ПРОБЛЕМЫ БИОМЕДИНЖЕНЕРИИ. НАУКА И ТЕХНОЛОГИИ

ОБОБЩЕНИЕ ТРАДИЦИОННОГО УРАВНЕНИЯ КОЛЕБАНИЙ ДЛЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ САМОРЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ

Чмыхова О.В., Лапта С.С., Сокол Е.И.
Национальный технический университет "Харьковский политехнический институт"
61002, вул. Кирпичова, 2, тел. (057) 707 6600,
E-mail: stas69@ukr.net

A generalized equation of oscillations is proposed in the language of the rate of of the oscillation system return to the equilibrium state, in which not only the inverse negative relationship of the integral character, that leads to harmonic oscillations, is taken into account, but also the inverse negative relationship of the local form with the delay. This equation is applied in the construction of the functional model of the system of self-regulation of the glycemia level, for which a parametric identification based on the reference glycemic data of glucose-tolerance tests was carried out.

Введение. Известно, что обладающий длительным латентным периодом сахарный диабет 2-го типа (СД2) нуждается в ранней диагностике, которая до последнего времени наиболее точно и достоверно проводится экспертным методом с привлечением гликемических данных традиционного перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ). При этом они сами по себе, как общепризнанно медиками, непригодны для его выявления [1].

Успешность такой экспертной диагностики СД2 свидетельствует о том, что, в принципе, очевидно, возможно и техническое извлечение скрытой диагностической информации из данных ПТТГ. По-видимому, это можно осуществить путем их компьютерно-модельного пересчета в параметры математической модели системы регуляции углеводного обмена. Полученная модель, индивидуализированная для пациента по его клиническим данным, может быть использована также для имитации на ней режимов терапии СД2 у него и для управления работой специального автоматического устройства замещающей инсулинотерапии.

Вопросу построения математической модели системы регуляции углеводного обмена посвящена обширная литература. Однако реальные практические результаты в этом направлении были получены лишь недавно однокомпартментным структурнофункциональным методом в работах, отраженных в монографии [2]. При этом, поскольку в отечественных клинических лабораториях главный регуляторный фактор углеводного обмена – инсулин не измеряется, а его секреция и его гипогликемическое действие выражаются через уровень гликемии, возможно и целесообразно сведение модели регуляции углеводного обмена к упрощенной модели саморегуляции уровня гликемии.

Оказывается эту модель можно получить и простым функциональным методом ”черного ящика” Н. Винера, одновременно обобщив традиционное уравнение гармонических колебаний. При построении модели физиологической системы саморегуляции уровня гликемии следует учитывать не только пероральное, но также и возможное внутривенное ее выведение из состояния равновесия, которое происходит при проведении внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ) [1]. В обоих случаях гликемические кривые ПТТГ и ВТТГ состоят из прандиального или постнагрузочного подъема, переходящего в слабо осцилляционные релаксации к базальному уровню. Последний случай с практически мгновенным выведением системы саморегуляции уровня гликемии g из равновесного состояния g_b с дальнейшим свободным переходным процессом, имеющим сначала экспоненциально убывающий, а затем осцилляционно убывающий характер, представляет особый интерес для моделирования.

Сущность. Традиционно смысл осцилляционной саморегуляции некоторой переменной $x(t)$ формулируют на основе анализа простых колебательных механических систем на языке ускорения $x''(t)$ возвращения системы к состоянию равновесия. Оно линейно определяется внешним воздействием $f(t)$, текущим состоянием системы, точнее, его отклонением от ее равновесного состояния, и возможным трением, пропорциональным скорости $x'(t)$. При этом получают обыкновенное дифференциальное уравнение порядка не ниже, чем второго (для конкретности – второго):

$$x''(t) = f(t) - k_1 x(t) - 2\beta x'(t), \tag{1}$$

и его гармонические решения.

Это описание колебаний обычно формально распространяют и на все сложные системы с осцилляционным переходным процессом к равновесному состоянию.Однако такое описание сложной колебательной системы, как правило, оказывается неудовлетворительной узко специфической аппроксимацией. Поэтому возникает вопрос об его обосновании и возможности существования иных описаний колебаний системы, присущих ей и отличных от традиционных гармонических колебаний или их суперпозиции.

Представляет интерес переформулировать смысл саморегуляции традиционной колебательной системы (1) на языке скорости ее возвращения к состоянию равновесия и при этом обобщить традиционное уравнение колебаний. При однократном интегрировании обыкновенного дифференциального уравнения гармонических колебаний 2-го порядка (1) получим интегро-дифференциальное уравнение для скорости изменения значения переменной $x(t)$, описывающей колебательный процесс:

$$x'(t) = x'(t_0) - 2\beta\left(x(t) - x(t_0)\right) - k_1 \int_{t_0}^{t} x(s)\,ds + \int_{t_0}^{t} f(s)ds\,, \tag{2}$$

где t – время, t_0 – его начальный момент, параметр β характеризует возможное затухание колебаний, физический смысл параметра k_1– квадрат циклической частоты свободных гармонических колебаний системы при $\beta = 0$.

На языке теории автоматического регулирования [3] смысл уравнения (2) состоит в том, что в описываемой им системе существует обратная отрицательная связь по переменной $x(t)$, которая саморегулируется.При этом данная обратная связь регуляции представлена в двух видах. В первом из них, который обусловливает экспоненциально убывающий характер переходного процесса, управляющим сигналом регулируемой переменной является ее же текущее значение. Второй вид обратной отрицательной связи, который осуществляется по всем значениям переменной $x(t)$ во все предыдущие моменты времени на промежутке $[t_0, t]$(интегральное последействие), приводит к гармоническим колебаниям.

Известно, что гармонические решения могут иметь и обыкновенные линейные дифференциальные уравнения порядка выше второго, например третьего порядка.Двойное интегрирование такого уравнения приводит к уравнению, подобному уравнению (2), но уже с дополнительным двойным интегральным последействием.

Линейному дифференциальному уравнению четвертого порядка будет соответствовать интегро-дифференциальное уравнение вида (2)с двумя дополнительными слагаемыми двойного и тройного интегрального последействия в его правой частии т.д. Обобщая интегро-дифференциальное уравнение(2)на произвольный порядок соответствующего линейного дифференциального уравнения в правой его части получим целый ряд членовинтегрального последействия высшего порядка:

$$x'(t) = f(t) + x'(t_0) - 2\beta\left(x(t) - x(t_0)\right) - k_1 \int_{t_0}^{t} x(s)\,ds - k_2 \int_{t_0}^{t} ds \int_{s_0}^{s} x(u)du - k_3 \int_{t_0}^{t} ds \int_{s_0}^{s} du \int_{u_0}^{u} x(v)dv - \dots . \tag{3}$$

Следовательно, наличие возможных гармонических колебаний в системе, обладающей состоянием устойчивого равновесия, обеспечивается в ней саморегуляцией в виде обратной отрицательной связи по регулируемой переменной. Эта саморегуляция имеет интегральный характер – интегральное последействие, которое может быть как простым, так и высшего порядка.

Представляет интерес выяснить, является ли наличие интегрального последействия в системе не только достаточным, но и необходимым условием существования в ней колебательных процессов? Или иначе, может ли саморегуляция в системе в виде обратной отрицательной связи по регулируемой переменной неинтегрального, а иного, например, локального характера также обеспечить колебательный процесс?

Для выяснения возможности таких колебаний в системе удалим в уравнениях (2), (3) интегральные слагаемые. В полученном уравнении для упрощения положим равными нулю несущественные постоянные $x(t_0)$, $x'(t_0)$ и введем в аргумент функции $x(t)$ запаздывание: момент времени $t-\tau$, который предшествует текущему моменту на некоторый промежуток τ:

$$x'(t) = f(t) - 2\beta\, x(t-\tau)\,. \tag{4}$$

Полученное дифференциальное уравнение 1-го порядка, записанное для всех моментов времени $t \ge t_0$, относится к классу дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом [4].Для обеспечения единственности решения оно требует, кроме обычного начального условия $x(t_0) = C$, еще также задания, так называемой, начальной функции $\phi(t)$ на промежутке времени $t_0 - \tau \le t < t_0$.

В возможности осцилляционного характера решения этого уравнения в отсутствии внешнего воздействия ($f(t) = 0$) легко убедиться. Действительно, благодаря запаздыванию в обратной отрицательной связи скорость приближения системы к равновесному состоянию определяется ее отклонением от него, но не в текущий момент времени, а несколько ранее.Поэтому система достигнет равновесного состояния в определенный момент времени t_1 с ненулевой скоростью, проскочит его, и далее при продолжении своего движения с уменьшающейся скоростью будет удаляться от него(рис. 1).Скорость движения станет равной нулю согласно уравнению (4) в момент времени $t_2 = t_1 + \tau$.Затем скорость движения системы изменит знак, и система снова будет с осцилляциями приближаться к равновесному состоянию.

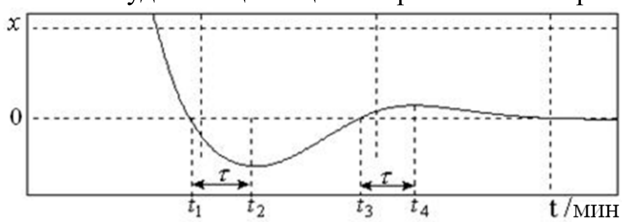


Рис.1. Качественное объяснение возможности осцилляционного решения у дифференциального уравнения (4).

Таким образом, установлено, что осцилляционный переходный процесс в системе при наличии у нее состояния устойчивого равновесия и обратной отрицательной связи по регулируемой переменной может быть обусловлен последействием как интегрального, так и локального характера. В первом случае наблюдаются традиционные гармонические колебания, во втором – колебания, вообще говоря, имеют негармонический характер.

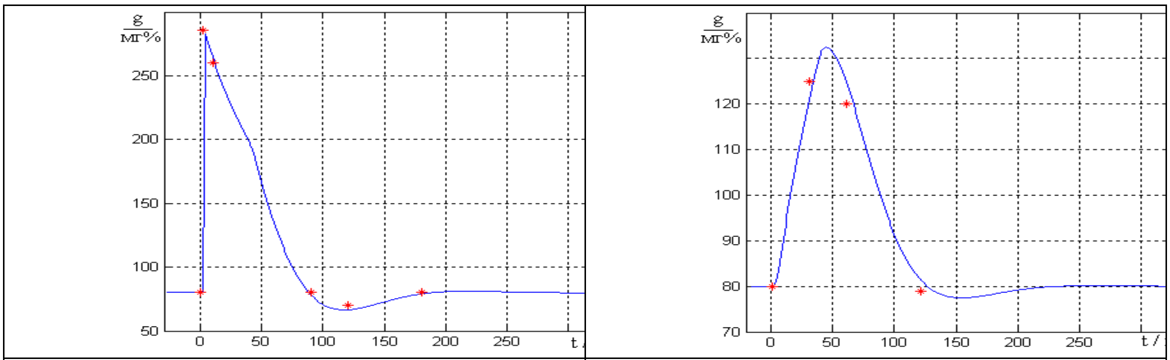
Самое общее уравнение осцилляционной саморегуляции гомеостатической переменной $x(t)$ на языке скорости $x'(t)$ ее возвращения к равновесному состоянию после прекращения действия возмущения получим, введя в правую часть уравнения (3) еще один механизм локальной саморегуляции этой переменной с запаздыванием, как в уравнении (4).

$$\begin{aligned} x'(t) = {} & f(t) + x'(t_0) - 2\beta\big(x(t) - x(t_0)\big) - 2\beta_1 x(t-\tau) - k_1 \int_{t_0}^{t} x(s)\,ds - k_2 \int_{t_0}^{t} ds \int_{s_0}^{s} x(u)\,du - \\ & - k_3 \int_{t_0}^{t} ds \int_{s_0}^{s} du \int_{u_0}^{u} x(v)\,dv - \ldots \qquad t \ge t_0, \\ x(t) = {} & \phi(t), \qquad t_0 - \tau \le t < t_0. \end{aligned} \tag{5}$$

Очевидно, что обеспечить описанный комбинированный характер переходного процесса в системе саморегуляции уровня гликемии при выведении ее из равновесного состояния внутривенной инъекцией может лишь суперпозиция локальных обратных связей с запаздываниями. Из качественного критерия адекватености модели объекту – минимальной математической сложности – следует, что достаточно лишь двух таких локальных обратных связей: одной мгновенной и второй с запаздыванием. При этом из клинических данных ВТТГ следует, что в системесаморегуляции уровня гликемии необходимо учесть также еще один канал обратной отрицательной связи. Управляющим сигналом в нем является скорость поступления в кровь экзогенной глюкозы $f(t)$, вид которой при ВТТГ приведен в работе [2]. С учетом этой дополнительной саморегуляции модель системы саморегуляции уровня гликемии при ВТТГ принимает окончательный вид:

$$y = g - g_b, \quad \begin{array}{l} y' = -k_1 y(t) - k_2\, y(t-\tau) + (1-k_3) f(t), \qquad t \ge 0, \\ y(t) = \phi(t), \quad -\tau \le t < 0, \;\; y(0) = 0, \end{array} \tag{6}$$

На рис. 2.а) наглядно показана адекватность и эффективность проведенной параметрической идентификации модели саморегуляции уровня гликемии при ВТТГ по справочным данным здорового пациента, изображенных звездочками. Результаты аналогичной процедуры в случае ПТТГ с функцией поступления экзогенной глюкозы $f(t)$, описанной в работе [2], представлены на рис. 2.б).



а) б)

Рис. 2. Индивидуализация модели системы саморегуляции уровня гликемии по клиническим справочным данным здорового пациента при проведении у него: а) ВТТГ, б) ПТТГ.

Выводы: Предложено по новому переформулировать смысл саморегуляции традиционной колебательной системы на языке скорости ее возвращения к состоянию равновесия. Это позволило обобщить традиционное уравнение гармонических колебаний, которые обеспечивались в осцилляционной системе обратной отрицательной связью интегрального вида. Обобщенное уравнение колебаний помимо этих гармонических колебаний описывает также колебания, обусловленные наличием в системе обратной отрицательной связи локального вида с запаздыванием. Колебания последнего вида оказались естественными для описания переходных процессов в системе саморегуляции уровня гликемии, на основе которых возможно построение ранней диагностики СД2.

Литература:

1. Endocrinology and metabolism / Editors: P. Felig, J.D. Baxter, L.A. Frohman. - 3d ed. – McGraw-Hill, INC., 1995. – 1940 p.

2. Лапта С. И. Функционально-структурное математическое моделирование сложных гомеостатических систем: монография / С. И. Лапта, С. С. Лапта, О. И. Соловьева. – Харьков : Изд. ХНЭУ, 2009. – 332 с.

3. Воронов А.А. Введение в динамику сложных управляемых систем. – М.: Наука, 1985. – 352 с.

4. Мышкис А.Д. Линейные дифференциальные уравнения с запаздывающим аргументом. – М.: Наука, 1972. – 352 с.