UO‘K 616.379-008.64:519.6

QANDLI DIABETDA GLYUKOZA-INSULIN TIZIMINING MATEMATIK MODELLASHTIRILISHI: DALLA MAN MODELI ASOSIDA ILMIY SHARH VA MATEMATIK TAHLIL

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

Annotatsiya. *Qandli diabet zamonaviy tibbiyotning eng dolzarb muammolaridan biri bo‘lib, uning samarali nazorati va davolash usullarini ishlab chiqishda matematik modellashtirish muhim ilmiy yo‘nalish hisoblanadi. Glukoza–insulin tizimini matematik modellashtirish organizmda kechadigan metabolik jarayonlarni miqdoriy tavsiflash, fiziologik parametrlarni aniqlash hamda uzluksiz glukoza monitoringi (CGM) tizimlarini takomillashtirish imkonini beradi.*

Mazkur maqolada Dalla Man va hammualliflari tomonidan taklif etilgan ovqatdan keyingi glukoza–insulin tizimining matematik modeli ilmiy sharh asosida tahlil qilinadi. Modelning umumiy tuzilishi, asosiy kichik tizimlari hamda matematik xususiyatlari differensial tenglamalar nazariyasi nuqtayi nazaridan yoritiladi. Shuningdek, modelning holatlar fazosi, parametrlar tizimi, musbatlik xossasi, yechimning mavjudligi va yagonaligi, barqarorlik hamda parametr sezgirligi kabi nazariy masalalar muhokama qilinadi.

Maqolada Dalla Man modelining glukoza kinetikasi, insulin kinetikasi, endogen glukoza ishlab chiqarilishi, glukozaning utilizatsiyasi va insulin sekretsiyasini tavsiflovchi modullari ilmiy jihatdan baholanadi. Modelning afzalliklari va cheklovlari ko‘rsatilib, uning zamonaviy diabetologiyada, xususan, uzluksiz glukoza monitoringi va sun’iy oshqozon osti bezi tizimlarini ishlab chiqishdagi ahamiyati tahlil qilinadi.

Mazkur sharh matematik analiz, biomatematika va tibbiy modellashtirish yo‘nalishlarida ilmiy izlanish olib borayotgan tadqiqotchilar uchun nazariy manba bo‘lib xizmat qilishi mumkin.

Kalit so‘zlar: *qandli diabet, matematik modellashtirish, glukoza–insulin tizimi, Dalla Man modeli, differensial tenglamalar, biomatematika, dinamik tizimlar, parametr identifikatsiyasi, CGM, matematik tahlil.*

MATHEMATICAL MODELING OF THE GLUCOSE–INSULIN SYSTEM IN DIABETES MELLITUS: A SCIENTIFIC REVIEW AND MATHEMATICAL ANALYSIS BASED ON THE DALLA MAN MODEL

Abstract. *Diabetes mellitus is one of the most significant challenges in modern medicine, and mathematical modeling has become an important scientific approach for developing effective methods of its monitoring and treatment. Mathematical modeling of the glucose–insulin system enables the quantitative description of metabolic processes occurring in the human body, the identification of physiological parameters, and the improvement of continuous glucose monitoring (CGM) systems.*

This article presents a scientific review and mathematical analysis of the postprandial glucose–insulin model proposed by Dalla Man and co-authors. The general structure of the model, its principal subsystems, and its mathematical properties are examined from the perspective of the theory of differential equations. Furthermore, theoretical aspects of the model, including the state space, parameter system, positivity property, existence and uniqueness of solutions, stability, and parameter sensitivity, are discussed.

The study also evaluates the modules describing glucose kinetics, insulin kinetics, endogenous glucose production, glucose utilization, and insulin secretion within the Dalla Man model. The advantages and limitations of the model are highlighted, and its significance in modern diabetology, particularly in the development of continuous glucose monitoring (CGM) technologies and artificial pancreas systems, is analyzed.

This review may serve as a theoretical reference for researchers conducting scientific investigations in the fields of mathematical analysis, biomathematics, and medical modeling.

Keywords: *diabetes mellitus, mathematical modeling, glucose–insulin system, Dalla Man model, differential equations, biomathematics, dynamical systems, parameter identification, continuous glucose monitoring (CGM), mathematical analysis.*

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ «ГЛЮКОЗА–ИНСУЛИН» ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: НАУЧНЫЙ ОБЗОР И МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НА ОСНОВЕ МОДЕЛИ DALLA MAN

Аннотация. *Сахарный диабет является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, а математическое моделирование представляет собой важное научное направление для разработки эффективных методов его контроля и лечения. Математическое моделирование системы «глюкоза–инсулин» позволяет количественно описывать метаболические процессы, происходящие в организме человека, определять физиологические параметры и совершенствовать системы непрерывного мониторинга глюкозы (Continuous Glucose Monitoring, CGM).*

В данной статье представлен научный обзор и математический анализ модели системы «глюкоза–инсулин» в постпрандиальном состоянии, предложенной Dalla Man и соавторами. Рассмотрены общая структура модели, её основные подсистемы и математические свойства с точки зрения теории дифференциальных уравнений. Кроме того, обсуждаются такие теоретические аспекты модели, как пространство состояний, система параметров, свойство положительности, существование и единственность решения, устойчивость и чувствительность параметров.

В статье также проведена научная оценка модулей модели Dalla Man, описывающих кинетику глюкозы, кинетику инсулина, эндогенную продукцию глюкозы, утилизацию глюкозы и секрецию инсулина. Показаны преимущества и ограничения модели, а также проанализировано её значение в современной диабетологии, в частности при разработке систем непрерывного мониторинга глюкозы (CGM) и систем искусственной поджелудочной железы.

Настоящий обзор может служить теоретическим источником для исследователей, работающих в области математического анализа, биоматематики и медицинского моделирования.

Ключевые слова: *сахарный диабет, математическое моделирование, система «глюкоза–инсулин», модель Dalla Man, дифференциальные уравнения, биоматематика, динамические системы, идентификация параметров, непрерывный мониторинг глюкозы (CGM), математический анализ.*

Kirish. Qandli diabet metabolik kasalliklar ichida eng ko‘p uchraydigan va dunyo bo‘yicha millionlab insonlarning hayot sifatiga salbiy ta’sir ko‘rsatayotgan surunkali kasalliklardan biridir. Kasallikning asosiy belgisi qonda glyukoza miqdorining fiziologik me’yordan chetga chiqishi bo‘lib, bu insulin sekretsiyasi yoki insulinning biologik ta’sir mexanizmlaridagi buzilishlar natijasida yuzaga keladi. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti va Xalqaro diabet federatsiyasi ma’lumotlariga ko‘ra, diabet bilan kasallanganlar soni yil sayin ortib bormoqda, bu esa kasallikni modellashtirish va boshqarishning yangi matematik usullarini ishlab chiqishni dolzarb masalaga aylantirmoqda.

So‘nggi o‘n yilliklarda glukoza–insulin tizimini matematik modellashtirish diabetologiyaning mustaqil ilmiy yo‘nalishiga aylandi. Bunday modellar yordamida organizmda ovqat qabul qilingandan keyingi metabolik jarayonlar miqdoriy tavsiflanadi, fiziologik parametrlar baholanadi hamda davolash strategiyalarining samaradorligi oldindan prognoz qilinadi. Ayniqsa, uzluksiz glukoza monitoringi (CGM) texnologiyalarining rivojlanishi ushbu modellarni yanada takomillashtirish zaruratini yuzaga keltirdi.

Glukoza–insulin tizimini modellashtirish bo‘yicha dastlabki ishlardan biri Bergman minimal modeli bo‘lib, u vena ichiga yuborilgan glyukozaga organizm javobini tavsiflash uchun ishlab chiqilgan. Keyinchalik Sorensen modeli, Hovorka modeli va Dalla Man modeli kabi murakkabroq modellar taklif qilindi. Ushbu modellar orasida Dalla Man modeli ovqatdan keyingi metabolik jarayonlarni fiziologik jihatdan batafsil aks ettirgani sababli alohida o‘rin egallaydi.

Mazkur maqolaning maqsadi Dalla Man modelini matematik analiz nuqtayi nazaridan ilmiy sharhlash, uning nazariy asoslarini tahlil qilish hamda modelning matematik xossalarini tizimli ravishda yoritishdan iborat. Maqolada differensial tenglamalar nazariyasi, dinamik tizimlar, invariant sohalar, mavjudlik va yagonalik, barqarorlik hamda parametr sezgirligi kabi masalalar Dalla Man modeli misolida ko‘rib chiqiladi.

Adabiyotlar tahlili. Qandli diabetda glyukoza–insulin tizimini matematik modellashtirish sohasidagi ilmiy tadqiqotlar o‘tgan asrning ikkinchi yarmidan boshlab jadal rivojlana boshladi. Dastlabki matematik modellar glyukoza va insulin o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlikni soddalashtirilgan differensial tenglamalar yordamida tavsiflashga qaratilgan bo‘lib, keyinchalik fiziologik jarayonlarni yanada aniqroq aks ettiruvchi ko‘p bo‘limli modellar ishlab chiqildi.

Glyukoza–insulin tizimini matematik tavsiflash bo‘yicha eng muhim ishlardan biri Bergman va hammualliflari tomonidan taklif etilgan **minimal model** hisoblanadi. Ushbu model intravenoz glyukoza

tolerantlik testi (IVGTT) ma'lumotlari asosida insulin sezgirligi va glyukozaning insulin mustaqil utilizatsiyasi kabi muhim fiziologik parametrlarni baholash imkonini berdi. Modelning soddaligi va parametrlar sonining kamligi uni ilmiy tadqiqotlarda keng qo'llashga imkon yaratdi. Biroq, model ovqat qabul qilingandan keyingi (postprandial) metabolik jarayonlarni to'liq tavsiflay olmasligi sababli uning qo'llanish doirasi ma'lum darajada cheklangan [1].

Keyingi bosqichda Sorensen modeli ishlab chiqildi. Ushbu model organizmdagi glyukoza almashinuvida ishtirok etuvchi asosiy organlar va to'qimalarni alohida kompartmentlar orqali ifodalashi bilan ajralib turadi. Sorensen modeli yuqori fiziologik aniqlikka ega bo'lsa-da, differensial tenglamalar va parametrlar sonining juda ko'pligi uni parametr identifikatsiyasi hamda amaliy hisoblashlarda murakkablashtiradi. Shu sababli u ko'proq nazariy va virtual bemor modellarini yaratishda qo'llaniladi.

Sun'iy oshqozon osti bezi tizimlarini yaratish bilan bog'liq tadqiqotlarda Hovorka modeli muhim o'rin egallaydi. Ushbu model glyukoza va insulin kinetikasini nazorat algoritmlari nuqtayi nazaridan tavsiflashga mo'ljallangan bo'lib, ayniqsa yopiq siklli insulin terapiyasi (closed-loop control) tizimlarini ishlab chiqishda keng qo'llaniladi. Biroq model oshqozon-ichak tizimidagi glyukozaning fiziologik so'rilish mexanizmlarini soddalashtirilgan holda ifodalaydi.

Mazkur cheklovlarni bartaraf etish maqsadida Chiara Dalla Man, Robert Rizza va Claudio Cobelli tomonidan 2007-yilda ovqatdan keyingi glyukoza–insulin tizimini tavsiflovchi yangi matematik model ishlab chiqildi. Ushbu model oshqozonning qattiq va suyuq fazalari, ichak orqali glyukozaning so'rilishi, glyukoza kinetikasi, insulin kinetikasi, endogen glyukoza ishlab chiqarilishi hamda insulin sekretsiyasi kabi asosiy fiziologik jarayonlarni yagona nolinear differensial tenglamalar tizimi orqali ifodalaydi. Modelning asosiy afzalligi uning yuqori fiziologik realizmga ega bo'lishi bilan birga parametrlarining eksperimental ma'lumotlar asosida identifikatsiya qilinishidir. g'

So'nggi yillarda Dalla Man modeli uzluksiz glyukoza monitoringi (CGM), virtual bemorlarni yaratish, sun'iy oshqozon osti bezi tizimlarini sinovdan o'tkazish, insulin yuborish algoritmlarini ishlab chiqish hamda qaror qabul qilishni qo'llab-quvvatlovchi tizimlarda keng qo'llanilmoqda. Xususan, **UVA/Padova** simulyatori tarkibida ushbu modeldan foydalanilishi uning diabetologiya va biotibbiy muhandislikdagi amaliy ahamiyatini yanada oshirdi.

Mavjud ilmiy adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, Dalla Man modeli bo'yicha olib borilgan tadqiqotlarning asosiy qismi modelni klinik qo'llash, parametrlarni identifikatsiya qilish va boshqaruv algoritmlarini ishlab chiqishga bag'ishlangan. Biroq modelning matematik xossalari, jumladan musbat invariantlik, yechimning mavjudligi va yagonaligi, lokal barqarorlik, Yakobian matritsasi hamda parametr sezgirligi kabi nazariy masalalar yetarli darajada tizimli tahlil qilinmagan.

Shu nuqtayi nazardan, mazkur maqolada Dalla Man modeli differensial tenglamalar nazariyasi asosida ilmiy sharh qilinib, uning matematik tuzilishi, holatlar fazosi, musbatlik xossasi, yechimlarning mavjudligi va yagonaligi, parametr sezgirligi hamda lokal barqarorligi kompleks tarzda tahlil qilinadi. Ushbu yondashuv modelning matematik asoslarini chuqurroq yoritishga hamda uni biomatematika va tibbiy modellashtirish yo'nalishlarida qo'llash imkoniyatlarini kengaytirishga xizmat qiladi.

Biologik tizimlarni matematik modellashtirishning asosiy maqsadi organizmda sodir bo'ladigan murakkab fiziologik jarayonlarni matematik qonuniyatlar yordamida tavsiflash va ularning vaqt bo'yicha dinamikasini o'rganishdan iborat. Glukoza–insulin tizimi ham o'zaro bog'langan ko'plab biologik jarayonlardan tashkil topgan dinamik tizim bo'lib, uning matematik modeli differensial tenglamalar sistemasi orqali ifodalanadi.

Tadqiqiot metodologiyasi. Umumiy holda biologik tizim quyidagi boshlang'ich qiymatlar masalasi orqali tavsiflanadi.

$$\begin{cases} \frac{dX(t)}{dt} = F(X(t), U(t), P), \\ X(0) = X_0. \end{cases}$$

bu yerda

- $X(t) \in \mathbb{R}^n$ — $tizimning\ holatlar\ vektori.$
- $U(t)$ — $tashqi\ ta'sir\ (masalan, ovqat\ iste'moli\ yoki\ insulin\ yuborilishi)$;
- P — $fiziologik\ parametrlar\ to'plami$;
- F — $tizim\ dinamikasini\ ifodalovchi\ nolinear\ vektor - funksiya.$

Mazkur ko'rinish zamonaviy glukoza–insulin modellarining, jumladan, Bergman, Sorensen, Hovorka va Dalla Man modellarining umumiy matematik asosini tashkil etadi. Modelning murakkabligi holat o'zgaruvchilari soni va ular orasidagi bog'lanishlarning nolinearlik darajasiga bog'liq [2].

Glukoza–insulin tizimida vaqt bo'yicha o'zgaruvchi barcha fiziologik kattaliklar yagona holat vektorida jamlanadi:

$$X(t) = \begin{Bmatrix} x_{1(t)} \\ x_{2(t)} \\ \vdots \\ x_{n(t)} \end{Bmatrix} \qquad X(t) \in \mathbb{R}^n$$

Bu yerda har bir komponent ma’lum bir biologik jarayonni ifodalaydi. Masalan, plazmadagi glukoza miqdori, to‘qimalardagi glukoza massasi, plazmadagi insulin konsentratsiyasi, jigar orqali ishlab chiqarilayotgan glukoza miqdori va oshqozon-ichak tizimidagi glukoza zahirasi alohida holat o‘zgaruvchilari sifatida qaraladi.

Holatlar fazosi usulining asosiy afzalligi shundaki, u ko‘p o‘zgaruvchili biologik tizimlarni yagona matematik struktura doirasida tahlil qilish imkonini beradi. Aynan shu yondashuv Dalla Man modelining barcha modullarini o‘zaro bog‘langan dinamik sistema sifatida qarash imkonini beradi.

Har qanday matematik modelning aniqligi parametrlarning to‘g‘ri tanlanishiga bog‘liq. Glukoza–insulin tizimida parametrlar fiziologik jarayonlarning intensivligini ifodalaydi. Masalan, glukozaning utilizatsiya tezligi, insulin sekretsiyasi intensivligi, endogen glukoza ishlab chiqarilish tezligi va glukozaning oshqozondan ichakka o‘tish tezligi mos ravishda alohida parametrlar bilan tavsiflanadi.

Matematik nuqtayi nazardan parametrlar quyidagi to‘plam orqali ifodalanadi:

$$P = \{p_1, p_2, \dots, p_m\}$$

Har bir parametrning qiymati eksperimental kuzatishlar asosida baholanadi. Shu sababli parametrlarni identifikatsiyalash masalasi biomatematik modellashtirishning eng muhim bosqichlaridan biri hisoblanadi.

Matematik model biologik jarayonlarni ishonchli ifodalashi uchun boshlang‘ich qiymatlar masalasi **Hadamard korrektligi** talablariga javob berishi lozim. Bunda quyidagi uch shart bajarilishi kerak:

1. yechim mavjud bo‘lishi;
2. yechim yagona bo‘lishi;
3. boshlang‘ich ma’lumotlarning kichik o‘zgarishi yechimning kichik o‘zgarishiga olib kelishi.

Mazkur talablar bajarilgandagina modelning natijalari fiziologik jihatdan ishonchli va matematik nuqtayi nazardan barqaror deb qaraladi.

Olingan natijalar va ularning tahlili. Teorema 1. (Boshlang‘ich qiymatlar masalasining lokal korrektligi)

Teorema. Faraz qilaylik, $F: \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \times \mathbb{R}^q \to \mathbb{R}^n$ funksiya uzluksiz va X bo‘yicha lokal Lipshits shartini qanoatlantirsin. U holda,

$$\begin{cases} \dfrac{dX}{dt} = F(X), \\ X(0) = X_0 \end{cases}$$

boshlang‘ich qiymatlar masalasi uchun $t \in [0, T]$ oraliqda yagona lokal yechim mavjud.

Isbot. Ushbu natija oddiy differensial tenglamalar nazariyasidagi Picard–Lindelöf teoremasining bevosita qo‘llanilishidan kelib chiqadi. Dalla Man modelidagi o‘ng tomon funksiyalari uzluksiz algebraik bog‘lanishlar va differensiallanuvchi nolinear funksiyalardan tashkil topganligi sababli, modelning lokal korrektligi nazariy jihatdan asoslanadi.

Izoh. Dalla Man va hammualliflarining maqolasida bu teorema alohida isbotlanmagan. Mazkur maqolada esa u modelning matematik poydevorini asoslash uchun kiritilmoqda. Bu maqolaning oddiy sharhdan farq qiladigan jihatlaridan biridir.

Biologik tizimlarni modellashtirishda eng muhim talablardan biri model yechimlarining biologik mazmunga ega bo‘lishidir. Xususan, glukoza massasi, insulin konsentratsiyasi, oshqozon-ichak tizimidagi uglevod miqdori va boshqa fiziologik kattaliklar manfiy qiymat qabul qilishi mumkin emas. Shu sababli modelning barcha holat o‘zgaruvchilari musbat qiymatda saqlanishi zarur.

Dalla Man modelida holat o‘zgaruvchilari

$$X(t) = \begin{Bmatrix} x_{1(t)} \\ x_{2(t)} \\ \vdots \\ x_{n(t)} \end{Bmatrix}$$

ko‘rinishida qaraladi.

Biologik ma’noga ega bo‘lishi uchun

$$x_{i(t)} \geq 0, \qquad i = 1, \dots, n$$

sharti bajarilishi talab etiladi.

Mazkur shart modelning **musbatlik xossasi (positivity property)** deb ataladi.

Musbatlik biologik interpretatsiya uchun zarur bo‘libgina qolmay, sonli hisoblashlarda ham modelning fizik realizmini ta’minlaydi.

Teorema 2. Musbat invariant soha

Faraz qilaylik Dalla Man modelidagi barcha oqim funksiyalari uzluksiz bo‘lsin hamda har bir holat o‘zgaruvchisi nol qiymatga teng bo‘lgan chegarada mos differensial tenglama o‘ng tomoni manfiy bo‘lmagan qiymat qabul qilsin.

Unda

$$X(0) \in \mathbb{R}_+^n$$

boshlang‘ich shart uchun

$$X(t) \in \mathbb{R}_+^n, \ t \geq 0$$

bo‘ladi.

Demak,

$$\mathbb{R}_+^n$$

Dalla Man modeli uchun invariant soha hisoblanadi.

Isbot g‘oyasi shundaki, Invariantlikni ko‘rsatish uchun har bir holat tenglamasi chegarada alohida tekshiriladi.

Agar

$$x_i = 0$$

bo‘lsa,

$$\dot{x}_i \geq 0$$

ekanligi aniqlanadi.

Lemma 1. Glukoza subsistemasining musbatligi

Faraz qilaylik,

$$G_{\mathrm{p}}(0) \geq 0, \qquad G_{\mathrm{t}}(0) \geq 0.$$

Barcha parametrlar musbat bo‘lsin.

U holda

$$G_{\mathrm{p}}(t) \geq 0, \qquad G_{\mathrm{t}}(t) \geq 0$$

barcha

$$t \geq 0$$

lar uchun o‘rinli.

Isbot. Original modelning (1)-tenglamasida glukoza subsistemasi ikki kamerali tizim sifatida berilgan.

Chegarada

$$G_{\mathrm{p}} = 0$$

bo‘lsa, chiqish hadlari yo‘qoladi, kiruvchi oqimlar esa

- endogen glukoza ishlab chiqarilishi,
- ovqatdan keluvchi oqim,
- to‘qimalardan plazmaga qaytuvchi oqim

ko‘rinishida qoladi.

Original modelda ushbu oqimlar fiziologik jihatdan manfiy bo‘lmagan funksiyalar sifatida aniqlangan.

Shuning uchun

$$\left(\frac{dG_{\mathrm{p}}}{dt}\right)\Big|_{(G_{\mathrm{p}}=0)} \geq 0$$

Xuddi shuningdek

$$G_{\mathrm{t}} = 0$$

bo‘lganda

to‘qimalar kamerasidan chiqish hadi nolga teng, kiruvchi oqim esa manfiy emas.

Demak

$$\left(\frac{dG_{\mathrm{p}}}{dt}\right)\Big|_{(G_{\mathrm{p}}=0)} \geq 0$$

Natijada glukoza subsystemasi musbat ortantni tark etmaydi. ■

Lemma 2. Insulin subsistemasining musbatligi

Agar

$$I_{\mathrm{p}}(0) \geq 0, \qquad I_{\mathrm{l}}(0) \geq 0$$

Hamda insulin sekretsiyasi

$$S(t) \geq 0$$

bo‘lsa, u holda

$$I_{\mathrm{p}}(t) \geq 0, \qquad I_{\mathrm{l}}(t) \geq 0$$

Isbot

Original modelning (3)–(5)-tenglamalarida insulin plazma va jigar kameralari orqali almashinadi.
Chegarada

$$I_{\mathrm{p}} = 0$$

bo‘lganda periferik parchalanish hadi yo‘qoladi, sekretsiya esa manfiy emas. Shuning uchun

$$\left(\frac{dI_{\mathrm{p}}}{dt}\right)|^{(I_{\mathrm{p}}=0)} \geq 0$$

Xuddi shunday

$$I_{\mathrm{l}} = 0$$

bo‘lganda jigar kamerasiga kiruvchi oqim mavjud, chiqish oqimi esa nol. Demak

$$\left(\frac{dI_{\mathrm{p}}}{dt}\right)|^{(I_{\mathrm{p}}=0)} \geq 0$$

Shunday qilib, insulin subsystemasi ham musbat invariant hisoblanadi. . ■

Lemma 3. Ovqat hazm qilish subsistemasining musbatligi

Agar

$$Q_{sto1}(0) \geq 0, \qquad Q_{sto2}(0) \geq 0, \qquad Q_{gut}(0) \geq 0$$

bo‘lsa, barcha

$$t \geq 0$$

uchun

$$Q_{(sto1)}(t) \geq 0, \qquad Q_{(sto2)}(t) \geq 0, \qquad Q_{(gut)}(t) \geq 0$$

Isbot

Original modelning (13)-tenglamasi oshqozonning qattiq va suyuq fazalari hamda ichak kamerasini tavsiflaydi.

Chegarada

$$Q_{sto1} = 0$$

bo‘lsa, chiqish oqimi nolga teng, ovqat qabul qilinganda esa kirish oqimi manfiy emas. Shuning uchun

$$\frac{dQ_{sto1}}{dt} \geq 0$$

Xuddi shu mulohaza

$$Q_{sto2}$$

va

$$Q_{gut}$$

uchun ham amal qiladi, chunki barcha oqimlar massaning almashinuvini ifodalaydi va manfiy massa hosil qilmaydi. Natijada ovqat hazm qilish moduli musbat invariantdir. ■

Yuqorida bir qancha tenglamalar isboti har bir holat tenglamasi chegarada alohida tekshiriladi.

Agar

$$x_i = 0$$

bo‘lsa,

$$\dot{\mathrm{x}}_i \geq 0$$

ekanligi aniqlandi.

Natijada trayektoriya koordinata tekisligini kesib o‘ta olmaydi. Nagumo invariantlik teoremasiga ko‘ra yechim musbat ortantni tark etmaydi. Shunday qilib biologik realizm matematik jihatdan asoslandi.

Eslatma. Bu yerda Nagumo teoremasi metodologik asos sifatida keltirilmoqda. Dalla Man modeli uchun to‘liq formal isbot berish modeldagi har bir tenglama va parametrni alohida tekshirishni talab qiladi; bu maqolada esa invariantlik g‘oyasi va uni tekshirish yo‘nalishi ko‘rsatiladi.

Muhokama. Dinamik tizimlarni tahlil qilishda muvozanat nuqtasi (equilibrium point) asosiy tushunchalardan biridir. Muvozanat holatida tizimning barcha holat o‘zgaruvchilari vaqt bo‘yicha o‘zgarmaydi. Matematik nuqtayi nazardan

$$\left\{\frac{dX}{dt} = 0\right.$$

shart bajariladi.

Dalla Man modelida ovqat qabul qilinmagan bazal holatda tashqi kirish signali nolga teng deb olinadi.

Natijada

$$F(X^*) = 0$$

ko‘rinishidagi nolinear algebraik sistema hosil bo‘ladi.

Hosil bo‘lgan

$$X^* = \begin{Bmatrix} x_1^* \\ x_2^* \\ \vdots \\ x_n^* \end{Bmatrix} \in \mathbb{R}_+^n$$

vektor bazal fiziologik holatni ifodalaydi.

Mazkur nuqta keyingi barqarorlik tahlilining boshlang‘ich nuqtasi hisoblanadi.

Teorema 3. Muvozanat nuqtaning mavjudligi

Agar model parametrlarining qiymatlari fiziologik jihatdan ruxsat etilgan sohada tanlangan bo‘lsa va tizimning kirish signali bazal holatga mos bo‘lsa, u holda model kamida bitta muvozanat nuqtaga ega bo‘ladi.

Izoh. Bu teorema umumiy dinamik tizimlar nazariyasiga tayangan holda keltirilmoqda. Dalla Man modeli uchun muvozanat nuqtasini aniq hisoblash parametrlar qiymatlariga bog‘liq bo‘lib, alohida sonli hisoblashni talab qiladi.

Har qanday matematik modelning amaliy qiymati parametrlarni eksperimental ma’lumotlardan aniqlash imkoniyatiga bog‘liq.

Dalla Man modelida parametrlar soni ko‘p bo‘lganligi sababli ularning barchasini bir vaqtning o‘zida baholash amaliy jihatdan murakkab hisoblanadi. Shuning uchun parametrlarni identifikatsiya qilish masalasi alohida ilmiy muammo sifatida qaraladi.

Identifikatsiya quyidagi optimallashtirish masalasiga keltiriladi:

$$min_P J(P)$$

bu yerda $J(P)$ — model natijalari bilan tajriba ma’lumotlari orasidagi moslik mezoni. Mazkur masala nolinear optimallashtirish usullari yordamida yechiladi.

Xulosa. Ushbu maqolada glukoza–insulin tizimini tavsiflovchi matematik modelning umumiy nazariy asoslari Dalla Man modeli misolida tahlil qilindi. Tahlil shuni ko‘rsatadiki, modelning amaliy qo‘llanilishi faqat uning fiziologik aniqligiga emas, balki matematik jihatdan korrekt qo‘yilganligiga ham bog‘liq.

Mazkur tahlil asosida, Dalla Man modelining eng muhim nazariy ustunligi uning **holatlar fazosi** asosida qurilgan ko‘p komponentli dinamik tizim ekanligidir.

Bunday tuzilma glukoza va insulin almashinuvining murakkab mexanizmlarini yagona matematik model doirasida ifodalash imkonini beradi. Shu bilan birga, modelning ko‘p parametrli va nolinear tuzilishi uning identifikatsiyasi hamda nazariy tahlilini murakkablashtiradi.

Mazkur maqola doirasida invariant soha, musbatlik xossasi va muvozanat nuqtasi umumiy matematik nazariya asosida ko‘rib chiqildi. Keyingi maqolalarda ushbu g‘oyalar Dalla Man modelining alohida kichik tizimlari (glukoza kinetikasi, insulin kinetikasi, endogen glukoza ishlab chiqarilishi va boshqa modullar) misolida batafsil tahlil qilinadi. Shuningdek, parametrlarning sezgirligi va modelning barqarorlik xossalari sonli tajribalar bilan bog‘liq holda muhokama qilinadi.

ADABIYOTLAR:

1. Dalla Man C., Rizza R.A., Cobelli C. Meal simulation model of the glucose-insulin system. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2007. Vol. 54(10). P. 1740–1749.

2. Dalla Man C., Camilleri M., Cobelli C. A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2006. Vol. 53(12). P. 2472–2478.

3. Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R., Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. American Journal of Physiology. 1979. Vol. 236. P. E667–E677.

4. Bergman R.N. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Diabetes. 1989. Vol. 38. P. 1512–1527.

5. Cobelli C., Dalla Man C., Toffolo G., Basu R., Vella A., Rizza R.A. The oral minimal model. American Journal of Physiology. 2014.

6. Sorensen J.T. A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and Its Use to Design and

7. Mathematical Biosciences. 2007.

8. Cobelli C., Carson E. Introduction to Modeling in Physiology and Medicine. Academic Press. 2008.

9. Cobelli C., Foster D.M., Toffolo G. Tracer Kinetics in Biomedical Research. Springer. 2000.

10. Saltelli A., Chan K., Scott E. Sensitivity Analysis. John Wiley & Sons. 2000.

11. Cobelli C., Dalla Man C. Minimal and Maximal Models to Quantitate Glucose Metabolism: Tools to Measure, to Simulate and to Run in Silico Clinical Trials. Journal of Diabetes Science and Technology. 2022;16(5):1270–1298. doi:10.1177/19322968211015268.

12.Fera N., Procopio A., Zaffino P., Cutruzzolà A., Irace C., Cosentino C. Modeling Strategies for CGM Data: A Scoping Review of Mechanistic, Machine Learning, and Hybrid Approaches in Diabetes Management. Computers in Biology and Medicine. 2026;205:111601. doi:10.1016/j.compbiomed.2026.111601.

13.Dávila-Ruales V., Gilón L.F., Gómez A.M., et al. Evaluating the Precision and Reliability of Real-Time Continuous Glucose Monitoring Systems in Ambulatory Settings: A Systematic Review. Journal of Diabetes Science and Technology. 2024.

14.Bano G., et al. Clinical Evidence for High-Risk CE-Marked Medical Devices for Glucose Management: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2024.

15.Anagnostopoulou L., Liarakos A.L., Ntanasis-Stathopoulos I., et al. Continuous Glucose Monitoring and Microvascular Complications in Diabetes: Bridging Glycemic Metrics with Clinical Outcomes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2026;28(2):840–849.

16.Deng Y., Kong Y., Wang X., Li H. Recent Advances in Modeling and Prediction of Blood Glucose in Type 1 Diabetes. 2026.

17.Matematik analiz va identifikatsiya bo‘yicha qo‘shimcha manbalar

18.Rao S.S. Applied Numerical Methods for Engineers and Scientists. McGraw-Hill.