



УДК 57.007/.001.57

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА ОСТРОВКАМИ ЛАНГЕРГАНСА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ IN VITRO

ЛАПТА С.И., ЖЕМЧУЖКИНА Т.В.

Описывается построение эвристической математической модели секреции инсулина изолированной тканью поджелудочной железы. Результаты проведенных модельных численных экспериментов хорошо согласуются с соответствующими известными физиологическими данными. Анализ результатов экспериментов позволил лучше понять особенности секреции инсулина поджелудочной железой.

Определяющая роль поджелудочной железы, секретирующей инсулин, в регуляции углеводного обмена известна давно. Имеются многочисленные клинические и физиологические данные о базальном значении уровня глюкозы в крови, уровне инсулина в воротной вене печени и на периферии, о базальной интенсивности его секреции и интенсивности его инактивации. Выяснен характер физиологической секреции инсулина в ответ на пероральную глюкозную нагрузку и суточные инсулин-глюкозные профили. Обнаружен двухфазный характер секреции инсулина при длительной внутривенной глюкозной инфузии. Исследованы возрастные изменения инсулин-глюкозных показателей в норме и различные патологии, обусловленные инсулинонедостаточностью либо инсулинорезистентностью тканей, либо гиперинсулинемией [1].

Обилие накопленного фактического материала потребовало для его глубокого осмысления и классификации привлечения точных математических методов анализа. Предлагавшиеся ранее для этой цели математические модели процесса секреции инсулина нельзя признать удовлетворительными. Большинство из них неэффективны из-за громоздкости вследствие излишней детализации. Кроме того, все они недостаточно адекватны физиологическим и клиническим данным [2-6].

Мы не продолжаем совершенствование моделей предшественников, а ограничимся функционально-феноменологическим подходом к проблеме, т.е. будем рассматривать процесс секреции инсулина в целом без детализации. В качестве первого шага построим математическую модель секреции инсулина в физиологических экспериментах in vitro, описанных в работе [7]. В этих экспериментах возможна лишь местная ауторегуляция секретиру-

емого инсулина и полностью исключается его обратное воздействие на уровень глюкозы, стимулирующей эту секрецию.

В этом физиологическом исследовании [7] островки Лангерганса ткани поджелудочной железы с β -клетками, секретирующими инсулин, помещали в ванночку с 50 мг% раствором глюкозы (50 мг глюкозы на 100 мл раствора), имитируя базальное состояние инсулин-глюкозной системы. Затем, вытесняя из ванночки старый раствор, в нее закачивали новый раствор с уровнем глюкозы в нем 300 мг%. По прошествии 60 минут повышенной глюкозной концентрации в ванночку с островками Лангерганса вновь закачивали раствор глюкозы с концентрацией 50 мг%. Регулярно, начиная с момента времени за 20 минут до повышения уровня глюкозы в ванночке и заканчивая шестидесятой минутой после его нормализации, проводили измерения интенсивности секреции инсулина образцами ткани с десятиминутным временным интервалом, нормируя результаты на один островок. Известные клинические данные секреции инсулина в живом организме человека при сопоставлении с этими экспериментальными результатами также следует нормировать на один островок Лангерганса, т.е. делить их на число островков в поджелудочной железе человека, составляющее 1-2 миллиона. В первые 10 минут повышенного глюкозного уровня, когда кривая интенсивности секреции инсулина имеет нерегулярный характер, измерения проводились чаще — с двухминутным временным интервалом (рис. 1).

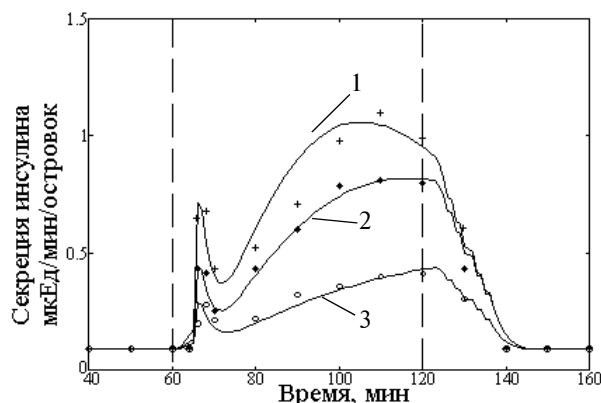


Рис. 1. Интенсивность секреции инсулина, нормированная на один островок Лангерганса, в экспериментах in vitro: +, *, o — эмпирические данные из работы [7]; 1, 2, 3 — кривые, полученные при численном моделировании в данной работе

Определенная некорректность этих интересных физиологических данных состоит в отсутствии соответствующего гликемического профиля в ванночке с образцом ткани. Авторы работы [7], по-видимому, считали это излишним, зная концентрацию глюкозы во вспомогательных емкостях, откуда производилась закачка раствора в ванночку. Они пренебрегали очевидными переходными процессами установления концентрации глюкозы в ванночке и полагали, что ее уровень изменяется скачком с 50 до 300 мг% и затем обратно. Ввиду отсутствия недостающих для нас гликемических данных мы

нашли возможным реконструировать их из общих соображений (рис.2).

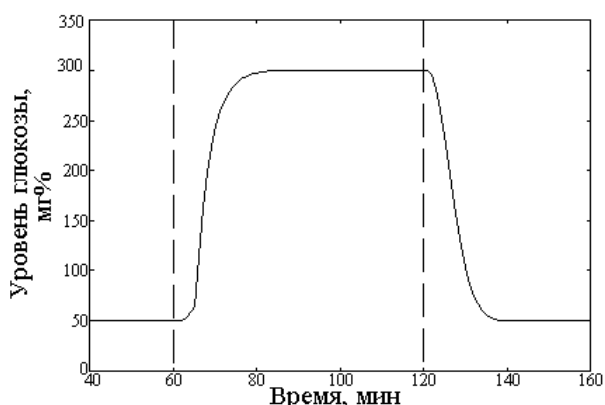


Рис.2. Уровень глюкозы в растворе в ванночке с β -клетками

Известно, что время, необходимое для синтеза в β -клетках нового инсулина, составляет 2-3 часа [1]. Поэтому продемонстрированная в работе [7] стимуляция секреции инсулина глюкозой обеспечивается лишь внутриклеточным его запасом, который, согласно физиологическим данным [1], составляет 200-250 Ед для всей поджелудочной железы или от 100 до 250 мкЕд на один островок.

Данные работы [7] для трех разных характерных образцов ткани поджелудочной железы, нормированные на один островок, свидетельствуют о большом различии усредненных характеристик островков Лангерганса в этих образцах. Общим для всех трех кривых интенсивности секреции инсулина, нормированной на островок, является один и тот же базальный уровень 0,09 мкЕд/мин и плавное возвращение к нему после снятия избыточной глюкозной нагрузки. Общим является также двухфазный характер этих кривых с острой первой фазой в течение первых десяти минут повышенной глюкозной нагрузки и медленно нарастающей (поначалу линейно), более мощной, второй фазой. Кривые отличаются друг от друга как в количественном отношении (до двух с половиной раз по величине), так и в качественном. В первом варианте при самом низком уровне секреции инсулина в течение всего эксперимента кривая линейно возрастает до момента снятия повышенной глюкозной нагрузки. Во втором варианте при среднем уровне секреции инсулина линейный характер возрастания кривой прекращается, и за 20 минут нормализуется глюкозный уровень. В третьем варианте при наибольшей интенсивности секреции инсулина кривая имеет максимум и начинает снижаться еще за 10 минут до прекращения глюкозной нагрузки.

Такое необычное поведение временных кривых интенсивности секреции инсулина, особенно третьей, требует специального количественного анализа внутриклеточных запасов инсулина в поджелудочной железе и величины интенсивности его секреции. Известно, что запасы инсулина в поджелудочной железе в норме достаточны для удовлетво-

рения потребностей организма человека в течение пяти суток. При этом средняя и максимально возможная интенсивность секреции инсулина превосходят ее базальное значение, равное 0,012 Ед/мин, в два-три раза и в десять раз, соответственно [1]. Эта максимальная интенсивность секреции инсулина достигается при уровне глюкозы 300-500 мг% и затем уже не повышается, т.е. она является предельной в организме. Легко оценить, что при стимуляции предельной интенсивности секреции инсулина, даже без учета поступления вновь синтезируемого инсулина, его запасов в поджелудочной железе должно хватить более чем на сутки. Поэтому в экспериментах *in vivo* лишь после более чем суточной предельной секреции инсулина его запасы в поджелудочной железе могут истощиться настолько, что станет невозможно поддерживать такой высокий уровень секреции.

Совсем иначе обстоит дело в экспериментах *in vitro*, где, по-видимому, ликвидируются естественные ограничения на величину секреции инсулина как предельного, так и адаптивного характера, существующие в живом организме. При этом базальная интенсивность секреции инсулина в экспериментах *in vitro* в 7,5-15 раз превосходит соответствующее значение ее в экспериментах *in vivo*, повышаясь при глюкозном стимуле еще до 10 раз. При таких условиях длительность эксперимента в один час уже приближается к величине времени полного истощения внутриклеточных запасов инсулина. Поэтому на временных кривых интенсивности секреции инсулина в экспериментах *in vitro* может наблюдаться их снижение еще до снятия повышенной глюкозной нагрузки в связи с чрезмерным истощением внутриклеточных запасов инсулина.

При построении минимальной математической модели секреции инсулина островком Лангерганса ограничимся констатацией существования режима его базальной секреции при базальном уровне глюкозы в крови $G(t) = G_B$, не выясняя, как он устанавливается. При этом полный внутриклеточный запас готового инсулина в островке $I_{BH} = I_{BH}(t)$ удобно представить в виде суммы двух отдельных составляющих $I_{BH} = I_B(t) + i(t)$. Первая из них $I_B(t)$ предназначена для стационарной секреции инсулина из островка наружу с базальной интенсивностью $\left(\frac{di}{dt}\right)_B = v_0 = \text{const}$. Она непрерывно восполняется за счет поступления вновь синтезируемого инсулина по мере его базального секретирования, так что $\frac{dI_B}{dt} = 0$ и $I_B(t) = \text{const}$. Вторая составляющая $i = i(t)$ обеспечивает избыточную секрецию инсулина, интенсивность которой зависит как от самой величины $i(t)$, так и от концентрации уже секретированного инсулина в растворе глюкозы в ванночке. Интенсивность секреции инсулина управляется также гипергликемическим сигналом $Q = Q(g) = Q(g(t))$, где через $g(t)$ обозначена избыточная глюкоза

$g(t) = G(t) - G_B$. Величина второй составляющей запаса внутриклеточного инсулина в норме, вообще говоря, также восполняется, но со значительным запаздыванием (2-3 часа), необходимым для синтеза индуцируемого инсулина. Поэтому в экспериментах, длящихся не более двух часов, можно считать, что величина $i=i(t)$ не восполняется. При этом интенсивность избыточной секреции инсулина из островка наружу равна:

$$\left(\frac{di}{dt}\right)_{\text{изб.сек.}} = -\frac{dI_{\text{вн}}}{dt} = -\frac{di}{dt}. \quad (1)$$

Следует отметить, что дифференцировка полного внутриклеточного запаса инсулина в островке Лангерганса на две отдельные составляющие введена чисто формально для удобства описания. Этот прием выделения базальной составляющей секреции никак не связан с выдвигавшейся ранее гипотезой, не нашедшей физиологического подтверждения, о двух, якобы действительно существующих отдельно и имеющих разные свойства, путях внутриклеточного инсулина.

Интенсивность избыточной секреции инсулина из островка Лангерганса в экспериментах *in vitro*, как следует из общих физиологических соображений, ничем не ограничивается, кроме как величиной соответствующей составляющей внутриклеточного запаса инсулина в островке $i=i(t)$, концентрацией инсулина в растворе $I=I(t)$ и величиной гликемического управляющего сигнала Q . В линейном приближении с учетом (1) получаем:

$$\frac{di}{dt} = -kQ(i - \mu I), \quad (2)$$

где $k>0$ — числовой коэффициент, знак минус перед которым соответствует процессу секреции инсулина из островка наружу.

Как следует из физиологических данных [8], управляющий гликемический сигнал $Q=Q(g)$ является линейной суперпозицией двух взаимосвязанных факторов: темпа возрастания концентрации глюкозы в крови и общего количества избыточной глюкозы. Первый из них $\frac{dg}{dt}$ сказывается лишь при резком возрастании уровня глюкозы в крови. Он определяет первую — острую — фазу секреции инсулина и имеет локальный характер. Второй фактор управляющего воздействия общего количества избыточной глюкозы в крови на избыточную секрецию инсулина физиологически адекватно удаётся описать лишь следующей мультипликативно-интегральной функцией глюкозы с экспоненциально ослабевающим последствием и запаздыванием:

$$g(t - \tau) \int_0^t g(s) e^{-\gamma(t-s)} ds,$$

где время запаздывания τ принимает максимальное значение τ_0 при базальном значении уровня глюкозы и уменьшается до физиологически минимального значения в 1 минуту при повышенной

глюкозной нагрузке: $\tau = \frac{\tau_0}{1 + \zeta g(t-1)}$; $\gamma > 0$ — параметр, характеризующий ослабление временного последствия; ζ — числовой коэффициент.

В предположении простого линейного характера суперпозиции обоих факторов получим:

$$Q = Q(g) = Q(g(t)) = k_1 \frac{dg}{dt} + k_2 g(t - \tau) \int_0^t g(s) e^{-\gamma(t-s)} ds, \quad (3)$$

здесь $k_1 > 0$, $k_2 > 0$ — числовые коэффициенты.

При подстановке (3) в (2) получаем минимальную модель секреции инсулина островком Лангерганса в экспериментах *in vitro*:

$$\frac{di}{dt} = -F(t)(i - \mu I), \quad (4)$$

причем

$$F(t) = \alpha \frac{dg}{dt} + \beta g(t - \tau) \int_0^t g(s) e^{-\gamma(t-s)} ds, \\ \alpha = k \cdot k_1; \beta = k \cdot k_2.$$

Концентрация инсулина в растворе ванночки $I(t)$ связана с $i(t)$ простым соотношением. Действительно, в растворе, в отличие от крови, отсутствует инсулиназа, инактивирующая инсулин. Поэтому

$$\frac{dI}{dt} = \frac{1}{V} \left(\frac{di}{dt}\right)_{\text{изб.сек.}} = -\frac{1}{V} \frac{di}{dt}, \quad (5)$$

где V — объем раствора.

Уравнение (4) совместно с уравнением, полученным дифференцированием по t , с учетом (5) дает

$$\frac{d^2 i}{dt^2} = \left[\frac{F'(t)}{F(t)} - \xi F(t) \right] \frac{di}{dt},$$

причем $\xi = 1 + \frac{\mu}{V}$.

Проинтегрировав это уравнение относительно $\frac{di}{dt}$ при начальных условиях $i(0) = i_0$, $I(0) = 0$, окончательно получим:

$$\frac{di}{dt} = -i_0 F(t) e^{-\xi \int_0^t F(s) ds},$$

здесь $i_0 = i(0)$ — величина второй составляющей внутриклеточного запаса инсулина в островке в нулевой момент времени.

Отсюда, с учетом формулы (1), получаем:

$$\left(\frac{di}{dt}\right)_{\text{изб.сек.}} = i_0 F(t) e^{-\xi \int_0^t F(s) ds},$$

и

$$\left(\frac{di}{dt}\right)_{\text{сек.}} = \left(\frac{di}{dt}\right)_{\text{б.сек.}} + \left(\frac{di}{dt}\right)_{\text{изб.сек.}} =$$

$$= v_0 + i_0 F(t) e^{-\xi \int_0^t F(s) ds}.$$

Как следует из вывода уравнения модели, каждый ее параметр имеет конкретный физиологический смысл и отвечает за определенные особенности всей кривой интенсивности секреции инсулина либо за отдельные ее участки. Поэтому подбор их значений соответственно эмпирическим данным проводится легко и практически однозначно. Так, величина первой острой фазы секреции инсулина при неизменной составляющей запаса инсулина i_0 практически зависит лишь от значения параметра α . Аналогично, параметры β и γ , каждый в отдельности, определяют величину подъема кривой во второй фазе секреции и характер ее выпуклости на подъеме, соответственно. Величина запаса инсулина i_0 при неизменном уровне интенсивности его секреции определяет характер снижения кривой в конце второй фазы. Параметр ξ , близкий к единице, мало влияет на характер кривой интенсивности секреции инсулина. Превышение его значения над единицей характеризует степень местной обратной отрицательной связи между уже секретированным инсулином в растворе и интенсивностью его секреции из β -клеток. По-видимому, в экспериментах *in vitro* эта обратная отрицательная связь пренебрежимо слаба.

В процессе численных модельных экспериментов на ЭВМ были подобраны значения параметров модели, при которых она хорошо воспроизводит эмпирические кривые (рис. 1). Во всех трех случаях внутриклеточный запас инсулина, обеспечивающий его избыточную секрецию, один и тот же: $i_0 = 70 \text{ мкЕд(островок)}^{-1}$, что хорошо согласуется с физиологическими данными. Постоянные также базальная интенсивность секреции $v_0 = 0.09 \text{ мкЕд(мин} \cdot \text{островок)}^{-1}$ и параметр $\gamma = 0.01 \text{ мин}^{-1}$, характеризующий временное ослабление последствия повышенного глюкозного стимула. Первой кривой секреции инсулина с самым низким ее уровнем в продолжение всего эксперимента соответствуют значения параметров $\alpha = 0.56 \cdot 10^{-4} (\text{мг}\%)^{-1}$ и $\beta = 0.228 \cdot 10^{-8} (\text{мг}\% \cdot \text{мин})^{-2}$. Для второй и третьей кривых со средним и наибольшим уровнем секреции инсулина параметры α и β , соответственно, равны: $\alpha = 1 \cdot 10^{-4}$; $1.8 \cdot 10^{-4} (\text{мг}\%)^{-1}$ и $\beta = 0.68 \cdot 10^{-8}$; $1.16 \cdot 10^{-8} (\text{мг}\% \cdot \text{мин})^{-2}$. Таким образом, различие между тремя кривыми интенсивности секреции инсулина (рис. 1) обусловлено лишь разностью степени отклика секреторного аппарата на один и тот же глюкозный стимул. Слишком интенсивная и достаточно долго длящаяся избыточная секреция инсулина в третьем случае приводит к быстрому истощению его внутриклеточных запасов и, как следствие, к снижению секреции при неизменном глюкозном стимуле.

Хорошее соответствие между кривыми интенсивности секреции инсулина, полученными в модельных численных экспериментах на ЭВМ, и эмпирическими данными, а также достаточная физиологическая обоснованность построения соответствующей математической модели позволяют считать ее адекватной и эффективной. Эту модель можно использовать для расширения и дополнения эмпирических данных натурных экспериментов по изучению особенностей стимуляции секреции инсулина глюкозной нагрузкой. В частности, представляет интерес в дополнение к натурным экспериментам, кривые которых приведены на рис. 1, проведение соответствующих численных экспериментов, но с иной длительностью повышенного глюкозного стимула, либо при другом значении внутриклеточного запаса инсулина. По результатам таких численных модельных экспериментов были построены два типичных семейства кривых интенсивности секреции инсулина, соответствующих кривой 2 на рис. 1: а) по длительности глюкозного стимула секреции; б) по величине внутриклеточного запаса инсулина i_0 в островке Лангерганса (рис. 3, 4).

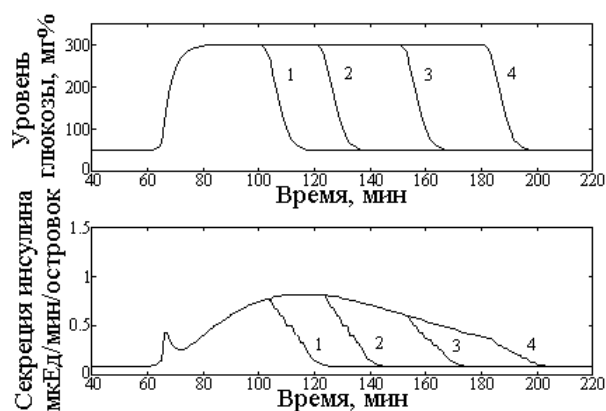


Рис. 3. Семейство кривых интенсивности секреции инсулина при различной длительности глюкозного стимула: 1 – 100 мин.; 2 – 120 мин.; 3 – 150 мин.; 4 – 180 мин

Кривые первого семейства (рис. 3) наглядно показывают изменение их характера интенсивности секреции инсулина при изменении длительности повышенной глюкозной нагрузки: от монотонного возрастания, близкого к линейному, в течение всего времени короткого эксперимента до появления немонотонности поведения и снижения уровня секреции еще до снятия глюкозного стимула в длительных экспериментах, что обусловлено истощением внутриклеточного запаса инсулина в островке Лангерганса. Второе семейство кривых (рис. 4) демонстрирует, как увеличение внутриклеточного запаса инсулина в островке при неизменных условиях секреции и продолжительности эксперимента приводит к изменению характера кривой интенсивности секреции: от немонотонного к монотонно возрастающему, а затем и возрастающему практически линейно в течение всего эксперимента. Анализ этих кривых подтверждает ранее сделанные выводы.

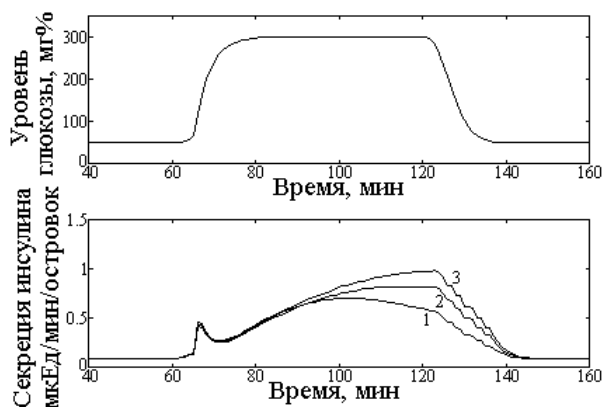


Рис.4. Семейство кривых интенсивности секреции инсулина при его различных внутриклеточных запасах и одинаковых начальных условиях секреции: 1 – 40 мкЕд ($\alpha = 1.84 \cdot 10^{-4} \text{ (мг\%)}^{-1}$, $\beta = 1.36 \cdot 10^{-8} \text{ (мг\%} \cdot \text{мин)}^{-2}$); 2 – 70 мкЕд ($\alpha = 1 \cdot 10^{-4} \text{ (мг\%)}^{-1}$, $\beta = 0.68 \cdot 10^{-8} \text{ (мг\%} \cdot \text{мин)}^{-2}$); 3 – 110 мкЕд ($\alpha = 0.6 \cdot 10^{-4} \text{ (мг\%)}^{-1}$, $\beta = 0.44 \cdot 10^{-8} \text{ (мг\%} \cdot \text{мин)}^{-2}$)

В заключение заметим, что предложенная в данной работе математическая модель стимуляции секреции инсулина глюкозой в экспериментах *in vitro* может быть обобщена для получения модели секреции инсулина в живом организме. Для этого надо дополнительно учесть обратное воздействие секретлируемого инсулина на уровень глюкозы в крови и на интенсивность секреции самого инсулина, процесс инактивации инсулина в крови, а также при описании экспериментов, длящихся более двух часов, и вклад вновь синтезируемого инсулина.

Литература: 1. *Endocrinology and metabolism* / Editors: P. Felig, J.D. Baxter, L.A. Frohman. - 3d ed., McGraw-Hill, INC., 1995. 1940 p. 2. Бергман Р., Бьюколу Р. Нелинейная динамика поджелудочной железы и печени // Динамические системы и управление. 1973. Т.95, №3. С. 60-65. 3. Атаакишиев М.К., Мамедов А.А., Мурза-Заде В.А. Математическая модель функционирования системы А-, В-Д-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы // Изв. АН Азерб.ССР. Серия биологических наук. 1984. №3. С. 100-106. 4. Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowder C.R., Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity // Am. J. Physiol. 1976. №236. P. E667-E677. 5. Toffolo G., Bergman R.N., Finegood D.T., Bowden C.R., Cobelli C. Quantitative estimation of beta-cell sensitivity to glucose in the intact organism: a minimal model of insulin kinetics in the dog // Diabetes. 1980. №29. P. 979-990. 6. Gaetano De A., Arino O. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test // J. Math. Biol. 2000. №40. P. 136-168. 7. Bretzel R.G., Hering B.J., Federlin K.F. Research methodologies in evaluation of pancreas and islet cell transplantation / Diabetes forum series. V.5. Research methodologies in human diabetes. Part 2. Editors: Mogensen C.E., Standl E. Berlin, NY: Walterde Gruyter. 1995. 534 p. P. 375-423. 8. Генес С.Г., Журова М.В., Полторак В.В. Современные представления о механизме секреции инсулина // Проблемы эндокринологии. 1980. Т. 26, №5. С. 73-79.

Поступила в редколлегию 07.02.2001

Рецензент: д-р физ.-мат. наук, проф. Цвык А.И.

Лапта Сергей Иванович, канд. физ.-мат. наук, доцент, кафедры высшей математики ХНУРЕ. Адрес: Украина, 61166, Харьков, пр. Ленина, 14, тел. 40-93-72.

Жемчужкина Татьяна Владимировна, аспирант кафедры биомедицинской электроники ХНУРЕ. Адрес: Украина, 61166, Харьков, пр. Ленина, 14, тел. 40-93-64.

УДК 681.3

ПІДТРИМАННЯ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ В СИСТЕМІ УКЛАДАННЯ РОЗКЛАДІВ ВИЩОГО НАВЧАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ

ВЕРЕС О.М.

Описується метод побудови розкладу навчального процесу. Пропонується система критеріїв та показників опису вимог до розкладу, алгоритм для комп'ютерного автоматизованого проектування розкладу навчального процесу університету з використанням покрокового методу з переміщенням подій.

Теорія розкладів є сформованою дисципліною, в класичних роботах якої здійснені формальні постановки задач, що враховують достатньо різноманітні обмеження [1]. В той же час безпосереднє розв'язання практичних задач за допомогою цих моделей виявляється неможливим як внаслідок їх великої розмірності та NP-складності, так і тому, що в практичних задачах необхідно враховувати як формальні, так і якісні критерії та обмеження.

Проблема укладання розкладів у вищому навчальному закладі (ВНЗ) є яскравим прикладом, що наочно ілюструє складності застосування та обмеженість класичних методів.

Так, існує ряд чітких обмежень та критеріїв (наприклад, неможливість проводити заняття одним викладачем в один і той же час в різних приміщеннях), деякі критерії в залежності від обставин можуть переводитись в обмеження і навпаки (наприклад, ступінь використання навчальних приміщень чи певної їх підмножини – комп'ютерних класів). Окрім того, велика кількість умов та критеріїв формулюються достатньо нечітко, розпливчасто, у вигляді побажань та інше.

Таким чином, загалом проблема укладання розкладу навчальних занять у ВНЗ є слабоструктурованою і потребує для свого вирішення відповідних методів та засобів.

Застосування сучасних інформаційних технологій, забезпечення оперативної підтримки процесу синтезу розкладу в режимі діалогу з особою, що приймає рішення (ОПР), дозволяє розв'язати цю складну проблему.

Системний аналіз предметної області дозволив нам виявити та структурувати вимоги до розкладу занять у ВНЗ. Ці вимоги діляться на дві основні групи — обов'язкові (основні) та бажані (оптимізуючі) [3,4,6]. Виконання обов'язкових вимог забезпечує можливість проведення запланованих занять в наявному аудиторному фонді призначеними для цього викладачами. Бажані вимоги в залежності від ситуації є показниками, що дозволяють оцінити той чи інший аспект розкладу, або ж критеріями, значення яких ОПР прагне покращити.