

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Чебыкина Влада Игоревна

Выпускная квалификационная работа бакалавра

**Моделирование процесса воздействия ЛС с
использованием элементов управления с обратной
СВЯЗЬЮ**

Направление 01.03.02

Прикладная математика, фундаментальная информатика и программирование

Научный руководитель,
кандидат физ.-мат. наук,
доцент
Балыкина Ю.Е.

Санкт-Петербург

2019

Содержание

Введение.....	3
Постановка задачи.....	4
Обзор литературы.....	6
Глава 1. Математические модели системы инсулин-глюкоза.....	12
1.1. Минимальная модель Бергмана.....	12
1.2. Модель Фишера.....	14
1.3. Расширенная минимальная модель.....	15
1.4. Модель Ховорки.....	16
Глава 2. Управление с обратной связью.....	20
2.1. Понятие обратной связи в теории управления.....	20
2.2. PID-регулятор.....	20
Глава 3. Численное моделирование.....	24
3.1. Модель Фишера.....	24
3.2. Расширенная минимальная модель.....	26
3.3. Модель Ховорки.....	28
3.4. Сравнение полученных результатов.....	31
Выводы.....	33
Заключение.....	35
Список литературы.....	36
Приложение.....	38

Введение

Математическое моделирование биологических процессов (в частности, различных заболеваний человека) представляет фундаментальную проблему, стоящую на стыке биологии, медицины и математики.

Теория управления играет важную роль в разработке общих принципов для биологических систем и, в частности, понимания динамических явлений в биологии и медицине. Анализ моделей может помочь в тестировании различных стратегий лечения и поиске оптимальных решений.

Системы управления с обратной связью получили широкое применение в задачах медицины. В качестве примеров, в частности, можно привести:

- доставка анестезии;
- подача инсулина для больных диабетом;
- контроль артериального давления;
- химиотерапия:
 - определение индивидуальной дозы препарата для лечения рака;
 - определение оптимальной дозы препарата для уничтожения опухоли пациента.

Математическое и имитационное моделирование стали важными инструментами для рационального принятия решений при разработке и использовании лекарств. Подходящие модели могут предсказать время воздействия лекарств, реакции и побочные эффекты для различных режимов дозирования. Основанные на моделях подходы являются инструментами для количественного понимания временных взаимосвязей между дозой, концентрацией и эффектом лекарства в течение курса лечения, а также позволяют вести оптимальную разработку лекарств и индивидуальное лечение пациента.

Построение такого рода моделей будет рассмотрено на примере задачи моделирования биологической системы управления концентрацией глюкозы

в плазме крови (система инсулин–глюкоза) у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1).

Системы управления с обратной связью могут быть использованы для непрерывного мониторинга глюкозы в режиме реального времени посредством автоматической внутривенной инфузии инсулина пациентам. Сахарный диабет является глобальной медико-социальной проблемой уже на протяжении нескольких десятилетий, что указывает на актуальность рассмотрения вопроса с позиции математического моделирования.

Сахарный диабет – это группа эндокринных заболеваний, подразделяемых на две основные группы: диабет 1-го и 2-го типа. Диабет типа 1 является результатом аутоиммунной реакции, которая разрушает β -клетки в поджелудочной железе, препятствуя выделению достаточного количества инсулина. При этом в случае диабета 2 типа у человека развивается резистентность к инсулину. Основным диагностическим признаком этих видов заболевания является хроническая гипергликемия – повышенный уровень сахара в крови, что со временем приводит к серьезному повреждению многих систем организма. В конкретном случае гипергликемия после приема пищи – это уровень глюкозы в крови, превышающий 180 мг/дл через 2 часа после еды. Хронически высокий уровень глюкозы в крови приводит к некоторым осложнениям, включая сердечно-сосудистые заболевания, почечную недостаточность, слепоту, инсульт. С другой стороны, гипогликемия, уровень глюкозы в крови ниже 60 мг/дл, может привести к потере сознания и коме [1].

По данным Международной диабетической федерации (IDF), в 2017 году в мире насчитывалось 425 миллионов человек, страдающих СД, причем большинство из них приходится на регионы Западной части Тихого океана. Ожидается, что эта цифра возрастет до 629 миллионов к 2045 году [2]. Эти статистические данные и прогнозы направлены на проведение эффективного исследования с целью усиления профилактики, совершенствования методов и, в идеале, поиска лечения для пациента с СД.

Постановка задачи

Целями данной работы являются:

- Рассмотрение математических моделей, моделирующих процесс воздействия ЛС с использованием элементов управления с обратной связью для различных биомедицинских задач.
- Адаптация математических моделей регуляции гликемии для пациентов с сахарным диабетом на основе рассматриваемых моделей.
- Численное моделирование рассматриваемых математических моделей и анализ полученных результатов.

Для достижения данных целей поставлены следующие задачи:

- проанализировать предметную область;
- проанализировать существующие математические модели глюкоза-инсулин;
- оценить взаимосвязь между инъекцией инсулина и уровнем глюкозы в крови после приема пищи;
- разработать контроллер с обратной связью для рассматриваемых моделей;
- проанализировать полученные результаты.

Обзор литературы

Методы теории управления, в частности системы управления с обратной связью, имеют широкий круг применения в различных задачах медицины. Одними из основных задач являются задачи определения индивидуальной дозы препарата для лечения рака, определение оптимальной дозы препарата для уничтожения опухоли пациента во время химиотерапии. Математические модели лечения рака химиотерапией имеют долгую историю, но во многих случаях, понимание динамики является неполным, особенно при лечении со множественными лекарственными средствами. Также в математических моделях достаточно сложно учесть многие базовые биологические процессы организма.

Математически химиотерапию рака можно рассматривать как систему контроля, определяемую количеством раковых клеток, и контролем, рассматриваемым в качестве дозировки лекарственного средства. Поскольку химиотерапевтические агенты являются нормальными клетками, а также раковыми клетками, цель заключается в том, чтобы свести к минимуму количество раковых клеток в течение фиксированного интервала терапии, сохраняя токсичность для нормальной ткани на приемлемом уровне. Это можно сформулировать как задачу оптимального управления. В математической модели, когда действия лекарств предполагаются мгновенными, учтена задержка с точки зрения эффективности препарата, то есть, добавлены дополнительные динамические уравнения, которые моделируют концентрацию лекарственного средства в плазме тела, так называемые фармакокинетические уравнения (PK). Также учитываются фармакодинамические (PD) эффекты при моделировании эффективности лекарств. Стоит отметить, что для большей реалистичности моделей химиотерапии рака необходимо учитывать развитие лекарственной устойчивости. Подобные модели были рассмотрены в статье Urszula Ledzewicz и Heinz Schättler [3].

Другим примером исследования является работа авторов S. Paryadzani, M.J. Mahjoob, Saeid Amanpour, Raheleh Kheirbakhsh, M. Haji Akhoundzadeh [4], в которой изучается такое заболевание, как меланома. Модель включает рост опухоли, химиотерапию и фармакокинетику. Параметры модели рассчитываются путем подбора математических соотношений к данным испытаний с использованием генетического алгоритма (GA). Синтезированная стратегия управления, основанная на SDRE (уравнение Рикатти, зависит от состояния), дает многообещающие результаты. Был получен оптимальный протокол лечения, включающий химиотерапию и DDW (deuterium depleted water) в качестве дополнительного лечения.

В статье турецких ученых Naser Babaei и Metin U.Salamci [5] предложен новый подход к модели эталонного адаптивного управления (MRAC) для нелинейной проблемы регулирования лечения рака с помощью химиотерапии, а также приведен обзор основных исследований в этой области. В работе рассмотрены несколько подходов для уничтожения раковых клеток в модели нелинейного роста опухоли на основе уравнения Риккати (SDRE) и MRAC. Численное моделирование показывает эффективность предложенного алгоритма для устранения опухолей разных размеров у разных пациентов.

В области анестезии замкнутый контроль редко используется для автоматизации доставки лекарств, безопасного достижения и поддержания желаемого клинического эффекта. Это связано со сложностью физиологических систем и недостаточным пониманием механизмов анестезирующего лекарственного средства. Дополнительные ограничения налагаются тем фактом, что некоторые лекарственные средства обладают нежелательными побочными эффектами. Доставка анестезирующего препарата включает в себя непрерывное введение комбинации лекарственных средств с частыми корректировками для поддержания

нормальных жизненно важных показателей во время хирургической стимуляции. Общую картину существующих математических моделей, инструментов и механизмов для замкнутого контроля анестезии дает нам работа канадского ученого Guy A. [6].

В статье Kristian Soltesza, Jin-Oh Hahn, Tore Häggglunda, Guy A. Dumont, J. Mark Ansermino [7] предлагается индивидуальный подход к контролю глубины наркоза в замкнутом контуре во время анестезии пропофолом. Динамическая модель наркоза состоит из PK-модели (распределение и выведение лекарственного средства), модели PD (клинический эффект препарата) и α -модели, описывающей работу монитора. Фармакокинетическая (PK) модель – трехкамерная модель Шюттлера, в которой каждая камера представляет собой класс тканей (Рис. 1). Основу фармакодинамической (PD) модели составляет функция Хилла. Для решения проблемы нелинейности модели авторы используют PID-регулятор (пропорционально–интегрально–дифференцирующий). Недостатком рассмотренной работы является недостаточно изученное влияние измерительного шума. В реальной клинической среде контроллер должен работать в условиях плохого качества сигнала.

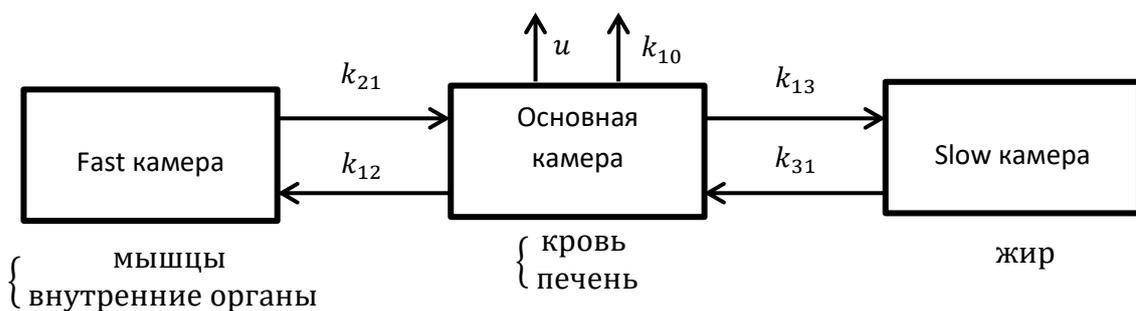


Рис. 1 Трехкамерная PK-модель контроля глубины наркоза

В последние 50 лет система инсулин-глюкоза, предназначенная для регуляции гликемии больных диабетом, была одной из наиболее детально смоделированных биомедицинских проблем. Основной обзор работ в этой

области был представлен в 2005 году в работе российских ученых В.А. Карпельева, Ю.И. Филиппова, Ю.В. Тарасова, М.Д. Боярского, А.Ю. Майорова, М.В. Шестаковой, И.И. Дедова [8]. В статье изложена развернутая классификация математических моделей динамики инсулин-глюкоза, а также перечислены основные исследования, публикации и подходы к данному вопросу в период с 1961 по 2015 год. Авторами наглядно продемонстрирована актуальность и необходимость математических исследований для такого заболевания как диабет.

Базовой и наиболее популярной математической моделью является минимальная модель Бергмана, описанная в статье [9]. Эта модель включает 3 обыкновенных дифференциальных уравнения (ОДУ), которые описывают изменения концентрации инсулина и глюкозы в плазме. Структурная простота и способность рассчитать важные физиологические параметры, используя значения концентрации глюкозы и инсулина в плазме, полученные из клинических тестов, – это главные преимущества минимальной модели. Данная модель стала основой для многочисленных исследований, была модифицирована и адаптирована под конкретные задачи.

В другом труде от Hyuk Kang, Kyungreem Han & MooYoung Choi [10] достаточно подробно описываются одни из самых основных математических моделей для регуляции глюкозы во всем организме человека. Рассмотрена усовершенствованная, более наглядная, минимальная модель Gaetano и соавторов. Также ученые останавливаются на известной интегрированной модели, предложенной Cobelli и соавт., которая дает более реалистичное описание увеличения и уменьшения инсулина в плазме. В этом исследовании система регуляции глюкозы всего тела подразделяется на три подсистемы: подсистема глюкозы, подсистема инсулина и подсистема глюкагона.

Помимо широко используемой минимальной модели существует ряд других математических моделей, которые представлены в виде обыкновенных дифференциальных уравнений, дифференциальных

уравнений в частных производных, дифференциальных уравнений с запаздыванием и интегро-дифференциальных уравнений. Обзор на такие работы, используемые в регуляторной системе глюкоза-инсулин применительно к диабету, представлен в статье ученых Athena Makroglou, Jiaxu Li, Yang Kuang [11].

В работе Oyvind Stavdahl, Anders L.Fougner, Konstanze Kölle, Sverre Chr.Christiansen, Reinold Ellingsen, Sven M.Carlsen подробно рассматривается вопрос создания искусственной поджелудочной железы (APS). Статья содержит краткое обсуждение динамики AP-системы с точки зрения ее физических компонентов и некоторых основных понятий. Также авторы описывают различные пути инфузии инсулина (инфузия, зависящая от участка динамика поглощения; подкожная и внутрибрюшинная доставки инсулина) и измерения глюкозы (подкожное и внутрибрюшинное) из соображений динамики и безопасности [12].

В статье индийских ученых Anirudh Nath, Shivanagouda Viradar, Archana Balan, Rajeeb Dey, Radhakant Padhi представлен краткий обзор некоторых важных дополненных моделей, идентификации, оценки параметров и существующих алгоритмов управления таких, как модели прогнозирующих контроллеров (MPC), пропорционально-интегрально-дифференцирующих (PID), адаптивных и надежных контроллеров. Для разработки системы искусственной поджелудочной железы (APS) интеграция датчика глюкозы является важной проблемой, которая, в свою очередь, вносит шум датчика в измерение, тем самым приводя к несовершенству модели. Эта статья дополнительно обсуждает разработку алгоритмов управления при наличии таких шумов и различных других помех [13].

Диссертация Amjad Hisham Ahmad Abu-Rmileh посвящена модели прогнозирующего контроля, управления скользящим режимом, линейной и нелинейной системной идентификации, а также нескольким аспектам программирования в MATLAB для разработки алгоритма управления с

замкнутым контуром для искусственной поджелудочной железы при диабете 1 типа [14].

В исследовании Ruiqiang Hu и Chengwei Li предлагается улучшенный алгоритм PID, основанный на оценке «insulin-on-board» (IOB), и компьютерное моделирование выполняется с использованием комбинационной математической модели динамики регуляции глюкозы-инсулина. Результаты моделирования демонстрируют, что улучшенный алгоритм PID-регулятора может хорошо работать при разных приемах углеводов и в разных ситуациях чувствительности к инсулину [15].

Глава 1. Математические модели системы инсулин-глюкоза

1.1. Минимальная модель Бергмана

Бергман и Кобелли предложили минимальную модель с добавлением удаленной инсулиновой камеры, которая разработана с учетом кинетики инсулина и глюкозы по отдельности в соответствии с измеренными данными инсулина во время интравенозной пробы на толерантность к глюкозе (IVGTT) [10].

Сначала введем способность усваивать глюкозу X благодаря действию инсулина в удаленной секции, которая усиливается притоком инсулина в плазме с концентрацией I_p . В минимальной модели с концентрацией глюкозы в плазме G_p инсулин в отдаленной камере ингибирует выработку глюкозы в печени и активирует инсулинзависимое поглощение глюкозы периферическими тканями. Таким образом, динамика глюкозы вместе с действием удаленного инсулина описывается уравнениями:

$$\frac{dG_p}{dt} = -[p_1 + X]G_p + p_1G_b,$$

$$G_p(0) = G_0,$$

$$\frac{dX}{dt} = -p_2X + p_3[I_p - I_b],$$

$$X(0) = 0,$$

с базальной концентрацией глюкозы G_b и инсулина I_b в плазме, где p_1 , p_2 и p_3 представляют константы скорости поглощения глюкозы тканью, ослабления способности поглощения удаленным инсулином и увеличения способности поглощения плазменным инсулином, соответственно. В инсулиновой камере плазмы, когда концентрация G_p превышает пороговое значение G_0 , уровень

инсулина увеличивается пропорционально избытку глюкозы. Динамика плазменного инсулина определяется соотношением:

$$\frac{dI_p}{dt} = p_4[G_p - G_o]^+ t - p_5[I_p - I_b],$$

где p_4 и p_5 – константы скорости высвобождения инсулина из поджелудочной железы и распада инсулина в плазме, соответственно. Функция $[G_p - G_o]^+$ определяется как $G_p - G_o$, если $G_p > G_o$ и 0 в противном случае.

Схема минимальной модели представлена на рисунках 2 и 3.

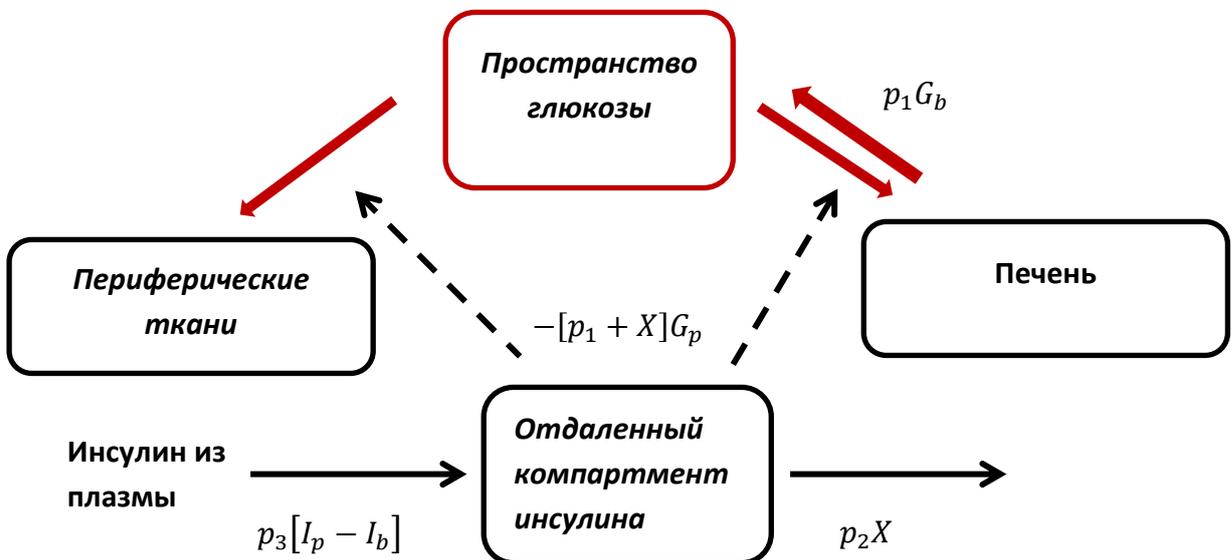


Рис. 2 Схема кинетики глюкозы

Уровень глюкозы в плазме снижается за счет процесса утилизации в печени и периферических тканях, который активируется поглощающей способностью X вследствие действия инсулина в удаленной камере. Способность поглощения X увеличивается с концентрацией инсулина в плазме I_p . Сплошные черные стрелки иллюстрируют транспорт инсулина, а

сплошные красные – транспорт глюкозы. Пунктирные стрелки показывают действия инсулина из отдаленной камеры на потребление глюкозы.

На следующей иллюстрации мы можем видеть, что концентрация инсулина в плазме увеличивается при секреции из поджелудочной железы и уменьшается при распаде в плазме:

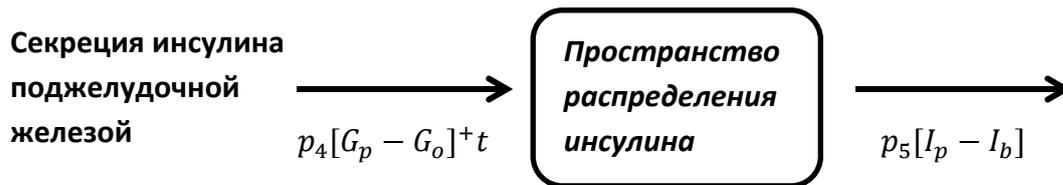


Рис. 3 Схема кинетики инсулина

1.2. Модель Фишера

Далее рассмотрим модификацию минимальной модели – модель Фишера, которая демонстрирует модель для пациента с диабетом 1 типа и представляет собой систему из трех дифференциальных уравнений следующего вида [16]:

$$\frac{dG}{dt} = -p_1G + X(G + G_b) + D(t), \quad (1)$$

$$\frac{dX}{dt} = -p_2G + p_3I, \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = -n(I + I_b) + \frac{u(t)}{V_I} \quad (3)$$

Первое уравнение описывает концентрацию глюкозы в плазме крови (G , мг/дл), второе – способность усваивать глюкозу благодаря действию

инсулина в удаленной камере (X , мЕд/л), третье – концентрацию инсулина в плазме (I , мЕд/л), которое включает в себя параметр вливания инсулина $u(t)$. Параметры p_1, p_2, p_3, I_b, G_b определены в п.1.1.

Входными данными являются нарушение глюкозы при приеме пищи ($D(t)$, мг/дл/мин) и регулируемая скорость инфузии инсулина ($u(t)$, мЕд/мин).

Функция $D(t)$ представляет потребление пищи как возмущение и обозначает скорость, с которой глюкоза поступает в кровь из кишечника после еды. Она имеет убывающую экспоненциальную форму, что достаточно точно описывает влияние приема пищи на изменение уровня глюкозы в крови:

$$D(t) = A \exp(-0,05t).$$

Такой вид функции позволяет добиться эффекта быстрого повышения уровня глюкозы в плазме (от уровня покоя) до максимального менее чем за 30 минут, а затем падения до базового уровня примерно через 2-3 часа.

1.3 Расширенная минимальная модель

Ниже описана модификация минимальной модели, включающая в себя кинетику подкожного инсулина. Модель, используемая для описания подкожного транспорта инсулина к плазменному инсулину, была предложена Ховоркой и соавт. как модель абсорбции инсулина (уравнения (4) и (5)).

$$\frac{dG}{dt} = -p_1(G - G_b) - vXG + \frac{k_{abs}F}{V_g} G_{gut} + \frac{F}{V_g} D,$$

$$\frac{dX}{dt} = p_2(I - X),$$

$$\frac{dI}{dt} = -k_e I + \frac{U_I}{V_I},$$

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}}, \quad (4)$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max,I}}, \quad (5)$$

$$\frac{dG_{gut}}{dt} = \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} - k_{abs} G_{gut}.$$

Значения $G, I, X, u, p_1, p_2, p_3, I_b, G_b$ описаны в пунктах 1.1 и 1.2. Переменная G_{gut} – глюкоза в кишечнике, $S_1(t), S_2(t)$ описывают абсорбцию вводимого инсулина в двух камерах, U_I – скорость поглощения инсулина (появление инсулина в плазме). Величины $k_{abs}, k_e, v, F, t_{max,I}$ – константы скорости кишечного всасывания, элиминации (выведения), действия инсулина из отдаленной камеры на потребление глюкозы, биодоступность (чем она выше, тем меньше потерь вещества будет при усвоении и использовании организмом) углеводов, время максимального поглощения подкожно введенного инсулина, соответственно.

1.4 Модель Ховорки

Более сложные математические модели предложены Ховоркой и соавторами. Ими были рассмотрены модели с большим количеством камер для лучшего понимания поведения различных частей тела. Модель Ховорки – это нелинейная модель, которая состоит из подсистемы глюкозы (абсорбция, распределение и вывод), инсулиновой подсистемы (абсорбция, распределение и разрушение инсулина) и подсистемы действия инсулина [17]. Модель демонстрирует хороший компромисс между простотой и точностью, она используется в клинических и *in vitro* исследованиях для разработки искусственной поджелудочной железы.

Схематическое изображение модели Ховорки представлено на рисунке

4.

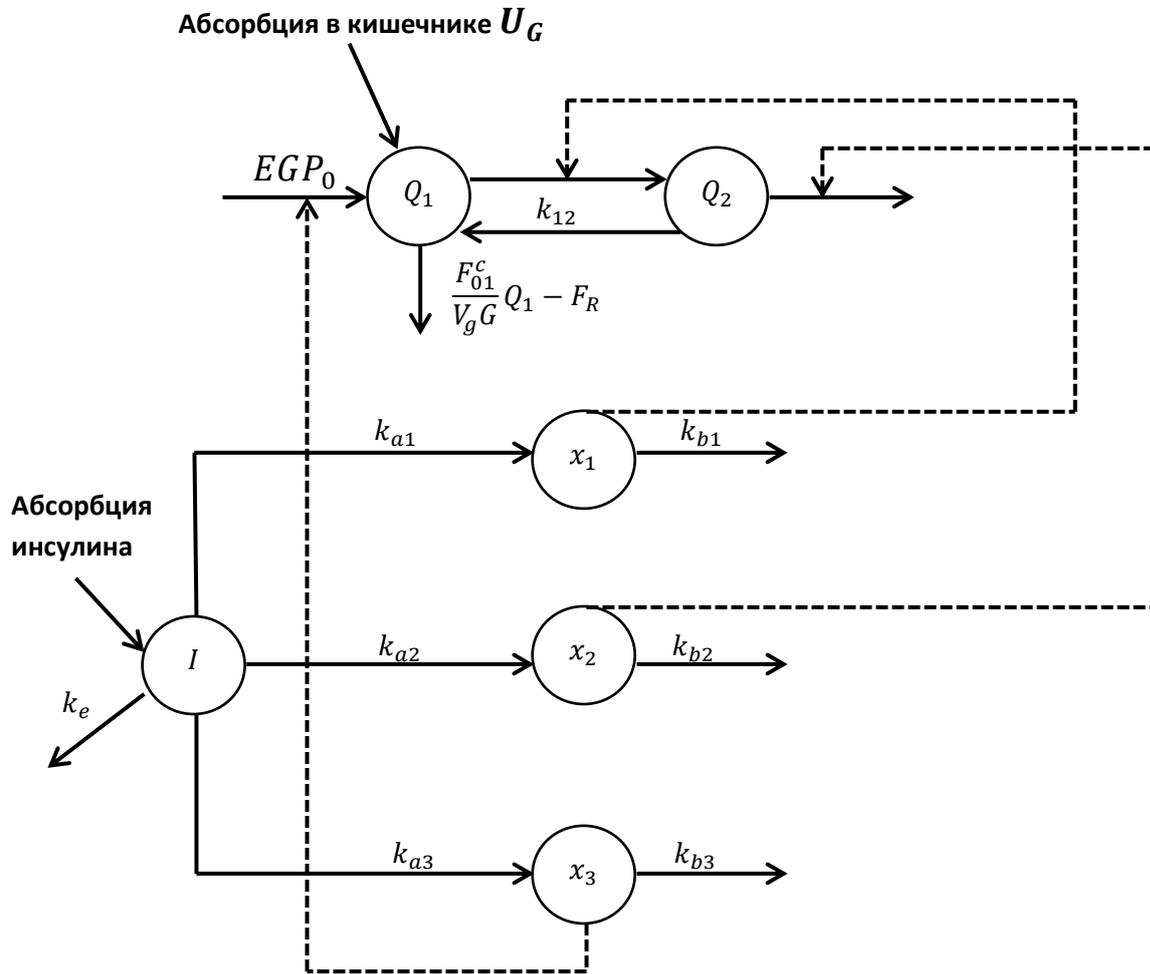


Рис. 4 Модель Ховорки

а) Подсистема глюкозы

Подсистема глюкозы разделена на два отделения: масса глюкозы в доступной камере и масса глюкозы в недоступной камере.

$$\frac{dQ_1(t)}{dt} = - \left[\frac{F_{01}^c}{V_g G(t)} + x_1(t) \right] Q_1(t) + k_{12} Q_2(t) - F_R(t) + U_G(t) + EGP_0 [1 - x_3(t)]$$

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = x_1(t) Q_1(t) - [k_{12} + x_2(t)] Q_2(t),$$

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G},$$

$$F_{01}^c(t) = \begin{cases} F_{01}, & G \geq 4 \text{ ммоль/л}, \\ \frac{F_{01}G(t)}{4.5}, & G < 4 \text{ ммоль/л} \end{cases}$$

$$F_R(t) = \begin{cases} 0.003(G(t) - 9)V_G, & G \geq 9 \text{ ммоль/л} \\ 0, & G < 9 \text{ ммоль/л} \end{cases}$$

где Q_1 и Q_2 – массы глюкозы в доступных (в которых проводятся измерения, т.е. в крови) и недоступных (в периферических тканях) камерах, соответственно. k_{12} – это константа скорости передачи из недоступной в доступную камеру. V_G – объем распространения доступного отделения. G – концентрация глюкозы в плазме. U_G – скорость абсорбции в кишечнике (количество перевариваемых углеводов в единицу времени). EGP_0 – эндогенная продукция глюкозы, экстраполированная до нулевой концентрации инсулина. F_{01}^c – суммарный инсулиннезависимый уровень глюкозы. F_R – почечный клиренс глюкозы выше порога глюкозы в 162 мг/дл (9 ммоль/л).

б) Подсистема инсулина

Абсорбция инсулина:

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}},$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max,I}}.$$

Расшифровка параметров приведена в п.1.3.

Концентрация инсулина в плазме $I(t)$ описывается следующим уравнением:

$$\frac{dI}{dt} = \frac{U_I(t)}{V_I} - k_e I(t),$$

где k_e – коэффициент частичной элиминации (выведения из организма), а V_I – объем распределения, U_I (п.1.3.).

с) Подсистема действия инсулина

Концентрация инсулина в плазме оказывает влияние на транспорт глюкозы из плазмы в ткани, выработку глюкозы в печени и утилизацию периферической глюкозы. Эти действия моделируются следующим образом:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1(t)}{dt} &= -k_{a1}x_1(t) + k_{b1}I(t), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= -k_{a2}x_2(t) + k_{b2}I(t), \\ \frac{dx_3(t)}{dt} &= -k_{a3}x_3(t) + k_{b3}I(t),\end{aligned}$$

где x_1, x_2, x_3 – влияние инсулина на распределение/перенос глюкозы, удаление глюкозы и выработку эндогенной глюкозы, соответственно; k_{a1}, k_{a2}, k_{a3} – константы скорости дезактивации; k_{b1}, k_{b2} и k_{b3} являются константами активации.

Глава 2. Управление с обратной связью

2.1 Понятие обратной связи в теории управления

Обратная связь — это процесс передачи информации о состоянии объекта управления управляющему объекту. Это понятие считается одним из ключевых в теории управления. Наличие ее обеспечивает устойчивость и стабилизацию системы, уменьшение искажений, шума, оказывает влияние на чувствительность к внешним изменениям, улучшение пропускной способности системы. Также механизм обратной связи обеспечивает повышение помехоустойчивости из-за уменьшения влияния неконтролируемых внешних воздействий. Изучение биологических объектов позволяет выделить большое количество разнообразных систем с замкнутым циклом воздействия — системы регулирования температуры тела, содержания сахара в крови и т. д.

Обратная связь, связанная с фактическим выходом системы, используется в замкнутых системах, чтобы внести коррективы в исполнительный вход. Контроллер регулирует выход и при необходимости корректирует вход, чтобы поддерживать желаемый результат. Этот инструмент минимизирует влияние помех на общую систему и обеспечивает возможность поддерживать требуемый ответ, что достигается путем регулярного сравнения желаемой реакции с фактическим откликом системы. Полученное различие между желаемым и фактическим ответом (или сигналом ошибки) затем используется для регулировки выхода, чтобы разность была минимизирована.

2.2 PID-регулятор

В исследовании в качестве алгоритма управления был выбран PID-регулятор (пропорционально-интегрально-дифференцирующий). Такой алгоритм предпочтителен, потому что он основан на математических

вычислениях и не требует подробных знаний о поведении пациента. Стратегия PID-контроля является одним из наиболее широко используемых алгоритмов в области регуляции глюкозы. В своей простой формулировке закон управления PID зависит от выходной ошибки (то есть разницы между измеренным и желаемым уровнем глюкозы) и его пропорционально-интегрально-производного поведения. Кроме того, алгоритм PID показывает сходство с многофазным инсулиновым ответом природных β -клеток.

PID-управление автоматически регулирует выходной сигнал управления на основе ошибки от заданного значения ($e(t)$), которая определяется как разница между уставкой (целевым значением некоторого параметра или величины, к которому будет стремиться система автоматического управления) (SP) и измеренной переменной процесса (PV) [18].

$$e(t) = SP - PV.$$

Значение выхода контроллера $u(t)$ передается как системный вход.

$$u(t) = u_b + K_c e(t) + \frac{K_c}{\tau_I} \int_0^t e(t) dt - K_c \tau_D \frac{d(PV)}{dt}.$$

Параметры настройки регулятора имеют следующие значения: u_b – это константа, которая обычно устанавливается в качестве значения $u(t)$ при первом переключении контроллера из ручного в автоматический режим, K_c – усиление регулятора, τ_I – интегральная постоянная времени и τ_D – производная постоянная времени. Значение K_c является множителем пропорциональной погрешности и интегрального слагаемого, более высокое значение делает контроллер агрессивнее при реагировании на ошибки вдали от заданного значения. Интегральная постоянная времени τ_I (также известная как интегральное время сброса) и производная постоянная времени

τ_D должны быть положительными. Когда τ_I становится меньше, интегральный член увеличивается, так как τ_I находится в знаменателе.

В рассматриваемой задаче регуляции глюкозы контроллер PID представляет собой инсулиновую помпу, которая непрерывно проводит инъекцию в организм пациента. Он настроен на скорость потока инсулина от 0 до 10 мЕ/мин с базовым значением 3 мЕд/мин. PID-регулятор рассчитывает доставку инсулина на основе функции трех слагаемых [19]:

- Пропорциональный член (P): регулирует подачу инсулина в ответ на текущий измеренный уровень глюкозы.
- Интегральный член (I): регулирует доставку инсулина в соответствии с площадью под кривой между измеренным и целевым значением глюкозы (SP).
- Производный термин (D): поставляет инсулин в ответ на скорость изменения уровня глюкозы в крови с течением времени.

Согласно блок-схеме (рис. 5), ввод инсулина виртуальному пациенту зависит от разницы между фактической концентрацией глюкозы в крови из контура обратной связи и требуемой концентрацией глюкозы в крови из эталонного ввода глюкозы, что и является ошибкой системы. Затем этот сигнал ошибки подается в систему управления PID для оценки количества введенного инсулина у виртуального пациента с СД1 при регулировании концентрации глюкозы в крови. Кроме того, приемы пищи в течение определенных периодов времени также вводятся несколько раз в диабетическую модель для представления в качестве фактора, влияющего на уровень глюкозы в крови.

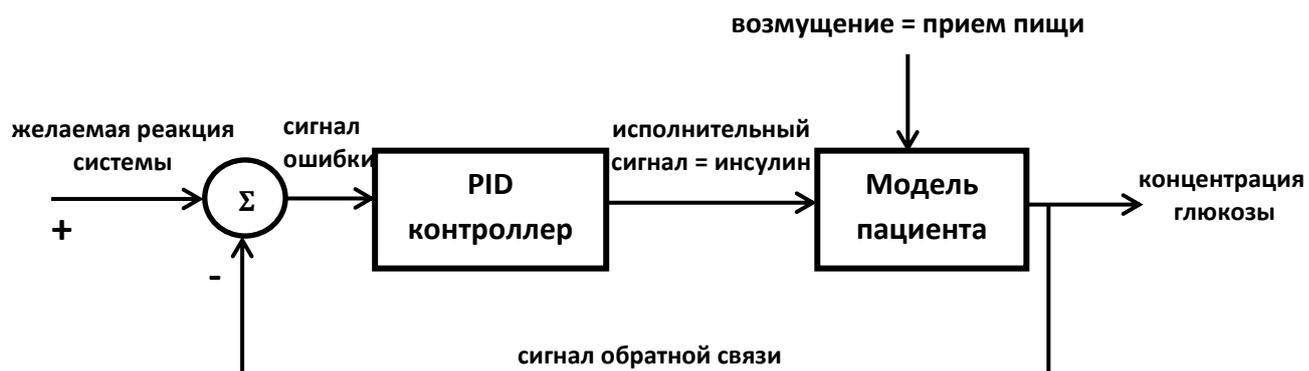


Рис. 5 Общая блок-схема системы управления PID для контроля инсулина на изменение глюкозы в крови

Глава 3. Численное моделирование

В данной главе будут представлены результаты численного моделирования адаптированных из главы 1 моделей. Программы реализованы с помощью пакета прикладных программ MATLAB. Также, некоторые модели реализованы на языке Python. В этих программах был использован модуль `scipy.integrate.odeint`, который использует алгоритм LSODA. Часть кода программ представлена в приложении.

3.1 Модель Фишера

На основе данных, представленных в [20], были оценены параметры модели из п.1.2.: $G_b = 81$ мг/дл (4.5 ммоль/л) – базальная концентрация глюкозы, $I_b = 15$ мЕд/л – базальная концентрация инсулина, $V_I = 12$ л – объем распределения инсулина, $n = 5/54$ мин⁻¹ – скорость распада инсулина. Параметры для модельного пациента с СД1: $p_1 = 0,028735$, $p_2 = 0,028344$, $p_3 = 5,035 \times 10^{-5}$. В качестве начальных значений использовались базальные (нормальные) показатели концентрации глюкозы и инсулина, т. е. $G(0) = G_b$, $I(0) = I_b$.

Проведено имитационное моделирование приема пищи больным диабетом 1-го типа при различных значениях параметров системы. В качестве параметра, определяющего функцию питания, будем использовать значение $A = 3$, что соответствует достаточно плотному приему пищи. Скорость инфузии равна 5 мЕд/мин. В результате получаем резкий скачок значения концентрации глюкозы в крови в течение 30 минут от 4,5 до 30 ммоль/л. В то же время происходит снижение значения концентрации инсулина в крови от показателя 15 мЕд/л до 5 мЕд/л. Далее можно наблюдать постепенное снижение уровня глюкозы в крови за период времени, равный 350 минутам. Это значение достигает отметки 14 ммоль/л, что значительно превышает базальный показатель здорового человека (4,5 ммоль/л). Графики

динамики концентрации инсулина и глюкозы в плазме представлены на рис. 6, 7.

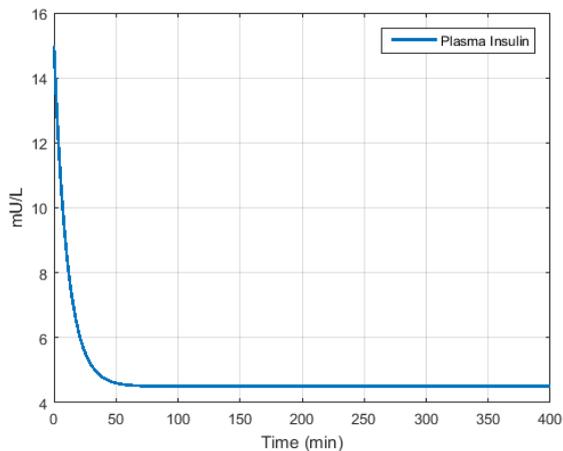


Рис. 6 Концентрация инсулина в плазме,
 $U(t) = 5$ мЕд/мин

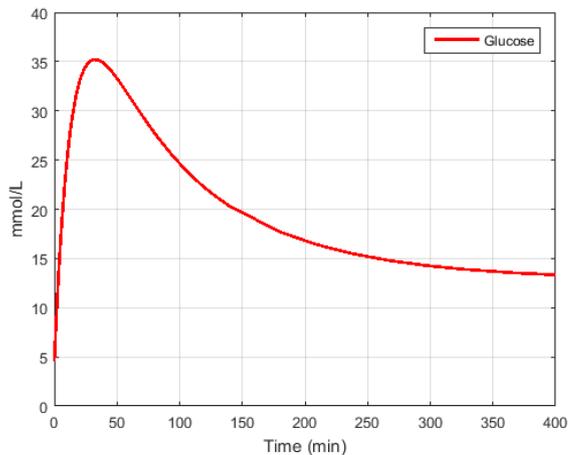


Рис. 7 Концентрация глюкозы в плазме,
 $U(t) = 5$ мЕд/мин

Исходя из полученных значений уровня глюкозы, можно сделать вывод о том, что при заданном приеме пищи принятая скорость инфузии инсулина мала для нормализации концентрации глюкозы в крови. Увеличим скорость инфузии до 10 мЕд/мин. В результате получим концентрацию глюкозы, равную 7 ммоль/л, которая более приближена к нормальному значению (рис. 8, 9).

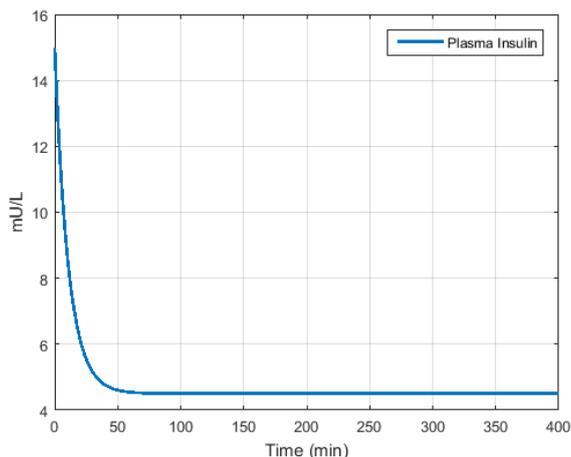


Рис. 8 Концентрация инсулина в плазме,
 $U(t) = 10$ мЕд/мин

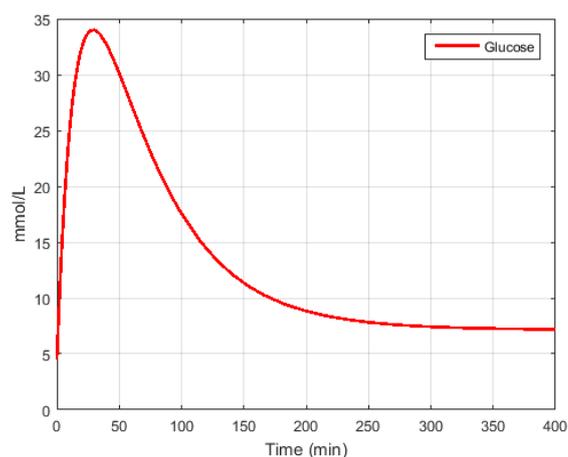


Рис. 9 Концентрация глюкозы в плазме,
 $U(t) = 10$ мЕд/мин

3.2 Расширенная минимальная модель

Для следующих двух моделей написаны программы на языке Python, имитирующие контроллер, который автоматически регулирует скорость инъекции инсулина в зависимости от изменения концентрации глюкозы в плазме крови.

В качестве параметров системы (п.1.3) использованы следующие значения, адаптированные из [21]: $G_b = 291,0$ (мг/дл), $f = 0,8$, $p_1 = 0,0317$ (1/мин), $p_2 = 1,23 \times 10^{-2}$ (1/мин), $v = 2, \times 10^{-2}$ ((1/мин)*(мл/мЕд)), $k_e = 0,009$ (1/мин), $k_{abs} = 1,2 \times 10^{-2}$ (1/мин), $\frac{1}{t_{max,I}} = 0,18$ (1/мин), $V_g = 12$ (л), $V_I = 12$ (л).

За начальные параметры были взяты следующие [21]: $G = 76,22$ (мг/дл), $X = I = 33,33$ (мЕд/л), $q_1 = q_2 = 16,67$ (мЕд/л), $G_{gut} = 250$ (мг/дл).

Параметр D , описывающий прием пищи, задается в качестве значения нормы потребления углеводов для диабетика. В среднем, этот показатель лежит в диапазоне от 110 до 140 г в сутки при отсутствии тяжелых физических нагрузок. При численном моделировании использовано значение равное 115 г, и проведена имитация трех приемов пищи.

После регулировки PID-контроллера получены следующие значения параметров: $K_c = -5,52 \times 10^{-2}$, $\tau_I = 0,5$, $\tau_D = 1,0$.

Для начала рассмотрим результаты численного моделирования без возмущений (рис. 10). При непрерывной подаче инсулина показатели глюкозы находятся около целевого значения 80 мг/дл в течение всего дня.

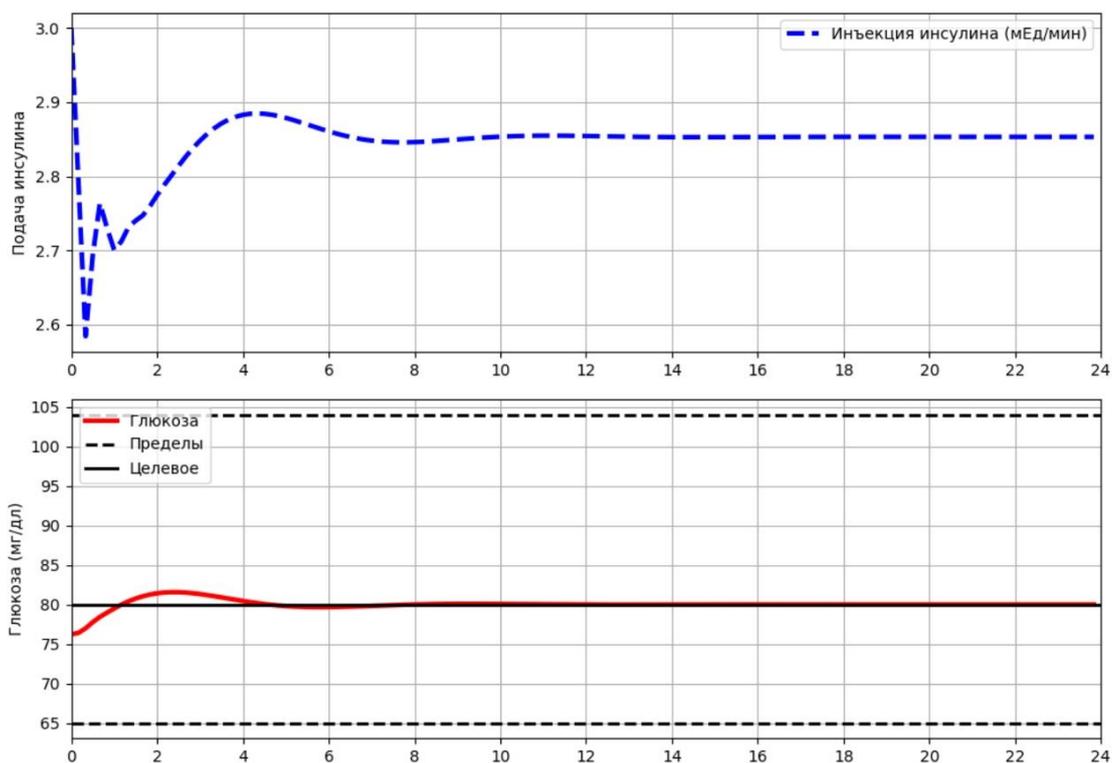


Рис. 10 Результаты моделирования концентрации глюкозы в крови для PID – контроллера при отсутствии возмущений

На рис. 11 представлены результаты моделирования работы PID-контроллера за 24 часа при поступающих возмущениях в виде питания. В течение этого времени происходит непрерывный контроль концентрации глюкозы в крови, а также ее регуляция с помощью инфузии инсулина, как в обычном состоянии пациента, так и после приемов пищи.

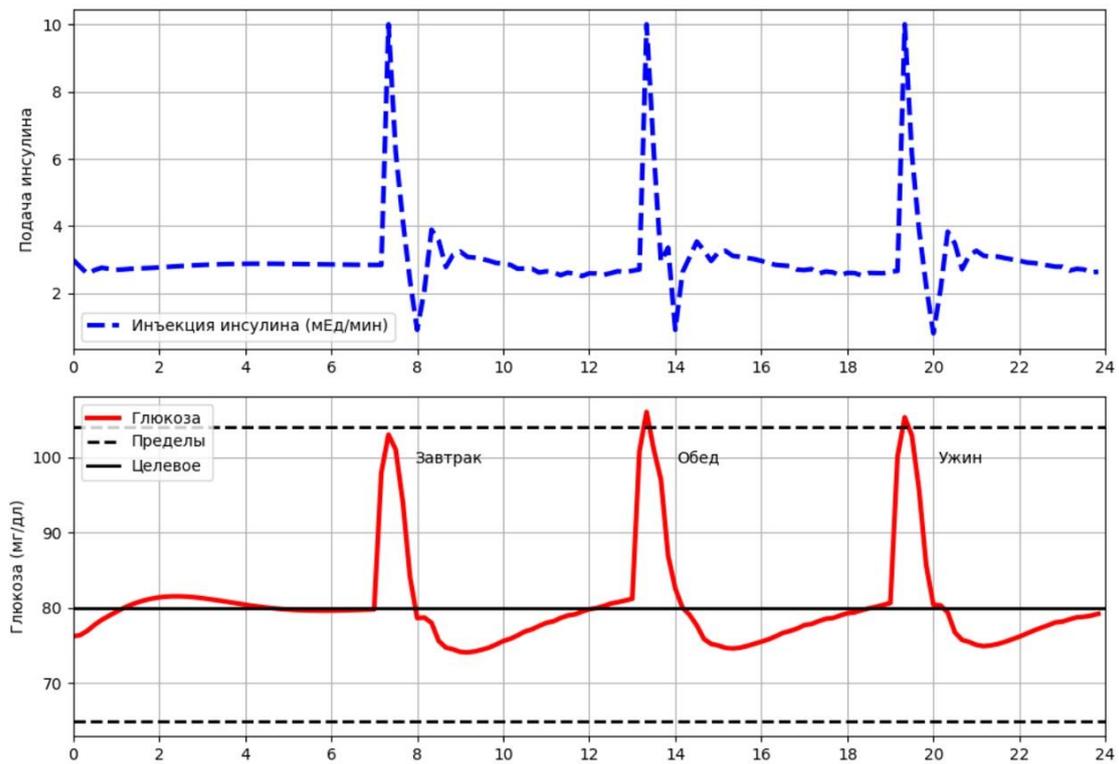


Рис. 11 Результаты моделирования концентрации глюкозы в крови для PID – контроллера

После каждого приема пищи наблюдается резкий скачок концентрации глюкозы в плазме крови. В тоже время за счет качественного управления происходит непрерывное увеличение дозы вводимого инсулина, что позволяет в течение часа нормализовать показатели глюкозы. Далее инсулиновая помпа продолжает обеспечивать скорость потока инсулина с типичным базовым значением 3 мЕд/мин до следующего возмущения. Помимо существующей задачи не допустить высокого роста концентрации глюкозы в плазме, существует цель контролировать снижение показателей до предельных значений, чтобы избежать наступления гипогликемии (концентрация глюкозы ≤ 65 мг/дл). Стоит отметить, что полученная дозировка инсулина является корректной, так как уровень глюкозы снижается к допустимым значениям.

3.3 Модель Ховорки

Константы модели (п.1.4) [17]:

Параметр	Значение	Размерность
k_{12}	0,66	1/мин
k_{a1}	0,006	1/мин
k_{a2}	0,03	1/мин
k_{b1}	$3,07 \times 10^{-5}$	л/(мЕд*мин)
k_{b2}	$4,92 \times 10^{-5}$	л/(мЕд*мин)
k_{b3}	0,0016	л/(мЕд*мин)
k_e	0,0138	1/мин
V_g	12	л
V_I	12	л
$t_{max,I}$	55	мин

Параметры: $EGP_0 = 0,0161$ (ммоль/(кг*мин)), $F_{01} = 0,0097$ (ммоль/(кг*мин)). За начальные значения приняты базальные показатели переменных модели (п.3.2).

Результаты численного моделирования модели Ховорки без использования обратной связи продемонстрированы на рисунке 12. На первом графике иллюстрируется непрерывная подача инсулина пациенту, равная 3 мЕд/мин. Динамика глюкозы показана на втором графике относительно своих предельных и нормальных значений. Наблюдается резкое возрастание концентрации глюкозы в крови после приемов пищи, полученные значения выходят за допустимые верхние и нижние пределы. Основной задачей последующего внедрения PID-регулятора является нормализация концентрации в границах допустимых значений.

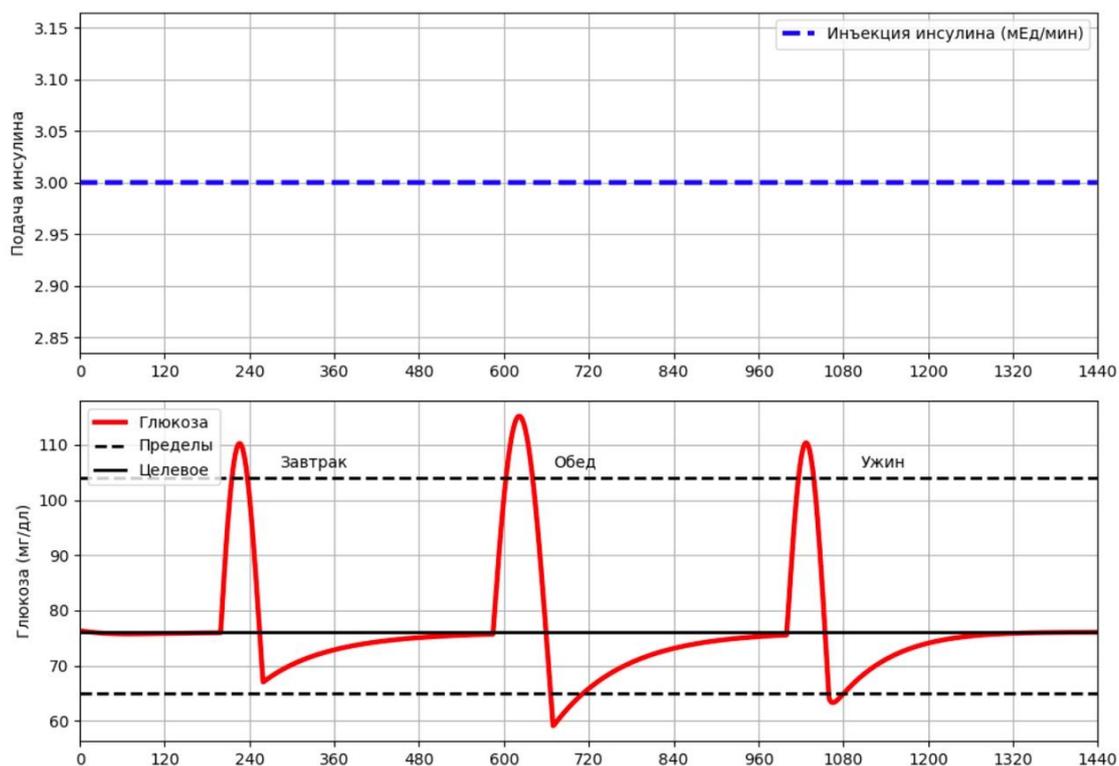


Рис. 12 Результаты численного моделирования динамики глюкозы без использования обратной связи

Используем механизм обратной связи в виде PID-контроллера с параметрами: $K_c = -0.00176$, $\tau_I = 0,5$, $\tau_D = 1,0$. Полученный результат можно видеть на рисунке 13. С помощью регулировки параметров контроллера получено нужное решение поставленной задачи, то есть минимизированы выходы показателей концентрации глюкозы за допустимые значения. Максимальное увеличение инфузии инсулина составляет от 3,5 до 8 мЕд/мин. Благодаря корректному введению инсулина значительно уменьшается риск наступления гипо- и гипергликемии.

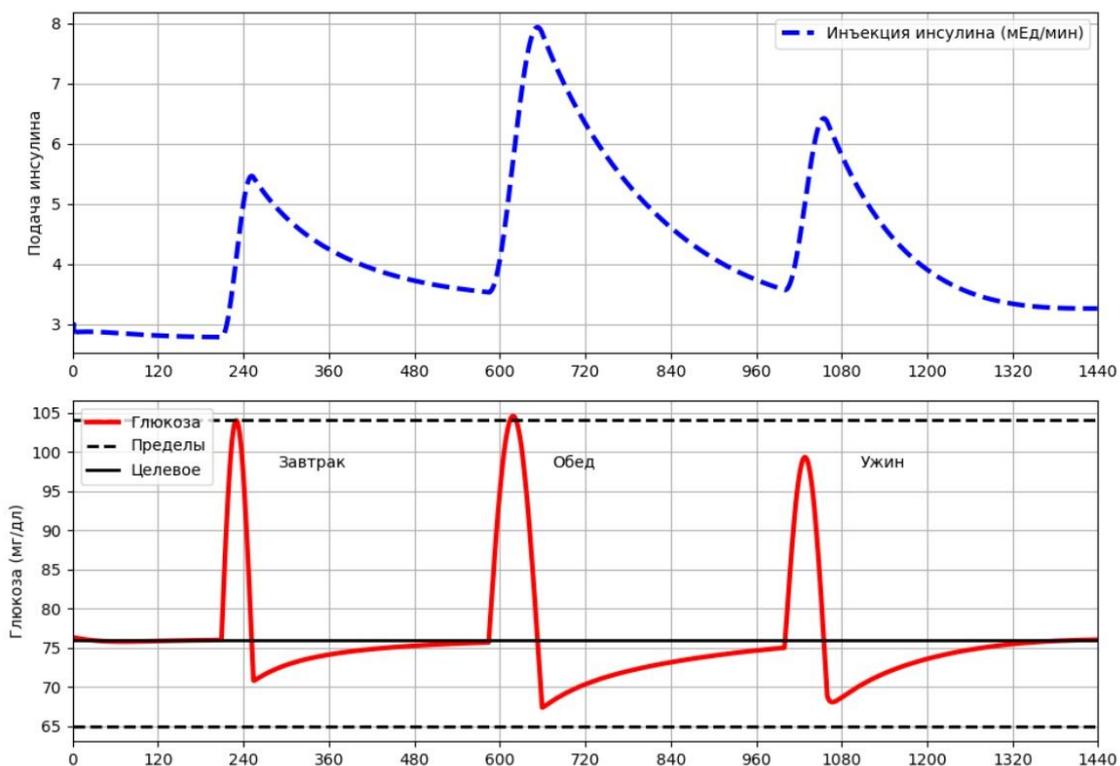


Рис. 13 Результаты численного моделирования динамики глюкозы с использованием механизма обратной связи

3.4 Сравнение полученных результатов

Сравним результаты работы математических моделей. Для разных моделей начальные данные выбраны одинаковыми, исходя из нормальных показателей концентрации глюкозы в крови для пациента с СД1.

Благодаря работе с моделью Фишера, была получена зависимость между концентрациями вливаемого инсулина и глюкозы в плазме крови, что позволило грамотнее оценить результаты численного моделирования более сложных математических моделей.

Стоит отметить, что при имитационном моделировании расширенной минимальной модели и модели Ховорки получены результаты, соответствующие реальным медицинским показателям. Время, за которое нормализуется концентрация глюкозы после приемов пищи при непрерывной инфузии инсулина, одинаково для обеих моделей и составляет около одного

часа. С другой стороны, при одинаковых возмущениях в модели Ховорки максимальные значения подачи инсулина оказались меньше, чем в расширенной минимальной модели, благодаря детальному описанию подсистемы инсулина. При дальнейших исследованиях, этот фактор может сыграть важную роль во избежание гипогликемии.

Выводы

В результате численного моделирования рассматриваемых математических моделей и сравнения полученных данных можно сделать следующие выводы:

- Дозировка инсулина при использовании модели Фишера, вводимая вручную, равна 10 мЕд/мин. Концентрация глюкозы снизилась в течение 3 часов и не достигла своего нормального значения.
- Во время непрерывного контроля концентрации глюкозы у пациента, описанного расширенной минимальной моделью, наблюдалась нормализация показателей после возмущений в течение одного часа. Максимальная дозировка инсулина – 10 мЕд/мин, минимальная – 1 мЕд/мин.
- Имитация с использованием модели Ховорки показала результаты: значения скорости инфузии инсулина изменялись от 2,5 до 8 мЕд/мин, что позволило достигать нужных показателей концентрации глюкозы в течение часа.
- Модель Фишера – одна из основных математических моделей системы глюкоза-инсулин, просто и качественно описывает базовые механизмы. Для глубокого понимания патологии и физиологии диабета необходимо использовать модели, включающие в себя большее количество параметров, описывающие сложные процессы в различных частях организма. Отсутствие контроллера не позволяет получить желаемый результат регуляции.
- За счет точной и развернутой структуры модель Ховорки показала лучшую динамику инсулина во время инфузии по сравнению с расширенной минимальной моделью.

- Применение механизмов управления с обратной связью – неотъемлемая часть исследования такого рода. PID-контроллер обеспечивает оптимальную регуляцию инфузии инсулина, имеет простую структуру и хорошую производительность.

Заключение

В данной работе были рассмотрены математические модели, имитирующие процесс воздействия лекарственных средств с использованием элементов управления с обратной связью, для различных биомедицинских задач.

В ходе исследования проанализированы математическая модель Фишера, расширенная минимальная модель Бергмана, модель Ховорки динамики уровня глюкозы в крови и инсулина при заболевании диабетом 1-го типа. Для имитационного моделирования приема пищи и инфузии инсулина разработаны программы на языках MATLAB и Python, рассмотрены различные сценарии поведения систем в зависимости от входных параметров. Учтен непрерывный контроль уровня глюкозы в крови у больных диабетом с помощью механизма обратной связи, а именно PID-контроллера. Полученные численные результаты соответствуют известным опубликованным данным и дают возможность для построения математических моделей, которые учитывают еще более сложные процессы в организме. Также, одним из дальнейших путей исследования является усовершенствование контроллера обратной связи.

Список литературы

1. Soudabeh Taghian Dinani, Maryam Zekri, Marzieh Kamali Regulation of Blood Glucose Concentration in Type 1 Diabetics Using Single Order Sliding Mode Control Combined with Fuzzy On-line Tunable Gain, a Simulation Study // Journal of Medical Signals and Sensors, 2015, Jul-Sep, p.p.131–140.
2. International Diabetes Federation Publication on Diabetes, IDF Diabetes Atlas Sixth Edition (2013).
3. Urszula Ledzewicz и Heinz Schättler Application of Control Theory in Modelling Cancer Chemotherapy // ICCAS2004, Bangkok, Thailand.
4. S. Paryad-zanjani, M.J. Mahjoob, Saeid Amanpour, Raheleh Kheirbakhsh, M. Haji Akhoundzadeh A supplemental treatment for chemotherapy: Control simulation using a mathematical model with estimated parameters based on in vivo experiment // IFAC (International Federation of Automatic Control), 2016, p.p. 277–282.
5. Naser Babaei, Metin U.Salamci Personalized drug administration for cancer treatment using Model Reference Adaptive Control // Journal of Theoretical Biology 371, 2015, p.p. 24–44.
6. Guy A. Dumont Closed-Loop Control of Anesthesia – A Review // Biomedical Signal Processing and Control 8, 2013, p.p. 500– 508.
7. Kristian Soltesza, Jin-Oh Hahn, Tore Hägglunda, Guy A. Dumont, J. Mark Ansermino Individualized closed-loop control of propofol anesthesia: A preliminary study // The International Federation of Automatic Control, 2012, p.p. 374-378.
8. В.А. Карпельев, Ю.И. Филиппов, Ю.В. Тарасов, М.Д. Боярский, А.Ю. Майоров, М.В. Шестакова, И.И. Дедов Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом // Вестник РАМН, 2015, 70 (5), с. 549–560.

9. Richard N.Bergman, Y.Ziya Ider, Charles R.Bowden, Claudio Cobelli
Quantitative estimation of insulin sensitivity // American Journal of
Physiology-Endocrinology and Metabolism, 1979, Vol. 236, Is. 6, p.p. 667-677.
10. Hyuk Kang, Kyungreem Han, MooYoung Choi Mathematical model for
glucose regulation in the whole-body system // Vol. 4, Is. 2, April 2012, p.p.
84-93.
11. Athena Makroglou, Jiaxu Li, Yang Kuang Mathematical models and software
tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview //
Applied Numerical Mathematics 56, 2006, p.p. 559–573.
12. Oyvind Stavdahl, Anders L.Fougner, Konstanze Kölle, Sverre
Chr.Christiansen, Reinold Ellingsen, Sven M.Carlsen The Artificial Pancreas: A
Dynamic Challenge // IFAC-PapersOnLine Vol.49, No 7, 2016, p.p. 765-772.
13. Anirudh Nath, Shivanagouda Biradar, Archana Balan, Rajeeb Dey, Radhakant
Padhi Physiological Models and Control for Type 1 Diabetes Mellitus: A Brief
Review // IFAC-PapersOnLine Vol. 51, No 1, 2018, p.p. 289-294.
14. Amjad Hisham Ahmad Abu-Rmileh Control and Modeling Techniques in
Biomedical Engineering: The Artificial Pancreas for Patients with Type 1
Diabetes // Girona, Spain, November 2013.
15. Ruiqiang Hu и Chengwei Li An Improved PID Algorithm Based on Insulin-
on-Board Estimate for Blood Glucose Control with Type 1 Diabetes //
Computational and Mathematical Methods in Medicine Volume 2015, Article
ID 281589, 8 pages.
16. Michael E. Fisher A Semiclosed-Loop Algorithm for the Control Blood
Glucose Levels in Diabetics // Transactions on Biomedical Engineering, 1991,
Vol. 38, No 4, p.p. 57-61.
17. Roman Hovorka , Valentina Canonico , Ludovic J Chassin , Ulrich Haueter ,
Massimo Massi-Benedetti , Marco Orsini Federici , Thomas R Pieber , Helga C
Schaller , Lukas Schaupp , Thomas Vering and Malgorzata E Wilinska.
Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with
type 1 diabetes // Physiological Measurement, 2004, No 25, p.p.905–920.

18. Dynamics and Control. Proportional Integral Derivative (PID) Control.
<http://apmonitor.com/pdc/index.php/Main/ProportionalIntegralDerivative>
(дата обращения: 10.04.19).
19. Farhanahani Mahmud, Nadir Hussien Isse, Nur Atikah Mohd Daud, and Marlia Morsin Evaluation of PD/PID controller for insulin control on blood glucose regulation in a Type-I diabetes // International Conference on Engineering, Science and Nanotechnology, 2017.
20. Sandra M. Lynch, B. Wayne Bequette. Model predictive control of blood glucose in type I diabetics using subcutaneous glucose measurements // Proceedings of the American Control Conference, Anchorage, 2002, p.p. 4039-4043.
21. Rachel Gillis, Cesar C. Palerm, Howard Zisser, Lois Jovanovič, Dale E. Seborg, Francis J. Doyle. Glucose Estimation and Prediction through Meal Responses Using Ambulatory Subject Data for Advisory Mode Model Predictive Control // J Diabetes Sci Technol., 2007, Vol. 1, No 6, p.p. 825–833.

Приложение

Модель Фишера (MATLAB)

```
function xdot = blood_glucose(t,x)
global u A

U = 3;
G = x(1,1);
X = x(2,1);
I = x(3,1);
D = 3 * exp(-0.05 * t);
Gdot = -P1 * (G - G_basal) - (X - X_basal) * G + D;
Xdot = -P2 * (X - X_basal) + P3 * (I - I_basal);
Idot = -n * I + U / V1;
xdot = [Gdot; Xdot; Idot];

G_ss = 4.5; % mmol/L
X_ss = 15; % mU/L
I_ss = 15; % mU/L
x_ss = [G_ss;I_ss;X_ss];
tf = 400;
[t,x] = ode15s('blood_glucose',[0 tf],x_ss);
```

Расширенная минимальная модель (Python)

```
g = y[0]
x = y[1]
i = y[2]
s1 = y[3]
s2 = y[4]
g_gut = y[5]

dydt = np.empty(6)
dydt[0] = -p1*(g-gb) - v*x*g + f*kabs/vg * g_gut + f/vg * d
dydt[1] = p2*(i-x)
dydt[2] = -ke*i + ui
dydt[3] = ui - s1/tmaxi
dydt[4] = -(1/tmaxi) *(s2-s1)
dydt[5] = s2/tmaxi - kabs*g_gut

y0 = np.array([76.22, 33.33, 33.33,16.67,16.67,250.0])

tf = 24 # симуляция 24 часа
ns = tf*6+1 # время выборки = 10 минут

# Возмущения = прием пищи
meals = [1259,1451,1632,1632,1468,1314,1240,1187,1139,1116,\
1099,1085,1077,1071,1066,1061,1057,1053,1046,1040,\
1034,1025,1018,1010,1000,993,985,976,970,964,958,\
954,952,950,950,951,1214,1410,1556,1603,1445,1331,\
1226,1173,1136,1104,1088,1078,1070,1066,1063,1061,\
1059,1056,1052,1048,1044,1037,1030,1024,1014,1007,\
```

```

    999,989,982,975,967,962,957,953,951,950,1210,1403,\
    1588,1593,1434,1287,1212,1159,1112,1090,1075,1064,\
    1059,1057,1056,1056,1056,1055,1054,1052,1049,1045,\
    1041,1033,1027,1020,1011,1003,996,986]
for i in range(len(meals)):
    d[i+43] = meals[i]

# PID
Kc = -2.76E-02 * 2
tauI = 0.5
tauD = 1.0

op_hi = 10.0
op_lo = 0.0

for i in range(len(t)-1):
    ts = [t[i],t[i+1]]
    delta_t = t[i+1]-t[i]

    pv[i] = G[i]
    e[i] = sp[i] - pv[i]
    if i >= 1:
        dpv[i] = (pv[i]-pv[i-1])/delta_t
        ie[i] = ie[i-1] + e[i] * delta_t
    P[i] = Kc * e[i]
    I[i] = Kc/tauI * ie[i]
    D[i] = - Kc * tauD * dpv[i]
    op[i] = op[0] + P[i] + I[i] + D[i]
    if op[i] > op_hi: # верхний предел
        op[i] = op_hi
        ie[i] = ie[i] - e[i] * delta_t
    if op[i] < op_lo: # нижний предел
        op[i] = op_lo
        ie[i] = ie[i] - e[i] * delta_t
    u[i+1] = op[i]

    y = odeint(diabetic,y0,ts,args=(u[i+1],d[i+1]))
    G[i+1] = y[-1][0]
    X[i+1] = y[-1][1]
    I[i+1] = y[-1][2]
    y0 = y[-1]

```

Модель Ховорки (Python)

```

import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
from scipy.integrate import odeint
def diabetic(y_, t_, u, d):
    q1 = y_[0]
    q2 = y_[1]
    g = y_[2]
    i = y_[3]
    x1 = y_[4]
    x2 = y_[5]

```

```

x3 = y_[6]
s1 = y_[7]
s2 = y_[8]
ug = d
ui = s2 / tmaxi # Ui(t)
if g >= 4.5:
    fc01 = f01
else:
    fc01 = (f01 * g) / 4.5
if g > 9:
    fr = 0.3 * (g - 76) * vg
else:
    fr = 0
dydt = np.empty(9)
dydt[0] = -(fc01 / (vg * g) + x1) * q1 + k12 * q2 - fr + ug + egp0 * (1 - x3)
# Q1(t)
dydt[1] = x1 * q1 - (k12 + x2) * q2 # Q2(t)
dydt[2] = q1 / vg # G(t)
dydt[3] = ui / vi - ke * i # I(t)
dydt[4] = -ka1 * x1 + kb1 * i # x1(t)
dydt[5] = -ka2 * x2 + kb2 * i # x2(t)
dydt[6] = -ka3 * x3 + kb3 * i # x3(t)
dydt[7] = u - s1 / tmaxi # S1(t)
dydt[8] = s1 / tmaxi - s2 / tmaxi # S2(t)
return dydt
y0 = np.array([100, 100, 76, 33, 16, 16, 16, 33, 33])

total_time = 24*60
# PID
Kc = -0.00176
tauI = 0.5
tauD = 1.0

for j in range(len(t) - 1):
    ts = [t[j], t[j + 1]]
    delta_t = t[j + 1] - t[j]
    pv[j] = G[j]
    e[j] = sp[j] - pv[j]
    if j >= 1:
        dpv[j] = (pv[j] - pv[j - 1]) / delta_t
        ie[j] = ie[j - 1] + e[j] * delta_t
        P[j] = Kc * e[j]
        I[j] = Kc / tauI * ie[j]
        D[j] = - Kc * tauD * dpv[j]
        op[j] = op[0] + P[j] + I[j] + D[j]
        if op[j] > op_hi
            op[j] = op_hi
        ie[j] = ie[j] - e[j] * delta_t
        if op[j] < op_lo:
            op[j] = op_lo
            ie[j] = ie[j] - e[j] * delta_t
        U[j + 1] = op[j]
    y = odeint(diabetic, y0, ts, args=(U[j + 1], Df[j + 1]))
    G[j + 1] = y[-1][2]
    #I[j + 1] = y[-1][3]
    y0 = y[-1]

```