

<http://doi.org/10.26565/2075-3810-2018-39-04>

УДК 577.31+51-76

## АДАПТИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ РАБОТЫ ИМПЛАНТИРУЕМОГО ДОЗАТОРА ИНСУЛИНА

Н.П. Мустецов<sup>1</sup>, С.С. Лапта<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, майдан Свободы, 5, 61022, Харьков, Украина

[mustetsov@ukr.net](mailto:mustetsov@ukr.net)

<sup>2</sup>Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», ул. Кирпичева, 2, 61002, Харьков, Украина

[stanislav69@ukr.net](mailto:stanislav69@ukr.net)

Поступила в редакцию 9 ноября 2017 г.

Принята 1 февраля 2018 г.

**Актуальность.** Сахарный диабет занимает одно из первых мест среди причин смертности. Это обусловлено, прежде всего, индивидуальным характером протекания заболевания. Алгоритм процедуры терапии (введения инсулина) определяет врач на основе модельных представлений о динамике процесса регуляции гликемии. Существующие модели имеют ограничения, связанные со сложностью учета индивидуальных особенностей пациента и ограниченным числом контролируемых показателей организма человека. Поэтому разработка более адекватных моделей гликемии и алгоритмов введения инсулина, позволяющих учитывать текущее состояние пациента, является актуальной задачей.

**Цель работы.** Целью работы является развитие теории математического моделирования сложных систем и разработка адаптивного алгоритма работы имплантируемого дозатора инсулина на основе предлагаемой модели динамики уровня глюкозы в крови человека.

**Материалы и методы.** Для обоснования модели гликемии использованы методы структурной и параметрической идентификации моделей гомеостатических систем в классе дифференциальных и интегральных уравнений, что позволяет получить модель, воспроизводящую данные экспериментальных исследований. Для проверки эффективности разработанного алгоритма использованы экспериментальные данные динамики гликемии пациентов больных сахарным диабетом первого типа.

**Результаты.** Численные эксперименты показали эффективность предложенной модели динамики уровня глюкозы в крови человека для разработки алгоритма нормализации гликемии с помощью имплантируемого дозатора инсулина. Преимуществом предлагаемого алгоритма является возможность поддержки уровня глюкозы в крови пациента независимо от режима питания.

**Выводы.** В результате численных экспериментов была показана эффективность использования разработанной модели динамики уровня глюкозы в крови человека для создания алгоритма работы имплантируемого дозатора инсулина. При известной динамике уровня глюкозы пациента, создание индивидуального алгоритма введения инсулина позволяет нормализовать концентрацию глюкозы в крови независимо от режима питания, в отличие от существующих дозаторов инсулина, работающих по жесткой программе и требующих придерживаться режимов питания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** алгоритм; диабет сахарный; глюкоза; гликемия; инсулин; структурная идентификация; математическое моделирование.

## АДАПТИВНИЙ АЛГОРИТМ РОБОТИ ДОЗАТОРУ ІНСУЛІНА, ЩО ІМПЛАНТУЄТЬСЯ

М.П. Мустецов<sup>1</sup>, С.С. Лапта<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, майдан Свободи, 5, 61022, Харків, Україна

<sup>2</sup>Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», вул. Кирпичова, 2, 61002, Харків, Україна

**Актуальність.** Цукровий діабет посідає одне з перших місць серед причин смертності. Це обумовлено, перш за все, індивідуальним характером протікання захворювання. Алгоритм процедури терапії (введення інсуліну) визначає лікар на основі модельних уявлень про динаміку процесу регуляції глікемії. Існуючі моделі мають обмеження, пов'язані зі складністю врахування індивідуальних особливостей пацієнтата обмеженням числом контрольованих показників організму

людини. Тому розробка більш адекватних моделей глікемії і алгоритмів введення інсуліну, що дозволяють враховувати поточний стан пацієнта, є актуальним завданням.

**Мета роботи.** Метою роботи є розвиток теорії математичного моделювання складних систем і розробка адаптивного алгоритму роботи дозатору інсуліну, що імплантується, на основі запропонованої моделі динаміки рівня глюкози в крові людини.

**Матеріали та методи.** Для обґрунтування моделі глікемії використані методи структурної та параметричної ідентифікації моделей гомеостатичних систем в класі диференціальних і інтегральних рівнянь, що дозволяє отримати модель, яка відтворює дані експериментальних досліджень. Для перевірки ефективності розробленого алгоритму використані експериментальні дані динаміки глікемії пацієнтів хворих на цукровий діабет першого типу.

**Результати.** Чисельні експерименти показали ефективність запропонованої моделі динаміки рівня глюкози в крові людини для розробки алгоритму нормалізації глікемії за допомогою дозатора інсуліну, що імплантується. Перевагою запропонованого алгоритму є можливість підтримки рівня глюкози в крові пацієнта незалежно від режиму харчування.

**Висновки.** В результаті чисельних експериментів була показана ефективність використання розробленої моделі динаміки рівня глюкози в крові людини для створення алгоритму роботи дозатора інсуліну, що імплантується. При відомій динаміці рівня глюкози пацієнта, створення індивідуального алгоритму введення інсуліну дозволяє нормалізувати концентрацію глюкози в крові незалежно від режиму харчування, на відміну від існуючих дозаторів інсуліну, що працюють за жорсткою програмою і вимагають дотримуватися режиму харчування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** алгоритм; діабет цукровий; глюкоза; глікемія; інсулін; структурна ідентифікація; математичне моделювання.

## ADAPTIVE ALGORITHM OF IMPLANTABLE INSULIN PUMP OPERATION

N.P. Mustetsov<sup>1</sup>, S.S. Lapta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., 61022, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>National Technical University "Kharkiv Politechnical Institute", 2 Kyrpychova St., 61002, Kharkiv, Ukraine

**Relevance:** Diabetes mellitus is one of the leading causes of death. Low survival rates are caused by many individual complications during the time course of a disease. Usually, the therapeutic algorithm of insulin administration is prescribed by a doctor on the basis of general model assumptions on the dynamics of glycaemic regulation process. Existing models have limitations, due to the complexity of taking into account the individual characteristics of a patient and limited number of monitored indicators of human body. Therefore the development of more adequate models of glycaemia and algorithms for the introduction of insulin, which take into account the current state of a patient, is an actual task.

**Objective:** The purpose of work is the development of a mathematical model and an adaptive algorithm for operation of implantable insulin administrating device on the basis of the offered model of dynamics of glucose concentration in human blood.

**Materials and methods:** To substantiate suggested model of glycaemia we have used methods of structural and parametric identification of homeostatic systems based on differential and integral equations. This approach made it possible to achieve compliance of our proposed model with experimental data obtained for the patients with type 1 diabetes.

**Results:** Numerical experiments have shown the effectiveness of supposed model of glucose level dynamics in human blood for the development of an algorithm for normalizing glycaemia with the help of implantable insulin dispenser. The advantage of proposed algorithm is the ability to maintain the glucose level in patient's blood regardless of diet.

**Conclusions:** Adoption of the developed dynamic model of glucose level in human blood provides a starting point for creation of operating algorithm for implanted insulin dosage device. For the known dynamics of glucose in patient's body, exploitation of our individual adaptive algorithm of insulin administration allows to normalize the level of glucose in patient's blood irrespective of diet, in contrast to the existing insulin pumps, which work according to the set program and require patient to adhere to the prescribed diet.

**KEY WORDS:** algorithm; diabetes; glucose; glycaemia; insulin; structural identification; mathematical modeling.

Сахарный диабет (СД) занимает одно из первых мест по распространенности и возможной тяжести протекания в острой форме. В настоящее время СД является практически неизлечимой болезнью. При отсутствии лечения СД приводит к осложнениям, в том числе смертельно опасным (инфаркт миокарда, инсульт). К сожалению, СД диагностируется часто в случае, когда уже имеются нарушения в регуляции углеводного обмена в организме человека [1]. Особенности течения

заболевания изучены достаточно хорошо, а его острая форма успешно компенсируется инъекциями инсулина, но проблема предотвращения поздних осложнений СД все еще не решена. Более того, поздние осложнения СД неизбежны даже при соблюдении лучших современных методик его терапии.

Полностью вылечить СД невозможно, но его можно компенсировать, понижая уровень глюкозы в крови пациента медикаментозно. При этом большое значение помимо средних опытных рекомендаций по выбору режима инъекций инсулина имеет опыт врача и адекватный учет особенностей функционирования организма конкретного пациента. Однако, противоречивую в своей постановке задачу эффективной компенсации СД и недопущения смертельно опасных состояний не удается эффективно решить методами классической инсулинотерапии.

Перспективным направлением в решении этой задачи является использование имплантируемых (носимых) дозаторов инсулина, обеспечивающих близкую к естественной концентрацию глюкозы в крови. Дозатор представляет собой альтернативный способ доставки инсулина с помощью инъекций не шприцом, а посредством катетера, установленного подкожно и соединенного с резервуаром и блоком памяти, содержащим информацию о количестве инсулина, который необходимо ввести.

В основе работы инсулинового дозатора (помпы) лежит базисно-болюсный принцип подачи инсулина. Дозатор обеспечивает постоянное подкожное введение инсулина малыми дозами. Схема введения инсулина помпой максимально соответствуют ритму работы здоровой поджелудочной железы, что обеспечивает оптимальный контроль уровня сахара в течение 24 часов [2, 3]. Применение дозаторов эффективно только для хорошо обученных и дисциплинированных пациентов. Это обусловлено необходимостью контроля уровня гликемии (на начальном этапе до десяти раз в сутки) и ежедневной работы врача с пациентом [4]. Программирование инсулиновой помпы – длительный процесс, начинающийся с момента расчета начальных настроек, и длится практически все время применения дозатора. Эндокринолог решает две задачи, это подбор стартовых режимов работы инсулиновой помпы и адаптацию исходной программы ее работы под индивидуальные особенности пациента. Расчет стартовых настроек инсулиновой помпы производится по одному из многочисленных алгоритмов и формул [5-7], с учетом веса пациента, необходимой суточной дозы инсулина, количества углеводов в пище и др. Существующие программы управления дозаторами предусматривают примитивное поддержание уровня гликемии в крови, в лучшем случае, в заданных пределах.

Целью работы является разработка системы управления имплантируемым дозатором инсулина, обеспечивающей физиологически адекватную регуляцию углеводного обмена в организме пациента и предотвращение гипогликемических состояний и поздних осложнений диабета.

### **ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ. МОДЕЛЬ**

Существующие имплантируемые дозаторы инсулина, как техническая подсистема биотехнической системы (БТС) «пациент – дозатор инсулина», построены на основе модели саморегуляции (рис. 1). Их работа происходит по принципу обратной отрицательной связи – по рассогласованию регулируемой переменной от заданной уставки. Нефизиологичность их работы обусловлена, прежде всего, использованием в качестве этой уставки некоторого фиксированного (желаемого) значения уровня гликемии.

В действительности фиксированный уровень глюкозы наблюдается в организме лишь в базальном состоянии (после ночного голодания). В норме он находится в

пределах: 60-100 мг% (мг глюкозы на 100 г крови). Даже кратковременное его понижение до 40 мг% грозит голоданием центральной нервной системы, а при его продлении – гипогликемической комой. Смысл верхней границы базальной нормы в 100 мг% состоит в том, что при ее хроническом, даже незначительном, превышении развиваются типичные поздние осложнения СД [1]. При этом кратковременное повышение уровня глюкозы в крови человека после еды до 160 мг%, необходимое для получения энергии его жизнедеятельности, происходит без каких-либо негативных последствий.



Рис. 1. Схема автоматического регулятора по отклонению моделирования гомеостатической регуляции в организме по Новосельцеву [3].

Очевидно, что обеспечить физиологичность работы имплантируемого дозатора инсулина невозможно ни в случае заданной уставки по допустимому уровню глюкозы, ни при задании полосы допустимых его значений. Т.е. уставка должна быть динамичной, обеспечивать желаемый средний профиль уровня глюкозы у здорового человека, с учетом индивидуальных особенностей и режима питания пациента.

Формирование динамической уставки возможно путем математического моделирования динамики глюкозы или системы регуляции углеводного обмена здорового человека. Таких моделей, в последние десятилетия, было предложено десятки [8]. Однако, лишь одна из них, точнее целое семейство моделей, построенных по единому принципу и отличающихся между собой уровнем структуризации, оказалась наиболее физиологически адекватной и работоспособной [9]. Ниже приведена система двух дифференциальных уравнений первого порядка с запаздывающим аргументом динамики глюкозы и инсулина для наиболее детализированной модели:

$$\begin{cases} y'(t) = (1 - \alpha_v) f_v(t) + (1 - r \alpha_v) f_p(t) - \lambda \varphi_v(t) - \lambda \psi \varphi_d(t) - \beta^- Es(y(t - \tau)) + \\ + \beta^+ Es(-y(t - \tau)) - \gamma Es(y(t - 1)) - \delta Es(g(t - 1) - g^*), & t \geq 0, \\ j'(t) = \eta(f_v(t) + r f_p(t)) + \varphi_v(t) + \psi \varphi_d(t) + \mu Es(y(t - \tau)) + \xi Es(y(t - 1)) - \\ - \zeta j(t - 1), & t \geq 0, \\ y(t) = \phi(t), \quad j(t) = \omega(t), & -\tau \leq t < 0, \end{cases} \quad (1)$$

где  $t$  – время в минутах;  $y(t)$  и  $j(t)$  – отклонения текущего значения глюкозы  $g(t)$  и инсулина  $i(t)$  от их базальных значений  $g_b$ ,  $i_b$ ;  $f_{v,p}(t)$  – скорость внутривенного (или перорального) поступления глюкозы в кровь;  $\varphi_{v,d}(t)$  – скорость внутривенного (подкожного) поступления в кровь инсулина;  $Es(z) = z e(z)$  – пороговая функция, где  $e(z)$  – единичная функция Хевисайда;  $\varphi(t)$  и  $\omega(t)$  – начальные функции, необходимые для однозначности решений дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. В модели учтены все основные факторы регуляции углеводного обмена: секреция инсулина и его гипогликемизирующее (глюкозопонижающее) действие, характеризуемое параметрами  $\alpha_v$ ,  $\beta^-$ ,  $\lambda$ ; гипергликемизирующее действие контррегуляторных гормонов с параметром  $\beta^+$ ; наличие глюкозы в моче (глюкозурия),

описываемая параметрами  $\delta$  и  $g^*$ , а также инсулиннезависимая утилизация глюкозы с параметром  $\gamma$ .

Достоинством модели является учет запаздывания  $\tau$ , присущего второй фазе секреции инсулина поджелудочной железой, и запаздывание в одну минуту, обусловленное временем оборота крови по кровеносному руслу (на этом запаздывании построен численный метод анализа уравнений (1) [10]). Эта модель адекватно воспроизводит клинические данные о динамике глюкозы в крови человека в течении суток при выбранном режиме питания (рис. 2).

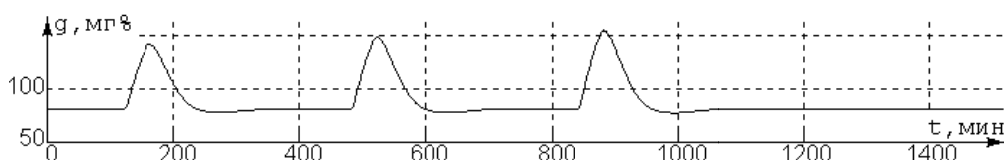


Рис. 2. Суточный профиль динамики глюкозы в норме в соответствии с моделью (1).

Полученную гликемическую кривую здорового человека уже можно было бы использовать в качестве динамической уставки имплантируемого дозатора инсулина пациента при условии, что он будет придерживаться режима питания, выбранного при настройке модели. Чтобы не создавать пациенту проблемы и обеспечить ему свободу в режиме питания необходимо снабдить имплантируемый дозатор инсулина блоком управления, работающем на основе математической модели системы регуляции углеводного обмена здорового человека, адаптированной к реальной функции всасывания глюкозы в кровь пациента  $f(t)$  после приема пищи.

Предлагаемая структура биотехнической системы «пациент – дозатор инсулина», обеспечивающей автоматическую нормальную коррекцию системы регуляции углеводного обмена представлена на рис. 3 а. Процесс коррекции регулируемой динамики гликемии  $G$  пациента описывается уравнением:

$$\frac{dG}{dt} = f(t) - \kappa(G - g), \quad \kappa = \lambda\theta > 0. \quad (2)$$

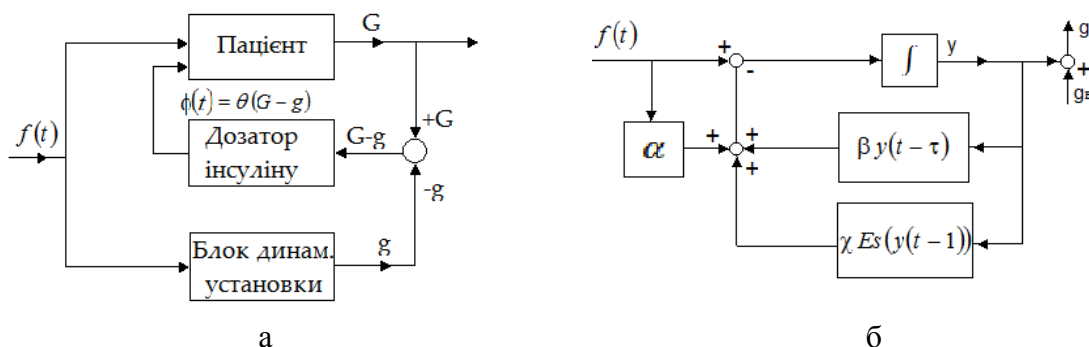


Рис. 3. Структурная схема БТС «пациент-дозатор инсулина».

Принципиальное отличие предлагаемого алгоритма работы дозатора в следующем. В существующих дозаторах ввод инсулина производится по жесткой программе или для обеспечения уровня гликемии в заданных пределах. В нашем случае задача состоит в обеспечении не уровня гликемии, а ее динамики, с учетом текущего уровня глюкозы и режима питания.

Непосредственное использование математической модели (1) для использования в управляющем блоке имплантируемого дозатора инсулина затруднительно. Упрощение модели возможно, если пренебречь качеством описания контрегуляторной гипергликемической коррекции уровня глюкозы, приписать ее параметрам значения,

присущие инсулиновой гипогликемической регуляции, и также объединить описание глюкозурии с инсулин-независимой утилизацией глюкозы, оставив лишь гликемический выход модели (1). Полученную таким образом упрощенную модель блока динамической установки можно представить в виде схемы (рис. 3 б). Особенностью модели является тот факт, что работа автоматического имплантируемого дозатора инсулина зависит от динамической уставки, т.е. репера, значение которого изменяется в зависимости от состояния пациента и режима питания:

$$y'(t) = (1 - \alpha)f(t) - \beta y(t - \tau) - \chi Es(y(t - 1)). \quad (3)$$

Дифференциальное уравнение (2), представленное в виде:

$$\frac{dG}{dt} + \kappa G = f(t) + \kappa g,$$

легко интегрируется [5]:

$$G(t) = e^{-\kappa t} \left\{ G_0 + \int_0^t e^{\kappa s} [f(s) + \kappa g(s)] ds \right\} = G_0 e^{-\kappa t} + e^{-\kappa t} \int_0^t e^{\kappa s} [f(s) + \kappa g(s)] ds.$$

Здесь  $G_0$  – начальное значение уровня гликемии  $G$  пациента, динамику которого необходимо корректировать по динамическому модельному реперу (уставке):

$$g(t) = g_b + y(t)$$

где  $g_b$  – ее базальное значение, равное среднему базальному уровню гликемии здорового человека в 80 мг%;  $y(t)$  – решение уравнения (3);  $f(t)$  – описание интенсивности действительного поступления глюкозы в кровь пациента из кишечника в течение продолжительного времени.

Как показано в работе [1], в случае типичного трехразового питания с завтраком в 8 часов утра, обедом в 14 часов и ужином в 20 часов, функцию  $f(t)$  можно представить в виде трапециевидного импульса с экспоненциально спадающим задним фронтом

$$f_p(t) = H \begin{cases} 0, & t < 0, \\ \frac{t}{d}, & 0 \leq t < d, \\ 1, & d \leq t < T, \\ e^{-m(t-T)}, & t \geq T, \end{cases}$$

где  $H, d, T, m$  – числовые параметры со значениями:  $d = 5$  мин,  $m = 0,1$  мин<sup>-1</sup>,  $T = 35$  мин;  $H = 26,10$  мг% мин<sup>-1</sup>;  $H = 28,71$  мг% мин<sup>-1</sup>;  $H = 31,32$  мг% мин<sup>-1</sup>.

## ПРОВЕДЕНИЕ ЧИСЛЕННОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Для проведения численного эксперимента были выбраны следующие параметры поведения пациента в течении суток (1440 минут):

- начало моделирования – 6:00;
- завтрак в 8:00 (120 минута);
- обед в 14:00 (480 минута);
- ужин в 20:00 (840 минута).

Скорость снижения уровня гликемии  $GF$  в мг%/мин определяется интенсивностью внутривенной инфузии инсулина  $i'$  в мкЕд/мин по формуле:

$$GF = -0,1 \cdot i'.$$

Результаты моделирования работы автоматического имплантируемого дозатора инсулина, адаптированного к нормальной работе поджелудочной железы при различных базальных уровнях концентрации глюкозы в крови пациента, приведены на рис. 4, 5.

Численные эксперименты проводились при следующих параметрах модели:

- базальный уровень глюкозы в «норме»  $g_b$  – 80 мг%;
- базальный уровень гипергликемии  $GG_b$  – два варианта (180 мг% и 280 мг);
- момент начала коррекции (параметр  $T$ ) в минутах  $T200$  (140)  $T400$  (340) – техническая сдвигка на 60 минут;
- скорость снижения уровня гипергликемии до достижения нормального гликемического профиля (параметр  $GF$ ), который принимает значения:  $GF0.2$  ( $GF=0,2$  мг%/мин);  $GF0.3$ ;  $GF0.5$ ;  $GF1.0$ ;  $GF1.5$ ;  $GF3.0$ ; – практически мгновенно.

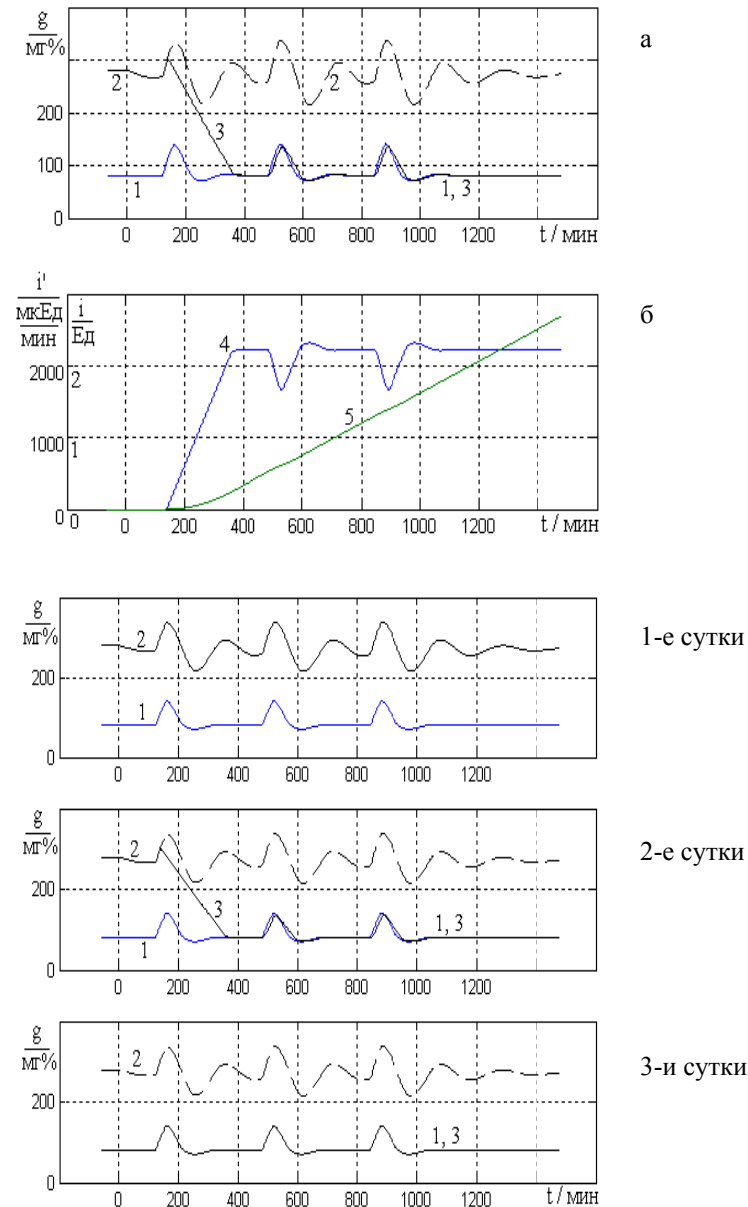


Рис. 4. Модель нормализации суточного гликемического профиля пациента с СД средней тяжести при помощи внутривенного дозатора инсулина (а – гликемические, б – инсулинемические кривые).

Рис. 5. Многосуточная нормализация уровня гликемии  $g$  в мг% с помощью внутривенного дозатора инсулина.

На рисунках приняты следующие обозначения:

1 – нормальный гликемический профиль  $g$  в мг%, к которому производится корректировка с помощью дозатора инсулина;

2 – реальный гипергликемический суточный профиль пациента с СД средней тяжести;

3 – изменение суточного гликемического профиля пациента с СД  $Gg$  в мг% в процессе коррекции;

4 – интенсивность внутривенной инфузии инсулина в мкЕд/мин (равномерно возрастающая на прямолинейном участке и соответствующая невязке ( $G - g$ ) в дальнейшем);

5 – кривая полного количества введенного инсулина от начала коррекции.

### ВЫВОДЫ

В результате численных экспериментов была показана эффективность разработанной модели динамики уровня глюкозы в крови человека. Показано, что нормализация уровня глюкозы возможна в случае известной динамики ее в крови пациента.

Введение инсулина в соответствии с индивидуальным алгоритмом (кривая 4) позволяет нормализовать концентрацию глюкозы в крови независимо от режима питания пациента, в отличие от существующих алгоритмов работы дозаторов инсулина, работающих по жесткой программе и требующих придерживаться режимов питания.

Работа имплантируемого дозатора инсулина должна осуществляться в следующей последовательности:

- измерение динамики уровня глюкозы в течение суток;
- введение инсулина по индивидуальному алгоритму, позволяющему стабилизировать уровень концентрации глюкозы на длительный период.

Практическая реализация разработанного алгоритма работы имплантируемого дозатора возможна, учитывая современные технологии измерения текущего уровня глюкозы в крови человека.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках НИР №0115U000462 «Разработка теоретических основ синтеза биотехнических систем поддержки гомеостаза».

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают, что опубликованный в данной статье материал не является предметом конфликта интересов.

### Author's ORCID ID

N.P. Mustetsov  <https://orcid.org/0000-0002-4491-1880>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М. И. Диабетология. Москва: Медицина, 2000. 672 с.
2. Древаль А. В., Адасько В. А., Галицкий А. Б. Испытание носимого дозатора инсулина в клинических условиях // Медицинская техника. 1984. № 3. С.18-22.
3. Филиппов Ю.И., Ибрагимова Л.И., Пекарева Е.В. Расчет доз инсулина с помощью инсулиновой помпы: оптимизация настроек «калькуляторов болусов» // Сахарный диабет. 2012. №3. С. 74–80.
4. Bode B.W., Strange P. Efficacy, safety and pump compatibility of insulin as part used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes // Diabetes Care. 2001. 24. P 69–72.
5. Garg S. K., Schwartz S., Edelman S.V. Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type1 diabetes // Diabetes Care. 2004. 27. P 734–738.
6. Linkeschova R., Raoul M., Bott U., Berger M. Better diabetes control, quality of life and less severe hypoglycemia with insulin pump treatment // Diabetologia 2003. 43 (suppl. 1). P 748.
7. Linkeschova R., Raoul M., Bott U., Berger M., Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy: an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years // Diabetic Medicine, 2002. P. 746–751.
8. Новосельцев В. И. Теория управления и биосистемы. Москва: Наука, 1978. 320 с.
9. Антомонов Ю.Г., Кифоренко С.И., Микульская И.А., Пароконная Н.К. Математическая теория системы сахара крови. Киев: Наукова думка, 1971. 84 с.



---

10. Лапта С. И., Лапта С. С., Соловьева О. И. Функционально-структурное математическое моделирование сложных гомеостатических систем. Харьков: Изд-во. ХНЭУ, 2009. 332 с.

#### REFERENCES

1. Balabolkin, M. (2000) *Diabetology*. Moscow: Medicine, (in Russian)
2. Dreval, A., Adasko, V., Galitsky, A. (1984) In the test of a wearable insulin doser in a clinical setting. *Medical Technology*. 3. P. 18-22. (in Russian)
3. Filippov, Yu., Ibragimova, L., Pekareva, E. (2012) Calculation of insulin doses with an insulin pump: optimization of the settings of "bolus calculators" *Diabetes mellitus*. No 3. P. 74-80.
4. Bode, B.W., Strange, P. Efficacy, safety and pump compatibility of insulin as part used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2001. 24. P. 69–72.
5. Garg, S., Schwartz, S., Edelman, S. Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type1 diabetes // *Diabetes Care*. 2004. 27. P. 734–738.
6. Linkeschova, R., Raoul, M., Bottt, U., Berger M. (2003) Better diabetes control, quality of life and less severe hypoglycemia with insulin pump treatment // *Diabetologia*. 43 (suppl. 1). P. 748.
7. Linkeschova, R., Raoul, M., Bottt, U., Berger, M., Spraul, M. (2002) Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy: an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years // *Diabetic Medicine*. P. 746–751.
8. Novosel'tsev, V.I. (1978) *Theory of Control and Biosystems*. Moscow: Nauka. (in Russian)
9. Antonomov, Yu.G., Kiforenko, S.I., Mikulskaya, I.A., Parokonnaya, N.K. 1971 ) *Mathematical theory of the blood sugar system*. Kiev: Naukova Dumka. (in Ukrainian)
10. Lapta, S.I., Lapta, S.S., Solovyova, O.I. (2009) *Functional-structural mathematical modeling of complex homeostatic systems*. Kharkov: Kharkiv University of Economics. (in Ukrainian)