

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ И ИХ ПРИЛОЖЕНИЯ

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЗНАЧЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ В МОДЕЛИ ДИАБЕТА ПЕРВОГО ТИПА НА УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ ПАЦИЕНТА

А.И. Астровский

Математическое моделирование биологических процессов, протекающих в теле пациента, представляет собой фундаментальную междисциплинарную проблему на стыке медицины, биологии и математики. От разработки адекватных математических моделей заболеваний во многом зависят глобальные успехи в его лечении, профилактики и организации системы оказания медицинской помощи [1]. В 2004 году Novotka [2] вместе со своими коллегами разработал математическую модель диабета первого типа, в которой управляющими воздействиями являются дозы инсулина и количество углеводной пищи, принятой пациентом в определенное время. В качестве выходных функций (измерений, наблюдений) берется концентрация глюкозы в плазме крови пациента.

Математическая модель диабета первого типа, моделирующая глюкозо-инсулиновое взаимодействие в теле пациента (модель Novotka) представляет собой систему из десяти обыкновенных (существуют обобщения и на уравнения с запаздыванием) нелинейных дифференциальных уравнений первого порядка, включающую в себя возмущения в виде приема углеводной пищи и управляющие воздействия, характеризующие инсулиновые инъекции.

Модель Novotka основана на следующих переменных, описывающих глюкозо-инсулиновые процессы в теле пациента:

$\nu(t)$  – проглоченная углеводная пища в минуту ( $g/min$ );

$D_1(t)$  – количество глюкозы в желудке ( $mmol$ );

$D_2(t)$  – количество глюкозы в пищеварительном тракте ( $mmol$ );

$U_G(t)$  – скорость абсорбции глюкозы ( $mmol/min$ );

$Q_1(t)$  – количество глюкозы в кровяном потоке ( $mmol$ );

$Q_2(t)$  – количество глюкозы в периферийных тканях ( $mmol$ );

$F_{01}^c(t)$  – скорость потребления глюкозы ( $mmol/min$ ) в центральной нервной системе;

$F_R(t)$  – скорость поглощения глюкозы в почках пациента ( $mmol/min$ );

$x_1(t)$  – показатель влияния инсулина на транспортировку и распространение глюкозы;

$x_2(t)$  – показатель влияния инсулина на утилизацию глюкозы;

$x_3(t)$  – показатель действия инсулина на выработку эндогенной глюкозы в печени;

$I(t)$  – концентрация инсулина в плазме крови ( $mU/L$ );

$S_1(t)$  – количество инсулина в крови ( $mU$ );

$S_2(t)$  – количество инсулина в периферийных тканях ( $mU$ );

$G(t)$  – уровень глюкозы в крови пациента ( $mmol/L$ ).

Система обыкновенных дифференциальных уравнений описывает динамику фазового вектора  $z(t) = (D_1(t), D_2(t), I(t), S_1(t), S_2(t), Q_1(t), Q_2(t), x_1(t), x_2(t), x_3(t))$ ,  $t \in [t_0, t_1]$ , с помощью которого моделируется глюкозо-инсулиновое взаимодействие в теле пациента.

Для описания глюкозо-инсулиновых процессов в теле конкретного пациента необходимо идентифицировать 16 параметров:  $k_e$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{a1}$ ,  $k_{a2}$ ,  $k_{a3}$ ,  $k_{b1}$ ,  $k_{b2}$ ,  $k_{b3}$ ,  $\tau_D$ ,  $\tau_S$ ,  $A_G$ ,  $Bw$ ,  $V_I/Bw$ ,  $V_G/Bw$ ,  $EGP_0/Bw$ ,  $F_{01}/Bw$ , которые, как и начальные условия, индивидуальны для каждого пациента. Подробное смысловое описание этих параметров можно найти в [2, 3]. Чтобы использовать указанную модель для различных прогнозов следует для каждого пациента вычислить (определить) набор его индивидуальных параметров. Например, для определенного типа пациентов были найдены следующие значения параметров:  $k_e = 0.138$ ;  $k_{12} = 0.066$ ;  $k_{a1} = 0.006$ ;  $k_{a2} = 0.06$ ;  $k_{a3} = 0.03$ ;  $k_{b1} = 3.07 \cdot 10^{-4}$ ;  $k_{b2} = 4.92 \cdot 10^{-4}$ ;  $k_{b3} = 0.0016$ ;  $\tau_D = 40$ ;  $\tau_S = 55$ ;  $A_G = 0.8$ ;  $Bw = 60kg$ ;  $V_I/Bw = 0.12$ ;  $V_G/Bw = 0.16$ ;  $EGP_0/Bw = 0.0161$ ;  $F_{01}/Bw = 0.0097$ . При этом начальные условия при  $t_0 = 0$  имеют вид:

$$z(t_0) = (7, 13, 0, 0, 0, 100, 20, 0, 0, 0).$$

Для адекватного математического описания глюкозо-инсулинового взаимодействия в теле пациента необходимо провести обследование пациента, в ходе которого следует получить данные о приеме углеводной пищи в течение суток, программе ввода инсулина, а также значения уровня глюкозы в крови пациента в заданные моменты времени (значения выходной функции  $y(t) = G(t)$ ). С помощью минимизации отклонений значений выходной функции от расчетных значений выхода, полученных по системе дифференциальных уравнений, можно найти подходящие значения требуемых параметров. Однако возникает вопрос о точности определения указанных параметров. Так как точность определения уровня глюкозы в крови пациента составляет три – пять процентов, то представляется важным найти коэффициенты эластичности уровня глюкозы по параметрам модели.

После такой предварительной подготовки можно использовать указанную модель для расчета управляющих воздействий (т.е. выбора программы ввода инсулиновых инъекций). При этом необходимо учитывать, что целью управления является попадание в указанные границы в заданные моменты времени уровней глюкозы в крови пациента, а скорость изменения уровней глюкозы ограничена конкретным значением. Предварительные расчеты показывают, что определенные параметры модели достаточно находить с двадцати процентной точностью.

В докладе обсуждается методика оценки точности определения параметров математической модели диабета первого типа на основе анализа чувствительности изменения уровня глюкозы в крови пациента.

В модели Novorka в качестве управляющих воздействий  $u(t)$ ,  $t \in [t_0, t_1]$  принято рассматривать скорость введения определенной дозы инсулина в определенное время. Другими словами, если назначается инъекция инсулина, то указывается величина дозы инсулина, конкретное время подкожной инъекции этой дозы и продолжительность инъекции. Для математического моделирования инъекций инсулина предлагается использовать специальные аппроксимации дельта-функций. Вычислительный эксперимент с такими функциями приведен в [3].

Одной из важных задач, возникающих при изучении диабета первой степени, является задача определения состояний пациента на основании измеренных значений подкожной концентрации глюкозы. Поэтому естественным образом возникают классические проблемы математической теории управления — наблюдаемость и построение оценщиков (эстиматоров) состояний пациента [4 – 6].

#### Литература

1. Карпелов В.А., Филипов Ю.И., Тарасов Ю.В., Боярский М.Д., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И. *Математическое моделирование системы регулирования гликемии у пациентов с сахарным диабетом* // Вестник РАМН. 2015. № 70(5). С. 549–560.

2. Novorka R., Canonico V., Chassin L.J. and etc. *Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes* // Physiological measurement. 2004. Vol. 25 (4). P. 905–920.
3. Астровский А.И. *Вычислительный эксперимент с математической моделью диабета первого типа* // Труды Института математики НАН Беларуси. Минск. 2021. Том 29. № 1-2. С. 40-50.
4. Астровский А.И., Гайшун И.В. *Оценивание состояний линейных нестационарных систем наблюдения* // Дифференциальные уравнения. 2019. Т. 55. № 3. С. 370 – 379.
5. Astrovskii A.I., Gaishun I.V. *Observability of Linear Time-Varying Systems with Quasiderivative Coefficients* // SIAM J. Control and Optimization. 2019. Vol. 57, № 3. P. 1710 – 1729.
6. Астровский А.И., Гайшун И.В. *Линейные системы с квазидифференцируемыми коэффициентами: управляемость и наблюдаемость движений.* – Минск: Беларус. навука, 2013.

## ВЫВОД УРАВНЕНИЙ ГРАВИТАЦИИ И ЭЛЕКТРОДИНАМИКИ ИЗ ПРИНЦИПА НАИМЕНЬШЕГО ДЕЙСТВИЯ И ТЕМНАЯ ЭНЕРГИЯ

В.В. Веденяпин

В классических работах (см. [1–4]), уравнения для полей предлагаются без вывода правых частей. Здесь мы даем вывод правых частей уравнений Максвелла и Эйнштейна в рамках уравнений Власова–Максвелла–Эйнштейна из классического, но немного более общего принципа наименьшего действия [5–11]. Получающийся вывод уравнений типа Власова даёт уравнения Власова–Эйнштейна отличные от того, что предлагались ранее [12–15]. Предлагается способ перехода от кинетических уравнений к гидродинамическим следствиям [5–8], как это делалось раньше уже самим А.А. Власовым [4]. В случае гамильтоновой механики от гидродинамических следствий уравнения Лиувилля возможен переход к уравнению Гамильтона–Якоби, как это делалось уже в квантовой механике [16] и в общем гамильтоновом подходе [17–22]. Таким образом получаются в нерелятивистском случае решения Милна–Маккри, нерелятивистский аналог решений типа Фридмана нестационарной эволюции Вселенной. Это позволяет проанализировать Лямбду Эйнштейна и темную энергию [22–24].

### Литература

1. Фок В. А. *Теория пространства, времени и тяготения.* М.: ЛКИ, 2007.
2. Ландау Л. Д., Лифшиц Е.М. *Теория поля.* М.: Наука, 1988.
3. Вейнберг С. *Гравитация и космология.* М.: Мир, 1975.
4. Власов А. А. *Статистические функции распределения.* М.: Наука, 1966.
5. Веденяпин В.В., Негматов М.А. *О выводе и классификации уравнений типа Власова и МГД. Тождество Лагранжа и форма Годунова* // Теоретическая и математическая физика. 2012. Т. 170. № 3. С. 468–480.
6. Веденяпин В. В., Негматов М.-Б. А., Фимин Н.Н. *Уравнения типа Власова и Лиувилля, их микроскопические, энергетические и гидродинамические следствия.* // Изв. РАН. Сер. матем. 2017. Т. 81. № 3. С. 45–82.
7. Веденяпин В. В., Негматов М.А. *О выводе и классификации уравнений типа Власова и магнитной гидродинамики. Тождество Лагранжа, форма Годунова и критическая масса.* // СМФН. 2013. Т. 47. С. 5–17.
8. Веденяпин В. В. *Кинетические уравнения Больцмана и Власова.* М.: Физматлит, 2001.
9. Веденяпин В. В. *Уравнение Власова–Максвелла–Эйнштейна* // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. 2018. № 188.
10. Vedenyapin V. V., Fimin N.N., Chechetkin V.M. *The system of Vlasov–Maxwell–Einstein-type equations and its nonrelativistic and weak relativistic limits* // International Journal of Modern Physics D. 2020. V. 29. № 1. 23 p.
11. Vedenyapin, V., Fimin, N., Chechetkin, V. *The properties of Vlasov–Maxwell–Einstein equations and its applications to cosmological models* // European Physical Journal Plus. 2020. № 400. 14 p.