УДК 519.95:612.018

ДИНАМИКА АУТОРЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ: ЗАПАЗДЫВАНИЕ ИЛИ ПОСЛЕДЕЙСТВИЕ?

ЛАПТА С.И.

Обосновывается построение минимальной математической модели динамики гликемии. Выясняется характер инерционности механизма ауторегуляции уровня гликемии в виде простого локального запаздывания. Определяется первый порядок самой минимальной модели динамики гликемии и приводится уравнение, описывающее ее.

1. Введение. Постановка и актуальность рассматриваемой проблемы

Сахарный диабет (СД) – тяжелое гетерогенное эндокринное заболевание, диагностируемое в основном по факту гипергликемии [1]. Клиническая практика последних десятилетий показала, что старые классические методы его диагностики и терапии уже исчерпали свои возможности [2]. Используемый простой ретроспективный анализ отдельных измерений гликемии позволяет проводить лишь грубую диагностику с точностью до трех классов состояний: норма, СД и промежуточное между ними состояние с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Актуальная, до сих пор не решенная, проблема ранней диагностики СД заключается в дифференцировании гетерогенного класса состояний с НТГ. Однако для проведения терапии СД простого ретроспективного анализа гликемии уже не достаточно. Для этого обязательно необходим прогноз процесса изменения гликемии на будущий интервал времени, выполняемый в ускоренном масштабе времени. Проводить более точную раннюю диагностику СД, уверенно прогнозировать дальнейшее развитие заболевания и эффективность назначаемой терапии возможно лишь с помощью математической модели процессов углеводного обмена. Среди всевозможных таких гипотетических моделей особое место занимает минимальная модель в смысле числа исследуемых переменных и порядка описывающих их уравнений [3,4]. Минимальная модель имеет фундаментальное теоретическое значение, поскольку на ее основе должны строиться все более детализированные модели. Простая минимальная модель, пренебрегающая второстепенными факторами и описывающая процессы в главном, не менее важна и в практических приложениях. Поэтому вопрос о виде и качествах минимальной модели углеводного обмена является кардинальным в математическом моделировании в диабетологии.

2. Предшествующие исследования по данной проблеме, неразрешенные ранее ее аспекты

Осознание важности понятия “минимальная модель углеводного обмена” и введение его в обиход произошло значительно позже появления первых номинально таковых моделей [3-13]. При этом в терминологии была допущена некоторая путаница. Характеристики самой ранней, самой простой феноменологической модели динамики гликемии Конарда (1953) [5] и модели, предложенной автором этой статьи в виде дифференциально-разностного уравнения 1-го порядка для гликемии (2000) [12], действительно соответствуют понятию “минимальная модель”. Все остальные известные модели углеводного обмена [3-11,13], составленные из нескольких отдельных гипотетических уравнений, строго говоря, минимальными назвать нельзя. Однако за некоторыми, самыми простыми из них, в литературе закрепился методологически ошибочный термин “минимальная”. Это заблуждение обусловлено господствующей длительное время догмой о невозможности описания известных осцилляций гликемической кривой дифференциальным уравнением 1-го порядка и необходимости для этого динамической модели порядка не ниже, чем 2-го. Именно такие модели углеводного обмена 2-го порядка ошибочно были названы минимальными. Однако сами авторы “минимальной” модели отметили ее недостаточную физиологическую адекватность, в связи с чем они пришли к парадоксальному заключению, что их модель “излишне минимальна” [11].

3. Цель статьи

Выяснение вида единственной действительно минимальной, физиологически обоснованной модели углеводного обмена (динамики гликемии) и ее взаимосвязи с остальными известными моделями.

4. Материалы и методы исследования

Известные модели углеводного обмена, теория дифференциальных и дифференциально-разностных уравнений с запаздывающим аргументом, физиологические представления и клинические данные.

5. Результаты исследования

При анализе существующих моделей углеводного обмена следует учитывать, что практически полезное математическое описание исследуемого явления может быть как его моделью в полном смысле слова, так и его простой аппроксимацией. Математическое описание допустимо классифицировать как действительную модель процесса только в случае достаточно полного его воспроизведения, пусть даже лишь в главном, т.е. в первом приближении (минимальная модель). При ограниченном частичном описании, даже с хорошей точностью, математическую формулу или уравнение следует рассматривать не как физиологически адекватную модель, а как локальную аппроксимацию данного явления отдаленно напоминающей его функцией.

Основной особенностью всех моделируемых гликемических кривых как в норме, так и в патологии является их осцилляционный характер (рис. 1-3).

Наиболее отчетливо он проявляется в норме, но достаточно выражен и при НТГ, и при явном СД в суточном гликемическом профиле (см. рис.1). Все известные модели углеводного обмена различаются, прежде всего, способом описания этих осцилляций.

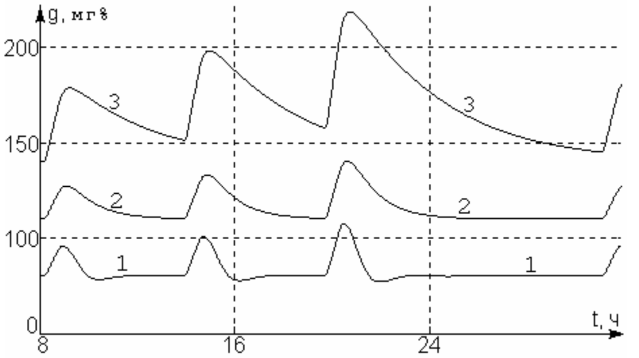

Рис. 1. Суточный гликемический профиль: кривая 1 соответствует норме, кривая 2 – НТГ, кривая 3 – СД

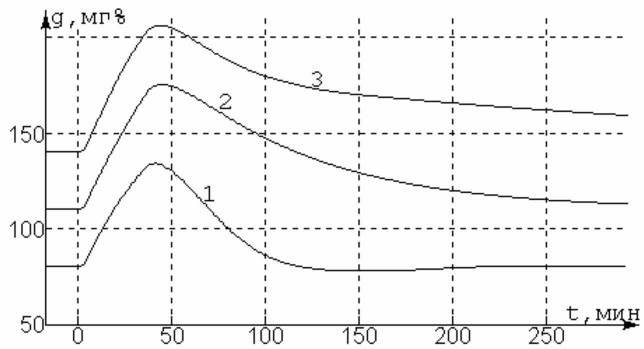

Рис. 2. Гликемическая кривая перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) [1]: кривая 1 соответствует норме, кривая 2 – НТГ, кривая 3 – СД

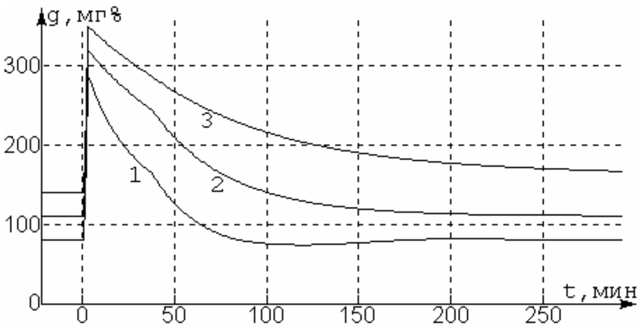

Рис. 3. Гликемическая кривая внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ) [1]: кривая 1 соответствует норме, кривая 2 – НТГ, кривая 3 – СД

При высоких значениях гликемии, наблюдаемых в начале ВТТГ при нефизиологичной внутривенной глюкозной нагрузке (рис. 3), ее убывание носит практически экспоненциальный характер. Этот участок гликемической кривой ВТТГ хорошо описывается экспоненциальной моделью Конарда

$$\frac{dg}{dt} = -kg \qquad (1)$$

и ее модификацией, предложенной Древалем (1985) [10]:

$$\frac{dg}{dt} = -k(g - g_b). \qquad (2)$$

Здесь $g = g(t)$ – текущая гликемия; g_b – ее базальное значение; k ($k > 0$) – показатель интенсивности утилизации глюкозы (избыточной глюкозы) в крови.

До последнего времени эти модели были единственными, которые использовались медиками при проведении ВТТГ. Однако, как легко видеть, они являются простыми формальными аппроксимациями и соответствуют апериодическому переходному процессу. При этом заметного влияния на дальнейшие разработки математического моделирования в диабетологии они не оказали.

В основе математических моделей углеводного обмена следующего поколения находится гипотетическая интегральная модель Больє ПТТГ (1961) [6]. В упрощенной однокомпартментной форме она имеет вид [7]:

$$\begin{cases} Vg' = f_1(g,i) + G', \\ Vi' = f_2(g,i) + I', \end{cases} \qquad (3)$$

где V – объем компартмента; $g = g(t)$ – гликемия; $i = i(t)$ – инсулинемия, штрих означает производную по времени; $G' = G'(t)$ $(I' = I'(t))$ – интенсивность поступления в компартмент экзогенной глюкозы (инсулина) соответственно. В работе [9] эта модель была преобразована к одному дифференциальному уравнению 2-го порядка относительно гликемии:

$$\frac{d^2g}{dt^2} + p\frac{dg}{dt} + qg = F(t) . \qquad (4)$$

Поэтому очевидно, что при соответствующем подборе ее параметров модель Больє может формально воспроизвести всю гликемическую кривую ПТТГ, включая осцилляции. Однако она оказалась не пригодна для описания экспоненциального убывания гликемии при ВТТГ.

Модель Больє была механически обобщена на множество компартментов. При этом были получены модели, в отличие от базовой названные интегральными. Они номинально описывают все многообразие физиологических процессов, имеющих отношение к углеводному обмену. Однако громоздкость этих моделей привела к их практической непригодности.

Принципиальной переработкой модели Больє является модель Бергмана-Кобелли (1979) [8], описывающая гликемическую кривую ВТТГ (однородный ее участок после инъекции глюкозы):

$$\begin{cases} \dfrac{dg(t)}{dt} = -\alpha\,[g(t) - g_b] - X(t)g(t), & g(0) = g_0, \\ \dfrac{dX(t)}{dt} = -\beta X(t) + \gamma[i(t) - i_b], & X(0) = 0 . \end{cases} \qquad (5)$$

Здесь $g(t)$ и $i(t)$ так же, как и ранее, гликемия и инсулинемия; g_b и i_b – их базальные значения; $X(t)$ – не имеющая четкого физиологического смысла принципиально не измеряемая величина, которую авторы назвали “инсулин на периферии”; α, β, γ – числовые коэффициенты. Позже авторы попытались дополнить систему (4) третьим уравнением, описывающим динамику инсулина, но неудачно.

Этот недостаток был устранен в модели Гаетано-Арино (2000) [13], примыкающей к модели Бергмана-Кобелли:

$$\begin{cases} \dfrac{dg(t)}{dt} = -\alpha g(t) - \beta i(t) g(t) + \gamma, \ g(0) = g_0, \\ \qquad g(t) = g_b, \ \forall t \in [-\tau, 0], \\ \dfrac{di(t)}{dt} = -\lambda i(t) + \mu \int\limits_{t-\tau}^{t} g(s) ds, \ i(0) = i_0 \end{cases} \tag{6}$$

Автором данной статьи для описания динамики гликемии при любом характере глюкозной нагрузки была предложена оригинальная модель [12] в виде дифференциально-разностного уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом относительно отклонения $y = y(t)$ текущего уровня гликемии $g(t)$ от его базального значения g_b: $y = g(t) - g_b$

$$\begin{aligned} &\frac{dy}{dt} = (1-\alpha) f(t) - \beta^- Es(y(t-\tau)) + \beta^+ Es(-y(t-\tau)) - \\ &- \gamma Es(y(t-1)) - \delta Es(g(t-1) - g^*), \qquad t \geq 0, \\ &y(t) = \phi(t) = 0, \qquad -\tau \leq t < 0 \end{aligned} \tag{7}$$

Здесь $f(t)$ – интенсивность поступления в кровь экзогенной глюкозы; g^* – почечный порог глюкозурии; $Es(z) = ze(z)$ – пороговая функция, где $e(z)$ – единичная функция Хевисайда; τ – время запаздывания в инерционной составляющей эндокринной регуляции; α, $\beta^{\mp}$, γ, δ – числовые параметры, имеющие физиологический смысл, причем индекс “–” у параметра β берут при положительных значениях функции $y(t)$, а “+” – при ее отрицательных значениях, в соответствии с направлением изменения уровня гликемии при этом. Запаздывание в 1 минуту в двух последних слагаемых правой части уравнения (7) связано с учетом физиологически минимального времени запаздывания, которое обусловлено временем оборота крови по кровеносной системе и ее перемешивания [14]. При численном анализе на ПЭВМ и дискретизации времени модель (7) сводится к простой рекуррентной формуле для нахождения значений искомой функции $y(t)$ в эквидистантных точках с шагом в одну минуту.

Модель (7) может описать всю гликемическую кривую независимо от вида глюкозной нагрузки: при ВТТГ, при ПТТГ и в случае суточного гликемического профиля. Остальные модели, не обладающие такой универсальностью и пригодные лишь в некоторых частных случаях, с формальной точки зрения уже должны быть признаны не более чем хорошими аппроксимациями отдельных участков процессов углеводного обмена.

Таким образом, модель (7) является единственной, которая удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к минимальной модели углеводного обмена. Представляет интерес непосредственное обоснование ее адекватности путем построения минимальной модели динамики гликемии на основании физиологических представлений и клинических данных и выяснение смысла ограниченности пригодности остальных известных моделей углеводного обмена.

Известно [1], что в каждый момент времени уровень гликемии устанавливается в результате динамического равновесия противоположно направленных процессов экзогенного и эндогенного поступления глюкозы в кровь и ее утилизации. Интенсивность этих процессов регулируется нейрогормональными средствами, важнейшим из которых является инсулин. Недостаточная секреция инсулина поджелудочной железой приводит к СД 1-го типа, инсулинорезистентность тканей – к СД 2-го типа. Интенсивность секреции инсулина и противоположно действующих так называемых контррегуляторных гормонов, в свою очередь, определяется уровнем глюкозы в крови и динамикой ее изменения. Поэтому можно говорить, что нейрогормональный механизм регуляции уровня гликемии является механизмом его ауторегуляции. Это позволяет при построении самой простой, минимальной, математической модели данного механизма ограничиться описанием только глюкозы в крови, сводя к ней влияние всех остальных факторов.

В основе всех биохимических и физиологических явлений лежит закон действующих масс, математически выражаемый дифференциальным уравнением 1-го порядка, согласно которому скорость реакции пропорциональна активным концентрациям реагентов [15]. Поэтому процессы ауторегуляции уровня гликемии должны описываться либо одним дифференциальным уравнением 1-го порядка (обыкновенным или с запаздывающим аргументом), либо системой таких уравнений.

В случае описания единственным уравнением 1-го порядка без запаздывания оно имеет вид (2), согласно которому скорость изменения уровня гликемии пропорциональна величине его отклонения от его базального значения. Параметр k при этом имеет смысл удельной скорости процесса. Однако решение уравнения (2) имеет, как известно, апериодический характер, что противоречит клиническим данным.

Ранее полагали, что осцилляции математически можно описать лишь обыкновенными дифференциальными уравнениями порядка не ниже 2-го. Не имея физиологических оснований для записи уравнений динамики гликемии выше, чем 1-го порядка, следуя Болье, думали, что нашли следующий выход.

В теории обыкновенных дифференциальных уравнений доказана теорема о том, что нормальная система n дифференциальных уравнений 1-го порядка с n неизвестными эквивалентна одному дифференциальному уравнению n-го порядка с одной неизвестной функцией [16]. Учитывая, что вторым после гликемии важнейшим фактором, определяющим регулирование ее уровня, является инсулин, можно было бы ожидать получение для описания динамики гликемии одного дифференциального уравнения 2-го порядка из нормальной системы двух дифференциальных уравнений 1-го порядка относительно глюкозы и инсулина. Очевидно, именно этими соображениями гипотетически руководствовался Болье при построении своей модели углеводного обмена (3), а вслед за ним и все остальные авторы подобных моделей (5),(6).

Однако, как легко показать, динамика гликемии в действительности определяется не уровнем инсулинемии, а ее динамикой, так что физиологически адекватно связующее их уравнение противоречит определению нормальной системы дифференциальных уравнений 1-го порядка. Поэтому физиологически адекватная система двух дифференциальных уравнений 1-го порядка относительно гликемии и инсулинемии не является нормальной и неэквивалентна одному дифференциальному уравнению 2-го порядка для гликемии.

Действительно, как известно из клинической практики [17], снижение уровня гликемии на величину Δg требует дополнительного введения инсулина Δi. При делении обеих этих величин на время коррекции гликемии Δt получаем линейную зависимость между скоростью инсулинзависимой утилизации глюкозы $\left(\frac{dg}{dt}\right)_{\text{ин.утил.}}$ и интенсивностью поступления в кровь инсулина $\left(\frac{di}{dt}\right)_{\text{поступл.}}$. Это очевидное заключение означает, что инсулинзависимая утилизация глюкозы определяется не уровнем концентрации инсулина в крови, как ошибочно полагают некоторые медики и все авторы предшествующих математических моделей углеводного обмена [3-11,13], а скоростью его поступления в кровь.

Таким образом, только введение искусственного, противоречащего физиологическим и клиническим данным первого уравнения системы (3) позволило проводить описание гликемических осцилляций с ее помощью. Поэтому, несмотря на номинально физиологически содержательный характер модели Больe, она является не более, чем достаточно сложной многопараметрической аппроксимацией. Это замечание относится также и к моделям Бергмана-Кобелли и Гаетано-Арино, построенных на основе модели Больe без устранения ее первого физиологически неадекватного уравнения.

Следовательно, все эти номинально интегрально-синтетические модели (3)-(6) нельзя рассматривать в таковом качестве, а лишь как формальные аппроксимации с большим числом параметров, которые не имеют физиологического смысла.

Таким образом, физиологически адекватно описать осцилляции гликемических кривых и экспоненциальное убывание кривой ВТТГ невозможно, используя лишь аппарат обыкновенных дифференциальных уравнений. Поэтому следует перейти к более общему классу дифференциальных уравнений, в котором производные и функции могут браться не обязательно в один и тот же момент времени, а возможно и в разные моменты – к дифференциально-разностным уравнениям с запаздывающим аргументом. Такие уравнения хорошо известны в математике [18]. В частности, для них доказана теорема существования и единственности решения и в некоторых случаях найдены аналитические решения. Они очень удобны для численного анализа. При этом известно, что дифференциально-разностное уравнение даже 1-го порядка может описывать колебательный процесс [15].

Наблюдаемые осцилляции уровня гликемии (см. рис. 1-3) означают определенную инерционность механизма его ауторегуляции. Природа такой инерционности, вообще говоря, может быть различной: локальной и интегральной. В первом случае динамика изменения уровня гликемии в данное время t зависит от его же значения в какой-либо предшествующий момент времени, который был на τ минут раньше, что аналитически можно записать с учетом поступления экзогенной глюкозы с интенсивностью $f(t)$ уравнением:

$$\frac{dy}{dt} = -k\,y(t-\tau) + f(t), \qquad t \ge 0 \quad ,$$

т.е. в случае локальной инерционности механизма ауторегуляции уровня гликемии его минимальная модель действительно имеет вид дифференциально-разностного уравнения 1-го порядка, подобный (7). В отличие от обыкновенного дифференциального уравнения оно требует на временном интервале $-\tau \le t < 0$ задания так называемой начальной функции $\phi(t)$ [18].

Возможно, что характер инерционности механизма ауторегуляции уровня гликемии более сложный – интегральный, что можно назвать последействием. При этом динамика изменения уровня гликемии в данный момент времени t зависит от всех его предшествующих значений на протяжении целого временного интервала $[a,t]$:

$$\frac{dy}{dt} = -\int_a^t u(s)y(s)ds - k\,y(t) + f(t)\,, \tag{8}$$

где a – некоторое число; $u(s)$ – положительная функция своего аргумента.

Уравнение (8) является интегро-дифференциальным. Продифференцировав его по t, получим обыкновенное дифференциальное уравнение 2-го порядка вида (4), т.е. в этом случае минимальная модель углеводного обмена имеет 2-й порядок.

Последействие, приводящее к инерционности, может быть, вообще говоря, и более сложным, например двойным:

$$\frac{dy}{dt} = -\int_b^t ds \int_c^s v(z)y(z)dz - \int_a^t u(s)y(s)ds - k\,y(t) + f(t)\,,$$

тройным и т.д. Соответствующее ему обыкновенное дифференциальное уравнение динамики гликемии (ее минимальная математическая модель) при этом будет иметь 3-й, 4-й порядок и т.д.

Какой характер присущ механизму ауторегуляции уровня гликемии в действительности? Какая модель динамики гликемии является самой минимальной: 1-го порядка с запаздыванием, 2-го, 3-го порядка и т.д.? Это не представляется возможным выяснить в рамках моделей динамики гликемии при простом сопоставлении результатов численных модельных экспериментов с клиническими гликемическими данными с одновременным подбором параметров моделей по этим же данным. Более-менее лучшее согласование модельной кривой гликемии с клиническими данными не может однозначно и определенно ответить на эти вопросы.

Разрешить эту проблему, по-видимому, возможно, лишь хотя бы отчасти детализируя модель динамики гликемии, введя в рассмотрение в явном виде вторую по важности переменную в исследуемых процессах – инсулин. При этом модель динамики гликемии превращается уже в модель углеводного обмена. Физиологическая адекватность взаимосвязей глюкозы и инсулина, приводящих к той или иной модели, может быть критерием истинности соответствующей модели динамики гликемии.

Как известно [19], скорость избыточной секреции эндогенного инсулина, стимулируемая избыточной глюкозой, определяется (практически прямо пропорционально) интенсивностью поступления в кровь экзогенной глюкозы и ее уровнем в крови, возможно, с некоторым запаздыванием:

$$\left(\frac{di}{dt}\right)_s = \beta f(t) + \mu y(t-\tau). \qquad (9)$$

В свою очередь, инсулинзависимая утилизация глюкозы прямо пропорциональна интенсивности избыточной секреции инсулина. При этом с учетом инсулиннезависимой утилизации глюкозы, определяемой уровнем избыточной гликемии [1], и поступлением в кровь экзогенной глюкозы со скоростью $f(t)$ динамика гликемии определяется выражением:

$$\frac{dy}{dt} = -\lambda\left(\frac{di}{dt}\right)_s - \varsigma y(t) + f(t). \qquad (10)$$

При подстановке (9) в (10) получается уравнение динамики гликемии:

$$\frac{dy}{dt} = [1-\lambda\beta]f(t) - \lambda\mu\, y(t-\tau) - \varsigma y(t), \qquad t \ge 0,$$
$$y(t) = \phi(t) = 0, \quad -\tau \le t < 0,$$

которое несущественно отличается от уравнения (7). Таким образом, очевидно, что модель динамики гликемии (7) физиологически адекватна. Она является единственной физиологически обоснованной минимальной моделью углеводного обмена. На узком временном интервале ВТТГ сразу после внутривенной инъекции глюкозы эту модель можно аппроксимировать экспоненциальной моделью Конарда. Номинально содержательные модели углеводного обмена (3)-(6) имеют физиологически неадекватную основу. Поэтому они не имеют ничего общего с минимальной моделью (7). Несмотря на их возможную полезность в некоторых практических случаях, они не обладают ни универсальностью, ни фундаментальностью и являются, по сути, не моделями, а формальными аппроксимациями.

6. Выводы и перспективы дальнейших разработок

Таким образом, единственной действительно минимальной физиологически обоснованной математической моделью углеводного обмена (динамики гликемии) является динамическая модель 1-го порядка с запаздыванием (уравнение (7)). Соответственно, характер инерционности механизма ауторегуляции уровня гликемии имеет самый простой из возможных вид – локальное запаздывание. Феноменологические модели Конарда и Древаля являются частными случаями минимальной модели (7) в начале однородного участка гликемической кривой ВТТГ. Номинально содержательные гипотетические модели углеводного обмена (3)-(6) принципиально не могут быть сведены к минимальной модели (7). Эти модели физиологически неадекватны и лишь за счет большого числа подстраиваемых параметров они позволяют проводить локальные аппроксимации гликемических кривых.

Модель (7) удобна для численных расчетов, так как при дискретизации сводится к простой рекуррентной формуле для нахождения значений гликемии в эквидистантных точках с шагом в одну минуту.

По-видимому, новый физиологически адекватный метод описания осцилляций гликемических кривых с помощью дифференциально-разностных уравнений 1-го порядка может быть успешно распространен и для решения других проблем, в которых присутствуют колебания, по крайней мере, в медицине и в физиологии.

Литература: **1.** *Endocrinology and metabolism* / Editors: P. Felig, J.D. Baxter, L.A. Frohman. 3d ed., McGraw-Hill, INC., 1995. 1940 p. **2.** *Sacks D.B., Bruns D.E. et al.* Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus / / Clinical Chemistry. 48, 2002, 3, P. 436-472. **3.** *Толокнов В.И.* Итоги науки и техники ВИНИТИ. Сер. Бионика. Биокибернетика. Биоинженерия. Т. 5. Биокибернетические аспекты “Искусственной бета-клетки.” М., 1987. 65 с. **4.** *Итоги науки и техники.* Математическая биология и медицина. Т. 3. Биомедицинские математические модели и их идентификация / Под ред. В.И. Толокнова. М. ВИНИТИ. 1989. 218 с. **5.** *Conard V., Franckson J.R.M. et al.* Etude critique du triangle d`hyperglycemie intraveineux chez l`homme normal et determination d`un “Coefficient d`assimilation glucidique” // Arch. Int. Pharmacodyn. 1953. V. 93. P. 277-286. **6.** *Bolie V.W.* Coeficients of normal blood glucose regulation // J. Appl. Physiol. 1961. V.16. P.783-788. **7.** *Болье В.* Теория глюкозо-инсулиновой обратной связи. В сб. Электроника в медицине. Рига, 1962. С. 175-184. **8.** *Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R., Cobelli C.* Quantitative estimation of insulin sensitivity // Am. J. Physiol. 1979. V.236. E667-E677. **9.** *Методы математической биологии* / Под ред. В.М. Глушкова. Кн. 4. Методы идентификации математических моделей биологических систем. К.: Высш. шк., 1982. 191 с. **10.** *Древаль А.В.* Оценка внутривенного теста толерантности к глюкозе с помощью простой математической модели // Лабораторное дело. 1985. № 5. С.276-280. **11.** *Caurno A., Vicing P., Cobelli C.* Is the minimal model too minimal? // Diabetologia. 1996. 39. P. 997-1000. **12.** *Лапта С.И., Лапта С.С.* Функционально-феноменологическая модель перорального глюкозотолерантного теста // Проблемы бионики. 2000. №52, С.52-57. **13.** *De Gaetano A., Arino O.* Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test // J. Math. Biol. 2000. V.40. P.136-168. **14.** *Физиология. Основы и функциональные системы.* Курс лекций / Под ред. К.В. Судакова. М.: Медицина, 2000. 784 с. **15.** *Марри Дж.* Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. М.: Мир, 1983. 398 с. **16.** *Матвеев Н.М.* Методы интегрирования обыкновенных дифференциальных уравнений. М.: Высш. шк., 1967. 564 с. **17.** *Балаболкин М.И.* Диабетология. М.: Медицина. 2000. 672 с. **18.** *Беллман Р., Кук К.Л.* Дифференциально-разностные уравнения. М.: Мир, 1967. 548 с. **19.** *Генес С.Г., Журова М.В., Полторак В.В.* Современные представления о механизме секреции инсулина // Проблемы эндокринологии. 1980. Т. 26. №5. С. 73-79.

Поступила в редколлегию 15.09.2002

Рецензент: д-р тех. наук, проф. Пиротти Е.Л.

Лапта Сергей Иванович, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры высшей математики ХНУРЭ. Адрес: Украина, 61166, Харьков, пр. Ленина, 14, тел. 702-13-72.