

DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1441

В.А. Карпельев¹, Ю.И. Филиппов¹, Ю.В. Тарасов¹, М.Д. Боярский¹,
А.Ю. Майоров^{1,2}, М.В. Шестакова^{1,2}, И.И. Дедов¹

¹ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом

В обзоре представлены основные математические модели биологической системы управления концентрацией глюкозы в плазме крови (упрощенно — система инсулин–глюкоза). Рассмотрено 2 крупных класса математических моделей: эмпирические и теоретические. Эмпирические модели построены на результатах обработки массивов входных данных с целью определения некоторых закономерностей и их использования для предсказания значений параметров модели в будущем (в частности, концентрации глюкозы в плазме крови) без учета законов физиологии. Теоретические модели физиологически обоснованы и условно делятся на 2 подгруппы — смешанные и полные. Смешанные модели описывают лишь ключевые физиологические закономерности, однако сохраняют способность предсказывать значения критически важных параметров системы регуляции углеводного обмена. Параметры смешанных моделей определяются на основании результатов клинических тестов. Полные модели учитывают и позволяют математически описать все доступные знания о регуляции углеводного обмена и способны моделировать систему инсулин–глюкоза при сахарном диабете. Успехи в области математического моделирования во многом определяют дальнейшее развитие медицинских технологий лечения сахарного диабета в целом и создание искусственной поджелудочной железы в частности.

Ключевые слова: сахарный диабет, математическое моделирование, система инсулин–глюкоза, искусственная поджелудочная железа, углеводный обмен.

(Для цитирования: Карпельев В.А., Филиппов Ю.И., Тарасов Ю.В., Боярский М.Д., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (5): 549–560. Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1441)

549

Введение

Математическое моделирование биологических процессов (в частности, острых и хронических заболеваний человека) представляет глубокую фундаментальную проблему, стоящую на стыке медицины, биологии и математики. От разработки адекватных математических моделей заболевания во многом зависят глобальные успехи в его

лечении, профилактике и организации системы оказания медицинской помощи.

Сахарный диабет (СД) как глобальная медико-социальная проблема современности крайне подробно рассматривается с позиции математического моделирования уже много десятилетий. Основные подходы к моделированию взаимодействий основных компонентов системы регуляции углеводного обмена в норме и при СД были

V.A. Karpel'ev¹, Yu.I. Filippov¹, Yu.V. Tarasov¹, M.D. Boyarsky¹,
A.Yu. Mayorov^{1,2}, M.V. Shestakova^{1,2}, I.I. Dedov¹

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Mathematical Modeling of the Blood Glucose Regulation System in Diabetes Mellitus Patients

Interest in the mathematical modeling of the carbohydrate metabolism regulation system increases in recent years. This is associated with a «closed loop» insulin pump development (it controls an insulin infusion depending on the blood glucose level). To create an algorithm for the automatic control of insulin (and other hormones) infusion using an insulin pump it is necessary to accurately predict glycaemia level. So, the primary objective of mathematical modeling is to predict the blood glucose level changes, caused by the wide range of external factors. This review discusses the main mathematical models of blood glucose level control physiological system (simplified insulin–glucose system). The two major classes of models — empirical and theoretical — are described in detail. The ideal mathematical model of carbohydrate metabolism regulatory system is absent. However, the success in the field of blood glucose level control modeling and simulating is essential for the further development of diabetes prevention and treatment technologies, and creating an artificial pancreas in particular.

Key words: diabetes mellitus, mathematical modeling, insulin–glucose system, artificial pancreas, carbohydrate metabolism.

(For citation: Karpel'ev V.A., Filippov Yu.I., Tarasov Yu.V., Boyarsky M.D., Mayorov A.Yu., Shestakova M.V., Dedov I.I. Mathematical Modeling of the Blood Glucose Regulation System in Diabetes Mellitus Patients. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (5): 549–560. Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1441)

сформулированы еще во второй половине прошлого века. Однако исследования и разработки, направленные на совершенствование и создание новых математических моделей как самого заболевания, так и его лечения, не только продолжаются до настоящего времени, но и становятся все более востребованными.

Так, все принципы интенсифицированной инсулинотерапии (наиболее эффективного режима лечения пациентов с СД, которым необходим инсулин [1]) ориентированы на эффективное прогнозирование и управление концентрацией глюкозы в крови (ГК). Современные технологические достижения (непрерывное мониторирование гликемии в режиме реального времени, сверхточное дозирование инсулина инсулиновой помпой), а также успехи в области математического моделирования и созданные с его помощью алгоритмы автоматического управления инфузией инсулина (глюкагона, глюкозы) открывают реальную возможность для создания так называемой искусственной поджелудочной железы — инсулиновой помпы, самостоятельно управляющей введением инсулина с учетом изменений гликемии в режиме реального времени по принципу «замкнутого контура». Реализация этой крайне перспективной задачи современной медицинской инженерии и кибернетики неразрывно связана с использованием математического моделирования и компьютерной симуляции.

Начав свое развитие в 60-х гг. прошлого века с простой модели системы инсулин—глюкоза, моделирование углеводного обмена и его нарушений сегодня представлено чрезвычайно многообразными подходами и решениями. В своей статье мы попытались осветить основные направления в математическом моделировании системы инсулин—глюкоза.

Классификация моделей

С математической точки зрения, биологические функциональные системы рассматривают как стохастические нелинейные системы с мультикомпаратментными взаимодействиями [2]. К таким функциональным биологическим системам относится и система регуляции концентрации ГК. Эта система включает в себя взаимодействия множества компонентов на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровне, основанные на динамических изменениях концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови. В литературе математические модели биологической системы управления концентрацией глюкозы в крови упрощенно называют системой инсулин—глюкоза.

Существует 2 основных класса математических моделей, разработанных для предсказания значения концентрации ГК и управления ею [3]:

- на основе фактических данных (эмпирические модели);
- на основе физиологических и патофизиологических принципов (теоретические модели).

Эмпирические модели созданы на основе анализа данных, вводимых в систему и получаемых на выходе из нее, при этом физиологические механизмы практически не учитываются. Обычно на выходе этих моделей получают концентрацию ГК, а входными данными могут служить как множество ранее измеренных значений ГК, так и другая информация (питание, физическая активность, инсулинотерапия, температура тела и т.д.). С другой стороны, априорное знание физиологических закономерностей регуляции системы инсулин—глюкоза

является основой для создания теоретических моделей. Некоторые модели этого класса содержат минимальное число уравнений, которые сосредоточены только на основных физиологических аспектах, в то время как другие модели (с большим числом уравнений) детально отражают физиологические закономерности регуляции системы инсулин—глюкоза. Кроме того, для пациентов с СД смоделировать систему инсулин—глюкоза без учета таких параметров, как доза вводимого инсулина, приемы пищи и влияние физической нагрузки, практически невозможно. Разработаны математические модели, характеризующие скорость всасывания глюкозы из пищи в плазму крови, описывающие фармакокинетику и фармакодинамику инсулина, а также учитывающие влияние физических нагрузок. Развитие математических моделей обеспечило эволюцию виртуальных алгоритмов контроля концентрации ГК. Во многих исследованиях, посвященных контролю гликемии при СД, использовали математические модели для предварительного тестирования разработанных алгоритмов наблюдения и ведения пациентов.

Ниже более подробно рассмотрены основные математические модели динамики инсулин—глюкоза, сведения о которых опубликованы в научной литературе [4–6]. Из-за громоздкости формул мы не размещаем в сообщении математическое описание моделей. Его можно найти или в оригинальных публикациях, ссылки на которые мы приводим, или в специализированных обзорах [7, 8].

Эмпирические модели

Эмпирические модели — модели «черного ящика», связывающие входные данные пациента с выходными, которыми обычно является концентрация ГК. В этих моделях будущие значения ГК пациента предсказываются с использованием значений, измеренных ранее, и других входных данных, которые могут влиять на концентрацию ГК. Самый привлекательный аспект этих моделей состоит в том, что они просты и могут быть разработаны за короткий промежуток времени. Однако данные модели не могут обеспечить понимания процесса изменения концентрации ГК и инсулина в различных тканях и органах, поскольку они не учитывают его физиологию. Кроме того, эти модели зачастую требуют новых данных (введение в потоковом режиме) от объекта, чтобы предсказать изменения концентрации ГК в ближайшем будущем.

Модели временных рядов

Это одна из категорий эмпирических моделей, которые можно применять для создания линейных и нелинейных динамических моделей, связывая данные ввода и вывода. Под временным рядом подразумевают измеренные через некоторые промежутки времени данные, описывающие изучаемый объект. Проводя анализ временных рядов, возможно построить прогноз будущих событий, основываясь на известных событиях из прошлого. Предсказание будущих данных временного ряда будет получено до того момента времени, как они будут измерены.

T. Vremer и соавт. [9] оценили способность разработанных линейных моделей авторегрессии (autoregression, AR), построенных на временном ряде эмпирических данных концентрации ГК (получен с использованием функции автокорреляции — autocorrelation function, ACF), предсказать будущие значения концентрации ГК. Результаты исследования показали, что линейные модели были в состоянии предсказать концентрацию ГК на коротком

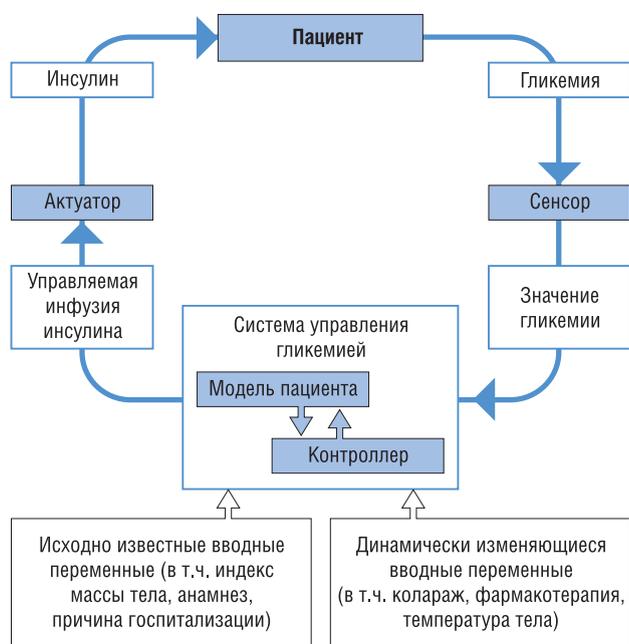


Рис. 1. Полуавтоматизированная система управления гликемией в отделении интенсивной терапии (публикуется с разрешения правообладателя — IOP Publishing — из [13]. Copyright © 2006 Institute of Physics and Engineering in Medicine).

промежутке времени (до 30 мин) от предыдущих данных у пациентов с СД 1-го типа и у пациентов без СД. В дальнейшем J. Reifman и соавт. [10] и G. Sparacino и соавт. [11] разработали модели AR для предсказания концентрации ГК для различных временных горизонтов прогноза, построенных на основе данных непрерывного мониторинга глюкозы у 15 и 28 субъектов с СД 1-го типа, соответственно.

В модели временного ряда, разработанной T. Van Nегре и соавт. на основе данных 41 пациента с СД (наблюдавшихся в отделении интенсивной терапии), показано, что оптимальным для расчетов является второй порядок авторегрессии (ARX) [12]. В последующей работе авторы использовали данные других 15 пациентов отделения интенсивной терапии, чтобы на основе предшествующей разработки создать адаптивную модель временного ряда [13]. Схема модели представлена на рис. 1. Применяли 2 различных подхода проверки правильности (адаптивный и неадаптивный) прогнозируемых значений ГК. Адаптивный подход позволял обновить коэффициенты исходной модели, используя весовые характеристики наименьших квадратов. Коэффициенты модели сохранялись постоянными для неадаптивного подхода. В результате прогноз адаптивной модели превосходил прогноз исходной по точности. Кроме того, новая модель была в состоянии прогнозировать изменения концентрации ГК на 4 ч вперед.

Позже были разработаны модели AR, ARX и авторегрессионного скользящего среднего значения (ARMAX) с использованием данных непрерывного мониторинга гликемии двух пациентов с СД 1-го типа в амбулаторном режиме [14]. В этой работе также была создана математическая модель прогнозирования концентрации ГК в ходе симуляции СД 1-го типа по нелинейной физиологической модели [15, 16] с возмущениями на основе данных о введении инсулина и приемах пищи на входе. Результаты исследования показывают, что модели AR или ARX наиболее эффективны для прогнозирования изменений ГК в амбулаторных условиях, а модель ARMAX — для симули-

руемых данных. Позже M. Egen-Oruklu и соавт. разработали авторегрессионные AR и авторегрессионные рекурсивные алгоритмы скользящего среднего (autoregressive moving average, ARMA) для моделей временных рядов, предсказывающих концентрацию ГК [17, 18].

На основе AR Y. Kazama и соавт. [19] разработали модель определения показателя чувствительности к инсулину, используя набор данных перорального теста толерантности к глюкозе 115 различных пациентов, которые были разделены на 3 группы: здоровые субъекты, пациенты со сниженной толерантностью к глюкозе и пациенты с СД 2-го типа. Новый способ вычисления показателя чувствительности к инсулину (широко используемому в рутинной клинической практике при лечении больных СД) в последующем был проверен на точность путем сопоставления результатов с полученными в ходе эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста.

В 2010 г. были опубликованы результаты исследования, в котором авторы проверяли возможность развития универсальных эмпирических моделей временных рядов для предсказания концентрации ГК в ходе непрерывного мониторинга гликемии с подкожным расположением сенсора глюкозы у пациентов с СД 1-го и 2-го типа. В этом исследовании разработаны AR-модели 30-го порядка, позволяющие сделать кратковременный прогноз концентрации ГК (на 30 мин вперед) [20].

Помимо вышеупомянутых линейных эмпирических моделей, также разработаны некоторые нелинейные модели. Так, G.D. Mitsis и соавт. [21] создали эмпирические нелинейные динамические модели типа Вольтерра с данными, полученными путем симуляции по минимальной модели (см. ниже) [22]. Кроме того, на основе данных внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ) разработана модель нелинейной авторегрессии с внешним входом (nonlinear autoregressive with exogenous input, NARX) для расчета показателя чувствительности к инсулину [23]. Полученные с помощью этой модели показатели чувствительности к инсулину совпадают с вычисленными по минимальной модели для пациентов без СД.

D.K. Rollins и соавт. [24, 25] внесли значительный вклад в развитие нелинейных, ориентируемых на блок Вайнера моделей для пациентов с СД 2-го типа. Эта группа ученых применила методологию моделирования блока Вайнера, чтобы предсказывать концентрацию ГК у пациентов с СД 2-го типа, используя большой набор строго коррелирующих «неинвазивных» входных данных (почти 35 наборов входных переменных, связанных со стрессом, активностью и пищей). В указанной работе также сообщается, что этот вид методологии моделирования был испытан клинически с участием 1 пациента с СД 1-го типа (количество вводимого инсулина было известно). Исследование показало высокую корреляцию предсказываемых моделью значений ГК с реальными изменениями гликемии у пациента ($r=0,96$).

Искусственные нейронные сети

Искусственная нейронная сеть (artificial neural network, ANN) — математическая модель (а также ее реализация — программные или аппаратные средства), организованная и функционирующая аналогично сетям нервных клеток живого организма. Нейронные сети позволяют осуществлять прогнозирование путем обобщения и выделения скрытых зависимостей между входными и выходными данными. Нейронная сеть способна предсказать будущее значение некоей последовательности (после «обучения») на основе нескольких предыдущих значений и/или каких-то существующих в настоящий момент факторов.

Теоретические модели

В работе W.A. Sandham и соавт. [26] исследовали возможность точного предсказания концентрации ГК у 2 пациентов с СД 1-го типа с помощью рекуррентной нейронной сети (recurrent artificial neural network, RANN). Предыдущие значения ГК использовали в модели для того, чтобы предсказать текущую или будущую концентрацию ГК. Входной спектр данных, используемый для предсказания концентрации ГК у пациентов с СД 1-го типа, включал инсулин (доза, тип, время и место инъекции), диету (полное количество углеводов, время приема пищи), физическую нагрузку (продолжительность, интенсивность, время начала), значение ГК и другие параметры (стресс, болезнь и т.п.). Результаты прогноза модели ANN оказались очень близки к реальным значениям ГК у обоих пациентов. V. Tesp и соавт. [27] показали, что RANN в комбинации с линейной моделью ошибок (разработанной, чтобы учитывать неопределенность в системе и восполнять недостающие значения ГК во входных данных) дает еще более точные прогнозы концентрации ГК у пациентов с СД 1-го типа.

N. Ghevondian и соавт. [28] использовали обучаемый алгоритм ANN с обратной связью для предсказания концентрации ГК у получавших инсулинотерапию пациентов с СД. В качестве входных данных помимо стандартных применяли неинвазивно измеренные физиологические параметры, такие как сопротивление кожи и частота сердечных сокращений. Результаты показали, что погрешность предсказаний данной модели может быть <10%.

S.G. Mougiakakou и соавт. [29] представили 2 комбинации компартментарных моделей и ANN для моделирования системы инсулин–глюкоза на основе данных 4 детей с СД 1-го типа. Фармакокинетика инсулина и кинетика всасывания глюкозы из кишечника были описаны в форме компартментарных моделей, в то время как динамика изменений концентрации глюкозы в крови была дана в ANN. В одной модели применяли прямую связь ANN (FFANN), в другой — обучаемую RANN с рекуррентным алгоритмом обучения в реальном времени. Выходные данные из компартментарных моделей брали в качестве входных данных для моделей ANN. Результаты показали превосходную точность работы RANN на данных всех 4 пациентов.

В различных работах рассмотренные выше ANN-модели использовали наборы данных небольшого числа пациентов (от 1 до 4) для предсказания изменений концентрации ГК. Хотя исследователи и добились значительных успехов, о дальнейшем применении ANN-моделей в исследованиях с большим числом субъектов до настоящего времени не сообщалось.

Алгоритм универсального процесса моделирования

Для предсказания значений ГК Р. Kotanko и соавт. [30] применяли эмпирическую технику моделирования, названную алгоритмом универсального процесса моделирования (universal process modeling algorithm, UPMA), и использовали данные 2 получавших инсулин пациентов с СД за 700 дней. Эти данные включали информацию о ежедневной инсулинотерапии, измерениях ГК, физической активности и питании пациентов. UPMA использовал данные предыдущего месяца как «библиотеку ссылок» для прогнозирования ГК в следующем месяце. Прогнозы UPMA сравнили с прогнозами 2 опытных врачей. Результаты показали, что значения ГК, предсказанные UPMA, обладали значительной корреляцией с наблюдаемыми значениями ГК (r от 0,45 до 0,73), тогда как прогнозы врачей существенно отличались от реальных значений (r от 0,05 до 0,10).

Теоретические модели системы глюкоза–инсулин учитывают физиологические взаимодействия на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровне, связанные с метаболизмом глюкозы. Для разработки таких моделей требуются значительно большие усилия по сравнению с таковыми для создания эмпирических моделей. Теоретические модели можно подразделить на смешанные (полуэмпирические) и полные теоретические.

- Смешанные модели обладают ограниченным числом динамических уравнений, в которых функции различных органов или тканей тела смешиваются в один или более компартментов (например, вне- и внутриклеточные компартменты). Параметры и многие коэффициенты смешанных моделей определяются на основе результатов клинических тестов и исследований (таких как внутривенный или оральный тест на толерантность к глюкозе и т.д.), что и обуславливает их полуэмпирический характер.
- В разработке полных теоретических моделей рассматривают детализированную физиологию. Распределение и динамические изменения концентрации глюкозы и инсулина в различных органах и тканях смоделированы отдельно, при помощи доступных экспериментальных данных. Взаимодействие между этими органами также описывается этими моделями. Полные теоретические модели очень сложны и требуют большего количества времени для разработки, чем смешанные.

Смешанные модели

Пионером в развитии математических моделей, базирующихся на основных физиологических закономерностях регуляции углеводного обмена, был V.W. Bolie. В 1961 г. он предложил линейную модель, основанную на собственной теории [31], с двумя обыкновенными дифференциальными уравнениями (ОДУ), описывающими закономерности изменений концентрации ГК и инсулина. Эта теория предполагала, что печень, поджелудочная железа и периферические ткани находятся в связи друг с другом посредством единственного компартмента, в котором изменения концентрации глюкозы и инсулина происходят быстро и однородно. Однако эта модель не рассматривала действие почек, а также внутри- и внесудистые различия в концентрациях инсулина и глюкозы. Подобная модель для описания кинетики глюкозы и инсулина с двумя ОДУ была разработана Е. Askerman в 1965 г. [32].

Минимальная модель, или модель Бергмана (R.N. Bergman)

Наиболее популярной моделью в исследованиях диабета является минимальная модель, предложенная R.N. Bergman и соавт. [22]. Она была разработана после сложного статистического и физиологического анализа закономерностей утилизации глюкозы у собак [33]. Модель была также проверена на людях с целью определения таких важных физиологических параметров, как гликемический индекс глюкозы (степень повышения концентрации ГК при введении глюкозы в организм тем или иным путем), чувствительность инсулина и реактивность поджелудочной железы [34, 35]. Минимальная модель включает 3 ОДУ, описывающие изменения концентрации ГК и инсулина в плазме, а также элиминацию инсулина в организме (не рассматривая внешних воздействий).

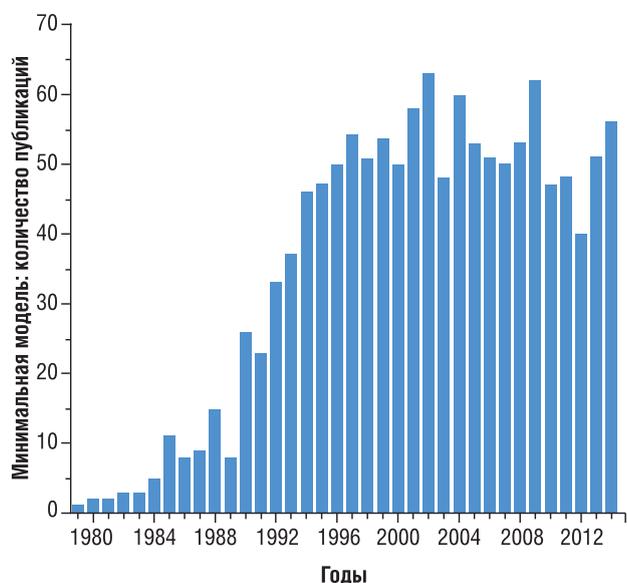


Рис. 2. Исследования с использованием минимальной модели с 1979 по 2014 г., по оценкам PubMed.

Главные преимущества этой модели — ее структурная простота и способность рассчитать важные физиологические параметры, используя значения концентрации ГК и инсулина в плазме, полученные из клинических тестов.

Минимальная модель использована в сотнях исследований [36], и число работ продолжает расти (рис. 2).

Впоследствии минимальная модель претерпела множество модификаций, которые главным образом вводили условия СД в оригинальную минимальную модель, разработанную на основе данных ВТТГ, полученных у здоровых субъектов. S.M. Furler и соавт. [37] предложили модифицировать минимальную модель с целью управления концентрацией ГК у пациентов с СД, введя функцию экзогенно доставляемого инсулина. R.L. Ollerton [38] и M.E. Fisher [39] изменили минимальную модель, максимально приблизив ее к условиям СД 1-го типа: добавили функцию экзогенного поступления глюкозы в уравнение динамики глюкозы и, исключив функцию панкреатической секреции инсулина, ввели функцию экзогенно доставляемого инсулина в компартменте инсулина плазмы. В 2002 г. модель M.E. Fisher была изменена: S.M. Lynch

и соавт. [40] включили в нее новое уравнение, которое связало содержание глюкозы в крови и подкожной жировой клетчатке. В 2006 г. в работе T. Van Herpe и соавт. [41] была предложена модифицированная минимальная модель для управления концентрацией ГК пациентов в отделении интенсивной терапии. A. Roy и R.S. Parker [42] развили расширенную минимальную модель, введя в нее новую функцию, отражающую влияние свободных жирных кислот на метаболизм глюкозы. Эта модель включила новое ОДУ, описывающее динамику содержания свободных жирных кислот в плазме. Позднее A. Roy и R.S. Parker [43] разработали расширенную минимальную модель, учитывающую влияние физической нагрузки на систему глюкоза—инсулин.

Несмотря на популярность, у минимальной модели Бергмана есть существенные недостатки. В исследованиях показано, что в минимальной модели применяется завышенное значение гликемического индекса глюкозы [44] и заниженное — показателя чувствительности к инсулину [45]. С. Cobelli и соавт. [46] сформировали новую двухкомпарментарную минимальную модель для описания кинетики глюкозы с использованием байесовского подхода. Эта модель разработана на основе данных стандартного ВТТГ здоровых субъектов. Она отличается более точными показателями гликемического эффекта глюкозы и чувствительности к инсулину по сравнению с оригинальной минимальной моделью. A. Caumo и соавт. [47] показали, что причиной сверх- и недооценки является однокомпарментарное приближение системы глюкоза—инсулин в оригинальной минимальной модели; они предложили двухкомпарментарную модель для системы глюкозы (ввели в модель «доступные» и «недоступные» компартменты), которая смогла дать точные значения показателя гликемического эффекта глюкозы и чувствительности к инсулину.

Модель Леманна (E.D. Lehmann)

В 1989 г. M. Berger и D. Rodbard [48] предложили компьютерную программу, основанную на фармакокинетико-фармакодинамической модели, для моделирования динамики содержания инсулина и глюкозы после подкожной инъекции инсулина. Фармакокинетическую модель действия инсулина можно было использовать для вычисления концентрации инсулина

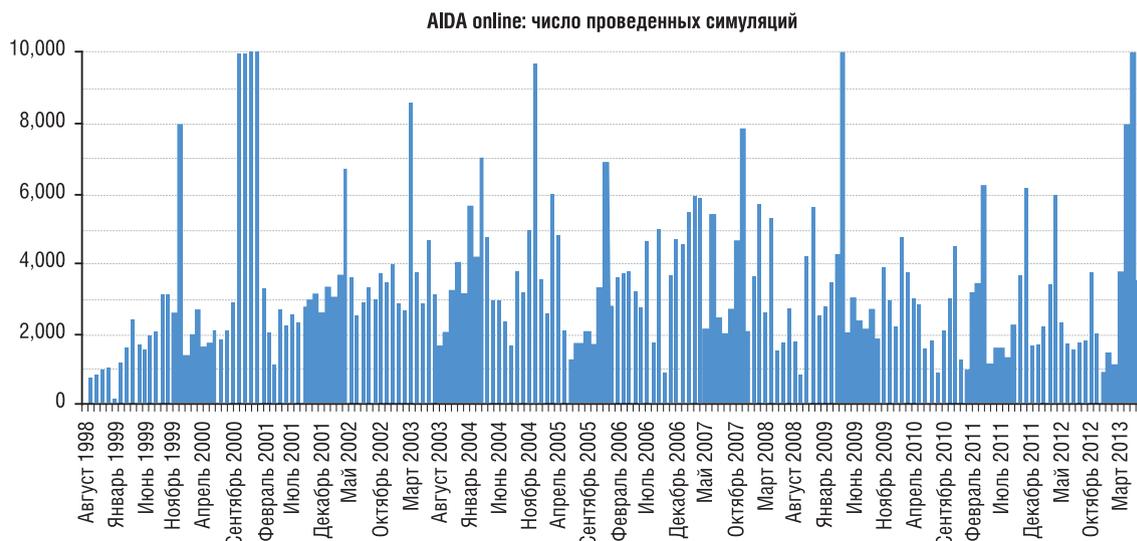


Рис. 3. Число онлайн-симуляций с использованием симулятора АИДА в месяц. Более чем 68 тыс. симуляций за время существования АИДА (публикуется с разрешения правообладателя по открытой лицензии Creative Commons Attribution License из [51]. Copyright © 2014 Eldon D. Lehmann et al.).

в плазме крови при различных вариантах состава раствора вводимого инсулина, в то время как фармакодинамическая модель изменения концентрации глюкозы могла быть использована для предсказания ожидаемого значения ГК в ответ на потребление объектом углеводов и введение инсулина.

Е.Д. Lehmann и Т. Deutsch [49] разработали новую полуэмпирическую модель системы инсулин–глюкоза у больных СД 1-го типа. В ней использована фармакокинетическая модель действия инсулина М. Berger и D. Rodbard с фармакодинамической моделью глюкозы J.R. Gupton и соавт. [50]. Единственный компартмент модели Леманна учитывает поступление в организм глюкозы через абсорбцию из кишечника и общий печеночный баланс (учитывается фоновый гликогенолиз, гликогенез и глюконеогенез), а вывод — через периферическую и инсулиннезависимую утилизацию глюкозы и почечную экскрецию. Самая значительная часть модели — описание количества глюкозы, поступающей из кишечника после приема пищи. На основе этой математической модели создана обучающая компьютерная программа — симулятор АИДА (automated insulin dosage advisor, AIDA) [49], которая в интерактивном режиме позволяет получать значения концентрации инсулина плазмы и ГК у пациентов с СД 1-го типа (рис. 3).

554

Модель Стариса (J. Sturis)

J. Sturis и соавт. [52] на основе данных клинических исследований, демонстрирующих, что секреция инсулина в поджелудочной железе следует колебательному поведению с быстрой малой амплитудой и более медленной большой амплитудой в зависимости от инфузии глюкозы, разработали модель, состоящую из 6 ОДУ и 5 нелинейных уравнений. Первые 3 дифференциальных уравнения этой модели описывают концентрацию инсулина плазмы, межклеточного инсулина и глюкозы плазмы, соответственно. Следующие 3 дифференциальных уравнения моделируют физиологическую задержку инсулина плазмы, чтобы ингибировать производство глюкозы печенью. Пять нелинейных уравнений этой модели характеризуют панкреатическую секрецию инсулина, утилизацию глюкозы (мозгом, жировой тканью

и клетками мышц) и физиологическую задержку. Схема модели приведена на рис. 4.

I.M. Tolic и соавт. [53] в 2000 г. расширили модель Стариса, дополнив ее двумя детальными моделями динамики рецептора инсулина. В модели, предложенной J. Li и соавт. [54], введены 2 функции задержки динамики инсулина и глюкозы во времени в ОДУ. Однако эти модели не были проверены на достоверность клиническими исследованиями. В 2010 г. С.-L. Chen и соавт. [55] немного изменили модель J. Li и успешно проверили ее на экспериментальных данных 56 пациентов с СД.

Модель Новорки (R. Novorka)

В 2002 г. R. Novorka и соавт. [15] вывели новую полуэмпирическую модель динамики ГК. Она разработана на основе клинических данных (ВТТГ 6 субъектов) с использованием двойного трекового метода. Двойной трековый метод применяли с целью оценки действия инсулина на фармакокинетику глюкозы, ее метаболизм и эндогенную продукцию. Структурно эта модель включает 2 компартмента для описания фармакокинетики глюкозы и 1 — для описания фармакодинамики инсулина. При этом для каждой описываемой функции (поглощение глюкозы, ее распределение и использование) было введено свое ОДУ. Необходимо отметить, что подсистема динамики инсулина включала двухкомpartmentную цепь, последовательно описывающую сначала абсорбцию инсулина из места введения, а затем его распределение в плазме и дальнейшую фармакодинамику.

Чуть позднее, в работах М.Е. Wilinska и соавт. [56] с использованием экспериментальных клинических данных 7 пациентов с СД 1-го типа были введены уточнения в модель R. Novorka. Изменения касались функций, описывающих кинетику генно-инженерных аналогов инсулина (на примере инсулина лизпро), вводимых подкожно путем постоянной инфузии (с помощью инсулиновой помпы). Так были выведены уравнения 2 путей абсорбции инсулина из места инъекции (быстрого и медленного), а также введена поправка на феномен локальной биодegradации инсулина в месте инфузии. Обобщенная модель рассматривается в более поздних работах под названием «модель Novorka–Wilinska» (рис. 5).

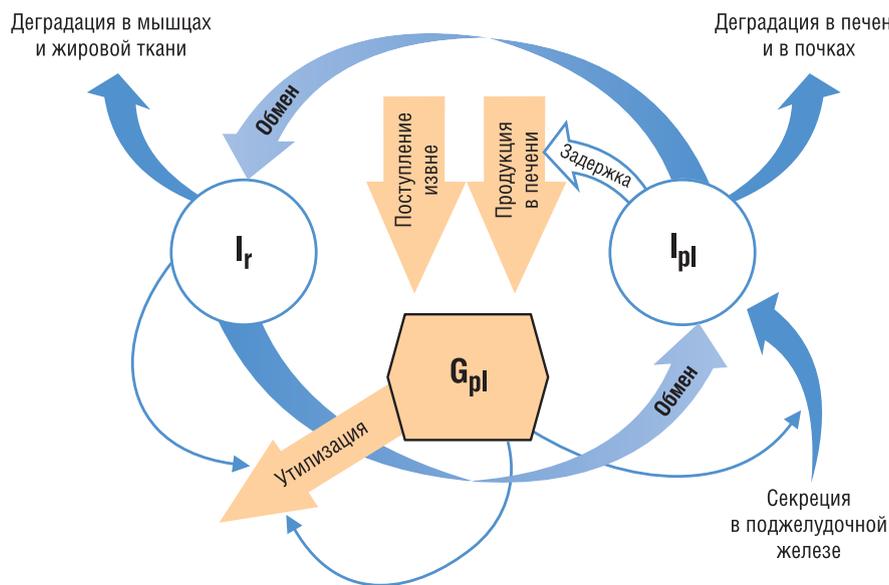


Рис. 4. Блок-схема модели Стариса (адаптировано из [52]).

Примечание. Главные переменные: G_{pl} — глюкоза плазмы, I_r — инсулин в тканях, I_{pl} — инсулин в плазме. Толстыми стрелками отмечены фармакокинетические пути; тонкие стрелки обозначают функциональные отношения.

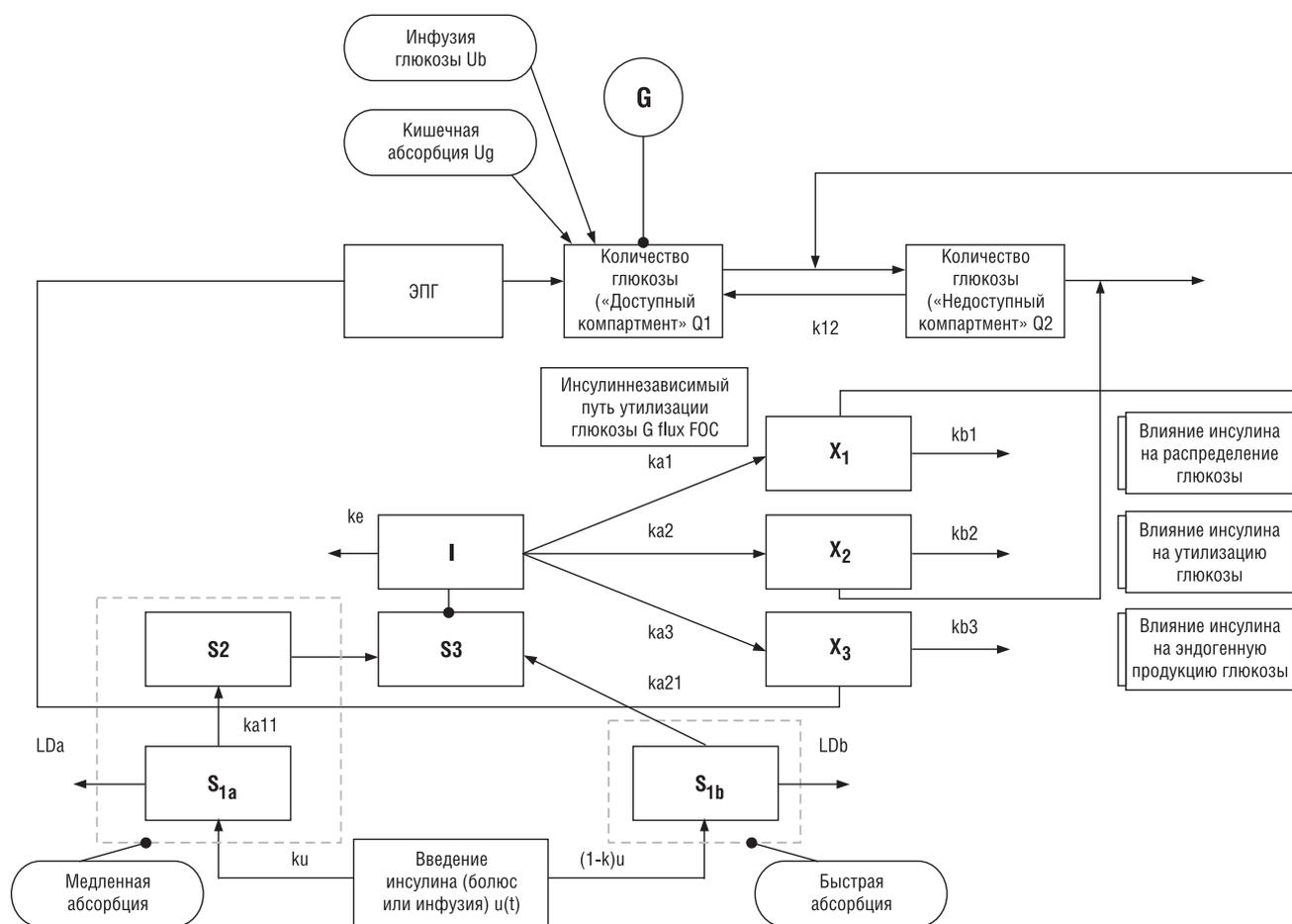


Рис. 5. Блок-схема модели Novorka–Wilinska (публикуется с разрешения правообладателя из [57]. Copyright ©2009 American Chemical Society).

Примечание. Компартаментами S1a, S2 и S1b представлена подсистема абсорбции инсулина. Компартимент динамики инсулина (I) определяет воздействие на компартменты глюкозы («доступный» для прямого действия инсулина — Q1, «недоступный» — Q2) через трехкомпартиментную подсистему, характеризующую распределение глюкозы в тканях и плазме, ее утилизацию и эндогенную продукцию (ЭПГ). В модели предусмотрен путь утилизации глюкозы по инсулиннезависимому пути. Функции LD (LDa, LDb) описывают локальную биodeградацию инсулина в месте инъекции или инфузии. Входящими данными для математической модели являются дозы вводимого инсулина, на выходе система предсказывает концентрацию глюкозы в крови (G).

Модель Фабьетти (P. Fabietti)

Р. Fabietti и соавт. [58] разработали математическую модель системы инсулин–глюкоза у больных СД 1-го типа с целью проектирования алгоритмов контроля подачи инсулина в искусственной поджелудочной железе. Эта модель состоит из 2 главных подсистем, описывающих динамику содержания инсулина и глюкозы. Подсистема глюкозы включает 2 компартмента — кровь и межтканевую жидкость (тканевой компартмент) [59], а также учитывает наличие инсулинзависимого и инсулиннезависимого пути утилизации глюкозы. Кроме того, модель предусматривает ряд переменных для описания зависимости динамики концентрации ГК от пути ее поступления: при абсорбции в кишечнике, в результате печеночной продукции или внутривенного введения [60]. Подсистема инсулина включает 3 компартмента, описывающих концентрацию инсулина в месте введения, содержание инсулина в плазме и процесс элиминации инсулина из организма, соответственно. В более поздней работе с использованием экспериментальных данных Р. Fabietti и соавт. [61] успешно подтвердили, что предложенная модель с достаточной точностью описывает изменения ГК как при подкожной, так и при внутривенной инфузии инсулина.

Модель Далла Ман (C. Dalla Man)

В 2007 г. С. Dalla Man и соавт. [62] представили новую математическую модель физиологических изменений организма человека на фоне приема пищи. Подсистема глюкозы включала 2 компартментарные структуры (по одному ОДУ для каждого компартмента). Их разделение было сделано на основе данных о том, что выравнивание концентрации глюкозы в межтканевой жидкости и крови занимает принципиально разное время в различных тканях, что связано со строением капилляров и наличием и свойствами гистогематических барьеров. Таким образом, одно ОДУ описывало количество глюкозы в плазме и в «быстро уравнивающимися» тканях, а другое — динамику глюкозы в «медленно уравнивающимися» тканях. Подсистема инсулина была также представлена 2 компартментарными структурами с 2 ОДУ, описывающими динамику содержания инсулина в плазме и эффект инсулина на печень. Обобщенная модель С. Dalla Man включает 4 описанных ранее с математической точки зрения элементарных физиологических процесса:

- эндогенная продукция глюкозы (количественно учитывается влияние инсулина и глюкозы на подавление продукции глюкозы) [63];
- всасывание глюкозы через стенки кишечника [64];

- утилизация глюкозы инсулинзависимыми и независимыми (мозг и эритроциты) тканями и клетками на фоне приема пищи [46, 65, 66];
- эндогенная секреция инсулина, зависящая от концентрации ГК [67, 68].

С. Dalla Man и соавт. [62] определили параметры и подобрали эмпирические коэффициенты для обобщенной модели на большой базе данных субъектов без диабета и пациентов с СД 2-го типа. На основе этой модели было разработано новое программное обеспечение для симуляции динамики инсулин–глюкоза, позволяющее моделировать процессы у здоровых людей и пациентов с СД 1-го и 2-го типа [69]. Для адаптации модели Далла Ман к особенностям СД 1-го типа в нее было введено условие отсутствия панкреатической секреции инсулина и включена система уравнений, описывающих кинетику инсулина, введенного подкожно [70].

В 2009 г. В. Kovatchev и соавт. [71] на основе модели Далла Ман [62, 69] разработали симулятор (известный как UVA / PADOVA S2008 [72]) для проведения доклинических испытаний (исследования *in silico*) и моделирования эффектов предлагаемых методов лечения и лекарственных препаратов у пациентов с СД 1-го типа. Принцип работы симулятора схематично представлен на рис. 6 (белые и голубые блоки). Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) позднее одобрило проведение доклинических испытаний *in silico* с использованием симулятора UVA / PADOVA как альтернативу исследованиям на лабораторных животных, в т.ч. для тестирования стратегий автоматического управления подачей инсулина инсулиновыми помпами с обратной связью. В настоящее время симуляторы на основе S2008 успешно используются 32 научно-исследовательскими группами и компаниями [72].

Появление новых функций в симуляторе UVA / PADOVA S2013 позволяет тестировать алгоритмы

автоматического контроля ГК у пациентов с СД с использованием биоромональных инсулиновых помп. Симулятор UVA / PADOVA S2013 представлен на рассмотрение в FDA в апреле 2013 г.

Полные модели

В отличие от смешанных полные модели рассчитаны на полный учет всех доступных знаний о механизмах регуляции метаболизма глюкозы в большой нелинейной модели высокого порядка с большим числом параметров. Однако без значительного объема экспериментальных данных об организме человека невозможно связать изменения содержания веществ в крови в динамике с конкретными изменениями параметров комплексной модели. Это означает, что эти модели, как правило, не являются полезными для количественного определения конкретных метаболических отношений. Их польза заключается в возможности моделирования системы.

Моделирование — это мощный исследовательский инструмент, особенно в инженерных дисциплинах, где структура и функции системы обычно известны, и уравнения могут быть написаны на основе «первых принципов»¹. В отличие от этого физиологическая система в значительной степени неизвестна с точки зрения структуры и функций, т.е. уравнения всегда можно записать, но проблема заключается в том, будет ли действовать модель. Хотя стратегии проверки сложных моделей уже были предложены [65], трудности в решении этой проблемы остаются.

J. Tigan и соавт. разработали детализированные физиологические модели для описания динамики содер-

1 «Первые принципы» — естественные законы природы, позволяющие обосновать какое-либо явление без привлечения дополнительных эмпирических предположений или специальных моделей (URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Ab_initio).

556

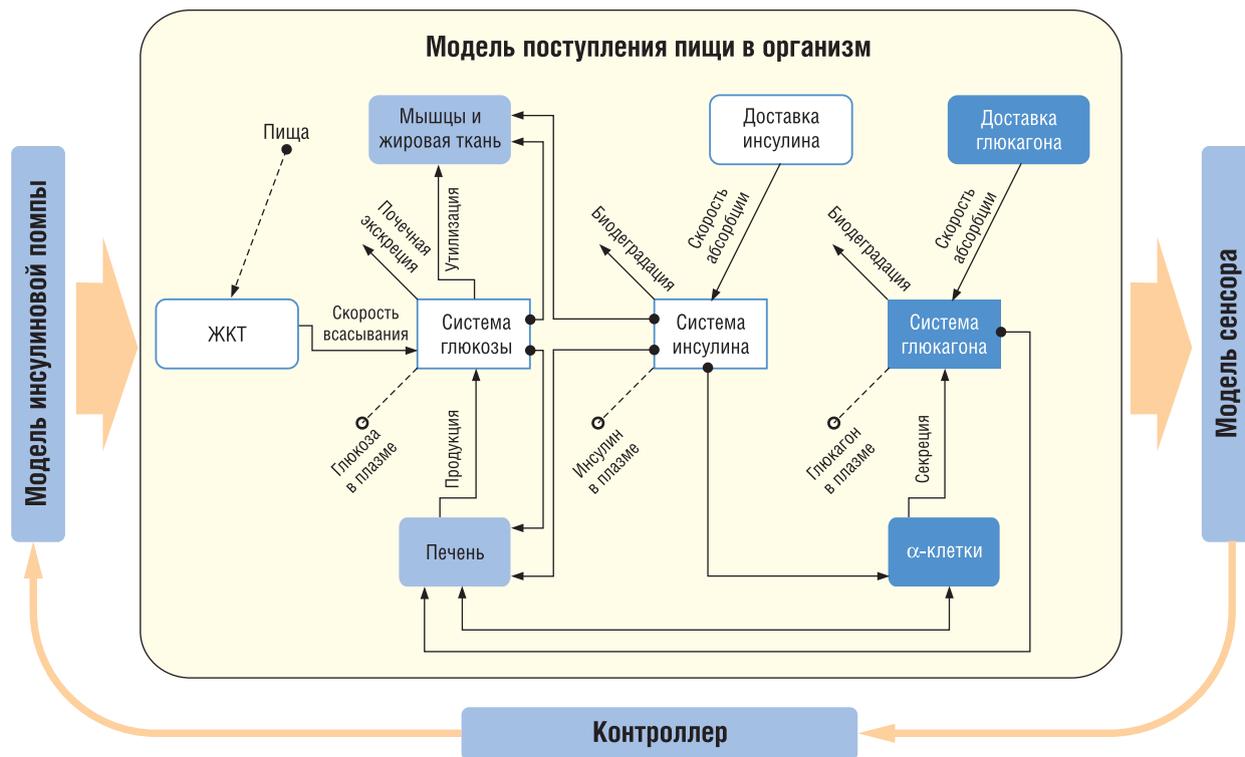


Рис. 6. Схема математической модели системы инсулин–глюкоза, лежащей в основе симулятора UVA / PADOVA (адаптировано из [72, 73]). *Примечание.* Белые блоки — процессы S2008 (желудочно-кишечный тракт, система глюкозы и система инсулина); голубые блоки — обновлены в S2013 для учета контррегуляторных механизмов (печень, мышцы и жировая ткань); синие блоки — новые блоки S2013 (α-клетки поджелудочной железы, система глюкагона и его доставка).

жания глюкозы и инсулина, основанные на физиологических параметрах, включающих скорости кровотока и пути циркуляции в тканях и органах. В 1975 г. эта группа ученых создала модель циркуляции для описания динамики содержания глюкозы [74], включив в нее функции основных участвующих в метаболизме глюкозы и инсулина органов и тканей (кишечник, почки, мозг, сердце, легкие, мышечная и жировая ткань) как нескольких компартментов. Спустя 4 года J. Tigan и соавт. [75] разработали математическую модель органов и кровообращения для описания динамики содержания инсулина (COMID), основанную на таковой для глюкозы [74]. Однако корректность этих моделей была проверена только на собаках с диабетом, но не на людях.

В 1978 г. J.R. Guyton и соавт. [50] представили полную математическую модель метаболизма глюкозы у здорового человека, основанную на законах физиологии. Эта модель разделила человеческое тело на 6 компартментов, описывающих метаболизм глюкозы и фармакокинетику и фармакодинамику инсулина в печени, мозге, поджелудочной железе, почках, периферических тканях и в крови. Структура модели отработана на данных более 100 ВТТГ с привлечением данных литературы, доступной на тот период времени. В 1985 г. в работе J.T. Sorensen [76] была опубликована обновленная модель J.R. Guyton, с более сложным математическим описанием. R.S. Parker и соавт. [77, 78] дополнили модель J.T. Sorensen включением поправок на общие нарушения приема пищи и параметров для анализа неопределенностей. Итоговая физиологическая модель включает 19 ОДУ, характеризующих подсистемы глюкозы, инсулина и глюкагона. Подсистема глюкозы состоит из 6 компартментов (мозг, сердце, легкие, кишечник, печень, почки и периферические ткани — скелетные мышцы и жировая клетчатка). В таких компартментах, как сердце, легкие, почки, печень и кишечник, концентрацию глюкозы рассматривали единой (одинаковой во всем объеме соответствующей ткани), поскольку у них имеется единое пространство хорошо перемешивающейся межтканевой жидкости, и отсутствуют внутриорганные тканевые барьеры. Для мозга и периферических тканей уравнения учитывали наличие 2 хорошо смешиваемых пространств (с однородной концентрацией глюкозы в каждом из них), что обусловлено существованием гематоэнцефалического барьера и определенных ограничений в скорости проникновения глюкозы через капиллярную сеть в мышцах и жировой ткани. Для подсистемы инсулина также была введена подобная структура (для мозга, поскольку в отношении инсулина в нем есть только одно хорошо смешиваемое пространство, т.к. гематоэнцефалический барьер для инсулина непроницаем). Для каждого описываемого компартмента артериальная кровь была описана как источник вводимых данных, а венозная — как источник вывода.

В начале 80-х гг. XX в. С. Cobelli и соавт. [46, 65] разработали другую детальную физиологическую модель динамики глюкозы, инсулина и глюкагона. Подсистема глюкозы включала один компартмент, описывающий «общий печеночный баланс», почечную экскрецию глюкозы и инсулинзависимую и независимую утилизацию глюкозы. Общий печеночный баланс описывал результат 3 взаимосвязанных процессов, происходящих в печени:

- глюконеогенеза и гликогенолиза, обуславливающих продукцию глюкозы в кровь;
- гликогенеза, определяющего процесс поглощения глюкозы печенью из крови.

Подсистема инсулина включала 5 компартментов. Это инсулин:

- синтезируемый и накапливающийся в поджелудочной железе;
- быстро выделяемый поджелудочной железой;
- циркулирующий в плазме крови;
- оказывающий непосредственное влияние на печень (влияющий на общий печеночный баланс);
- в интерстициальной жидкости инсулинзависимых тканей.

Подсистема глюкагона описана 1 компартментом, учитывающим количество глюкагона в плазме и интерстициальной жидкости. В результирующую модель включено 7 нелинейных функций, описывающих продукцию и поглощение глюкозы печенью, почечную экскрецию глюкозы и периферическую инсулинзависимую и независимую утилизацию глюкозы.

D.M. Eddy и L. Schlessinger в 2003 г. представили новую математическую модель СД «Архимед» (Archimedes) [79]. Модель учитывает более 50 постоянно взаимодействующих биологических переменных, а также данные о факторах, влияющих или связанных с метаболизмом глюкозы и СД. Модель непрерывна во времени и представляет биологические переменные постоянно. Она успешно проверена на достоверность компьютерной симуляцией 18 клинических испытаний (коэффициент корреляции результатов контрольной и моделируемой группы 0,97) [80].

Заключение

Учитывая высочайшую социальную значимость сахарного диабета и обманчивую потенциальную простоту математического описания системы из 2 переменных, система инсулин–глюкоза в последние 50 лет была одной из наиболее детально смоделированных биомедицинских проблем. Однако до настоящего времени предпринимаются попытки обобщить главные особенности модели системы, чтобы улучшить точность описания вовлеченных механизмов, сделать более надежным прогноз определяемых показателей для каждого пациента. Смешанные теоретические модели получили наибольшее практическое развитие и на сегодня являются наиболее перспективными для моделирования углеводного обмена *in silico*. Также смешанные модели служат основой и базовой тестовой площадкой для разработок алгоритмов автоматического управления введением инсулина дозаторами с «замкнутым контуром».

Таким образом, математическое моделирование крайне необходимо для повышения эффективности как первичной, так и вторичной профилактики сахарного диабета, а также для разработки и оценки эффективности лекарственных средств и процедур. Дальнейшее развитие математического моделирования системы инсулин–глюкоза, очевидно, позволит создать безопасные устройства для автоматического поддержания заданной концентрации глюкозы в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом, тем самым воплотив идею искусственной поджелудочной железы.

Источник финансирования

Аналитическая работа по подготовке статьи проведена в рамках реализации научной программы Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр», поддержанной грантом Российского научного фонда (№ 14-25-00181).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329 (14): 977–986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.
2. Doyle F.J., Jovanovic L., Seborg D.E., Parker R.S., Bequette B.W. A tutorial on biomedical process control. *J. Process Control.* 2007; 17: 571–572. DOI: 10.1016/j.jprocont.2007.01.012.
3. Balakrishnan N.P., Rangaiah G.P., Samavedham L. Review and analysis of blood glucose (BG) models for type 1 diabetic patients. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2011; 50 (21): 12041–12066. DOI: 10.1021/ie2004779.
4. Boutayeb A., Chetouani A. A critical review of mathematical models and data used in diabetology. *Biomed. Engineer. Online.* 2006; 5: 43. DOI: 10.1186/1475-925X-5-43.
5. Makroglou A., Li J., Kuang Y. Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview. *Appl. Num. Math.* 2006; 56: 559–573. DOI: 10.1016/j.apnum.2005.04.023.
6. Cobelli C., Dalla Man C., Sparacino G., Magni L., De Nicolao G., Kovatchev B. Diabetes: models, signals and control. *IEEE Rev. Biomed. Engineer.* 2009; 2: 54–96. DOI: 10.1109/RBME.2009.2036073.
7. Гоменюк С.М., Емельянов А.О., Карпенко А.П., Чернецов С.А. Обзор методов и систем прогнозирования оптимальных доз инсулина для больных сахарным диабетом 1 типа. *Информационные технологии.* 2010; (3): 48–57.
8. Palumbo P., Ditlevsen S., Bertuzzi A., De Gaetano A. Mathematical modeling of the glucose insulin system: a review. *Math. Biosci.* 2013; 244 (2): 69–81. DOI: 10.1016/j.mbs.2013.05.006.
9. Bremer T., Gough D.A. Is blood glucose predictable from previous values? A solicitation for data. *Diabetes.* 1999; 48: 445–451. DOI: 10.2337/diabetes.48.3.445.
10. Reifman J., Rajaraman S., Gribok A., Ward W.K. Predictive monitoring for improved management of glucose levels. *J. Diabet. Sci Technol.* 2007; 1 (4): 478–486.
11. Sparacino G., Zanderigo F., Corazza S., Maran A., Facchinetti A., and Cobelli C. Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time series. *IEEE Transact. Biomed. Engineer.* 2007; 54 (5): 931–937. DOI: 10.1109/TBME.2006.889774.
12. Van Herpe T., Espinoza M., Pluymers B., Wouters P., De Smet F., Van Berghe G., et al. Development of a critically ill patient input output model. *Proceedings 14th IFAC Symposium on System Identification (SYSID 2006). Newcastle. Australia.* 2006: 481–486. DOI: 10.3182/20060329-3-AU-2901.00073.
13. Van Herpe T., Espinoza M., Pluymers B., Goethals I., Wouters P., Van den Berghe G., and De Moor B. An adaptive input output modeling approach for predicting the glycemia of critically ill patients. *Physiol. Meas.* 2006; 27 (11): 1057–1069. DOI: 10.1088/0967-3334/27/11/001.
14. Finan D.A., Doyle F.J., Palerm C.C., Bevier W.C., Zisser H.C. Experimental evaluation of a recursive model identification technique for type 1 diabetes. *J. Diabetes Sci Technol.* 2009; 3 (5): 1192–1202. DOI: 10.1177/193229680900300526.
15. Hovorka R., Shojaee-Moradie F., Carroll P.V., Chassin L.J., Gowrie I.J., Jackson N.C. Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* 2002; 282 (5): E992–1007. DOI: 10.1152/ajpendo.00304.2001.
16. Hovorka R., Canonico V., Chassin L.J., Haueter U., Massi-Benedetti M., Orsini F.M. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol. Meas.* 2004; 25 (4): 905–920. DOI: 10.1088/0967-3334/25/4/010.
17. Eren-Oruklu M., Cinar A., Quinn L., Smith D. Adaptive control strategy for regulation of blood glucose levels in patients with type 1 diabetes. *J. Process. Control.* 2009; 19: 1333–1346. DOI: 10.1016/j.jprocont.2009.04.004.
18. Eren-Oruklu M., Cinar A., Quinn L. Hypoglycemia prediction with subject-specific recursive time-series models. *J. Diabet. Sci Technol.* 2010; 4 (1): 25–33. DOI: 10.1177/193229681000400104.
19. Kazama Y., Takamura T., Sakurai M., Shindo H., Ohkubo E., Aida K., Harii N., Taki K., Kaneshige M., Kobayashi T. New insulin sensitivity index from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 79 (1): 24–30. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.05.005.
20. Gani A., Gribok A.V., Lu Y., Ward W.K., Vigersky R.A., Reifman J. Universal glucose models for predicting subcutaneous glucose concentration in humans. *IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2010; 14 (1): 157–165. DOI: 10.1109/TITB.2009.2034141.
21. Mitsis G.D., Marmarelis V.Z. Nonlinear modeling of glucose metabolism: comparison of parametric vs. nonparametric methods. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2007; 2007: 5968–5971. DOI: 10.1109/IEMBS.2007.4353707.
22. Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R., Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am. J. Physiol.* 1979; 236 (6): 667–677.
23. Ghosh S., Maka S. A NARX modeling based approach for evaluation of insulin sensitivity. *Biomed. Signal Processing and Control.* 2009; 4: 49–56. DOI: 10.1016/j.bspc.2008.08.002.
24. Rollins D.K., Bhandari N., Kotz K.R. Critical modeling issues for successful feedforward control of blood glucose in insulin dependent diabetics. *American Control Conference.* 2008. P. 832–837.
25. Rollins D.K., Bhandari N., Kleindler J., Kotz A., Strohhahn L., Boland M., Murphy D., Andre N., Vyas G., Welk W.E. Franke free living inferential modeling of blood glucose level using only noninvasive inputs. *J. Process Control.* 2010; 20 (1): 95–107. DOI: 10.1016/j.jprocont.2009.09.008.
26. Sandham W.A., Hamilton D.J., Japp A., Patterson K. Neural network and neuro-fuzzy systems for improving diabetes therapy. *IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 1998; 20: 1438–1441.
27. Tresp V., Briegel T., Moody J. Neural network models for the blood glucose metabolism of a diabetic. *IEEE transactions on neural networks / a publication of the IEEE Neural Networks Council.* 1999; 10 (5): 1204–1213. DOI: 10.1109/72.788659.
28. Ghevondian N., Nguyen H. Modelling of blood glucose profiles non invasively using a neural network algorithm. *Proceedings of the first Joint BMES/EMBS Conference, Serving Humanity, Advancing Technology.* 1999; 2: 928. DOI: 10.1109/IEMBS.1999.804082.
29. Mougiakakou S.G., Proutzou A., Iliopoulou D., Nikita K.S., Vazeou W. Neural network based glucose – insulin metabolism models for children with Type 1 diabetes. *IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2006; 1: 3545–3548. DOI: 10.1109/IEMBS.2006.260640.
30. Kotanko P., Heissl H., Trajanoski Z., Wach P., Skrabal F. Blood glucose forecasting in patients with insulin dependent diabetes mellitus with the universal process modeling algorithm. *Proceed. Annu. Int. Conf. IEEE.* 1992: 898–899. DOI: 10.1109/IEMBS.1992.5761297.
31. Bolie V.W. Coefficients of normal blood glucose regulation. *J. Appl. Physiol.* 1961; 16: 783–788.
32. Ackerman E., Gatewood L.C., Rosevear J.W., Molnar G.D. Model studies of blood glucose regulation. *Bull. Math. Biophys.* 1965; 27: 21–37. DOI: 10.1007/BF02477259.
33. Toffolo G., Bergman R.N., Finegood D.T., Bowden C., Cobelli C. Quantitative estimation of beta cell sensitivity to glucose in the intact organism: a minimal model of insulin kinetics in the dog. *Diabetes.* 1980; 29 (12): 979–990.
34. Bergman R.N., Phillips L.S., Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of

- insulin sensitivity and beta cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J. Clin. Inv.* 1981; 68 (6): 1456–1467. DOI: 10.1172/JCI110398.
35. Pacini G., Bergman R.N. MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Comput. Methods Programs Biomed.* 1986; 23 (2): 113–122.
 36. Bergman R.N. Minimal model: perspective from 2005. *Horm. Res.* 2005; 64 (Suppl. 3): 8–15. DOI: 10.1159/000089312.
 37. Furler S.M., Kraegen E.W., Smallwood R.H., Chisholm D.J. Blood glucose control by intermittent loop closure in the basal mode: computer simulation studies with a diabetic model. *Diabet. Care.* 1985; 8 (6): 553–561. DOI: 10.2337/diacare.8.6.553.
 38. Ollerton R.L. Application of optimal control theory to diabetes mellitus. *Int. J. Control.* 1989; 50 (6): 2503–2522. DOI: 10.1080/00207178908953512.
 39. Fisher M.E. A semiclosed loop algorithm for the control of blood glucose levels in diabetics. *IEEE Transact. Biomed. Engineering.* 1991; 38 (1): 57–61. DOI: 10.1109/10.68209.
 40. Lynch S.M., Bequette B.W. Model predictive control of blood glucose in type I diabetics using subcutaneous glucose measurements. *Proceed. Am. Control Conf.* 2002; 5: 4039–4043. DOI: 10.1109/ACC.2002.1024561.
 41. Van Herpe T., Pluyms B., Espinoza M., Van den Berghe G., De Moor B. A minimal model for glycemia control in critically ill patients. *IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2006; 1: 5432–5435. DOI: 10.1109/IEMBS.2006.260613.
 42. Roy A., Parker R.S. Dynamic modeling of free fatty acid, glucose, and insulin: an extended «minimal model». *Diabetes Technol. Ther.* 2006; 8 (6): 617–626. DOI: 10.1089/dia.2006.8.617.
 43. Roy A., Parker R.S. Dynamic modeling of exercise effects on plasma glucose and insulin levels. *J. Diabet. Sci Technol.* 2007; 1 (3): 338–347.
 44. Quon M.J., Cochran C., Taylor S.I., Eastman R.C. Non insulin mediated glucose disappearance in subjects with IDDM. Discordance between experimental results and minimal model analysis. *Diabetes.* 1994; 43: 890–896.
 45. Saad M.F., Anderson R.L., Laws A., Watanabe R.M., Kades W.W., Chen Y.D., Sands R.E. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes.* 1994; 43: 1114–1121.
 46. Cobelli C., Federspil G., Pacini G., Salvan A., Scandellari C. An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control. *Math. Biosci.* 1982; 58: 27–60. DOI: 10.1016/0025-5564(82)90050-5.
 47. Caumo A., Vicini P., Cobelli C. Is the minimal model too minimal? *Diabetologia.* 1996; 39: 997–1000. DOI: 10.1007/BF00403922.
 48. Berger M., Rodbard D. Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection. *Diabetes Care.* 1989; 12 (10): 725–736. DOI: 10.2337/diacare.12.10.725.
 49. Lehmann E.D., Deutsch T. A physiological model of glucose insulin interaction in type 1 diabetes mellitus. *J. Biomed. Eng.* 1992; 14 (3): 235–242. DOI: 10.1016/0141-5425(92)90058-S.
 50. Guyton J.R., Foster R.O., Soeldner J.S., Tan M.H., Kahn C.B., Koncz L., Gleason R.E. A model of glucose-insulin homeostasis in man that incorporates the heterogeneous fast pool theory of pancreatic insulin release. *Diabetes.* 1978; 27: 1027–1042. DOI: 10.2337/diab.27.10.1027.
 51. Lehmann E.D., Dewolf D.K., Novotny C.A., Reed K., Gotwals R.R. Dynamic interactive educational diabetes simulations using the World Wide Web: An experience of more than 15 years with AIDA online. *Int. J. Endocrinol.* 2014; 2014: 692893. DOI: 10.1155/2014/692893.
 52. Sturis J., Polonsky K.S., Mosekilde E., Van Cauter E. Computer model for mechanisms underlying ultradian oscillations of insulin and glucose. *Am. J. Physiol.* 1991; 260 (5 Pt 1): E801–809.
 53. Tolić I.M., Mosekilde E., Sturis J. Modeling the insulin glucose feedback system: the significance of pulsatile insulin secretion. *J. Theor. Biol.* 2000; 207 (3): 361–375. DOI: 10.1006/jtbi.2000.2180.
 54. Li J., Kuang Y., Mason C.C. Modeling the glucose-insulin regulatory system and ultradian insulin secretory oscillations with two explicit time delays. *J. Theor. Biol.* 2006; 242 (3): 722–735. DOI: 10.1016/j.jtbi.2006.04.002.
 55. Chen C.L., Tsai H.W. Modeling the physiological glucose insulin system on normal and diabetic subjects. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2010; 97 (2): 130–140. DOI: 10.1016/j.cmpb.2009.06.005.
 56. Wilinska M.E., Chassin L.J., Schaller H.C., Schaupp L., Pieber T., Hovorka R. Insulin kinetics in type I diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin. *IEEE Transact. Biomed. Engineering.* 2005; 52 (1): 3–12. DOI: 10.1109/TBME.2004.839639.
 57. Galvanin F., Barolo M., Macchietto S., Bezzo F. Optimal design of clinical tests for the identification of physiological models of type I diabetes. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2009; 48: 1989–2002. DOI: 10.1021/ie801209g.
 58. Fabietti P.G., Canonico V., Federici M.O., Benedetti M.M., Sarti E. Control oriented model of insulin and glucose dynamics in type I diabetics. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2006; 44 (1–2): 69–78. DOI: 10.1007/s11517-005-0012-2.
 59. Regittnig W., Trajanoski Z., Leis H.J., Ellmerer M., Wutte A., Sendlhofer G. Plasma and interstitial glucose dynamics after intravenous glucose injection: evaluation of the single compartment glucose distribution assumption in the minimal models. *Diabetes.* 1999; 48 (5): 1070–1081.
 60. Arleth T., Andreassen S., Federici M.O., Benedetti M.M. A model of the endogenous glucose balance incorporating the characteristics of glucose transporters. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2000; 62 (3): 219–234. DOI: 10.1016/S0169-2607(00)00069-9.
 61. Fabietti P.G., Canonico V., Orsini-Federici M., Sarti E, Massi-Benedetti M. Clinical validation of a new control oriented model of insulin and glucose dynamics in subjects with type I diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2007; 9 (4): 327–338. DOI: 10.1089/dia.2006.0030.
 62. Dalla Man C., Rizza R.A., Cobelli C. Meal simulation model of the glucose insulin system. *IEEE Transactions on Biomed. Engineer.* 2007; 54 (10): 1740–1749. DOI: 10.1109/TBME.2007.893506.
 63. Dalla Man C., Toffolo G., Basu R., Rizza R.A., Cobelli C. A model of glucose production during a meal. *IEEE Eng. in Med. Biol. Soc.* 2006; 1: 5647–5650. DOI: 10.1109/IEMBS.2006.260809.
 64. Dalla Man C., Camilleri M., Cobelli C. A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data. *IEEE Transactions on Biomed. Engineer.* 2006; 53 (12 Pt. 1): 2472–2478. DOI: 10.1109/TBME.2006.883792.
 65. Cobelli C., Mari A. Validation of mathematical models of complex endocrine-metabolic systems. A case study on a model of glucose regulation. *Med. Biol. Eng. Comput.* 1983; 21 (4): 390–399. DOI: 10.1007/BF02442625.
 66. Cobelli C., Ruggeri A. Evaluation of portal/peripheral route and of algorithms for insulin delivery in the closed loop control of glucose in diabetes a modeling study. *IEEE Transact. Biomed. Engineer.* 1983; 30 (2): 93–103. DOI: 10.1109/TBME.1983.325203.
 67. Breda E., Cavaghan M.K., Toffolo G., Polonsky K.S., Cobelli C. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of beta cell function and insulin sensitivity. *Diabetes.* 2001; 50 (1): 150–158. DOI: 10.2337/diabetes.50.1.150.
 68. Toffolo G., Breda E., Cavaghan M.K., Polonsky K.S. Quantitative indexes of beta cell function during graded up&down glucose infusion from C-peptide minimal models. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* 2001; 280 (1): 2–10.
 69. Dalla Man C., Raimondo D.M., Rizza R.A., Cobelli C. GIM, simulation software of meal glucose insulin model. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2007; 1 (3): 323–330. DOI: 10.1177/193229680700100303.
 70. Nucci G., Cobelli C. Models of subcutaneous insulin kinetics. A critical review. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2000; 62 (3): 249–257.

71. Dalla Man C., Micheletto F., Lv D., Breton M., Kovatchev B., Cobelli C. The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: new features. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2014; 8 (1): 26–34. DOI: 10.1177/1932296813514502.
72. Kovatchev B.P., Breton M., Dalla Man C., Cobelli C. *In silico* preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009; 3 (1): 44–55. DOI: 10.1177/193229680900300106.
73. Chan A., Heinemann L., Anderson S.M., Breton M.D., Kovatchev B.P. Nonlinear metabolic effect of insulin across the blood glucose range in patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010; 4 (4): 873–881. DOI: 10.1177/193229681000400416.
74. Tiran J., Galle K.R., Porte D. A simulation model of extracellular glucose distribution in the human body. *Ann. Biomed. Eng.* 1975; 3 (1): 34–46.
75. Tiran J., Avruch L.I., Albisser A.M. A circulation and organs model for insulin dynamics. *Am. J. Physiol.* 1979; 237 (4): E331–339.
76. Sorensen J.T. A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes. Submitted to the Department of Chemical Engineering in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Doctor of Science. *Massachusetts Institute of Technology. Massachusetts.* 1985. 556 p.
77. Parker R.S., Doyle F.J., Peppas N.A. A model based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients. *IEEE Transact. Biomed. Engineer.* 1999; 46 (2): 148–157. DOI: 10.1109/10.740877.
78. Parker R.S., Doyle F.J., Ward J.H., Peppas N.A. Robust H [infinity] glucose control in diabetes using a physiological model. *Am. Institute Chem. Engineers J.* 2000; 46: 2537–2549. DOI: 10.1002/aic.690461220.
79. Eddy D.M., Schlessinger L. Archimedes: a trial validated model of diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26 (11): 3093–3101. DOI: 10.2337/diacare.26.11.3093.
80. Eddy D.M., Schlessinger L. Validation of the archimedes diabetes model. *Diabetes Care.* 2003; 26 (11): 3102–3110. DOI: 10.2337/diacare.26.11.3102.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Карпельев Владимир Александрович, научный сотрудник Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, e-mail: enprt@mail.ru

Филиппов Юрий Иванович, научный сотрудник отделения программного обучения и лечения Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: +7 (926) 329-47-23, e-mail: yuriyivanovich@gmail.com

Тарасов Юрий Владимирович, научный сотрудник Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, e-mail: yu.v.tarasov@gmail.com

Боярский Максим Дмитриевич, научный сотрудник Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, e-mail: mia.letum@gmail.com

Майоров Александр Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением программного обучения и лечения Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; доцент кафедры диабетологии и эндокринологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: +7 (499) 124-35-00, e-mail: education@endocrincentr.ru

Шестакова Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Дедов Иван Иванович, академик РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: +7 (499) 124-43-00, e-mail: dedov@endocrincentr.ru