

ПРОГРАММНЫЙ СИМУЛЯТОР ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Разработан автономный программный симулятор (ПС) для имитации динамики инсулин-глюкоза отношений (ИГО) в организме здорового человека. Основой ПС является количественная математическая модель (ММ) ИГО. Тестовые исследования выявили адекватность ММ. В будущем ПС станет составным модулем специализированного программно-моделирующего комплекса, предназначенного для изучения физиологических и патологических процессов в многомасштабных механизмах энергетического обеспечения клеток человека.

Введение

Специализированные секреторные бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы производят инсулин, способствующий освоению глюкозы клетками человека и регуляции концентрации глюкозы в крови. Инсулин стимулирует синтез жиров и белков, а также образование гликогена в печени и мышцах.

Деструкции бета-клеток порождают сахарный диабет 1-го типа, а неспособность специализированных клеток организма освоить инсулин ведет к развитию сахарного диабета 2-го типа. Для повышения надежности диагностики и оптимизации лечения индивидуальных проявлений диабета требуются специальные исследования [1 – 3], в том числе с помощью количественных математических моделей инсулин-глюкоза отношений (ИГО) [4 – 8]. Но недавние исследования по теории обратимой адаптации расширили понимание роли ИГО в организме человека [9 – 12]. Возникла необходимость разработки специализированной математической модели (ММ) и программного симулятора (ПС), способных имитировать краткосрочные и долгосрочные ИГО в целостном организме в условиях стохастической динамики факторов внешней и внутренней сред.

Цель настоящей работы – представить эту модель и ПС. Более детально опишем проблемы, на решение которых направлены новые разработки.

Расширенное понимание ИГО и необходимость в специальной модели

Аэробный синтез молекул аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях – основной поставщик энергии для осуществления биологических работ в клетках человека. В митохондриях АТФ синтезируется из пирувата (производное вещество глюкозы или других углеводов), фосфора и кислорода при участии ряда локальных восстанавливаемых биологически активных веществ.

Итак, глюкоза и кислород – расходные материалы, поэтому их своевременная доставка кровью в каждую клетку в темпе потребления АТФ является необходимым условием обеспечения энергетического баланса клетки. Поскольку в разные фазы клеточного цикла скорость расхода АТФ подвержена значительным вариациям [10, 12], эволюция сохранила ряд внутриклеточных регуляторов (ВР) для эффективного противодействия дисбаланса между синтезом и расходом АТФ.

Согласно энергетической теории адаптации (ЭТА) [9, 10], в организме существуют специальные многоклеточные макро-регуляторы (МР), ускоряющие преодоление ВР дефицита АТФ. МР включают в себя такие анатомо-функциональные образования как легкие, сердечно-сосудистая система, почки, поджелудочная

железа, печень, кроветворные органы, система пищеварения, а также нейроэндокринные регуляторы функций перечисленных органов и систем [12]. МР и ВР формируют единую функциональную систему, названную энергетической мегасистемой (ЭМС) [10, 12].

ЭТА позволяет физиологические отклонения от гомеостаза и/или патологические тренды увязывать с фундаментальными процессами энергетического обеспечения метаболизма клеток. Поэтому ЭТА может стать теоретической основой для создания инновационных диагностических и лечебных технологий. Но современные измерительные технологии неспособны предоставить информацию о текущем состоянии каждой из триллионов специализированных клеток человека, из-за чего медицинские знания остаются фрагментарными и недостаточными для однозначных умозаключений. Назрела необходимость сочетания наблюдательных данных с результатами моделирования, основанных на ПС ЭМС. Совместный анализ обоих типов знаний позволит повысить достоверность диагностики и надежность терапии.

Осознание этой перспективы послужило основанием для инициирования в Институте программных систем НАН Украины долгосрочного инновационного проекта, направленного на создание ПС ЭМС. В будущем подобные ПС должны стать консультантом врача не только при диагностике, но и при выборе оптимальной терапии. В последнем случае врач может предварительно проверять эффективность предполагаемой терапии путем ее симуляции.

Роль математических моделей в специализированных ПС

Основой ПС должны быть количественные математические модели каждого из составных компонент ЭМС. Эти компоненты имеют разные геометрические и динамические характеристики. Поэтому речь идет о создании многомасштабных (multiscale) моделей, что объединяет наш подход с известной идеологией междуна-

родного долгосрочного проекта “Physiome” [13].

Каждая модель должна быть в состоянии функционировать как автономно при заданных входных воздействиях, так и сохранять свою адекватность при интеграции в более сложные физиологические системы. Выбор типа систем и режимов функционирования должны обеспечиваться единым интерфейсом пользователя.

Проблема в том, что до настоящего времени нет модели, охватывающей все составные части ЭМС с учетом энергетического аспекта адаптации. Поэтому возникла необходимость шаг за шагом создавать и тестировать модели-компоненты для их последующей интеграции в специализированный программно-моделирующий комплекс (СПМК). Первым номером в этом ряду моделей стоит модель регуляции концентрации глюкозы в крови.

Модель регуляции концентрации глюкозы в крови

Предложенная в настоящей работе модель учитывает большое число параметров, в том числе внешние воздействия и уровень гликогена, что позволяет при надлежащей настройке с нужной точностью прогнозировать уровень глюкозы.

ММ построена при следующих допущениях и ограничениях:

- интенсивность выработки инсулина считается прямо пропорциональной текущей концентрации глюкозы; влияние жирных кислот и аминокислот не учитывается;
- ранний пик секреции инсулина в ответ на прием пищи не моделируется;
- анаэробный синтез АТФ не моделируется;
- расход глюкозы на преобразование в жир путем фосфорилирования не учитывается;
- глюкоза расходуется на: митохондриальный синтез АТФ (скорость синтеза пропорциональна суммарной величине биологических работ); преобразование в гликоген печени;

– считается, что все потребители являются инсулинозависимыми: повышение концентрации инсулина увеличивает скорость синтеза АТФ;

– избыток глюкозы выводится с мочой;

– глюкоза поступает в организм: с едой; посредством гликогенолиза из гликогена. Глюконеогенез из аминокислот и жиров не рассматривается;

– гликоген печени рассматривается как буфер для запасаения глюкозы.

В соответствии с данными ограничениями и допущениями построена математическая модель, описываемая уравнениями (1) – (11):

$$k_1 \frac{dG}{dt} = V_{Gf} - V_1 - V_2 + V_3 - V_{Ge} - V_{Gw}; \quad (1)$$

$$V_{Gw} = \frac{k_2 * G}{k_3 * G + 1} * A * \left(k_4 + \frac{k_5 * I}{k_6 * I + 1} \right); \quad (2)$$

$$V_{Ge} = \begin{cases} k_7, & G > G^{Cr-out} \\ 0, & G \leq G^{Cr-out}; \end{cases} \quad (3)$$

$$X = \begin{cases} k_8 * (G - G^{Cr}), & G > G^{Cr} \\ k_9 * (G - G^{Cr}), & G \leq G^{Cr}; \end{cases} \quad (4)$$

$$V_1 = (I * G * k_{10} - Gl * k_{11}) * \theta_1; \quad (5)$$

$$\theta_1 = \begin{cases} 1, & G > G^{Cr} \text{ и } Gl < Gl^{max} \\ 0, & G \leq G^{Cr} \text{ или } Gl \geq Gl^{max}; \end{cases} \quad (6)$$

$$V_2 = k_{12} * X; \quad (7)$$

$$V_3 = ((G - G^{Cr}) * Gl * k_{13}) * \theta_2; \quad (8)$$

$$\theta_2 = \begin{cases} 1, & G > G^{Cr} \text{ и } Gl > Gl^{min} \\ 0, & G \leq G^{Cr} \text{ или } Gl \leq Gl^{min}; \end{cases} \quad (9)$$

$$k_{14} \frac{dGl}{dt} = V_1 + V_2 - V_3; \quad (10)$$

$$k_{15} \frac{dI}{dt} = \frac{k_{16} * G^2}{k_{17} + G^2} - I * k_{18}; \quad (11)$$

где G – глюкоза, V_{Gf} – приток глюкозы с едой, $(V_1 + V_2)$ – скорость преобразования глюкозы в гликоген, V_3 – скорость преобразования гликогена в глюкозу, V_{Gw} – рас-

ход глюкозы на работу, V_{Ge} – отток с мочой, I – инсулин, A – внешняя нагрузка, Gl – гликоген, X – буфер для преобразования глюкозы в гликоген, $\theta_1 - \theta_2$ – переключатели, G^{Cr-out} – критическое значение глюкозы при котором начинается ее отток с мочой, G^{Cr} – критическое значение глюкозы при котором начинается запасаение глюкозы в виде гликогена печени, Gl^{max} – максимально возможное количество гликогена в печени, Gl^{min} – минимально возможное количество гликогена в печени, $k_1 - k_{18}$ – параметры.

Уравнение (11), описывающее динамику инсулина, взято из модели Топпа [4], являющейся минимальной моделью, корректно описывающей длительную динамику ИГО.

Система уравнений (1) – (11) является автономным модулем для настройки численных значений констант. Для такой настройки необходима программная технология.

Сведения о программной технологии

Для проведения имитационных экспериментов использована программная технология [14]. Для модели ИГО создан динамически подключаемый модуль InsulineGlucose.dll, который реализовывает поддерживаемый системой интерфейс IModel. Также создан конфигурационный файл Insuline Glucose.config, содержащий в себе настройки модели в xml формате.

Программная технология расширена модулем входных нагрузок для моделирования реакций организма на изменения внешней среды. Управление входными нагрузками осуществляется с помощью специальной панели, размещенной в центральной части главного окна системы (рис. 1). Данная панель позволяет связать между собой переменную модели с входной функцией определенного типа, настроить параметры функции и просмотреть результат. Для удобства пользователя при смене типа функции автоматически обновляется информаци-

онное окно, поясняющее вид функции и значения параметров.

Пользователю доступны следующие типы входных воздействий:

- формула – позволяет ввести произвольную функцию от времени, которая и будет рассчитываться; допускается использование стандартных арифметических операций, тригонометрических функций и модулей;

- константа – некоторая постоянная нагрузка, задаваемая параметром;

- линейная функция – задается угол наклона прямой и максимальное значение функции;

- синусоидальная функция – позволяет имитировать колебания с заданной амплитудой и периодом;

- импульсная функция – состоит из участков постоянной нагрузки, переход между которыми осуществляется скачкообразно;

- функция с линейным участком – состоит из участков постоянной нагрузки, соединенных между собой линейным переходом с заданным углом;

- функция нормального вида – образована на основе двух бета-функций с настраиваемыми параметрами с возможностью сдвига по оси времени и масштабирования.

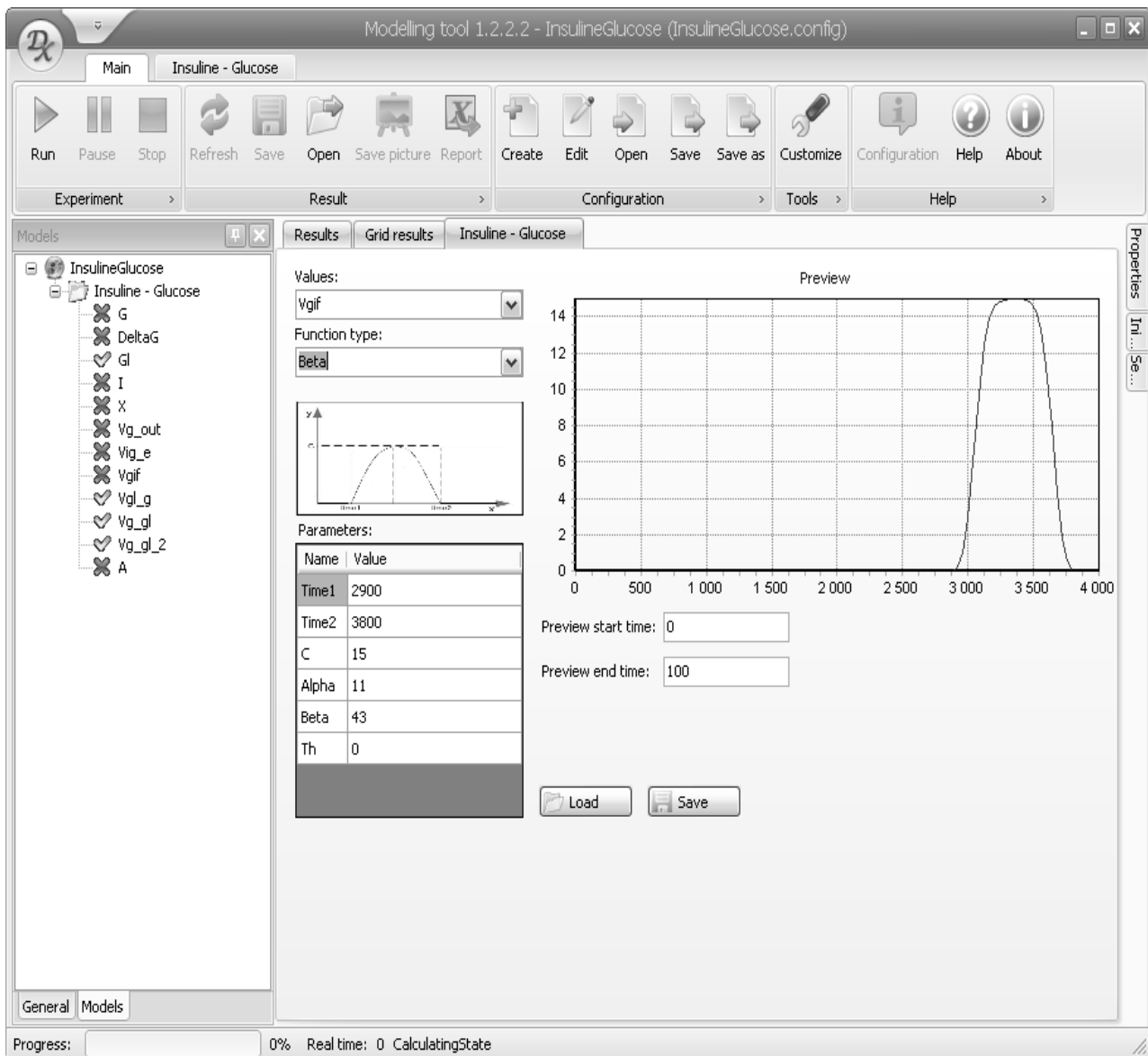


Рис. 1. Панель управления входными нагрузками

Для повторного використання єдиної настроєної навантажувач передбачена можливість експортування та імпортування даних xml-форматованих input файлів. Опытний користувач має можливість без використання панелі управління входними навантажками змінювати налаштування входних функцій використовуючи редактор xml-файлів.

Аналіз результатів імітаційних експериментів

Исходные данні для налаштування моделі були взяті з [1, 4, 15], таким образом, в стані спокою маємо:

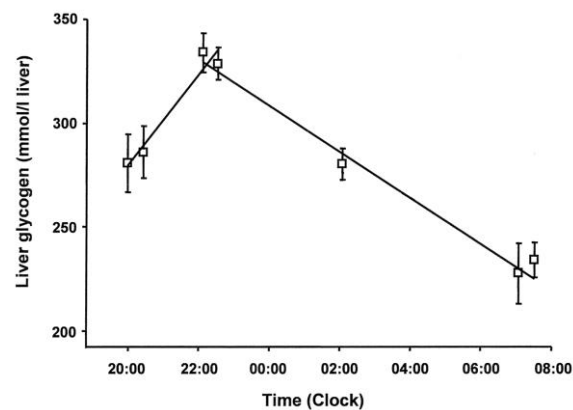
- інсулін: 10 ммоль/л;
- глюкоза: 100 ммоль/л;
- глікоген: 230 ммоль/л;
- глюкоза з'являється в сечі якщо рівень глюкози в крові перевищує 160 мг/дл;

– перетворення глюкози-глікоген починається при рівні глюкози 110 мг/дл.

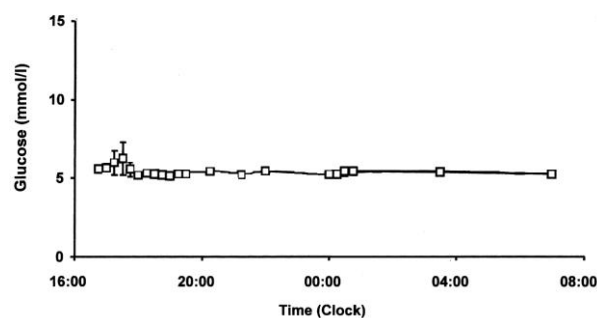
За основу взято дослідження, описане в [15]. В експерименті брали участь троє волонтерів: жінка, 49 років, індекс маси тіла 21.8 кг/м²; чоловіки-волонтери 26 років; індекс маси тіла 24.9 і 23.1 кг/м². Все волонтери не мали сімейної історії діабету, не страждали від будь-якої іншої хвороби, не брали жодних ліків. Протокол експерименту: три стандартних змішаних страв (60 % вуглеводів, 20 % білків і 20 % жиру) подавалися в 08-00 ч (720 ккал), 12-30 ч (710 ккал) і 17-00 ч (800 ккал). У всіх учасників брали проби крові кожні 15 хв. для вимірювання глюкози в плазмі крові між 08-00 і 23-00 ч, а при необхідності в течение ночі. Зразки крові для вимірювання метаболітів і гормонів бралися до обіду і через певні проміжки часу після цього. Результати вимірювань показані на рис. 2.

С метою максимального наближення до даного дослідження проведено наступний експеримент з допомогою описуваної моделі:

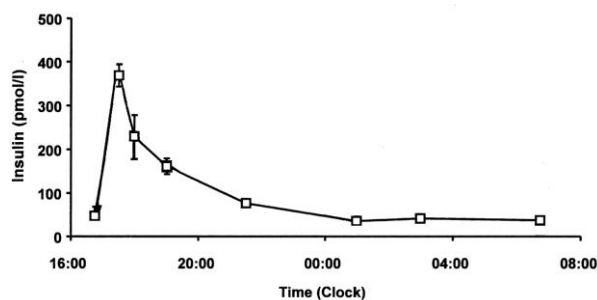
– тривалість експерименту прийнята в 8-00 ч, при цьому приток глюкози з їжі проходить в течение 20 хв. в кінці



а



б



в

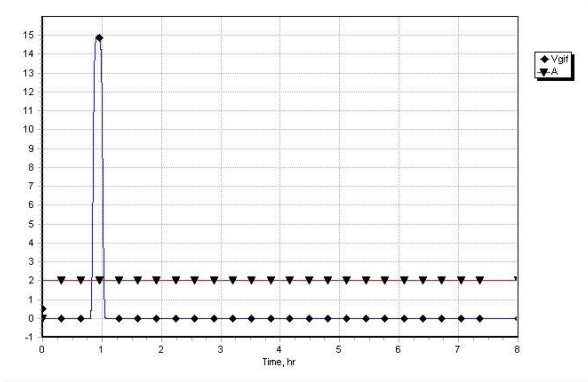
Рис. 2. Динаміка глікогена, глюкози та інсуліну у волонтерів згідно [15]

першого часу. Це дозволяє вийти на встановлений нормальний режим, симулювати нормальний прийом їжі людьми, і спостерігати подальшу динаміку на протязі періоду моделювання;

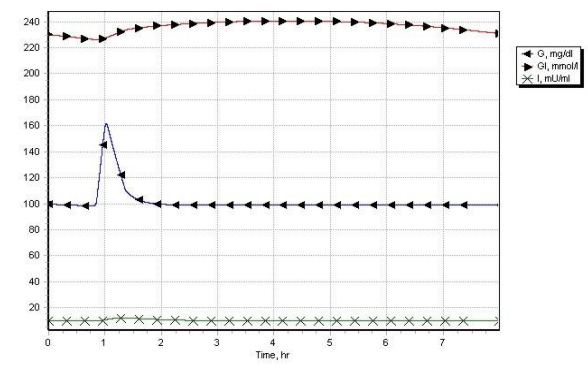
– зовнішня навантаження прийнята постійною, оскільки жодних специфічних впливів на волонтерів не відбувалося;

– приток глюкози з їжі симулюється з допомогою входного впливу нормального виду як максимально наближеного до реального процесу.

Результати проведених чисельних показані на рис. 3.



а



б

Рис. 3. Моделирование реакции организма на постоянную нагрузку: а – вход модели, б – рассчитанные значения глюкозы, гликогена и инсулина

Форма динамики глюкозы и инсулина, полученная с помощью модели, близка к экспериментальным данным. Имеющиеся отличия в кривой изменения гликогена (экспериментально полученная кривая практически линейна с ярко выраженным пиком, при этом результат симуляции является более пологим) объясняется погрешностью аппроксимации буферных преобразований глюкозы в гликоген.

Аспекты моделирования патологии

Хотя математическая модель ИГО непосредственно не нацелена на клиническое применение, ряд патологий могут быть программно симулированы. В контексте данной статьи речь идет о болезнях, вызванных дефицитом энергии из-за митохондриальной недостаточности.

Мутации митохондрий и неполадки в разных звеньях ЭМС ведут к энергетическому стрессу и развитию болезней адап-

тации человека [10, 12]. Хотя этот класс недугов обширен, нет должных диагностических технологий их раннего обнаружения. Включение созданного ПС в состав СПМК позволит имитировать ранние локальные эффекты функциональной недостаточности митохондрий в органе или в группе органов. СПМК может визуальнo представить этапы расширения локальных патологических процессов и их генерализацию.

Есть основания полагать, что не только циркуляторная гипоксия, но и хроническая гипогликемия могут способствовать возникновению болезней адаптации, часто ассоциированные с возрастом [12]. Согласно [10], эссенциальная артериальная гипертензия является заболеванием этого класса. Есть основания полагать, что в этот класс входит также гипертрофия миокарда, включая наиболее опасная ее форма – идиопатическая кардиомиопатия. Обе указанные патологии неизлечимы, а симптоматическая терапия направлена лишь на смягчение негативных эффектов. Поэтому появление СПМК открoет альтернативный путь к изучению локальных и системных механизмов такого рода нетривиальных, исподволь развивающихся патологий.

Заключение

Создан автономный ПС ИГО, позволяющий симулировать основные закономерности инсулин-глюкоза отношений в организме здорового человека. ММ, лежащая в основе ПС ИГО, позволяет также имитировать некоторый класс патологических состояний.

К технологическим достоинствам разработанного ПС можно отнести XML-конфигурируемость и масштабируемость.

ПС ИГО может быть составным модулем будущего СПМК, предназначенного для компьютерного моделирования сложных, разноуровневых регуляторных процессов в организме человека, нацеленных на борьбу каждой клетки с хроническим дефицитом АТФ. Таким образом, область практического применения данной модели в значительной степени расширится, создавая возможность более полного использования имеющихся функций.

1. Сайт для врачей о клинической лабораторной диагностике [Электронный ресурс] // <http://www.clinlab.info/Glycosuria.shtml>
2. Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R., Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity // Am J Physiol. – 1979. – 236(6). – P. 667–677.
3. Derouich M., Boutayeb A. The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin // J. of Biomechanics. – 2002. – № 35. – P. 911–917.
4. Topp B., Promislow K., De Vries G., Miura R.M., Finegood D.T. A Model of β -cell mass, insulin, and glucose kinetics: pathways to diabetes // J. Theor. Biol. – 2000. – N 206. – P. 605–619.
5. De Gaetano A., Arino O. Mathematical modeling of the intravenous glucose tolerance test // J. Math. Biol. – 2000. – N 40. – P. 136–168.
6. Li J., Kuang Y., Li B. Analysis of ivggtt glucose-insulin interaction models with time delay // Discrete and continuous dynamical systems. – 2011. – N 1. – P. 103–124.
7. Широкова Н.А. Математическое моделирование баланса инсулин–глюкоза в крови // Математические структуры и моделирование. – 2002. – № 10. – С. 106–115.
8. Michiels C. Physiological and Pathological Responses to Hypoxia // Am J Pathol. – 2004. – N 164. – P. 1875–1882.
9. Григорян Р.Д. Биодинамика и модели энергетического стресса. – Киев, Ин-т программных систем НАН України. – 2009. – 331 с.
10. Григорян Р.Д. Энергетическая концепция артериального давления // Доповіді НАН України. – 2011. – № 7. – С. 148–155.
11. Grygoryan R.D., Lyabakh K.G. The cornerstones of Individual Adaptation to Environmental Shifts. In: Daniels J.A. (Ed.). Advances in Environmental Research. Nova Science, New York, USA. – 2012. – 20. – P. 39–66.
12. Grygoryan R.D. The Energy Basis of Reversible Adaptation. – 2012. Nova Science, New York, USA, 243 p.
13. Bassingthwaite J.B. Strategies for the Physioime Project // Annals of Biomedical Engineering. – 2000. – N 28. – P. 1043–1058.
14. Аксьонова Т.В. Програмна технологія для проведення імітаційних експериментів з математичними моделями фізіологічних систем // Проблеми програмування. – 2012. – № 1. – С. 110–120.
15. Stingl H., Schnedl W.J., Krssak M., Bernroider E., Bischof M.G., Lahousen T., Pacini G., Ro-den M. Reduction of hepatic glycogen synthesis and breakdown in patients with agenesis of the dorsal pancreas // J. Clin Endocrinol Metab. – 2002. – N 87. – P. 4678–4685.

Получено 26.04.2012

Об авторах:

Григорян Рафик Давидович,
заведующий отделом,
доктор биологических наук,

Аксенова Татьяна Валериевна,
инженер-программист,

Маркевич Роман Александрович,
инженер-программист,

Дериев Игорь Иванович,
кандидат физико-математических наук,
старший научный сотрудник.

Место работы авторов:

Институт программных систем
НАН Украины,
03187, Киев,
Проспект Академика Глушкова, 40.
Тел.: 526 5169.
E-mail: rgrygoryan@gmail.com;
akstanya@ukr.net