

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ
И ДИНАМИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

УДК 517.9

АНАЛИТИЧЕСКИЕ И ЧИСЛЕННЫЕ СВОЙСТВА
МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ БАЛАНСА ИНСУЛИН–ГЛЮКОЗА
В КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. К. В. Кан^{1,*}, Н. А. Кудряшов^{1,**}

¹ Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва, 115409, Россия

*e-mail: kan_13@mail.ru

**e-mail: nakudr@gmail.com

Поступила в редакцию 13.05.2019 г.

После доработки 23.05.2019 г.

Принята к публикации 28.05.2019 г.

Математическая модель баланса инсулин–глюкоза описывает изменение концентраций инсулина и глюкозы в крови человека с течением времени. Важность моделей подобного рода состоит в том, что исследование концентраций указанных веществ в крови человека помогает в изучении методов лечения такого серьезного заболевания, как сахарный диабет. В работе представлены численные и аналитические свойства рассматриваемой модели, которая представляет собой систему из двух обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка в совокупности с начальными условиями. Проведена проверка системы на тест Пенлеве в двух частных случаях, предполагающих, что уровень концентрации глюкозы находится вне допустимого интервала значений: гипогликемия и гипергликемия. Найдены частные аналитические решения с учетом условий, при которых система проходит тест Пенлеве. Получены асимптотические решения для случаев гипогликемии и гипергликемии. В случае гипергликемии решение описывается гипергеометрическими функциями Куммера и Трикоми. Построены и проанализированы графики аналитических решений. С помощью метода Рунге–Кутты четвертого порядка найдены численные решения системы с учетом различных внешних источников глюкозы. Построены графики численных решений, показавшие колебания концентрации глюкозы, соответствующие результатам медицинских исследований в области лечения сахарного диабета.

Ключевые слова: модель баланса инсулин–глюкоза, нелинейные дифференциальные уравнения, тест Пенлеве, численное решение, точные решения, асимптотики

DOI: 10.1134/S2304487X19040059

1. ВВЕДЕНИЕ

Одним из заболеваний, не поддающихся полному излечению, является сахарный диабет (СД). В 2011 году на Первой глобальной министерской конференции по здоровому образу жизни и неинфекционным заболеваниям СД наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими и заболеваниями легких, определен как неинфекционное заболевание, требующее принятия немедленных действий по его профилактике [1].

Исследования и поиск новых методов лечения СД связаны с изучением баланса между инсулином и глюкозой. Методы математического моделирования помогают понять динамики концентраций инсулина и глюкозы в крови человека. Более подробная информация о направлениях в

математическом моделировании системы баланса инсулин–глюкоза дана в [2, 3].

Математическая модель представляет собой совокупность дифференциальных уравнений и начальных условий. Очевидно, что при этом встает вопрос о том, какими свойствами обладает система с математической точки зрения, так как эта информация помогает лучше понимать как саму модель в целом, так и то, какие ограничения на параметры необходимо задать для получения наиболее близких к реальным данным значений.

В данной работе в качестве основы для исследования на аналитические и численные свойства взята математическая модель из [4], которая имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}
 u_t &= \alpha(v - v_0)\theta(v - v_0) - \beta vu, \\
 v_t &= \gamma(v_0 - v)\theta(v_0 - v) - \sigma vu - \\
 &\quad - \mu(v - v_{cr})\theta(v - v_{cr}) + S(t), \\
 u(0) &= d_1, \\
 v(0) &= d_2,
 \end{aligned} \tag{1.1}$$

где u – инсулин, v – глюкоза, $S(t)$ – внешний источник глюкозы и $\alpha, \beta, \gamma, \sigma, \mu, v_0, v_{cr}, d_1, d_2$ – положительные параметры.

Данная система при заданных начальных условиях позволяет смоделировать поведение глюкозы в крови человека с течением времени.

2. ПРОВЕРКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ БАЛАНСА ИНСУЛИН–ГЛЮКОЗА НА СВОЙСТВО ПЕНЛЕВЕ

С использованием алгоритма Ковалевской, описанного в [5], была проведена проверка системы (1.1) на тест Пенлеве в некоторых частных случаях. При этом полагаем, что внешний источник глюкозы отсутствует, т.е. $S(t) = 0$.

Рассмотрим систему (1.1) в случае, когда $v < v_0$.

В этом случае система (1.1) принимает вид:

$$\begin{aligned}
 u_t &= -\beta vu, \\
 v_t &= \gamma(v_0 - v) - \sigma vu.
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

Выражая из второго уравнения системы $u(t)$ и подставляя в первое, получаем уравнение следующего вида:

$$\beta\gamma v_0 v^2 - \beta\gamma v^3 - \beta v^2 v_t - \gamma v_0 v_t - v v_{tt} + v_t^2 = 0. \tag{2.2}$$

Выделим ведущие члены уравнения:

$$-\beta v^2 v_t - v v_{tt} + v_t^2 = 0. \tag{2.3}$$

С помощью замены

$$v(t) = \frac{a_0}{t^p}$$

определяем, что

$$p = 1; \quad a_0 = \frac{1}{\beta}.$$

Тогда вводя новую замену

$$v(t) = \frac{1}{\beta t} + Bt^{r-1}$$

и приравнявая полином при B первой степени нулю:

$$(r + 1)(r - 1) = 0,$$

находим индексы Фукса: $r_{1,2} = \begin{bmatrix} -1; \\ 1. \end{bmatrix}$

Это позволяет, в свою очередь, определить, какой вид имеет ряд Лорана в данном случае:

$$w(t) = \frac{1}{\beta t} + a_1. \tag{2.4}$$

Подставляя (2.4) в исходное уравнение (2.2), получаем следующее:

$$\begin{aligned}
 a_1^2 \beta \gamma (a_1 - v_0) + \frac{a_1 \gamma (3a_1 - 2v_0)}{t} - \\
 - \frac{a_1^2 \beta - 3a_1 \gamma + 2\gamma v_0}{\beta t^2} + \frac{\gamma}{\beta^2 t^3} = 0,
 \end{aligned}$$

откуда видно, что исходное уравнение (2.2) проходит тест Пенлеве в том случае, если:

$$\gamma = 0.$$

Рассмотрим систему (1.1) в случае, когда $v > v_{cr}$.

Тогда система (1.1) принимает вид:

$$\begin{aligned}
 u_t &= \alpha(v - v_0) - \beta vu, \\
 v_t &= -\sigma vu - \mu(v - v_{cr}).
 \end{aligned} \tag{2.5}$$

Аналогично, выражая из второго уравнения системы $u(t)$ и подставляя в первое, получаем уравнение следующего вида:

$$\begin{aligned}
 \mu v_{cr} v_t + v v_{tt} - v_t^2 + \sigma \alpha v^3 - \sigma \alpha v_0 v^2 + \\
 + \beta \mu v^3 - \beta \mu v_{cr} v^2 + \beta v^2 v_t = 0.
 \end{aligned} \tag{2.6}$$

Выделяем ведущие члены:

$$v v_{tt} - v_t^2 + \beta v^2 v_t = 0. \tag{2.7}$$

Производя замену

$$v(t) = \frac{a_0}{t^p},$$

получаем, что

$$a_0 = \frac{1}{\beta}, \quad p = 1.$$

Тогда в уравнение (2.7) подставляем

$$v(t) = \frac{1}{\beta t} + Bt^{r-1}$$

и приравнявая множитель при B нулю:

$$r^2 - r + 2 + r - 3 = 0,$$

находим индексы Фукса: $r_{1,2} = \begin{bmatrix} -1; \\ 1. \end{bmatrix}$

Следовательно, ряд Лорана будет иметь следующий вид:

$$w(t) = \frac{1}{\beta t} + a_1. \tag{2.8}$$

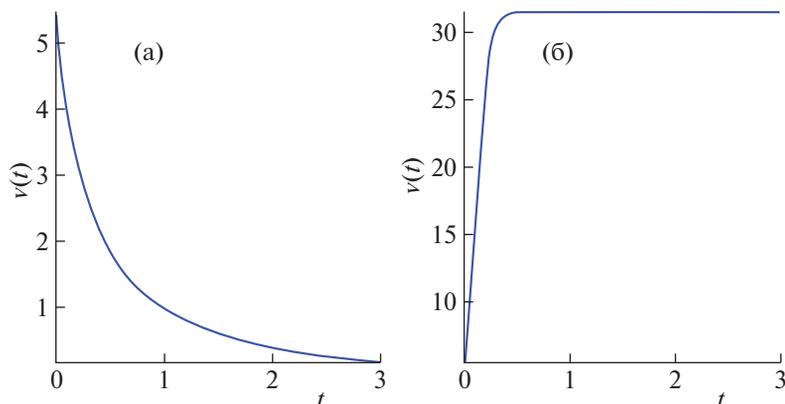


Рис. 1. Графики аналитического решения уравнения (3.2) при $\beta = 0.5, v(0) = 5.5$ (а) $C_1 < 0$ (б) $C_1 > 0$.

Подставляя его в исходное уравнение (2.6), получаем следующее:

$$\begin{aligned}
 & a_1^2(\sigma\alpha v_0 + \beta\mu v_{cr} - \sigma\alpha a_1 - \beta\mu a_1) + \\
 & + \frac{a_1(2\sigma\alpha v_0 + 2\beta\mu v_{cr} - 3\sigma\alpha a_1 - 3\beta\mu a_1)}{\beta t} + \\
 & + \frac{a_1^2\beta^2 + \sigma\alpha v_0 + 2\beta\mu v_{cr} - 3\sigma\alpha a_1 - 3\beta\mu a_1}{\beta^2 t^2} - \\
 & - \frac{\sigma\alpha + \beta\mu}{\beta^3 t^3} = 0,
 \end{aligned}$$

откуда видно, что уравнение проходит тест Пенлеве в том случае, если:

$$\alpha\sigma + \beta\mu = 0.$$

3. АНАЛИТИЧЕСКОЕ РЕШЕНИЕ

Рассмотрим систему (1.1) в случае, когда $v < v_0$.

С учетом условия, при котором система (1.1) проходит тест Пенлеве: $\gamma = 0$ уравнение (2.2) принимает вид:

$$v_t^2 - \beta v^2 v_t - v v_{tt} = 0. \tag{3.1}$$

После проведения ряда преобразований уравнение (3.1) сводится к уравнению Риккати:

$$v_t + \beta v^2 - C_1 v = 0. \tag{3.2}$$

Решение (3.2) имеет вид:

$$v(t) = \frac{C_1}{e^{-C_1 t} C_2 C_1 + \beta}.$$

Из графиков на рис. 1 видно, как уровень глюкозы достигает некоторой минимальной или максимальной отметки, после чего изменения концентрации становятся незначительными. В обоих случаях концентрация глюкозы доходит до уровня, при котором человек может впасть в гипогликемическую кому.

Рассмотрим систему (1.1) в случае, когда $v > v_{cr}$.

С учетом условия, при котором система (1.1) удовлетворяет тесту Пенлеве

$$\mu = -\frac{\alpha\sigma}{\beta},$$

уравнение (2.6) переписывается в виде:

$$\begin{aligned}
 & -\beta v v_{tt} + \beta v_t^2 - \beta^2 v^2 v_t + v_{cr} \alpha \sigma v_t + \\
 & + \beta \alpha \sigma v^2 (\gamma - v_{cr}) = 0.
 \end{aligned} \tag{3.3}$$

После проведения ряда преобразований уравнение (3.3) сводится к виду:

$$\beta v_t = C_2 v + \alpha \beta \sigma (v_0 - v_{cr}) t v - \beta^2 v^2 - v_{cr} \alpha \sigma. \tag{3.4}$$

Решение (3.4) выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned}
 v(t) = & \frac{2f_1(t)C_2 h_1 T \left(\frac{h_1 - v_{cr}}{2h_1}, \frac{3}{2}, \frac{f_2^2(t)}{h_1 h_2} \right) + f_1(t)K \left(\frac{h_1 - v_{cr}}{2h_1}, \frac{3}{2}, \frac{f_2^2(t)}{h_1 h_2} \right)}{\beta^2 \left(2C_2 h_1 T \left(\frac{h_1 - v_{cr}}{2h_1}, \frac{3}{2}, \frac{f_2^2(t)}{h_1 h_2} \right) + K \left(\frac{h_1 - v_{cr}}{2h_1}, \frac{3}{2}, \frac{f_2^2(t)}{h_1 h_2} \right) \right) f_2(t)} - \\
 & - \frac{2h_2 \left[C_2 h_1^2 T \left(-\frac{h_1 + v_{cr}}{2h_1}, \frac{3}{2}, \frac{f_2^2(t)}{h_1 h_2} \right) - \frac{1}{2} K \left(-\frac{h_1 + v_{cr}}{2h_1}, \frac{3}{2}, \frac{f_2^2(t)}{h_1 h_2} \right) \left(h_1 + \frac{v_{cr}}{2} \right) \right]}{\beta^2 \left(2C_2 h_1 T \left(\frac{h_1 - v_{cr}}{2h_1}, \frac{3}{2}, \frac{f_2^2(t)}{h_1 h_2} \right) + K \left(\frac{h_1 - v_{cr}}{2h_1}, \frac{3}{2}, \frac{f_2^2(t)}{h_1 h_2} \right) \right) f_2(t)},
 \end{aligned} \tag{3.5}$$

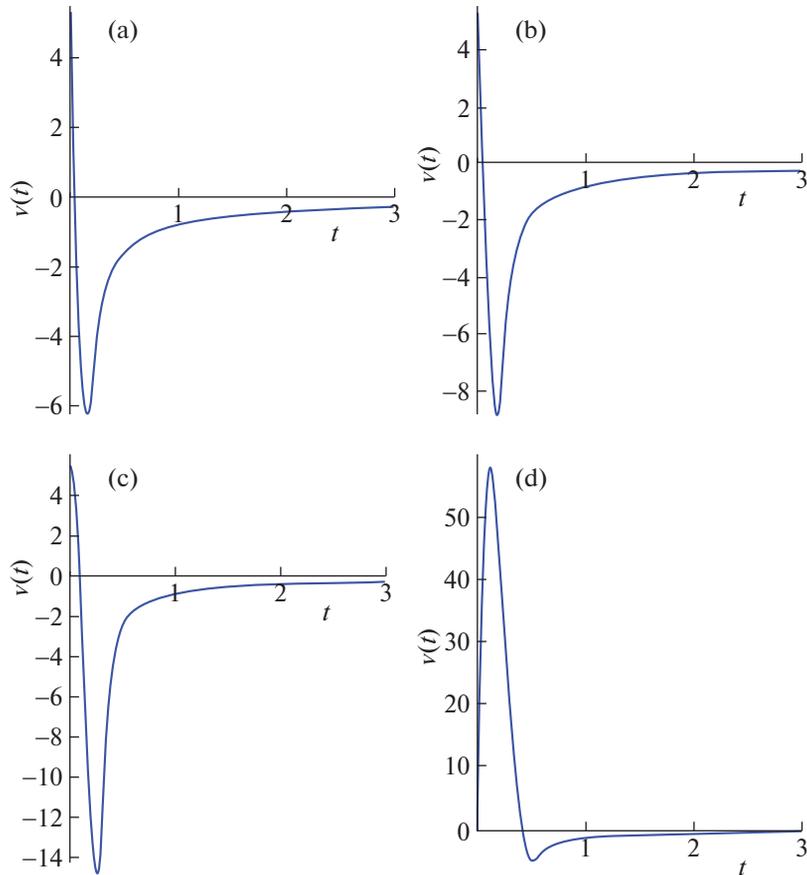


Рис. 2. Графики аналитического решения уравнения (3.4) при $\alpha = 3, \beta = 0.5, \sigma = 22\beta, v_0 = 5.5, v_{cr} = 10$, (a) $C_2 = 1$, (b) $C_2 = 5$, (c) $C_2 = 12$, (d) $C_2 = 25$.

где $K(a, b, z), T(a, b, z)$ – сливающиеся гипергеометрические функции Куммера и Трикоми соответственно, имеющие следующий вид:

$$K(a, b, z) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{a^{(n)} z^n}{b^{(n)} n!},$$

где $a^{(0)} = 1, a^{(n)} = a(a+1)(a+2)\dots(a+n-1)$;

$$T(a, b, z) = \frac{\Gamma(1-b)}{\Gamma(a+1-b)} K(a, b, z) + \frac{\Gamma(b-1)}{\Gamma(a)} z^{1-b} K(a+1-b, 2-b, z),$$

где $\Gamma(x)$ – гамма-функция;

$$\begin{aligned} f_1(t) &= \sigma\alpha(t^2\sigma(v_0 - v_{cr})^2\alpha - v_0)\beta^2 + \\ &+ 2tC_1\alpha\sigma(v_0 - v_{cr})\beta + C_1^2; \\ f_2(t) &= C_1 + \alpha\beta\sigma(v_0 - v_{cr})t; \\ h_1 &= v_0 - v_{cr}; \\ h_2 &= 2\alpha\sigma\beta^2. \end{aligned}$$

Так же, как и на рис. 1, графики на рис. 2 показывают, как уровень глюкозы опускается или поднимается (случай (d)) до значения, при котором человек может впасть в гипогликемическую кому.

4. ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Численное решение производилось с помощью метода Рунге–Кутты четвертого порядка.

Результаты численного расчета с учетом того, что внешний источник глюкозы $S(t)$ представлен следующей зависимостью:

$$S(t) = Ae^{-\frac{(t-1)^2}{2D^2}},$$

где $D^2 = \frac{1}{32}$ – дисперсия, $A = 124$ – амплитуда, представлены на 3. Такие значения параметров соответствуют случаю, когда глюкоза эффективно усваивается в течение получаса, а суммарное потребление глюкозы 50 г. Расчеты производятся с учетом того, что объем крови равен 5 литрам [4].

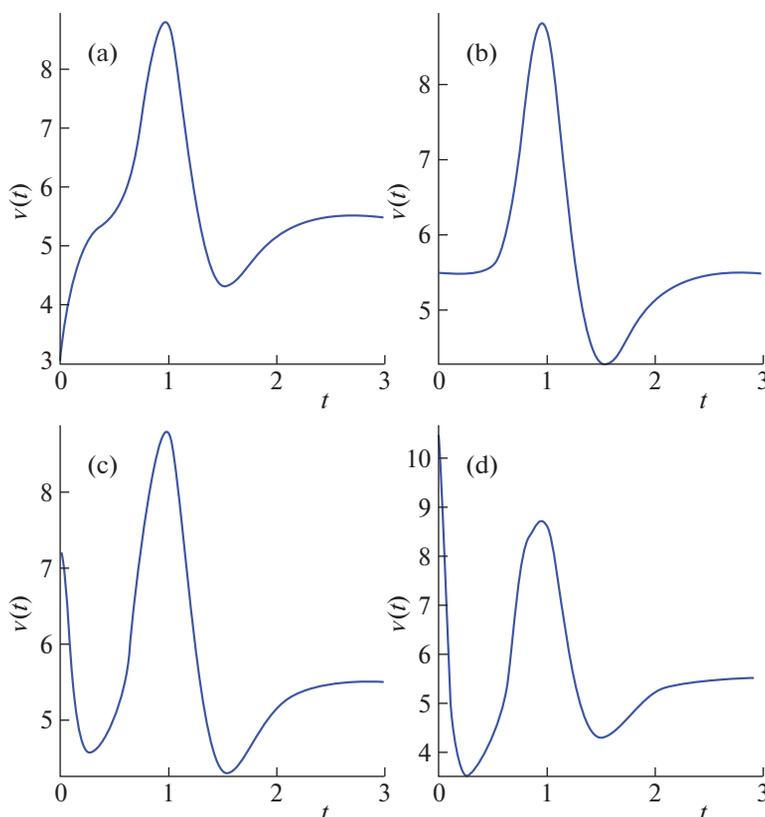


Рис. 3. Графики численного моделирования системы (1.1) при $\alpha = 2, \beta = 1.1, \sigma = 22\beta, \gamma = 7, \mu = 5, v_0 = 5.5, v_{cr} = 10,$ (a) $v(0) = 3,$ (b) $v(0) = 5.5,$ (c) $v(0) = 7.2,$ (d) $v(0) = 10.5.$

На рис. 3 можно заметить, как уровень глюкозы достигает максимума, после чего возвращается на отметку нижнего предела нормы уровня глюкозы ($v_0 = 5.5$ ммоль/л) вне зависимости от начальных условий. Данные графики подтверждают исследование, проведенные в [4, 7].

Рассмотрим результаты численного моделирования в случае, когда источник глюкозы $S(t)$ изменяется в соответствии с зависимостью:

$$S(t) = A \left(e^{-\frac{(t-8)^2}{2D^2}} + 2e^{-\frac{(t-14)^2}{2D^2}} + e^{-\frac{(t-20)^2}{2D^2}} \right),$$

где $D^2 = \frac{1}{2}$ – дисперсия, $A = 31$ – амплитуда,

представленные на рис. 4. Дисперсия (D^2) в данной формуле фактически характеризует скорость усвоения пищи [4]. Амплитуда рассчитывается исходя из среднесуточного потребления глюкозы по формуле [4]:

$$\frac{5 \cdot 4 \cdot \sqrt{\pi} V D A}{5.5} = 200, \tag{4.1}$$

где V – объем крови (5 литров), откуда

$$A = \frac{55}{\sqrt{\pi}} \approx 31.$$

Деление на 5.5 в (4.1) обусловлено тем, что нужно перевести выражение в граммы [6].

На рис. 4 можно заметить, как уровень глюкозы поднимается трижды, в соответствии с количеством слагаемых в математическом выражении внешнего источника глюкозы (потребление пищи: половина суточного приема пищи на обед и по четверти на завтрак и ужин [4]). Данные графики так же, как и на рис. 3, подтверждают исследование, проведенные в [4, 7].

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы была рассмотрена математическая модель баланса инсулин–глюкоза, взятая из [4]. Была проведена проверка системы на тест Пенлеве в частных случаях: гипогликемия (уровень глюкозы опускается ниже минимальной отметки пределов нормы) и гипергликемия (уровень глюкозы поднимается выше максимальной отметки пределов нормы). В этих же частных случаях построены аналитические решения с пара-

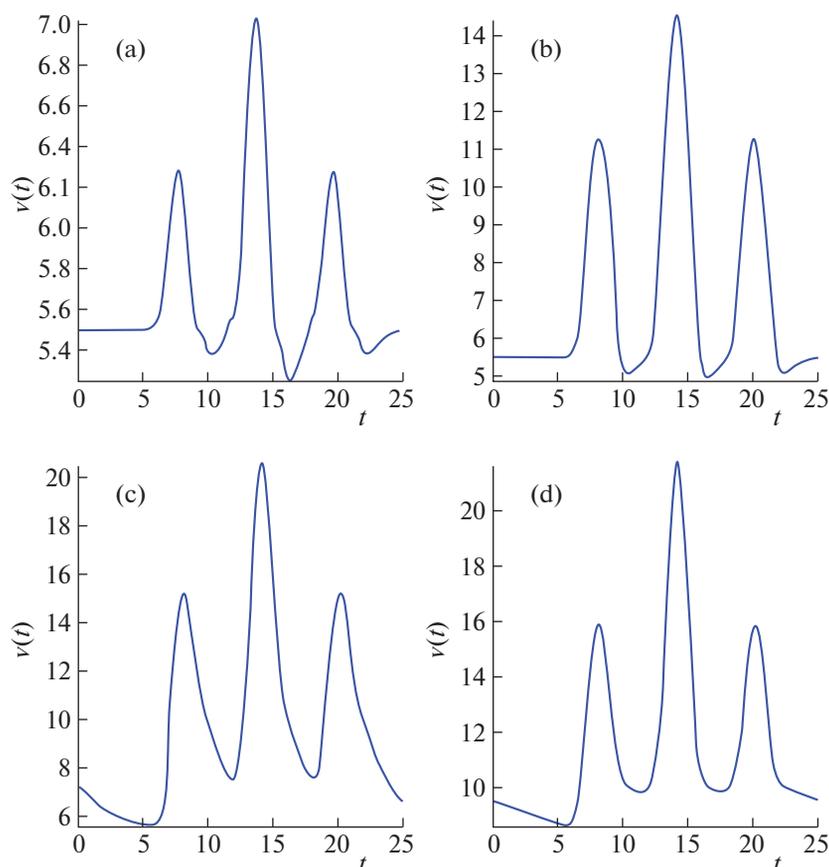


Рис. 4. Графики численного моделирования системы (1.1) при $\beta = 1.1$, $\sigma = 22\beta$, $\gamma = 7$, $\mu = 5$, $v_0 = 5.5$, $v_{cr} = 10$, (a) $\alpha = 2$, $v(0) = 5.5$, (b) $\alpha = 0.2$, $v(0) = 5.5$, (c) $\alpha = 0.02$, $v(0) = 7.2$, (d) $\alpha = 0.002$, $v(0) = 9.5$.

метрами, подобранными в соответствии с численным моделированием системы и сравнением результатов с [4]. Тем самым найдены асимптотики решения системы в обоих частных случаях.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда “Разработка методов исследования нелинейных математических моделей” № 18-11-00209.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И. “Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу”. Вестник РАМН. 2012. Вып. № 1. С. 7–12.
2. Карпельев В.А., Филиппов Ю.И., Тарасов Ю.В., Боярский М.Д., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом. Вестник РАМН. 2015. Т. 70 (2.4). С. 549–560.
3. Athena Makroglou, Jiaxu Li, Yang Kuang. Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview, Applied Numerical Mathematics. 2006. V. 56. P. 559–573.
4. Широкова Н.А. “Математическое моделирование баланса инсулин–глюкоза в крови”. Математические структуры и моделирование. Омск, 2002. Вып. 10. С. 106–115.
5. Кудряшов Н.А. “Аналитические свойства модели Фитцхью–Нагумо и ее обобщений”. Вестник НИЯУ МИФИ. 2018. Т. 7. № 1. С. 52–69.
6. Вельтищев Ю.Е., Комаров Ф.И., Навашин С.М. и др. Справочник практического врача. 7-е изд. “Издательский дом ОНИКС”, “Альянс-В”. Москва, 2000.
7. Аметов А.С., Пуговкина Я.В., Черникова Н.А. “Гомеостаз глюкозы у здорового человека в различных условиях. Современный взгляд”. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: новости, мнения, обучение. 2016. Вып. № 1. С. 45–55.

Analytical and Numerical Properties of the Mathematical Model of the Insulin–Glucose Balance in Human Blood

K. V. Kan^{a, #} and N. A. Kudryashov^{a, ##}

^a National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, 115409 Russia

[#] e-mail: kan_13@mail.ru

^{##} e-mail: nakudr@gmail.com

Received May 13, 2019; revised May 23, 2019; accepted May 28, 2019

Abstract—A mathematical model of the insulin–glucose balance has been proposed to describe the time dynamics of the insulin and glucose concentrations. The actuality of such models is that the analysis of these concentrations in human blood helps to study serious diseases treatment, e.g., diabetes. The numerical and analytical properties of the model, which is the system of two ordinary differential equations of the first order with the initial conditions, have been presented. The system has been examined for the Painlevé test in two special cases, suggesting that the glucose concentration is outside the allowable range: hypoglycemia and hyperglycemia. Particular analytical solutions have been found taking into account the conditions under which the system passes the Painlevé test. Asymptotic solutions have been obtained for the cases of hypoglycemia and hyperglycemia. In the case of hyperglycemia, the solution has been described by hypergeometric functions of Kummer and Tricomi. Graphs of analytical solutions have been constructed and analyzed. Numerical solutions of the system have been found by the fourth order Runge–Kutta method taking into account various external sources of glucose. Plots of numerical solutions have been obtained, showing fluctuations in the glucose concentration corresponding to the results of medical research in diabetes treatment.

Keywords: model of insulin–glucose balance, nonlinear differential equations, Painlevé test, exact solutions, numerical solutions, asymptotic solutions

DOI: 10.1134/S2304487X19040059

REFERENCES

1. Dedov I.I., Sakharnyy diabet – opasneyshiy vyzov mirovomu soobshchestvu; [Diabetes mellitus – a dangerous treat to the mankind]; *Annals of the Russian academy of medical sciences*, 2012, no. 1, pp. 7–12. (in Russian)
2. Karpel'ev V.A., Filippov Y.I., Tarasov Y.V., Boyarsky M.D., Mayorov A.Y., Shestakova M.V., Dedov I.I., Matematicheskoye modelirovaniye sistemy regulyatsii glikemii u patsiyentov s sakharnym diabetom; [Mathematical Modeling of the Blood Glucose Regulation System in Diabetes Mellitus Patients]; *Annals of the Russian academy of medical sciences*, 2015, 70 (2.4): 549–560. (In Russian).
3. Athena Makroglou, Jiaxu Li, Yang Kuang, Mathematical models and software tools for the glucose–insulin regulatory system and diabetes: an overview; *Applied Numerical Mathematics*, 2006, no. 56, pp. 559–573.
4. Shirokova N.A., Matematicheskoye modelirovaniye balansa insulin–glyukoza v krovi; [Mathematical modeling of balance insulin–glucose in the blood]; *Mathematical structures and modeling*, 2002, no. 10, pp. 106–115. (In Russian).
5. Kudryashov N.A., Analiticheskiye svoystva modeli FitzHugh–Nagumo i eye obobshcheniy; [Analytical Properties of the FitzHugh–Nagumo Model and Its Generalizations]; *Vestnik natsional'nogo issledovatel'skogo yadernogo universiteta "MIFI"*, 2018, 7 (1.1): pp. 52–69. (In Russian.)
6. Veltishchev Yu.E., Komarov F.I., Navashin S.M. i dr.; *Spravochnik prakticheskogo vracha. 7th izd*; [Reference practitioner]; Moscow, "Izdatelskiy dom ONIKS", "Alians-V", 2000.
7. Ametov A.S., Pugovkina Ya.V., Chernikova N.A., Gomeostaz glyukozy u zdorovogo cheloveka v razlichnykh usloviyakh. Sovremennyy vzglyad; [Glucose homeostasis in a healthy person under different conditions. The modern view]; *Endocrinology: news, opinions, training*, 2016, no. 1, pp. 45–55. (In Russian.)