
DOI: <https://doi.org/10.15407/kvt187.01.080>

УДК 616.379-008.64:004.62:614.2

С.І. КІФОРЕНКО, д-р біол. наук, пров. наук. співроб.

від. застосування математичних і технічних методів у біології та медицині

e-mail: skifor@ukr.net

Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій та систем

НАН України і МОН України, пр. Академіка Глушкова, 40,

м. Київ, 03680 МПС, Україна

ІЄРАРХІЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ — ОСНОВА ТЕХНОЛОГІЇ ДОКЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ АЛГОРИТМІВ КЕРУВАННЯ РІВНЕМ ГЛІКЕМІЇ

Запропоновано технологію ієрархічного моделювання на прикладі системи регуляції глікемії, основу якої складає інформаційна структура з використанням різних за складністю математичних моделей. Реалізована за принципом ієрархії технологія моделювання дозволяє розв'язувати задачі ідентифікації, прогнозування, вибору алгоритмів корекції патологічного стану системи регуляції глікемії з використанням методів математичної теорії керування. Включення в єдиний технологічний цикл комплексу математичних моделей, які функціонують одночасно, розширює коло завдань і дозволяє проаналізувати на етапах теоретичних досліджень і доклінічних випробувань різні аспекти проблематики синтезу та оцінювання адекватності моделей і ефективності алгоритмів керування, актуальних в діабетології.

Ключові слова: ієрархічне моделювання, система регуляції глікемії, алгоритми керування, доклінічні випробування.

ВСТУП

Система регуляції рівня глікемії — одна з основних гомеостатичних систем організму, що входить до складу систем обміну речовин, які забезпечують його енергетичні потреби. Вивченню експериментально-фізіологічними методами різних аспектів діяльності цієї системи присвячена велика кількість робіт, в яких механізми її регуляції досліджено на різних ієрархічних рівнях функціонування — від субклітинного, клітинного, на рівні органів та фізіологічних систем цілісного організму. Зазначимо, що фізіологічні дані надають інформацію про роботу системи тільки в певній проекції, заздалегідь обмеженій умовами конкретних фізіологічних досліджень.

Синтез інформаційних зрізів, одержаних в експерименті, і об'єднання їх в цілісну фізіологічну картину проводиться гіпотетично, тим самим формулюється вербальна модель функціонування системи в цілому. На цьому

© С.І. КІФОРЕНКО, 2017

етапі можливі якісні міркування про різні механізми взаємодії у цілісній системі регуляції. Використання методологічних прийомів математичного моделювання дозволило об'єднати розрізнені фізіологічні дані в математичний об'єкт, що дозволяє перевіряти цілий ряд гіпотез, і може бути інструментом аналізу фізіологічних механізмів, які взаємодіють в цілісній системі регуляції, в кількісно-цифровому форматі.

Актуальність вивчення цієї системи з використанням сучасних технологій моделювання пов'язана з тим, що вони розширюють можливості імітації та перевірки кількісних гіпотез про причинно-наслідкові механізми, які забезпечують функціонування системи регуляції вуглеводного обміну, стан якої є одним з індикаторів такого важкого захворювання як цукровий діабет.

Цукровий діабет — поширене хронічне ендокринне захворювання, в основі якого лежить розлад обміну речовин, пов'язаний з порушенням, в першу чергу, вуглеводного, а також білкового та жирового обміну в результаті дефіциту гормону інсуліну або внаслідок зменшення чутливості до нього периферичних тканин в результаті порушення інсуліно-рецепторних зв'язків. Все більша розповсюдженість цього захворювання набула в наш час характеру неінфекційної епідемії. Статистичні дослідження свідчать, що кожні 15-ть років у всьому світі кількість пацієнтів, хворих на діабет, подвоюється. В Україні зареєстровано приблизно 1,2 млн. хворих, це майже 3% населення.

Сучасні інформаційні технології, які базуються на математичному моделюванні, можуть бути ефективним допоміжним засобом підтримки прийняття рішень в процесі діагностики та лікування цукрового діабету.

Мета статті — показати можливість використання різних за складністю моделей в єдиному технологічному циклі підтримки процесів регуляції глікемії.

ЕВОЛЮЦІЯ МОДЕЛЮВАННЯ СИСТЕМИ РЕГУЛЯЦІЇ ГЛІКЕМІЇ

В даний час відома велика кількість математичних моделей, присвячених дослідженню різних аспектів функціонування системи регуляції глікемії. Різноманітність моделей настільки значна, що характеризувати їх в деталях в цій публікації не доцільно. Досліджено тенденцію становлення, розвитку та використання технології математичного моделювання для вирішення біомедичних задач діабетології в самих різних аспектах [1–5].

Методологічно попереднім підходом щодо використання математичного формалізму для вивчення регуляції глікемії є побудова структурних багатозв'язкових блок-схем, які включають велику кількість фізіологічних компонентів і зв'язків між ними, дають наочну інформацію про складність і багатоконтурність регуляційних механізмів, що забезпечують гомеостатичні властивості системи. Інформацію про це можна знайти в монографіях та статтях, присвячених загальному погляду на фізіологічні особливості регуляції глікемії, наприклад, в [6, 7]. Незважаючи на розуміння складності фізіологічної системи і розвинений математичний апарат, спочатку в літературі з'являється проста модель Больє, яка стала класичною [8]. Ця модель є системою лінійних диференціальних рівнянь, в основу якої покладено принципову взаємодію глюкозо-інсулінових факторів, і яка може вважати-

ся початком індуктивного процесу вивчення системи вуглеводного обміну методом математичного моделювання.

Аналогічні за складністю лінійні диференціальні рівняння з коефіцієнтами, які не змінюються в часі, використано для опису глюкозо-інсулінових зв'язків в ранніх роботах, наприклад [9, 10], хоча експериментальні дані вказували на нелінійність залежності основних факторів, які забезпечують гомеостатичну регуляцію вуглеводно-обмінних процесів в організмі [11, 12]. В Міжнародному науково-навчальному центрі інформаційних технологій та систем науковою школою професора Ю.Г. Антонова розвивався напрям, пов'язаний з моделюванням біологічних систем різного рівня ієрархії: клітинного, системного, рівня цілісного організму. Запропоновано принципи класифікації біосистем, принципи вибору адекватного математичного апарату, розроблено цілий ряд математичних моделей, які описують різні аспекти функціонування біологічних систем. Виділено три класи моделей за глибиною імітації досліджуваних процесів:

- функціональні, апроксимаційні моделі, які не розкривають суті біологічного процесу;
- структурно-функціональні, які відтворюють механізми взаємодії внутрішніх складових досліджуваної системи;
- моделі, які враховують фізико-хімічні властивості процесів, що вивчаються.

Проблематика наукових досліджень школи Антонова Ю.Г. безпосередньо пов'язана з математичним моделюванням фізіологічних процесів і систем, в тому числі системи регуляції глікемії [13, 14, 15].

У подальшому, в дослідженнях, що стосуються використання технології моделювання процесів регуляції рівня глікемії, умовно можна виділити *два аспекти*. *Перший* аспект пов'язаний зі збільшенням розмірності системи рівнянь моделі, наприклад [16–18], що передбачає врахування великої кількості взаємодіючих метаболічних процесів. *Другий* — з ускладненням структури самих рівнянь, що включають нелінійності різного типу, які дозволяють з більшим ступенем адекватності відтворювати взаємодію метаболітів і регуляторів в системі, що моделюється [19–21]. Якісний стрибок в ідеології моделювання пов'язаний з переходом саме до цих моделей, здатних відображати динаміку процесів, що протікають в системі, і в той же час, ефективно використовувати багатий експериментальний матеріал, накопичений в спеціальних фізіологічних дослідженнях (*in vivo* та *in vitro*). Ці дослідження дали конкретний цифровий матеріал для поглибленого моделювання функціонування окремих органів, метаболітів і гормонів, що беруть участь в регуляції рівня глікемії. Це дозволило розширити уявлення про роботу системи в цілому. Запропоновано клас моделей, в яких застосовується новий методологічний прийом побудови складних моделей регуляції глікемії. Цей прийом полягає у використанні експериментально встановлених фізіологічних залежностей.

Комплексна структурована модель такого типу [19] описує зміну концентрації глюкози і інсуліну в різних органах і в різних місцях системи кровообігу. Вона розмежовує засвоєння глюкози на периферії, в печінці, мозку, нирках, в кишковому і дозволяє провести порівняльний аналіз розподілу глюкози та інсуліну за різних шляхів їх надходження, зокрема, в

периферичну і комірну вени. В модель блоками, синтезованими на основі великого обсягу експериментальної фізіологічної інформації, входять функції сигмоїдальної залежності швидкостей продукції та поглинання глюкози печінкою за різною концентрацією глюкози в плазмі, а також швидкості утилізації глюкози периферичними інсулінозалежними та інсулінонезалежними (мозок, нирки) тканинами. Використання цих функцій під час моделювання значно знижує невизначеність, що виникає при ідентифікації складних за структурою багатопараметричних систем, якою є система регуляції вуглеводного обміну.

Кількісне оцінювання достовірності відтворюваних моделлю результатів проведено шляхом дії на систему різними стандартними і нестандартними тестами і перевірці протікання процесів не тільки в плазмі крові, але і в печінці, на периферії і в підшлунковій залозі (секреція інсуліну), для яких було одержано експериментальні дані. Ця модель знайшла застосування при перевірці різних алгоритмів і способів керування за допомогою пристрою автоматичного дозування інсуліну зі зворотним зв'язком [22–24]. Теоретичні і практичні аспекти пов'язано з використанням технології моделювання, викладених у роботі [24].

Відомо цикл робіт українських вчених, які широко і успішно використовують технологію математичного моделювання для розв'язання різних завдань діагностики і інсулінотерапії при цукровому діабеті [25–27]. Авторі запропонували фізіологічно адекватну мінімальну математичну модель регуляції глікемії у вигляді диференціального рівняння 1-го порядку з запізнюючим аргументом, що дозволяє досить точно відтворювати динаміку глікемічної кривої за різних зовнішніх впливах. Структура моделі дозволила провести ряд досліджень з урахуванням особливостей всмоктування глюкози з кишковика, вдосконалити процедуру виявлення латентних форм цукрового діабету, провести імітацію розрахункового оптимального режиму інсулінотерапії для автоматизованого дозатора.

Резюмуючи викладене, відзначимо, що моделі, складні за структурою з урахуванням великої кількості регулюючих факторів, використовуються в основному для теоретичних досліджень під час перевірки різних гіпотез про функціонування системи вуглеводного обміну в цілому. На моделях такого типу можна кількісно оцінити внесок окремих елементів в загальний процес регуляції, що має певне теоретичне значення. Спрощені моделі є зручними для практичного застосування, для виконання конкретних обчислень і можуть бути інструментом при використанні теорії керування для синтезу оптимальних алгоритмів [28, 29]. Поділ цей умовний, оскільки моделі, розроблені для дослідницьких цілей, можуть бути використані для розв'язання багатьох практично важливих задач.

В цій роботі запропоновано методологію використання математичних моделей різного рівня складності в єдиному технологічному комплексі.

ІНФОРМАЦІЙНА ТЕХНОЛОГІЯ ІЄРАРХІЧНОГО МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ

За останні роки відбулися кардинальні зміни в розумінні вимог щодо можливостей використання математичних моделей. Зараз модель може розглядатися не як самодостатній об'єкт досліджень, а як елемент цілісної поста-

новки задачі керування і стає інформаційно-технологічним інструментом її розв'язування [30]. Стає можливим застосування результатів моделювання не тільки для розв'язання задач керування, а й для більш широкого їх використання — під час розроблення інформаційних систем підтримки прийняття рішень лікарем у лікувально-діагностичному процесі.

З огляду на вищезазначене, під час конструювання технологічної системи підтримки прийняття рішень в діабетології виникає потреба у виборі моделей різного рівня складності, адекватних поставленій проблемі. При наявності розвиненої системи моделей доцільно структурувати їх сукупність за принципом ієрархічності, основу якого складає різний рівень абстракції при імітації особливостей функціонування досліджуваної системи.

Технологію застосування методології ієрархічного математичного моделювання в діабетології проілюстровано нами на прикладі одночасного використання в єдиному комплексі різних за складністю математичних моделей системи регуляції рівня глікемії. Включення в єдиний технологічний цикл комплексу моделей, які функціонують одночасно, розширює коло завдань і дозволяє проаналізувати різні аспекти проблематики синтезу алгоритмів керування, актуальних в діабетології.

Основні компоненти середовища моделювання. Розроблена технологія моделювання передбачає використання трьох типів моделей. Перший тип — моделі високого рівня складності — MAX model, найбільш наближені до сучасних уявлень про закономірності функціонування системи регуляції, — використовуються для імітації *об'єкту* дослідження. Другий тип — це більш прості моделі — MIDI model, за допомогою яких можливе використання теорії оптимальних процесів для синтезу алгоритмів керування станом *об'єкту* дослідження. Третій тип моделей знаходиться ще на більш низькому рівні складності — MINI model — це моделі, за якими можливе одержання аналітичних розв'язків диференціальних рівнянь і які допускають обчислення керувальних впливів і функцій прогнозу за розрахунковими формулами. Схематично технологію ієрархічного моделювання наведено на рис. 1.

В якості *об'єкту* керування (MAX рівень) використовується модель, розроблена на основі моделі [19], адаптована для вирішення завдань керування з детальним описом системи регуляції, має суттєві нелінійності, містить кілька десятків параметрів, в неї закладено функції, які відтворюють фізіологічні закономірності, еволюційно сформовані для підтримки глікемічного статусу організму. Простіша, феноменологічна MIDI модель в запропонованій схемі виконує функцію моделі *об'єкту*, що відображає глюкозо-інсулінові зв'язки. Вона застосовується для теоретичного синтезу алгоритмів і може бути використана в адаптивному контурі керування як функція прогнозування динаміки рівня глікемії. Цю модель надано системою лінійних диференціальних рівнянь 2-го порядку, в основу якої покладено взаємодію глюкози та інсуліну. Ідеологія їх використання охоплює розроблення алгоритмів керування зі зворотним зв'язком і різною дискретністю вимірювань [13, 31].

Дворівневу схему моделювання може бути використано на доклінічному етапі під час відпрацювання різного типу керуючих впливів (їжа, фізич-



Рис. 1. Технологічна схема ієрархічного моделювання

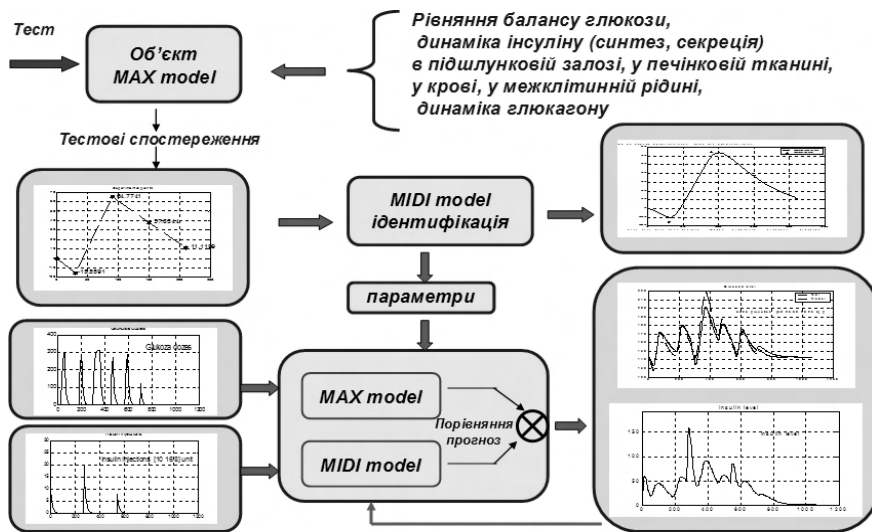


Рис. 2. Дворівнева схема моделювання системи регуляції рівня глікемії

ні навантаження, інсулінотерапія, тощо) на систему регуляції глікемії. Принципову дворівневу схему моделювання надано на рис. 2.

Процедура доклінічних досліджень in model. На модель високого рівня складності — MAX model, яка представляє реальний об'єкт, подається тестове глюкозне або інсуліно-глюкозне навантаження. За результатами цих вимірювань індивідуалізуються параметри спрощеної моделі — MIDI model. На рис. 3 проілюстровано результати апроксимації точок, одержаних в тестовому дослідженні, розв'язком прогнозуючої MIDI моделі.

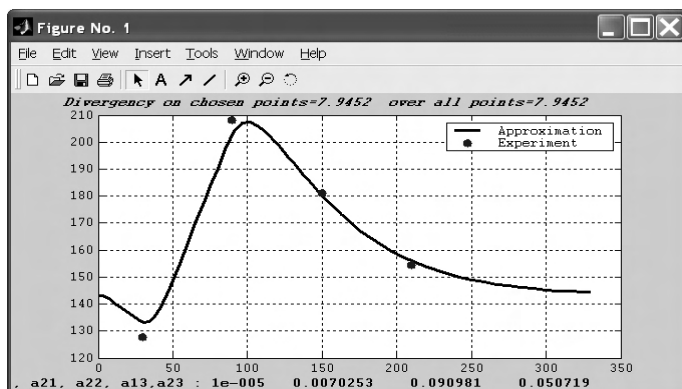


Рис. 3. Ілюстрація результатів тестового дослідження

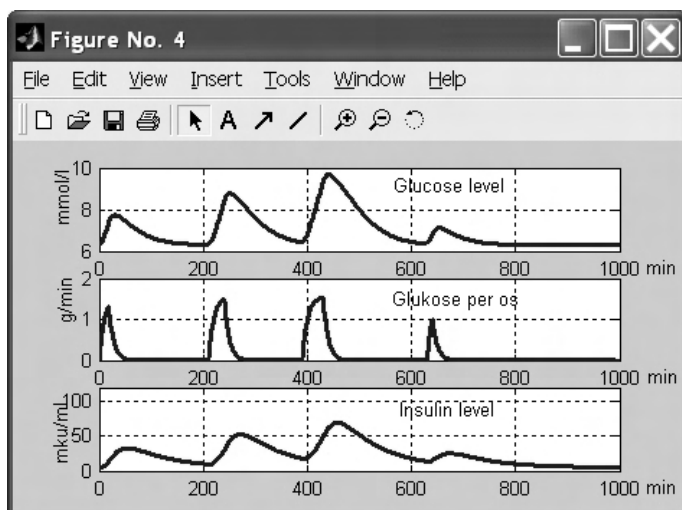
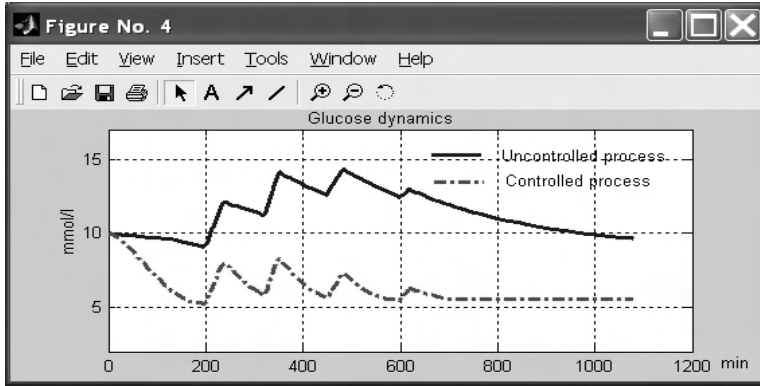


Рис. 4. Динаміки глюкози крові та інсуліну в нормі на тлі введення глюкози per os

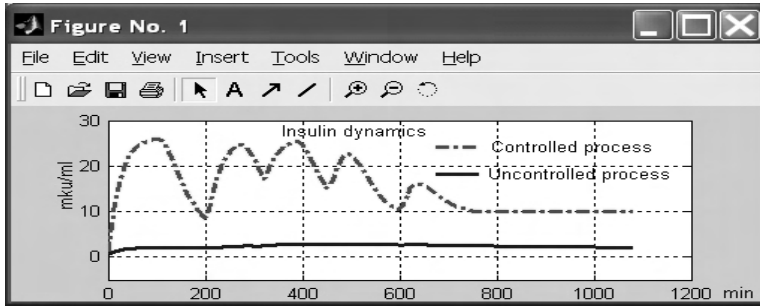
На рис. 4 наведено розв'язки рівнянь MIDI моделі, які ілюструють динаміку глюкози крові та інсуліну в умовах нормального функціонування фізіологічної системи регуляції глікемії при введенні глюкози per os.

Модель такого типу дозволяє використовувати математичну теорію оптимальних процесів для вибору раціональних способів керування рівнем глікемії. Так, метод аналітичного конструювання регуляторів дозволяє синтезувати алгоритми керування для їх можливої реалізації в технічних пристроях дозування інсуліну, які потребують наявності зворотного зв'язку. На рис. 5 проілюстровано ефективність використання такого алгоритму. Критерієм оптимальності під час синтезу алгоритму вибрано функціонал, утворений зваженою сумою квадратів відхилення рівня глікемії від заданого значення 5,5 ммоль/л та параметру, який характеризує інтенсивність введення інсуліну дозуючим пристроєм. Значення вагового коефіцієнту функціоналу відтворює рівень пріоритету витрат інсуліну на керування та міру відхилення рівня глікемії від заданого значення. Суцільні криві на

рис. 5 ілюструють динаміку некерованих процесів зміни концентрації глюкози (5а) та інсуліну (5б), спричинених 4-х кратним прийомом їжі, в якій містяться відповідно 40, 50, 35 та 20 грамів глюкози, штрихові — динаміку відповідних оптимально керованих процесів.



а)



б)

Рис. 5. Динаміка некерованих і керованих процесів зміни глюкози (а) і інсуліну (б)

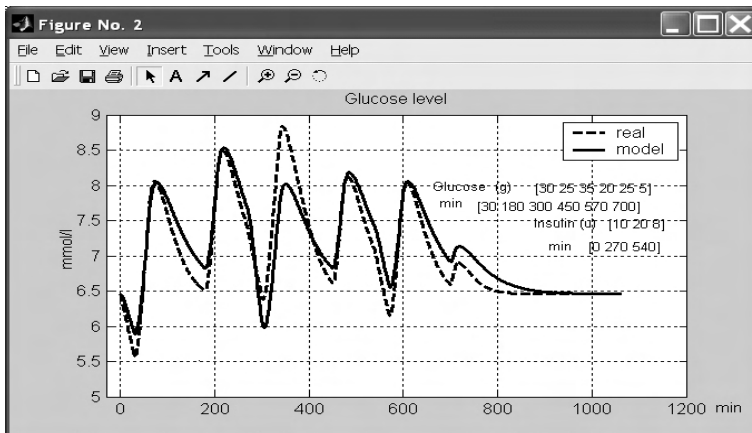


Рис. 6. Динаміка рівня глікемії в умовах 6-ти кратного прийому їжі і трьох компенсуючих доз інсуліну перед основними прийомами їжі (суцільна лінія — за спрощеною прогнозуючою моделлю, штрихова — за моделлю, яка імітує реальний об'єкт)

Описана вище технологія дворівневого моделювання дозволяє проводити доклінічні випробування різних способів корекції глікемії, в тому числі непов'язаних з необхідністю використання дозуючих пристроїв. Найбільш поширеною на практиці є процедура введення інсуліну перед їжею для компенсації її вуглеводної компоненти. Попереднє дослідження такого режиму корекції можна провести відповідно до схеми, наведеної на рис. 2. При цьому на обидві моделі подаються вхідні функції, що імітують режим харчування, фізичне навантаження та ін'єкції інсуліну перед їжею в найближчу добу. Результати імітаційного порівняльного дослідження процедури добового прогнозування, реалізованого з використанням технології дворівневого моделювання, проілюстровано на рис. 6.

За величиною одержаної розбіжності розв'язків обох моделей оцінено адекватність мінімальної моделі та можливість її використання для прогнозування динаміки рівня глікемії як самостійного інструменту в інших ситуаційних задачах. Якщо розбіжність розв'язків залишається в допустимих межах, мінімальну модель може бути застосовано для визначення необхідних керуючих впливів. В іншому випадку необхідно вирішити питання про додаткові вимірювання для забезпечення корекції параметрів прогнозуючої моделі або скоротити інтервал прогнозування. За допомогою такої ітераційної процедури надається можливість послідовно відпрацьовувати різні варіанти інсулінотерапії, кількісної вуглеводної компоненти в дієті, фізичних навантажень та виявляти небезпечні ситуації та зони ризику, пов'язані з виходом регульованої величини — рівня глюкози, за межі області допустимих значень. Наявність цієї інформації вказує на необхідність втручання в процес регуляції шляхом раціонального вибору додаткових керуючих впливів.

Запропоновану технологію реалізовано в середовищі програмування Matlab. Відповідне меню і приклад представлення результатів моделювання проілюстровано на рис. 7.

При реалізації схеми дворівневого моделювання можливо імітувати весь комплекс процедур, які супроводжують технологію синтезу керування. Надано можливість імітувати процес отримання вимірювань з усіма властивими для них атрибутами (дискретність, неточність, наявність непередбачених збурень), процедуру ідентифікації параметрів за одержаними спостереженнями, процедуру порівняння синтезованих алгоритмів, а також перевірку їх працездатності в широкому діапазоні зміни початкових умов і зовнішніх збурень.

Розроблення MINI моделей, наведених на загальній схемі рисунку 1, засновано на можливості використання простих розрахункових формул для прогнозування процесів керування рівнем глікемії за відсутності можливості виконання чисельного інтегрування рівнянь MAX і MIDI моделей. На рис. 8 наведено приклад прогнозованого глікемічного профілю, одержаного за таким алгоритмом обчислення компенсуючих доз інсуліну, на фоні передбачуваних харчових навантажень з відповідною глюкозною складовою.

Синтезовані на спрощених моделях алгоритми вимагають подальшої їх перевірки та адаптації до реальних ситуацій. В Інституті ендокринології і хімії гормонів ім. В.П. Комісаренка АМНУ в умовах амбулаторного обстеження хворих на цукровий діабет проведено апробацію запропонованого алгоритму. Значення рівня глікемії під час випробувань позначено хрестиками на рис. 8.

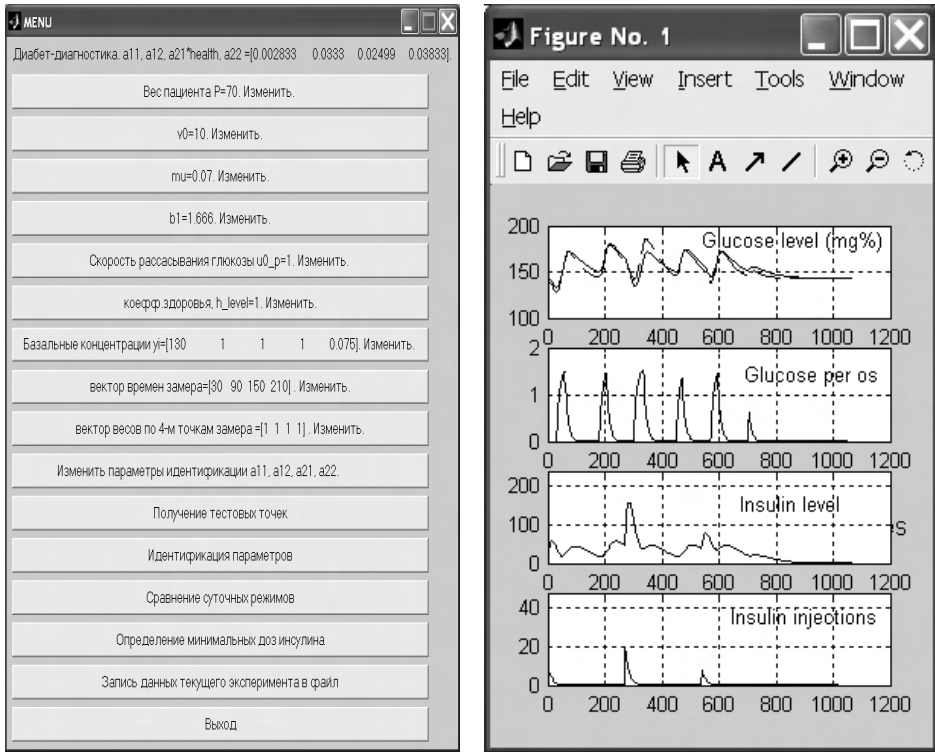


Рис. 7. Меню користування програмним забезпеченням і приклад результатів моделювання.

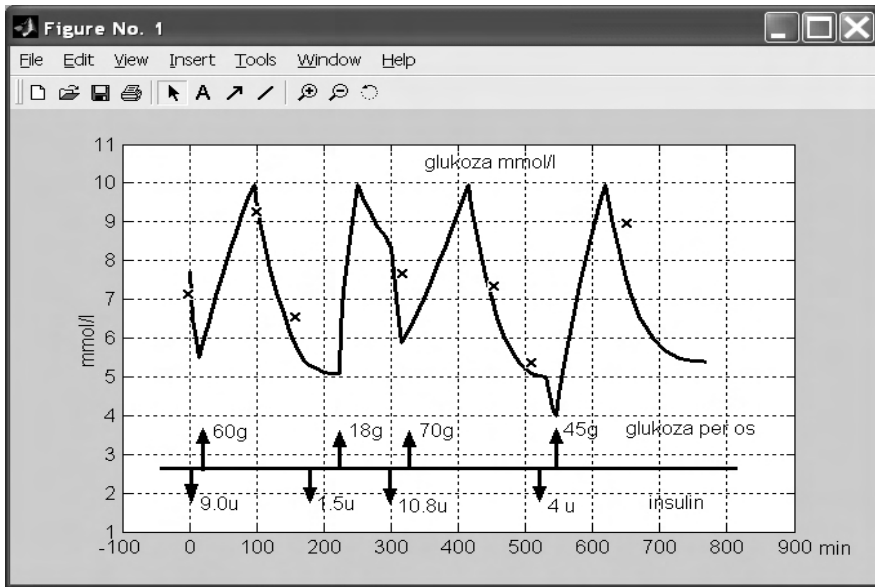


Рис. 8. Прогноз глікемічного профілю, виконаний за розрахунковими формулами

В зв'язку з тим, що активно зростає індустрія мобільних медичних сервісів і збільшується попит на одержання інформаційної допомоги для пацієнтів з хронічними захворюваннями, доцільним є створення мобільних додатків на основі використання технології математичного моделювання. Діабет як будь-яке хронічне захворювання вимагає регулярного контролю і самоконтролю в домашніх умовах. Пацієнтові часто доводиться самостійно вимірювати рівень цукру в крові, іноді 5–6 разів на добу, за допомогою призначених для цієї мети портативних пристроїв — глюкометрів. Зауважимо, однак, що бувають ситуації, коли така можливість не завжди є доступною. В цьому випадку доцільним є створення мобільних додатків на основі використання технології математичного моделювання для прогнозу персонального глікемічного профілю. Це надасть можливість розширити функціональні можливості інформаційної підтримки користувачів, які хворіють на діабет.

ВИСНОВКИ

Запропоновано технологію ієрархічного моделювання на прикладі системи регуляції глікемії, яка базується на одночасному використанні різних за складністю математичних моделей в єдиному комплексі.

Включення в єдиний технологічний цикл комплексу математичних моделей, які функціонують одночасно, розширює коло завдань і дозволяє проаналізувати на етапах теоретичних досліджень і доклінічних випробувань різні аспекти проблематики синтезу та випробувань алгоритмів керування, актуальних в діабетології.

Обчислювальний експеримент на запропонованому комплексі дозволяє вирішити ряд методичних і процедурних питань на доклінічному етапі швидше і дешевше, що не скасовує, безумовно, необхідність удосконалення алгоритмів в реальних клінічних умовах.

Моделюючий комплекс є допоміжним інструментарієм та основою для імітації розв'язання теоретичних і прикладних задач підтримки прийняття рішень при діагностиці та терапії діабету, що надає можливість на основі візуалізації динаміки процесу оцінити за допомогою розроблених алгоритмів якість керування, виявити зони ризику і вибрати режим, який забезпечує прийнятне рішення поставлених завдань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Карпельев В.А., Филиппов Ю.И., Тарасов Ю. и др. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом. Вестник РАМН. 2015. Т. 70. №. 5. С. 549–570.
2. Гоменюк С.М., Емельянов А.О., Карпенко А.П. и др. Обзор методов и систем прогнозирования оптимальных доз инсулина для больных сахарным диабетом 1 типа. *Информационные технологии*. 2010. (3). С. 48–57.
3. Cobelli C., Dalla Man C., Sparacino G. et al. Diabetes: models, signals, and control. *IEEE reviews in biomedical engineering*. 2009. Т. 2. С. 54–96.
4. Palumbo P., Ditlevsen S., Bertuzzi A., De Gaetano A. Mathematical modeling of the glucose–insulin system: A review. *Mathematical biosciences*. 2013. Т. 244. №. 2. С. 69–81.

5. Нефедов В.П., Ясайтис А.А., Новосельцев В.Н. и др. Гомеостаз на различных уровнях организации биосистем. Новосибирск: Наука, 1991. 232 с.
6. Дришель Г. Регулирование уровня сахара крови. *Процессы регулирования в биологии*. М.: Наука, 1960. С. 63–85.
7. Гольдман С. К вопросу о кибернетических аспектах гомеостазиса. *Самоорганизующиеся системы*. М.: Наука, 1964. С. 40–62.
8. Bolie V. Coefficients of normal blood glucose regulation. *J. Appl. Physiol.* 1961. Vol. 16. P. 783–788.
9. Ackerman E., Gatewood L.C., Rosevear J.W. et al. A mathematical model of the glucose-tolerance test. *Phys. Med. Biol.* 1964. Vol. 9. P. 203–215.
10. Segre C., Turco G.L., Vercellone G. Modelling blood glucose and insulin kinetics in normal? Diabetics and obese subjects. *Diabetes*. 1973. Vol. 22. P. 94–103.
11. Bergman E.E., Urquhart J. The pilot gland approach to the study of insulin secretory dynamics. *Recent Progr. Hormone Res.* 1971. Vol. 27. P. 583–605.
12. Grodsky C.N., Curry D., Landahi H. et al. Further studies of the dynamics aspects of insulin release in vitro, with evidence for the two-compartmental storage system. *Acta diabet. Latina*. 1969. Vol. 6, Suppl. № 1. P. 554–579.
13. Биэкомедицина. Единое информационное пространство. К.: Наук. думка, 2001. 318 с.
14. Антомонов Ю.Г., Кифоренко С.И., Миккульская И.А. и др. Математическая теория системы сахара крови. К.: Наук. думка, 1971. 82 с.
15. Стан та перспективи розвитку інформатики в Україні (кол. авторів). Київ: Наук. думка, 2010. 1008 с.
16. Antomonov Yu., Kiforenko S., Allamiarov B. et al. Theoretical investigation of carbohydrate and lipometabolism systems and use of simplified mathematical models for control *Kybernetes*. 1977. Vol. 6. № 4. P. 297–303.
17. Алламяров Б.У., Кифоренко С.И. Экспериментальное исследование и математическое моделирование динамики некоторых показателей углеводного и жирополитидного метаболизма в условиях однократного введения адреналина. Математические модели в биологии. Киев: Институт кибернетики АН УССР, 1974. С. 17–24.
18. Алламяров Б.У., Хамдамов Р. Идентификация математической модели управления уровнем глюкозы и свободных жирных кислот крови при сахарном диабете. *Изв. АН УзССР, Сер. техн. Наук.* 1982. № 4. С. 38–43.
19. Cobelli C., Federspil C., Pacini G. et al. An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control. *Math. Biosci.* 1981. Vol. 5. P. 27–60.
20. Даргау Л.А., Оркина Е.Л., Новосельцев В.Н. Углеводный обмен: Интегральные модели. *Инженерная физиология и моделирование систем организма*. Новосибирск: Наука, 1987. С. 54–69.
21. Albisser A.M., Amasaki Y.Y., Broekhuysse O. et al. Hypercomplex models of insulin and glucose dynamics: do they predict experimental results. *Ann. Biomed. Engin.* 1980. Vol. 8. P. 539–557.
22. Cobelli C, Ruggari E. Evaluation of portal/periphersi route and of algoritme for insulin delivery in the closed-loop control of glucose in diabetes. A modeling etudy. *IEES Transact. Biomed. Eng.* 1983. Vol. 30. P. 93–103.
23. Cobelli C., Mari A. Control of diabetes with artificial systeme for insulin delivery algorithm independent limitations revealed by a modeling study. *IEEE Transact. Biomed. Eng.* 1985. Vol. 32. P. 840–845.
24. Cobelli C. Modelling and identifications of endocrine-metabolic systems. Theoretical aspects and their importance in practice. *Math. Biosci.* 1984. Vol.72. № 2. P. 263–289.
25. Лапта С.И., Лапта С.С. Функционально-феноменологическая модель перорального глюкозо-толерантного теста. Проблемы бионики. 2000. № 52. С. 52–57.
26. Лапта С.С., Поспелов Л.А., Соловьева О.И. Компьютерная ранняя диагностика сахарного диабета методами математического моделирования. *Вестн. НТУ «ХПИ»*. 2014. № 36 (1079). С. 55–61.

27. Сокол Е.И., Лапта С.С. Математическая модель регуляции углеводного обмена *Вестн. НТУ «ХПИ»*. 2015. №33 (1142). С. 152–157.
28. Жевнин, А.А., Колесников, К.С., Крищенко, А.П. и др. Синтез алгоритмов терминального управления на основе концепций обратных задач динамики (обзор). Изв. АН СССР. *Техн. кибернетика*. 1985. № 4. С. 180–188.
29. Глушков В.М., Амосов Н.М., Антомонов Ю.Г. и др. Методы математической биологии Кн. 5. Методы анализа и синтеза биологических систем управления. Киев: Вища шк., 1983. 272 с.
30. Новосельцев В.Н. Моделирование в век компьютеров. М.: Ин-т проблем управления РАН, 2002.
31. Кифоренко С.И. Концептуальные основы имитационного исследования: система углеводного обмена — система внешнего управления. *Кибернетика и вычислительная техника*. Вып.110. 1997. С. 64–71.

Получено 30.12.2016

REFERENCES

1. Karpel'ev V.A., Fylyppov Y.I., Tarasov Yu et al. Mathematical modeling of blood glucose regulation system in patients with diabetes. *Herald of the RAMS*. 2015. Vol. 70. №. 5. P. 549–570 (In Russian).
2. Gomenyuk S.M., S.A. Emelyanov, Karpenko A.P., Tchernetsov S.A. Review of methods and forecasting systems of optimal insulin doses for patients with type 1 diabetes. *Information technologies*. 2010; (3). P. 48–57 (In Russian).
3. Cobelli C., C. Dalla Man, G. Sparacino et al. Diabetes: models, signals, and control. *IEEE reviews in biomedical engineering*. 2009. №. 2. P. 54–96.
4. Palumbo P., S.Ditlevsen, A.Bertuzzi, A. De Gaetano. Mathematical modeling of the glucose–insulin system: A review. *Mathematical biosciences*. 2013. Vol. 244. №. 2. P. 69–81.
5. Nefedov V.P., Jasaitis A.A., Novoseltsev V.N. et al. Homeostasis at different levels of biological systems organization et al. Novosibirsk: Nauka, 1991. 232 p. (In Russian)
6. Drishel G. Regulation of blood sugar level. *Regulatory processes in biology*. М.: Nauka, 1960. P. 63–85 (In Russian).
7. Goldman S. On the question of cybernetic aspects of homeostasis. *Self-organizing systems*. Moscow: Nauka, 1964. P. 40–62 (In Russian).
8. Bolie V. Coefficients of normal blood glucose regulation. *J. Appl. Physiol*. 1961. Vol. 16. P. 783–788.
9. Ackerman E., Gatewood L.C., Rosevear J.W., Molnar D.G. A mathematical model of the glucose-tolerance test. *Phys. Med. Biol*. 1964. Vol. 9 P. 203–215.
10. Segre C., G.L. Turco, G. Verelione. Modelling blood glucose and insulin kinetics in normal? Diabetics and obese subjects. *Diabetes*. 1973. Vol. 22. P. 94–103.
11. Bergman E.E., J. Urquhart. The pilot giand approach to the study of insulin secretory dynamics. *Recent Progr. Hormone Res*. 1971. Vol. 27. P. 583–605.
12. Grodsky C.N., D. Curry, H. Landahi, L. Bennett. Further studies of the dynamics aspects of insulin release in vitro, with evidence for the two-compartmental storage system. *Acta diabet. Latina*. 1969. Vol. 6, Suppl. № 1. P. 554–579.
13. Biekomeditsina. Single Information Space / Ed. V.I. Gritsenko. Kiev: Nauk. Dumka, 2001. 318 p. (In Russian).
14. Antomonov Y.G., Kiforenko S.I., Mikulskaya I.A., Parokonnaya N.K. The mathematical theory of blood glucose system. Kiev: Nauk. Dumka, 1971. 82 p. (In Russian)
15. State and prospects of development of science in Ukraine (group of authors). Kiev: Nauk.dumka, 2010. 1008 p. (In Russian)
16. Antomonov Yu., S. Kiforenko, B. Allamiyarov et al. Theoretical investigation of carbohydrate and lipometabolism systems and use of simplified mathematical models for control. *Kybernetes*. 1977. Vol.6. № 4. P. 297–303.
17. Allamiyarov B.U., Kiforenko S.I. Experimental study and mathematical modeling of some indicators of carbohydrate and fat-lipid metabolism dynamics in a single injection

- of adrenaline. *Mathematical models in biology*. Kiev: Inst. of Cybernetics, 1974. P. 17–24 (In Russian).
18. Allamiyarov BU, Khamdamov R. Identification of the mathematical model of the level of glucose and blood free fatty acids control in diabetes. *Proc. of the Academy of Sciences of the Uzbek SSR, Ser. techn. Science*, 1982. № 4. P. 38–43 (In Russian).
 19. Cobelli, C. Federspil, G. Pacini et al. An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control. *Math. Biosci.* 1981. Vol. 5. P.27–60.
 20. Dartau L.A., Orkina E.L., Novoseltsev V.N., Sklyanik A.L. Carbohydrate metabolism: Integral models. *Engineering physiology and modeling of the body's systems*. Novosibirsk: Nauka, 1987. P. 54–69 (In Russian)
 21. Albisser A.M., Y.Y. Amasaki, O.Broekhuysse, I. Tiran. Hypercomplex models of insulin and glucose dynamics: do they predict experimental results. *Ann. Biomed. Engin.* 1980. Vol. 8. P.539–557.
 22. Cobelli C., E. Ruggari. Evaluation of portal/periphersi route and of algoritme for insulin delivery in the closed-loop control of glucose in diabetes. A modeling etudy. *IEES Tranzasct. Biomed. Eng.* 1983. Vol. 30. P. 93–103.
 23. Cobelli C., A. Mari. Control of diabetes with artificial systeme for insulin delivery algorithm independent limitations revealed by a modeling study. *IEEE Transact. Biomed. Eng.* 1985. Vol. 32. P. 840–845.
 24. Cobelli C. Modelling and identifications of endocrine-metabolic systems. Theoretical aspects and their importance in practice. *Math. Biosci.* 1984. Vol. 72. № 2. P. 263–289.
 25. Lapta S.I., S.S. Lapta. Functionally-phenomenological model of oral glucose-tolerance test. *Problems of bionics*. 2000. № 52. P. 52–57 (In Russian).
 26. Lapta S.S., L.A. Pospelov, O.I. Solovyov. Computer early diagnosis of diabetes by methods of mathematical modelling. *Vestn. NTU "KhPI"*. 2014. №36 (1079). P. 55–61 (In Russian).
 27. E.I. Sokol, S.S. Lapta. Mathematical model of carbohydrate metabolism regulation *Vestn. NTU "KhPI"*. 2015. №33 (1142). P. 152–157 (In Russian).
 28. Zhevnin A.A., Kolesnikov K.S., Kryschenko A.P., & Toloknov V.I. Synthesis of Terminal Control algorithms based on the concepts of inverse dynamics problems (review). *Proc. AN SSSR. Tech. Cybernetics*. 1985, № 4. P. 180–188 (In Russian).
 29. Glushkov V.M., Amosov N.M., Antomonov Yu. et al. Methods of mathematical biology. V. 5. Methods of analysis and synthesis of biological control systems. Kiev: Vishcha shk., 1983. 272 p. (In Russian).
 30. Novoseltsev V.N. Mathematical modeling in the age of computers. Moscow: Inst. probl. upr. RAN, 2002 (In Russian).
 31. Kiforenko S.I. Conceptual bases of simulation study: the system of carbohydrate metabolism — the external control system. *Cybernetics and Computer Science*. Iss. 110. 1997. P. 64–71 (In Russian).

Recieved 30.12.2016

С.І. Кифоренко, д-р биол. наук,
вед. науч. сотр. отд. применения математических
и технических методов в биологии и медицине
e-mail: skifor@ukr.net

Международный научно-учебный центр информационных технологий
и систем НАН Украины и МОН Украины, пр. Академика Глушкова, 40,
г. Киев, 03680 ГСП, Украина

ИЕРАРХИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ —
ОСНОВА ТЕХНОЛОГИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ АЛГОРИТМОВ
УПРАВЛЕНИЯ УРОВНЕМ ГЛИКЕМИИ

Предложена технология иерархического моделирования на примере системы регуляции гликемии, основу которой составляет информационная структура — моделирующий комплекс с использованием различных по сложности математических моделей. Реализованная по принципу иерархии, технология моделирования позволяет решать задачи идентификации, прогнозирования, выбора алгоритмов коррекции патологического состояния системы регуляции гликемии с использованием методов математической теории управления. Моделирующий комплекс является вспомогательным инструментарием для имитации решения теоретических и прикладных задач поддержки принятия решений при диагностике и терапии диабета, дает возможность на основе визуализации динамики процесса оценить с помощью разработанного алгоритма качество управления, выявить зоны риска и выбрать режим, который обеспечит приемлемое решение поставленных задач. Включение в единый технологический цикл комплекса математических моделей, функционирующих одновременно, расширяет круг задач и позволяет проанализировать на этапах теоретических исследований и доклинических испытаний различные аспекты проблематики синтеза, оценки адекватности моделей и эффективности алгоритмов управления, актуальных в диабетологии.

Ключевые слова: иерархическое моделирование, система регуляции гликемии, алгоритмы управления, доклинические испытания.

S.I. Kiforenko, Dr Biology,
Leading Researcher of Department of Mathematical
and Technical Methods in Biology and Medicine
e-mail: skifor@ukr.net
International Research and Training Center for Information Technologies
and Systems of the National Academy of Sciences of Ukraine and of Ministry
of Education and Science of Ukraine,
Glushkov ave., 40, Kiev, 03680 GSP, Ukraine

HIERARCHICAL MODELING —
THE BASIS OF TECHNOLOGY OF PRECLINICAL TESTING
OF GLYCEMIC LEVEL CONTROL ALGORITHMS

Introduction. In recent years there have been fundamental changes in the understanding of the requirements for the possibilities of using mathematical models. Now the model can not be seen as a self-contained object of research but as well as an element of integrated formulation of task management. Thereby it becomes information technology tool to solve this problem. It is possible to use the simulation results not only to solve control problems, but also for wider use — in the development of information systems support decision making in medical treatment and diagnostic process.

The purpose of the article is to summarize the experience in the development of hierarchical modeling technology of the system regulation of blood glucose using models different levels of complexity in a single technological cycle.

Methods. Structural and functional modeling, hierarchical modeling, methods of synthesis of mathematical models, methods for parameter identification and verification of models, methods of control theory.

Results. On the example of the regulation of blood glucose system is developed hierarchical modeling technology, based on the simultaneous use in a single technological cycle mathematical models of various levels of complexity: MAX, MIDI, MINI. The first type — a high level of complexity of the model — MAX-model — the closest to the modern ideas about the laws regulating the functioning of the system — used to simulate the object of research. The second type — these are more simple models of research object — MIDI model, — are used for the synthesis of control actions and fulfil the prediction function. The third type — the models are still at a lower level of complexity. — MINI model. Differential equations of these models have the analytical solutions and therefore it can possibly to calculate the control actions and functions of the forecast for calculation formulas.

Conclusions. This arrangement extends the range of simulation tasks and allows to analyze, at the stages of theoretical research and pre-clinical testing, the various aspects of the synthesis and test the effectiveness of the control algorithms that are relevant in diabetology.

Keywords: *hierarchical simulation, system regulation of blood glucose, control algorithms, preclinical testing.*