в результате чего концентрация глюкозы стабилизируется. При этом имеют место две временные задержки — первая связана с электрическими действиями внутри β -клеток поджелудочной железы [4], а вторая связана с влиянием инсулина на процессы высвобождения глюкозы из печени [5].

В зависимости от причины и характера изменения уровня глюкозы в крови могут возникать ультрадианные (период менее 24 часов) осцилляции глюкозы, инсулина и глюкагона в крови с периодом от 5 до 150 минут [1].

В работе учитываются все указанные выше механизмы гликемического контроля. В основу модели положена идея «черного ящика», в рамках которой биохимические процессы,

происходящие в организме на клеточном и тканевом уровнях при метаболизме глюкозы, не рассматриваются. Вместо этого основное внимание уделяется тому, какой именно сигнал подается на «вход» органа и какой сигнал получается на «выходе» этого органа. Здесь под сигналом понимаются концентрации ключевых веществ, а именно глюкозы, инсулина и глюкагона. Процессы взаимного влияния ключевых компонент модели описываются функциями $f_i(t)$ — $f_{i0}(t)$, причем для моделирования в рамках концепции «черного ящика» основное значение имеет именно форма функций, а не количественные значения параметров или конкретные функции, их описывающие. В результате модель представляет собой систему ОДУ с управляющим параметром G_{in} , который описывает первичное поступление глюкозы в кровь.

В нашей модели $I(t)$ и $G(t)$ — это концентрации инсулина и глюкозы в крови. Как уже говорилось, повышение этих концентраций в органах происходит не сразу, а через некоторое время, с задержкой. Временные задержки учитываются путем включения в модель дополнительных функций $g(t)$ и $i(t)$ таких, что поджелудочная железа, секретирующая инсулин, ориентируется на некоторую другую концентрацию глюкозы $g(t)$, а печень, содержащая запас глюкозы, ориентируется на некоторую другую концентрацию инсулина $i(t)$ (реализовано нами ранее в [3]). Таким образом, G влияет на g с задержкой: реакция G на I идет через g , а реакция I на G идет через i .

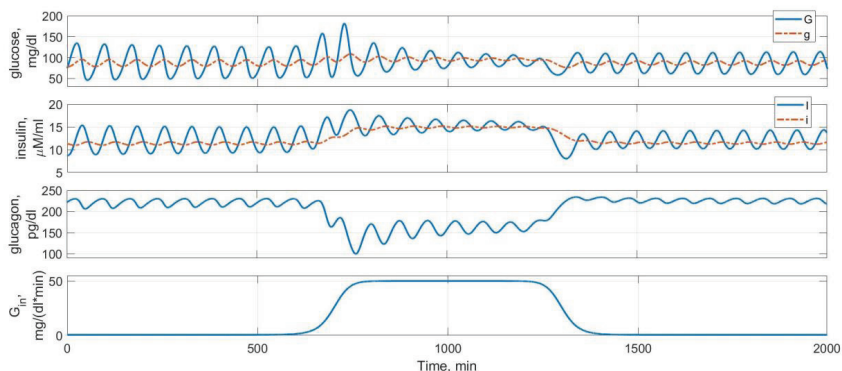


Рис. 1. Результаты моделирования системы гликемического контроля здорового организма (переход из состояния голода в состояние приема пищи).

Период приема пищи описывается в модели широким плато повышенного значения управляющего параметра G_{in} (рис.1). Низкий уровень G_{in} соответствует периоду голодания, и, следовательно, повышенной активности глюкагона и пониженной концентрации инсулина. В этот период в системе наблюдаются ультрадианные колебания глюкозы в пределах физиологических значений. Высокий уровень G_{in} соответствует периоду приема пищи, и, соответственно, повышенной активности инсулина и пониженной концентрации глюкагона. В этот период концентрация глюкозы после небольшого перепада возвращается к нормальному уровню и продолжает осциллировать до наступления нового периода голодания.

Поведение предложенной модели согласуется с существующими представлениями физиологов о динамике системы гликемического контроля здорового организма [2].

Результаты моделирования показывают, что даже небольшие отклонения от нормальных значений ключевых параметров функций, отвечающих за определенные процессы и приводящих к их сглаживанию или более медленному росту/уменьшению значений функции без изменения значений максимума и минимума, могут приводить к поведению системы, характерному для той или иной патологии организма. Так, сглаживание функции $f_i(g)$ (путем увеличения значения параметра V_{gi}), описывающей выработку

инсулина β -клетками поджелудочной железы, приводит к замедленной выработке инсулина и, как следствие, к глобальному повышению уровня глюкозы в крови, что соответствует ситуации диабета I типа.

Аналогичным образом можно достичь описания других патологических состояний системы гликемического контроля, таких, как невосприимчивость клеток мышечной и жировой ткани, а также клеток печени к инсулину. Эти состояния являются предвестниками диабета II типа. Поскольку диабет II типа можно предотвратить на ранних стадиях развития, понимание ключевых процессов, вызывающих это заболевание, очень важен для выбора методов лечения.

Увеличение амплитуды функции $f_4(i)$ (путем уменьшения значения параметра U_m), описывающей стимуляцию инсулином поглощения глюкозы жировой и мышечной тканью, приводит к повышению амплитуды колебаний ключевых переменных системы, что соответствует невосприимчивости клеток мышечной и жировой ткани к инсулину.

Одновременное сглаживание функций $f_8(I)$ (путем увеличения значения параметра S_I), описывающее подавление инсулином выработки глюкагона α -клетками поджелудочной железы, и $f_5(i)$ (путем увеличения значения параметра V_p), описывающее подавление инсулином выделения глюкозы клетками печени, приводит к замедлению реакции клеток печени на изменение концентрации инсулина в крови, и как следствие — к патологическому увеличению концентрации глюкозы в крови после приема пищи, что соответствует невосприимчивости клеток печени к инсулину.

Таким образом, выбранный способ моделирования позволяет получить качественные оценки степени влияния тех или иных компонент системы на результат работы системы в целом. Построенная модель способна описать не только работу системы гликемического контроля здорового организма, но и три различных типа патологии системы гликемического контроля. При этом, результаты моделирования позволяют предположить, что причиной развития этих патологий может быть сглаживание управляющих функций, вызванное небольшими отклонениями параметров или, иными словами, замедленное реагирование ключевых органов на изменение состояния организма при переходе от голода к приему пищи и обратно.

Список литературы:

1. Simon C., Brandenberger G. Ultradian oscillations of insulin secretion in humans. *Diabetes* 51, 258-261 (2002).
2. Aronoff S.L., Berkowitz K., Shreiner B., Want L. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diabetes Spectrum* 17 (3), 183-190 (2004).
3. Akifiev A.A., Kabak E.V., Polina G.Yu., Kisil S.I., Dokukina I.V. Simulation of insulin-glucose concentration dynamics. Book of Abstracts, 4th International Symposium and International School for Young Scientists on "Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine", Moscow, October 26-30, pp. 96-97 (2019).
4. Gilon P., Ravier M.A., Jonas J.C., Henquin J.C. Control mechanisms of the oscillations of insulin secretion in vitro and in vivo. *Diabetes* 51 (Suppl. 1), S144-S151 (2002).
5. Cherrington A.D., Sindelar D., Edgerton D., Steiner K., McGuinness O.P. Physiological consequences of phasic insulin release in the normal animal. *Diabetes* 51 (Suppl. 1), S103-S108 (2002).

УДК 57.042, 616-005

СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО И КОАГУЛЯЦИОННОГО ЗВЕНЬЕВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЙ ПЕРИОД ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ МЕКСИКОРОМ

Полозова А.В.^{1,2}, Бояринов Г.А.², Никольский В.О.², Дерюгина А.В.¹

¹ Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

² Приволжский исследовательский медицинский университет