

Таблица 5

Источн. дисперсии	Число степ. своб.	Суммы квадратов	Средние квадраты	$F_{экср}$
Фактор A	$k-1$	SS_A	$MS_A = \frac{SS_A}{k-1}$	$\frac{MS_A}{MS_{ош}}$
Фактор B	$p-1$	SS_B	$MS_B = \frac{SS_B}{p-1}$	$\frac{MS_B}{MS_{ош}}$
Взаимодействие AB	$(k-1) * (p-1)$	SS_{AB}	$MS_{AB} = \frac{SS_{AB}}{(k-1)(p-1)}$	$\frac{MS_{AB}}{MS_{ош}}$
Ошибка	$kp * (r-1)$	$SS_{ош}$	$MS_{ош} = \frac{SS_{ош}}{kp(r-1)}$	
Общий итог	$kpr-1$	$SS_{общ}$		

Таблица 6

Источник дисперсии	Число степ. своб.	Суммы квадратов	Сред. квадраты	$F_{экср}$
Фактор A	2	33	16,5	9,88
Фактор B	3	579	193	115,6
Взаимодействие AB	6	9,03	1,5	0,89
Ошибка	348	580	1,67	
Общий итог	359	1201,03		

УДК 591.21

ПРОГРАММНЫЙ МОДУЛЬ ДЛЯ АНАЛИЗА КИНЕТИКИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ЖИВОМ ОРГАНИЗМЕ

ГИБКИНА Н.В.

Рассматриваются вопросы анализа и управления процессами кинетики некоторых веществ в живых организмах. Разрабатывается пакет программ, позволяющий на основе экспериментальных данных исследовать картину транспорта вещества в организме. В случае отклонений от нормы программа производит расчеты схемы лечения или позволяет корректировать уже существующую схему с учетом экспериментально полученных данных.

1. Математическая модель обмена веществ в организме

В основе жизнедеятельности живых организмов, связанных с развитием, взаимодействием с окружающей средой и адаптацией к изменению внешних условий, лежат процессы обмена веществ. Они обеспечивают поступление в организм веществ из

4. Практические результаты и выводы

Из изложенного следует, что зондирование порошковой массы методами рефлектометрии позволяет определить степень ее пористости. Более полную информацию о связях между характеристиками пористости порошковой массы и формой фронта импульса, по-видимому, можно получить, описывая её более полно, чем с помощью лишь двух величин τ_1 и τ_2 .

Автор выражает благодарность Быкову В.В. за содействие в проведении экспериментов.

Литература: 1. Гуреев А. А., Фукс И. Г., Лаихи В. Л. Химмотология. М.: Химия, 1986. 216 с. 2. Витязь П. А. и др. Пористые порошковые материалы и изделия из них. Минск: Вышэйш. шк., 1987. 163 с. 3. Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М. Электродинамика сплошных сред. М.: Физматгиз, 1959. 532 с. 4. Грошовый Т. А., Маркова Е. В., Головкин В. А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии (Планы дисперсионного анализа). К.: Вища шк., 1992. 187 с.

Поступила в редколлегия 30.04.2003

Рецензент: д-р техн. наук, проф. Руденко О.Г.

Мирошниченко Анна Викторовна, аспирантка кафедры прикладной математики ХНУРЭ. Научные интересы: теория вероятностей, случайные процессы. Адрес: Украина, 61166, Харьков, пр. Ленина, 14, тел. 702-14-36.

внешней среды, их метаболизм в организме, вывод из него во внешнюю среду конечных продуктов жизнедеятельности. Любое заболевание сопровождается нарушениями обмена веществ, а генетически обусловленные его нарушения служат причиной многих наследственных болезней.

Современные медицинские методы исследований позволяют дать количественную оценку содержания того или иного вещества в отдельных органах и выявлять отклонения от нормального протекания процесса обмена даже на ранней стадии заболевания. Однако такие исследования иногда усложняются из-за недостатка информации, полученной с помощью традиционных методов диагностики. Поэтому необходимо усовершенствование существующих приемов анализа и контроля метаболизма, а также разработка принципиально новых методов управления обменными процессами.

В настоящее время для моделирования процессов обмена веществ в животных организмах применяются методы математического моделирования. В его основе лежит метод «камерного анализа», позволяющий изобразить биологический организм в виде совокупности сообщающихся отсеков, в которые исследуемое вещество поступает либо не-

посредственно во время введения, либо переходит с течением времени из того отсека, в который было введено [1].

Камеры представляют собой кинетически однородные фракции вещества, например, отдельные органы и ткани организма. Количество рассматриваемых в модели камер и характер связей между ними определяются исходя из биохимических и физиологических особенностей обмена конкретного вещества и строения организма. В модель включаются наиболее существенные с точки зрения метаболизма данного вещества органы и ткани организма.

На рис. 1 представлена модель обмена веществ в организме [2]. Центральной связывающей камерой является камера крови – состояние y_1 .

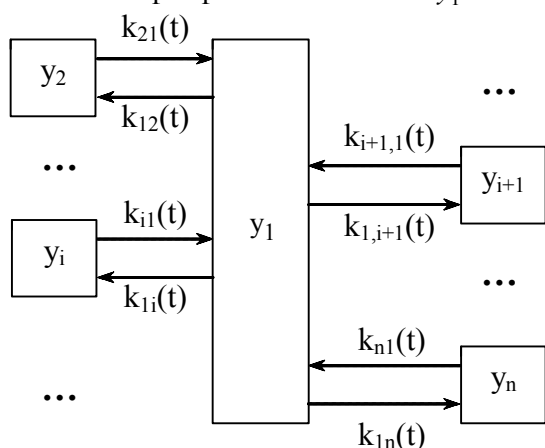


Рис. 1. n -камерная модель транспорта вещества в организме

Математически эта модель может быть описана системой дифференциальных уравнений колмогоровского типа:

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = -y_1 \sum_{i=1}^n k_{1i}(t) + \sum_{i=2}^n y_i k_{i1}(t); \\ \frac{dy_i}{dt} = k_{i1}(t)y_1 - k_{i1}(t)y_i, \quad i = \overline{2, n} \end{cases} \quad (1)$$

при заданных начальных условиях $y_i(t_0) = y_i^*$, $i = \overline{1, n}$.

В выражении (1) и на рис. 1 y_i обозначает камеры, через которые изучаемое вещество проходит в процессе своего транспорта в организме, и указывает его содержание в данных камерах. Внешняя среда представляется как одно из состояний системы y_1 ; $k_{ij}(t)$ – коммуникационные константы скорости переноса исследуемого вещества из j -й камеры в i -ю, $i, j = \overline{1, n}$. В общем случае k_{ij} являются функциями времени. Они неизвестны и подлежат определению. Матрица $K = \|k_{ij}\|$ системы (1) вырождена и сильно разрежена.

Для математического исследования кинетики вещества в организме используются результаты наблюдений за его содержанием в каждом из органов и тканей, задействованных в системе.

Данная модель может использоваться для прогнозирования поведения процесса при нарушениях обмена. С помощью таких прогнозов можно управлять перемещением вещества в различных камерах и нормализовать процесс транспорта по системе в целом. Зная, каким должно быть содержание микроэлемента в норме, можно подобрать функцию воздействия таким образом, чтобы вывести траекторию системы на заранее заданное распределение, т.е. стабилизировать содержание вещества в органах и тканях за определенное время. Заметим, что выбор функции возмущений определяется также дополнительными условиями, такими, например, как время, за которое нужно нормализовать процесс обмена или получить минимальное отклонение от значений в норме; кроме того, необходимо учитывать, что воздействия не должны причинять вред организму человека.

2. Описание программного продукта

Программный продукт KINETIC реализован авторами в Delphi с использованием пакета символьной математики Mathematica 4.0. Программа позволяет исследовать метаболизм вещества в отдельных органах и тканях, а также в организме в целом и получать информацию, необходимую для управления процессом обмена. На основании результатов измерений и рассчитанной информации программа позволяет оценить состояние пациента и построить предположительный диагноз. В случае отклонений от нормы программный комплекс производит расчеты оптимальной схемы лечения предполагаемого заболевания на основе корректировки уже существующих схем с учетом экспериментально полученных данных.

Каждый из этапов исследования процесса транспорта микроэлементов выделен в отдельный блок, который объединяет в себе соответствующие этому этапу задачи. В случае необходимости пользователь легко может перейти от одного блока к другому. Блок-схема программы представлена на рис. 2.

Ввод экспериментальных данных. При запуске программы автоматически открывается панель «Ввод данных». Пользователь должен указать, с каким химическим элементом он работает (список «Химический агент» содержит перечень химических веществ, которые метаболизируются в организме). Кроме того, требуется задать экспериментально полученные данные \hat{y}_i , $i = \overline{1, n}$ транспорта этого вещества через наиболее значимые органы и ткани. В ячейках «Количество состояний» и «Количество измерений» пользователь указывает, соответственно, количество камер исследуемой системы и число моментов времени, в которые проводились измерения. Затем в виде таблицы вводится информация о времени измерения и измеренные величины, характеризующие состояние системы.

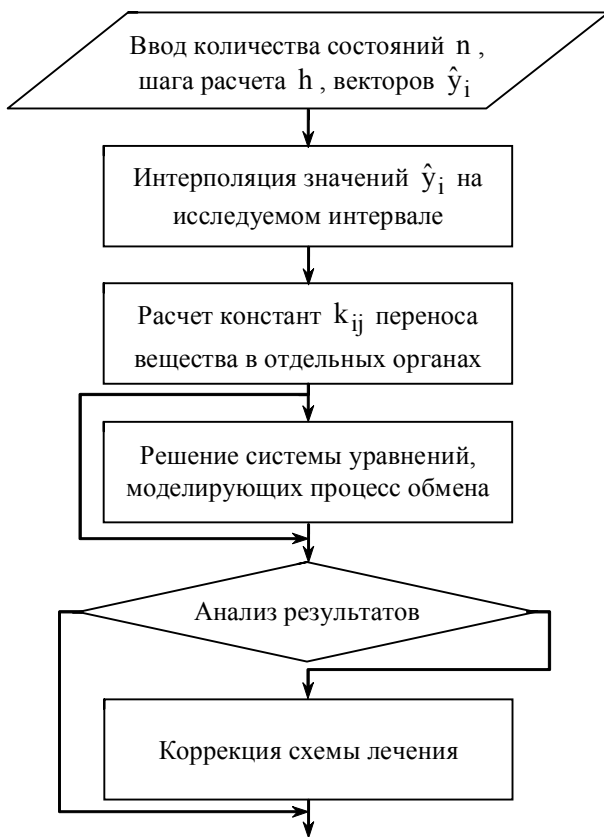


Рис. 2. Блок-схема программы

Длительность исследований определяется на основании указанного пользователем шага расчетов и конечного момента времени расчетов либо максимально допустимого числа шагов.

Предусмотрены функции сохранения введенной информации и загрузки ранее введенных данных.

Интерполирование. Поскольку получение достаточного количества экспериментальных показателей на практике связано с определенными трудностями (сложность измерений, излишний вред здоровью больного) и не всегда есть возможность проводить измерения так часто, как того требует модель, то программа позволяет произвести интерполяцию экспериментально полученных значений на исследуемом временном интервале (панель «Интерполирование»). Для получения этой информации требуется указать точность интерполяции. Результаты выводятся в виде таблицы, в которой экспериментально полученная информация дополняется интерполированными значениями. Предусмотрена возможность вывода графической информации на основании данных таблицы по выбранным состояниям системы.

Расчет транспортных констант. По полученным данным производится расчет коммуникационных констант скорости переноса вещества в организме (панель «Расчет констант»). Эти величины затем используются при решении системы уравнений, описывающей процесс обмена. Каждое из значений k_{ij} характеризует картину перераспределения вещества между камерами i и j с течением времени.

Предусмотрена функция сравнения полученных результатов со значениями констант в норме. Оценка состояния организма может быть сделана уже на данном этапе, для чего имеется функция «Анализ констант переноса».

Исследование системы. Вкладка «Исследование системы» позволяет по рассчитанным данным решить систему дифференциальных уравнений и представляет полученные результаты в виде таблицы, а также графически.

На этом этапе осуществляется моделирование процесса перераспределения вещества в организме с течением времени. Полученные результаты представляются в виде графиков и таблиц. Предусмотрена функция сравнения результатов решения с данными в норме и анализ отклонений.

Коррекция схемы лечения. На основе стандартных методик лечения наблюдаемого заболевания программа позволяет разработать новую схему лечения или соответствующим образом откорректировать имеющуюся (панель «Лечение»).

С помощью разработанного программного продукта был проведен ряд исследований на основе имеющихся экспериментальных данных. Ниже в качестве примера рассматривается работа программы по исследованию кинетики йода I^{131} в организме человека.

3. Моделирование обмена йода в организме

Рассмотрим процесс кинетики в организме радиоактивного йода I^{131} после его однократного внутривенного введения. Модель включает камеры: y_1 – кровь, y_2 – щитовидная железа, y_3 – периферические ткани [3]. Внешняя среда рассматривается как отдельное состояние системы y_4 . Система дифференциальных уравнений для данной модели имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = k_{21}y_2 + k_{31}y_3 + k_{41}y_4 - (k_{12} + k_{13} + k_{14})y_1, \\ \frac{dy_2}{dt} = k_{12}y_1 - k_{21}y_2, \\ \frac{dy_3}{dt} = k_{13}y_1 - k_{31}y_3, \\ \frac{dy_4}{dt} = k_{14}y_1 - k_{41}y_4. \end{cases} \quad (2)$$

Отметим, что в последнем выражении величины k_{ij} являются функциями времени, $k_{ij} = k_{ij}(t)$.

Таким образом, для рассматриваемой модели заданы следующие величины: количество состояний – 4, шаг расчета – 4. Поскольку исследования проводились на интервале $0 \leq t \leq 56$ (ч), то в качестве критерия завершения работы выбран параметр «Количество шагов», значение которого равно 14.

Выбор указанных выше параметров обусловлен закономерностями обмена йода в организме человека и сложившейся на практике методикой измерений.

Расчеты проведены на основе данных, полученных в результате комплексного радионуклидного исследования обмена йода у практически здоровых лиц и больных тиреотоксикозом – заболеванием, характеризующимся серьезными нарушениями обмена йода. При тиреотоксикозе наблюдается стойкое повышение уровня тиреоидных гормонов, увеличение активности щитовидной железы, ускорение метаболических процессов в организме.

Информация о содержании I^{131} в организме человека представлена в табл. 1. Данные получены в результате измерений для моментов времени $t = 4, 8, 24, 28, 48, 52$. Остальные значения были вычислены с помощью интерполяционных методов (панель «Интерполирование»).

Таблица 1

Содержание йода I^{131} в организме человека в норме и при тиреотоксикозе, % от введенной дозы

Время исследования, ч	Норма			Тиреотоксикоз средней степени			Тиреотоксикоз тяжелой степени		
	\hat{y}_1	\hat{y}_2	\hat{y}_3	\hat{y}_1	\hat{y}_2	\hat{y}_3	\hat{y}_1	\hat{y}_2	\hat{y}_3
4	42,0	20,0	5,0	21,5	54,0	14,5	23,0	62,0	12,0
8	16,5	24,0	7,5	7,2	60,0	18,0	1,7	68,0	15,3
12	9,5	24,5	8,0	2,8	58,0	19,0	1,3	65,0	17,0
16	4,5	25,0	8,5	1,6	56,0	18,0	1,4	62,0	19,0
20	2,0	25,0	9,0	1,5	54,0	17,8	1,6	60,0	20,0
24	0,8	25,0	9,5	1,5	53,0	17,4	1,8	58,0	21,8
28	0,7	25,0	8,6	1,4	51,0	16,5	1,9	56,0	22,0
32	0,6	25,0	8,1	1,5	50,0	16,0	2,0	55,0	22,5
36	0,5	25,0	7,8	1,5	48,0	16,0	2,1	54,0	23,0
40	0,5	24,8	7,5	1,5	47,5	15,5	2,2	53,0	23,5
44	0,4	24,6	7,1	1,6	47,0	15,5	2,3	52,0	24,0
48	0,35	24,5	6,9	1,6	47,0	15,2	2,4	51,0	24,5
52	0,3	24,0	6,6	1,7	45,0	14,4	2,6	49,0	24,5
56	0,3	24,0	6,4	1,7	44,0	14,0	2,7	48,0	25,0

На следующем этапе методом наименьших квадратов были определены транспортные константы переноса йода в организме. Полученные значения представлены в табл. 2. Они хорошо согласуются с данными статей, посвященных рассматриваемому вопросу [3].

Таблица 2

Константы транспорта йода I^{131} в организме

Константа	Норма	Тиреотоксикоз средней степени	Тиреотоксикоз тяжелой степени
k_{14}	0,130002	0,103005	0,061999
k_{12}	0,060041	0,230021	0,279231
k_{21}	0,003000	0,014998	0,017112
k_{13}	0,017018	0,078001	0,075431
k_{31}	0,003175	0,015386	0,000983

Как видно из табл. 2, при развитии тиреотоксикоза происходит значительное увеличение как скорости поступления йода в щитовидную железу (k_{12}), так и выброса его в кровь (k_{21}). Тиреотоксикоз средней степени характеризуется также ускорением поступления йода в периферические ткани (k_{13}) и выведения его из тканей в кровь (k_{31}). При тиреотоксикозе тяжелой степени, напротив, наблюдается замедление выхода йода из тканей в кровь (k_{31}), хотя скорость его поступления в ткани (k_{13}) снижается незначительно. Кроме того, чем серьезнее нарушение йодного обмена, тем меньше скорость выведения йода (k_{14}) из организма. Полученные данные согласуются с результатами исследований и могут быть объяснены с медико-биологической точки зрения.

Так, на рис. 3 совмещены рассчитанные программой кривые транспорта йода в крови для случаев нормы и заболеваний тиреотоксикозом разной степени тяжести. Как видно из графика, выведение йода из крови и перераспределение его по другим камерам происходит тем быстрее, чем тяжелее состояние пациента. Однако, несмотря на высокую скорость обмена, при тиреотоксикозе содержание йода в крови остается повышенным.

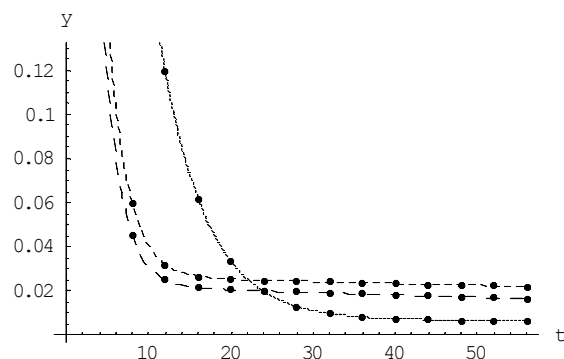


Рис. 3. Перераспределение йода в крови с течением времени: ————— в норме; - - - - - при тиреотоксикозе средней степени; - · - · - при тиреотоксикозе тяжелой степени

Величины k_{ij} используются для решения системы дифференциальных уравнений (2), описывающей процесс транспорта йода в организме. С помощью полученных функциональных зависимостей производится дополнительное сравнение расчетной и экспериментальной информации. На рис. 4 приведены графики, на которых сопоставляются результаты расчетов, полученных в блоке «Исследование системы», и экспериментальные данные табл. 1 для случая тиреотоксикоза средней степени тяжести.

Как видно из графиков, данные, полученные при решении системы дифференциальных уравнений, могут описывать реальный биологический процесс, при этом относительная погрешность между теоретическими и экспериментальными значениями не превышает 8 % [4].

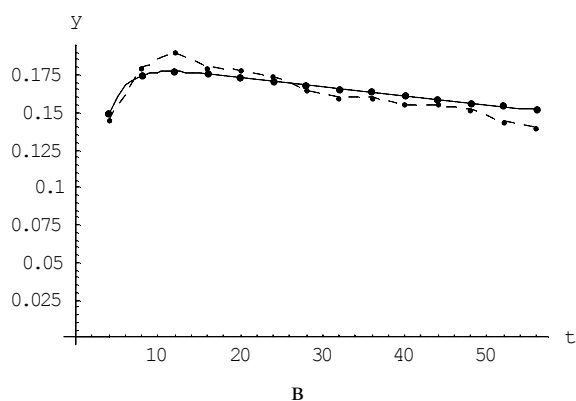
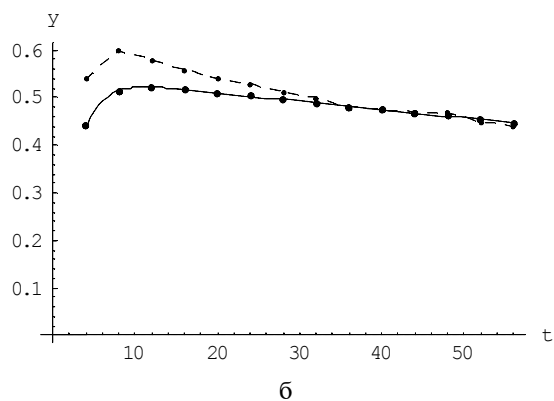
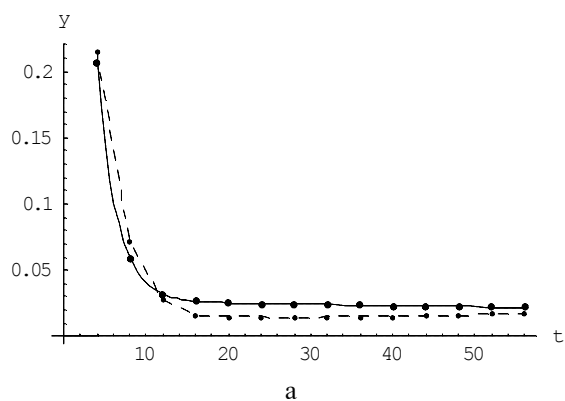


Рис. 4. Динамика содержания йода I^{131} в крови (а), щитовидной железе (б) и периферических тканях (в) при $t \leq 56$ (пунктирной линией указаны экспериментальные данные, сплошной — результат решения системы уравнений)

Программа рассчитана на широкий круг пользователей и может применяться практикующими врачами как вспомогательный инструмент при обследовании пациентов и установке диагноза, работниками медико-биологических лабораторий в исследованиях воздействия на живой организм вредных, в том числе радиоактивных, веществ. Кроме этого, ее можно применять как пособие к изучению процессов, описываемых с помощью систем массового обслуживания. Программа имеет достаточно простой и удобный интерфейс, встроенную справочную систему.

Литература: 1. Рубин А.Б., Пытьева Н.Ф., Ризниченко Г.Ю. Кинетика биологических процессов. М.: Изд-во МГУ, 1988. 8 с. 2. Радионуклидная диагностика / Под ред. Ф.М. Лясса. М.: Медицина, 1983. 304с. 3. Байдосов В.А., Тарасенко В.Д., Фелелова Л.Е., Чусовитина И.В., Сырых А.Н., Безель В.С. Упрощенные модели кинетики радиоактивного йода в организме человека в норме и при тиреотоксикозе // Математическое моделирование процессов в медицинских и биологических системах. 1982. С.9-17. 4. Коломийцева М.Г., Габович Г.Д. Микроэлементы в медицине. М.: Медицина, 1970.234с.

Поступила в редколлегию 25.12.2002

Рецензент: д-р физ.-мат. наук, проф. Дикарев В. А.

Гибкина Надежда Валентиновна, аспирантка кафедры ВМ ХНУРЭ. Научные интересы: теория вероятностей и ее приложения, программирование. Адрес: Украина, 61166, Харьков, пр. Ленина, 14, тел. 40-93-72.