

# Принципы и методы разработки моделей искусственной поджелудочной железы в виртуальной среде<sup>1</sup>

С.В. Емельянов, А.П. Носов, В.З. Рахманкулов, А.А. Ахрем

**Аннотация.** Рассматривается подход к решению проблемы создания искусственной поджелудочной железы, который базируется на методологии транспозиционного виртуального моделирования и нацелен на замещение функций саморегуляции уровня глюкозы в крови у лиц с нарушением углеводного обмена. Предложен комплексный подход к созданию автоматических систем стабилизации уровня глюкозы в крови, объединяющий основные этапы разработки моделей искусственной поджелудочной железы в единую концептуальную схему и использующий возможности виртуальной среды для автоматического формирования законов управления системой стабилизации.

**Ключевые слова:** методология, информационные технологии, обработка данных, виртуальное моделирование, автоматическое управление.

## Введение

В настоящее время трудно представить себе развитие науки и техники, включая медицинскую предметную область, без широкого применения методов виртуального моделирования и компьютерных виртуальных моделей. Современные компьютерные виртуальные модели могут не только имитировать, но и в разной степени замещать физическую реальность. Эффект замещения становится возможным благодаря симбиозу виртуальной и физической реальности, возникающему в электронно-вычислительном устройстве либо в компьютерной системе, при этом часть важных функций физической системы замещается программным кодом компьютера. Этот уникальный феномен замещения позволяет разделить виртуальные компьютерные модели на два

больших класса — репликационные и транспозиционные виртуальные модели [1].

Репликационные виртуальные модели — это модели, которые имитируют физическую реальность, но при этом они не предназначены для замещения физических объектов или процессов. В этом смысле репликационные виртуальные модели мало чем отличаются от аналитических или имитационных моделей, решаемых на компьютере.

Транспозиционные виртуальные модели — это новый класс моделей, которые не только имитируют физическую реальность, но и могут реализовать частичное, полное или превосходящее замещение физических объектов и процессов. Характерной особенностью процесса транспозиции как процесса замещения физического объекта компьютерной моделью является

<sup>1</sup>Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, гранты 15-07-08218 а, 15-07-07428 а, 15-29-04827 офи-м, 16-07-00644 а.

формирование с помощью модели функционального, а не физического или биологического подобия между объектом и моделью. Иными словами, транспозиционная виртуальная модель должна работать так же, как, допустим, биологический орган, но не должна обязательно обладать физической или биологической схожестью с имитируемым объектом.

В последние десятилетия транспозиционные виртуальные модели получили широкое распространение в самых разных областях науки и техники — научных исследованиях, инженерном проектировании, архитектурном дизайне, в управлении физическими системами и интеллектуальными процессами.

При создании современного медицинского оборудования и техники все чаще используют концепцию и методы транспозиционного виртуального моделирования. Это позволяет по-новому ставить и решать сложные медицинские проблемы, повышая эффективность здравоохранения.

В качестве примера можно привести электронные кардиостимуляторы [2], вживляемые в организм человека, которые построены полностью в соответствии с принципами транспозиционных виртуальных моделей. Кардиостимулятор представляет собой микропроцессорный электронный прибор, заключенный в герметичный металлический корпус небольшого размера. В корпусе располагается также батарея питания. Обычно стимулятор имплантируется в тело пациента. Все современные стимуляторы воспринимают собственную электрическую активность сердца (ритм), и, если возникает пауза, либо иное нарушение ритма/проводимости в течение определённого времени, прибор начинает генерировать импульсы для стимуляции миокарда. То есть микропроцессорный кардиостимулятор является транспозиционной виртуальной моделью, которая частично замещает работу сердца по стабилизации частоты ритма. Как можно видеть, искусственный кардиостимулятор не имеет биологического подобия с имитируемой сердечной мышцей.

Другой пример можно привести из области протезирования верхних конечностей. Российская научно-производственная фирма “Галатея” [3] разработала систему электронного

управления “Миотея” для применения в протезах верхних конечностей. Система “Миотея” представляет собой электромеханическую кисть с микропроцессорной системой управления и источником питания, встраиваемым в гильзу протеза. Кисть обеспечивает сжатие и разжатие пальцев, а также пассивную бесступенчатую ротацию шарниров с регулируемым моментом сопротивления. Кисть может оснащаться двумя типами систем управления: биоэлектрической или миотонической (силовой). При биоэлектрическом управлении источником управляющего сигнала служит электрическая активность сохранившихся мышц культи при их произвольном сокращении. При миотоническом управлении источником управляющего сигнала является перемещение определённого сегмента тела (культи) с передачей силового воздействия на сило-моментный датчик. В результате протез с электронной системой управления как транспозиционной моделью замещает практически полностью работу ампутированной кисти, сохраняя лишь отдалённое визуально-физическое подобие с живой кистью.

В статье рассматривается подход к решению медицинской проблемы создания искусственной поджелудочной железы, который базируется на методологии транспозиционного виртуального моделирования и нацелен на замещение нарушенных функций биологической поджелудочной железы по секреции инсулина и стабилизации уровня глюкозы в крови. Эта болезнь известна под названием сахарный диабет.

Сахарным диабетом страдают миллионы людей в мире, которые нуждаются в эффективных способах лечения диабета с помощью медицинских устройств, обеспечивающих инъекцию инсулина внутрь организма. До недавнего времени инсулинотерапия выполнялась путём лабораторного анализа крови пациента и расчёта дозы инсулина для инъекции шприцем. Сегодня появились более удобные для персонального использования устройства в виде глюкометров, шприц-ручек, инсулиновых помп с сенсорами глюкозы [4].

Эти устройства расширили возможности больных в условиях как амбулаторного, так и домашнего лечения. Однако главными проблемами остаются ограничения, связанные с ре-

лизацией непрерывного мониторинга уровня глюкозы и дозирования инсулина, поскольку при этом возникает необходимость часто прокалывать кожный покров больного. Кроме того, результаты лечения существенно зависят от сложности согласования динамики инсулиновых инъекций с динамикой индивидуальных реакций организма на разнообразные факторы потребления пищи, изменения физических нагрузок, использования лекарственных препаратов, чувствительности к инсулину, учёта персональных параметров пациента и влияния истории его заболевания.

Далее в статье предложен комплексный подход к решению названных проблем инсулинотерапии для каждого конкретного пациента и обозначены контуры персонализированной транспозиционной виртуальной клиники сахарного диабета, которая охватывает автоматически действующие медицинские устройства индивидуального назначения в виде новых поколений инсулиновых помп и сенсоров, методы персонализации виртуального моделирования, анализа и поддержки принятия решений по непрерывному мониторингу и управлению процессами инсулинотерапии, персональные виртуальные модели поддержки деятельности врачей-эндокринологов, персональные виртуальные модели контроля состояния пациентов.

## **1. Методология замещения функций саморегуляции уровня глюкозы в крови у лиц с нарушением углеводного обмена автоматическими системами мультигормональной терапии**

Методология замещения функций саморегуляции уровня глюкозы в крови основана на технологиях транспозиционного виртуального моделирования, позволяющих добиваться совмещения возможностей программных средств и реальных физических устройств в виртуальной среде не внося изменений в конструкцию последних. Далее в разделе представлены основные этапы построения транспозиционной виртуальной модели поджелудочной железы, ориентированной на интеграцию автоматиче-

ских систем стабилизации уровня глюкозы с существующими и перспективными индивидуальными медицинскими приборами контроля диабета.

### **1.1. Инструменты замещения нарушенных функций поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа**

В настоящее время для замещения нарушенных функций поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа все более широкое применение находят инсулиновые помпы [5]. Эти небольшие медицинские приборы по заранее выбранной программе осуществляют в фоновом режиме постоянную подкожную инфузию инсулина (continuous subcutaneous insulin infusion CSII [6]) и предназначены для повседневного использования и амбулаторного лечения. В помпах предусмотрена возможность ручного управления, что позволяет пациенту поддерживать нормогликемию вводя при необходимости дополнительные дозы (болюсы) инсулина.

Производители наделяют современные инсулиновые помпы “умными” функциями. Так, калькулятор болюсов учитывает текущий уровень глюкозы в крови пациента, целевой уровень глюкозы в крови, количество потребляемых углеводов, а также некоторые другие факторы, например, чувствительность к инсулину, углеводный коэффициент, остаточный активный инсулин (IOB). На основе входных данных от пользователя помпы калькулятор вычисляет болюсные дозы инсулина, которые помогают пациенту осуществлять эффективный контроль гликемии.

Калькулятор болюсов — это сервисная функция. Калькулятор не управляет работой устройства, а лишь упрощает пациенту процесс определения дополнительных доз инсулина. Результаты вычислений калькулятора болюсов, независимо от производителя помпы, носят рекомендательный характер и не избавлены от ошибок. Часто такие расчёты нуждаются в корректировке, поэтому решение о размерах болюса всегда остаётся за пациентом, от которого, таким образом, требуются определённые навыки обращения с прибором, чтобы избежать гипер- или гипогликемии.

Другие возможности по контролю гликемии связаны с использованием системы непрерывного мониторинга глюкозы (continuous glucose monitoring CGM [7-9]). Компактные устройства малоинвазивного подкожного зондирования индивидуального назначения позволяют практически непрерывно отслеживать уровень глюкозы в крови как в условиях клиники, так и при повседневном применении в “домашних” условиях.

Системы CGM могут применяться как в “слепом” режиме (“профессиональное” мониторингирование), когда результаты измерений доступны только специалисту для последующего анализа, так и в режиме реального времени (“пользовательское” мониторингирование), дающего возможность пациенту самостоятельно реагировать на изменения уровня глюкозы в крови надлежащим образом.

Основная проблема применения малоинвазивных CGM состоит в запаздывании датчиков от реальной гликемии ввиду “непрямого” способа измерений и некоторого рассогласования показаний системы CGM и подлинного уровня глюкозы в крови в текущий момент времени. Системы CGM постоянно совершенствуются и к настоящему времени достигли точности показаний, достаточной для контроля гликемии в большинстве случаев [10, 11].

Процесс замещения нарушенных функций поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в медицинской практике носит название инсулинотерапии. Использование в процессе инсулинотерапии инсулиновых помп называют помповой инсулинотерапией. Наибольший эффект помповой инсулинотерапии достигается при непрерывном мониторингировании глюкозы [12]. Сочетание возможностей инсулиновой помпы и системы CGM при правильном использовании позволяет достичь интенсифицированной инсулинотерапии, наиболее эффективной формы лечения сахарного диабета 1-го типа [13], при которой концентрация глюкозы в крови поддерживается максимально близкой к физиологической норме.

Помповую инсулинотерапию с непрерывным мониторингированием глюкозы можно рассматривать как систему внешнего регулирования уровня глюкозы в крови в полуавтомати-

ческом режиме с ручным управлением. Причём результат замещения нарушенных функций поджелудочной железы в такой системе зависит от действий “оператора”, т. е. самого пациента. Не все пациенты в равной мере обладают необходимыми навыками управления такой системой, что создаёт определённую проблему “человеческого фактора” при контроле гликемии.

Один из путей к ограничению человеческого фактора при контроле гликемии состоит в создании автоматической системы стабилизации уровня глюкозы в крови, т. е. передаче функций управления от пациента — “оператора” системы внешнего регулирования — автоматическому регулятору. Такая автоматическая система стабилизации уровня глюкозы в крови, функционально подобная системе здоровой саморегуляции человеческого организма, является одной из возможных реализаций идеи искусственной поджелудочной железы.

## **1.2. Предпосылки к созданию автоматических систем стабилизации уровня глюкозы в крови**

Под разработкой искусственной поджелудочной железы (ИПЖ) понимаются совместные усилия по контролю гликемии как непосредственно самих врачей, так и представителей других “немедицинских” специальностей, направленные на поддержание нормального уровня сахара в крови у лиц с нарушением углеводного обмена, объединяющие различные области знаний и придающие исследованиям по разработке ИПЖ ярко выраженный междисциплинарный характер.

Одно из направлений в разработке ИПЖ связано с созданием автоматических систем доставки инсулина и развитием подходов к контролю гликемии методами теории автоматического управления. Этому во многом способствовала пионерская работа [14], в которой была обоснована принципиальная возможность организации эффективного замкнутого контура регулирования уровня глюкозы в крови при помощи введения соответствующего количества инсулина. Развитие этой идеи в работах [15-20] привело к созданию в 1977 году первого коммерческого устройства — “Биостатор”, а позднее и других подобных систем

(например Nikkiso STG-22, Контроллер глюкозы в крови [21, 22]), ставших примерами успешного замещения нарушенных функций поджелудочной железы техническими средствами и положивших начало автоматизации инсулинотерапии.

В первых автоматических системах принцип обратной связи был реализован классическим способом при помощи пропорционально-дифференциального закона регулирования. Это достигалось внутривенным контролем гликемии и введением инсулина, поэтому применение таких устройств возможно только в условиях стационара и требует специальной подготовки медицинского персонала для их обслуживания и ухода за пациентом. При этом такие ограничения эксплуатационных характеристик позволяют достаточно точно рассчитывать дозы вводимого инсулина на основе минимальной модели кинетики глюкозы [23] по измерениям уровня глюкозы и скорости ее изменения непосредственно в крови пациента. Эти устройства, впервые воплотившие идею замкнутого контура и доказавшие тем самым принципиальную возможность создания автономной поджелудочной железы, применяются до сих пор в медицинских учреждениях при проведении научных исследований, однако в силу больших размеров и внутрисосудистого взаимодействия с пациентом не предназначены для индивидуального повседневного использования и амбулаторного лечения.

В стационарных автоматических системах инсулин или глюкоза вводились в кровоток в соответствии с алгоритмами, соотносящими концентрацию глюкозы со скоростью введения инсулина, необходимой для поддержания нормальных уровней глюкозы в крови. Две основные причины не позволяют напрямую применять данные алгоритмы в компактных системах автоматической доставки инсулина для индивидуального повседневного использования, — это отсутствие на сегодняшний день технологий организации долговременного безопасного замкнутого контура обратной связи с естественным кровотоком и сильная вариативность углеводного обмена при активном образе жизни пациента.

К настоящему времени основные усилия по реализации идеи ИПЖ сосредоточены на разработке компактных автоматических систем доставки инсулина. Это связано с возможностями технологий постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) и непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), которые позволяют организовать альтернативный естественному, относительно безопасный [24] в повседневной жизни [25], замкнутый контур обратной связи и вывести автоматизацию инсулинотерапии за пределы стационара. В [26, 27] показано как гликемический контроль может обеспечиваться за счёт полностью автоматизированного внешнего замкнутого контура в подобных системах доставки инсулина и обоснована возможность алгоритмизации расчёта доз инсулина в повседневной практике при активном образе жизни.

Результаты, полученные в этом направлении за последнее десятилетие [28-31], заложили основу для частичного замещения функций поджелудочной железы при помощи инсулиновых помп, о которых упоминается в предыдущем разделе. Полное замещение затрудняется особенностями применения технологий ППИИ и НМГ, однако функционал инсулиновых помп расширяется по мере развития соответствующих направлений теории автоматического управления и методов математического моделирования и обработки данных.

Успехи в разработке компактных автоматических систем доставки инсулина можно проследить по дорожной карте Kowalski [32], в обновленной версии которой [33] определены перспективы развития ИПЖ на следующее десятилетие как совершенствование автоматических систем индивидуальной доставки инсулина путем учёта особенностей конкретного пациента и разработка автоматических систем биогормональной [34] и мультигормональной [35] терапии.

Таким образом, на сегодняшний день сохраняется потребность в дальнейшей алгоритмизации инсулиновых помп на пути к полному замещению функций поджелудочной железы, и созданы предпосылки в виде физической подосновы для разработки транспозиционной виртуальной модели поджелудочной железы

как автоматической системы стабилизации уровня глюкозы в крови, которая, в свою очередь, может быть использована как источник алгоритмов управления для систем индивидуальной доставки инсулина и систем бигормональной или мультигормональной терапии.

### **1.3. Основные проблемы разработки автоматических систем стабилизации уровня глюкозы в крови**

Автоматическая система стабилизации уровня глюкозы в крови, обеспечивающая замещение нарушенных функций поджелудочной железы на физическом уровне стационарными устройствами с внутривенным контролем гликемии и введением инсулина типа “Биостатор”, представляет собой простейший пропорционально-дифференциальный (либо пропорционально-интегрально-дифференциальный в зависимости от модификации устройства) линейный регулятор на основе минимальной модели кинетики глюкозы.

Однако для реализации идеи ИПЖ в классе компактных автоматических систем доставки инсулина субъекту при условии активного образа его жизни такая простейшая автоматическая система стабилизации уровня глюкозы в крови уже не в состоянии обеспечить полное замещение функций поджелудочной железы в силу особенностей технологий ППИИ и НМГ и непригодности минимальной модели кинетики глюкозы для описания углеводного обмена у пациента в течение продолжительного времени повседневной деятельности. Таким образом, несмотря на схожесть целей, при разработке автоматических систем стабилизации уровня глюкозы в крови для компактных автоматических систем доставки инсулина требуется решать принципиально иной класс задач управления, чем для стационарных аналогов.

Во-первых, при подкожном взаимодействии с пациентом система внешнего регулирования опирается на не прямые данные о концентрациях глюкозы и инсулина в крови, и задача построения автоматических систем стабилизации уровня глюкозы в крови, таким образом, сопряжена с дополнительными ограничениями, налагаемыми спецификой процессов измерения выхода и воздействия на объект и требует

развития специального аналитического аппарата и методик его применения к анализу и синтезу замкнутых систем, которые характеризуются наличием цифровых регуляторов для объектов дискретно-непрерывного типа при наличии запаздываний по управлению.

Во-вторых, и это не менее важно, при активном образе жизни пациента в продолжительном времени сильно вариативно соотношение концентраций глюкозы и инсулина в крови, при котором возможно поддержание нормогликемии, и для расчёта необходимых доз инсулина требуются прогностические модели, пригодные к описанию равновесной динамики, т. е. основанные не на гомеостатическом, а уже на гомеокинетическом контроле. Это обстоятельство привносит существенно нестационарные принципиально неустранимые параметрические неопределённости в описании объекта и усложняет построение имитационных моделей, позволяющих наиболее точно оценивать факторы, влияющие на уровень глюкозы в крови и скорость ее изменения.

Перечисленные выше проблемы обсуждались на восьмом ежегодном совещании по технологиям в области диабета (Eighth Annual Diabetes Technology Meeting) 14 ноября 2008 года [36] мировыми лидерами по моделированию гликемии, на котором было отмечено, что процесс перехода на индивидуальные средства доставки инсулина сопровождается усилением роли математического моделирования и автоматического управления в процессе разработки ИПЖ, а также связан с необходимостью привлечения информационных технологий для организации сбора данных и обмена ими между исследовательскими центрами. В результате были выработаны общие рекомендации по применению математических моделей в разработке компактных автоматических систем доставки инсулина и определены основные направления исследований в области создания автономной поджелудочной железы на ближайшую перспективу. Следование данным рекомендациям позволило за последующие менее чем десять лет достичь значительных успехов в разработке компактных автоматических систем доставки инсулина.

В настоящее время в области математического моделирования основные усилия направ-

лены на более глубокое понимание гомеостатического контроля уровня глюкозы в системах с замкнутым контуром регулирования или с обратной связью, что важно при анализе экспериментальных данных и количественной оценке соответствующих биофизических параметров, применяющихся для постановки клинических испытаний, профилактики диабета и выбора определенной стратегии лечения болезни в зависимости от модификации заболевания (например, [37-39], или обзорную работу [40]).

В направлении синтеза алгоритмов управления с замкнутым циклом для замещения функций поджелудочной железы посредством компактных автоматических систем доставки инсулина уделяется внимание как фундаментальным вопросам использования обратной связи [41] или методов адаптивного управления [42] в терапии диабета, так и практике применения ПИД-регуляторов [43] или MPC-методов (Model Predictive Control) [44] при расчёте доз инсулина в современных помпах с калькулятором болюсов.

Однако исчерпывающего решения задачи в области разработки автономной поджелудочной железы пока не получено, хотя наиболее близко к нему подошли создатели бионической помпы, т. е. автоматической системы бигормональной терапии. Это позволяет уже сейчас всерьёз рассматривать вопрос о создании компактных автоматических систем мультигормональной терапии, в классе которых наиболее вероятно полное замещение функций саморегуляции уровня глюкозы в крови у лиц с нарушением углеводного обмена на физическом уровне.

Таким образом, для разработки ИПЖ на базе компактных автоматических систем индивидуальной доставки инсулина или мультигормональной терапии необходимы исследования в области математического моделирования для построения имитационных моделей, позволяющих наиболее точно оценивать факторы, влияющие на уровень глюкозы в условиях сильной физиологической вариативности, а также развитие методов теории автоматического управления в направлении более совершенных алгоритмов управления многосвязными системами в условиях сильной нестационарности и неопределённости при наличии запаздываний и

помех, и привлечение информационных технологий для сбора, обработки и хранения данных, использующихся для решения вышеперечисленных задач моделирования и управления.

Методология транспозиционного виртуального моделирования [45] предлагает комплексный подход к созданию автоматических систем стабилизации уровня глюкозы в крови, который позволяет объединить все стороны разработки ИПЖ в единую концептуальную схему и использовать при этом автоматическое формирование законов управления в условиях, когда априорной информации недостаточно для прямого синтеза обратной связи [46].

#### **1.4. Основные этапы построения транспозиционной виртуальной модели поджелудочной железы**

Представим процесс построения транспозиционной виртуальной модели персонифицированной поджелудочной железы в виде последовательных этапов.

Рассмотрим систему внешнего регулирования уровня глюкозы в крови при помощи инъекций инсулина, которая состоит из следующих элементов: инсулиновой помпы, системы непрерывного мониторинга глюкозы (Continuous Glucose Monitoring System: CGMS) и, собственно, пациента. Предположим, что система функционирует в штатном режиме, т. е. базальные дозы инсулина вводятся по согласованной с консультирующим врачом программе, пациент аккуратно ведёт дневник, болюсные поправки рассчитываются калькулятором помпы.

На первом этапе создаётся персонифицированная репликационная виртуальная модель (РВМ “Пациент”), которая имитирует физический объект, рассмотренную выше систему внешнего регулирования уровня глюкозы в крови, в виртуальной реальности.

На Рис. 1 изображена схема построения персонифицированной репликационной виртуальной модели (РВМ “Пациент”). Сплошной темной стрелкой обозначен “физический” уровень взаимодействия — инъекции инсулина помпой в штатном режиме, а светлые стрелки отображают информационные связи между элементами системы, т. е. передачу данных, в частности, результаты измерений CGMS уровня глюкозы в

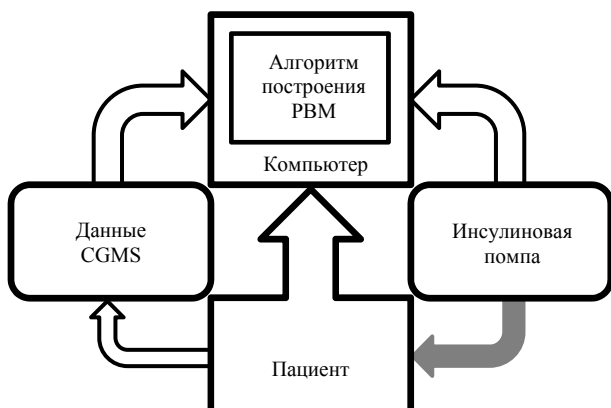


Рис. 1. Схема построения репликационной виртуальной модели "Пациент"

крови, дозы инсулина, введенные инсулиновой помпой, и записи дневника пациента в компьютер. На компьютере выполняется алгоритм построения репликационной виртуальной модели "Пациент" (Алгоритм построения РВМ), в результате работы которого получается "оцифрованная" виртуальная модель пациента (РВМ "Пациент"), имитирующая в виртуальной реальности "физический" элемент из прямоугольника "Пациент" (Рис. 1).

На втором этапе на базе построенной на первом этапе репликационной виртуальной модели РВМ "Пациент" создается персональный виртуальный симулятор ИПЖ пациента, реализующий принцип функционального подобия. Схема симулятора представлена на Рис. 2; здесь, как и на предыдущей схеме, светлые стрелки отображают информационные связи между элементами системы, а штрихованная стрелка символизирует результат работы алгоритма управления виртуальной помпой, выполняемого на компьютере, и обозначает управляющие команды. Виртуальный симулятор замещает в виртуальной реальности рассматриваемую изначально систему внешнего регулирования уровня глюкозы в крови, но при этом превосходит возможности, которыми обладает эта система в физической реальности, поскольку позволяет "одновременно" рассматривать различные стратегии инсулинотерапии и выбирать из них наилучшую в каком-либо смысле.

Таким образом, виртуальный симулятор уже обладает признаками транспозиционной виртуальной модели.

На третьем этапе сочетание возможностей физической и виртуальной "реальностей" в транспозиционной модели позволяет объединить в единую систему, без внесения каких-либо изменений в конструкцию уже существующих устройств, инсулиновую помпу, систему постоянного мониторинга глюкозы и виртуальный образ пациента, и теоретически рассматривать такую систему как искусственную поджелудочную железу, работа которой регулируется алгоритмом расчета необходимой дозы инъекции инсулина, выполняемым на компьютере в режиме on-line. Схема такой системы приведена на Рис. 3, на котором используются уже введенные ранее обозначения, а именно, светлые стрелки отображают информационные связи между элементами системы, штрихованные стрелки символизируют результат работы алгоритма управления и обозначают управляющие команды, сплошной темной стрелкой обозначены инъекции инсулина на физическом уровне.

Система на Рис. 3 содержит в себе возможности, реализация которых будет рассмотрена в статье далее. Именно, если пациент обратится к компьютеру за консультацией и решит следовать рекомендациям компьютера по болюсным поправкам на данный момент времени, то он может осуществлять контроль гликемии в соответствии с работой алгоритма компьютера, возможно, отличный от штатного калькулятора помпы.

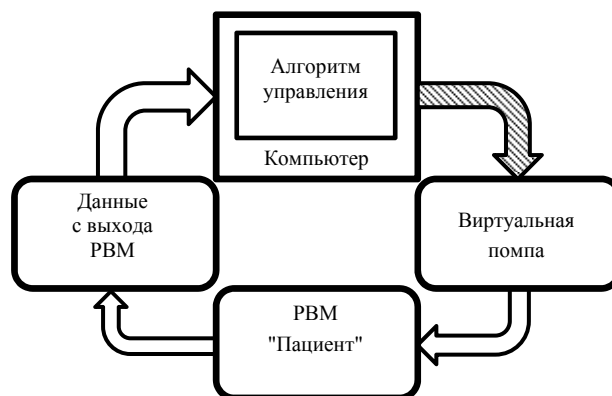


Рис. 2. Персональный виртуальный симулятор ИПЖ пациента



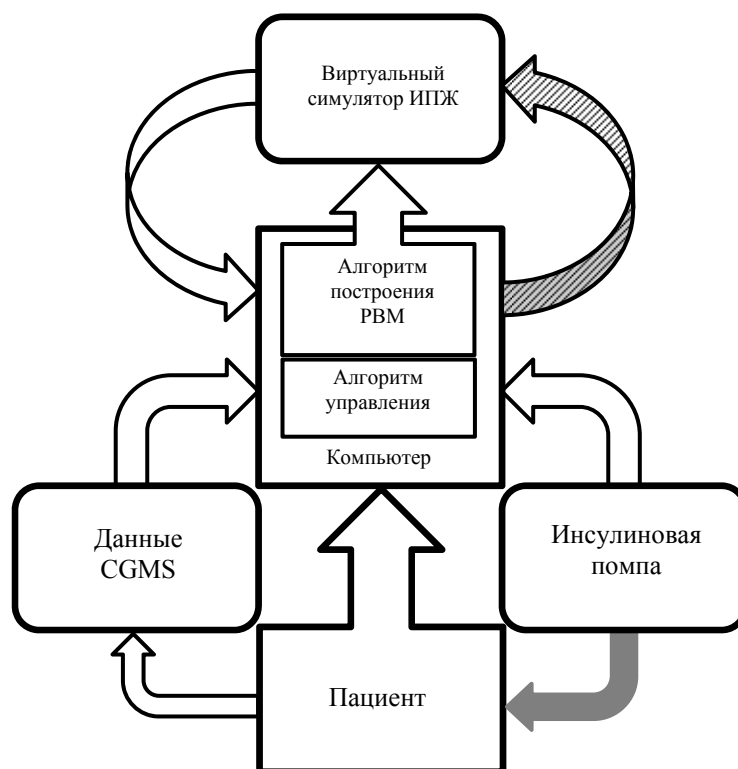


Рис. 3. Транспозиционная виртуальная модель ИПЖ пациента

## 2. Особенности использования виртуального моделирования инсулинотерапии в медицинской практике

В основе транспозиционной виртуальной модели (ТВМ) сахарного диабета лежит имитация динамических реакций организма или биологического органа на возмущающие воздействия внешней среды и целенаправленные управляющие действия терапевтического характера. Реакции организма описываются динамическими математическими моделями, например, в виде дифференциальных систем, что позволяет обеспечить функциональное подобие модели и живого организма. В случае сахарного диабета транспозиционная виртуальная модель имитирует реакции организма при работе поджелудочной железы в процессе секреции инсулина в кровь пациента.

### 2.1. Возможности виртуального моделирования инсулинотерапии

Транспозиционная виртуальная модель ИПЖ пациента, представленная на Рис. 3, мо-

жет работать в режиме on-line, когда данные о состоянии пациента поступают в модель от инсулиновой помпы через определённые интервалы времени. Передача данных осуществляется с помощью пациента или без его участия в зависимости от типа инсулиновой помпы. На основе полученных текущих данных и данных предшествующих периодов виртуальная модель ИПЖ строит параллельно два независимых процесса инсулинотерапии. Первый процесс соответствует реальному дозированию инсулина, который предписан пациенту лечащим врачом. Второй процесс соответствует дозированию инсулина, определяемому моделью с помощью виртуального симулятора ИПЖ. Лечащий врач принимает решение о возможности использования второго процесса взамен первого, если клиническими исследованиями доказано преимущество модельного решения по качеству, эффективности и надёжности лечения. Кроме того, предварительно транспозиционная виртуальная модель ИПЖ настраивается на индивидуальные характеристики пациента. Отсюда прерогатива использования транспозиционной модели в реальном лечении

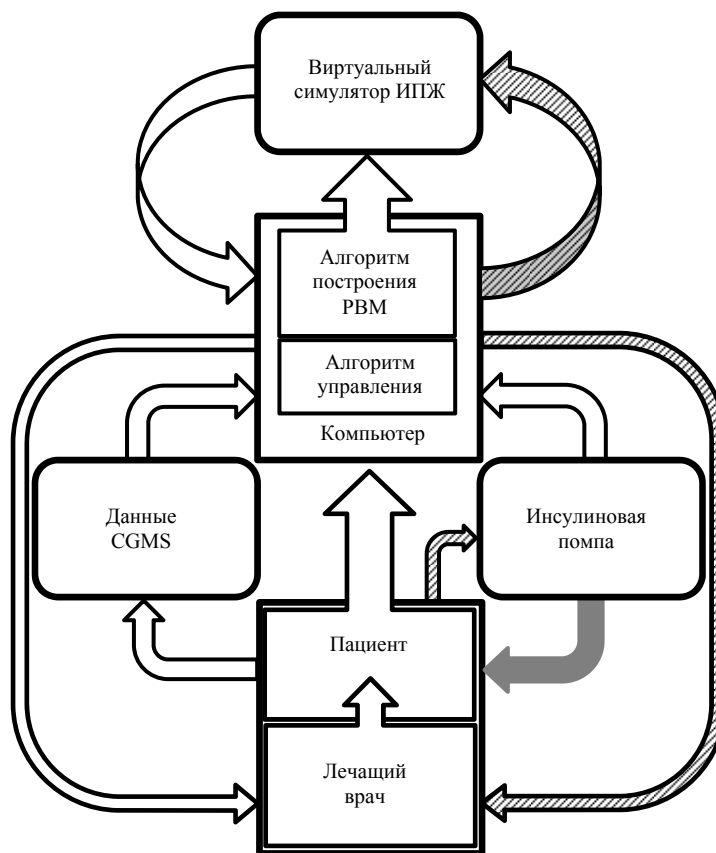


Рис. 4. Работа ТВМ ИПЖ в режиме on-line

принадлежит лечащему врачу-эндокринологу, а не пациенту, несмотря на то, что существующими на сегодня инсулиновыми помпами фактически управляет именно пациент, опираясь на рекомендации врача и расчёты доз калькулятором помпы.

Структура транспозиционной модели сахарного диабета подразумевает функционирование модели как в ручном, так и автоматическом режимах. Автоматический режим необходим при инсулинотерапии большого числа пациентов, когда лечащий врач не может осуществлять непрерывный мониторинг каждого пациента в течение длительного времени, например, в течение суток с интервалами в один час или меньше. В противоположность автоматическому, в ручном режиме врач может в любой момент вмешаться в процедуру лечения, переключить автоматический режим управления в режим ручного моделирования и скорректировать ход лечения. Конечно, производительность работы врача будет в этом случае значительно

ниже, нежели при автоматическом режиме, а число обслуживаемых пациентов будет небольшим. Сочетание автоматического и ручного режимов представлено в виде структурной схемы на Рис. 4.

При использовании автоматического цикла функционирования транспозиционная виртуальная модель выполняет роль управляющей системы и вырабатывает команды управления в ответ на определённые данные в регулярных запросах пациента. При переключении в ручной режим виртуальная модель выполняет роль системы поддержки принятия решений для врача-эндокринолога, который, опираясь на результаты моделирования, принимает окончательные решения по дозированию и времени инъекции инсулина, а также корректирует режим питания пациента и другие факторы влияния на уровень гликемии.

Кроме того, при инсулинотерапии большого числа пациентов наличие автоматического режима допускает расширение возможностей

ТВМ ИПЖ путём добавления специализированной информационно-управляющей системы, которая по результатам обработки баз данных пациентов изменяла бы динамику лечебных процедур в реальном времени. Такая расширенная система могла бы послужить основой для персонифицированной виртуальной “клиники сахарного диабета”, в которой в ходе эффективного индивидуального контроля гликемии для каждого из пациентов вырабатывались бы и новые знания о методах лечения заболевания в целом. Информационные технологии обработки и анализа медицинских данных, о которых идёт речь ниже, позволяют рассматривать такую постановку задачи, но более подробное обсуждение этой темы выходит за рамки данной статьи.

Таким образом, в реальных условиях медицинской практики представленная транспозиционная виртуальная модель построена с учётом ведущей роли врача-эндокринолога в управлении процессом инсулинотерапии, но одновременно может освобождать его от рутинных процессов, связанных с циклически повторяющимися процедурами определения точных доз инсулина при разных складывающихся условиях лечения больных сахарным диабетом.

## **2.2. Виртуальный симулятор процессов инсулинотерапии**

Важнейшей частью работы ТВМ сахарного диабета в режиме on-line является виртуальный симулятор процессов лечения, который имитирует процесс внешней инъекции инсулина с помощью современных электронных медицинских устройств в виде инсулиновых помп, сенсоров глюкозы и глюкометров. Симулятор построен как транспозиционная виртуальная модель поддержки принятия решения по определению необходимых доз инсулина в зависимости от индивидуальных характеристик пациента и реакций его организма на многофакторные воздействия, включая потребляемую пищу различного состава, разнообразные физические нагрузки, используемые разновидности инсулина, сопутствующие лечению медицинские препараты, иные дополнительные факторы и воздействия. Синтез модели симулятора основан на принципах замкнутых систем автоматического управления с обратными свя-

зями, обеспечивающими расчёт корректирующих доз инсулина и стабилизацию уровня глюкозы в крови пациента. С помощью симулятора анализируются как исторические клинико-экспериментальные данные, так и данные текущего лечения пациентов в реальном масштабе времени.

## **2.3. Информационные технологии обработки и анализа медицинских данных**

Врачу-эндокринологу необходимо анализировать медицинские данные десятков и даже сотен пациентов в процессе лечения больных сахарным диабетом. Это уже достаточно внушительный объём данных, который непрерывно пополняется с течением времени. В масштабе клиники, большого города или региона объёмы данных соответственно возрастают и их одновременная интегрированная обработка затрудняется, требуя применения современной информационной технологии, компьютерных систем, математических моделей анализа данных и поддержки принятия решений. Накопленный к концу XX и началу XXI веков научный и практический опыт в компьютерной обработке и анализе больших объёмов данных был систематизирован в новом направлении информационной технологии, получившем название BI (Business Intelligence) [48, 49]. Это направление включает процессы, технологии и инструментальные средства для преобразования исходных детализированных, слабо структурированных данных в чёткие информационные описания и логически выводимые знания, понимания, закономерности. Новизна направления BI заключается в расширении и дополнении классических методов обработки и анализа данных перспективными методами извлечения знаний и управления знаниями. Работа любого врача тесно связана с извлечением знаний о заболевании пациента на основе обработки и анализа исходных клинических данных. Поэтому технология BI отвечает не только запросам бизнеса в разных отраслях экономики, но и все шире применяется в медицинских задачах. В Табл. 1 представлена структура направления BI, охватывающая базы данных (DBMS, OLTP), хранилища данных (DWH), методы бизнес-аналитики (OLAP) и управления знаниями (Knowledge Processing, Data Mining). По мере

Табл. 1. Структура методов BI

Уровни структуры	Особенности данных
DATA MINING	Извлечение статических и динамических знаний
OLAP	Обобщенные многомерные статические данные
DWH	Ориентированные на анализ структурированные данные
DBMS+OLTP	Слабоструктурированные транзакционные данные

продвижения снизу-вверх по уровням структуры от баз данных до финальных знаний, из начальных данных извлекаются все более глубокие и полезные знания по решаемым задачам. Хронологически упорядоченные данные на уровне хранилища данных позволяют извлекать на более высоких уровнях как статические, так и динамические знания. Особенно важное значение имеют динамические знания, которые дают понимание причин изменения во времени процессов, фиксируемых, например, базами данных, в определённые моменты в виде статических данных.

Сложность задач инсулинотерапии с точки зрения анализа данных, заключается в том, что отдельные методы структурного или динамического анализа обычно не решают полностью поставленные задачи. Так, уровень гликемии является интегральной динамической характеристикой содержания глюкозы в крови, связанной со многими влияющими факторами, повышающими или понижающими уровень глюкозы. Поэтому здесь уместны структурные методы анализа, учитывающие влияние отдельных факторов на общую характеристику. Но структурные методы, как правило, построены на статических данных, например, таковым является многомерный OLAP-анализ. Структурные методы не дают полного знания о динамическом поведении интегральной характеристики в зависимости от динамики поведения отдельных факторов. Со своей стороны, динамический анализ чаще всего является однофакторным и при наличии большого числа факторов требует ручного вмешательства аналитика.

Понимание таких особенностей в задачах моделирования инсулинотерапии привело к

необходимости применения в транспозиционных виртуальных моделях сахарного диабета гибридных подходов, сочетающих структурные и динамические методы анализа на основе оригинальной технологии POD-анализа, извлекающей динамические знания из статических данных структурных методов.

#### 2.4. Пример работы симулятора и замкнутой системы управления процессами инсулинотерапии

Можно показать эффективность работы виртуального моделирования на основе симулятора и системы автоматического управления инсулинотерапией, сравнивая применяемый до настоящего времени ручной способ расчёта дозы инсулина по некоторым универсальным методикам с дозированием, определяемым транспозиционной виртуальной моделью с учётом данных, получаемых в процессе мониторинга состояния реальных пациентов. На Рис. 5 представлен график изменения во времени уровня глюкозы в крови пациента в зависимости от количества принимаемой пищи и поступающих в организм инъекций инсулина. В определенный момент времени пациент измеряет глюкометром уровень глюкозы и принимает решение о дозе инъекции, руководствуясь рекомендациями лечащего врача. Иногда пациент использует специальный калькулятор для расчёта дозы инсулина, при этом он вручную вводит в калькулятор необходимые параметры. Приведенный график показывает, что ручной способ дозирования инсулина приводит к значительным колебаниям уровня глюкозы относительно целевого уровня в 6,2 ммоль/л. То есть в процессе ручной инсулинотерапии происходят чередования гипергликемии с всплесками до 14,5 ммоль/л. с гипогликемией, когда уровень глюкозы падает до 4,6 ммоль/л.

В отличие от ручного способа дозирования, автоматическая система управления определяет необходимую дозу инсулина, используя виртуальную модель пациента и замкнутый контур управления, с помощью которых обеспечивается стабилизация гликемии относительно заданного целевого уровня. На Рис. 6 видно, что после завершения переходного процесса динамическая ошибка стабилизации находится в

диапазоне от 5,8 до 8 ммоль/л., при целевом уровне 7 ммоль/л. Следовательно, точность стабилизации достижима в пределах  $\pm 1$  ммоль/л. и даже меньше. Таким образом, виртуальное моделирование инсулинотерапии можно применять при современном уровне

медицинской техники, но особенно перспективно его применение в совокупности с будущими технологиями инсулиновых помп и сенсорики, которые выйдут на качественно новые уровни точности получаемых при мониторинге данных и знаний о состоянии пациента.



Рис. 5. Ручной способ дозирования инсулина



Рис. 6. Автоматический способ дозирования инсулина

## Заключение

В статье рассмотрены фундаментальные концепции и принципы создания искусственной поджелудочной железы на основе современных подходов к виртуальному моделированию физических объектов и построению интеллектуальных систем управления, обеспечивающих непрерывный мониторинг реакций организма на терапевтические воздействия и замещающих поражённые функции биологической поджелудочной железы по секреции инсулина и обеспечению стабилизации целевого уровня глюкозы в крови пациента.

Представлены методологии и основные этапы построения транспозиционной модели поджелудочной железы, ориентированной на интеграцию предлагаемого модельного решения с существующими и перспективными индивиду-

альными медицинскими приборами для лечения сахарного диабета.

Предложен комплексный подход к решению названных проблем инсулинотерапии для каждого конкретного пациента и обозначены контуры персонифицированной транспозиционной виртуальной клиники сахарного диабета, которая охватывает автоматически действующие медицинские устройства индивидуального назначения в виде новых поколений инсулиновых помп и сенсоров, методы персонификации виртуального моделирования, анализа и поддержки принятия решений по непрерывному мониторингу и управлению процессами инсулинотерапии, персональные виртуальные модели поддержки деятельности врачей-эндокринологов, персональные виртуальные модели контроля состояния пациентов.

## Приложение

### Математические особенности транспозиционных виртуальных моделей сахарного диабета

Математическая теория виртуализации [1] позволяет обосновать применимость виртуальных моделей и их работоспособность, опираясь на важнейшие фундаментальные свойства, присущие всем виртуальным моделям, такие как, замещаемость, грубость и адекватность. С помощью приведённых далее результатов формулируются критерии наличия указанных фундаментальных свойств в транспозиционных виртуальных моделях линейных дифференциальных систем, замещающих механизмы контроля уровня глюкозы обратной связью в автоматических системах доставки инсулина.

**П1. Геометрические транспозиционные виртуальные модели линейных дифференциальных систем.** Биологические органы как физические объекты описываются сложными нелинейными нестационарными дифференциальными системами [40]. Сложность их решения связана с неопределённостью полного описания таких систем, что приводит к значительным вычислительным затратам при получении решений или к потере части важных свойств исходных систем. Поэтому при компьютерном моделировании исходные описания физических объектов упрощаются до определенных классов математических описаний, например, в виде линейных диагональных систем и систем с грубой асимптотической устойчивостью. Ниже рассматривается в каких случаях подобные упрощенные математические описания могут замещать исходные описания и затем использоваться в качестве транспозиционных виртуальных моделей.

Для любого натурального  $n \geq 2$  рассмотрим линейную дифференциальную систему вида

$$\dot{x} = E(t) \cdot x, \quad (1)$$

где  $x \in R^n$ ;  $t \in R^+ \equiv [0, +\infty)$ ;  $E(t)$  – непрерывная ограниченная при  $t \in R^+$  матричная функция. Обозначим через  $S_n$  нормированное пространство матричных функций  $E(t)$  (вместо  $E(t)$  пишем иногда  $E$ ), которыми задаются системы типа (1), с нормой

$$\|E\| \equiv \sup_{t \geq 0} \sup_{\substack{x \in R^n \\ x \neq 0}} \frac{|E(t)x|}{|x|}. \quad (2)$$

Наряду с пространством  $S_n$  введем метрическое пространство  $SE_n$  линейных динамических систем вида (1) с метрикой  $d$ , определяемой формулой

$$d(E, H) \equiv d(E(t), H(t)) \equiv \|E - H\|, \quad (3)$$

где  $H(t)$  – матричная функция линейной динамической системы типа (1):

$$\dot{y} = H(t)y \quad (y \in R^n, t \geq 0). \quad (4)$$

Норма  $\|E - H\|$  в (3) задается соотношением (2). Напомним (например, [50, 51]), что дифференциальная система вида (1) называется системой с интегральной (экспоненциальной) разделенностью, если она имеет решения  $x_1(t), \dots, x_n(t)$ , такие, что

$$(|x_i(t)| \cdot |x_{i+1}(\tau)|) : (|x_i(\tau)| \cdot |x_{i+1}(t)|) \geq a \cdot e^{c(t-\tau)} \quad (5)$$

для некоторых положительных констант  $a, c$  и всех чисел  $t \geq \tau \geq 0; i=1, \dots, n-1$ .

Линейные дифференциальные системы с экспоненциальной разделенностью типа (1), (4) играют важную роль в качественной теории дифференциальных уравнений при исследовании различных фундаментальных свойств линейных динамических систем вида (1) (например, [50], задач математической теории характеристических показателей Ляпунова линейных расширений абстрактных динамических систем [53], а также морфизмов векторных расслоений полных метрических пространств и гладких многообразий [54]).

В качестве примера рассмотрим подкласс систем (1)–(3), которые определяются как линейные  $\omega$ -периодические дифференциальные системы с непрерывными коэффициентами.

**П2. Геометрические критерии замещения фундаментальных свойств линейных периодических систем.** Обозначим через  $SPE_n$  подпространство метрического пространства  $SE_n$ , образованное линейными динамическими системами вида (1) с  $\omega$ -периодическими непрерывными коэффициентами:

$$D(t) \in SPE_n \Leftrightarrow D(t + \omega) \equiv D(t); t \geq 0; \omega > 0, \quad (6)$$

где  $D(t)$  – матрица коэффициентов правой части  $\omega$ -периодической системы типа (1):

$$\dot{z} = D(t)z \quad (z \in R^n). \quad (7)$$

Метрика  $d \square d(\omega)$  на подпространстве  $SPE_n$  имеет следующий вид:

$$d(D(t), M(t)) \equiv \max_{0 \leq t \leq \omega} \|D(t) - M(t)\|, \quad (8)$$

где  $M(t)$  – матрица коэффициентов правой части  $\omega$ -периодической системы вида (1), (5):

$$\dot{u} = M(t)u \quad (u \in R^n), \quad M(t + \omega) \equiv M(t). \quad (9)$$

Напомним также (см., например, [55]), что линейная динамическая система вида (1) называется *диагоналируемой*, если существует ляпуновский морфизм, приводящий ее к системе с диагональной матрицей коэффициентов правой части; *грубо диагоналируемой*, если свойством диагоналируемости обладает любая динамическая дифференциальная система типа (1) из некоторой окрестности системы (1) в метрическом пространстве  $SE_n$ .

В работах авторов [56], [57] были установлены следующие критерии грубой диагоналируемости (экспоненциальной разделенности) периодических динамических систем из подпространства  $SPE_n$ .

**Теорема 1.** Для линейных  $\omega$ -периодических дифференциальных систем из  $SPE_n$  следующие четыре условия эквивалентны.

1). Система (7) с  $\omega$ -периодическими коэффициентами имеет  $n$  различных по абсолютной величине вещественных мультипликаторов.

2). Система (7) удовлетворяет условию (6) экспоненциальной разделенности решений.

3). Система (7) является грубо диагоналируемой.

4). Система (7) обладает свойством сильной геометрической регулярности решений: для любого  $\varepsilon > 0$  существует такое  $\delta > 0$ , что для всякого ненулевого решения  $u(t)$  любой  $\omega$ -периодической системы (8):

$$\dot{u} = M(t)u; \quad M(t + \omega) \equiv M(t); \quad d(D(t), M(t)) < \sigma,$$

найдется ненулевое решение  $z(t)$  системы (8), для которого  $\sup_{t \geq 0} \angle(z(t), u(t)) < \varepsilon$ , где  $\angle(z, u)$  - угол между ненулевыми векторами  $z$ ,  $u$  вещественного, евклидова пространства  $R^n$ ,  $n \geq 2$ ).

**Теорема 2.** Пусть задана двумерная  $\omega$ -периодическая система

$$\dot{v} = H(t)v \quad (v \in R^2, t \geq 0); \quad (10)$$

где  $H(t)$  – непрерывная,  $\omega$ -периодическая  $(2 \times 2)$ -матрица коэффициентов системы (10). Тогда следующие пять условий равносильны.

1). Система (10) имеет различные по абсолютной величине, одинаковые по знаку вещественные мультипликаторы.

2). Система (10) грубо диагонализуема.

3). Система (10) удовлетворяет условию экспоненциальной разделенности решений (5).

4). Система (10) обладает свойством сильной геометрической регулярности решений из утверждения 4) теоремы 1.

5). Система (10) обладает следующим свойством слабой геометрической регулярности решений двумерных линейных  $\omega$ -периодических систем: для любого  $\varepsilon > 0$  существует такое  $\delta > 0$ , что у любой  $\omega$ -периодической двумерной системы

$$\dot{w} = K(t)w \quad (w \in R^2); \quad K(t) \equiv K(t + \omega); \quad d(K(t), H(t)) \equiv \sup_{t \geq 0} \|K(t) - H(t)\| < \sigma,$$

найдется ненулевое решение  $w(t, K)$ , для которого  $\sup_{t \geq 0} \angle(v(t, K), w(t, K)) < \varepsilon$  для некоторого ненулевого решения  $v(t, K)$  системы (10).

Прямым следствием Теорем 1, 2 является

**Теорема 3.** Условия 1)-4) теоремы 1 замещают друг друга на подпространстве  $SPE_n$ ,  $n \geq 2$ . Условия 1)-5) теоремы 2 замещают друг друга на подпространстве  $SPE_2$  линейных двумерных  $\omega$ -периодических дифференциальных систем ( $\omega > 0$ ).

В заключение отметим, что утверждение 4) теоремы 1 дает геометрический критерий грубой диагонализуемости (экспоненциальной разделенности)  $n$ -мерной  $\omega$ -периодической дифференциальной системы вида (7) при любом натуральном  $n \geq 2$ . Утверждения 4), 5) теоремы 2 устанавливают геометрические необходимые и достаточные условия грубой диагонализуемости (экспоненциальной разделенности) двумерных  $\omega$ -периодических динамических систем типа (10).

Представленные утверждения показывают, что дифференциальные модели могут обладать различными наборами взаимосвязанных свойств. Поэтому процесс замещения одних моделей другими должен обеспечивать функциональное подобие моделей, а следовательно, возможна замена выбранных свойств другими свойствами из того же набора.

## Литература

1. Ахрем А.А., Макаров И.М., Рахманкулов В.З. Математическая теория виртуализации процессов проектирования и трансфера технологий. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2013. 316 с.
2. <http://www.kardiodom.ru/hirurgia/375.html>
3. <http://www.npf-galatea.ru/catalog/id/80>
4. Эмануэль В.Л., Карягина И.Ю., Эмануэль Ю.В. Портативные системы самоконтроля и лабораторный анализ концентрации глюкозы в крови. Сравнительное исследование //www.ramld.ru/articles/article.php?id=45, 2003.
5. Zisser H., Robinson L., Bevier W., Dassau E., Ellingsen C., Doyle F. J., and Jovanovic L. Bolus Calculator: A Review of Four “Smart” Insulin Pumps //Diabetes Technol. Ther. 2008. V. 10, No 6. P. 441–444.
6. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. BMJ 1978;1: 204–207
7. Mastrototaro JJ. The MiniMed continuous glucose monitoring system //Diabetes Technol Ther. 2000. V. 2, (Suppl. 1). P. S13–S18. doi:10.1089/15209150050214078.
8. Bode BW. Clinical Utility of the Continuous Glucose Monitoring System //Diabetes Technol Ther. 2000. V. 2, (Suppl. 1). P. S35–S41. doi:10.1089/15209150050214104.
9. Gross TM., Bode BW., Einhorn D., Kayne DM., Reed JH., White NH., and Mastrototaro JJ. Performance evaluation



- of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use // *Diabetes Technol Ther.* 2000. V. 2, No 1. P. 49–56. DOI: 10.1089/152091500316737.
10. Тарасов Ю.В., Филиппов Ю.И., Борисова Е.А., Фёдорова Е.А., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Технологии непрерывного мониторинга глюкозы: успехи и перспективы // *Проблемы эндокринологии.* 2015. No 4. С. 54–72. doi: 10.14341/probl201561454-72.
  11. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities // *Diabetes Technol Ther.* 2016. V. 18, (Suppl. 2). P. S2-3–S2-13. DOI: 10.1089/dia.2015.0417.
  12. *Insulin Pump Therapy and Continuous Glucose Monitoring* /Ed. by Pickup J. Oxford University Press. 2009. 118 p.
  13. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика /под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: ООО “Издательство “Медицинское информационное агентство”, 2011. 808 с. □14] Kadish A. H. Automation control of blood sugar. I. A servomechanism for glucose monitoring and control // *Am J Med Electron.* 1964. V. 3. P. 82–86.
  15. Albisser A. M., Leibel B. S., Ewart T. G., Davidovac Z., Botz C. K., Zingg W. An artificial endocrine pancreas // *Diabetes.* 1974. V. 23, No 5. P. 389–396.
  16. Pfeiffer E. F., Thum C., Clemens A. H. The artificial beta cell — a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system) // *Hormone and Metabolic Research.* 1974. V. 6, No 5. P. 339–342.
  17. Mirouze J, Selam J. L., Pham T. C., Cavadore D. Evaluation of exogenous insulin homeostasis by the artificial pancreas in insulin-dependent diabetes // *Diabetologia.* 1977. V. 13. P. 273–278.
  18. Kraegen E. W, Campbell L. V., Chia Y. O, Meier H., Lazarus L. Control of blood glucose in diabetics using an artificial pancreas // *International Medicine Journal.* 1977. V. 7, No 3. P. 280–286.
  19. Fogt EJ., Dodd LM., Ellen M. Jennlng EM., and Clemens AH. Development and Evaluation of a Glucose Analyzer for a Glucose-Controlled Insulin Infusion System (Biostator) // *Clinical chemistry.* 1978. V. 24, No 8. P. 1366–1372.
  20. Shichiri M. Kawamori R., Yamasaki Y., Inoue M., Shigeta Y., and Abe H. Computer algorithm for the artificial pancreatic beta cell // *Artificial Organs.* 1978. V. 2, supplement. P. 247–250.
  21. Yatabe T., Yamazaki R., Kitagawa H., et al. The evaluation of the ability of closed-loop glycemic control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients // *Crit Care Med.* 2011. V. 39, No 3. P. 575–578.
  22. Yatabe T., Hanazaki K., and Yokoyama M. Automating Blood Glucose Control // *J Anesthe Clinic Res.* 2012. V. 3, No 1. P. 1–4. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6148.1000186>
  23. Bergman R. N., Ider Y. Z., Bowden C. R., and Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity // *Am. J. Physiol.* 1979. V. 236. E667–E677.
  24. Blauw H., Keith-Hynes P., Koops R., and Devries JH. A Review of Safety and Design Requirements of the Artificial Pancreas // *Annals of Biomedical Engineering.* 2016. DOI: 10.1007/s10439-016-1679-2
  25. Ziegler C., et al. Reduced Worries of Hypoglycaemia, High Satisfaction, and Increased Perceived Ease of Use after Experiencing Four Nights of MD-Logic Artificial Pancreas at Home (DREAM4) // *Journal of Diabetes Research.* V. 2015, Article ID 590308, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/590308>
  26. Steil GM., Rebrin K., Darwin C., Hariri F., and Saad MF. Feasibility of Automating Insulin Delivery for the Treatment of Type 1 Diabetes // *Diabetes.* 2006. V. 55. P. 3344–3350.
  27. Steil GM., Palerm CC., Kurtz N., Voskanyan G., Roy A., Paz S., and Kandeel FR. The Effect of Insulin Feedback on Closed Loop Glucose Control // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. May; V. 96, No 5. P. 1402–1408.
  28. Cobelli C., Renard E., and Kovatchev B. Artificial Pancreas: Past, Present, Future // *Diabetes.* 2011. V. 60, No 11. P. 2672–2682.
  29. Doyle FJ., Huyett LM., Dassau E., Zisser HC. Closed-Loop Artificial Pancreas Systems: Engineering the Algorithms // *Diabetes Care.* 2014. V. 37, May. P. 1191–1197.
  30. Peyser T., Dassau E., Breton M., and Skyler JS. The artificial pancreas: current status and future prospects in the management of diabetes // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2014, V. 1311. P. 102–123. doi: 10.1111/nyas.12431
  31. Kovatchev B., Tamborlane WV, Cefalu WT, and Cobelli C. The Artificial Pancreas in 2016: A Digital Treatment Ecosystem for Diabetes // *Diabetes Care.* 2016, V. 39, No 7. P. 1123–1126.
  32. Kowalski AJ. Can we really close the loop and how soon? Accelerating the availability of an artificial pancreas: a roadmap to better diabetes outcomes // *Diabetes Technol Ther.* 2009. V. 11. (Suppl. 1): P. S113–S119.
  33. Kowalski AJ. Pathway to Artificial Pancreas Systems Revisited: Moving Downstream // *Diabetes Care.* 2015. V. 38, No 6. P. 1036–1043.
  34. Haidar A., et al. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial // *CMAJ* March 5. 2013. V. 185, No 4. P. 297–305. DOI:10.1503/cmaj.121265
  35. Ilkowitz JT., Ramchandani N. Research Update — Closed Loop/Artificial Pancreas // *US Endocrinology.* 2016. V. 12, No 1. P. 31–36 DOI: <http://doi.org/10.17925/USE.2016.12.01.31>
  36. Steil GM., and Reifman J. Mathematical Modeling Research to Support the Development of Automated Insulin-Delivery Systems // *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2009. V. 3, No 2. P. 388–395.
  37. Kyungreem Han, Hyuk Kang, M. Choi, Jinwoong Kim, Myung-Shik Lee. Mathematical model of the glucose–insulin regulatory system: From the bursting electrical activity in pancreatic  $\beta$ -cells to the glucose dynamics in the whole body // *Physics letters.* 2012. A 376, P. 3150–3157.
  38. Lombarte M., Lupo M., Campetelli G., Basualdo M., Rigalli A. Mathematical model of glucose–insulin homeostasis in healthy rats // *Mathematical Biosciences.* 2013. V. 245, No 2. P. 269–277.
  39. Zimei Wu, Chee Kong Chui, Geok Soon Hong, Eric Khoo, Stephen Chang. Glucose–insulin regulation model with subcutaneous insulin injection and evaluation using

- diabetic inpatients data //Computer methods and programs in biomedicine. 2013. V. 111. P. 347–356.
40. Palumbo P., Ditlevsen S., Bertuzzi A., De Gaetano A. Mathematical modeling of the glucose–insulin system: A review //Mathematical Biosciences. 2013. V. 244, No 2. P. 69–81.
  41. Mingzhan Huang, and Xinyu Song. Modeling and qualitative analysis of diabetes therapies with state feedback control //International Journal of Biomathematics. 2014. V. 7, No 4. 1450035 (21 pages).
  42. Turksoy K., and Cinar A. Adaptive Control of Artificial Pancreas Systems — A Review //Journal of Healthcare Engineering. 2014. V. 5, No 1. P. 1–22.
  43. Steil GM. Algorithms for a Closed-Loop Artificial Pancreas: The Case for Proportional-Integral-Derivative Control //Journal of Diabetes Science and Technology. 2013. V. 7, No 6. P. 1621–1631.
  44. Bequette BW. Algorithms for a Closed-Loop Artificial Pancreas: The Case for Model Predictive Control //Journal of Diabetes Science and Technology. 2013. V. 7, No 6. P. 1632–1643.
  45. Макаров И.М., Ахрем А.А., Рахманкулов В.З. Моделирование и управление сложными компьютерно-интегрированными системами //Академик И.М. Макаров и его научная школа. Избранные труды. М.: Наука, 2007. С. 258–284.
  46. Емельянов С.В., Коровин С.К. Новые типы обратной связи. Управление при неопределённости. М.: Наука. Физматлит, 1997. 352 с.
  47. Макаров И.М., Рахманкулов В.З., Ахрем А.А. Виртуальное моделирование и интеллектуальное управление сложными компьютерно-интегрированными системами //Информационные технологии и вычислительные системы. 2007. No 2. С. 11–24.
  48. Рахманкулов В. З. Хранилища данных и бизнес-интеллект: от данных к знаниям //Вестник РФФИ. 2011. No 2–3 (70–71). С. 32–54.
  49. Паклин Н., Орешков В. Бизнес–аналитика: от данных к знаниям. Учебное пособие. СПб.: Питер, 2013. 704 с.
  50. Ахрем А. А. Геометрический критерий интегральной раздельности для линейных систем дифференциальных уравнений //Успехи математических наук. 1985. Т. 40, No 5. С. 228–229.
  51. Былов Б. Ф., Изобов Н. А. Необходимые и достаточные условия устойчивости характеристических показателей диагональной системы //Дифференциальные уравнения. 1969. Т. 5, No 10. С. 1785–1798.
  52. Миллионщиков В. М. Бэрвские классы функций и показателей Ляпунова. IV. //Дифференциальные уравнения. 1981. Т. 17, No 3. С. 431–468.
  53. Плисс В. А. Интегральные множества периодических систем дифференциальных уравнений. М.: Наука, 1977. 304 с.
  54. Тонков Е.Л. Задачи управления показателями Ляпунова //Дифференциальные уравнения. 1995. Т. 31, No 10. С. 1682–1686.
  55. Демидович Б.П. Лекции по математической теории устойчивости. М.: Наука, 1967. 472 с.
  56. Ахрем А.А. Об одном свойстве специального класса линейных периодических систем //Дифференциальные уравнения. 1985. Т. 21, No 5. С. 914–915.
  57. Ахрем А.А. Некоторые свойства специального класса линейных систем //Дифференциальные уравнения. 1982. Т. 18, No 6. С. 1098–1099.

**Емельянов Станислав Васильевич.** Научный руководитель ФИЦ ИУ РАН. Окончил МАИ в 1952 году. Доктор технических наук, академик РАН. Количество печатных работ: 330. Область научных интересов: автоматическое управление, динамические системы, информационные технологии. E-mail: emelyanov.stanislav@gmail.com

**Носов Алексей Петрович.** Старший научный сотрудник ФИЦ ИУ РАН. Окончил МГУ им. М.В. Ломоносова в 1984 году. Кандидат физико-математических наук. Количество печатных работ: 30. Область научных интересов: автоматическое управление, динамические системы, информационные технологии. E-mail: nosov@isa.ru

**Рахманкулов Виль Закирович.** Заведующий лабораторией ИСА ФИЦ ИУ РАН. Окончил МАИ в 1960 году. Доктор технических наук, профессор. Количество печатных работ: более 175. Область научных интересов: системный анализ, виртуальное моделирование, интеллектуальный анализ данных, системы бизнес-аналитики, теория управления, компьютерная автоматизация производства. E-mail: vilrakh@mail.ru

**Ахрем Андрей Афанасьевич.** Старший научный сотрудник ИСА ФИЦ ИУ РАН. Окончил МГУ в 1977 году. Кандидат физико-математических наук. Количество печатных работ: более 110. Область научных интересов: математическая теория систем, математическое и виртуальное моделирование сложных технических систем. E-mail: vilrakh@mail.ru

## Principles and methods of artificial pancreas models design in virtual environment

S.V. Emelyanov, A.P. Nosov, V.Z. Rakhmankulov, A.A. Akhrem

**Abstract.** The approach to design artificial pancreas based on substitutions function of self-regulation of blood glucose persons with violation of carbohydrate metabolism by a transpositional virtual model was considered. Integrated approach to design automatic stabilization systems of blood glucose level was developed. The approach aggregates the basic stages designing models of artificial pancreas to the unified concept and uses possibilities of virtual environment for automatic forming of the control laws of automatic stabilization systems.

**Keywords:** methodology, information sciences, data processing, virtual simulation, automatic control.

### References

1. Akhrem A.A., Makarov I.M., Rakhmankulov V.Z. 2013. *Matematicheskaya teoriya virtualizatsii processov proektirovaniya i transfera tekhnologii* [The mathematical theory of the virtualization process engineering and technology transfer]. Moscow: FIZMATLIT. 316 p.
2. <http://www.kardiodom.ru/hirurgia/375.html>
3. <http://www.npf-galatea.ru/catalog/id/80>
4. Emanuel V.L., Karyagina I.Yu., Emanuel Yu.V. 2003. *Portativnye sistemy samokontrolya i laboratornyi analiz koncentratsii glukozy v krovi. Sravnitel'noe issledovanie* [Portable self-monitoring systems and laboratory analysis of blood glucose concentration. Comparative study]. Available at: <https://www.ramld.ru/articles/article.php?id=45>. (accessed 2003).
5. Zisser H., Robinson L., Bevier W., Dassau E., Ellingsen C., Doyle F. J., and Jovanovic L. 2008. Bolus Calculator: A Review of Four “Smart” Insulin Pumps. *Diabetes Technol. Ther.* 10(6): 441–444.
6. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. 1978. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *BMJ.* 1: 204–207
7. Mastroianni JJ. 2000. The MiniMed continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2 (Suppl. 1): S13–S18. doi:10.1089/15209150050214078.
8. Bode BW. 2000. Clinical Utility of the Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* 2 (Suppl. 1): S35–S41. doi:10.1089/15209150050214104.
9. Gross TM., Bode BW., Einhorn D., Kayne DM., Reed JH., White NH., and Mastroianni JJ. 2000. Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technol Ther.* 2(1): 49–56. DOI: 10.1089/152091500316737.
10. Tarasov Yu.V., Filippov Yu.I., Borisova E.A., Fedorova E.A., Mayorov A.Yu., Shestakova M.V. 2015. *Tekhnologii neprevyvnogo monitorirovaniya glukozy: uspekhi i perspektivy* [Continuous glucose monitoring technology: progress and prospects]. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 4: 54–72. doi: 10.14341/probl201561454-72.
11. Rodbard D. 2016. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther.* 18 (Suppl. 2): S2-3–S2-13. DOI: 10.1089/dia.2015.0417.
12. *Insulin Pump Therapy and Continuous Glucose Monitoring.* 2009. /Ed. by Pickup J. Oxford University Press. 118 p.
13. *Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Diabetes: diagnosis, treatment, prevention] 2011. /Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V. Moscow: OOO Izdatel'stvo Medicinskoe informatsionnoe agenstvo [Ltd. Publisher Medical News Agency]. 808 p.
14. Kadish A. H. 1964. Automation control of blood sugar. I. A servomechanism for glucose monitoring and control. *Am J Med Electron.* 3: 82–86.
15. Albisser A. M., Leibl B. S., Ewart T. G., Davidovac Z., Botz C. K., Zingg W. 1974. An artificial endocrine pancreas. *Diabetes.* 23 (5): 389–396.
16. Pfeiffer E. F., Thum C., Clemens A. H. 1974. The artificial beta cell — a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system). *Hormone and Metabolic Research.* 6(5): 339–342.
17. Mirouze J, Selam J. L., Pham T. C., Cavadore D. 1977. Evaluation of exogenous insulin homeostasis by the artificial pancreas in insulin-dependent diabetes. *Diabetologia.* 13: 273–278.
18. Kraegen E. W, Campbell L. V., Chia Y. O, Meier H., Lazarus L. 1977. Control of blood glucose in diabetics using an artificial pancreas. *International Medicine Journal.* 7(3): 280–286.
19. Fogt EJ., Dodd LM., Ellen M. Jennlng EM., and Clemens AH. 1978. Development and Evaluation of a Glucose Analyzer for a Glucose-Controlled Insulin Infusion System (Biostator). *Clinical chemistry.* 24(8): 1366–1372.
20. Shichiri M. Kawamori R., Yamasaki Y., Inoue M., Shigeta Y., and Abe H. 1978. Computer algorithm for the artificial pancreatic beta cell. *Artificial Organs.* 2(supplement): 247–250.
21. Yatabe T., Yamazaki R., Kitagawa H., et al. 2011. The evaluation of the ability of closed-loop glycemc control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 39(3): 575–578.

22. Yatabe T., Hanazaki K., and Yokoyama M. 2012. Automating Blood Glucose Control. *J Anesth Clin Res.* 3: 186. doi:10.4172/2155-6148.1000186.
23. Bergman R. N., Ider Y. Z., Bowden C. R., and Cobelli C. 1979. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am. J. Physiol.* 236: E667–E677.
24. Blauw H., Keith-Hynes P., Koops R., and Devries JH. 2016. A Review of Safety and Design Requirements of the Artificial Pancreas. *Annals of Biomedical Engineering.* Available at: [https://www.researchgate.net/publication/304582542\\_A\\_Review\\_of\\_Safety\\_and\\_Design\\_Requirements\\_of\\_the\\_Artificial\\_Pancreas](https://www.researchgate.net/publication/304582542_A_Review_of_Safety_and_Design_Requirements_of_the_Artificial_Pancreas) (Accessed 28 June 2016). DOI: 10.1007/s10439-016-1679-2.
25. Ziegler C., et al. 2015. Reduced Worries of Hypoglycaemia, High Satisfaction, and Increased Perceived Ease of Use after Experiencing Four Nights of MD-Logic Artificial Pancreas at Home (DREAM4). *Journal of Diabetes Research.* Article ID 590308, 8 pages. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2015/590308/> (Accessed 5 March 2015). <http://dx.doi.org/10.1155/2015/590308>
26. Steil GM., Rebrin K., Darwin C., Hariri F., and Saad MF. 2006. Feasibility of Automating Insulin Delivery for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 55: 3344–3350.
27. Steil GM., Palerm CC., Kurtz N., Voskanyan G., Roy A., Paz S., and Kandeel FR. 2011. The Effect of Insulin Feedback on Closed Loop Glucose Control. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(5): 1402–1408.
28. Cobelli C., Renard E., and Kovatchev B. 2011. Artificial Pancreas: Past, Present, Future. *Diabetes.* 60(11): 2672–2682.
29. Doyle FJ., Huyett LM., Dassau E., Zisser HC. 2014. Closed-Loop Artificial Pancreas Systems: Engineering the Algorithms. *Diabetes Care.* 37(May): 1191–1197.
30. Peyser T., Dassau E., Breton M., and Skyler JS. 2014. The artificial pancreas: current status and future prospects in the management of diabetes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1311: 102–123. doi: 10.1111/nyas.12431
31. Kovatchev B., Tamborlane WV, Cefalu WT, and Cobelli C. 2016. The Artificial Pancreas in 2016: A Digital Treatment Ecosystem for Diabetes. *Diabetes Care.* 39(7): 1123–1126.
32. Kowalski AJ. 2009. Can we really close the loop and how soon? Accelerating the availability of an artificial pancreas: a roadmap to better diabetes outcomes. *Diabetes Technol Ther.* 11(Suppl. 1): S113–S119.
33. Kowalski AJ. 2015. Pathway to Artificial Pancreas Systems Revisited: Moving Downstream. *Diabetes Care.* 38(6): 1036–1043.
34. Haidar A., et al. 2013. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. *CMAJ* March 5. 185(4): 297–305. DOI:10.1503/cmaj.121265.
35. Ilkowitz JT., Ramchandani N. 2016. Research Update — Closed Loop/Artificial Pancreas. *US Endocrinology.* 12(1): 31–36 DOI: <http://doi.org/10.17925/USE.2016.12.01.31>.
36. Steil GM., and Reifman J. 2009. Mathematical Modeling Research to Support the Development of Automated Insulin-Delivery Systems. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 3(2): 388–395.
37. Kyungreem Han, Hyuk Kang, M. Choi, Jinwoong Kim, Myung-Shik Lee. 2012. Mathematical model of the glucose–insulin regulatory system: From the bursting electrical activity in pancreatic  $\beta$ -cells to the glucose dynamics in the whole body. *Physics letters. A* 376: 3150–3157.
38. Lombarte M., Lupo M., Campetelli G., Basualdo M., Rigalli A. 2013. Mathematical model of glucose–insulin homeostasis in healthy rats, *Mathematical Biosciences.* 245(2): 269–277.
39. Zimei Wu, Chee Kong Chui, Geok Soon Hong, Eric Khoo, Stephen Chang. 2013. Glucose–insulin regulation model with subcutaneous insulin injection and evaluation using diabetic inpatients data. *Computer methods and programs in biomedicine.* 111: 347–356.
40. Palumbo P., Ditlevsen S., Bertuzzi A., De Gaetano A. 2013. Mathematical modeling of the glucose–insulin system: A review. *Mathematical Biosciences.* 244(2): 69–81.
41. Mingzhan Huang, and Xinyu Song. 2014. Modeling and qualitative analysis of diabetes therapies with state feedback control. *International Journal of Biomathematics.* 7(4): 1450035 (21 pages). Available at: <http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S1793524514500351?af=R&> (Accessed May 2014) DOI: 10.1142/S1793524514500351.
42. Turksoy K., and Cinar A. 2014. Adaptive Control of Artificial Pancreas Systems — A Review. *Journal of Healthcare Engineering.* 5(1): 1–22.
43. Steil GM. 2013. Algorithms for a Closed-Loop Artificial Pancreas: The Case for Proportional-Integral-Derivative Control. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 7(6): 1621–1631.
44. Bequette BW. 2013. Algorithms for a Closed-Loop Artificial Pancreas: The Case for Model Predictive Control. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 7(6): 1632–1643.
45. Makarov I.M., Akhrem A.A., Rakhmankulov V.Z. 2007. Modelirovanie i upravlenie slozhnymi kompyuterno-integrirovannymi sistemami [Modeling and control of complex computer-integrated systems]. *Akademik I.M. Makarov i ego nauchnaya shkola. Izbrannye trudy.* [Academician I.M. Makarov and his scientific school. Selected works]. Moscow: Science: 258–284.

46. Emelyanov S.V., Korovin S.K. 1997. Novye tipy obratnoii svyazi. Upravlenie pri neopredelennosti [New types of feedback. Control under uncertainty]. Moscow: Science, Fizmatlit. 352 p.
47. Makarov I.M., Rakhmankulov V.Z., Akhrem A.A. 2007. Virtualnoe modelirovanie i intellektual'noe upravlenie slozhnymi kompyuterno-integrirovannymi systemami [Virtual modeling and intelligent management of complex computer-integrated systems] *Informationnye tekhnologii i vychislitel'nye systemy* [Information technology and computer systems]. 2.: 11–24.
48. Rakhmankulov V.Z. 2011. Khranilischa dannykh i biznes-intellekt: ot dannykh k znaniyam [Data warehouse and business intelligence: from data to knowledge] *Vestnik RFFI [RFBR Herald]* 2–3 (70–71): 32–54.
49. Paklin N., Oreshkov B. 2013. Biznes-analitika: ot dannykh k znaniyam. Uchebnoe posobie [Business Intelligence: from data to knowledge. Tutorial] Sankt-Petersburg: Piter. 704 p.
50. Akhrem A.A. 1985. Geometricheskii kriterii integral'noii razdelenosti dlya lineinykh system differential'nykh uravnenii [Geometric criterion integrated separately for linear systems of differential equations]. *Uspekhi matematicheskikh nauk* [Successes of Mathematical Sciences]. 40(5): 228–229.
51. Bylov B.F., Izobov N.A. 1969. Neobkhodimye i dostatochnye usloviya ustoyichivosti kharakteristicheskikh pokazatelei diagonal'noii systemy [Necessary and sufficient conditions for the stability of the characteristic exponents of the system of diagonal]. *Differential'nye uravneniya* [Differential equations]. 5(10): 1785–1798.
52. Millionshchikov V.M. 1981. Berovskie klassy funktsiy i pokazatelei Lyapunova. IV [Baire classes of functions and Lyapunov exponents. IV]. *Differential'nye uravneniya* [Differential equations]. 17(3): 431–468.
53. Pliss V.A. 1977. Integral'nye mnogestva periodicheskikh system differential'nykh uravneniy [Integral sets of periodic systems of differential equations]. Moscow: Science. 304 p.
54. Tonkov E.L. 1995. Zadachi upravleniya pokazateliami Lyapunova [Lyapunov exponents control Tasks]. *Differential'nye uravneniya* [Differential equations]. 31(10): 1682–1686.
55. Demidovich B.P. 1967. Lekzii po matematicheskoi teorii ustoyichivosti [Lectures on the mathematical theory of stability]. Moscow: Science. 472 p.
56. Akhrem A.A. 1985. Ob odnom svoistve spetsial'nogo klassa lineinykh periodicheskikh system [A property of a special class of linear periodic systems]. *Differential'nye uravneniya* [Differential equations]. 21(5): 914–915.
57. Akhrem A.A. 1982. Nekotorye svoistva spetsial'nogo klassa lineinykh system [Some properties of a special class of linear systems]. *Differential'nye uravneniya* [Differential equations]. 18(6): 1098–1099.

**Emelyanov Stanislav Vasilevich.** Scientific director of Federal Research Center “Computer Science and Control” of Russian Academy of Sciences, 44-2, Vavilova str., Moscow. Doctor of Technical Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences. In 1952 he graduated from the Moscow Aviation Institute. Number of publications – 330. Research interests: automatic control, dynamical systems, information sciences. E-mail: emelyanov.stanislav@gmail.com

**Nosov Alexey Petrovich.** Senior Researcher ISA FRC CSC RAS. In 1984 he graduated from the Lomonosov Moscow State University. Candidate of Sciences. Number of publications – 30. Research interests: automatic control, dynamical systems, information sciences. E-mail: nosov@isa.ru.

**Rakhmankulov Vil Zakirovich.** Head of Laboratory, ISA FRC CSC RAS. Graduated from Moscow Aviation Institute in 1960. Doctor of Sciences, professor. Author of more than 175 scientific papers and monographs. Research areas of interest: system analysis, virtual modeling, intelligent data analysis, business analytics, control and management theory, computer-based industrial automation. E-mail: vilrakh@mail.ru

**Akhrem Andrey Afanasievich.** Senior scientist, ISA FRC CSC RAS. Graduated from Moscow State University in 1977. Candidate of Sciences. Author of more than 110 scientific papers and monographs. Research areas of interest: mathematical theory of systems, mathematical and virtual modeling of complex technological systems. E-mail: vilrakh@mail.ru