

УДК 519.95:612.018

**С.С. Лапта**, канд. техн. наук, Українська інженерно-педагогічна академія,  
**Н.В. Масолова**, канд. фіз.-мат. наук, Харківський національний університет радіоелектроніки,  
**С.Н. Зиновьев**, канд. техн. наук, доц., Красноармійський індустріальний інститут ДонНТУ

## **МОДЕЛИРОВАНИЕ ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С УЧЕТОМ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ**

*Построена математическая модель системы регуляции углеводного обмена в виде дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом относительно концентрации глюкозы в крови человека. Участие в динамике ее изменения всех промежуточных факторов, в частности, восприимчивости инсулина тканями, учтено косвенно через значения ее самой. Эта модель позволяет провести исследование возрастной инсулинорезистентности тканей по гликемическим данным перорального теста толерантности к глюкозе.*

**Ключевые слова:** гомеостатическая система, возрастные изменения, углеводный обмен, моделирование.

### ***Проблем и ее связь с научными и практическими задачами.***

Известна высокая медико-социальная актуальность ранней диагностики сахарного диабета 2-го типа (СД2), который в связи с длительным латентным периодом может быть обнаружен лишь лабораторными методами, а также интегральный косвенный характер применяемых при этом клинических данных, которые удается измерить у человека [1, 2].

Для повышения эффективности лабораторной диагностики СД2 уже давно была высказана идея применения методов математического моделирования для пересчета этих "сырых" клинических данных в значения физиологических параметров, естественных для проведения анализа и диагностики СД2 [1, 3].

***Анализ исследований и публикаций.*** Обусловленный инсулинорезистентностью тканей, развивающейся с возрастом практически у всех пациентов, СД2 (в явной и в латентной формах) в действительности встречается у 70% населения старше 70 лет при применении к ним диагностических норм, принятых для среднего возраста (20-40 лет), что обычно не делается для снижения нежелательных результатов статистики [2]. В связи с необходимостью исследования возрас-

тных изменений в системе регуляции углеводного обмена актуальным является содержательно адекватное математическое моделирование соответствующих физиологических процессов, что до сих пор проводилось чисто формально [4, 5].

За длительную шестидесятилетнюю историю применения математических методов к описанию процессов регуляции углеводного обмена было предложено около тридцати соответствующих математических моделей, которые можно сгруппировать в разновидности восьми основных "базовых" моделей [3, 6-12]. В частности, были предприняты и попытки описания возрастных изменений в системе регуляции углеводного обмена [4, 5], которые относятся к группе с базовой моделью [7].

Исторически первой математической моделью в области регуляции углеводного обмена является предложенная медиками и в дальнейшем несущественно модифицированная только ими чисто формальная модель (типа радиоактивного распада) экспоненциального переходного процесса установления равновесного уровня гликемии (концентрации глюкозы в крови) после глюкозной нагрузки [6] (Greville G.D., 1947). Хотя эта модель и ее модификации рекомендованы к использованию в медицинских справочниках, их область применимости узко ограничена более-менее хорошей аппроксимацией отдельных "сырых" клинических данных.

**Постановка цели и задач исследования.** Все модели, относящиеся к шести промежуточным группам моделей [7-12], как показано работе [13], физиологически неадекватны, как по построению, так и по возможности воспроизведения клинических данных. Они, по сути, являются теми же формальными аппроксимациями части клинических данных, но более сложными, чем модели первой группы. Кроме того, громоздкость большинства из них привела к неэффективности их применения даже в качестве аппроксимаций.

Цель данной статьи состоит в разработке компьютерно-модельных средств исследования возрастных изменений в системе регуляции углеводного обмена, приводящих к развитию СД2. Для достижения поставленной цели решается ряд задач:

1. Анализ существующих математических моделей регуляции углеводного обмена, их возможностей и ограниченности, выяснение перспектив их детализации, совершенствования и обобщения;

2. Анализ современных физиологических данных о системе регуляции углеводного обмена;

3. Разработка на основе математической модели системы регуляции углеводного обмена одного из авторов данной статьи [3] ее модификации, пригодной для проведения исследований возрастных изменений восприимчивости инсулина тканями, приводящих к развитию СД2.

#### *Методы исследования и экспериментальные данные.*

Для достижения поставленной цели в работе применен метод компартментного функционально-структурного математического моделирования, развитый в работах [3, 14] одного из авторов, в соответствии с которым все кровеносное русло рассматривается как единый компартмент с концентрацией глюкозы в нем такой, какой она в действительности является на периферии (в пальце), где ее измеряют.

В качестве экспериментального материала были использованы данные измерения содержания сахара в крови у практически здоровых людей разного возраста от (5 до 80 лет) при проведении у них стандартного перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ), полученные в работе [15]. Этот тест состоит в пероральном приеме 75 г глюкозы (для детей – 1 г на 1 кг веса) и измерении ее содержания в крови на периферии натошак и с интервалом в полчаса в течение 3 часов после приема нагрузки. В работе [15] опубликованы усредненные данные по 8 возрастным группам, каждая из которых состояла из 10 здоровых пациентов (по нормам с возрастной поправкой) (табл. 1). В боковике этой таблицы перечислены исследуемые возрастные группы (В – возраст в годах), в верхней строке – моменты времени  $t$  измерения гликемии в течение ПТТГ (в минутах), в остальных строках – соответствующий уровень гликемии  $g$  в мг% (количество миллиграмм глюкозы в 100 мл крови).

Таблица 1

<i>B</i>	<i>T</i>	0	30	60	90	120	150	180
5-10		85	131	107	90	83	74	78
11-20		94	144	139	120	97	78	84
21-30		92	149	133	118	90	82	83
31-40		100	153	153	129	99	79	77
41-50		95	156	158	132	112	97	83
51-60		100	162	181	160	137	108	88
61-70		107	167	190	175	144	119	89
71-80		108	183	220	226	156	121	104

Элементарный анализ данных этой таблицы позволяет сделать качественное заключение, что с возрастом повышается наивысший подъем постнагрузочной гликемической кривой ПТТГ и увеличивается время переходного процесса возвращения уровня гликемии к базальному значению. Однако, как давно установлено медиками, сами гликемические данные ПТТГ и динамика их изменения не могут служить эффективными диагностическими параметрами состояния системы регуляции углеводного обмена, поскольку они зависят также и от неконтролируемой функции всасывания.

Для устранения влияния на гликемические данные ПТТГ функции всасывания нами применена методика ее определения, развитая в работах [3,14] одного из авторов, где показано, что она хорошо аппроксимируется трапециевидным импульсом с экспоненциально убывающим задним фронтом:

$$f(t) = H \begin{cases} 0, & t < 0, \\ t/d, & 0 \leq t < d, \\ 1, & d \leq t < T, \\ \exp(-m(t-T)), & t \geq T, \end{cases}$$

и найдены числовые значения ее параметров  $H$ ,  $d$ ,  $T$ ,  $m$  в норме:

$$\begin{aligned} d &= 5 \text{ мин}, \quad H = 35,29 \text{ мг\%мин}^{-1}, \\ m &= 0.10 \text{ мин}^{-1}, \quad T = 35 \text{ мин} \end{aligned}$$

При этом интенсивность всасывания глюкозы в кишечнике – функция  $f(t)$  нормирована на единицу времени в 1 минуту и на 100 мл крови, считая ее полный объем в организме, равным 5 литрам. Условие такой нормировки здесь обозначено символом %.

### **Научные и практические результаты**

Очевидно, что ограничение в модификации модели из работ [3, 14] повышением ее детализации в аспекте восприимчивости инсулина тканями приведет к увеличению численности ее параметров, что может оказаться неадекватным возможностям экспериментальной проверки и методов параметрической идентификации. Для предотвращения такой перегруженности модели множеством параметров требуется предварительный анализ всех известных физиологических данных и представлений о системе регуляции углеводного обмена

для выяснения возможно допустимого упрощения ее концептуальной модели.

Все противоположно направленные процессы поступления глюкозы в кровь и ее элиминации из крови, динамическое равновесие которых обеспечивает установление определенного текущего уровня гликемии  $g(t)$ , протекают в организме человека все время, не прекращаясь, с той или иной интенсивностью, которая к конечному счету определяется самой функцией  $g(t)$ . Большой научный интерес представляет задача установления этого равновесного уровня, в частности, в базальном случае, исходя из удовлетворения энергетических потребностей организма, что является первичным сигналом в этой регуляции.

Однако с учетом клинически установленной неизменности базального значения гликемии  $g_b$  у каждого пациента в течение длительного времени (по крайней мере, порядка года) [2], для решения практических вопросов допустима упрощенная постановка задачи с заданной "уставкой"  $g_b$ . При этом наличие базального уровня гликемии  $g_b$  берется за аксиому и исследуется лишь динамика отклонения  $y(t) = g(t) - g_b$  текущего уровня  $g(t)$  от него и возвращения к нему; а интенсивности всех процессов повышения и понижения текущего уровня гликемии представляются в виде двух слагаемых. Первые из них обеспечивают базальное равновесное состояние и не представляют интереса при такой постановке задачи. Все вторые составляющие интенсивности отмеченных процессов, которые можно назвать дополнительными интенсивностями, равны нулю в базальном состоянии, а в других случаях характеризуют отклонения от него. Поэтому в дальнейшем при составлении уравнения баланса уровня гликемии будем учитывать только эти дополнительные интенсивности процессов повышающих и понижающих его.

Тогда можно считать, что большинство органов (каждая их клетка) забирают глюкозу из крови лишь при избыточном уровне гликемии в ней (выше базального значения) частично благодаря простой диффузии, а в основном посредством механизма, регулируемого инсулином, т.е. инсулинозависимым способом. При этом они используют ее как на текущую утилизацию, так и на аккумуляцию в виде гликогена (в процессе гликогенеза), который затем при снижении уровня гликемии обращается (в процессе гликогенолиза) обратно в глюкозу для потребления. При недостатке глюкозы в крови эти орга-

ны могут использовать для жизнеобеспечения и другие неуглеводные компоненты. Печень осуществляет подобную функцию аккумуляции избыточной глюкозы в крови в гликоген централизованно для всей кровеносной системы и для всего организма, возвращая глюкозу назад в кровь при снижении уровня гликемии. Кроме того, печень может при необходимости превращать в глюкозу метаболиты жиров и белков в процессе глюконеогенеза. При этом гликогенез и инсулинзависимое потребление глюкозы тканями контролируются инсулином, а гликогенолиз и глюконеогенез – так называемыми, контррегуляторными гормонами (глюкагоном, кортизолом, адреналином, тироксином и гормоном роста), которые в определенном смысле дублируют друг друга, повышая надежность предотвращения гипогликемии, смертельно опасной для организма.

Однако некоторые ткани (клетки крови, нервная ткань, кишечник и почки) могут использовать только глюкозу. Они непрерывно потребляют ее посредством простой диффузии (инсулиннезависимо) и не имеют собственного механизма ее аккумуляции. Т.е., их энергетическое обеспечение определяется текущим уровнем гликемии, для поддержания которого в отсутствии экзогенного поступления глюкозы ее количество в крови непрерывно восполняется печенью из гликогена и из неуглеводных предшественников.

Таким образом, интенсивности всех эндогенных физиологических процессов, формирующих в совокупности уровень гликемии, регулируются нейрогормональными средствами, которые в свою очередь определяются уровнем гликемии и динамикой ее изменения. Поэтому можно говорить о механизме саморегуляции уровня гликемии, приводящем его к базальному значению при отклонениях от него.

Известно, что поступившая в кровь экзогенная глюкоза стимулирует дополнительную секрецию инсулина  $j_{секр}(t)$ , которая имеет двухфазный характер [16]. При этом интенсивность первой "острой", практически мгновенной, ее фазы  $j_{секр}(t)$  прямо пропорциональна скорости поступления в кровь экзогенной глюкозы  $f(t)$ :

$$j_{секр\ 1}(t) = \alpha f(t),$$

а интенсивность второй "медленной" фазы секреции инсулина  $j_{секр\ 2}(t)$  – превышению  $y(t - \tau) = g(t - \tau) - g_b$  текущего уровня гли-

кемии  $g(t)$  над базальним ее значением  $g_b$ , с возможным некоторым запаздыванием на время  $\tau \geq 0$  благодаря определенной инерционности:

$$j_{секр\ 2}(t) = \beta Es(y(t - \tau)).$$

Для констатации того, что эта дополнительная секреция инсулина происходит лишь при положительных значениях функции  $y(t)$ , здесь введена пороговая функция

$$Es(z) = z e(z),$$

где  $e(z)$  – единичная функция Хевисайда.

Следует заметить, что отмеченная двухфазность секреции инсулина экспериментально в явном виде может наблюдаться лишь при специфической внутривенной глюкозной нагрузке, когда два стимулирующих эту секрецию фактора практически разделены по времени. При естественной пероральной глюкозной нагрузке этого нет: все смешано. Однако и в данном случае удобно сохранить терминологию двух фаз, связывая с ними лишь стимулирующие их факторы.

Гипогликемическое действие инсулина, скорость инсулинзависимой утилизации глюкозы из крови,  $g'_{инс\ зав} = y'_{инс\ зав}$ , как показано в работах одного из авторов статьи [13,14], прямо пропорционально определяется интенсивностью его поступления в кровь:

$$y'_{инс\ зав} = -\gamma j_{секр}(t),$$

где  $j_{секр}(t) = \alpha f(t) + \beta Es(y(t - \tau))$ .

Известно также, что при превышении базального уровня гликемии помимо основного инсулинзависимого механизма утилизации глюкозы тканями, она частично осуществляется также инсулиннезависимым образом с интенсивностью тем большей, чем больше это превышение [16]:

$$y'_{инс\ не\ зав} = -k Es(g(t - 1) - g_b).$$

Введенное здесь и далее запаздывание на 1 мин обусловлено соответствующим временем оборота крови по кровеносной системе, ее перемешивания и установления единого значения уровня гликемии в компартменте кровеносной системы.

Действие контррегуляторных гормонов пока не так хорошо изучено, как для инсулина. Известно лишь, что, в отличие от инсулина, их дополнительная секреция однофазна и определяется степенью снижения уровня гликемии в крови относительно его базального значения. Поэтому для упрощения допустимо совместное описание их действия в эндогенном производстве глюкозы при уровне гликемии ниже базального значения:

$$y'_{\text{энд произ}} = \beta_k Es(-y(t - \tau - 1)).$$

Регуляторная роль глюкозурии для уровня гликемии обусловлена возможным превышением интенсивности фильтрации глюкозы в почках, практически пропорциональной уровню гликемии

$$u_{\text{фильтр}} \approx \rho g(t - 1),$$

над предельно возможной интенсивностью обратного процесса ее реабсорбции в кровь  $u_{\text{max реаб}}$ , которая, согласно [2], у всех пациентов практически одинакова. При этом нормированная интенсивность глюкозурии определяется выражением:

$$y'_{\text{глюк}} = -Es(\rho g(t - 1) - u_{\text{max реаб}}) = -\rho Es(g(t - 1) - g^*),$$

где  $g^* = u_{\text{max реаб}} / \rho$  – величина, называемая почечным порогом глюкозурии, в норме равна 170 мг%.

Учет всех потоков глюкозы, повышающих и понижающих уровень гликемии приводит к следующему уравнению ее баланса, которое принадлежит к классу дифференциальных уравнений 1-го порядка с запаздывающим аргументом:

$$\begin{aligned} y' = & f(t) - \gamma \alpha f(t) - \gamma \beta Es(y(t - \tau - 1)) - \\ & - \beta_k Es(-y(t - \tau_k - 1)) - k Es(g(t - 1) - g_b) - \\ & - \rho Es(g(t - 1) - g^*). \end{aligned} \quad (1)$$

Для единственности решения уравнение (1) нуждается в задании начальной функции  $\chi(t)$ , которая определяет значения искомой функции  $y(t)$  на промежутке времени длиной  $l = \max(1, \tau, \tau_k)$ , предшествующим начальному – нулевому моменту:  $y(t) = \chi(t)$ . В данном



конкретном случае, в связи с гомеостатически базальным состоянием системы регуляции углеводного обмена до момента пероральной глюкозной нагрузки, функция  $\chi(t) \equiv 0$ .

Все 10 параметров модели (1) ( $\alpha, \beta, \tau, \gamma, \beta_k, \tau_k, k, g_b, \rho, g^*$ ) имеют конкретный физиологический смысл. Параметр  $\alpha$  характеризует величину первой фазы секреции инсулина поджелудочной железой,  $\beta$  – второй ее фазы,  $\tau$  – инерционность второй фазы,  $\gamma$  – восприимчивость инсулина тканями пациента,  $\beta_k$  – совместный параметр интенсивности секреции и восприимчивости контррегуляторных гормонов,  $\tau_k$  – время запаздывания в их секреции,  $k$  – параметр интенсивности инсулиннезависимой утилизации глюкозы,  $g_b$  – базальный уровень гликемии,  $\rho$  – интенсивность глюкозурии,  $g^*$  – почечный порог глюкозурии. Их численность является избыточной, как с точки зрения традиционно используемых в эндокринологии максимум пяти-шести измерений гликемии у пациента в процессе проведения ПТТГ, так и в связи с техническими возможностями последующей параметрической идентификации.

Однако три последних параметра модели:  $g_b, \rho, g^*$  можно считать входными параметрами, определяемыми до проведения ее параметрической идентификации. Кроме того, в случае подлежащих исследованию слабых нарушений регуляции углеводного обмена при ранней диагностике сахарного диабета практически невозможно превышение уровнем гликемии почечного порога глюкозурии  $g^*$ . Поэтому допустимо пренебрежение вкладом последнего члена уравнения (1) либо объединение двух последних пороговых процессов в один в виде

$$-k Es (g(t-1) - g_{\text{пор}}).$$

В дальнейшем для упрощения пороговую величину  $g_{\text{пор}}$  допустимо отождествить с  $g_b$ . В связи с тем, что точное значение интенсивности эндогенного производства глюкозы тканями не столь важно при диагностике патологий секреции и восприимчивости инсулина, допустимо приписать ее параметрам значения, свойственные инсулину, т.е. положить, что:  $\tau_k = \tau, \beta_k = \gamma\beta$ . При этом третий и четвертый члены уравнения (1) можно будет объединить и записать в более общем виде:

$$-\gamma\beta y(t - \tau - 1).$$

Объединяя также первые два члена правой части уравнения (1), ему можно придать следующий вид:

$$y' = (1 - \gamma\alpha)f(t) - \gamma\beta y(t - \tau - 1) - kEs(y(t - 1)). \quad (2)$$

При проведении параметрической идентификации модели по клиническим данным выяснилось, что введенный в модели единый параметр восприимчивости инсулина тканями  $\gamma$  в действительности различается для первой и для второй фаз секреции инсулина. Кроме того, возрастное изменение восприимчивости инсулина существенно сказывается также на инерционности инсулинзависимой утилизации глюкозы, т.е. на параметре  $\tau$ . Поэтому уравнение (2) необходимо было модернизировать, введя три параметра восприимчивости инсулина  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  и  $\gamma_3$ :

$$y' = (1 - \gamma_1\alpha)f(t) - \gamma_2\beta y(t - \gamma_3\tau - 1) - kEs(y(t - 1)). \quad (3)$$

Особенности используемого клинического материала: данные ПТТГ, усредненные по возрастным группам здоровых пациентов (в пожилом возрасте – условно здоровых), позволяют их интерпретировать как данные, полученные на одном "среднем" здоровом пациенте в разные моменты его жизни с интервалом в 10 лет. У этого пациента отсутствуют нарушения в секреции инсулина, так как их наличие сопровождалось бы бурным развитием сахарного диабета 1-го типа с явными признаками. У него могут быть лишь типичные возрастные нарушения в восприимчивости инсулина, которые условно можно назвать "нормальными". При этом, в соответствии с общепринятыми представлениями об отсутствии возрастной инсулинорезистентности тканей у здорового пациента 21-30 лет, значения параметров чувствительности к инсулину  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  и  $\gamma_3$  для этого возрастного интервала можно принять, равными 1.

Поэтому при проведении параметрической идентификации модели (3) на клинических данных возрастной группы 21-30 лет остается лишь 4 ее параметра, подлежащие идентификации:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $k$  и  $\tau$ .

Численный анализ модели (3) проводился в соответствии с методом, предложенным ранее в работе [14]. Ее параметрическая идентификация (при минимизации значений целевой функции – суммы квадратов невязок расчетных и клинических данных) проводилась комбинацией прямых и градиентных методов с использованием пакета прикладных программ "ToolBox Optimization" в операционной среде Matlab-6.5. Представление о хорошем соответствии экспери-

ментальным данным возрастной группы 21-30 лет из табл. 1 расчетных значений выходной переменной модели, индивидуализированной по этим же данным, дает рис. 1.

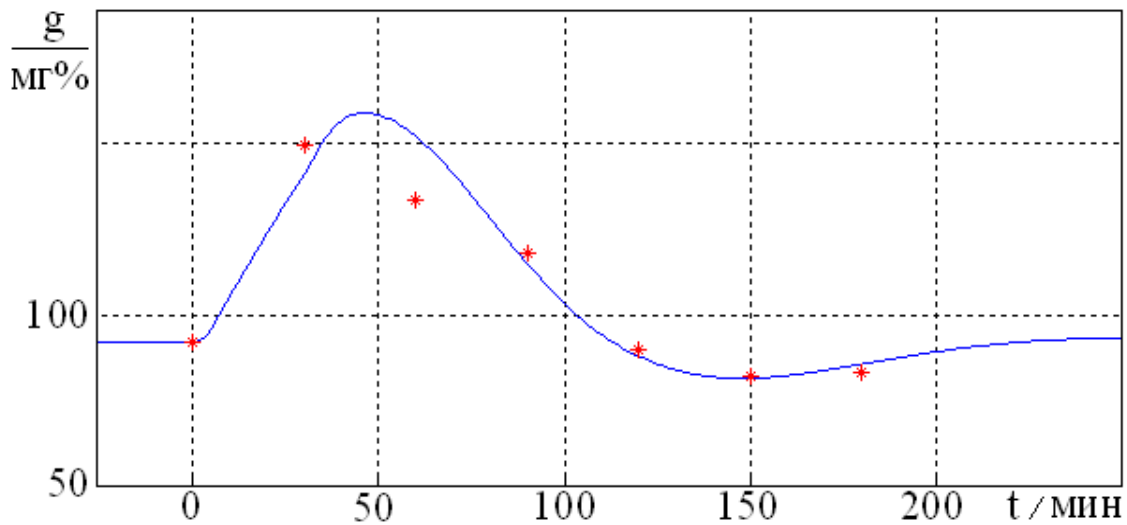


Рис. 1. – Параметрическая идентификация модели по данным ПТТГ (расчетные значения гликемии изображены сплошной кривой, измеренные клинические значения изображены символом \*). По горизонтальной оси отложены моменты времени в мин, по вертикальной – значения гликемии в мг %.

Найденные таким образом значения параметров модели  $\alpha = 0,945$ ,  $\beta = 0,018 \text{ мин}^{-1}$ ,  $k = 0,005 \text{ мин}^{-1}$  и  $\tau = 35 \text{ мин}$  были использованы затем, как известные, при идентификации значений безразмерных параметров  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  и  $\gamma_3$  по соответствующим клиническим данным на остальных возрастных интервалах, результаты которой приведены в табл. 2.

Таблица 2

Возраст	Параметры	$\gamma_1$	$\gamma_2$	$\gamma_3$
5-10 лет		1,01	1,11	1,00
11-20 лет		1,01	1,11	1,00
21-30 лет		1,00	1,00	1,00
31-40 лет		1,00	1,00	1,29
41-50 лет		0,998	0,70	1,29
51-60 лет		0,990	0,60	1,57
61-70 лет		0,986	0,55	1,71
71-80 лет		0,958	0,50	1,71

Представление о влиянии изменения каждого из параметров  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  и  $\gamma_3$  на гликемическую кривую ПТТГ дают семейства кривых, приведенных на рис. 2-4.

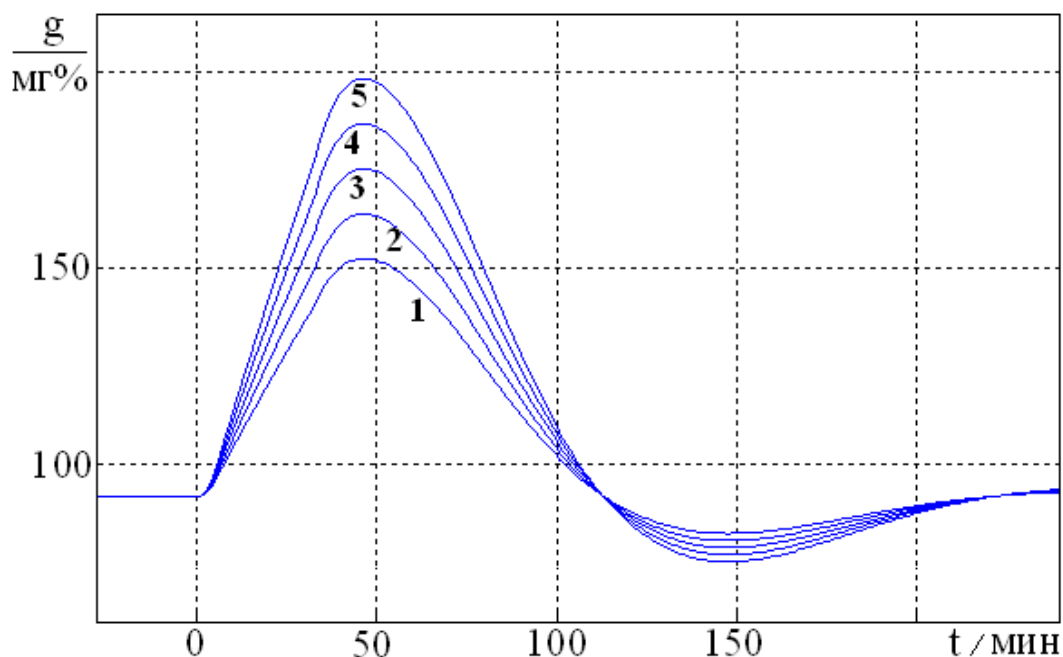


Рис. 2. – Семейство гликемических кривых ПТТГ по параметру  $\gamma_1$ . Индекс 1 соответствует  $\gamma_1=1$  (норма); 2 –  $\gamma_1=0,99$ ; 3 –  $\gamma_1=0,98$ ; 4 –  $\gamma_1=0,97$ ; 5 –  $\gamma_1=0,96$ .

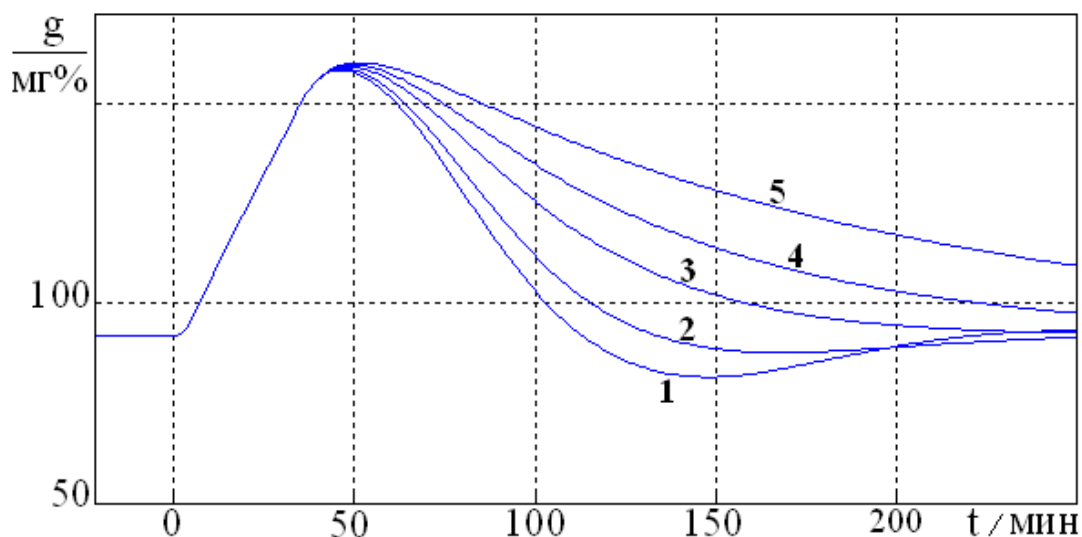


Рис. 3. – Семейство гликемических кривых ПТТГ по параметру  $\gamma_2$ . Индекс 1 соответствует  $\gamma_2=1$  (норма); 2 –  $\gamma_2=0,8$ ; 3 –  $\gamma_2=0,5$ ; 4 –  $\gamma_2=0,3$ ; 5 –  $\gamma_2=0,1$ .

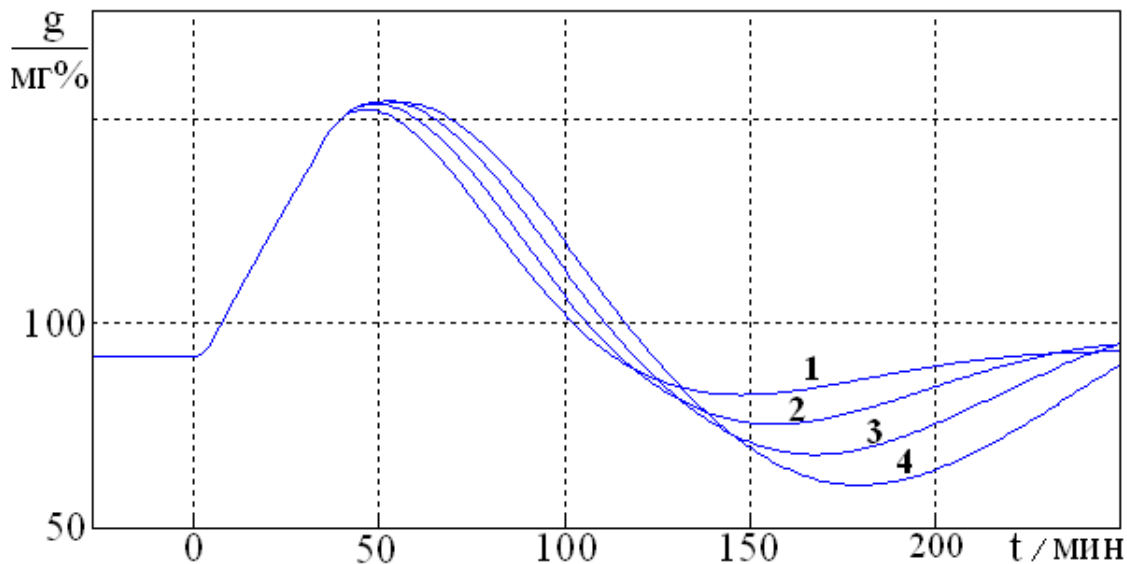


Рис. 4. Семейство гликемических кривых ПТТГ по параметру  $\gamma_3$ . Индекс 1 соответствует  $\gamma_3=1$  (норма); 2 –  $\gamma_3=1,2$ ; 3 –  $\gamma_3=1,4$ ; 4 –  $\gamma_3=1,6$ .

Таким образом, "нормальное" возрастное развитие инсулинорезистентности тканей происходит комплексно: с одновременным снижением значений параметров  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  и возрастанием параметра  $\gamma_3$ . При этом уменьшение значения параметра  $\gamma_1$  приводит к повышению максимума подъема гликемической кривой и к более выраженной ее гипогликемической фазе (снижению уровня гликемии ниже базального значения). Подобный эффект в отношении гипогликемической фазы производит и увеличение параметра  $\gamma_3$ . Уменьшение значения параметра  $\gamma_2$ , напротив, ликвидирует гипогликемическую фазу и ослабляет интенсивность снижения гликемической кривой ПТТГ.

Следует заметить, что медленное, постепенное возрастное снижение чувствительности тканей к инсулину, для которого имеются экспериментальные данные (табл. 1), для исследования которого в данной статье разработан эффективный аппарат, представляет определенный самостоятельный научный и практический интерес, несмотря на то, что смертельную опасность его поздних осложнений для пожилого пациента считают уже не актуальной. Однако важность его исследования обусловлена прежде всего тем, что его можно применить также, как удобную для исследования модель патологически ранней, ускоренной инсулинорезистентности тканей, классифицируемой как СД2, ранняя диагностика которого до сих пор является актуальной проблемой.

Очевидно, что при сочетаниях совместных изменений всех трех параметров чувствительности тканей к инсулину модели (3) можно получить любой вид гликемической кривой из тех, которые клинически встречаются при СД2. Поэтому эти параметры  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ,  $\gamma_3$ , вернее отклонения их значений от 1, могут быть использованы в качестве диагностических при раннем распознавании СД2.

**Выводы и направления дальнейших исследований.** В работе проведена декомпозиция известной математической модели регуляции углеводного обмена с детализацией в аспекте восприимчивости инсулина тканями, причем найдена возможность ее поэтапной параметрической идентификации, что обеспечило эффективность практической работы с ней. Помимо непосредственно продемонстрированного применения этой модифицированной модели для описания возрастных изменений в системе регуляции углеводного обмена, она может быть использована также и для решения проблемы ранней диагностики СД2 – дифференциальной диагностики резистентности тканей пациента к инсулину.

#### Список литературы

1. Итоги науки и техники: Математическая биология и медицина / под ред. В.И. Толокнова. – М.: ВИНТИ, 1989. – Т. 3. Биомедицинские математические модели и их идентификация. – 218 с.
2. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
3. Лапта С.И. Функционально-феноменологическая модель перорального глюкозотолерантного теста / С.И. Лапта, С.С. Лапта // Проблемы бионики. – 2000. – №52. – С. 52-57.
4. Погожев И.Б. Интенсивность взаимодействий в жидких средах организма / И.Б. Погожев. – М.: ОВМ АН СССР, 1989. – 150 с.
5. Погожев И.Б. Определение и анализ персональных параметров системы регулирования содержания сахара в крови / И.Б. Погожев, Т.Х. Агишев. – М.: ОВМ АН СССР, 1991. – 48 с.
6. Greville G.D. The intravenous glucose tolerance equation / G.D. Greville // Biochem. J. – 1947. – Vol. 47. – P. 17-23.
7. Bolie V.W. Coefficients of normal blood glucose regulation / V.W. Bolie // J. Appl. Physiol. – 1961. – Vol.16. – P. 783-788.
8. Математическая теория системы сахара крови / Ю.Г. Антомонов, С.И. Кифоренко, И.А. Микульская и др. – К.: Наукова думка, 1971. – 84 с.
9. Quantitative estimation of insulin sensitivity / R.N. Bergman, Y.Z. Ider, C.R. Bowden et all. // Am. J. Physiol. – 1979. – V. 236. – P. E667-E677.
10. Швитра Д.И. Математическое моделирование саморегуляции уровня сахара в крови / Д.И. Швитра // Математические модели в биологии и медицине. – 1985. – Вып. 1. – С. 109-129.
11. Гомеостаз организма как система управления / под ред. В.Н. Новосельцева. – М.: Ин-т пробл. управл., 1991. – 230 с.
12. De Gaetano A. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test / De Gaetano A., Arino O. // J. Math. Biol. – 2000. – Vol. 40. – P. 136-168.

13. Лапта С.И. Динамика ауторегуляции уровня гликемии: запаздывание или последствие? / С.И. Лапта // Радиоэлектроника и информатика. – 2003. – № 2. – С. 143-147.
14. Лапта С.И. Минимальная математическая модель углеводного обмена / С.И. Лапта // Прикладная радиоэлектроника. – 2005. – Т. 4. – № 2. – С. 168-174.
15. Гацко Г.Г. Эндокринная система при старении / Г.Г. Гацко. – Минск: Наука и техника, 1969. – 146 с.
16. Генес С.Г. Современные представления о механизме секреции инсулина / С.Г. Генес, М.В. Журова, В.В. Полторах // Проблемы эндокринологии. – 1980. – Т. 26. – №5. – С. 73-79.

Стаття надійшла до редколегії 03.11.2011.

Рецензент: канд. техн. наук, проф. Козиряцький Л.М.

**С.С. Лапта, Н.В. Масолова, С.М. Зінов'єв.** *Моделювання гомеостатичної системи регуляції вуглеводного обміну з урахуванням вікових змін. Побудована математична модель системи регуляції вуглеводного обміну у вигляді диференціального рівняння 1-го порядку з аргументом, що запізнюється, щодо концентрації глюкози в крові людини. Участь в динаміці її зміни всіх проміжних чинників, зокрема, сприйнятливості інсуліну тканинами, враховано побічно через значення її самої. Ця модель дозволяє провести дослідження віковою інсулінорезистентності тканин за глікемічними даними перорального тесту толерантності до глюкози.*

**Ключові слова:** гомеостатична система, вікові зміни, вуглеводний обмін, моделювання.

**S. Lapta, N. Masolova, S. Zinovyev.** *A Design of the Homeostatic System of Adjusting of Carbohydrate Exchange Taking into Account Age-Dependent Changes. The mathematical model of the carbohydrate metabolism regulation system as the first order differential equation with delay concerning glucose concentration in human blood is constructed. The participation of all intermediate factors in dynamics of its change, in particular, tissues susceptibilities to insulin, is taken into account indirectly through meanings itself. This model allows carrying out research of the age tissues resistance to insulin by the glycemic data of the oral glucose tolerance test.*

**Keywords:** homeostatic system, age-dependent changes, carbohydrate exchange, design.

© Лапта С.С., Масолова Н.В., Зінов'єв С.Н., 2012