

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛИКЕМИИ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

© 2017 г. А.Н. Свешникова\* \*\*, М.А. Пантелеев\* \*\*, А.В. Древаль\*\*\*, Т.П. Шестакова\*\*\*, О.С. Медведев\*\*\*\*, О.А. Древаль\*\*\*

\*Физический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1/2

\*\*Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

\*\*\*Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

\*\*\*\*Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, 119192, Москва, Ломоносовский просп., 27/1

E-mail: endocrinolog-cab@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.02.17 г.

Построена математическая модель, учитывающая основные физиологические параметры регуляции гликемии с тем, чтобы затем идентифицировать их у конкретного больного по данным непрерывного мониторинга уровня глюкозы. Модель представляет собой систему из шести обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих динамику изменения концентраций глюкозы, инсулина и контринсулиновых факторов в крови. Подбор параметров уравнений проводили по данным мониторинга уровня глюкозы и личных дневников больных методом эволюционного программирования. В результате идентификации параметров модели для двух больных сахарным диабетом 1 типа получена близкая к нулю секреция инсулина, повышенные утилизация глюкозы и клиренс инсулина. Таким образом, получена персонализированная модель регуляции гликемии, с помощью которой можно прогнозировать результаты непрерывного мониторинга уровня глюкозы в зависимости от модификации назначенной сахароснижающей терапии. Можно ожидать, что такой подход может существенно снизить число врачебных итераций в подборе сахароснижающей терапии, а следовательно, повысить эффективность лечения по данным мониторинга уровня глюкозы.

*Ключевые слова:* математическое моделирование, фармакологическое моделирование, сахарный диабет 1 типа, эволюционное программирование, непрерывное мониторирование гликемии.

Построение механистических математических моделей, описывающих процессы в сложной биологической системе с помощью дифференциальных уравнений, давно оправдало себя как способ получения новых знаний о функционировании системы и как способ определения путей влияния на систему. Одним из распространенных приложений математической биофизики является построение так называемых фармакокинетических/фармакодинамических моделей (pharmacokinetic/pharmacodynamic mode-

ling, PKPD), когда изменение концентрации фармакологического агента (лекарства) в организме описывается с помощью дифференциального уравнения, слагаемыми в правой части которого являются функции от скорости усвоения лекарства и выведения из организма. Несмотря на кажущуюся простоту с точки зрения математики, PKPD-модели позволяют делать полезные предсказания о дозах и схемах терапии, специфичных для пациента [1].

Настоящая работа посвящена построению математической PKPD-модели, описывающей гомеостаз глюкозы в организме человека. Целью построения такой модели является возможность быстрой оценки параметров метаболизма глюкозы в организме конкретного больного

Сокращения: PKPD-модели – фармакокинетические/фармакодинамические модели, СД1 – сахарный диабет 1 типа, НМГ – непрерывное мониторирование уровня глюкозы, КФ – контринсулиновые факторы.

сахарным диабетом и предсказания схемы оптимальной для него сахароснижающей терапии.

Сахарный диабет является распространенным заболеванием, которым в мире страдает около 300 миллионов человек. Основным диагностическим признаком заболевания является повышенный уровень глюкозы крови, что при неадекватной сахароснижающей терапии приводит в конечном счете к развитию сосудистых и других осложнений диабета, которые являются основной причиной смерти этих больных [2]. Причиной сахарного диабета 1 типа (СД1) является снижение, вплоть до полного отсутствия, секреции инсулина, и потому единственно эффективным лечением является назначение препаратов инсулина. При этом необходимая доза короткого инсулина, вводимого перед едой, рассчитывается в зависимости от уровня глюкозы крови и количества углеводов в предстоящем приеме пищи. Таким образом, инсулинотерапия СД1 высоко индивидуализирована [3].

Чем более изощрена схема лечения препаратами инсулина, тем больше проблем возникает у врача и больного при подборе оптимального режима инсулинотерапии. Максимальной сложности схема лечения достигает при введении инсулина так называемой инсулиновой помпой. Более того, совмещение помповой инсулинотерапии с непрерывным мониторингом уровня глюкозы (НМГ) еще в большей степени усложняет задачу подбора эффективной инсулинотерапии. Мы полагаем, что особенно в этих сложных случаях лечения инсулином моделирование метаболизма глюкозы у больного диабетом может оказать существенную помощь врачу и больному диабетом при подборе оптимального лечения

Теоретическое исследование метаболизма глюкозы в крови является достаточно распространенным, существуют математические модели разной степени детальности, описывающие изменение концентрации глюкозы и инсулина у здоровых доноров и больных сахарным диабетом [1,4,5]. Однако до сих пор отсутствует детальное механизменное математическое описание регулирования обмена веществ инсулином, так как оно чрезвычайно сложно и не до конца изучено [6]. Первые математические модели метаболизма глюкозы описывали усвоение и потребление глюкозы в организме феноменологически и содержали несколько неизвестных параметров [7], в то время как модели, развитые в последние годы, нацелены на определение типа лекарственного препарата, оптимального для конкретного органа-мишени,

что приводит к экспоненциальному увеличению неизвестных параметров [4,6,8].

Распространенные в биофизике расчеты заключаются в вычислении единичного параметра из экспериментальной кривой, которую описывает некоторая модель с единственным неизвестным и искомым параметром [9]. Но если экспериментальные данные (непрерывная гликемия в нашем случае) описываются с помощью сложной модели, содержащей целый спектр неизвестных параметров, то их идентификация представляет уже довольно сложную вычислительную и экспериментальную задачи. Вместе с тем врач вообще не пользуется сверхсложными алгоритмами принятия решений при подборе инсулинотерапии и, тем не менее, в подавляющем большинстве случаев достигает намеченных целей лечения. Отсюда и возникает соблазн построить несложную математическую модель регуляции гликемии, в которую могли бы быть включены параметры, на основе которых врач оптимизирует инсулинотерапию и которая могла бы повысить эффективность работы эндокринолога. Это, собственно, и явилось целью нашего исследования.

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

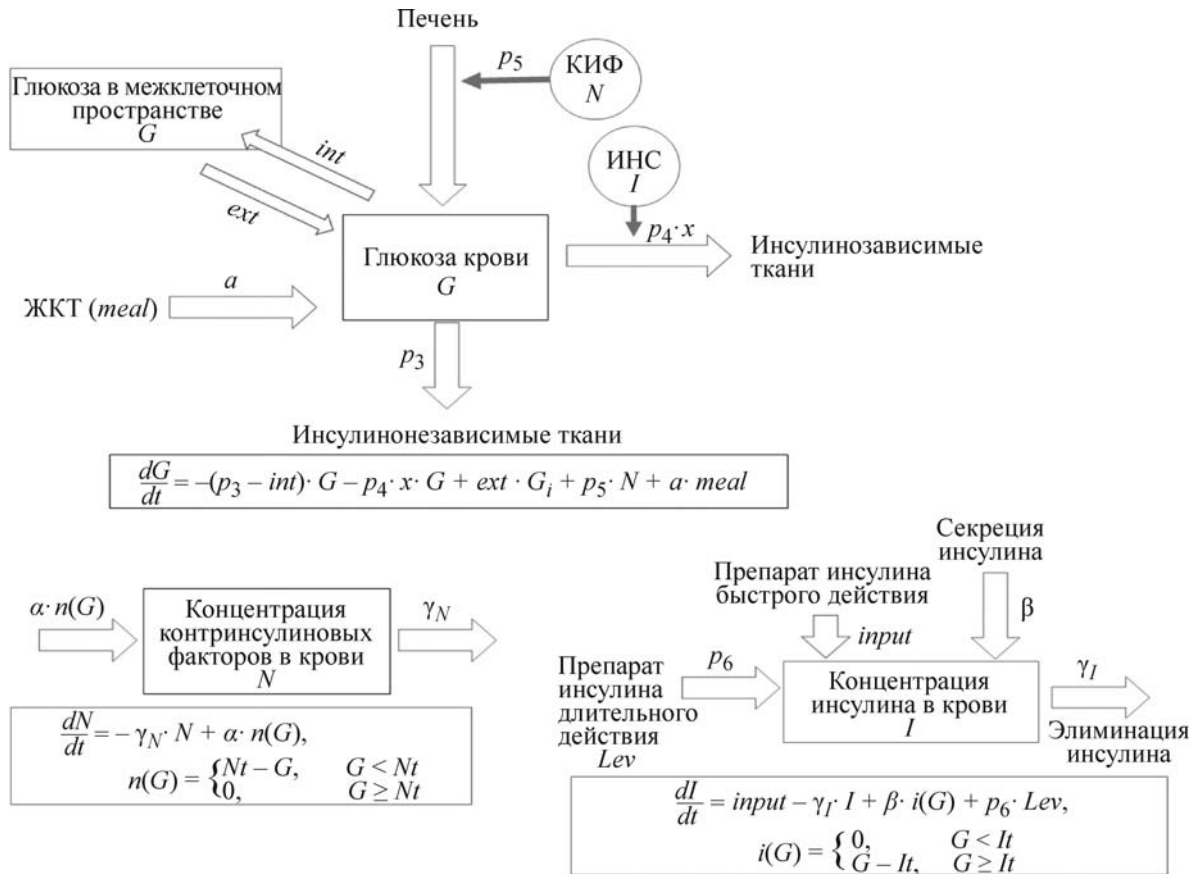
В модель были включены результаты НМГ у двух больных с диагнозом СД1. У обоих больных в течение пяти суток проводили НМГ и в течение этого периода они в «Дневнике диабетика» указывали суточную схему инсулинотерапии, а также содержание углеводов в приеме пищи (оценка методом хлебных единиц). НМГ проводили по методике, описанной ранее [10].

Схема математической модели представлена на рис. 1. Математическая модель представляет собой систему дифференциальных уравнений, описывающих процессы, отраженные в традиционной физиологической модели регуляции гликемии.

Уровень глюкозы определяется в рамках модели следующим уравнением:

$$\frac{dG}{dt} = -(p_3 - int)G - p_4xG + extG_i + p_5N + a \cdot meal, \quad (1)$$

где  $G$  – концентрация глюкозы в крови,  $G_i$  – концентрация глюкозы в межтканевом пространстве,  $N$  – концентрация контринсулиновых факторов в крови,  $meal$  – повышение уровня глюкозы в результате еды,  $a$  – эффективность утилизации глюкозы,  $x$  описывает действие инсулина, а параметры  $int$  и  $ext$  характеризуют проницаемость эндотелия. Элиминация глюко-



**Рис. 1.** Схематичное представление математической модели регуляции уровня глюкозы в крови. Представлены параметры и основные уравнения модели. Физиологическая интерпретация параметров приведена в тексте и в табл. 2.

зы из кровотока инсулинонезависимыми тканями пропорциональна концентрации глюкозы в крови – коэффициент пропорциональности  $p_3$  [7,11].

Связь уровня глюкозы в крови с принятием пищи является достаточно сложной; существуют математические модели, описывающие все процессы усвоения глюкозы в разных областях желудочно-кишечного тракта и активностью пищеварительных ферментов [6]. Однако в настоящей работе не представляется возможным для каждого пациента проводить оценку всех параметров утилизации глюкозы в желудочно-кишечном тракте, поэтому в модель введены только два параметра, описывающие усвоение глюкозы из пищи – постоянный поток глюкозы из желудочно-кишечного тракта (*meal*), который определяется отношением количества употребленных хлебных единиц к длительности усвоения пищи, и эффективность утилизации глюкозы  $a$ . Такое приближение является достаточно грубым, однако применяется достаточно часто при математическом моделировании метаболизма глюкозы [7,11].

В модель введен компартмент «межклеточное пространство» (рис. 1), что до сих пор не использовалось при моделировании кинетики глюкозы. Необходимость введения этого компартмента связано с тем, что, в отличие от самоконтроля содержания глюкозы в крови глюкометром, в случае НМГ сенсор измеряет концентрацию глюкозы не в крови, а в интерстициальном подкожно-жировом пространстве. В результате реально полученная у больного непрерывная кривая гликемии отражает уровень глюкозы крови не в момент исследования, а с задержкой 15–20 мин. Это обстоятельство следует учитывать при моделировании непрерывной гликемической кривой. Исходя из сказанного, на рис. 1 компартмент «интерстициальное пространство» имеет отношение только к жировой ткани, где располагается глюкозный сенсор. Обмен глюкозы между кровью и интерстициальным пространством является равновесным процессом и в первом приближении может быть описан уравнением первого порядка:

**Таблица 1.** Параметры математической модели для здорового донора [11], [15]

Параметр	Единицы	Значение
$\gamma_1$	мин <sup>-1</sup>	0,42
$\beta$		0,106
$It$	мг/дл	103
$\gamma_N$	мин <sup>-1</sup>	$5,8 \cdot 10^{-4}$
$\alpha$	$\frac{\text{нг/л}}{\text{мг/дл}} \text{мин}^{-1}$	$3,7 \cdot 10^{-3}$
$Nt$	мг/дл	83
$p_1$	мин <sup>-1</sup>	0,075
$p_2$		$1,3 \cdot 10^{-5}$
$p_3$	мин <sup>-1</sup>	0,022
$p_4$	б/р	0,040
$p_5$	$\frac{\text{мЕд/л}}{\text{мг/дл}} \text{мин}^{-1}$	0,016
$p_6$	мин <sup>-1</sup>	–
$p_7$	мин <sup>-1</sup>	–

$$\frac{dG_i}{dt} = \text{int}G - \text{ext}G_i, \quad (2)$$

где параметры *int* и *ext* определяются проницаемостью эндотелия и подбираются индивидуально для пациентов.

Основным источником глюкозы в крови в отсутствие пищи является синтез глюкозы в печени под влиянием контринсулиновых факторов (в частности, глюкагона и других контринсулиновых гормонов), которые, в свою очередь, вырабатываются в ответ на снижение уровня глюкозы крови ниже определенного порогового значения. Влияние контринсулиновых факторов на концентрацию глюкозы описывается параметром  $p_5$  [7,11], а метаболизм контринсулиновых факторов в крови описывается следующим уравнением [11]:

$$\frac{dN}{dt} = -\gamma_N N + \alpha n(G), \quad (3)$$

$$n(G) = \begin{cases} Nt - G, & G < Nt, \\ 0, & G \geq Nt, \end{cases}$$

где  $\gamma_N$  – клиренс контринсулиновых факторов (КФ),  $\alpha$  – синтез КФ, а  $Nt$  – уровень глюкозы, при снижении до которого стимулируется выработка КФ [11].

Кроме непрерывной элиминации глюкозы из крови инсулиннезависимыми тканями, она также потребляется инсулинозависимыми тканями (мышечная, жировая и печеночная ткани).

Этот процесс был разделен в модели на два – быстрый и медленный [3]. В настоящей модели с целью ее упрощения [11] действие инсулина сведено к единственному параметру  $x$ , который, в свою очередь, линейно связан с концентрацией инсулина в крови:

$$\frac{dx}{dt} = -p_1 x + p_2 I, \quad (4)$$

Концентрация инсулина, в свою очередь, зависит от концентрации глюкозы в крови (при ненарушенной секреции инсулина), а у больного СД1 – от дозы и типа введенного препарата инсулина. В модели также учитывалась возможность остаточной секреции инсулина у больного СД1, которая, вообще говоря, минимальна:

$$\frac{dI}{dt} = \text{input}I - \gamma_I I + \beta I(G) + p_6 Lev, \quad (5)$$

$$i(G) = \begin{cases} 0, & G < It, \\ G - It, & G \geq It, \end{cases}$$

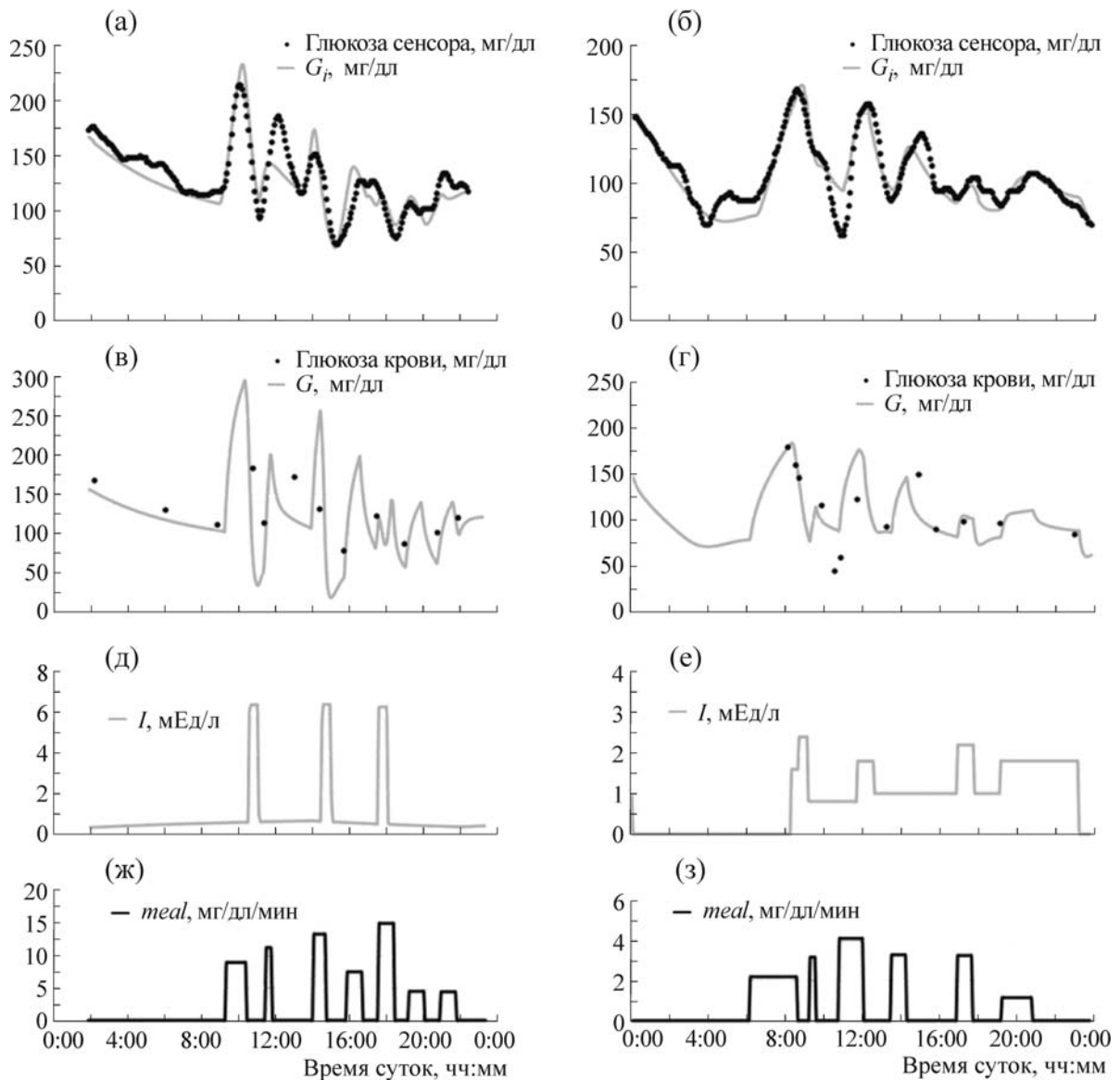
где  $\gamma_I$  – клиренс инсулина,  $\beta$  – синтез инсулина, а  $It$  – уровень глюкозы, при повышении до которого в поджелудочной железе начинается синтез инсулина,  $Lev$  – концентрация препарата инсулина длительного действия. В настоящей модели предполагается введение двух типов инсулина – короткого (ультракороткого) действия, когда гормон практически сразу (0,5–1,0 ч) попадает в кровоток (*input1* в уравнении (5)) и выводится по закону клиренса инсулина, и длительного действия, когда препарат достаточно долго находится в кровотоке, примером такого препарата является «Левемир» [12]. Для него вводится отдельное уравнение:

$$\frac{dLev}{dt} = \text{input}2 - (p_7 + p_6) Lev, \quad (6)$$

где *input2* характеризует ввод препарата в кровоток,  $p_7$  – вывод препарата в неизменном состоянии,  $p_6$  – переход препарата в инсулин.

Исходные значения параметров модели, указанные в табл. 1, были взяты из экспериментальных исследований, представленных в научной литературе [4,11,15].

В настоящем исследовании проводится анализ данных, полученных в течение одного дня у двух пациентов с диагнозом СД1. Задавалось изменение параметра *meal* со временем (рис. 2). Подбор параметров проводился методом эволюционного программирования, результат работы которого сильно зависит от положения точки начала поиска. Для обоих пациентов



**Рис. 2.** Описание параметров метаболизма глюкозы у пациентов с помощью математической модели: (а,в,д,ж) – пациент 1, (б,г,е,з) – пациент 2. (а,б) – Зависимость от времени концентрации глюкозы в межтканевом пространстве, точками указаны экспериментальные данные, полученные методом непрерывного мониторинга глюкозы. (в,г) – Зависимость от времени концентрации глюкозы в крови, точками указаны данные из личных дневников пациентов. (д,е) – Расчетная концентрация инсулина в крови (введение инсулина моделировалось на основе данных из личных дневников пациентов). (ж,з) – Поступление пищи из желудочно-кишечного тракта (на основании личных дневников пациентов и подбора параметров).

точкой начала выбирались параметры для здорового донора.

Модель интегрируется методом LSODA в среде COPASI [13]. Подбор параметров модели проводится методом эволюционного программирования (параметры: 200 поколений, 20 точек в популяции) [14]. В качестве входных данных используются личные дневники пациентов, включающие данные о времени и количестве пищи и дозе введенных лекарственных препара-

ратов инсулина и данные непрерывного мониторинга глюкозы в межтканевом пространстве.

## РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ И ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ

Значения таких коэффициентов, как клиренс инсулина, глюкозы и КФ у здоровых, взяты из литературных данных [4,11,15]. Оценка специфичных для настоящей модели параметров ( $p_i$ ) для здоровых доноров (приведены в табл. 1)

**Таблица 2.** Теоретическая оценка параметров метаболизма глюкозы, изменяющихся при СД1

Параметр	Единицы	Здоровый донор	Пациент 1	Пациент 2	Физиологическое значение
$\gamma_1$	мин <sup>-1</sup>	0,42	2,2	0,96	Клиренс инсулина
$p_2$	$\frac{\text{мин}^{-2}}{\text{мЕд/л}}$	$1,3 \cdot 10^{-5}$	(0,25*) $3,4 \cdot 10^{-4}$	(0,15*) $1,4 \cdot 10^{-3}$	Действие инсулина (*в скобках указана эффективность препарата инсулина)
$a$	б/р	1	0,47	0,63	Эффективность пищи
$p_3$	мин <sup>-1</sup>	0,022	0,009	0,012	Независимое от инсулина усвоение глюкозы
$p_4$	б/р	0,1	4,5	1,8	Инсулино-зависимое усвоение глюкозы
$p_6$	мин <sup>-1</sup>	–	105	$3,7 \cdot 10^{-4}$	Константа скорости перехода инсулина длительного действия в инсулин

получены из анализа экспериментальных данных, в которых были представлены гликемические кривые в условиях тестовой пищевой нагрузки или введения тестовой дозы инсулина [6]. Подробное описание их идентификации можно найти в нашей предыдущей работе [16].

Результаты идентификации параметров модели представлены в табл. 2.

К параметрам, значения которых заметно отличаются у больных СД1 и здоровых доноров, относятся инсулин-зависимая утилизация глюкозы и клиренс инсулина. Значительно модифицируемыми эти параметры были и в других работах по математическому моделированию сахарного диабета [6,11]. Такое специфическое отличие больных СД1 и здоровых объясняется, скорее всего, абсолютно несоответствующими кинетическими свойствами эндогенного инсулина (мономолекулы инсулина, непрерывно секретируемые в портальную вену печени в зависимости от уровня глюкозы крови) и экзогенных препаратов инсулина (всасывающихся, из подкожно-жировой клетчатки, независимо от уровня глюкозы крови) [12]. Косвенно это также подтверждается большими различиями, наблюдаемыми в катаболизме препарата инсулина длительного действия между двумя пациентами (параметр  $p_6$ , табл. 2).

В результате работы получено хорошее описание экспериментальных кривых (рис. 2), причем ряд значений параметров у больных СД1 значительно отличается от таковых у здоровых доноров, в частности, связанных с кинетикой инсулина, а также метаболизма КФ и влияния инсулина на уровень глюкозы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Непрерывный мониторинг уровня глюкозы является новым для клинической практики методом исследования глюкозы крови, позволяющим получить непрерывную гликемическую кривую и оценить влияние на ее изменение

назначенного сахароснижающего лечения, в частности инсулинотерапии, диеты и физической активности. Вместе с тем до сих пор не решена задача оптимизации назначенной сахароснижающей терапии по данным, полученным в результате НМГ.

Одной из ведущих причин этого является невозможность какой-либо ручной обработки полученного большого массива данных, и в клинической практике анализ кривой НМГ сводится к ее визуальной оценке (гликемия высокая, низкая и т.п.) или простейшим статистическим оценкам (средняя суточная гликемия, среднее отклонения от заданного диапазона и т.п.), что мало значимо для принятия клинических решений и мало отличается от традиционного самоконтроля гликемии глюкометром (три–пять или более раз в сутки). В результате целесообразность широкого использования в клинической практике дорогостоящего метода НМГ оказывается сомнительной и фактически не имеющей преимуществ перед самоконтролем гликемии глюкометром у подавляющего большинства больных диабетом.

В настоящей работе построена простая математическая модель, позволяющая проводить теоретическую оценку параметров метаболизма глюкозы у конкретного пациента.

Таким образом, получена персонализированная модель регуляции гликемии, с помощью которой можно прогнозировать результаты НМГ в зависимости от модификации назначенной сахароснижающей терапии. Можно ожидать, что такой подход может существенно снизить число врачебных итераций в подборе сахароснижающей терапии, а следовательно, повысить эффективность лечения по данным НМГ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 15-29-01313.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. H. van der Graaf and N. Benson, *Pharm. Res.* **28**, 1460 (2011). doi:10.1007/s11095-011-0467-9.
2. И. И. Дедов, *Вестн. РАМН* **67** (1), 7 (2012).
3. А. Древаль, *Сахарный диабет. Фармакологический справочник. Стандарты диагностики и лечения* (Litres, 2014).
4. P. Palumbo, S. Ditlevsen, A. Bertuzzi, and A. De Gaetano, *Math. Biosci.* **244**, 69 (2013). doi:10.1016/j.mbs.2013.05.006.
5. M. Danhof, E. C. M. de Lange, O. E. Della Pasqua, et al., *Trends Pharmacol. Sci.* **29**, 186 (2008). doi:10.1016/j.tips.2008.01.007.
6. S. Schaller, S. Willmann, J. Lippert, et al., *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* **2**, e65 (2013). doi:10.1038/psp.2013.40.
7. J. T. Sorensen, *A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes* (1985), <http://dspace.mit.edu/handle/1721.1/15234> (accessed April 28, 2016).
8. V. K. Ramanujan, *Methods* **66**, 222 (2014). doi:10.1016/j.ymeth.2013.08.027.
9. Ю. М. Апонин и Е. А. Апонина, *Матем. биология и биоинформ.* **2**, 347 (2007).
10. Т. П. Шестакова, А. В. Древаль и О. А. Древаль, в сб. *Тезисы VII Всероссийского диабетологического конгресса* (2015).
11. M. G. Markakis, G. D. Mitsis, and V. Z. Marmarelis, in *Proc. ... Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* (2008), pp. 5445–5448. doi:10.1109/IEMBS.2008.4650446.
12. А. Г. Залевская, Н. И. Вербовая, Т. И. Родионова и др., *Сахарный диабет*, № 2, 106 (2010).
13. S. Hoops, S. Sahle, R. Gauges, et al., *Bioinformatics* **22**, 3067 (2006).
14. T. Back, *Evolutionary algorithms in theory and practice: evolution strategies, evolutionary programming, genetic algorithms* (Oxford University Press, Oxford, 1996). <https://www.google.com/books?hl=ru&lr=&id=htJHI1UrL7IC&oi=fnd&pg=PR9&ots=fzsZ1PZFIR&sig=s7OgCEjGdE5kjyXmjsnmZwux3M>.
15. B. J. Zikmund-Fisher, N. L. Exe, and H. O. Witteman, *J. Med. Internet Res.* **16**, e187 (2014). doi:10.2196/jmir.3241.
16. Т. О. Шепельюк, М. А. Пантелеев, and А. Н. Свешникова, *Math. Model. Nat. Phenom.* **11**, 103 (2016).

## Theoretical Evaluation of Parameters of Glucose Metabolism on the Basis of Continuous Glycaemia Monitoring Data Using Mathematical Modeling

A.N. Sveshnikova\* \*\*, M.A. Panteleev\* \*\*, A.V. Dreval\*\*\*, T.P. Shestakova\*\*\*, O.S. Medvedev\*\*\*\*, and O.A. Dreval\*\*\*

\*Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/2, Moscow, 119991 Russia

\*\*Federal Research and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after D. Rogachev, ul. Samory Mashela 1, Moscow, 117198 Russia

\*\*\*Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) named after M.F. Vladimirov, ul. Shchepkina 61/2, bld. 1, Moscow, 129110 Russia

\*\*\*\*Faculty of Basic Medicine, Lomonosov Moscow State University, Lomonosovskii prosp. 27/1, Moscow, 119992 Russia

The aim of this paper is to construct a mathematical model that takes into account the main physiological parameters of blood glucose regulation, in order to identify these parameters for an individual patient according to the continuous glucose monitoring data. The constructed mathematical model consists of six ordinary differential equations describing the dynamics of changes in glucose concentrations, insulin and anti-insulin factors in the blood. Estimation of the parameters of the equations was performed by means of evolutionary programming method. The model predictions were fitted to the continuous glucose monitoring data. As a result of the identification of the model parameters for the two patients with type 1 diabetes mellitus, the estimated insulin secretion was close to zero, and the estimated glucose utilization and insulin clearance were increased in comparison with the data for healthy donors. Here we present a personalized model of the regulation of blood glucose, which can be used to predict the results of continuous glucose monitoring depending on modification of the prescribed glucose-lowering therapy. This approach can significantly reduce the number of iterations of the selection of medical hypoglycemic therapy and therefore increase the effectiveness of treatment according to glucose monitoring data.

*Keywords: mathematical modeling, pharmacological modeling, type 1 diabetes, evolutionary programming, continuous glucose monitoring*