

УДК 57.007/.001.57

Т. В. ЖЕМЧУЖКИНА

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ МЕХАНИЗМА СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ**

Проблема опасных для жизни человека патологий углеводного обмена, в особенности гипергликемических его нарушений, называемых сахарным диабетом, уже давно привлекает внимание медиков и физиологов, а в последнее время также инженеров и математиков. Хотя инсулинотерапия сняла неотвратимость скорой летальности тяжелых форм сахарного диабета, но осталась проблема поздних его осложнений, которые сами по себе уже могут привести к летальному исходу. Установлено, что такие осложнения обусловлены недостаточно скомпенсированной хронической гипергликемией [1]. Для уменьшения опасности возникновения внезапной гипогликемии в результате передозировки инсулина необходимо дать обоснованные рекомендации по режиму инъекций каждому конкретному пациенту. Поскольку коррекция патологий методом проб и ошибок угрожает не только здоровью, но и жизни больного, оптимальный режим инъекций желателно подбирать на основе математической модели.

Биохимические и физиологические вопросы секреции инсулина поджелудочной железой изучены уже, в общем, достаточно хорошо [2-5]. Однако некоторые особенности этого процесса еще не получили физиологически адекватного объяснения. В частности, непонятен механизм двухфазной секреции инсулина при внутривенном введении глюкозы и неясно, почему первая – острая – фаза секреции не проявляется при пероральном введении глюкозы. Пытаясь объяснить эти явления, физиологи вынуждены были выдвигать различные искусственные, не подтверждаемые клинически, гипотезы. Наиболее признанная из них предполагает наличие запасов инсулина в поджелудочной железе в виде двух отдельных пулов, обеспечивающих каждую фазу соответственно.

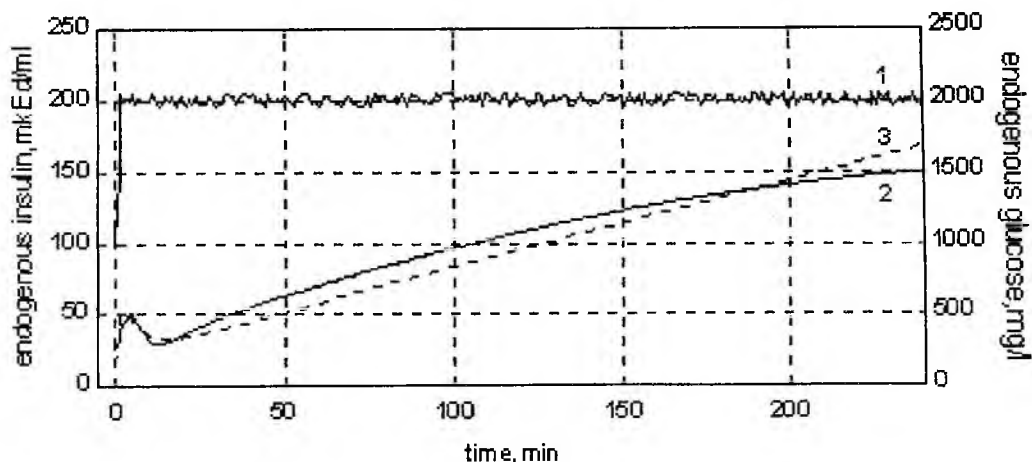
В процессе поддержания концентрации глюкозы в крови на определенном уровне задействованы печень, внепеченочные ткани и некоторые гормоны, из которых центральную роль в регуляции глюкозы играет гормон инсулин. Он синтезируется в поджелудочной железе β -клетками островков Лангерганса.

Поджелудочная железа человека в норме секретирует до 40-50 Ед инсулина в сутки, что соответствует 15-20 % общего количества гормона в железе [2]. Скорость секреции инсулина, необходимая для поддержания нормальной базальной концентрации гормона, колеблется от 0,25 до 1,5 Ед/ч. Результаты клинических исследований показали, что применение носимых либо имплантируемых дозаторов инсулина, обеспечивающих его инфузию в кровь не только перед едой, но и в базальном режиме, гораздо более эффективны в отношении нормализации гликемии, чем 2-3 инъекции перед употреблением пищи при классической инсулинотерапии [3].

Характерной особенностью секреции инсулина, вызванной глюкозной нагрузкой, является ее двухфазность. Немедленный ответ (или первая фаза секреции) начинается в пределах одной минуты после повышения концентрации глюкозы и продолжается в течение 5-10 мин. Затем наступает более медленная, продолжительная и мощная вторая фаза, обрывающаяся сразу после удаления глюкозного стимула.

Реакция инсулина плазмы крови на гипергликемию, вызванную внутривенным введением глюкозы и поддерживаемую затем длительное время на уровне 2000 мг/л (кривая 1) при постоянной скорости введения через капельницу, приведена на рисунке (кривая 2) [3].

Попытки моделирования механизма секреции инсулина поджелудочной железой пред-



принимались неоднократно. Р. Бергман и Р. Бьюколоу предложили модель поджелудочной железы, которая представляет собой систему девяти дифференциальных уравнений [6]. Исследователи моделировали биохимические реакции, проходящие в поджелудочной железе. При таком подходе необходимо учитывать большое количество факторов, влияющих на гормональную секрецию поджелудочной железы, однако все их учесть достаточно сложно. Аналогичный подход применили авторы модели функционирования системы α -, β -, δ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [7]. Эта модель представляет собой систему шести дифференциальных уравнений, из которых первые три описывают изменения количества гормонов, секретиромых клетками, а три последующие – изменение концентрации гормонов в межклеточном пространстве. Обе модели громоздки и вследствие этого малоэффективны в качестве основы программы автоматизированного дозатора. Вторая, к тому же, дает физиологически неадекватные результаты.

В данной работе предлагается математическая модель секреции инсулина поджелудочной железой, при построении которой не преследовалась цель исчерпывающе описать биохимию поджелудочной железы. Она является феноменологической и при этом адекватной физиологическим данным. В основу математической модели положены следующие экспериментальные и клинические данные:

Поджелудочная железа в норме содержит запасы инсулина около 25 мг (625 Ед), что составляет 5-10-кратную суточную норму.

Управляющими сигналами в механизме регуляции секреции инсулина поджелудочной железой являются: уровень глюкозы в крови, интенсивность поступления экзогенной глюкозы в кровь и скорость ее нарастания.

Стимуляция секреции инсулина уровнем глюкозы в крови осуществляется непрерывно, но со значительным запаздыванием (порядка одного часа). Она относительно слабая и является главной в поздней фазе переходного процесса установления базальных значений уровней глюкозы и инсулина в крови.

В начальной и средней фазах переходного процесса изменения уровней глюкозы и инсулина в крови после еды главным управляющим сигналом в механизме секреции инсулина является интенсивность поступления экзогенной глюкозы. Этот сигнал остается главным также в случае внутривенного введения глюкозы и обеспечивает самую обильную, так называемую вторую фазу, секреции инсулина поджелудочной железой.

Влияние скорости нарастания интенсивности поступления экзогенной глюкозы проявляется лишь в первые минуты внутривенного введения глюкозы в виде первой кратковременной фазы секреции инсулина поджелудочной железой.

На основе экспериментальных и клинических данных получена математическая модель секреции инсулина поджелудочной железой:

$$\frac{di_s}{dt} = k_1 f'(t) e(f'(t)) + k_2 t f(t) + k_3 g(t - \tau) + i_{s_0}, \quad (1)$$

где $f(t)$ – скорость введения экзогенной глюкозы; $g(t)$ – уровень глюкозы в крови; k_1, k_2, k_3 – коэффициенты пропорциональности и размерности; $e(z) = \begin{cases} 1, z \geq 0, \\ 0, z < 0 \end{cases}$ – единичная функция

Хевисайда; τ – время запаздывания; i_{s_0} – базальная скорость секреции инсулина.

Для расчета изменения концентрации глюкозы в крови необходимо учесть скорость распада инсулина. В этом случае уравнение скорости изменения уровня инсулина в крови будет иметь следующий вид

$$\frac{di}{dt} = k_1 f'(t) e(f'(t)) + k_2 t f(t) + k_3 g(t - \tau) + i_{s_0} - \zeta i, \quad (2)$$

где ζ – удельная скорость инактивации инсулина.

Для настройки полученной модели были проведены численные эксперименты, результаты которых сравнивались с данными клинических исследований. Так, поддерживая концентрацию глюкозы на уровне 200 мг% в течение четырех часов, получили изменение уровня инсулина (кривая 3), соответствующее полученному в клинике (кривая 2) с относительной погрешностью 8 %. Первый "всплеск" концентрации инсулина соответствует первой острой фазе его секреции в ответ на резкое увеличение скорости изменения уровня глюкозы в крови, а последующий медленный подъем – второй фазе.

Хорошее согласование расчетных модельных кривых с клиническими позволяет считать предлагаемую математическую модель секреции инсулина поджелудочной железой физиологически адекватной. Эта модель дает возможность просто и естественно объяснить двухфазный характер секреции инсулина при внутривенном введении глюкозы, не прибегая к искусственным дополнительным предположениям о механизме секреции. Модель объясняет также известное в клинических и физиологических данных отсутствие первой фазы секреции инсулина при медленном повышении уровня глюкозы в крови при пероральном ее введении.

Предлагаемая математическая модель секреции инсулина поджелудочной железой достаточно хорошо воспроизводит экспериментальные кривые и является физиологически обоснованной. Включив эту модель в общую модель системы ауторегуляции уровня глюкозы в крови [8], можно моделировать различные глюкозотолерантные тесты, подбирать оптимальные режимы инъекций инсулина для больных сахарным диабетом, что дает возможность корректировать патологию каждого конкретного больного с наименьшей вероятностью последующих осложнений в результате ошибок коррекции. Использование этой модели в качестве основы при построении программы работы автоматизированного носимого либо имплантируемого дозатора инсулина позволит превратить этот дозатор в электронное устройство, которое можно было бы назвать искусственной поджелудочной железой.

Список литературы: 1. David M. Nathan. Long-term complications of diabetes mellitus // The New England Journal of Medicine. 1993. Vol. 328, No. 23. P. 1676-1683. 2. *Биохимия человека: В 2 т.* Под ред. Р. Марри. М.: Мир. 1993. Т. 2. 414 с. 3. *Эндокринология и метаболизм.* Под ред. Ф. Фелига. М.: Медицина. 1985. Т. 2. 416 с. 4. *Кендыш И. Н.* Регуляция углеводного обмена. М.: Медицина. 1985. 272 с. 5. *Теппермен Дж.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир. 1989. 653 с. 6. *Бергман Р., Бьюколоу Р.* Нелинейная динамика метаболизма поджелудочной железы и печени. // *Динамические системы и управление.* М. 1973. Т. 95. № 3. С. 60-65. 7. *Атакишиев М. К., Мамедов А. А.* Математическая модель функционирования системы α -, β -, δ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы // *Изв. АН АзССР: Сер. биол. наук.* 1984. № 3. С. 100-106. 8. *Ланга С. И., Ланга Г. Е.* Математическая модель ауторегуляции уровня глюкозы в крови человека // *Проблемы бионики.* 1999. Вып. 51. С. 49-55.

Поступила в редколлегию 28.12.1999