

Ж.М. Бектемесов<sup>1\*</sup>, М.А. Бектемесов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Казахский национальный педагогический университет имени Абая, г. Алматы, Казахстан

\*e-mail: jolaman252@gmail.com

## РЕШЕНИЕ ОБРАТНОЙ ЗАДАЧИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ С ДИНАМИЧЕСКИМ ПАРАМЕТРОМ

### Аннотация

Сахарный диабет все еще является одной из существующих актуальных глобальных проблем, нуждающихся в решении. И одним из инструментов диагностики сахарного диабета могут стать методы математического моделирования. В данной статье реализованы методы решения обратных задач для восстановления параметров математической модели глюкозы-С-пептид для определения объема выработки природного инсулина и чувствительности поджелудочной железы к глюкозе. В работе рассматривается расширенная двух-камерная математическая модель состоящая из 4 обыкновенных дифференциальных уравнений, 7 параметров и одним параметром изменяющимся по времени, обозначающий, вводимый внутривенно, концентрацию глюкозы. Определение параметров осуществлено с помощью методов решения обратных задач, используя метод Левенберга-Марквардта и дополнительную информацию о динамике С-пептида. Также был рассмотрен случай с 10% шумом в данных и сравнение результатов

**Ключевые слова:** математическое моделирование, фармакокинетика, обратная задача, идентификация, оптимизация, метод Левенберга-Марквардта.

Ж.М. Бектемесов<sup>1</sup>, М.А. Бектемесов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ал-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан

<sup>2</sup>Абай атындағы Қазақ ұлттық педагогикалық университеті, Алматы қ., Қазақстан

## ДИНАМИКАЛЫҚ ПАРАМЕТРМЕН ФАРМАКОКИНЕТИЛЫҚ КЕРІ ЕСЕПТІН ШЕШУІ

### Аңдатпа

Қант диабеті әлі де шешуді қажет ететін өзекті жаһандық проблемалардың бірі болып табылады. Ал қант диабетін диагностикалау құралдарының бірі математикалық модельдеу әдістері болуы мүмкін. Бұл мақалада инсулиннің табиғи өндірісінің көлемін және ұйқы безінің глюкозаға сезімталдығын анықтау үшін глюкоза-С-пептидінің математикалық моделінің параметрлерін қалпына келтіру үшін кері есептерді шешу әдістері жүзеге асырылады. Жұмыста 4 кәдімгі дифференциалдық теңдеуден, 7 параметрден және бір уақыт бойынша өзгертін параметрден тұратын кеңейтілген екі камералы математикалық модель қарастырылады. Уақыт бойынша өзгертін параметр глюкозаның көктамыр ішіне енгізілген концентрациясын белгілейді. Параметрлер Левенберг-Марквардт әдісін қолданып кері есептерді шешу әдістерін және С-пептидінің динамикасы туралы қосымша ақпаратты қолдану арқылы анықталды. Деректерде 10% шу бар жағдай да қарастырылып, нәтижелер салыстырылды.

**Түйін сөздер:** математикалық модельдеу, фармакокинетика, кері есеп, сәйкестендіру, оңтайландыру, Левенберг-Марквардт әдісі.

Zh.M. Bektemessov<sup>1</sup>, M.A. Bektemesov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Abai Kazakh National Pedagogical University, Almaty, Kazakhstan

## SOLUTION OF THE INVERSE PROBLEM OF PHARMACOKINETICS WITH A DYNAMIC PARAMETER

### Abstract

Diabetes mellitus is still one of the existing pressing global problems that need to be solved. And one of the tools for diagnosing diabetes mellitus can be mathematical modeling methods. This article implements

methods for solving inverse problems to restore the parameters of the mathematical model of glucose-C-peptide to determine the volume of natural insulin production and the sensitivity of the pancreas to glucose. The work considers an extended two-chamber mathematical model consisting of 4 ordinary differential equations, 7 parameters and one time-varying parameter, denoting the intravenously administered glucose concentration. The parameters were determined using methods for solving inverse problems using the Levenberg-Marquardt method and additional information about the dynamics of the C-peptide. The case with 10% noise in the data was also considered and the results were compared

**Keywords:** mathematical modeling, pharmacokinetics, inverse problem, identification, optimization, Levenberg-Marquardt method.

### **Основные положения**

В данной статье представлено исследование на тему диагностики причин возникновения сахарного диабета методами математического моделирования и численного решения. В первом разделе статьи подробно рассмотрены мотивы проведения этого исследования, как в глобальном контексте, так и с акцентом на ситуацию в Казахстане. Указано, что сахарный диабет представляет собой не только серьезную медицинскую проблему, но и значительное социальное бремя. Далее в статье обсуждаются механизмы возникновения и прогрессирования данного заболевания, с акцентом на ключевые биомедицинские процессы. Особое внимание уделено построению математической модели, которая описывает эти процессы, включая постановку прямой задачи, а также обратной задачи. Это позволяет более точно анализировать данные и выявлять ключевые факторы, влияющие на развитие диабета, что в конечном итоге способствует улучшению диагностики

Далее в работе реализованы методы решения обратных задач для восстановления параметров математической модели глюкозы-C-пептид, с целью определения объема выработки природного инсулина и чувствительности поджелудочной железы к глюкозе. Исследователи используют расширенную двухкамерную математическую модель, состоящую из четырёх обыкновенных дифференциальных уравнений и семи параметров, один из которых изменяется со временем, представляя концентрацию вводимой внутривенно глюкозы. Определение параметров выполнено с помощью методов решения обратных задач, в частности метода Левенберга-Марквардта, дополненного информацией о динамике C-пептида. Также исследователи рассмотрели влияние 10% шума в данных и провели сравнение полученных результатов, что позволило оценить точность и устойчивость предложенных методик.

### **Введение**

Сахарный диабет - заболевание, определенное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как неинфекционная эпидемия, значительно снижает общий уровень здоровья населения каждый год. Согласно пресс-центру Министерства Здравоохранения Республики, Казахстан [1], за последние 15 лет количество больных с сахарным диабетом в Казахстане выросло в 3.5 раза, где только на 2021 год на диспансерном учете находятся более 380 тыс. человек (по неофициальным данным 10% взрослого населения страны страдают от данной болезни), из них 30 тыс. пациентов с сахарным диабетом 1 типа, 350 тыс. пациентов - 2 типа. Также согласно отчету 2016 года Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [2] относительный показатель смертности среди всех возрастов от суммарного числа смертей в Казахстане сахарный диабет составил 1% (процент). Сейчас же этот процент явно больше, в виду всемирной пандемии коронавирусной инфекции, где часть летальных исходов пациентов с COVID-19 сопровождал декомпенсированный сахарный диабет. За период с 2000 по 2019 год смертность от сахарного диабета в мире выросла на 70%, где 80% этого роста приходится на долю мужчин [3].

Диабет неизлечим, но благодаря современной медицине и развитию диабетологии, удалось снизить число наиболее выраженных осложнений, повысить качество жизни больных и продлить работоспособность пациентов на многие годы и десятилетия. Больные диабетом на

ежедневной основе нуждаются в пожизненном приеме сахароснижающих препаратов, и качественном уходе, и своевременной специализированной помощи.

Ежегодно Правительство Казахстана испытывает расходы в размере более 20 млрд. тенге на препараты инсулина и инсулиновых помп, что связано с высокой стоимостью данных медицинских средств [4]. А сокращение обеспечения лечебно-профилактических организаций реактивами и другими средствами диагностики ухудшило условия для выявления сахарного диабета. Дефицит глюкометров и тест-полосок не проводит надлежащий контроль уровня глюкозы в крови, что приводит к быстрому развитию сосудистых и других осложнений. Пандемия коронавируса в свою очередь обострила данную проблему, увеличив расходы на здравоохранение. В настоящее время пациентов с начальной степенью сахарного диабета все меньше и меньше, в то время как в основном в клиники обращаются пациенты в критическом состоянии либо с осложнениями.

Таким образом, сахарный диабет является исключительно серьезной медицинской и социальной проблемой, требующей незамедлительного решения. И одним из инструментов диагностики сахарного диабета могут стать методы математического моделирования. В данной статье реализованы методы решения обратных задач для восстановления параметров математической модели глюкозы-С-пептид для определения объема выработки природного инсулина и чувствительности поджелудочной железы к глюкозе.

### Методология исследования

Инсулин вырабатывается в качестве реакции к повышенной концентрации глюкозы в крови, а нарушение секреции инсулина, т.е. при ее абсолютной недостаточности приводит к сахарному диабету 1-го типа, а при относительной недостаточности инсулина развивается сахарный диабет 2-го типа. Инсулин свое действие на целевой орган оказывает только при переходе через печень, где около 50% концентрации инсулина разрушается, что приводит к сложному количественному описанию процессов инсулина за счет применения инвазивных протоколов. В этом может помочь методы математического моделирования. В 2001 году представленная математическая модель в работе [5] (G.M.Toffolo, C.Cobelli.) была описана в камерном виде для определения природного вырабатываемого человеком инсулина. С помощью данной модели и представленных в ней параметров, таких как: чувствительность поджелудочной железы к глюкозе, пороговый уровень глюкозы, скорости перехода концентрации из одной камеры в другую могут можно определить методами решения обратной задачи с помощью заданной дополнительной информации.

Для однозначного определения набора параметров динамической модели описанной дифференциальными уравнениями использовались инструменты практического анализа идентифицируемости [6] и алгоритмы оптимизации для целевого функционала. В [7] авторы провели исследование идентифицируемости математических моделей упрощенной и развернутой двухкамерной секреции С-пептида (секреция помогающая определить природное количество инсулина в организме), для определения набора идентифицируемых параметров.

Рассмотрим математическую модель развернутой двухкамерной кинетической модели С-пептида, который содержит 7 неизвестных параметров [5]:

$$\begin{cases} \dot{C}P_1(t) = -[k_{01} + k_{21}]C P_1(t) + k_{12}C P_2(t) + mX(t) \\ \dot{C}P_2(t) = k_{21}C P_1(t) - k_{12}C P_2(t) \\ \dot{X}(t) = -mX(t) + Y(t) \\ \dot{Y}(t) = -\alpha(Y(t) - \beta[G(t) - h]) \end{cases} \quad (1)$$

с начальными условиями

$$C P_1(t_0) = C P_{10}, C P_2(t_0) = 0, X(t_0) = X_0, Y(t_0) = 0, \quad (2)$$

Три параметра модели обозначают скорость перехода концентрации С-пептида между камерами:  $k_{21}$ ,  $k_{12}$  и  $k_{01}$ ; остальные четыре относятся к секреции поджелудочной железы:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $m$  и  $h$ .  $CP_1$  - концентрация С-пептида в камере 1 представляющая плазму крови,  $CP_2$  - концентрация С-пептида в камере 2 – ткани,  $X$  - количество неустойчивого инсулина в бета-клетках;  $Y$  - доля запаса инсулина, которая распределяется в бета-клетках, способных его высвободить (табл 1.). Параметр  $G(t)$  отвечает за средний показатель концентрации глюкозы, который вводился внутривенно в течение 20-25 минут 20-ти здоровым испытуемым (16 мужчин, 4 женщины), а затем кровь отбирали через 0, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 22, 25, 26, 28, 31, 35, 45, 60, 75, 90, 120, 180 и 240 мин после введения глюкозы, и измеряли концентрации глюкозы, С-пептида и инсулина (Рис. 1). [8].

Таблица 1. Описание и значения параметров модели глюкоза-С-пептид [8]

№	Параметр	Описание	Значение
1	$T$	Время моделирования, минуты	240
2	$CP_1(0)$	Концентрация С-пептида в камере 1	471
3	$CP_2(0)$	Концентрация С-пептида в камере 2	0
4	$X(0)$	Количество неустойчивого инсулина в бета-клетках	1863
5	$Y(0)$	Доля запаса инсулина, которая распределяется в бета-клетках, способных его высвободить	0
6	$k_{01}$	Параметр кинетика С-пептида	0,059
7	$k_{21}$	Параметр кинетика С-пептида	0,046
8	$k_{12}$	Параметр кинетика С-пептида	0,051
9	$m$	Параметр секреции поджелудочной железы	0,66
10	$\alpha$	Параметр секреции поджелудочной железы	0,14
11	$\beta$	Параметр секреции поджелудочной железы	8,2
12	$h$	Параметр секреции поджелудочной железы	4,58

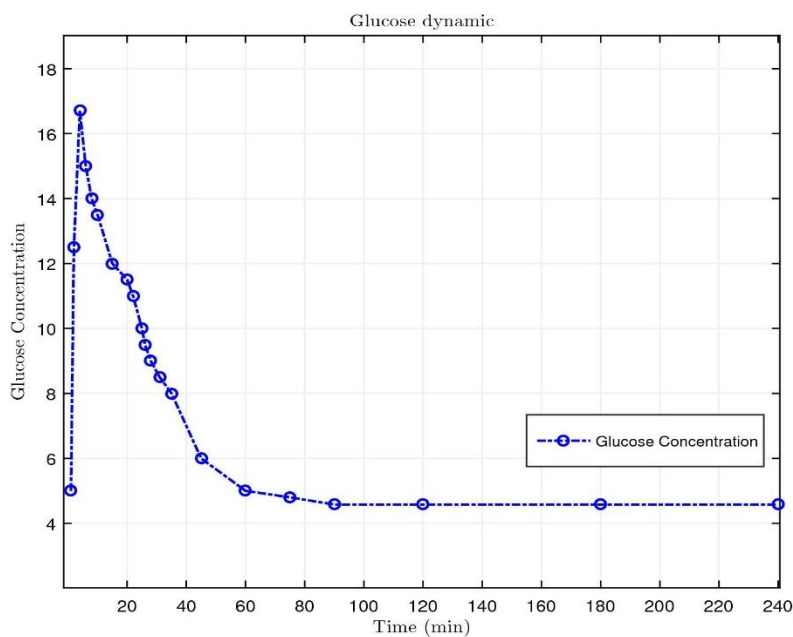


Рисунок 1. Средний показатель динамики концентрации глюкозы после инвазивного введения испытуемым

Используя значения параметров из таблицы 1, была получена дополнительная информация о концентрации С-пептида в крови и тканях в фиксированное время (далее реальные данные), с добавлением 10% шума:

$$k(t_j) = f_j + \varepsilon_j, \quad t_j \in [0, T], \quad j = 1, \dots, N, \quad (3)$$

где  $\varepsilon_j$  – Гауссовский шум в измерениях.

Обратная задача (1-2), (3) состоит в определении параметров модели начально-краевой задачи (1-2) -  $q = \{k_{21}, k_{12}, k_{01}, \alpha, \beta, m, h\}$ , используя дополнительную информацию (3).

Обратная задача сводится к оптимизационной задаче, заключающейся в минимизации функционала:

$$J(q) = \|A(q) - f^\varepsilon\|_{L^2_\chi([0, T])}^2 := \int_0^T \chi(t)(A(q) - f^\varepsilon)^2 dt, \quad (4)$$

где  $\chi(t)$  – характеристическая функция неполных измерений (3). В нашем случае функционал (4) принимает следующий вид:

$$J(q) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (k(t_j; q) - f_j^\varepsilon)^2, \quad (5)$$

Оптимизационная задача может быть решена различными методами, такими как градиентный метод, стохастический метод и другие. В данной работе был применен метод Левенберга-Марквардта, являющийся популярным инструментом для решения широкого спектра задач нелинейной оптимизации и находит применение в областях, таких как регрессионный анализ, оптимизация параметров моделей машинного обучения и решение систем уравнений.

### Результаты исследования

Численные результаты решения обратной задачи восстановления значений параметров по некоторой дополнительной информации приведены в таблице 2. Программный код реализован в интерактивной среде программирования, численных расчетов и визуализации результатов - Matlab. Обратная задача считалась с использованием данных по каждому уравнению системы в 21 моменте времени, распределенных в интервале (0, 240) неравномерно. Верхние и нижние границы допустимых значений для параметров не задавались.

Таблица 2. Описание и значения параметров модели

№	Параметр	Истинное значение	Восстановленное значение, без шума	Восстановленное значение, 10% шума	Относительная ошибка, без шума	Относительная ошибка, 10% шума
1	$k_{01}$	0,059	0,05468	0,0645	0,07322	0,09322
2	$k_{21}$	0,046	0,04711	0,0439	0,02413	0,045652
3	$k_{12}$	0,051	0,05589	0,0299	0,095882	0,413725
4	$m$	0,66	0,647	0,6416	0,019697	0,027879
5	$\alpha$	0,14	0,0999	0,1113	0,286429	0,205
6	$\beta$	8,2	8,043	11,3872	0,019146	0,388683
7	$h$	4,58	4,786	4,3359	0,044978	0,053297

Таким образом, значения параметров математической модели глюкозы-С-пептид восстановлены с относительной погрешностью не более 10% для 7 параметров ( $k_{01}, k_{21}, k_{12}, m, b$  и  $h$ ), а для 1 параметра этот показатель почти равен 30% ( $\alpha$ ), с использованием данных без учета шума.

Тогда как для данных с 10% шумом относительная ошибка у параметра  $\alpha$  уменьшилась до 20%, а для параметров  $k_{12}$  и  $b$  относительная ошибка составила порядка 40%. Тем не менее восстановленные графики как с шумом, так и без, показали отличное соответствие с графиками построенными по истинным значениям параметров (рис.2 - 3).

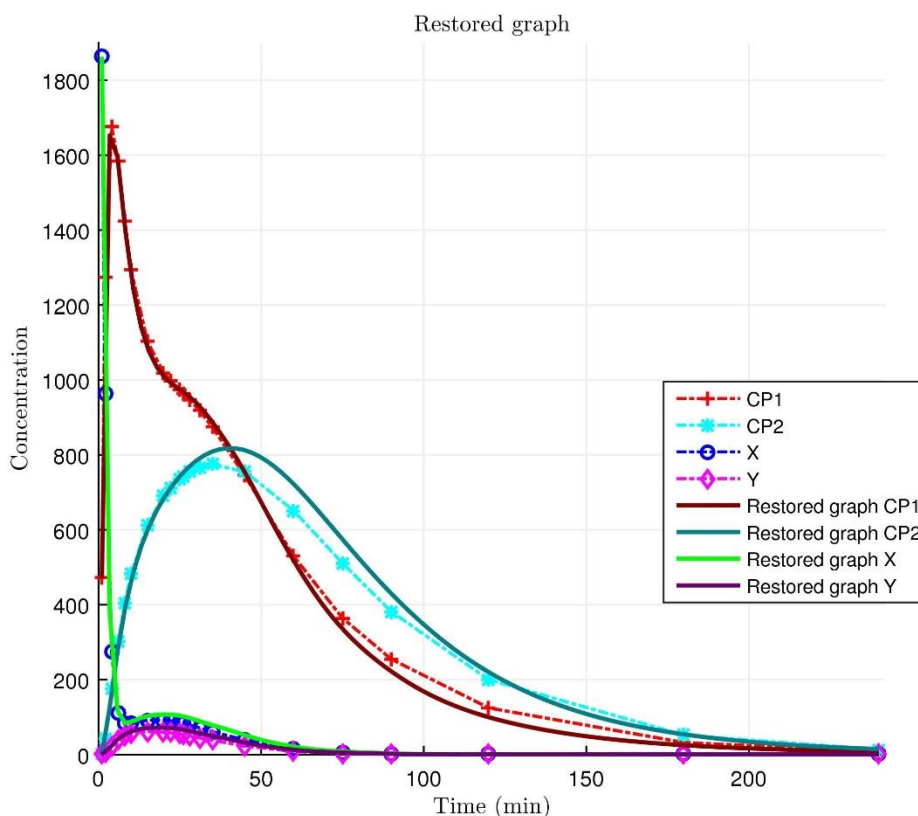


Рисунок 2. Сравнение восстановленных графиков с данными без шума

Важно отметить, что на рисунке (2) графики с пунктирной линией относятся к данным с истинными значениями, тогда как сплошные линии – это восстановленные графики. Восстановление графика по концентрации С-пептида в камере 1 -  $CP_1$  - т.е. в плазме крови (бордовая сплошная линия), до 60 минуты происходит практически идентично данным, полученным с истинными значениями (красная пунктирная линия с крестиком), а далее она незначительно расходится, но к 200-ой минуте различие не наблюдается. Такое же практически идеальное соответствие показывает восстановленный график X - количество неустойчивого инсулина в бета-клетках (ярко-зелёная сплошная линия), по отношению к реальным данным (синяя пунктирная линия с кругами), показывая незначительные расхождения на 20-30 минутах. Наиболее схожие графики были у реальных данных (фиолетовая пунктирная линия с ромбами) и восстановленного графика Y - доля запаса инсулина (тёмно-фиолетовая сплошная линия). Наибольшие расхождения можно заметить в реальных данных  $CP_2$  - концентрация С-пептида в камере 2 – ткани (ярко-голубая пунктирная линия со звездами) и восстановленных данных (тёмно-голубая сплошная линия) на отрезке 25 минут и 125 минут.

Что касается данных с 10% шумом (рисунок 3), то восстановленные графики показывают схожие тенденции, однако можно заметить, что расхождений больше, практически у всех

данных. Наибольшее расхождение выроджено у восстановленного графика  $Y$  - доля запаса инсулина (тёмно-фиолетовая сплошная линия) и данных с 10% шумом. Наиболее явно это можно заметить при расчетах нормы остатков по данным восстановленных параметров без шума и с шумом относительно реальных данных (таблица 3).

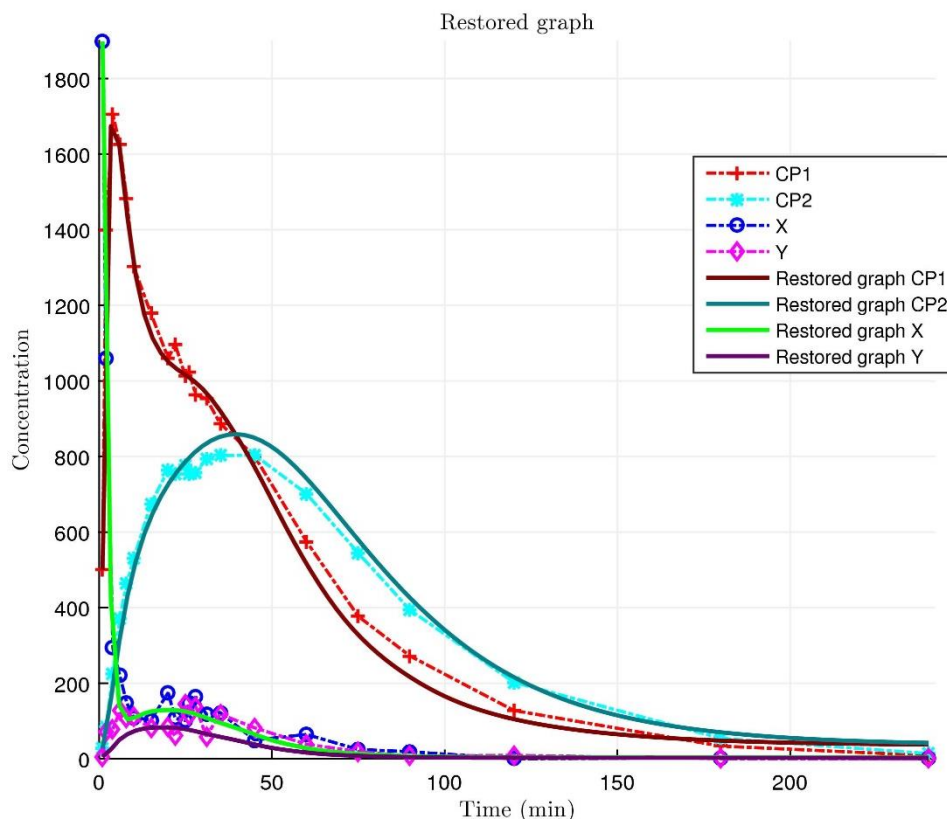


Рисунок 3. Сравнение восстановленных графиков с данными 10% шума

Таблица 3. Норма остатка

№	Переменные	Норма остатка, без шума	Норма остатка, 10% шума
1	$CP_1$	0.0743	0.0958
2	$CP_2$	0.0413	0.0608
3	$X$	0.1372	0.1203
4	$Y$	0.0371	0.4606

Чем меньше норма остатков, тем ближе восстановленные значения модели к реальным данным, что указывает на лучшее соответствие модели данным. Можно заметить ухудшение восстановления данных, особенно по переменной  $Y$  (доля запаса инсулина).

### Дискуссия

В рамках данного исследования была обсуждена эффективность методов математического моделирования в решении задачи диагностики сахарного диабета. Результаты показали, что методы решения обратных задач, основанные на математическом моделировании, могут быть эффективным инструментом для восстановления параметров модели глюкозы-С-пептида.

Одним из ключевых аспектов данной работы является качество восстановления параметров модели. Метод Левенберга-Марквардта продемонстрировал высокую скорость сходимости и хорошую точность восстановления параметров при минимальном количестве итераций.

Однако следует отметить, что наличие шума в данных может оказывать влияние на точность результатов, и необходимы дополнительные исследования для оценки степени этого влияния.

Практическое применение результатов данной работы может быть связано с улучшением диагностики сахарного диабета и оптимизацией терапии пациентов. Полученные результаты могут быть использованы для более точного определения динамики глюкозы и инсулина при инвазивной введенной глюкозе, а также для оценки чувствительности поджелудочной железы к глюкозе и других параметров, важных для контроля сахарного диабета.

Несмотря на достигнутые результаты, данная работа также оставляет много открытых вопросов для дальнейших исследований. В частности, необходимо провести более подробный анализ влияния шума в данных на точность восстановления параметров модели, а также исследовать возможность улучшения математической модели путем включения дополнительных физиологических параметров.

Таким образом, данное исследование вносит вклад в развитие методов диагностики и терапии сахарного диабета, однако для полного понимания и оптимизации этого процесса требуются дальнейшие исследования и разработки.

### **Заключение**

В данной статье было проведено восстановление значений параметров математической модели глюкоза-С-пептид, с данными вводимой глюкозы изменяющейся по времени. Были восстановлены графики и значение 7 параметров, с применением метода Левенберга-Марквардта, основанный на методе Ньютона, с помощью программного пакета Matlab.

Алгоритм продемонстрировал высокую скорость сходимости, всего 12 итераций, с наименьшими значениями нормы остатков, а в процессе оптимизации вычисление целевой функции не превысила 80 вычислений. Также оптимизационный алгоритм использовал целевую функцию 122 раза для оценки качества текущего решения или параметров модели.

Таким образом, решение данной обратной задачи можно использовать для определения динамики С-пептида, а соответственно и инсулина, при инвазивно вводимой глюкозе в организм человека, а также некоторых параметров таких, как чувствительность поджелудочной железы к глюкозе, пороговый уровень глюкозы, скорости перехода концентрации из одной камеры в другую.

### **Благодарность**

Данное исследование финансировалось Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант № AP19579325).

#### *Список использованных источников*

- [1] Электронный ресурс (Дата обращения: 21/12/2023). URL: <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/press/news/details/278113?lang=ru>
- [2] Электронный ресурс (Дата обращения: 03/12/2023). URL: <https://www.who.int/ru/publications/m/item/diabetes-kaz-country-profile-kazakhstan-2016>
- [3] Электронный ресурс (Дата обращения: 20/12/2023). URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
- [4] Электронный ресурс (Дата обращения: 21/12/2023). URL: <https://vlast.kz/novosti/42528-ezegodno-saharnuj-diabet-obhoditsa-kazahstanu-primerno-v-1-mlrd.html>
- [5] Toffolo G.M., Cobelli C. (2001) Chapter 11 - Insulin Modelling // *Modeling Methodology for Physiology and Medicine*. Academic Press., P. 305-335, <https://doi.org/10.1016/B978-012160245-1/50012-X>
- [6] Кабанихин С.И., Криворотько О.И., Воронов Д.А., Бектемесов Ж.М. Практическая идентифицируемость математических моделей биомедицинских процессов // *Вестник КазНУ, Серия математика, механика, информатика*. Казахский национальный университет им. аль-Фараби. – 2017. – №3(95). – С. 105-118, <https://doi.org/10.26577/jmmcs-2017-3-479>



[7] Kabanikhin S., Bektemesov M., Krivorotko O., Bektemessov Zh. (2021) Practical identifiability of mathematical models of biomedical processes. *Journal of Physics: Conference Series*, 2092 (1), art. no. 012014. <http://iopscience.iop.org/journal/1742-6596>. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2092/1/012014>

[8] Toffolo G., Campioni M., Basu R., Rizza R.A., Cobelli C. (2006). A minimal model of insulin secretion and kinetics to assess hepatic insulin extraction. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 290(1), 169-176, doi: 10.1152/ajpendo.00473.2004.

#### References

[1] Jelektronnyj resurs (Data obrashhenija: 21/12/2023). URL: <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/press/news/details/278113?lang=ru>

[2] Jelektronnyj resurs (Data obrashhenija: 03/12/2023). URL: <https://www.who.int/ru/publications/m/item/diabetes-kaz-country-profile-kazakhstan-2016>

[3] Jelektronnyj resurs (Data obrashhenija:20/12/2023). URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>

[4] Jelektronnyj resurs (Data obrashhenija:21/12/2023). URL:<https://vlast.kz/novosti/42528-ezegodno-saharnyj-diabet-obhoditsa-kazahstanu-primerno-v-1-mlrd.html>

[5] Toffolo G.M., Cobelli C. (2001) Chapter 11 - Insulin Modelling // *Modeling Methodology for Physiology and Medicine*. Academic Press., P. 305-335, <https://doi.org/10.1016/B978-012160245-1/50012-X>

[6] Kabanikhin S.I., Krivorot'ko O.I., Voronov D.A., Bektemesov Zh.M. (2017) Prakticheskaja identifikiruemost' matematicheskikh modelej biomedicinskih processov [Practical identifiability of mathematical models of biomedical processes]. *Vestnik KazNU, Serija matematika, mehanika, informatika. Kazahskij nacional'nyj universitet im. al'-Farabi., №3(95).*, 105-118. (In Russian), <https://doi.org/10.26577/jmmcs-2017-3-479>

[7] Kabanikhin S., Bektemesov M., Krivorotko O., Bektemessov Zh. (2021) Practical identifiability of mathematical models of biomedical processes. *Journal of Physics: Conference Series*, 2092 (1), art. no. 012014. <http://iopscience.iop.org/journal/1742-6596>. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2092/1/012014>

[8] Toffolo G., Campioni M., Basu R., Rizza R.A., Cobelli C. (2006). A minimal model of insulin secretion and kinetics to assess hepatic insulin extraction. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 290(1), 169-176, doi: 10.1152/ajpendo.00473.2004.