

Академия наук Украины
Институт кибернетики имени В. М. Глушкова

На правах рукописи

КИФОРЕНКО Светлана Ивановна

УДК 612.015.001.57

**ИМИТАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ
УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И СИНТЕЗ АЛГОРИТМОВ
И РЕЖИМОВ УПРАВЛЕНИЯ**

05.13.09 — управление в биологических и медицинских системах (включая применение вычислительной техники)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Киев 1992

Работа выполнена в Институте кибернетики имени В. М. Глушкова АН Украины.

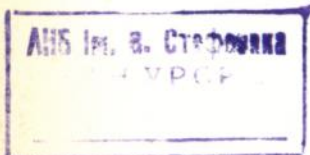
Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук, профессор ОНОПЧУК Ю. Н.,
доктор медицинских наук
ДРОЗДОВ Д. Д.,
доктор биологических наук
АГАПОВ Б. Т.

Ведущая организация: Институт эндокринологии и обмена веществ МЗ Украины.

Защита состоится «23» декабря 1992 г. в 14⁰⁰ часов на заседании специализированного совета Д 016.45.05 при Институте кибернетики имени В. М. Глушкова АН Украины по адресу:
252028 Киев 28, проспект Науки, 41.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-техническом архиве института.

Автореферат разослан «23» ноября 1992 г.



Ученый секретарь
специализированного совета

ЛНБ України ім.В.Стефаніка



00691454 (Т)

КОЗАК Л. М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность тем. Анализ и расширение областей непосредственного использования количественных методов для решения возникающих в теоретических исследованиях и в медицинской практике проблем позволяет проследить, как постепенно теоретическое осмысление и накопление практического опыта позволило пройти долгий путь поисков, потерь и несомненных достижений до современного уровня понимания действительных возможностей этого подхода и осознания присущих ему естественных ограничений. Всесторонняя разработка методологических аспектов математического моделирования биологических процессов (Амосов Н.М., Антомонов Ш.Г., Винер Н., Глушко В.М., Моисеев Н., Новосельцев В.П., Ражевски Н. и др.), современные достижения в развитии теории управления сложными системами и опыт приложения ее методов к исследованию и моделированию физиологических систем и к решению проблем практической медицины способствовали смягчению скептического отношения к использованию математических методов и вычислительной техники у биологов и медиков, занимающихся как теоретическими исследованиями, так и практической лечебной работой.

В настоящей работе исследуются особенности использования теории управления разрабатываются методические основы применения математического моделирования как способа разработки и усовершенствования алгоритмов физиологически адекватной коррекции патологических изменений одной из важнейших систем, обеспечивающих удовлетворение энергетических потребностей организма - системы углеводного обмена.

Актуальность объекта изучения определяется распространенностью диабета и как тяжелой хронической патологии, требующей кропотливых и дорогостоящих терапевтических усилий для обеспечения компенсированного состояния и уровня жизнедеятельности больного адекватного степени заболевания, и как одной из основных причин (после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний) смертности. В стадии декомпенсации это заболевание сопряжено с риском тяжелого осложнения - развития гипергликемической комы. Предотвращение этого состояния или экстренный вывод из него, осуществляемые в настоящее время путем интравенной инфузии экзогенного инсулина, связаны с возможностью возникновения осложнений

гипогликемического характера. В менее тяжелых случаях инъекционная терапия в достаточной степени удовлетворяет количественно потребности больного, вызванная дефицитом собственной секреции гормона, однако приводит к значительным по амплитуде колебаниям уровня глюкозы в течение суток (Балаболкин М.И., Генес С.Г., Ефимов А.С., Комиссаренко В.П., Мазовецкий А.Г. и др.). Поэтому поиск технических средств и способов внешней коррекции патологических отклонений системы регуляции гликемии остается, в настоящее время и в обозримом будущем, насущной задачей практической медицины, а синтез алгоритмов внешнего управления и исследование их взаимодействия с патологически измененной физиологической системой - одной из основных проблем, стоящих перед физиологией, теоретической медициной и теорией управляемых сложных систем.

Цель работы - синтез алгоритмов внешней коррекции функционирования системы углеводного обмена и работа на примере этой системы методики имитационного исследования взаимодействия внешнего управления со сложными биологическими объектами.

Достижение этой цели потребует поэтапного решения следующих задач:

- анализ проблем внешней коррекции патологических отклонений в работе физиологических систем (с позиций современной теории управления) с учетом достигнутого уровня формализованного описания биологических процессов;

- синтез алгоритмов внешней коррекции уровня гликемии с использованием минимальных математических моделей, в агрегированной форме представляющих основные гормонально-метаболические связи физиологической системы;

- определение состава и принципов формирования структуры комплекса имитационного исследования совместного функционирования реальных систем внешней коррекции и управляемых биологических объектов;

- проведение имитационных исследований взаимодействия внешнего управления уровнем гликемии с системой углеводного обмена при моделировании реальных условий жизнедеятельности с учетом особенностей получения информации о текущем состоянии изучаемой физиологической системы.

Научная новизна работы заключается в том, что в ней:

1. Предложена и апробирована методика двухэтапного решения

задач выбора внешних воздействий, корректирующих патологические изменения функционирования биологических объектов, состоящую в теоретическом синтезе алгоритмов управления для минимальных математических моделей изучаемых физиологических систем с последующей детальной отработкой этих алгоритмов в процессе их имитационного исследования: использованием гиперкомплексных моделей изучаемых процессов.

2. Разработана структура комплекса для проведения доклинического имитационного исследования различных способов внешней коррекции функционирования физиологических систем.

3. Предложен и исследован способ сочетания управления без использования информации о текущем значении уровня гликемии и управления с обратной связью, который учитывает специфические особенности динамики гликемии на различных стадиях управляемого процесса.

4. Получена оценка влияния на качество внешней коррекции системы регуляции гликемии регламента поступления и степени достоверности измерительной информации о состоянии управляемой физиологической системы.

5. Сформулирован принцип, названный принципом взаимодействия Анохина-Парето, как специфическая форма проявления в живой природе всеобщего принципа минимума диссипации энергии.

Практическая ценность работы заключается в том, что синтезированные в результате теоретического анализа и имитационного исследования модели и алгоритмы являются эффективным средством коррекции уровня гликемии для непрерывного, дискретно замкнутого и разомкнутого вариантов управления.

Доклиническое имитационное исследование взаимодействия систем внешней коррекции с управляемой физиологической системой способствует уменьшению необходимых затрат и снижению степени риска при проверке их работоспособности.

Практическая значимость предложенного в работе принципа минимума диссипации энергии управления состоит в указании способа снижения степени структурно-функциональной неопределенности при формализованном описании управляемых процессов в живой природе.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Для эффективного решения задачи внешнего управления системной регуляцией параметров внутренней сферы организма алго-

ритмы управления, синтезированной теоретически с использованием вычислительных моделей регуляции, целесообразно дорабатывать в процессе имитационного исследования их взаимодействия с реальными объектами, представленными сложной моделью, наиболее полно отражающей уровень знаний об исследуемой физиологической системе.

2. Структура комплекса имитационного исследования внешнего управления физиологической системой должна включать:

- математическую модель исследуемой системы, отличающуюся высоким уровнем адекватности воспр. сведения реальных физиологических процессов, синтезированной без ограничений по выбору используемых математических средств описания;

- математические модели взаимодействия изучаемой системы с внешней средой;

- простые математические модели, предназначенные для синтеза алгоритмов управления аналитическими методами;

- математическую модель проводимого при выполнении коррекции патологических состояний съема контрольных измерений, отражающую объем, регламент поступления и степень точности измерительной информации.

3. Теоретический синтез алгоритмов внешней коррекции системы регуляции уровня гликемии позволил установить экспериментально подтвержденные закономерности секреции инсулина поджелудочной железой. Эффективность внешней коррекции возрастает при управлении с текущим контролем уровня гликемии и использованием прогнозирующей модели, что позволяет компенсировать дискретность и запаздывание поступления результатов измерений.

4. Использование идеи об оптимальной управляемости биологических систем позволяет уменьшить структурно-функциональную неопределенность, возникающую при формализованном описании процессов в живой природе, путем сужения множества возможных динамических процессов в физиологических системах до множества процессов, при осуществлении которых диссипация энергии управления, вызванная несогласованностью взаимодействующих элементов, минимальна.

Апробация работ. Основные результаты работы декладировались и обсуждались на II Международном конгрессе общества физиологических наук (София, 1974г.), VI Всесоюзном совещании по проблемам управления (Минск, 1977г.), Республиканской конференции "При-

менение новейших достижений в медико-биологических исследованиях" (Запорожье, 1978г.), на Международно- симпозиуме "Моделирование систем в биологии и медицине" (Прага, 1982г.), I-й Всесоюзной школе-семинаре "Математические модели в эндокринологии и иммунологии" (Каунас-Друскининкай, 1985г.), Всесоюзной конференции "Бионика и биомедицинская кибернетика" (Ленинград, 1985г.), Республиканской конференции "Применение вычислительной техники и математических методов в научных исследованиях" (Киев, 1985г.), IV Международном симпозиуме "Имитация систем в биологии и медицине" (Прага, 1988-1989г.г.), Республиканской школе семинаре "Разрывные динамические системы" (Киев, 1989г.), VII Всесоюзном семинаре "Гомеостатика живых и технических систем" (Иркутск, 1989г.), на Всесоюзном совещании "Гомеостатика и возможности ее применения в задачах искусственного интеллекта" (Минск, 1990г.), VII съезде по теоретической и прикладной механике (Москва, 1991г.), I-й Всесоюзной научно-технической конференции "Координирующее управление в технических и природных системах" (Крым, 1991г.).

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Общий объем диссертации 271 стр. Из них 207 стр. машинописного текста, 2 таблиц и 62 рисунков. Список литературы содержит 318 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Во введении обоснована актуальность темы и цель работы, сформулированы основные задачи исследования и отмечены пути их решения, раскрыта научная новизна и практическая ценность основных результатов.

В первой главе представлен обзор современного состояния исследований теоретических и практических аспектов математического моделирования системы углеводного обмена. Изучение системы регуляции уровня гликемии представляет собой особое научное направление, включающее экспериментальное и теоретическое исследование механизмов и закономерностей ее функционирования. На начальном этапе результаты экспериментального изучения синтезировались в единую физиологическую картину на основе гипотез, объясняющих опытные данные на качественном уровне, тем самым

сформулировалась вербальная модель функционирования системы регуляции в целом.

Необходимым этапом формализованного описания системы явилось представление накопленных физиологических данных в виде сложных многосвязных блок-схем, включающих большое количество элементов (Л.Г. Лейбсон, Г. Дришаль, С. Гельдман и др.). Несмотря на понимание сложности физиологической системы и развитый математический аппарат, первый в литературе появилась трестая модель В. Болле как начало индуктивного процесса изучения системы углеводного обмена методом математического моделирования.

В последующих исследованиях совершенствование моделей регуляции уровня гликемии идет двумя путями. Первый связан с увеличением размерности системы дифференциальных уравнений модели в связи с учетом большего количества взаимодействующих факторов, второй - усложнением структуры самих уравнений, с большей степенью адекватности отображающих взаимодействие метаболитов и регуляторов в моделируемой системе. К первому типу относятся компартментальные модели, представленные системами линейных дифференциальных уравнений невысокого порядка. Вторая группа моделей представляет собой системы нелинейных дифференциальных, в некоторых случаях, интегродифференциальных уравнений.

В начале 1980-х годов опубликованы работы коллективов исследователей (А.М. Альбиссер и др., 1980 г., К. Кобелли и др., 1981 г., А.В. Древаль, В.И. Маколкин, А.Н. Новосельцев, Е.А. Оркина, 1983 г.), в которых использован новый методологический прием построения сложных математических моделей системы углеводного обмена. При этом в балансовые соотношения многокомпаратментальных моделей включены нелинейные функциональные зависимости скоростей продукции, утилизации и секреции основных метаболитов и гормонов от концентрации глюкозы и инсулина в крови. Эти зависимости получены в результате аппроксимации результатов специально поставленных экспериментов.

Таким образом, рассмотренные модели могут быть разделены на два класса - для теоретического исследования и практического применения. Понятно, что это разделение условно, поскольку модели, разработанные для исследовательских целей могут быть использованы для решения многих практически важных задач. С другой стороны, минимальные модели созданные первоначально для решения

утилитарных задач явились инструментом для аналитического исследования внешнего управления уровнем гл'кемии, адекватным современному состоянию теории управления. Трудно согласиться с утверждением авторов работы А.Альбиссера и др.(1980) о том, что при моделировании "стремление человека упростить физиологию сбивает его с правильного пути". Важно лишь, что "модель, простая либо сложная, должна иметь свои ясно определенную цель" (К.Кобзельди и др., 1984), и проблема адекватности модели - это практически разрешимая задача установления ее соответствия конкретной цели моделирования (В.Г.Антомонов, 1977), а стремление к отражению всей сложности живой природы математическими средствами, изначально развитыми для описания космоса матери, значительно более бедной с точки зрения возможной многовариантности протекающих в ней процессов.

В заключительной части первой главы приведен анализ опубликованных к настоящему времени алгоритмов внешнего управления системой регуляции гликемии. При этом все существующие алгоритмы условно разделены на три класса в соответствии со способами их синтеза. К первому классу относятся эвристические алгоритмы, синтезированные на основе опыта и анализа физиологических механизмов, обеспечивающих естественное функционирование системы углеводного обмена. К этой группе относится один из первых алгоритмов, известный литературе как "Торонто", его модификация - алгоритм Е.В.Крегена, а также алгоритмы А.Клеменса, реализованные в аппарате "Биостатор". Более простые, линейные алгоритмы приведены в работах В.Фигера с соавторами (1980, 1985) и В.Горнас с соавторами (1979) и М.Ичири и др.(1984).

Ко второй группе относятся алгоритмы, синтезированные с использованием методов теории оптимального управления. Такие алгоритмы опубликованы в работах С.И.Кищенко (1977, 1978). Аналогичные подходы использованы в зарубежных и отечественных публикациях (М.Кикучи и др., 1980, Г.Сван, 1982, В.И.Толокин и О.В.Фе-вяков, 1982, 1984).

Идея синтеза алгоритмов третьей группы состоит в том, что зависимость скорости инфузии инсулина от уровня гликемии и темпа ее изменения для диабетиков выбирается в соответствии с результатами ее экспериментального изучения в здоровом организме (Т.Декерт и Б.Лоруп, 1976, В.Фигер и др., 1978, 1980).

Экспериментальное и имитационное исследование этих алгоритмов показало, что их практическое использование часто сопровождается гипогликемическими состояниями, связанными с передозировкой инсулина, что вызывает необходимость дальнейшего совершенствования. В связи с этим в литературе появляются работы по синтезу адаптивных алгоритмов с переменной структурой обратной связи, что позволяет подстраивать параметры внешнего управления в соответствии с меняющимися условиями взаимодействия объекта и внешней среды (Кикучи М. и др. 1980, Растригия Л.А., Хамдамов Р. 1983, Коваль А.В. 1985, Плаксин К.В. 1988 и др.). Окончательное суждение о работоспособности любого из алгоритмов может быть принято лишь на основании результатов клинических испытаний, однако, острота многих проблем, неизбежно возникающих на этом этапе, может быть в значительной степени снижена, если в процедуре дозодки будут предусмотрены специально организованные доклинические имитационные исследования.

Во второй главе изложены концептуальные основы имитационного исследования комплекса: система углеводного обмена - система внешнего управления. Цель имитационного исследования состоит в изучении в серии вычислительных экспериментов всего комплекса проблем, возникающих при исследовании взаимодействия системы внешнего управления с системой углеводного обмена с учетом влияния внешней среды, количества, регламента поступления и степени замурленности измерительной информации, снимаемой с объекта управления.

Вычислительный комплекс для проведения имитационного исследования включает в себя гиперкомплексную модель системы углеводного обмена в качестве объекта управления, математическую модель системы управления и измерительного устройства и математическую модель, имитирующую внешние воздействия.

В качестве математической модели объекта управления выбрана модель, основанная на уравнениях модели К.Кобелли. Математическая модель системы управления реализована в виде набора программных блоков, имитирующих процесс формирования управляющих воздействий с использованием различных программных и позиционных алгоритмов. Предусмотрено использование как алгоритмов с жесткой структурой, так и адаптивных алгоритмов, подстраивающихся под меняющиеся условия функционирования объекта управления и учитывающих воз-

мощность изменения регламента поступления измерительной информации. Математическая модель измерений имитирует работу реальных измерительных устройств с учетом возможных ошибок и запаздывания при обработке результатов измерений. Система имитации внешних воздействий позволяет промоделировать различные режимы поступления углеводов и влияние среды на энергетический баланс организма.

Формирование моделей системы управления выполнено на основании исследования проблем терапии сахарного диабета с позиций теории управления. С этой точки зрения проблема управления включает в себя идентификацию параметров управляемого объекта и разработку алгоритма коррекции динамики гликемии.

Анализ проблем терапии указывает на их существенное отличие от характерных для техники задач, решение которых и составляет содержание современной теории управления. Основное отличие состоит в необходимости вмещаться в характер протекания комплекса взаимосвязанных процессов многоуровневой системы, функционирование которой в основных своих чертах скрыто от наблюдения. В этой связи ядром адекватности проблемам терапии представляется термин "внешнее управление", подчеркивающий принципиальную неадекватность искусственного терапевтического вмешательства тонкой настройке естественных процессов регуляции в физиологической системе.

С точки зрения методологии современной теории управления задачи внешнего управления биологическими объектами обладают всем спектром особенностей, усложняющих их анализ и синтез соответствующих управляющих систем. К их числу относятся недетерминированность объекта управления, носящая к тому же не только стохастический характер, многомерность биологических систем и их непосредственная ненаблюдаемость, особенно при организации управления в реальном масштабе времени. Хотя указанные трудности могут произвести впечатление непреодолимых, практика использования тематического моделирования как при создании искусственных технических устройств, поддерживающих жизнедеятельность организма в экстренных ситуациях так и в процессе выбора тактики и оценки эффективности лекарственной терапии подтвердила его работоспособность. Анализ проблем терапии сахарного диабета, связанных со снижением высокого уровня гликемии и его поддержанием в течение

длительного времени в заданных границах, подтвердил возможность достижения эффективной работы системы внешнего управления при условии ее предварительной доработки в процессе предлагаемого имитационного исследования.

Технология имитационного исследования.

1-й этап. Выбор математической модели объекта управления - аналога угвлекаемой физиологической системы:

- идентификация структуры аналога,
- параметрическая идентификация блоков аналога,
- имитационное моделирование функционирования физиологической системы на модели-аналоге,
- коррекция структуры и параметров моделл-аналога.

2-й этап. Выбор базовой модели:

- выбор структуры базовой модели, предусматривающей возможность получения синтеза оптимального управления,
- параметрическая идентификация по доступным экспериментальным данным,
- выбор структуры и параметров моделей внешней среды.

3-й этап. Выбор алгоритмов управления и отработка правил адаптации:

- алгоритмы управления без обратной связи (програмное управление),
- алгоритмы управления с непрерывной обратной связью,
- алгоритмы управления при дискретно-замкнутой обратной связи с регулярными и нерегулярными по времени ее замыканиями.

Указанные алгоритмы могут быть реализованы в адаптивном и неадаптивном вариантах. Синтез структуры и выбор параметров алгоритмов управления проведен с использованием метода аналитического конструирования регуляторов, принципа максимума для режима вариационных задач, сформулированных с использованием уравнений базовой модели.

Блок-схема формирования структуры системы имитационного исследования приведена на рис.1. На схеме в качестве отдельных модулей представлены исследуемая физиологическая система, внешняя среда и измерительный комплекс, а также их моделл различного уровня сложности (модели-аналоги и базовые модели). Моделирование выполняется на основе физиологической информации и результатов измерений, а также сведений о составе, регламенте поступле

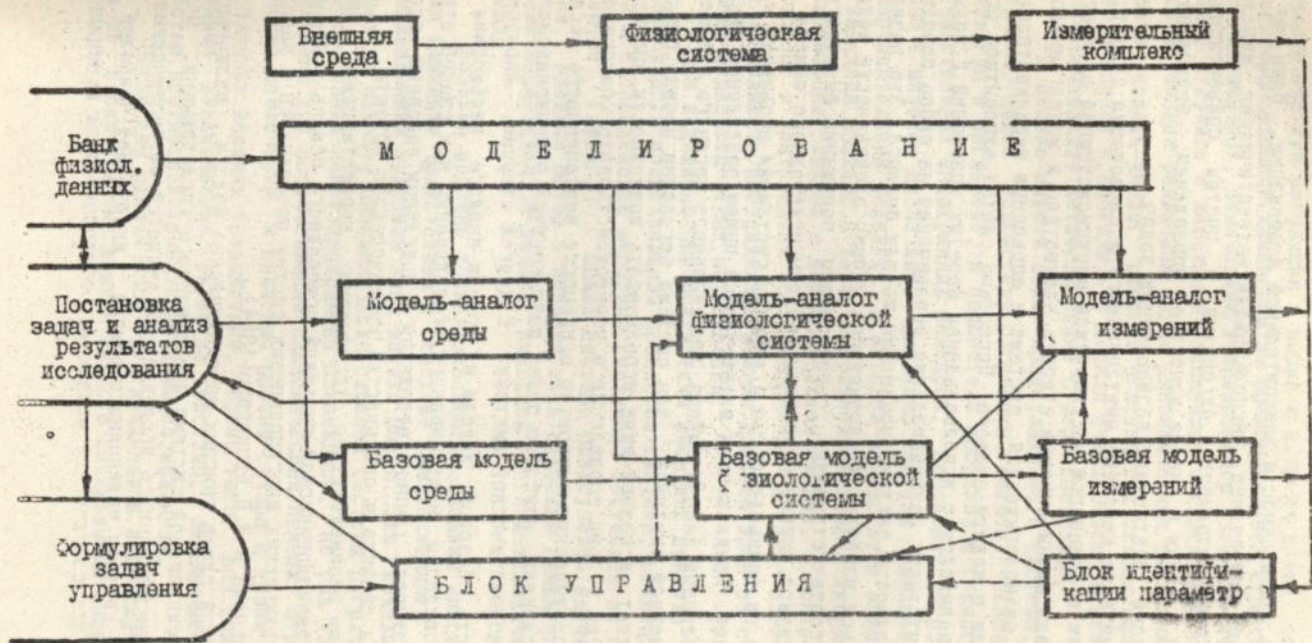


Рис. 1. Блок-схема формирования и функционирования системы имитационного исследования

ния и степени замучленности измерительной информации. Блок синтеза алгоритмов управления, использующий математические модели базового уровня, формирует алгоритмы с учетом субъективных представлений о целях и оценке качества управления, формализованных в блоке постановки вариационных задач.

Описанный выше комплекс имитационного исследования строится в соответствии с принципом регулируемой внутрисистемной адекватности, предполагающим высокую степень адекватности модели аналога реальной физиологической системе и априорную неадекватность базовой модели и модели-аналога. Поскольку синтез алгоритмов управления выполняется с использованием простых уравнений базовых моделей, отсутствуют принципиальные ограничения на выбор порядка и степени сложности системы уравнений модели-аналога. Это позволяет добиваться наибольшего возможного уровня адекватности моделирования, соответствующего современному пониманию физиологических механизмов функционирования системы углеводного обмена и особенностей ее взаимодействия с другими системами организма и с внешней средой. Предложенный методический прием разделения трудностей при решении задачи выбора рационального внешнего управления такой сложной системой, как система регуляции уровня глюкозы, позволяет в полной мере использовать возможности аналитических методов теории управления и усовершенствовать полученные при этом теоретические алгоритмы в процессе имитационного исследования в условиях, наиболее полно моделирующих функционирование реальной физиологической системы. С другой стороны, априорная неадекватность базовой модели и модели-аналога необходима в системе проведения имитационного исследования как способ отразить невозможность точного отражения в модельном описании всего многообразия свойств и особенностей моделируемого объекта.

Изучение взаимодействия технических корректирующих устройств с физиологической системой углеводного обмена с позиций теории иерархических многоуровневых систем проводилось в работах В.Н. Ковосельцева и Э.А. Кучикова (1984).

В третьей главе описаны математические модели, включенные в структуру комплексной системы имитационного исследования. Основным блоком имитационного исследования является математическая модель-аналог системы углеводного обмена, включающая наиболее существенные физиологические механизмы, обеспечивающие функциониро-

вание системы регуляции в норме и в течение времени позволяющая при целенаправленном изменении ее первоначальной структуры и вариациях параметров, отвечающих возникновению патогенетических механизмов, получить в модельном эксперименте переходные характеристики, свойственные различным типам диабетических состояний. В нашей работе модель-аналог системы углеводного обмена сформулирована на базе модели К.Кобелли. В модели учитываются основные процессы, обеспечивающие метаболический статус системы.

В основе модели лежит представление о системе, связывающей единое целое подсистему регуляции глицеми - основного источника энергии в организме, и подсистему инсулина и глюкагона - наиболее существенных эндокринных факторов, способных регулировать гликемию в широком диапазоне. Динамика глюкозы описывается однопартментальной моделью, в которой учитывается общий гепатический глюкозный баланс, а также инсулинозависимое и инсулинонезависимое поглощение глюкозы в периферических тканях, в центральной нервной системе и эритроцитах соответственно, а также элиминацию почками и возможность поступления глюкозы с пищей либо за счет различного рода терапевтических воздействий.

При моделировании подсистемы инсулина принято допущение о возможности представления процессов синтеза, секреции, транспорта и распределения инсулина системой, состоящей из пяти компарментов. Глюкагон в общей системе представлен одним компарментом, входной поток в который есть секреция глюкагона - клетками поджелудоч. железы, выходной - его метаболические превращения.

Базовый уровень формализованного описания процессов регуляции гликемии представлен в системе имитационного исследования минимальными моделями типа модели Болье. Эта модель не претендует на полноту описания всей сложной системы регуляции с учетом многообразия нейроэндокринных механизмов, но она достаточно эффективна для аппроксимации гликемических кризов, отражающих процессы увеличения и снижения уровня сахара в крови под влиянием различных внешних воздействий. Кроме того, она учитывает внутренние динамические свойства системы, связанные с ее способностью противодействовать внешним возмущениям.

Поскольку однозначная идентификация в этом случае невозможна из-за сложности экспериментального определения инсулинемии, це-

лесообразно систему уравнений В.Болье привести к эквивалентному дифференциальному уравнению относительно уровня гликемии, более доступному для измерения. Определение коэффициентов уравнений по экспериментальным данным проводится с использованием способа, основанного на численном интегрировании полученных экспериментально гликемических кривых, что способствует сглаживанию зашумленной измерительной информации.

Если предусмотренный в алгоритме управления процесс адаптации базовой модели не связать с пересчетом коэффициентов ее дифференциального уравнения, возможна разовая идентификация по результатам предварительных диагностических исследований. При этом приближенное определение коэффициентов уравнения минимальной модели можно выполнить по полученной в работе номограмме (см. рис. 2).

В четвертой главе исследуются алгоритмы и режимы внешнего управления системой регуляции гликемии с использованием уравнений базовой модели. Задача системы внешнего управления состоит в снижении первоначально высокого уровня гликемии до приемлемых физиологических значений с последующим поддержанием его в заданных границах в течение достаточно длительного интервала времени. Вначале определяется структура и параметры регулятора скорости подачи инсулина при следующих предположениях: возможно определение текущего значения уровня сахара крови без заметного запаздывания, структура и параметры регулятора сохраняются постоянными во времени. При этих предположениях задача построения алгоритма внешнего управления является задачей аналитического конструирования регуляторов. Ее решение с использованием метода аналитического конструирования дает формулу для вычисления скорости инфузии инсулина в виде линейной комбинации отклонения уровня гликемии от заданного значения, величины скорости изменения гликемии и постоянного базального темпа подачи инсулина, зависящего от разности между заданным значением и уровнем гликемии истощак. С учетом технических и физиологических ограничений на приемлемую скорость инфузии закон управления записывается в виде:

$$v = \begin{cases} v_0 & \tilde{v} \geq v_0, \\ \tilde{v} & 0 \leq \tilde{v} < v_0, \\ 0 & \tilde{v} < 0, \end{cases}$$

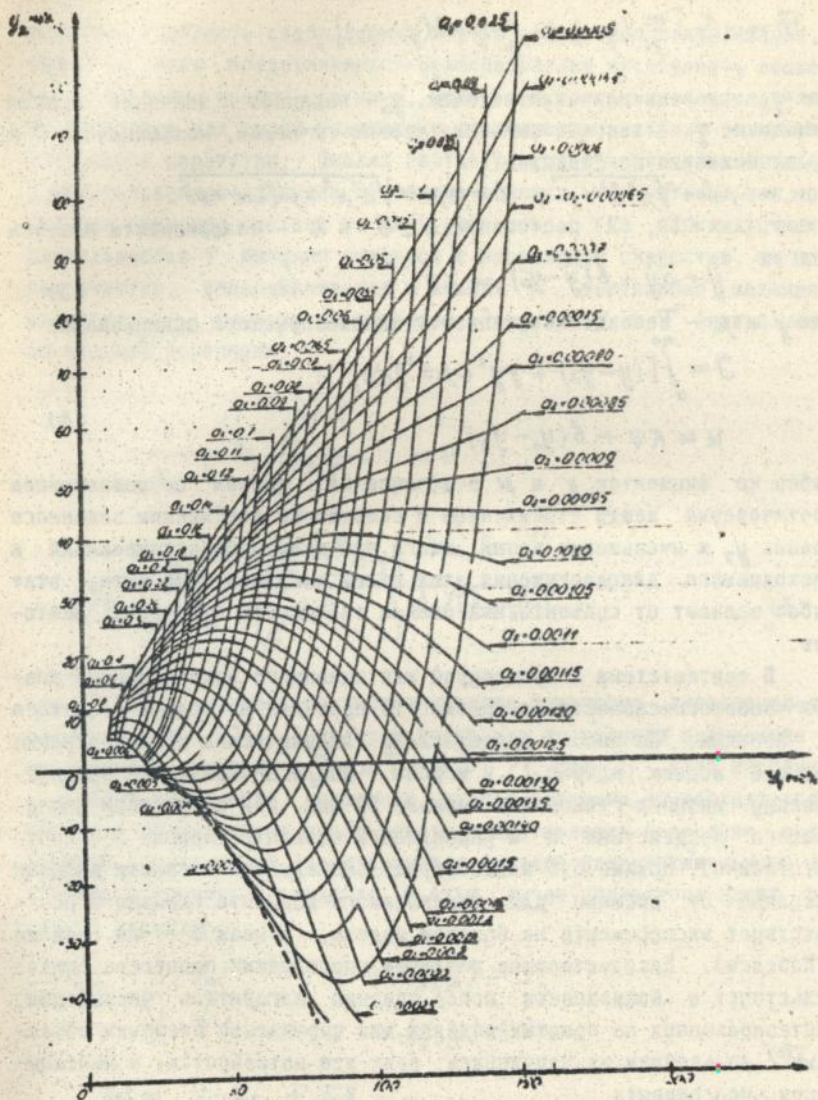


Рис. 2.

$$\ddot{y} = -\frac{1}{\kappa} \left[\frac{m}{\mu} (y - y_2) + \frac{\ell}{\mu} \dot{y} + v(y_0 - y_2) \right], \quad (1)$$

где y_0 - уровень гликемии натощак, y_2 - заданное значение уровня гликемии, y - текущее значение уровня гликемии, коэффициенты ℓ и m вычисляются по формулам:

$$m = -\mu v + \sqrt{\mu^2 v^2 + \kappa}, \quad \ell = a\mu + \sqrt{a^2 \mu^2 + \mu(2m + \gamma)}. \quad (2)$$

В формулах (1), (2) постоянные a , v и κ - коэффициенты базовой модели

$$\dot{y} + a\dot{y} + v(y - y_0) = \kappa v, \quad (3)$$

где γ и μ - весовые коэффициенты минимизируемого функционала:

$$J = \int_0^{\infty} [(y - y_2)^2 + \gamma \dot{y}^2 + \mu u^2] dt, \quad (4)$$

$$u = \kappa v + v(y_0 - y_2).$$

Выбор коэффициентов γ и μ в формуле (4) связан с разрешением противоречия между стремлением к скорейшему достижению заданного уровня y_2 и уменьшения возмущающего при этом перерегулирования и расходного для достижения этих целей инсулина. По сути, этот выбор зависит от субъективной оценки значимости отмеченных факторов.

В соответствии с процедурой имитационного исследования анализ работоспособности алгоритма (1) проведен на модели - аналоге К. Кобелли. На рис. 3 представлены гликемические кривые отклика базовой модели (кривая 1) и модели - аналога (кривая 2) на внутривенную инфузию глюкозой в течение 50 мин. при отсутствии управляющего воздействия и в управляемом варианте (кривые 3, 4 соответственно). Кривые 5, 6 иллюстрируют зависимость скорости инфузии инсулина от времени для управляемого варианта (кривая 5 соответствует эксперименту на базовой модели, кривая 6 - на модели К. Кобелли). Несущественное различие управляемых процессов свидетельствует о возможности исполнения алгоритмов управления, синтезированных на простых моделях для управления сложными объектами с дальнейшим их улучшением, если это потребует, в имитационном эксперименте.

Анализ модельных решений при снижении уровня гликемии без дополнительных возмущений свидетельствует о наличии двух существенных различных фаз: переходного процесса снижения управляемой

величин в область стабилизации и фазы собственно стабилизации. В связи с этим представляется целесообразным исследовать возможность снижения уровня гликемии, используя программное управление, не требующее для своей реализации постоянного контроля за уровнем снижаемого параметра. Анализ соответствующей вариационной задачи с использованием принципа максимума показал, что оптимальная траектория снижения состоит из двух участков: на первом участке длительностью τ инсулин подается с постоянной скоростью, на втором участке, заканчивающемся в момент T достижения заданного значения y_2 , инсулин не подается. Значения τ и T определяются из системы уравнений:

$$T - \frac{1}{\lambda_2 - \lambda_1} \ln \frac{e^{-\lambda_1 \tau}}{e^{-\lambda_2 \tau} - 1} = 0;$$

$$y_2 - \frac{\kappa v_0}{\lambda_1 \lambda_2} \cdot \frac{(e^{-\lambda_1 \tau} - 1) \lambda_2 / (\lambda_2 - \lambda_1)}{(e^{-\lambda_2 \tau} - 1) \lambda_1 / (\lambda_2 - \lambda_1)} = 0, \quad (5)$$

где λ_1 и λ_2 - корни характеристического уравнения дифференциального уравнения (3). Описанная программа управления оптимальна по обобщенному критерию $J = \alpha T + \beta J$, где J - доза инсулина.

Если управление снижением уровня гликемии осуществляется с обратной связью, можно использовать представление о составе оптимальной программной траектории для синтеза квазиоптимального алгоритма в замкнутом варианте. В этом случае управление носит релейный характер:

$$v = \begin{cases} v_0 & w(y, \dot{y}) > 0; \\ 0 & w(y, \dot{y}) < 0, \end{cases} \quad (6)$$

$$w = y - y_2 + \kappa \dot{y}.$$

Для определения значения коэффициента κ в переключающей функции w использованы результаты построения оптимального программного управления. Зависимость κ от корней характеристического уравнения

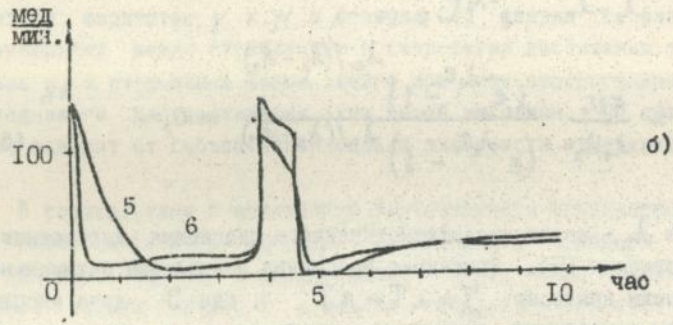
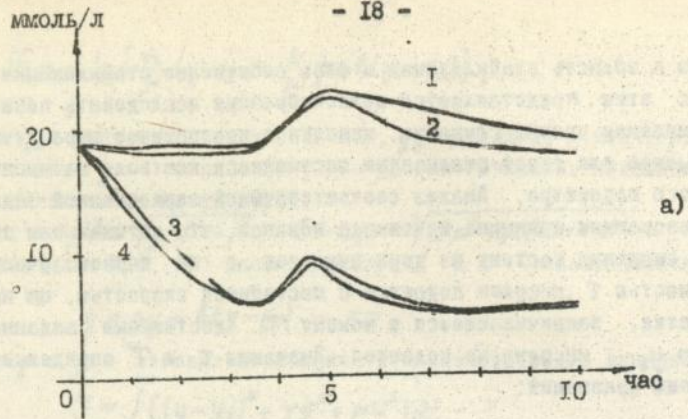


Рис. 3

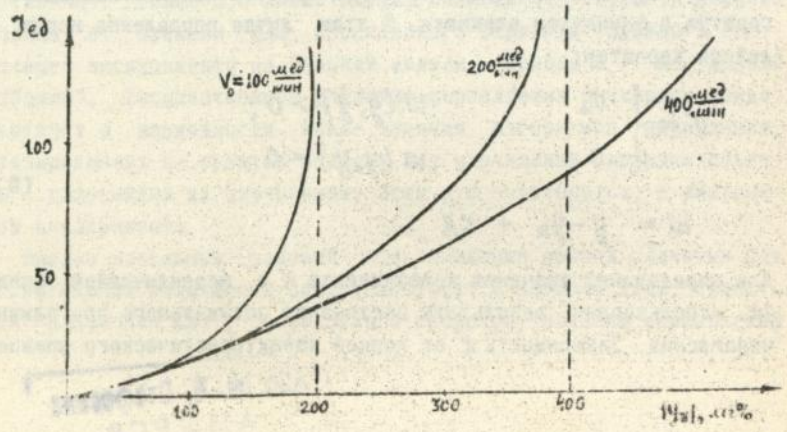


Рис. H

и длительности τ имеет вид:

$$K = \frac{(\lambda_2 - \lambda_1)(e^{\lambda_1 \tau} - e^{\lambda_2 \tau})}{\lambda_1 \lambda_2} \frac{(1 - e^{-\lambda_1 \tau})^{\lambda_2 / (\lambda_2 - \lambda_1)}}{(1 - e^{-\lambda_2 \tau})^{\lambda_1 / (\lambda_2 - \lambda_1)}} + \frac{1 - e^{-\lambda_1 \tau}}{\lambda_1 (e^{\lambda_1 \tau} - e^{\lambda_2 \tau})} - \frac{1 - e^{-\lambda_2 \tau}}{\lambda_2 (e^{\lambda_1 \tau} - e^{\lambda_2 \tau})} \quad (7)$$

Функциональная зависимость коэффициента K от величины v_0 и y_2 представлена параметрически формулами (5) и (7). В практическом интересном диапазоне изменения указанных параметров эта зависимость может быть аппроксимирована соотношением:

$$K = 20 - 25.729 |y_2| v_0, \quad (8)$$

где величина постоянной скорости инфузии v_0 измеряется в мед/мин, а значение y_2 - в мг/л:

На рис. 4 приведена зависимость доз инсулина, необходимой для снижения уровня гликемии на величину $|y_2|$ при различных значениях скорости инфузии v_0 от y_2 . Она дает низкую оценку затрат инсулина на выполнение переходного процесса и указывает на ограниченность диапазона значений y_2 при различных значениях скорости инфузии. При этом необходимо иметь в виду, что кривые на рис. 4 построены для конкретных значений коэффициентов базовой модели, соответствующих определенной степени патологии.

Результаты сравнения предложенного алгоритма (1) с другими опубликованными в литературе алгоритмами управления с обратной связью представлены на рис. 5. Гликемическая кривая переходного процесса, полученная с использованием алгоритма (1) помечена цифрой 1, 2 - кривая для алгоритма "Биостатор-1", 3 - для "Биостатора-II", кривые 4, 5, 6 - для алгоритмов Е.Крегена, "Торонто", и Ф.Финера соответственно. Приведенные результаты имитационного исследования показывают, что алгоритмы 4 и 5 Е.Крегена и "Торонто" сопоставимы по эффективности с квазиоптимальным алгоритмом (1), эффективность же остальных может быть изменена в нижнюю сторону вариацией входящих в них постоянных параметров. Аналогичные

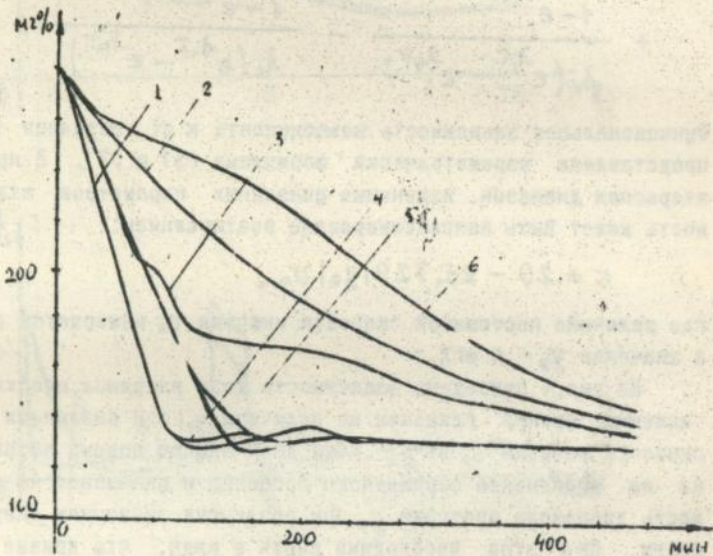


Рис. 5

результаты, не выявившие существенного различия в эффективности алгоритмов (2)- (3) получены в результате клинических исследований, опубликованных в 1981 г. Г. Брокгаузок и др. Вместе с тем полученные в этой работе клинические данные и опыт других авторов, использовавших алгоритмы управления с обратной связью и фиксированными параметрами, свидетельствует о недостаточной для практического использования их эффективности и указывает на целесообразность исследования адаптивных алгоритмов.

В пятой главе проводится имитационное исследование эффективности адаптивного управления уровнем гликемии в условиях, учитывающих реальные особенности процесса получения измерительной информации об объекте управления при регулярных измерениях с ошибками и запаздыванием. Кроме того, проведено исследование управления при редких и нерегулярных измерениях. Предложен алгоритм адаптивного управления, позволяющий осуществлять процесс подстройки параметров алгоритма при поступлении информации о текущем состоянии объекта с незначительными вычислительными затратами.

Схема проведения имитационного исследования работоспособности адаптивного алгоритма управления с дискретно замкнутой обратной связью с прогнозирующей моделью в контуре управления представлена на рис. 6. Информация о состоянии физиологической системы представлена решением $y(t)$ системы уравнений модели-аналога. В модели измерительного устройства к функции $y(t)$ добавляются ошибки измерения $\varepsilon(t)$. В момент времени t на вход управляющего устройства поступает информация о значении $y(t-\tau) + \varepsilon(t-\tau)$ и сравнивается со значением $(y + \varepsilon)_{пр}$, полученным в результате прогнозирования динамики $y(t)$ на предшествующем такте. Возникшее рассогласование относится на счет неадекватности прогнозирующей базовой модели и используется для ее адаптации путем введения в уравнение модели корректирующего алгоритмического возмущения. Для вычисления оценки $y_{пр}(t)$ уровня гликемии y в момент времени t уравнения базовой модели интегрируются с учетом информации о воздействии внешней среды и управления на интервале $[t-\tau, t]$ с использованием значения $y(t-\tau) + \varepsilon(t-\tau)$ в качестве этих условий. В алгоритме управления по значению прогноза $y_{пр}(t)$ величина y на текущий момент времени t вычисляется управление на интервал $[t, t + \tau]$ и передается на модель-аналог и в накопитель



Рис. 6 Блок-схема имитационного исследования внешнего управления с дискретно-замкнутой обратной связью и с запаздыванием.

управляющего устройства. При получении следующего измерения в момент времени $t + \Delta t$ описанная процедура повторяется. Накопленная в регистрирующем устройстве информация о значениях $y(t)$, $y_{пр}(t)$, $\varepsilon(t)$ и управления $u(t)$ используется затем для оценки качества исследуемого алгоритма на всем промежутке имитационного эксперимента.

Простота вычисления алгоритмического возмущения по рассогласованию, полученного в результате измерения уровня гликемии с решен m уравнений прогнозирующей базовой модели, включенной в контур обратной связи, связана с тем, что оно представляет собой аддитивную добавку в правой части уравнений модели. В отличие от алгоритмов описанных в четвертой главе, исследуется случай дискретно-замкнутой обратной связи, рассчитанной на использование измерительной информации, поступающей с запаздыванием. Эти предположения отражают реалистическую оценку современных способов измерения уровня гликемии. Необходимость разработки алгоритмов такого типа связана с отсутствием надежных датчиков измерения уровня сахара в крови, обладающих достаточным быстродействием.

Формирование управляющего сигнала происходит с использованием соотношения (1), в котором текущее значение y заменяется решением уравнений прогнозирующей базовой модели, а скорость изменения уровня гликемии \dot{y} - производной от модельного решения.

Работоспособность предложенного алгоритма проверялась в имитационном исследовании с целью изучения влияния на качество управления величины интервала запаздывания, частоты и неточности измерений. При этом оказалось, что большая частота измерений не всегда обеспечивает высокое качество управления, поскольку в этом случае влияние ошибок измерений на качество прогноза очень велико. Хотя современная теория управления располагает достаточным арсеналом средств фильтрации ошибок, их использование связано с неизбежным усложнением процедуры обработки измерительной информации. Вместе с тем переход к более редким измерениям сам по себе улучшает качество прогноза и, как следствие, эффективность управления. Таким образом, уменьшение частоты измерений при наличии ошибок является простейшим алгоритмом эффективного сглаживания экспериментальной информации. Положительный эффект этого приема особенно важен в связи с существенным уменьшением количества проб крови необходимых для выполнения измерений. Этот же алгоритм оп

робован в имитационном исследовании при редких неравномерных измерениях, которые могут осуществляться и не в автоматическом режиме.

Описанные выше алгоритмы могут использоваться в составе математического обеспечения стационарных управляющих устройств с обратной связью. Вместе с тем в настоящее время используются дозаторы инсулина, не оснащенные датчиками для измерения гликемии, рассчитанные на использование разомкнутых алгоритмов управления. Как правило, на практике используются простейшие режимы коррекции, когда на фоне инфузии инсулина с постоянной скоростью, подбираемой врачом, или самим больным по самочувствию, перед едой вводится добавочное количество инсулина [Алламяров Б.М. и др. 1990, Дж. Фрезенлейер и др. 1990, Сальсидер и др. 1985, Шиманский и др. 1988]. Вопрос о том, как определить это количество в соответствии с содержанием углеводов в пище, рассматривается с использованием предложенного в работе подхода. Вначале задача о выборе дозы упреждающей инъекции решалась с использованием уравнения базовой модели:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= -\kappa(y - y_m) - \gamma \mathcal{I}_{инф} - \beta_1 \mathcal{I}(t) + \beta_2 C(t), \\ \frac{d\mathcal{I}}{dt} &= \beta_1 \mathcal{I}, \\ C(t) &= \begin{cases} G_0, & \tau \leq t \leq \theta; \\ 0, & t > \theta. \end{cases} \end{aligned} \quad (9)$$

Здесь y_m - уровень глюкозы натощак, $\mathcal{I}_{инф}$ - постоянная скорость инфузии инсулина, $\mathcal{I}(t)$ - количество дополнительного инсулина, рассасывающегося из места инъекции, \mathcal{I}_0 - упреждающая доза инсулина, G_0 - скорость поступления углеводов в кровяное русло, $\kappa, \gamma, \beta_1, \beta_2$ - постоянные коэффициенты.

Величина упреждающей дозы вычисляется по формуле

$$\begin{aligned} \mathcal{I}_0 &= \begin{cases} \tilde{\mathcal{I}}_0 & \tilde{\mathcal{I}}_0 > 0; \\ 0 & \tilde{\mathcal{I}}_0 \leq 0; \end{cases} \\ \mathcal{I}_0 &= \frac{\kappa - \beta_1}{\gamma \beta_1} \cdot \frac{(y_0 - y_m) e^{-\kappa(\tau + \frac{\theta}{\kappa})} + \frac{\beta_2 G_0}{\kappa} (1 - e^{-\kappa \frac{\theta}{\kappa}}) - (y_m - y_2)}{e^{-\beta_1(\tau + \frac{\theta}{\kappa})} - e^{-\kappa(\tau + \frac{\theta}{\kappa})}}, \end{aligned} \quad (10)$$

где y_m - назначенное максимально допустимое значение уровня гли-

кемии, Y_2 - уровень, вблизи которого должна поддерживаться гликемия дозатором, Y_0 - начальный уровень гликемии, Q - количество углеводов в пище, T - промежуток времени между упреждающей инъекцией и приемом пищи.

Для идентификации параметров модели предложен диагностический глукотолерантный тест с упреждающей инъекцией инсулина. Предложенный алгоритм коррекции изучался в имитационном исследовании. При этом имитировалась процедура тестирования и диагностики и проверялась эффективность вычисленных по формуле (10) упреждающей доз. Результаты имитационных исследований и анализ клинических данных (Алламьяров Б.У., 1990) подтвердили эффективность использования упреждающих инъекций для снижения пиков гликемических кривых, сопровождающих поступление глюкозы в кровь с пищей у лиц с повышающейся суточной потребностью в инсулине. Необходимость использования упреждающего регулирования по возмущению была ясна еще из клинически исследований эффективности алгоритмов управления с обратной связью (Г.Брокгауз и др 1981г.), показавшего неспособность всех исследуемых алгоритмов воспрепятствовать возникновению вышлой гипергликемии после приема пищи. Более того, естественная регуляция уровня гликемии в здоровом организме предусматривает упреждающее управление по возмущению на начальном этапе приема глюкозосодержащей пищи. В ответ на ощущение сладкого под влиянием импульсов из вентромедиального ядра гипоталамуса происходит выделение гормонов гипергликемического действия, которые стимулируют быстрое высвобождение глюкозы из печеночного депо в результате гликогенолиза, что индуцирует выделение инсулина из лабильного пула поджелудочной железы задолго до поступления в кровь глюкозы, принятой во время еды. Упреждающая инъекция инсулина как раз и предназначена для компенсации нарушения естественного физиологического механизма подготовки необходимого резерва инсулина в предвидении поступления глюкозы из желудочно-кишечного тракта.

Вместе с тем анализ результатов имитационного исследования демонстрирует недостаточно высокую надежность только программного управления и подтверждает целесообразность проведения хотя бы редких контрольных измерений уровня гликемии внесением необходимой коррекции в решения уравнений базовой модели.

В шестой главе проблемы внешнего управления системой углеводного обмена исследуются с позиций принципа минимума диссипации

одного обмена исследуется с позиций принципа минимума диссипации энергии управления, предложенного в работе в качестве средства снижения неопределенности при построении моделей физиологических систем. Принцип сформулирован при следующих предположениях: функционирование моделируемой физиологической системы описывается системой уравнений:

$$\frac{dx}{dt} = f(x, u, t), \quad (11)$$

где x n -мерный фазовый вектор, u r -мерный вектор управления, фазовая скорость $f(x, u, t)$ - непрерывная и дифференцируемая функция своих аргументов. При нормальном функционировании физиологической системы управления и фазовые координаты не выходят на границы множества допустимых значений. Пусть для системы (11) сформулирована задача Майера о переводе ее из состояния x_0 в состояние x_1 с минимальным значением выбранного критерия качества $\Phi(x_1)$. Если число r управляющих функций u_i не меньше количества n фазовых координат x_j , то управляющие функции в оптимально управляемой системе связаны между собой $r - n + 1$ соотношениями:

$$\frac{\partial(f_1, f_2, \dots, f_n)}{\partial(u_1, u_2, \dots, u_r)} = 0, \quad \frac{\partial(f_1, f_2, \dots, f_n)}{\partial(u_1, \dots, u_{n-1}, u_{n+1})} = 0, \dots, \quad \frac{\partial(f_1, f_2, \dots, f_n)}{\partial(u_1, \dots, u_{n-1}, u_r)} = 0. \quad (12)$$

Эти соотношения не зависят ни от целей управления (выбор x_0 и x_1), отражающих многообразие возможных жизненных ситуаций, ни от выбора неизвестного априори функционала $\Phi(x_1)$, связанного с принципами, в соответствии с которыми проводится отбор жизнеспособных физиологических систем в природе. Физиологический смысл принципа соответствует определению функциональной системы П.К. Анохина как объединения элементов на принципах взаимодействия. Формально соотношения (12) совпадают с условиями оптимальности Парето в аналогической игре n лиц, каждое из которых стремится максимизировать свой выигрыш f_j выбором ходов u_i . Формулы (12) допускают вариационную трактовку в качестве необходимых условий минимума диссипации энергии управления. Применение принципа позволяет снизить неопределенность выбора вида функциональных зависимостей $f(x, u, t)$.

Например, в трехкомпарментальной модели регулирования глицеро-

кемии:

$$\frac{dy_{\pi}}{dt} = f_{\pi}(y, y_v, y_{\pi}, i) - \varphi_{\pi}(y, y_{\pi}, x);$$

$$\frac{dy_{\tau}}{dt} = f_{\tau}(y, y_{\tau}, i) - \varphi_{\tau}(y_{\tau}, \omega);$$

$$\frac{dy}{dt} = [\varphi_{\pi}(y, y_{\pi}, x) - f_{\pi}(y, y_v, y_{\pi}, i)] \cdot v - x f_{\sigma}(y, y_{\tau}, i) - W, \quad (13)$$

где \bar{I} - концентрация инсулина, x - концентрация сахароснижающих гормонов и интенсивность потребления глюкозы ω из тканевого депо на удовлетворение энергетических потребностей тканевого метаболизма входят в два первые уравнения управления запасами гликогена (y_{π} - запас гликогена в печени, y_{τ} - гликоген в тканях, y_v - концентрация глюкозы в воротной вене), а третье уравнение представляет собой уравнение баланса глюкозы y в плазме. Здесь величина W соответствует инсулинонезависимому потреблению глюкозы непосредственно из плазмы.

Для того чтобы система (13) удовлетворяла принципу Якоби-на - Парето, необходимо функции f и φ в правых частях уравнений выбрать такими, чтобы выполнялось соотношение:

$$\frac{\partial x}{\partial \omega} = \left(\frac{\partial f_{\pi}}{\partial i} \cdot \frac{\partial \varphi_{\tau}}{\partial \omega} \right) / \left(\frac{\partial \varphi_{\pi}}{\partial x} \cdot \frac{\partial f_{\tau}}{\partial i} \right),$$

т.е. чувствительность выработки сахароснижающих гормонов к возрастанию потребностей должна быть тем большей, чем выше интенсивность гликогенеза в печени под воздействием инсулина и интенсивность гликогенолиза в тканях на удовлетворение потребностей, и чем ниже влияние сахароповышающих гормонов на интенсивность гликогенолиза в печени и влияние инсулина на интенсивность гликогенеза в тканях.

Данные физиологии подтверждают наличие связи между секрецией сахаросповышающих гормонов и уровнем потребностей $x = x(\omega)$, как пример реализации управления по возмущению, и указывает на существование алгоритмов упреждающего управления по предполагаемому возмущению. Например, выброс адреналина в случае внезапной опасности или появления объекта охоты, т.е. в ответ лишь на опи-

даемую потребность. Аналогично расщепление гликогена в ответ на ощущение сладкого как реакция на предполагаемую возможность поступления глюкозы с последующим возобновлением запасов гликогена.

Принцип Анохина - Парето выдвинут в качестве гипотезы, позволяющей снизить неопределенность выбора вида функциональных зависимостей при моделировании физиологических процессов.

ВЫВОДЫ

1. Предложенная в работе методика имитационного исследования является эффективным средством доклинической проверки выбранных процедур идентификации, алгоритмов определения терапевтических воздействий и позволяет оценить их адекватность имеющейся уровню компьютерной и аппаратной оснащенности.

2. Принцип регулируемой внутрисистемной адекватности, на основе которого формируется вычислительный комплекс для проведения имитационного исследования предусматривает:

- построение математической модели-аналога процессов регуляции в исследуемой физиологической системе, в максимальной степени адекватной достигнутому уровню понимания механизмов, обеспечивающих ее функционирование;

- приоритет неадекватности базовых рабочих моделей регулируемых процессов и модели-аналогов как отражения недостижимости абсолютной адекватности используемого формализованного описания реальному управляемому процессу и неопределенности функционирования физиологической системы.

3. Теоретический анализ и синтез способов определения управляющих воздействий на изучаемую физиологическую систему может проводиться на минимальных моделях управляемых процессов с последующим их усовершенствованием в процессе имитационного исследования на гиперкомплексных моделях.

4. Теоретический синтезированный алгоритм формирования управляющего сигнала в системах внешней коррекции уровня гликемии адекватны современным представлениям о принципах управления секрецией инсулина поджелудочной железой при функционировании системы регуляции в норме.

5. Алгоритм управления скоростью инъецирования инсулина, синтезированный методом аналитического конструирования, сократим по эф-

фективности с другими известными алгоритмами управления с обратной связью, но отличается возможностью представления параметров алгоритма в элементарных функциях, что снижает вычислительные затраты на его имитационное исследование и на экспериментальную апробацию.

6. В процессе коррекции острых гипергликемических состояний эффективны алгоритмы внешнего управления, сочетающие использование замкнутой системы с обратной связью на стадии поддержания уровня гликемии вблизи желаемых значений с программным управлением на этапе компенсации больших отклонений от заданного уровня.

7. Для предупреждения нежелательных всплесков гипергликемии, сопровождающих прием пищи и возникающих несмотря на применение автоматических дозирующих устройств, работающих как в разомкнутом режиме программного управления, так и с обратной связью, целесообразно проведение упреждающих инъекций инсулина, доза которых определяется предложенным в работе способом. При этом снижается также и риск развития гипогликемических состояний.

8. При дискретном характере измерительной информации и при ее поступлении с запаздыванием целесообразно использование прогнозирующей модели в канале обратной связи. Неизбежная неадекватность этой модели эффективно компенсируется текущей идентификацией аддитивно входящего в уравнения модели алгоритмического возмущения, отражающего воздействие на управляемый объект априори неизвестных или в принципе недержимированных факторов.

9. Простейшим способом улучшения качества управления с дискретно-замкнутой обратной связью, не связанным с увеличением вычислительных затрат из-за необходимости сглаживания замкнутой измерительной информации, является выполнение контрольных замеров с интервалами, не меньшими 10-20 мин. Одновременно с повышением надежности прогнозирования это позволяет снизить необходимое количество проб крови в процессе управления.

Основные положения диссертации опубликованы в следующих работах:

1. Кифоренко С.И., Аллахиаров Б.У. Гомеостаз системы углеводного обмена // Тез. докл. II Междунар. конгр. о-за физия. наук. - София, 1974. - С. 22.

2. Кифоренко С.И. К вопросу о построении оптимального регулятора уровня сахара в крови // Тез. докл. VI Всесоюз. совещ. по

проблемам управления.- Минск, 1977.-С.83-84.

3.Кифоренко С.И. Об оптимальном управлении уровнем гликемии //Нейробионика и математическое моделирование физиологических процессов.- Киев: Ин-т кибернетики АН УССР, 1979.-С.39 - 46.

4.Биологично и математично моделиране на въглехидратната обмяна./В.Г.Антомонов, Т. Попов, А.Б.Котова,С.И.Кифоренко, Н.К.Параконная.- София:Медицина и физкультура,1980.-77 с.

5. Theoretical Investigation of Carbohydrate and Lipometabolism systems and use of simplified mathematical models for control. /Yu. Antomov, S. Kiferenko, B. Allamyarov et al. // Kybernetes.- 1977. - Vol.6.-P. 297-303.

6. Методы математической биологии: В 8 кн.- Киев: Выща шк., 1982 г.- Кн.4: Методы идентификации математических моделей биологических систем/ В.М.Глушков, В.Г.Антомонов, С.И.Кифоренко,А.Б.Котова.-188 с.

7.Методы математической биологии: В 8 кн.- Киев: Выща шк., 1983 г.- Кн.-7: Методы анализа и синтеза биологических систем управления /Л.С.Алеев,Н.И.Амосов,В.Г.Антомонов, Ч.А.Иванов-Мурожский, В.Е.Кабикин, С.И.Кифоренко и др.-273 с.

8.Методы математической биологии: В 8 кн.- Киев: Выща шк., 1984 г.- Кн. 8: Методы решения задач биологии и медицины на ЭВМ/ Г.Ц.Агаян, В.Г.Антомонов, Н.В.Антомонов, В.В.Баглай, В.Е.Кабикин, С.И.Кифоренко и др.- 344 с.

9.Слипченко В.Г.,Кифоренко С.И., Науменко И.Д., Плаксин К.В. Математическое моделирование оптимального алгоритма управления гликемией// Тез.докл. I Всесоюз. школы-семинара "Математические модели в эндокринологии и иммунологии.-Друскининкай, 1985.- С.95-97.

10.Кифоренко С.И., Коваль А.В., Плаксин К.В. О различных алгоритмах управления уровнем гликемии// Биологическая и медицинская кибернетика и бионика.- Киев: Ин-т кибернетики им. В.М.Глушкова АН УССР, 1984.- С.53-59.

11.Кифоренко С.И.,Коваль А.В.,Плаксин К.В. Адаптивный цифровой алгоритм вычисления скорости инфузии инсулина для ИИЭ// Тез.Всесоюз. конф."Бионика и биомедицинская кибернетика".- Ленинград, 1985.- С.130-132.

12. Кифоренко С.И. Обработка результатов измерений в адаптивных системах управления//Тез.конф."Применение вычислительной

техники и математических методов в научных исследованиях". - Киев, 1985. - С. 98-99.

13. Кифоренко С.И. Использование математической модели для обработки результатов глицотэластантного теста. - Киев, 1988. - 22с. - Деп. в ВИНИТИ 24.06.88, № 5076-888.

14. Антомонов В.Г., Котова А.Б., Кифоренко С.И. Биотехнические системы в медицине // Тр. V Пражского междунар. симп. "Имитация систем в биологии и медицине". - Прага, 1988. - С. 5-10.

15. Кифоренко С.И. Поддержание гликемического гомеостаза с помощью дискретно-замкнутой системы управления с адаптивной моделью // VIII Госп. конф. "Бизника-89" (Кремсичуг): Тез. докл. - Киев, 1989. - С. 37.

16. Кифоренко С.И., Кифоренко Б.Н. Проблемы формализованного описания процессов в живой природе // Тр. VII Междунар. симп. "Имитация систем в биологии и медицине". - Прага, 1989. - С. 11-14.

17. Кифоренко С.И., Коржова В.Н. Использование разрывных динамических систем в контуре адаптивного управления // Экза-семинар "Разрывные динамические системы" (Киев): Тез. докл. - Киев, 1989. - С. 29.

18. Кифоренко Б.Н., Кифоренко С.И. Учет субъективных и объективных факторов при построении биотехнических систем управления // VII Всесоюз. семинар "Гомеостатика живых и технических систем" (Иркутск): Тез. докл. - Иркутск, 1989. - С. 176-178.

19. Кифоренко С.И. Алгоритм адаптивного управления в дискретно замкнутой системе. - Киев, 1990. - 15с. - Деп. в ВИНИТИ 05.01.90, № 1503-890.

20. Кифоренко С.И. Имитационное моделирование системы адаптивного управления уровнем гликемии. - Киев, 1990. - 16с. - Деп. в ВИНИТИ 05.02.90, № 1504-900.

21. Кифоренко С.И., Коржова В.Н. Синтез и исследование в имитационном эксперименте оптимального алгоритма управления уровнем гликемии // Физиологическая и медицинская информатика. - Киев: Ин-т кибернетики им. В.И. Глушкова АН УССР, 1990. - С. 14-19.

22. Гомеостатика живых, технических, социальных и экологических систем // В.М. Горский, В.И. Астафьев, В.П. Казначеев, С.И. Кифоренко и др. Новосибирск: Наука, 1990. - 350 с.

23. Кифоренко Б.Н., Кифоренко С.И. Принцип взаимодействия Ляпуна - Парето в теории управляемых систем // Изв. АН СССР,

Техн. кибернетика. - 1991. - 1, №. - С. 187 - 191.

24. Кифоренко Б.Н., Кифоренко С.И. Координации управляющих воздействий по принципу минимума диссипации энергии управления // I Всесоюз. конф. "Координирующее управление в технических и природных системах" (п.Ма. ; Крымской обл.): Тез.докл. - Харьков, 1991. - С.21-22.

Подп. в печ. 13.11.92. Формат 60×84/16. Бум. кн. журн. Офс. печ. Усл. печ. л. 1,86. Усл. кр.-отт. 1,98. Уч.-изд. л. 2,0. Тираж 100 экз. Заказ 1671.

Редакционно-издательский отдел с полиграфическим участком
Института кибернетики имени В. М. Глушкова АН Украины
252207, Киев 207, проспект Академика Глушкова, 40.

469046

AB 26.294

AB 26.294