

Мат. модель сахарного диабета

Сахарный диабет — болезнь, при которой нарушаются в организме процессы, связанные с окислением сахара. Поэтому основными компонентами мат. модели являются: концентрация сахара в крови $S(t)$ и концентрация инсулина $I(t)$.

Баланс сахара и инсулина в организме. В организме $\exists$ пороговое значение концентрации сахара в крови — S_0 . Если концентрация сахара $S(t)$ превышает порог. значение, то поджелудочная железа выделяет в кровь инсулин. Кол-во выделяемого инсулина можно записать в виде: $(\Delta I)_+ = \alpha_1 (S(t) - S_0) \cdot H(S - S_0) \cdot \Delta t$ (1), где $H(S - S_0) = 1$ при $S > S_0$ и $H(S - S_0) = 0$ при $S \leq S_0$; α_1 — чувствительность к уровню сахара в крови.

Под действием биологических процессов часть инсулина распадается (инактиви-

руется). В рез-е имеем: $(\Delta I)_2 = -\alpha_2 I(t) \Delta t$ (2)
где α_2 - коэфф-т распада инсулина.
Кроме того в орг-м может вво-
диться инсулин извне (инъекция), что да-
ет: $(\Delta I)_3 = f_u(t) \Delta t$ (3)

В рез-е имеем суммарный эффект: $\Delta I =$
 $= \alpha_1 (S(t) - S_0) H(S - S_0) \Delta t - \alpha_2 I(t) \Delta t + f_u(t) \Delta t$
При $\Delta t \rightarrow 0$ получаем ДУ: $\left[\frac{dI}{dt} = \alpha_1 (S(t) - S_0) \right.$
 $\left. \cdot H(S - S_0) - \alpha_2 I(t) + f_u(t) \right]$ (4)

✗ теперь баланс сахара в крови. При-
сутствие инсулина понижает содерта-
ние сахара. В рез-е имеем: $(\Delta S)_1 = -\beta_1 S(t) \cdot$
 $I(t) \Delta t$ (5), где β_1 - чувствительность са-
хара к инсулину.

Кроме того if уровень сахара в кро-
ви меньше порогового S_0 , то орг-м под-
нимает уровень сахара за счет запасов
углеводов в печени: $(\Delta S)_2 = \beta_2 (S_0 - S(t)) \cdot$
 $H(S_0 - S) \Delta t$ (6), где β_2 - чувствительность
к уровню сахара в крови.

В орг-ме происходит естественный распад сахара, что дает $(\Delta S)_3 = -\beta_3 S(t) \Delta t$ (7), где β_3 - коэффициент распада сахара.

Сахар в крови также появ-ся за счет употребления углеводов: $(\Delta S)_4 = f_s(t) \Delta t$ (8).
$$\Delta S = (-\beta_1 S(t) I(t) + \beta_2 (S_0 - S(t)) H(S_0 - S) - \beta_3 S(t) + f_s(t)) \Delta t$$

При $\Delta t \rightarrow 0$ получаем ДУ: $\left[\frac{dS}{dt} = -\beta_1 S(t) \cdot I(t) + \beta_2 (S_0 - S(t)) H(S_0 - S) - \beta_3 S(t) + f_s(t) \right]$ (9)

Ур-ния (4) и (9) дают нам с-му нелинейн. ДУ, описывающую мат. модель сахар диабета

* в начале модель здорового человека ($f_u \equiv 0$). Питание поступает равномерно: $f_s(t) = q_s = \text{const}$. Тогда должна выд-ляться const конц-ция инсулина I^* так, чтобы была const конц-ция сахара S^* . Определим равновесные конц-ции I^* и S^* из const конц-ций из ур-ний

(4) и (9) имеем: $\alpha_1 (S^* - S_0) - \alpha_2 I^* = 0$, (10)
 $1 - \beta_1 S^* I^* + q_s = 0$

Коэфф-т $\beta_3 = 0$, т.к. он обычно мал и не влияет на рез-т. Из с-мы (10) находим: $I^* = \frac{q_s}{\beta_1 S^*}$; $\alpha_1 (S^* - S_0) - \frac{\alpha_2 q_s}{\beta_1 S^*} = 0$ (11)

Откуда q / S^* получаем квадрат. ур-ние:
 $S^{*2} - S_0 S^* - \frac{\alpha_2 q_s}{\alpha_1 \beta_1} \neq 0$ (12)

Ур-ние (12) имеет 1 положительный корень, равный $S^* = \frac{S_0 + \sqrt{S_0^2 + \gamma^2}}{2}$, где $\gamma = \sqrt{\frac{4 \alpha_2 q_s}{\alpha_1 \beta_1}}$ (13)

П.к. $\gamma > 0 \Rightarrow S^* > S_0$, т.е. равновесная конц-ция сахара > порог конц-ции. Соответственно, равновес. конц-ция инсулина, выделяемая поджелудочной железой равна $I^* = \frac{2 q_s}{\beta_1 (S_0 + \sqrt{S_0^2 + \gamma^2})}$ (14)

Теперь мы можем линеаризовать с-му ур-ний (4) и (9). Р/этого предста-вим реш-е с-мы в виде: $S(t) = S^* + p_s(t)$;
 $I(t) = I^* + p_i(t)$;

$$f_s = q_s + \bar{D}_s(t).$$

Подставим эти представления в с-му
уравнений (11) и (9), получим при $f_u = 0, f_s = 0$.

$$\frac{dp_u}{dt} = \alpha_1(S^* - S_0 + p_s) - \alpha_2(I^* + p_u), \quad (15)$$

$$\frac{dp_s}{dt} = -\beta_1(S^* + p_s)(I^* + p_u) + q_s + \bar{D}_s(t)$$

Считая p_u и p_s малыми величинами и пренебрегая квадратичн. членами, а также учитывая соотнош-я (10), получим линеар. с-му:

$$\begin{cases} \frac{dp_u}{dt} = -\alpha_2 p_u + \alpha_1 p_s, \\ \frac{dp_s}{dt} = -\beta_1 S^* p_u - \beta_1 I^* p_s + \bar{D}_s(t) \end{cases} \quad (16)$$

Лин. урав-ние с-мь (16) имеет вид:

$$\begin{vmatrix} -\alpha_2 - \lambda & \alpha_1 \\ -\beta_1 S^* & -\beta_1 I^* - \lambda \end{vmatrix} = 0 \Leftrightarrow \text{квадрат. урав-ние}$$

$$\text{г/хар. чисел } \lambda \Leftrightarrow \lambda^2 + (\alpha_2 + \beta_1 I^*)\lambda + \alpha_2 \cdot \beta_1 I^* + \alpha_1 \beta_1 S^* = 0 \quad (17) \Leftrightarrow \lambda_{1,2} = \frac{1}{2} (-(\alpha_2 + \beta_1 I^*) \pm$$

$$\pm \sqrt{(\alpha_2 + \beta_1 I^*)^2 - 4\beta_1(\alpha_2 I^* + \alpha_1 S^*)}) \quad (18) \Rightarrow$$

$\Rightarrow \operatorname{Re} \lambda_1 < 0, \operatorname{Re} \lambda_2 < 0 \Rightarrow$ имеем устойчив.
т. равновесия I^* и S^* . Это означает,

что при $\bar{D}_S(t) = 0$ (равномер введение сахара $f_S(t) = q_S = \text{const}$) при $\forall$ начал. усл.
 $S(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} S^*$, $I(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} I^*$

★ случай неравномер. питания ($\bar{D}_S(t) \neq 0$)
В этом случае легко перейти от лин. с-мы (16) к ур-нию 2-го пор-ка $q/I(t)$ и $S(t)$. Из 1-го ур-ния с-мы (16) находим: $p_S(t) = \frac{1}{\alpha_1}$
 $\cdot \frac{dp_u}{dt} + \frac{\alpha_2}{\alpha_1} p_u$ (19)

Подставив (19) во 2е ур-ние с-мы (16), получим: $\frac{d^2 p_u}{dt^2} + (\alpha_2 + \beta_1 I^*) \frac{dp_u}{dt} + \beta_1 (\alpha_1 S^* + \alpha_2 I^*) p_u = \alpha_1 \bar{D}_S(t)$ (20)

Аналогично получаем ур-ние $q/S(t)$:
 $\frac{d^2 p_S}{dt^2} + (\alpha_2 + \beta_1 I^*) \frac{dp_S}{dt} + \beta_1 (\alpha_1 S^* + \alpha_2 I^*) p_S = \alpha_2 \bar{D}_S(t) + \bar{D}_S'(t)$ (21)

Как видно, кону-ция инсулина p_u и кону-ция сахара явл-ся реш-ми одного и того же ур-ния, но с разными прав. ч-ми. Кону-ция инсулина (20) зависит

только от ф-ции ввода сахара с пищей $\delta_s(t)$, а кону-ция сахара в крови зави-
сит еще и от градиента ф-ции ввода
сахара $\delta'_s(t)$. Поэтому кону-ция сахара
быстрее и раньше, чем кону-ция инсули-
на реагирует на ввод сахара с пищей.
Анализа этого явления $\neq$ ф-цию вво-
да сахара в виде периодич. ф-ции: $\delta_s(t) =$
 $= -\varepsilon \cos \omega t$, $0 < \varepsilon < q_s$, $\delta'_s(t) = \omega \varepsilon \sin \omega t$ (22)

Тогда узм-ния кону-ций инсулина и
сахара в крови также ав-ся периодич.
ф-циями: $p_i(t) = -\varepsilon \alpha_1 (A \cos \omega t + B \sin \omega t)$, (23)
 $p_s(t) = -\varepsilon \alpha_2 (A \cos \omega t + B \sin \omega t) + \omega \varepsilon (C \cos \omega t +$
 $+ D \sin \omega t)$ (24)

Подставив вырат-а (22-24) в с-му КД
(20 & 21) и приравнав коэфф-ты при $\sin \omega t$
и $\cos \omega t$, получим ур-ния д/ опред-ния
const A, B, C и D .

$$\begin{cases} aA + bB = 1, \\ 1 - bA + aB = 0, \end{cases} \quad \begin{cases} aC + bD = 0, \\ 1 - bC + aD = 1, \end{cases} \quad (25)$$

где $a = \beta_1 (\alpha_1 S^* + \alpha_2 I^*) - \omega^2$; $b = \omega (\alpha_2 + \beta_1 I^*)$
 Откуда находим: $A = D = \frac{a}{a^2 + b^2}$; $B = -C =$
 $= \frac{b}{a^2 + b^2} \quad (26)$

Согласно (23) получаем распределение концентрации инсулина: $p_i(t) = -\frac{\varepsilon \alpha_1}{\sqrt{a^2 + b^2}} \cos(\omega t - \varphi)$

где $\tan \varphi = \frac{b}{a} = \frac{\omega (\alpha_2 + \beta_1 I^*)}{\beta_1 (\alpha_1 S^* + \alpha_2 I^*) - \omega^2} \quad (27)$

φ определяет запаздывание влияния возрастания концентрации инсулина под действием ввода сахара в крови при приеме пищи. Время запаздывания равно: $\Delta t = \frac{\varphi}{2\pi} T$, (28) где $T = \frac{2\pi}{\omega}$ — период приема пищи

Аналогично, согласно (24), определяется запаздывание уменьшения концентрации сахара в крови под воздействием инсулина.

* теперь модель в случае заболевания диабетом. Заболевание сказывается на балансе взаимодействия инсулина и сахара

* выр-ние д/равновес. конц-ции сахара при равномер. поступлении сахара в кровь в рез-е приема пищи (13): $S^* = \frac{1}{2}(S_0 + \sqrt{S_0^2 + y^2})$,
где $y = \sqrt{\frac{H \alpha_2 q_s}{\alpha_1 \beta_1}}$

Равновес. состояние $S^* > \text{порог } S_0 \Rightarrow$ выделяется инсулин, чтобы поддержать равновесие. Однако возможен случай $y \gg S_0$. Тогда $S^* \gg S_0$, и орг-м выйдет из положения равновесия. Это возможно, if $\alpha_1 \beta_1 \ll \alpha_2$, где α_1 - чувствительность к уровню сахара в крови, β_1 - чувствит-ль сахара к инсулину. If $\alpha_1 \beta_1$ не очень сильно меньше α_2 , то в этом случае лечение заключ-ся в диете (уменьшение приема углеводов с пищей). Это приводит к тому, что $y = \sqrt{\frac{H \alpha_2 q_s}{\alpha_1 \beta_1}} \approx S_0$, т.к. уменьшение $\alpha_1 \beta_1$ компенсируется уменьшением q_s . If $\alpha_1 \beta_1$ очень мало и добиться стабилизации за счет уменьшения q_s невозможно, то лечение

заклется в введенном инкубате (инъекции). Тогда $f_u(t) \neq 0$ и мы получаем неоднородное уравнение (1) с учетом $S(t) > S_0$, т.е. имеем:

$$\frac{dI}{dt} = \alpha_1(S(t) - S_0) - \alpha_2 I(t) + f_u(t), \quad (29)$$

где $f_u(t)$ — константа вводимого инкубатора. Уравнение (9) сохраняет свой вид с учетом $S(t) > S_0$, т.е.

$$\frac{dS}{dt} = -\beta_1 S(t)I(t) - \beta_3 S(t) + f_s(t)$$

* устойчивое равновесие значений S_1^* и I_1^* в этом случае, когда $f_u = q_u = \text{const}$, $f_s = q_s = \text{const}$. Тогда имеем систему уравнений с-ми значениями S_1^* и I_1^* :

$$\begin{cases} \alpha_1(S_1^* - S_0) - \alpha_2 I_1^* + q_u = 0, \\ 1 - \beta_1 S_1^* I_1^* - \beta_3 S_1^* + q_s = 0 \end{cases} \quad (*)$$

$$I_1^* = \frac{q_s - \beta_3 S_1^*}{\beta_1 S_1^*},$$

$$(S_1^*)^2 - \left(S_0 - \frac{\alpha_2 \beta_3}{\alpha_1 \beta_1} - \frac{q_u}{\alpha_1}\right) S_1^* - \frac{\alpha_2 q_s}{\alpha_1 \beta_1} = 0 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow S_1^* = \frac{1}{2} \left(-\left(\frac{q_u}{\alpha_1} + \frac{\alpha_2 \beta_3}{\alpha_1 \beta_1} - S_0\right) + \sqrt{\left(\frac{q_u}{\alpha_1} + \frac{\alpha_2 \beta_3}{\alpha_1 \beta_1} - S_0\right)^2 + \frac{4\alpha_2 q_s}{\alpha_1 \beta_1}} \right) \quad (30) \text{ или } S_1^* = \frac{1}{2} \left(\frac{q_u}{\alpha_1} + \frac{\alpha_2 \beta_3}{\alpha_1 \beta_1} - S_0 \right) (\sqrt{1+a} - 1),$$

$$\text{где } a = \frac{4 \alpha_2 q_3}{\alpha_1 \beta_1 \left(\frac{q_4}{\alpha_1} + \frac{\alpha_2 \beta_3}{\alpha_1 \beta_1} - S_0 \right)^2}.$$

If $a < 1$, это может достигаться, if

$$\Leftrightarrow \sqrt{1+a} \approx 1 + \frac{a}{2}$$

$\frac{q_4}{\alpha_1} \gg \frac{\alpha_2 \beta_3}{\alpha_1 \beta_1} - S_0$, тогда получим

$\Leftrightarrow$ скобка в $a \approx \frac{q_4}{\alpha_1}$

$$S_1^* \approx \frac{1}{2} \left(\frac{q_4}{\alpha_1} + \frac{\alpha_2 \beta_3}{\alpha_1 \beta_1} - S_0 \right) \cdot \frac{1}{2} a = \frac{\alpha_2 q_3}{\beta_1 q_4} \quad (31)$$

Ф-ла (31) позволяет так подобрать q_4 , чтобы $S_1^* \neq S^*$, где S^* — равновес. состояние здорового человека.

Дополнительная литература

1. "Мат. модели-ние". Сборник статей под редакц. Р.М. Экурнос, Р. Мак-Лодн, 1979