QANDLI DIABETDA GLYUKOZA–INSULIN DINAMIK MODELINING MATEMATIK TAHLILI VA PARAMETRLAR SEZGIRLIGI

Aminov Feruz Hamid o‘g‘li
Buxoro davlat universiteti,
tayanch doktoranti(PhD)
ORCID: 0009-0002-4100-4043
f.h.aminov@buxdu.uz

Annotatsiya.

Ushbu tezisda qandli diabet sharoitida glyukoza va insulin miqdorlarining vaqt bo‘yicha o‘zgarishini matematik modellashtirish masalasi o‘rganiladi. Glyukoza insulin o‘zaro ta’siri oddiy differensial tenglamalar tizimi yordamida ifodalanadi. Modelda glyukozaning organizmga kirishi, tabiiy sarflanishi va insulin ta’sirida kamayishi, shuningdek insulin hosil bo‘lishi va parchalanishi hisobga olinadi. Modelning muvozanat nuqtasi, lokal barqarorligi va biologik ma’noga ega bo‘lgan musbat yechimlari tahlil qilinadi. Shuningdek, model parametrlarining glyukoza dinamikasiga ta’sirini aniqlash uchun sezgirlik ko‘rsatkichlari kiritiladi. Mazkur yondashuv glyukoza almashinuvi jarayonini matematik jihatdan o‘rganish, muhim parametrlarni ajratish va kelgusida modelni uzluksiz glyukoza monitoringi ma’lumotlari bilan bog‘lash uchun nazariy asos yaratadi.

Kalit so‘zlar: qandli diabet, glyukoza, insulin, matematik model, differensial tenglama, dinamik tizim, muvozanat nuqtasi, barqarorlik, parametrlar sezgirligi.

KIRISH

Qandli diabetda glyukoza almashinuvi va insulin ta’siri o‘zaro bog‘langan murakkab fiziologik jarayonlardan tashkil topadi. Ushbu jarayonlarni matematik modellashtirish orqali glyukoza konsentratsiyasining vaqt bo‘yicha o‘zgarishini miqdoriy jihatdan ifodalash va fiziologik parametrlarni baholash mumkin [1], [2]. Matematik modellar klinik va fiziologik jarayonlarni soddalashtirilgan, ammo tahlil qilish mumkin bo‘lgan shaklda ifodalash imkonini beradi [8].

Glyukoza–insulin tizimini matematik modellashtirishning muhim yo‘nalishlaridan biri Bergman minimal modeli hisoblanadi. Ushbu yondashuv yordamida glyukozaning kamayishi va insulin sezgirligini miqdoriy baholash masalasi o‘rganilgan [1]. Keyinchalik glyukoza va insulin dinamikasining murakkabroq ko‘rinishlarini ifodalovchi ovqatdan keyingi modellar ishlab chiqilgan

Mazkur ishning maqsadi glyukoza–insulin o‘zaro ta’sirini soddalashtirilgan differensial tenglamalar tizimi orqali ifodalash, uning ayrim matematik xossalarini tahlil qilish hamda parametrlar sezgirligini aniqlashdan iborat.

Glyukoza miqdorini $G(t)$, insulin miqdorini esa $I(t)$ bilan belgilaymiz. Organizmga glyukozaning kirishi va uning insulin ta’sirida o‘zlashtirilishini hisobga olib, quyidagi soddalashtirilgan modelni qaraymiz:

Bu yerda $U(t)$ — glyukozaning tashqi kirishini ifodalovchi funksiya; $P(t)$ — insulinning bazaviy ishlab chiqarilish tezligi; k_G—glyukozaning tabiiy sarflanish koeffitsiyenti; k_{GI}— insulin ta’sirida glyukozaning o‘zlashtirilish koeffitsiyenti; k_{IG}— glyukoza ta’sirida insulin ishlab chiqarilishini tavsiflovchi parametr; k_I— insulinning parchalanish koeffitsiyenti.

Birinchi tenglama glyukozaning vaqt bo‘yicha o‘zgarishini ifodalaydi. Bunda $U(t)$ glyukozaning tizimga kirishini, $k_{GG(t)}$ tabiiy sarflanishni, $k_{GIG(t)}I(t)^*$ esa insulin vositasida glyukozaning kamayishini ifodalaydi.

Ikkinchi tenglama insulin dinamikasini tavsiflaydi. Glyukoza miqdorining ortishi insulin ishlab chiqarilishini rag‘batlantiruvchi omil sifatida qaraladi, insulin esa k_I koeffitsiyenti bilan tavsiflanadigan tezlikda parchalanadi. Shu kabi glyukoza va insulin o‘rtasidagi bog‘lanishlar murakkab fiziologik modellarda ham turli bo‘limlar orqali ifodalanadi [6], [8].

2. MUVOZANAT NUQTASI

Modelning muvozanat holatida glyukoza va insulin miqdorlari vaqt bo‘yicha o‘zgarmaydi. Shuning uchun:

shartlari bajariladi.

Agar $U(t) = U$ va $P(t) = P$ doimiy kattaliklar deb olinsa, muvozanat nuqtasi $E = (G^*, I^*)$ uchun:

tenglamalar tizimi hosil bo‘ladi.

Ushbu tizim modelning muvozanat holatini aniqlash imkonini beradi. Muvozanat nuqtasining biologik ma’noga ega bo‘lishi uchun $G^* > 0$ va $I^* > 0$ shartlarning bajarilishi talab etiladi.

Muvozanat nuqtasining lokal barqarorligini o‘rganishda Yakobian matritsasidan foydalaniladi. Modelning o‘ng tomonlari uchun Yakobian:

ko‘rinishga ega.

Muvozanat nuqtasida ushbu matritsaning xos qiymatlari $\lambda 1$ va $\lambda 2$ bilan belgilanadi. Agar:

bo‘lsa, muvozanat nuqtasi lokal asimptotik barqaror bo‘ladi.

Bu natija shuni anglatadiki, tizim muvozanat holatidan kichik og‘ish olgandan so‘ng vaqt o‘tishi bilan yana muvozanat holatiga yaqinlashadi. Dinamik modellar yordamida bunday barqarorlik xususiyatlarini o‘rganish glyukoza almashinuvi jarayonining matematik tavsifi uchun muhim hisoblanadi [8].

Glyukoza va insulin fiziologik kattaliklar bo‘lgani sababli ular manfiy qiymat qabul qilmasligi kerak. Shuning uchun modelning biologik sohasini:

shartlari bilan aniqlaymiz.

Boshlang‘ich qiymatlar:

ko‘rinishda olinadi.

Modelning biologik jihatdan to‘g‘ri bo‘lishi uchun boshlang‘ich qiymatlar musbat yoki nol bo‘lganda, yechimlar ham tegishli musbat sohada qolishi muhim. Shu sababli musbat invariantlik xossasi glyukoza–insulin modelining matematik asosini tashkil etuvchi muhim xususiyatlardan biri sifatida qaraladi.

Modeldagi parametrlarning glyukoza dinamikasiga ta’siri bir xil emas. Ayrim parametrlarning kichik o‘zgarishi natijaga katta ta’sir ko‘rsatishi mumkin,

boshqalarining ta’siri esa nisbatan kichik bo‘ladi. Shu sababli sezgirlik tahlili modelning eng muhim parametrlarini aniqlashda muhim vosita hisoblanadi [9].

Glyukoza bo‘yicha parametrga nisbatan absolyut sezgirlik:

formula yordamida aniqlanadi.

Turli o‘lchov birliklariga ega parametrlarni taqqoslash uchun nisbiy sezgirlikdan foydalanish mumkin:

Bu yerda p — tanlangan model parametri.

Agar $|S_p^*(t)|$ katta bo‘lsa, parametrning kichik o‘zgarishi glyukoza miqdoriga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Aksincha, sezgirlik qiymati kichik bo‘lgan parametrlar tizimning umumiy dinamikasiga nisbatan kamroq ta’sir ko‘rsatadi.

Ushbu yondashuv yordamida k_G, k_{GI} va k_I kabi parametrlarning glyukoza dinamikasidagi roli alohida baholanishi mumkin. Sezgirlik tahlili bo‘yicha zamonaviy tadqiqotlarda ham parametrlarning ahamiyati diabet turi va modellashtirilayotgan ssenariyga qarab farq qilishi ko‘rsatilgan [9].

Taklif etilgan soddalashtirilgan model glyukoza va insulin o‘rtasidagi asosiy dinamik bog‘lanishni ikki o‘lchovli differensial tenglamalar tizimi orqali ifodalaydi. Modelning asosiy afzalligi uning matematik jihatdan sodda bo‘lishi bilan birga muvozanat, barqarorlik va sezgirlik kabi muhim xususiyatlarni o‘rganish imkonini berishidir.

Bergman yondashuvi glyukozaning kamayishi va insulin sezgirligini matematik jihatdan baholash imkonini bergan bo‘lsa [1], keyingi modellar ovqatdan keyingi glyukoza–insulin jarayonlarini batafsilroq ifodalashga yo‘naltirilgan [6], [8]. Dalla Man va hammualliflarining modeli ovqatdan keyingi glyukozaning paydo bo‘lishi, insulin sekretsiyasi va glyukozadan foydalanishni alohida jarayonlar sifatida tavsiflaydi [6]. Mazkur ishda esa shu kabi murakkab jarayonlarning asosiy dinamik mohiyati soddalashtirilgan tenglamalar tizimi orqali ifodalanadi.

Sezgirlik tahlilining qo‘llanilishi model parametrlarini saralash va kelgusida modelni eksperimental ma’lumotlar asosida kalibrlash imkonini beradi [9]. Bu

ayniqsa individual modellashtirish va CGM ma’lumotlaridan foydalanishda muhim ahamiyat kasb etadi.

XULOSA

Ushbu tezisda qandli diabet sharoitida glyukoza–insulin o‘zaro ta’sirini tavsiflovchi soddalashtirilgan matematik model taklif qilindi. Model oddiy differensial tenglamalar tizimi orqali glyukozaning kirishi, sarflanishi, insulin ta’sirida kamayishi hamda insulinning hosil bo‘lishi va parchalanishini ifodalaydi.

Modelning muvozanat nuqtasi aniqlash shartlari, Yakobian matritsasi asosida lokal barqarorlik mezoni va musbat yechimlar sohasi ko‘rib chiqildi. Shuningdek, parametrlar sezgirligining absolyut va nisbiy ko‘rsatkichlari kiritildi.

Tadqiqotning asosiy natijasi shundan iboratki, glyukoza–insulin tizimining dinamik xususiyatlarini differensial tenglamalar, barqarorlik nazariyasi va sezgirlik tahlilini yagona matematik yondashuv doirasida birlashtirish mumkin. Kelgusida modelni CGM ma’lumotlari bilan kalibrlash, parametrlarning sonli qiymatlarini baholash va individual glyukoza dinamikasini prognozlash istiqbolli yo‘nalishlardan hisoblanadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R., Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. American Journal of Physiology, 1979, 236(6), E667–E677. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.236.6.E667.

2. Bergman R.N., Phillips L.S., Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. Journal of Clinical Investigation, 1981.

3. Bergman R.N., Cobelli C. Minimal modeling, partition analysis, and the estimation of insulin sensitivity. Diabetes, 1980.

4. Ader M., Pacini G., Yang Y.J., Bergman R.N. Importance of glucose per se to intravenous glucose tolerance: comparison of the minimal-model prediction with direct measurements. Diabetes, 1985, 34(11), 1092–1101. DOI: 10.2337/diab.34.11.1092.

5. Bergman R.N. Origins and history of the minimal model of glucose regulation. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2021.

6. Dalla Man C., Rizza R.A., Cobelli C. Meal simulation model of the glucose-insulin system. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2007, 54(10), 1740–1749. DOI: 10.1109/TBME.2007.893506.

7. Dalla Man C., Raimondo D.M., Rizza R.A., Cobelli C. GIM, simulation software of meal glucose-insulin model. Journal of Diabetes Science and Technology, 2007, 1(3), 323–330. DOI: 10.1177/193229680700100303.

8. Mari A., Tura A., Grespan E., Bizzotto R. Mathematical modeling for the physiological and clinical investigation of glucose homeostasis and diabetes. Frontiers in Physiology, 2020, 11, 575789. DOI: 10.3389/fphys.2020.575789.

9. Multi-Step Approach for Sensitivity Analysis for a Unified Model of Glucose-Insulin Metabolism. IFAC-PapersOnLine, 2020, 53(2), 16394–16399. DOI: 10.1016/j.ifacol.2020.12.680.

10. Dalla Man C., Rizza R.A., Cobelli C. Mixed meal simulation model of glucose-insulin system. Proceedings of the 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2006, 307–310. DOI: 10.1109/IEMBS.2006.260810.