
DOI: <https://doi.org/10.15407/kvt207.01.074>

УДК: 616.379-008.64:004.62:614.2 CC BY-NC

КІФОРЕНКО С.І., д-р біол. наук, старш. наук. спіроб.,
пров. наук. спіроб. відд. застосування математичних
і технічних методів у біології та медицині
ORCID: 0000-0001-2345-6789, e-mail: skifor@ukr.net

БЄЛОВ В.М., д-р мед. наук., проф.,
зав. відд. застосування математичних
і технічних методів у біології та медицині
ORCID: 0000-0001-8012-9717, e-mail: motj@ukr.net

ГОНТАР Т.М., канд. біол. наук, старш. наук. спіроб.,
стар.наук.співр. відд. застосування математичних
і технічних методів у біології та медицині
ORCID: 0000-0002-9239-0709, e-mail: gtm_kiev@ukr.net

Міжнародний науково-навчальний центр
інформаційних технологій та систем
НАН України та МОН України,
пр. Акад. Глушкова, 40, Київ, 03187, Україна

ПРИНЦИП ІЄРАРХІЧНОСТІ ЯК ОСНОВА ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ СИСТЕМ

Світлій пам'яті професора Юрія Антомонова —
нашого Вчителя, Друга, Наставника, присвячується

Як виміряти вимірюване і перетворити невимірю-
ване на те, що можна виміряти

Г. Галілей

Вступ. Біологічні системи є системами надзвичайно складними, процеси функціонування в них не є сталими, вони постійно змінюються залежно від внутрішнього стану і від стану зовнішнього середовища. З багатьох загальних принципів, що складають методологічну основу наукового напрямку вивчення функціонування біологічних систем, принцип ієрархічності є основним відповідальним за структурну організацію досліджень.

Мета статті — показати доцільність використання принципу ієрархічності на прикладах розроблення інформаційно-структурної моделі категорії здоров'я як інтегративного структурного поняття та синтезу технології ієрархічного моделювання як основи сучасних доклінічних випробувань.

Результати. Розроблено ієрархічну структуру технології оцінювання категорії здоров'я, яка включає декілька рівнів: концептуальний, керувальний (синтез оцінюва-

льних моделей і алгоритмів обчислення резервів здоров'я за нормоіндексом), рівень синтезу технологічних процедур шкалювання і діагностичних висновків. Створено технологію математичного моделювання за використання ієрархії моделей різної складності для імітаційного дослідження різних алгоритмів керування рівнем глікемії (аналітичних, чисельних, імітаційних) для прогнозування глікемічного профілю на етапі доклінічних випробувань.

Висновки. Ієрархічна організація структури дослідження категорії здоров'я дала змогу отримувати кількісно-вербальні висновки про стан резервів здоров'я в цілому і всіх його складників з урахуванням нормоіндексу, що збільшило роздільну здатність оцінювальних алгоритмів. Запропонована технологія ієрархічного моделювання регуляції глікемії у хворих на діабет дає можливість ще на доклінічному етапі оцінити особливості використання алгоритмів регуляції, щоб запобігти помилок безпосередньо в практиці лікування.

Ключові слова: принцип ієрархичності, інформаційно-структурна модель категорії здоров'я, ієрархічне моделювання, система регуляції глікемії, імітаційні доклінічні випробування.

ВСТУП

Біологічні системи є системами надзвичайно складними, процеси функціонування в них не є сталими, вони постійно змінюються залежно від внутрішнього стану і від стану зовнішнього середовища. Вивчення таких систем є також не простим процесом і, відповідно, вимагає адекватних підходів. Ефективним напрямом в різних сферах діяльності зарекомендував себе системний аналіз, який широко використовується у розв'язанні складних багатофункційних проблем. З багатьох загальних принципів, що складають методологічну основу цього наукового напрямку, принцип ієрархичності є основним відповідальним за структурну організацію досліджень.

В Міжнародному науково-навчальному центрі інформаційних технологій та систем наукова школа професора Ю.Г. Антомонова понад 25 років розвиває напрям вивчення біологічних систем із застосуванням широкого спектра математичних методів на основі принципу ієрархичності.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Біологічна система — це складно організована система, яка сформувалася у процесі еволюції та є сукупністю добре скоординованих підсистем з певною конфігурацією впорядкованих взаємовідношень. Такий організований і збалансований порядок визначає здатність живих систем адекватно реагувати і протистояти змінним умовам зовнішнього середовища, забезпечуючи їхнє виживання часто у випадкових і непередбачуваних ситуаціях.

Саме системний аналіз став тим адекватним науковим напрямом, який сприяв вирішенню складних проблем, пов'язаних з багатофакторністю, неоднозначністю, невизначеністю об'єктів дослідження, притаманних біологічним системам.

Багато у чому розвиток цього напрямку стимульовано бажанням дізнатися та зрозуміти загальні принципи світоустрою. Всеосяжна та детальна інформація про становлення та розвиток цієї сфери знань і пов'язаної з нею діяльності міститься у багатьох монографіях, наукових статтях, на сайтах в Інтернеті, наприклад [1–3]. Засновником цього наукового напрямку був австрійський вчений Ludwig von Bertalanffy, видатний фахівець у галузі теоретичної біології. Він

сформулював основи формування системних концепцій у біології, які базуються на поняттях цілісності, організації та ієрархічності [4]. Водночас він зазначав, що принцип ієрархічності є основним принципом організування системи, та проілюстрував це на різних прикладах функціонування біологічних систем.

Поняття ієрархічності виникло у давнину і пов'язано з природною здатністю мислення вибирати найприйнятніший варіант з безлічі варіантів для забезпечення життєдіяльності, вибудувати ці варіанти в ряд, тобто ранжувати їх у певній послідовності від кращого до гіршого або навпаки [5]. Формалізм технології ранжування, закладений природою і відображений у процесах мислення, блискуче математично реалізовано від концепції до алгоритму в роботі Т.Л. Саату (1980) [6]. Цей алгоритм використовують у розробленні систем підтримки прийняття рішень щодо функціонування складних систем, щоб впорядковувати і вибирати найприйнятніший варіант рішення із запропонованих альтернатив.

Наразі поняття ієрархічності широко використовують в наукових дослідженнях у різних галузях діяльності, коли виникає потреба упорядкувати складники об'єкта за змістом, за рівнем складності або за будь-яким іншим критерієм відповідно до специфічних рис проблематики дослідження. Ієрархічний порядок є тим фундаментальним поняттям як загальної теорії систем, так і різних сфер життєдіяльності — теоретичної і практичної, яке формує мислення та творчу активність людини. Практика прикладного використання принципу ієрархічності залежить від специфіки досліджуваних проблем та пов'язаних технологічних особливостей. Для дослідження об'єктів, вкладених у кожний рівень ієрархії, використовують методи відповідно до ступеню абстракції, адекватні досягненню мети конкретного дослідження. Новий імпульс розвитку загальної теорії систем надав П.К. Анохін. У своїй роботі [7] він зазначає, що є разюча гармонія між цілим, «універсумом», та його складниками. Він розвинув уявлення про системний характер досліджуваних об'єктів, включивши поняття «результат» у структуру системного дослідження.

Починаючи з 60-х років ХХ століття, професор Ю.Г. Антомонов та співробітники керованого ним відділу Міжнародного центру використовували у своїй науковій діяльності принципи системного підходу, такі як ієрархічність, складність, структурно-функційна організація, для дослідження біологічних систем. Перші наукові результати творчого колективу пов'язано з розробленням теоретично-алгоритмічних методів дослідження принципів та закономірностей функціонування біологічних систем різного рівня ієрархії шляхом узагальнення алгоритмів дослідження первинного інформаційного масиву даних та розроблення нових методів і засобів з використанням інформаційних технологій та комп'ютерних засобів для отримання нового знання про функціонування цих систем і синтез комп'ютерних систем діагностики, прогнозування та керування. Водночас проф. Ю.Г. Антомонов зазначав, що біосистеми завершують собою певний етап еволюції матерії, реалізувавши складність цього процесу шляхом організації сформованих ієрархічних структур. Він запропонував ієрархічну організацію живої системи, в якій для кожного рівня ієрархії виділено свою структурно організовану підсистему, яка виконує певну функцію [8].

Проблематику наукових розроблень школи професора Антомонова Ю.Г. того періоду пов'язано з вивченням структурно-функційних закономірностей живих систем різних рівнів ієрархії, починаючи від клітинного рівня (нервова, м'язова клітини), рівня окремих органів (вестибулярний апарат), різних фізіологічних систем (системи дихання, вуглеводного обміну) до рівня цілісного організму [9–13].

Мета статті — показати доцільність використання принципу ієрархичності на прикладах розроблення інформаційно-структурної моделі категорії здоров'я як інтегративного структурного поняття та синтезу технології ієрархічного моделювання як основи сучасних доклінічних досліджень.

ЗАСТОСУВАННЯ ПРИНЦИПУ ІЄРАРХІЧНОСТІ ДЛЯ ОЦІНЮВАННЯ ЗДОРОВ'Я ЯК ІНТЕГРАТИВНОГО СТРУКТУРНОГО ПОНЯТТЯ

Відомо, що здоров'я людини залежить від функційної врівноваженості організму з навколишнім середовищем з урахуванням стану фізичної, психічної та соціальної комфортності організму людини. У зв'язку з цим здоров'я розглянуто як складну ієрархічну структуру, як триєдність його фізичного, психічного та соціального складників зі своїми внутрішніми вкладеннями, що вперше запропоновано нами в 1993 у «Відкритій концепції здоров'я» [14]. Надалі проблематика вивчення здоров'я як категорії, яка є складно організованою системою біологічної, психологічної та соціальної природи і потребує принципів системного підходу для її вивчення, стала одним з основних напрямів роботи колективу, який має теоретичну та прикладну значимість [15–17].

Інформаційно-технологічну структуру оцінювання здоров'я можна надати як ієрархічно розгалужене дерево, яке містить, щонайменше, п'ять рівнів, кожний з яких має різну кількість інформаційних модулів, а саме: *перший рівень* структури здоров'я — це концептуальний рівень, тобто інтегральне індивідуальне здоров'я з його основними окремими статусами: фізичним, психічним та соціальним з відповідними вкладеннями, які мають власну структуру і функцію; *другий рівень* — це технологічні процедури, пов'язані з формуванням спеціальних масивів оброблення даних об'єктивних лабораторних спостережень і суб'єктивних даних опитувань; *третій рівень* є керувальним, зі складниками, які подано окремими модулями оцінювальних моделей і алгоритмами обчислення резервів здоров'я за новим поняттям — нормоіндексу; *четвертий і п'ятий рівні* є технологією оцінювання на основі багатовимірного шкалювання і забезпечують інтерпретацію результатів і діагностичний висновок (Рис. 1).

Використання принципів системного аналізу, які базуються на методах композиції-декомпозиції, для вивчення систем великої розмірності забезпечує впорядкування досліджуваної предметної сфери. Така ієрархічна організація дослідження знімає «Беллманівське прокляття розмірності», сприяє збереженню багатофакторності процесів, які відбуваються в складних живих організмах, шляхом врахування чіткої ієрархії структури відповідно до архітектоники досліджуваних об'єктів.

Водночас, у терміні «багатомірність» міститься потреба у визнанні об'ємності, багатогранності, багатофакторності живих об'єктів, у прагненні адекватнішого наближення до реальності. У цьому контексті багатови-

мірність крізь призму ієрархічності може бути одним з методологічних принципів пізнання, який сприяє виробленню актуальних підходів до вирішення багатьох складних проблем теоретичного і прикладного характеру, зокрема про категорії, які принципово не підлягають явно кількісному вимірюванню [18]. Як виміряти здоров'я? Як розширити можливості вимірювальних прийомів до меж, здатних відобразити багатогранність реального об'єкта? Як виміряти незмірне? Реалізація принципу ієрархічності дала нам змогу розробити метод кількісного оцінювання здоров'я в цілому та його складників, а також ефективно використовувати цей принцип не лише для діагностики, а й для підтримки прийняття лікарських рішень щодо корегування стану пацієнта.

Для оцінювання стану функціонування систем організму і здоров'я в цілому ми користуємось поняттям референтного діапазону зміни показників. У розробленій нами технології діагностування і кількісного оцінювання здоров'я запропоновано нове поняття «нормо-індексу» зі спеціальною шкалою оцінювання, що підвищує інформативність змін натурних фізіологічних та евристичних показників, які характеризують стан здоров'я людини. Розроблений алгоритм розрахунку діапазону нормо-індексу для натурних і евристичних показників фізичного і психо-соціального статусів здоров'я має більшу роздільну здатність стосовно референтної зони показників, враховуваних для оцінювання здоров'я [17].



Рис. 1. Інформаційно-ієрархічна структура технології оцінювання здоров'я

Отже, формування знань про «цілісне» здоров'я базується на системі локальних метрик, побудованих на ієрархічній структурі показників і всіх структурних елементів, за допомогою яких відбувається перетворення їх у контекстно значиму інтегральну оцінку. Залежно від вибраного контексту, технологія дає змогу висвітлити будь-яку бажану грань з цілісного багатовимірного уявлення і зробити кількісно-вербальний висновок про стан оцінюваних складників здоров'я та про стан об'єкта в цілому.

Запропонований оперативний контроль за станом здоров'я, що базується на технології ієрархічно організованої кількісної міри здоров'я, дає користувачу інформаційну основу оздоровчої стратегії, яка передбачає наявність обґрунтованих систем оздоровлення та алгоритмів їх використання для збереження та розширення резерву персонального здоров'я.

ІЄРАРХІЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЯК ОСНОВА ТЕХНОЛОГІЇ СУЧАСНИХ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Поряд з великою кількістю різних методів дослідження та пізнання реальності гідне місце посідає математичне моделювання як ефективний інструмент для компактного подання досліджуваного матеріалу в наукових та прикладних дослідженнях та як інструмент отримання результатів, які принципово неможливо отримати в реальних дослідженнях. Математичне моделювання є методологією кодування знань математичними символами. По суті, у символіці моделей містяться досвід та знання, накопичені за багато років вивчення систем та процесів різної природи та подані у вигляді компактних об'єктів, що дає змогу використовувати сучасний математичний апарат для розв'язання широкого спектра теоретичних та практичних ситуаційних завдань.

Як зазначено вище, напрям вивчення біологічних систем, розвинутий науковою школою професора Ю.Г. Антомонова, базовано на гармонійному поєднанні теоретичного і прикладного підходів з використанням математичного моделювання біологічних систем різного рівня ієрархії. Такий підхід дав змогу поглибити кількісне трактування механізмів фізіологічних процесів, які відбуваються на різних ієрархічних рівнях функціонування організму. Запропоновано принципи вибору математичного апарата для адекватного описання фактичного матеріалу, які базуються на складності організації та динамічності досліджуваних біосистем, і за якими синтезовано алгебраїчні та імовірнісні моделі біологічних систем, динамічні моделі, а також методи їхньої ідентифікації та алгоритми керування. Запропоновано класифікацію моделей за принципом глибини імітації досліджуваних процесів: функційні, апроксимаційні моделі, які не розкривають суті біологічного процесу, а тільки формально повторюють його основну функційну залежність; структурно-функційні, які відтворюють механізми і структуру взаємодії внутрішніх складників досліджуваної системи; моделі, які враховують фізико-хімічні властивості процесів, що їх вивчають.

Розроблено низку математичних моделей, які описують різні аспекти функціонування біологічних систем [10–13, 15, 16]. Проблематика наукових досліджень школи Антомонова Ю.Г. починаючи з 70-х років безпосередньо пов'язана з математичним моделюванням фізіологічних процесів і систем, зокрема системи регуляції глікемії, функціонування нервової клітини тощо [10, 11].

Під час описання біологічних систем математичними методами постає проблема, зумовлена надзвичайною складністю об'єкта дослідження, що потребує врахування великої кількості властивостей, факторів та зв'язків для наближення опису об'єкта до реальності. Розмірність моделі, її структурна складність залежить від мети її використання. Методологічні і прикладні аспекти використання різних за складністю моделей у наукових дослідженнях розглядаються у багатьох роботах, наприклад [12,13, 15, 19–22].

Нами запропоновано технологію *ієрархічного моделювання* з використанням математичних моделей різного рівня складності в єдиному технологічному комплексі для підтримки прийняття рішень у діабетології на різних етапах лікувального процесу: діагностики, корекції лікування, прогнозування [22].

Моделі MAXMOD, складні за структурою з урахуванням великої кількості регулювальних факторів, використовують в основному для теоретичних досліджень під час перевірки гіпотез про функціонування біологічних систем в цілому. За моделями такого типу можна кількісно оцінити внесок окремих елементів у загальний процес регуляції, що має певне теоретичне значення. Моделі середньої складності MIDIMOD є зручними для практичного застосування, для виконання конкретних обчислень і можуть бути інструментом за використання теорії керування для синтезу оптимальних алгоритмів [16]. Спрощені моделі MINIMOD, в яких обчислення виконуються за конкретними формулами, є зручними для використання в спеціалізованих технічних автономних пристроях. Такий поділ моделей є умовним, оскільки моделі, розроблені з дослідницькою метою, можуть бути застосовані для розв'язання багатьох важливих практично завдань і, навпаки, результати, отримані за спрощеними моделями, можуть мати теоретичне значення [20, 22]. Зважаючи на різну складність моделей, методи роботи з ними розподіляють на *імітаційні* — для імітаційних досліджень за моделями MAXMOD, *алгоритмічні* — для моделей MIDIMOD, і *аналітичні* — для розрахунків за моделями MINIMOD. Водночас перевагу надають аналітичним розв'язанням, навіть у спрощеній постановці, оскільки вони зручніші для використання в автономних пристроях [21].

Схематично технологію ієрархічного моделювання надано на рис. 2.

Перший рівень ієрархії — «віртуальний пацієнт» MAXMOD — подано складною системою диференціальних рівнянь, праві частини яких містять велику кількість параметрів і нелінійностей сигмоподібного типу, і в які закладено механізми гепатичного глюкозного балансу (глікогеноліз і глікогеносинтез), інсулінозалежної та інсулінонезалежної регуляції процесу утилізації глюкози, видалення надлишків глюкози завдяки нирковій елімінації, функції підшлункової залози (секреція інсуліну), контрінсулярної функції секреції глюкагону.

Другий рівень ієрархії — MIDIMOD — значно простіша, двокомпаратментальна модель з обмеженими функційними можливостями, яка імітує інсуліноглюкозні взаємозв'язки в організмі, дає змогу аналізувати і синтезувати алгоритми оптимального керування за використання чисельних методів.

Третій рівень — MINIMOD, ця модель має один компартмент, її проста структура дає змогу отримати розв'язання задачі керування за аналітичними формулами з перспективою використання в автономних пристроях підтримки прийняття рішень для корекції глікемії у хворих на діабет пацієнтів.

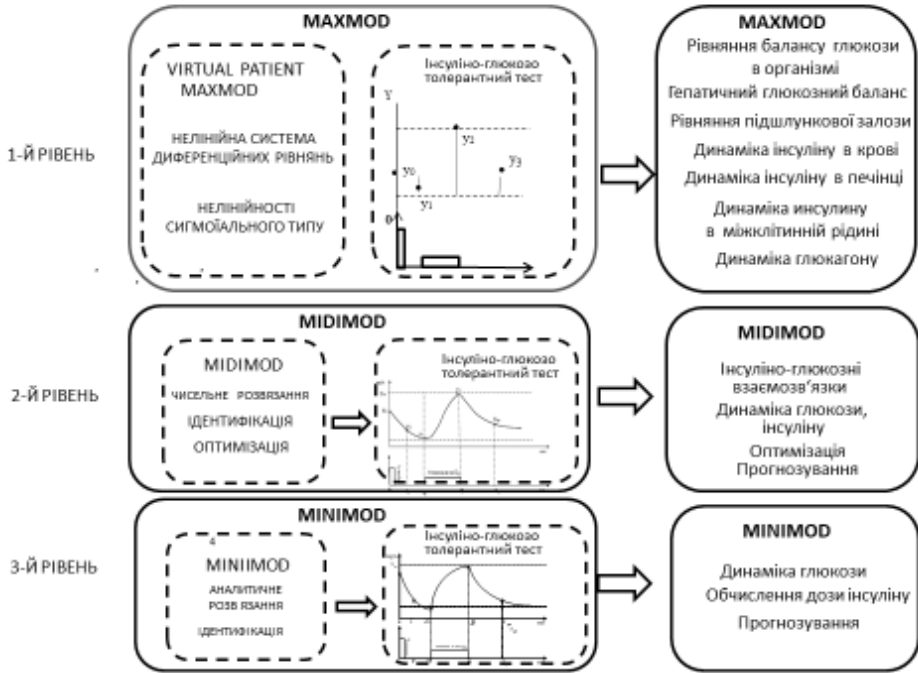


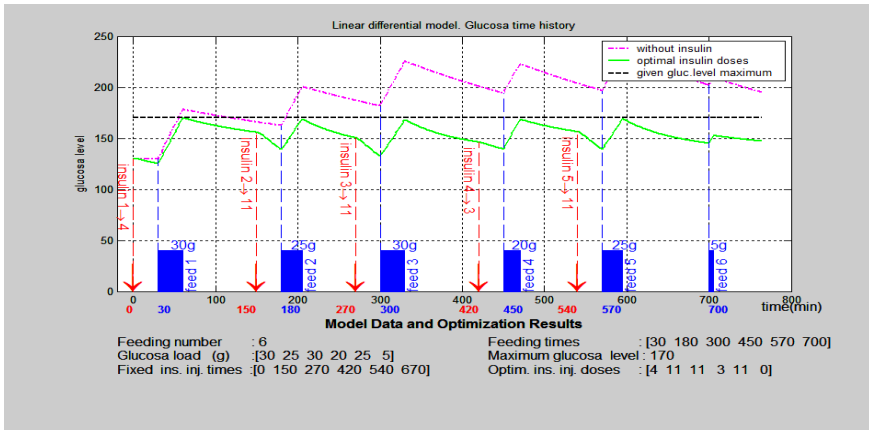
Рис. 2. Основні технологічні компоненти середовища ієрархічного моделювання

Така ієрархічна структура є зручною для проведення імітаційних доклінічних досліджень.

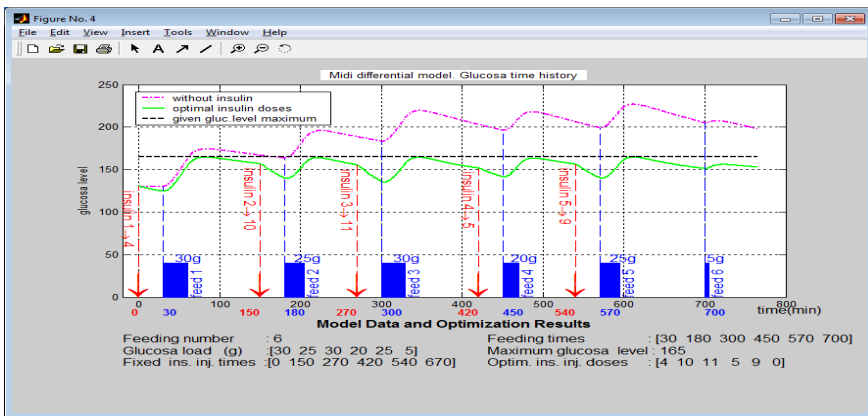
Методика доклінічних досліджень in model. Модель MAXMOD імітує реальний об'єкт, з якого реєструють вимірювання із заданою дискретністю, в якій закладено можливість реалізовувати непередбачувані похибки. За цими вимірюваннями виконують ідентифікацію параметрів моделей.

Ідентифікація моделі MIDIMOD і прогнозування глікемічного профілю на тлі передбачуваного регламенту прийому їжі, обчислення керувальних доз інсуліну за моделлю MIDIMOD здійснюють із застосуванням чисельного алгоритма оптимізації, критерієм якого є підтримка рівня глікемії в заданих межах. Відповідну послідовність алгоритмічних дій, зокрема і обчислення керувальних доз інсуліну за моделлю MINIMOD, виконують за аналітично отриманими формулами. Фрагменти графічної ілюстрації розв'язання завдань, виконаних на цьому імітаційному комплексі, наведено на Рис. 3.

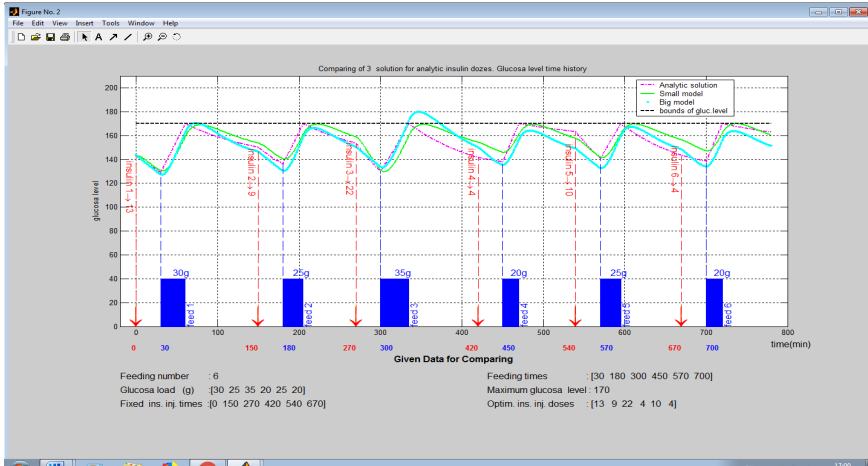
Виконане імітаційне дослідження за використання технології математичного моделювання надає можливість оцінити функціонування розроблених процедур на доклінічному етапі. Простота обчислень за аналітичними формулами може бути передумовою для реалізації алгоритму в портативних автономних пристроях спеціального призначення, або в смартзасосунках під ОС Андроїд.



a)



b)



c)

Рис.3. Ілюстрація прогнозу глікемічного профілю на тлі 6-ти прийомів їжі за використання моделей різної складності: а — модель MINIMOD і керувальні дози інсуліну, обчислені за аналітичними формулами; б — модель MIDIMOD і результати алгоритму чисельної оптимізації обчислень доз інсуліну; с — прогнозовані глікемічні профілі, отримані за моделями різної складності (MINIMOD — штрих-пунктирна лінія, MIDIMOD — штрихова і MAXMOD — суцільна крива)

Використання складних за структурою математичних моделей стало актуальним у проведенні масштабних імітаційних доклінічних випробувань, для яких використовують термін *in silico*. Доцільність використання такого підходу підтверджується тим, що Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) прийняло імітаційні випробування *in silico* з глобальною моделлю як необхідний етап заміни доклінічних випробувань на тваринах перед санкціонованим дозволом випробувань безпосередньо на людях [23].

Включення в єдиний технологічний цикл комплексу математичних моделей, які функціонують одночасно, розширює коло завдань і дає змогу проаналізувати різні аспекти проблематики синтезу алгоритмів керування, які враховують неточність результатів вимірювань, різний інтервал дискретності та неадекватність прогнозних моделей, що є важливим для конструювання технічних засобів керування, актуальних у діабетології.

ВИСНОВКИ

Принцип ієрархичності як один з основних принципів системного підходу надає можливість раціональної організації наукових і прикладних досліджень.

Внаслідок використання методології системно-ієрархічного підходу до дослідження категорії здоров'я, надається можливість зробити кількісно-вербальний висновок про стан складників здоров'я, про стан здоров'я людини вцілому і збільшити роздільну здатність оцінювання резервів здоров'я за використання поняття нормоіндексу.

Ієрархічна організація структури імітаційного дослідження системи регуляції глікемії у хворих на діабет забезпечує використання в єдиному технологічному циклі комплексу математичних моделей різної складності. Запропонована технологія дає змогу ще на доклінічному етапі оцінити особливості використання алгоритмів регуляції глікемії, щоб запобігти помилок безпосередньо в практиці лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Rapoport A. *General System Theory: Essential Concepts & Applications*. Kent: Abacus Press, 1986. 250 p.
2. Wasson C.S., Charles S. *System engineering analysis, design, and development: Concepts, principles, and practices*. John Wiley & Sons, 2015.
3. Rebizant W., Janusz Sz., Wiszniewski A. "Fundamentals of System Analysis and Synthesis. In *Digital Signal Processing in Power System Protection and Control*. Springer, London, 2011. 29–52.
4. Von Bertalanffy L. "General system theory-A critical review." *Modern systems research for the behavioral scientist*. Buckley, Walter (ed.) Aldine Publishing Co, Chicago, 1968.
5. Dantzig, T. *The Language of Science*. Edited by Joseph Mazur. Plume, New York, 2005.
6. Saaty, T. L. *The analytic hierarchy process McGraw-Hill*. New York, 1980, 324.
7. Анохин П. К. *Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем*. М.: Наука, 1971. 64 с.
8. Антомонов Ю.Г. *Принципы нейродинамики*. К.: Наукова думка, 1974. 200 с.
9. Антомонов Ю.Г. *Системы. Сложность. Динамика*. К.: Наукова думка, 1969. 127 с.
10. Антомонов Ю.Г., Кифоренко С.И., Миккульская И.А. и др. *Математическая теория системы сахара крови*. К.: Наукова думка, 1971. 83 с.
11. Антомонов Ю.Г., Котова А.Б. *Введение в структурно-функциональную теорию нервной клетки*. К.: Наукова думка, 1976. 263с.

12. Антомонов Ю.Г. *Моделирование биологических систем*. Справочник. К.: Наукова думка, 1977. 260 с.
13. Методы математической биологии: учеб. пособие в 8 кн. / под общей ред. В.М. Глушкова и Ю.Г. Антомонова. К.: Вища школа., 1980–1984.
14. Антомонов Ю.Г., Белов В.М., Гриценко В.И., Котова А.Б. и др. *Открытая концепция здоровья*. Препринт ИК им. Глушкова НАН Украины. К., 1993, 26 с.
15. Гриценко В.И., Котова А.Б., Вовк М.И. и др. *Биоэкология. Единое информационное пространство*. К.: Наукова думка, 2001. 318 с.
16. Гриценко В.И., Вовк М.И., Котова А.Б., Кіфоренко С.І., Белов В.М. *Інформаційні технології в біології та медицині*. Курс лекцій. К.: Наукова думка, 2007. 382с.
17. Белов В.М., Котова А.Б. *Здоровье человека: вызовы, методы, подходы*. К.: Наукова думка, 2017. 132 с.
18. Кіфоренко С.І., Котова А.Б. Многомерность как базис системности оценки здоровья. *Кибернетика и вычислительная техника*. 2006. Вып. 150. С. 60–69.
19. Ахутин В.М., Нефедов В.П., Сахаров М.П. и др. *Инженерная физиология и моделирование систем организма*. Новосибирск: Наука, 1987.
20. Cobelli, C., & Dalla Man, C. Minimal and maximal models to quantitate glucose metabolism: tools to measure, to simulate and to run in silico clinical trials. *Journal of diabetes science and technology*, 2021, 19322968211015268.
21. Алиев Т.И. Исследование сложных систем на основе комбинированного подхода <http://simulation.su/uploads/files/default/immod-2003-1-50-55.pdf>
22. Кіфоренко С.І. Ієрархічне моделювання — основа технології доклінічних випробувань алгоритмів керування рівнем глікемії. *Кибернетика та обчислювальна техніка*. Вип.187, №1, 2017. С.80–96.
23. 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.

Отримано 21.02.2022

REFERENCES

1. Rapoport A. *General System Theory: Essential Concepts & Applications*. Kent: Abacus Press, 1986. 250 p.
2. Wasson, Charles S. *System engineering analysis, design, and development: Concepts, principles, and practices*. John Wiley & Sons, 2015.
3. Rebizant, Waldemar, Janusz Szafran, and Andrzej Wiszniewski. "Fundamentals of System Analysis and Synthesis. *Digital Signal Processing in Power System Protection and Control*. Springer, London, 2011. 29–52.
4. Von Bertalanffy L. General system theory — A critical review." *Modern systems research for the behavioral scientist*. Buckley, Walter (ed.) Aldine Publishing Co, Chicago. 1968.
5. Dantzig, T. *The Language of Science*. Edited by Joseph Mazur. Plume, New York. 2005.
6. Saaty, T.L. *The analytic hierarchy process McGraw-Hill*. New York, 1980, 324 p..
7. Anokhin P.K. *Fundamental questions of the general theory of functional systems*. Moscow: Science , 1971. 64 p. (In Russian)
8. Antomov Yu.G. *Principles of neurodynamics*. Kiev: Naukova Dumka, 1974. 200 p. (In Russian)
9. Antomov Yu.G. *Systems. Complexity. Dynamics*. Kyiv: Naukova Dumka, 1969. 127 p. (In Russian)
10. Antomov Yu.G., Kiforenko S.I., Mikulskaya I.A. etc. *Mathematical theory of the blood sugar system*. Kiev: Naukova Dumka, 1971. 83 p. (In Russian)
11. Antomov Yu.G., Kotova A.B. *Introduction to the structural-functional theory of the nerve cell*. Kyiv: Naukova Dumka, 1976. 263 p. (In Russian)
12. Antomov Yu.G. *Modeling of biological systems*. Kyiv: Naukova Dumka, 1977. 260 p. (In Russian)
13. *Methods of mathematical biology: textbook. allowance in 8 books*. General ed. V.M. Glushkov and Yu.G. Antomov. Kyiv: Vishcha school., 1980–1984. (In Russian)

14. Antomonov Yu.G., Belov V.M., Gritsenko V.I., Kotova A.B. et al. *Open concept of health*. Preprint, Glushkov Institute of cybernetics. Kyev, 1993, 26 p. (In Russian)
15. Gritsenko V.I., Kotova A.B., Vovk M.I. etc. *Bioecomedicine. United information space*. Kiev: Naukova Dumka, 2001. 318 p. (In Russian)
16. Gritsenko V.I. Vovk M.I., Kotova A.B., Kiforenko S.I., Belov V.M. *Information technologies in biology and medicine*. Course of lectures. Kyiv: Naukova Dumka, 2007. 382p. (In Ukrainian)
17. Belov V.M., Kotova A.B. *Human health: challenges, methods, approaches*. Kyiv: Naukova Dumka, 2017. 132 p. (In Russian)
18. Kiforenko S.I., Kotova A.B. Multidimensionality as a basis for systematic health assessment. *Kibernetika i vyčislitel'naâ tehnika*. 2006, Iss. 150, pp.60-69.
19. Akhutin V.M., Nefedov V.P., Sakharov M.P. and etc. *Engineering physiology and modeling of body systems*. Novosibirsk: Nauka, 1987.
20. Cobelli, C., & Dalla Man, C. Minimal and maximal models to quantitate glucose metabolism: tools to measure, to simulate and to run in silico clinical trials. *Journal of diabetes science and technology*, 2021, 19322968211015268.
21. Aliev T.I. Research of complex systems based on a combined approach <http://simulation.su/uploads/files/default/immod-2003-1-50-55.pdf> (In Russian)
22. Kiforenko S.I. Hierarchical modeling as the basis of the technology of preclinical testing of algorithms for the treatment of equal glycaemia. *Kibernetika i vyčislitel'naâ tehnika*. 2017. Iss.187, pp. 80–96. (In Ukrainian)
23. 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.

Received 21.02.2022

Kiforenko S.I., DSc (Biology), Senior Researcher
Leading Researcher of the Department of Application
Mathematical and Technical Methods in Biology and Medicine
ORCID: : 0000-0001-2345-6789, e-mail: skifor@ukr.net

Belov V.M., DSc (Medicine), Professor,
Head of the of the Department of Application
Mathematical and Technical Methods in Biology and Medicine
ORCID: 0000-0001-8012-9717, e-mail: motj@ukr.net

Hontar T.M., PhD (Biology), Senior Researcher,
Senior Researcher of the Department of Application
Mathematical and Technical Methods in Biology and Medicine
ORCID: 0000-0002-9239-0709, e-mail: gtm_kiev@ukr.net

International Research and Training Center for
Information Technologies and Systems of the
National Academy of Sciences of Ukraine
and Ministry of Education and Science of Ukraine,
40, Acad. Glushkov av., Kyiv, 03187, Ukraine

THE HIERARCHY PRINCIPLE AS THE BASIS OF BIOLOGICAL SYSTEMS RESEARCH

Introduction. *The article illustrates the feasibility of using the methodology of a systematic approach for the rational organization of research in solving biomedical problems at the stages of diagnosis, prognosis and correction of the condition. The effectiveness of using the principle of hierarchy as one of the main organizational principles of systems analysis is illustrated by specific examples of quantitative assessment of Health and its components and in the development of hierarchical modeling technology using mathematical models of varying complexity in a single technological cycle simultaneously.*

The purpose of the paper is to show the expediency of using the principle of hierarchy on the examples of developing information-structural model of health category as an integra-

tive structural concept and synthesis of hierarchical modeling technology as a basis for modern preclinical trials.

Results. *The hierarchical structure of health assessment technology has been developed, which includes conceptual level, management level: synthesis of assessment models and algorithms for calculating health reserves according to the norm index, level of synthesis of technological scaling procedures and diagnostic conclusions.*

The technology of mathematical modeling use the hierarchy of models of different complexity for simulation research of glycemetic control algorithms (analytical, numerical, simulation) to predict the glycemetic profile at the stage of preclinical trials.

Conclusions. *The hierarchical organization of the structure of the study of the category of health allowed to receive quantitative and verbal conclusions about the state of health reserves in general and all its components, taking into account the norm index, which increased the resolution of estimation algorithms. The proposed technology of hierarchical modeling of glycemetic regulation in patients with diabetes allows to assess at the preclinical stage the peculiarities of the use of regulatory algorithms to prevent errors directly in the practice of treatment.*

Keywords: *hierarchy principle, information-structural model of the health, hierarchical modeling, glycemetic control system, simulation pre-clinical trials.*