

УДК 615.47:616-07

doi:10.20998/2413-4295.2020.03.09

## ИССЛЕДОВАНИЕ СЛОЖНОСТИ И ОРГАНИЗАЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Е. И. СОКОЛ<sup>1</sup>, С. С. ЛАПТА<sup>1\*</sup>, С. И. ЛАПТА<sup>2</sup>, О. И. СОЛОВЬЁВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> кафедра ПБМЭ, НТУ "ХПИ", Харьков, УКРАИНА

<sup>2</sup> кафедра физики, ХНПУ им.Сковороды, Харьков, УКРАИНА

<sup>3</sup> кафедра информационных технологий, ХНУВС им. И. Кожедуба, Харьков, УКРАИНА

\*e-mail: stas69@ukr.net

**АННОТАЦИЯ** Статья посвящена актуальному методологическому вопросу, представляющему и непосредственный практический интерес, выяснения сложности и организации физиологической системы регуляции углеводного обмена для выбора адекватного ее математического описания: в стохастическом или в детерминированном виде. Известно, что часто наблюдаемые нарушения в этой системе приводят к тяжелому эндокринологическому заболеванию – сахарному диабету. Наиболее распространенная его форма – сахарный диабет 2-го типа обладает длительным латентным периодом, когда в отсутствие лечения уже развиваются его поздние опасные сосудистые и неврологические осложнения. Радикально повысить уровень ранней диагностики латентного сахарного диабета на основе доступных для клинического измерения данных пациента на периферии оказалось возможным провести лишь с помощью соответствующей математической модели. В течение длительного времени фундаментальный вопрос о сложности и организации системы регуляции углеводного обмена решался интуитивно в детерминированном виде. Лишь в последнее время это решение было подвергнуто сомнению, и была предпринята попытка моделирования системы регуляции углеводного обмена в стохастическом виде, однако, без должного обоснования и без получения каких-либо конкретных результатов. При этом основания для разработки математической модели системы регуляции углеводного обмена в классе стохастических моделей очевидны. Любая сложная система в общем случае имеет вероятностный характер, используемые при ее параметрической идентификации экспериментальные данные также всегда содержат ошибки измерений, т. е., являются случайными величинами. В данной статье, используя общую методику анализа сложных систем Бира-Глушкова и известную точность измерения гликемии и инсулинемии, впервые проведено исследование сложности и организации физиологической системы регуляции углеводного обмена. Было показано, что эта система является очень сложной и детерминированной, что позволило в дальнейшем при моделировании динамики гликемии и инсулинемии в организме человека ограничиться аппаратом детерминированных дифференциальных уравнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; гликемия; сложная система; детерминированность; математическая модель

## THE RESEARCH OF THE COMPLEXITY AND ORGANIZATION OF THE PHYSIOLOGICAL SYSTEM OF CARBOHYDRATE EXCHANGE REGULATION

E. SOKOL<sup>1</sup>, S. LAPTA<sup>1</sup>, S. LAPTA<sup>2</sup>, O. SOLOVYOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Industrial and Biomedical Electronics, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, UKRAINE

<sup>2</sup> Department of physics, Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University, Kharkiv, UKRAINE

<sup>3</sup> Department of Information Technology, Ivan Kozhedub Kharkiv National Air Force University, Kharkiv, UKRAINE

**ABSTRACT** The article is devoted to an actual methodological issue, that have also the direct practical interest, to clarify the complexity and organization of the physiological system of carbohydrate exchange regulation for selecting an adequate mathematical description of it in a stochastic or deterministic form. It is known that the frequently observed disturbances in this system lead to severe endocrinological disease – Diabetes mellitus. The most widespread form of it – the Diabetes mellitus type II has long latent period, at which, in the absence of treatment, the late dangerous vascular and nervous complications are already developing. To increase radically the level of early diagnostics of the latent Diabetes mellitus on the basis of available for the clinical measurement of the patient data on the periphery, it turned out to be possible only on the basis of the corresponding mathematical model. For a long time, the fundamental question of the complexity and organization of the system of carbohydrate metabolism regulation was solved intuitively in a deterministic form. Only recently this decision was questioned, and an attempt was made to model the carbohydrate exchange system regulation in a stochastic form, however, without proper justification and without obtaining any concrete results. At that, the bases for elaboration of the mathematical model of the system of carbohydrate exchange regulation in the class of stochastic models are obvious. Any complex system in general case is probabilistic in nature, the experimental data, used in its parametric identification, also always contain the measurement errors, that is, they are indeterminate variables. In this article, using the general method for the analysis of the complex Bir-Glushkov systems and the known exactness of glycemia and insulinemia measurements, for the first time the research of the complexity and organization of the physiological system of carbohydrate exchange regulation was carried out. It was shown that this system is very complex and deterministic, that

*permitted, when modeling the glycemia and insulinemia dynamics in the human body, to limit by the apparatus of the determined differential equations.*

**Keywords:** *Diabetes mellitus; glycemia; complex system; determinism; mathematical model*

## Введение

Характерной особенностью современной медицины, получившей название доказательной и телемедицины, является ее все более тесная интеграция с точными техническими науками, развитие которых основано на применении математических расчетов и электронно-вычислительной техники. При этом в медицине постепенно, но неуклонно происходит процесс перехода от качественных показателей пациента и заболевания, от экспертной субъективной диагностики к объективной диагностике по количественным характеристикам, полученным с помощью медицинских приборов.

Идее определения значений внутренних параметров организма пациента, которые непосредственно необходимы для проведения диагностики и терапии, но недоступны для прямого измерения, уже более полувека. Для ее реализации было предложено построить и использовать физиологически адекватную математическую модель соответствующих процессов с параметрами, имеющими диагностический смысл, идентифицировать которую предполагалось по традиционным доступным клиническим данным пациента.

В связи с известными серьезными медико-социальными проблемами сахарного диабета (СД) [1], в настоящее время он исследован клинически и физиологически, по-видимому, глубже других заболеваний. Поэтому процессы регуляции углеводного обмена, нарушения в которых приводят к СД, оказались наиболее подготовленными к их описанию на языке математических моделей. За последние полвека номинально было предложено неподдающееся учету множество математических моделей и приложений, связанных с СД, частично отраженных в обзоре [2]. Однако их принципиальные недостатки обусловили актуальность проблемы построения физиологически адекватной математической модели системы регуляции углеводного обмена до сих пор.

Несмотря на большое количество предложенных до последнего времени математических моделей регуляции углеводного обмена действительно оригинальных, базовых среди них всего лишь несколько. Это эмпирическая фрагментарная модель Гревилля спадающего участка гликемической кривой внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ) [3], гипотетическая модель Болье для ПТТГ [4], несамосогласованная модель Бергмана ВТТГ [5] и наши эффективные универсальные модели [6,18-19]. Все эти принципиально отличные между собой модели по

построению и по возможности практического клинического применения объединяет то, что все они построены интуитивно и априорно в классе детерминированных динамических моделей.

Лишь в последнее время появились попытки развития моделей системы регуляции углеводного обмена в стохастическом виде, однако, без убедительного обоснования и без получения каких-либо конкретных результатов [7,8]. Поэтому представляется необходимым провести математическое исследование сложности и организации физиологической системы регуляции углеводного обмена для выбора адекватного ее математического описания: в стохастическом или в детерминированном виде.

## Цель работы

Цель данного исследования по выбору адекватного класса моделирования физиологической системы регуляции углеводного обмена согласно общей теории математического моделирования должна была быть поставлена давно, еще в первых работах в этом направлении. Ей должна предшествовать лишь постановка задачи и проведение экспериментов со статистической обработкой их результатов. В нашем случае апостериорного решения данного вопроса мы будем использовать известные клинические данные, полученные в дальнейшем зарубежье на совершенных анализах глюкозы и инсулина [5,9], которые являются единственными главными переменными состояния минимальной модели глюкозоинсулинового метаболизма. Для определения сложности и организации системы регуляции углеводного обмена нами будет применена методика Бира-Глушкова [10,11].

## Изложение основного материала

Очевидным основанием для отмеченных выше попыток разработок математической модели системы регуляции углеводного обмена в классе стохастических моделей [7,8] является то, что любая сложная система в общем случае имеет вероятностный характер. Кроме того, используемые при ее параметрической идентификации экспериментальные (клинические) данные всегда содержат ошибки измерений, следовательно, являются случайными величинами.

Это является очевидным основанием для разработок интересующей нас математической модели системы регуляции углеводного обмена в классе стохастических моделей. Обычно стохастическая модель строится на основе

соответствующей детерминированной модели, введением в нее возможных внешних случайных аддитивных помех  $\xi(t)$ , связанных с ошибками измерений, и введением зависимости параметров модели от времени, что соответствует ранее неучтенным различным второстепенным внутренним неконтролируемым факторам, влияние которых следует рассматривать как случайное. Так поступили и авторы работ [7,8], опираясь на свое детерминированное уравнение, усложнив его настолько, что они не смогли закончить его анализ, не смотря на множество примененных формальных, нефизиологичных допущений.

При этом у нас возникли вопросы: чем обусловлена неудача введения стохастичности в свою детерминированную модель регуляции углеводного обмена авторами работ [7,8]: сложным громоздким аппаратом анализа стохастического дифференциального уравнения или очевидными недостатками самого детерминированного уравнения, положенного в основу моделирования. Еще более важный практический вопрос состоит в том: целесообразно ли и авторам других детерминированных моделей системы регуляции углеводного обмена, в частности нам, вводить в них элементы стохастичности или это излишне.

При этом необходимо учесть известное положение [11] о том, что выбор класса моделей, в котором следует строить математическую модель сложной системы, определяется в каждом конкретном случае наблюдаемым разбросом повторных экспериментальных значений измеряемой величины и точностью используемого измерительного прибора. Как известно из литературы [5,9], разброс значений повторных измерений уровня гликемии и инсулинемии у пациента при неизменных условиях исследования находится в пределах погрешности их измерения современными анализаторами в лучших исследовательских лабораториях мира в 0,1мг% (0,1 мг глюкозы на 100 мл крови) и 0,01мкЕд/мл инсулина (1 Ед инсулина равна 0,04 мг его), соответственно.

Следует заметить, что в отечественных клинических лабораториях, оснащенных, как правило, еще советским оборудованием, номинальная точность измерения гликемии составляет 5%, а инсулинемия не измеряется вовсе. Бытовые современные глюкометры, широко используемые пациентами с СД2, к сожалению, обладают пока еще меньшей точностью в 20%.

Для классификации сложных систем по степени сложности, на детерминированные, квазидетерминированные и вероятностные известна общая методика исследования Бира-Глушкова по значениям параметра  $H_m$  сложности [10] и параметра  $R$  организации [11] системы.

В случае одномерной дискретной переменной выхода системы (измеряемой величины  $y$  при

постоянных внешних условиях)  $N$  значений измерений образуют ряд  $y_1, y_2, y_3, \dots, y_N$  или с учетом возможной кратности  $m_i$  встречаемости значения  $y_i$ :  $y_1, y_2, y_3, \dots, y_k$ . Здесь  $k$  – число различных полученных значений, зависящее от точности измерений  $\Delta y$ .

Если переменная  $y$  непрерывна, то при  $N$  измерениях с точностью  $\Delta y$  в интервале  $y_{\min} \leq y \leq y_{\max}$  он разбивается  $k$  точками деления  $y_i = y_{\min} + (i - \frac{1}{2})\Delta y$  ( $i = 1, 2, 3, \dots, k$ ), где  $k$  – целая часть от деления разности наибольшего и наименьшего значений  $y$  на точность их измерения  $\Delta y$ :

$$k = [(y_{\max} - y_{\min}) / \Delta y]. \quad (1)$$

При этом кратность  $m_i$  встречаемости значения  $y_i$  – это число значений  $y$ , попадающих в интервал:  $y_i - (\Delta y / 2) \leq y < y_i + (\Delta y / 2)$ .

Параметр  $S$ . Бира  $H_m$  [10], имеющий смысл величины максимально возможной неопределенности системы при оценке уровня ее организации по данной переменной, определяется выражением

$$H_m = \ln k. \quad (2)$$

Для расчета параметра  $H_m$  максимальной неопределенности, характеризующей максимально возможную дезорганизацию системы, следует учитывать максимальное число всех в принципе наблюдаемых ее состояний не только при ее нормальном функционировании, но также и при отклонениях от него.

Второй параметр  $R$  В. Глушкова [11], смысл которого состоит в степени детерминированности системы, вводится по формуле:

$$R = 1 - H / H_m, \quad (3)$$

где промежуточный параметр

$$H = - \sum_{i=1}^k \tilde{p}_i \ln \tilde{p}_i, \quad (4)$$

имеет смысл текущей неопределенности уровня организации системы или энтропии [11];

Здесь

$$\tilde{p}_i = m_i / N \quad (5)$$

– относительная частота встречаемости повторно измеренного значения  $y_i$ .

По классификации С. Бира [10] системы с параметром  $H_m$ , принимающем значения от 0 до 3 относят к простым, в случае  $3 < H_m < 6$  – к сложным, при  $H_m > 6$  – к очень сложным. По параметру уровня организации  $R$  В. Глушкова [11] системы с  $0,3 < R < 1$  являются детерминированными, при  $0,1 < R < 0,3$  – квазидетерминированными и при  $0 < R < 0,1$  – вероятностными. Совместное определение уровня сложности и организации системы проводится по классификационной диаграмме из работы [11] (рис. 1).

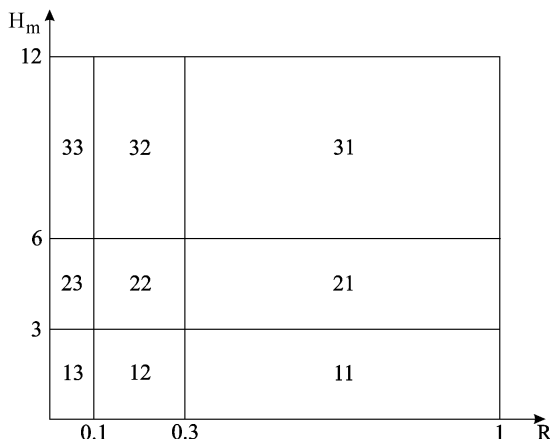


Рис. 1 – Классификационная диаграмма из работы [11]: 11 – простая детерминированная, 12 – простая квази-детерминированная, 13 – простая вероятностная система; 21 – сложная детерминированная, 22 – сложная квази-детерминированная, 23 – сложная вероятностная система; 31 – очень сложная детерминированная, 32 – очень сложная квази-детерминированная, 33 – очень сложная вероятностная система

Измеряемые уровни гликемии  $g$  и инсулинемии  $i$  являются непрерывными переменными, которые, в принципе, могут принимать любые значения в норме и в патологии в интервалах  $50 \leq g \leq 500$  (мг%),  $3 \leq i \leq 230$  (мкЕд/мл).

Возможная точность их измерения приводит к их дискретизации, откуда следует, что число различных, в принципе возможных, их значений равно:  $k_g = 4500$  для гликемии и  $k_i = 22700$  для инсулинемии. По этим значениям параметров  $k_g$ ,  $k_i$  и формуле (2) были найдены значения параметров сложности системы регуляции углеводного обмена по гликемии:  $H_m^g \approx 10,71$  и по инсулинемии:  $H_m^i \approx 11,24$ . Поэтому по классификации С. Бира (рис. 1) [10] эту систему следует классифицировать, как сложную.

Суммирование в формуле (4) проводится по всем значениям индекса  $i$ . Среди них встречаются

такие, которым соответствуют значения переменной, отсутствующие в измеренных данных. Для них кратность этих значений  $m_i = 0$ .

Все остальные значения частот  $m_i$ , без ограничения общности, можно считать имеющими кратность единица. Соответствующие относительные частоты (5) равны:

$$\tilde{p}_i = \frac{1}{N}.$$

При  $m_i = 0$  и  $\tilde{p}_i = 0$ , а также и произведения:  $\tilde{p}_i \ln \tilde{p}_i = 0$ . Поэтому суммирование в формуле (4) следует вести не от 1 до  $k$ , а от 1 до  $N$ :

$$H = -\sum_{i=1}^N \tilde{p}_i \ln \tilde{p}_i = -\frac{1}{N} N \ln \frac{1}{N} = \ln N. \quad (6)$$

Для определения сложности и организации системы регуляции углеводного обмена по методике Бира-Глушкова были использованы литературные экспериментальные данные уровня гликемии и инсулинемии из работ [5, 9, 12-17]. Результаты расчетов по формулам (1) – (6) были сведены в табл.1.

Таблица 1 – Результаты вычислений значений параметра  $H_m$  Бира и параметра  $R$  Глушкова по экспериментальным значениям гликемии  $g$  и инсулинемии  $i$  ВТТГ ( $v$ ) и ПТТГ ( $p$ ).

$v, p$ $g, i$	ВТТГ $N = 28$	ПТТГ $N = 22$
$50 \leq g \leq 500$ мг%	$H_m^{gv} \approx 10,71$ ;	$H_m^{gp} \approx 10,71$
$\Delta g$ мг%	$R^{gv} \approx 0,69$	$R^{gp} \approx 0,71$
$3 \leq i \leq 230$ мкЕд/мл	$H_m^{iv} \approx 11,24$ ;	$H_m^{ip} \approx 11,24$
$\Delta i = 0,01$ мкЕд/мл	$R^{iv} \approx 0,70$	$R^{ip} \approx 0,72$

### Обсуждение результатов

Как видно из результатов проведенного анализа, для физиологической системы регуляции углеводного обмена по литературным данным измерения уровня гликемии и инсулинемии при проведении ВТТГ и ПТТГ параметры С. Бира и В. Глушкова имеют значения в пределах:  $H_m^{g,i} \approx 11$ ;  $R^{g,i} \approx 0,70$ . По классификационной диаграмме на рис.1 это значит, что эта система является очень сложной и детерминированной.

Физиологически этот вывод обусловлен тем, что данная система, как и большинство функциональных систем в организме человека, является гомеостатической. Гормонально-гуморальными средствами она обеспечивает

гомеостатические процессы установления равновесного состояния гликемии и инсулинемии, которые носят причинный или детерминированный характер.

Следовательно, при математическом моделировании физиологической системы регуляции углеводного обмена можно ограничиться детерминированным ее описанием. При этом динамический характер функционирования данной системы и необходимость описания причинно-следственных связей между ее переменными требуют привлечения аппарата дифференциальных уравнений.

Предпринятые в работах [7,8] попытки моделирования системы регуляции углеводного обмена в классе стохастических дифференциальных уравнений следует признать излишними.

### Выводы

Впервые проведено исследование сложности и организации физиологической системы регуляции углеводного обмена по общей методике Бира-Глушкова. Показало, что эта система является очень сложной и детерминированной. Поэтому, несмотря на кажущийся ее стохастический характер и предполагаемую необходимость ее моделирования в классе стохастических дифференциальных уравнений, проведенное в данной статье исследование обосновало возможность при ее описании ограничиться более простым и эффективным аппаратом детерминированных дифференциальных уравнений. По-видимому, аналогичные выводы о сложности, организации и детерминированности можно сделать и о других физиологических системах организма человека, имеющих гомеостатический характер.

Построение физиологически адекватных моделей системы регуляции углеводного обмена в виде дифференциального уравнения 1-го порядка и системы таких уравнений, выходящее за рамки данной статьи, было описано в наших работах [6,18,19].

### Список литературы

1. Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Полонски К. С. *Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена*. М.: Рид Элсивер, 2010. 437 с.
2. Palumbo P., Ditlevsen S., Bertuzzi A., De Gaetano A. Mathematical modeling of the glucose insulin system: a review. *Math. Biosci.* 2013. 244 (2). 69–81. doi: 10.1016/j.mbs.2013.05.006.
3. Greville G. D. The intravenous glucose tolerance equation. *Biochem. J.* 1943. Vol. 37. P. 17-23. doi: 10.1042/bj0370017.
4. Bolie V. W. Coefficients of normal blood glucose regulation. *J. Appl. Physiol.* 1961. Vol.16. P. 783-8. doi: 10.1152/jappl.1961.16.5.783.
5. Bergman R. N., Ider Y. Z., Bowden C. R., Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am. J. Physiol.* 1979. V. 236. P. E667-E677. doi: 10.1152/ajpendo.1979.236.6.E667.
6. Лапта С. И., Лапта С. С., Соловьева О. И. *Функционально-структурное математическое моделирование сложных гомеостатических систем*: моногр. Харьков: Изд. ХНЭУ, 2009. 332 с.
7. Picchmi U., Ditlevsen S., De Gaetano A. Modeling the euglycemic hyperinsulinemic clamp by stochastic differential equations. *J. Math. Biol.* 2006. 53. 5. P. 771. doi: 10.1007/s00285-006-0032-z.
8. Picchmi U., Ditlevsen S., De Gaetano A. Maximum likelihood estimation of a time-inhomogeneous stochastic differential model of glucose dynamics. *Math. Med. Biol.* 2008. 25. P. 141. doi: 10.1093/imammmb/dqn011.
9. Breda E., Cavaghan V. K., Toffolo G., Polonsky K. S., Cobelli C. Oral Glucose Tolerance Test Minimal Model Indexes of  $\beta$ -Cell Function and Insulin Sensitivity. *Diabetes.* 2001. Vol. 50. P. 150-158. doi: 10.2337/diabetes.50.1.150.
10. Бир С. *Кибернетика и управление производством*. Пер. с англ. М.: ИЛ, 1963. 275 с.
11. *Методы математической биологии. Книга 1. Общие методы анализа биологических систем*: Учеб. пособие для вузов. Киев: Вища школа. Головное изд-во, 1980. 240 с.
12. Salinari, S., Mingrone, G., Bertuzzi, A., Capristo, E., Rubino, F. Downregulation of Insulin Sensitivity After Oral Glucose Administration: Evidence for the Anti-Incretin Effect. *Diabetes.* 2017. V.66. P. 2756-2763. doi: 10.2337/db17-0234.
13. Schauer P. R., Mingrone G., Ikramuddin S., Wolfe B. Clinical outcomes of metabolic surgery: efficacy of glycemic control, weight loss, and remission of diabetes. *Diabetes Care.* 2016. 39. P. 902-911. doi: 10.2337/dc16-0382.
14. Dalla Man C., Caumo A., Basu R., Rizza R., Toffolo G., Cobelli C. Minimal model estimation of glucose absorption and insulin sensitivity from oral test: validation with a tracer method. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. 287. P. E637-E643. doi: 10.1152/ajpendo.00319.2003.
15. Breda E., Cavaghan M. K., Toffolo G., Polonsky K. S., Cobelli C. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes.* 2001. 50. P. 150-158. doi: 10.2337/diabetes.50.1.150.
16. Dalla Man C., Yarasheski K. E., Caumo A., et al. Insulin sensitivity by oral glucose minimal models: validation against clamp. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005. 289. P. E954-E959. doi: 10.1152/ajpendo.00076.2005.
17. Salinari S., Bertuzzi A., Asnaghi S., Guidone C., Manco M., Mingrone G. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care.* 2009. 32. P. 375-380. doi: 10.2337/dc08-1314.
18. Sokol Y., Lapta S., Chmykhova O., Solovyova O., Karachtsev I., Kravchun N., Goncharova O. The Negative Feedback Connection in the Homeostatic System of Carbohydrate Exchange Regulation. In *2018 IEEE 38th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO) (April 2018)*, 2018. pp. 235-238. doi: 10.1109/ELNANO.2018.8477505.
19. Sokol Y., Lapta S., Chmykhova O., Solovyova O., Goncharova O. Diagnostic biotechnical system of the quantitative diagnostics of malabsorption. *2017 IEEE 37th*

*International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO)*, 2017. P. 255-258. doi: 10.1109/ELNANO.2017.7939758.

#### References (transliterated)

1. Kronenberg G. M., Melmed Sh., Polonski K. S. *Saharnyj diabet i narusheniya uglevodnogo obmena*: M., Rid Elsiver, 2010. 437 p.
2. Palumbo P., Ditlevsen S., Bertuzzi A., De Gaetano A. Mathematical modeling of the glucose insulin system: a review, *Math. Biosci.*, 2013, 244, 2, 69-81, doi: 10.1016/j.mbs.2013.05.006.
3. Greville G. D. The intravenous glucose tolerance equation. *Biochem. J.*, 1943, Vol. 37, P. 17-23, doi: 10.1042/bj0370017.
4. Bolie V. W. Coefficients of normal blood glucose regulation. *J. Appl. Physiol.*, 1961, Vol. 16, P. 783-8, doi: 10.1152/jap.1961.16.5.783.
5. Bergman R. N., Ider Y. Z., Bowden C. R., Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity., *Am. J. Physiol.*, 1979, V. 236, P. E667-E677, doi: 10.1152/ajpendo.1979.236.6.E667.
6. Lapta S. I., Lapta S. S., Soloveva O. I. *Funkcionalno-strukturnoe matematicheskoe modelirovanie slozhnyh gomeostaticheskikh sistem*: monografiya, Harkov, Izd. HNEU, 2009, 332 p.
7. Picchmi U., Ditlevsen S., De Gaetano A. Modeling the euglycemic hyperinsulinemic clamp by stochastic differential equations. *J. Math. Biol.*, 2006, 53, 5, P. 771, doi: 10.1007/s00285-006-0032-z.
8. Picchmi U., Ditlevsen S., De Gaetano A. Maximum likelihood estimation of a time-inhomogeneous stochastic differential model of glucose dynamics. *Math. Med. Biol.*, 2008, 25, P. 141, doi: 10.1093/imammb/dqn011.
9. Breda E., Cavaghan V.K., Toffolo G., Polonsky K. S., Cobelli C. Oral Glucose Tolerance Test Minimal Model Indexes of  $\beta$ -Cell Function and Insulin Sensitivity. *Diabetes*, 2001, Vol. 50, P. 150-158, doi: 10.2337/diabetes.50.1.150.
10. Bir S. *Kibernetika i upravlenie proizvodstvom*. M., IL, 1963, 275 p.
11. *Metody matematicheskoy biologii. Kniga 1. Obshie metody analiza biologicheskikh sistem: Ucheb. posobie dlya vuzov*. Kiev, Visha shkola. Golovnoe izd-vo, 1980. 240 p.
12. Salinari S., Mingrone G., Bertuzzi A., Capristo E., Rubino F. Downregulation of Insulin Sensitivity After Oral Glucose Administration: Evidence for the Anti-Incretin Effect. *Diabetes*, 2017, V.66, P. 2756-2763, doi: 10.2337/db17-0234.
13. Schauer P. R., Mingrone G., Ikramuddin S., Wolfe B. Clinical outcomes of metabolic surgery: efficacy of glycemic control, weight loss, and remission of diabetes. *Diabetes Care*, 2016, 39, P. 902-911, doi: 10.2337/dc16-0382.
14. Dalla Man C., Caumo A., Basu R., Rizza R., Toffolo G., Cobelli C. Minimal model estimation of glucose absorption and insulin sensitivity from oral test: validation with a tracer method. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004, 287, P. E637-E643, doi: 10.1152/ajpendo.00319.2003.
15. Breda E., Cavaghan M. K., Toffolo G., Polonsky K. S., Cobelli C. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes*, 2001, 50, P. 150-158, doi: 10.2337/diabetes.50.1.150.
16. Dalla Man C., Yarasheski K. E., Caumo A., et al. Insulin sensitivity by oral glucose minimal models: validation against clamp. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005, 289, P. E954-E959, doi: 10.1152/ajpendo.00076.2005.
17. Salinari S., Bertuzzi A., Asnaghi S., Guidone C., Manco M., Mingrone G. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care*, 2009, 32, P. 375-380, doi: 10.2337/dc08-1314.
18. Sokol Y., Lapta S., Chmykhova O., Solovyova O., Karachtsev I., Kravchun N. and Goncharova O. The Negative Feedback Connection in the Homeostatic System of Carbohydrate Exchange Regulation. In *2018 IEEE 38th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO) (April 2018)*. 2018, pp. 235-238, doi: 10.1109/ELNANO.2018.8477505.
19. Sokol Y., Lapta S., Chmykhova O., Solovyova O., Goncharova O. Diagnostic biotechnical system of the quantitative diagnostics of malabsorption. *2017 IEEE 37th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO)*, 2017, P. 255-258, doi: 10.1109/ELNANO.2017.7939758.

#### Сведения об авторах (About authors)

**Сокол Евгений Иванович** – д-р техн. наук, проф., ректор НТУ "ХПИ", г. Харьков, Украина; ORCID: 0000-0002-5278-9272; e-mail: sokol@kpi.kharkov.ua.

**Yevgen Sokol** – Doctor of Technical Sciences, Professor, Rector of National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute», Kharkiv, Ukraine; ORCID: 0000-0002-5278-9272; e-mail: sokol@kpi.kharkov.ua.

**Лапта Станислав Сергеевич** – кандидат технических наук, доцент, преподаватель-стажёр кафедры промышленной и биомедицинской электроники НТУ "ХПИ"; г. Харьков, Украина; ORCID: 0000-0002-0738-572X; e-mail: stas69@ukr.net.

**Stanislav Lapta** – Candidate of Technical Sciences, Docent, Associate Professor, Department of Industrial and Biomedical Electronics, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; ORCID: 0000-0002-0738-572X; e-mail: stas69@ukr.net.

**Лапта Сергей Иванович** – д-р техн. наук, проф., профессор кафедры физики Харьковского национального педагогического университета им. Г. Сковороды; г. Харьков, Украина; ORCID: 0000-0003-3906-7248; e-mail: sergey\_lapta@ukr.net.

**Sergey Lapta** – Candidate of Technical Sciences, Docent, Associate Professor, Department of physics, Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University, Kharkiv, Ukraine; ORCID: 0000-0003-3906-7248; e-mail: sergey\_lapta@ukr.net.

**Соловьева Ольга Игоревна** – к.т.н., Харьковский национальный университет Воздушных Сил имени Ивана Кожедуба, заведующий кафедрой информационных технологий, г. Харьков, Украина; ORCID: 0000-0003-4403-9532; e-mail: olga01@ukr.net.

**Olga Solovyova** – PhD in Technical Sciences, Head of Department Information Technology, Ivan Kozhedub Kharkiv National Air Force University, Kharkiv, Ukraine, ORCID: 0000-0003-4403-9532; e-mail: olga01@ukr.net.

*Пожалуйста, ссылайтесь на эту статью следующим образом:*

Сокол Е. И., Лапта С. С., Лапта С. И., Соловьёва О. И. Исследование сложности и организации физиологической системы регуляции углеводного обмена. *Вестник Национального технического университета «ХПИ». Серия: Новые решения в современных технологиях.* – Харьков: НТУ «ХПИ». 2020. № 1 (3). С. 66-72. doi:10.20998/2413-4295.2020.03.09.

*Please cite this article as:*

Sokol E., Lapta S., Lapta S., Solovyova O. Research of complexity and organization of the physiological system of carbohydrate exchange regulation. *Bulletin of the National Technical University "KhPI". Series: New solutions in modern technology.* – Kharkiv: NTU "KhPI", 2020, no. 1 (3), pp. 66-72, doi:10.20998/2413-4295.2020.03.09.

*Будь ласка, посилайтесь на цю статтю наступним чином:*

Сокол Є. І., Лапта С. С., Лапта С. І., Соловйова О. І. Дослідження складності і організації фізіологічної системи регулювання вуглеводного обміну. *Вісник Національного технічного університету «ХПИ». Серія: Нові рішення в сучасних технологіях.* – Харків: НТУ «ХПИ». 2020. № 1 (3). С. 66-72. doi:10.20998/2413-4295.2020.03.09.

**АНОТАЦІЯ** Стаття присвячена актуальному методологічному питанню, яке має безпосередній практичний інтерес, з'ясуванню складності і організації фізіологічної системи регуляції вуглеводного обміну для вибору адекватного її математичного опису: в стохастичному або в детермінованому вигляді. Відомо, що часто спостерігаються порушення в цій системі, які призводять до важкого ендокринологічного захворювання - цукрового діабету. Найбільш поширена його форма - цукровий діабет 2-го типу має тривалий латентний період, коли в відсутності лікування вже розвиваються його пізні небезпечні судинні та нервові ускладнення. Радикально підвищити рівень ранньої діагностики латентного цукрового діабету на основі доступних для клінічного виміру даних пацієнта на периферії виявилось можливим лише на основі відповідної математичної моделі. Протягом тривалого часу фундаментальне питання про складність і організацію системи регуляції вуглеводного обміну вирішувалося інтуїтивно в детермінованому вигляді. Лише останнім часом це рішення було поставлене під сумнів, і була зроблена спроба моделювання системи регуляції вуглеводного обміну в стохастичному вигляді, проте, без належного обґрунтування і без отримання будь-яких конкретних результатів. При цьому підстави для розробки математичної моделі системи регуляції вуглеводного обміну в класі стохастичних моделей очевидні. Будь-яка складна система в загальному випадку має ймовірносний характер. Експериментальні дані, які використовуються при її параметричній ідентифікації, також завжди містять похибки вимірювань, тобто є стохастичними. У даній статті на основі загальної методики аналізу складних систем Біра-Глушкова, враховуючи точність вимірювання глікемії і інсулінемії, вперше проведено дослідження складності і організації фізіологічної системи регуляції вуглеводного обміну. Було показано, що ця система є дуже складною і детермінованою, що дозволило при моделюванні динаміки глікемії і інсулінемії в організмі людини обмежитися апаратом детермінованих диференціальних рівнянь.

**Ключові слова:** цукровий діабет; глікемія; складна система; детермінованість; математична модель

Поступила (received) 02.02.2020