

УДК 004.93

С. Н. Герасия, Н. В. Гибкина, А. В. Ружицкий

## МЕТОДЫ ПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ НЕОДНОРОДНЫХ МОДЕЛЕЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ

### 1. Введение

В основе процессов жизнедеятельности живых организмов, связанных с развитием, размножением и адаптацией к изменению внешних условий, лежат процессы обмена веществ. Они обеспечивают поступление в организм веществ из внешней среды, химические изменения и превращения этих веществ в организме, вывод во внешнюю среду конечных продуктов жизнедеятельности. Обмен веществ представляет собой непрерывный саморегулирующийся кругооборот элементов в организме, благодаря которому происходит постоянное обновление живой материи.

Любое заболевание сопровождается нарушением обмена веществ, а генетически обусловленные его нарушения служат причиной многих наследственных болезней. Современные медицинские методы исследований позволяют давать количественную оценку содержания того или иного вещества в отдельных органах и выявлять отклонения от нормального протекания процесса обмена даже в ранней стадии заболевания [1]. Однако такие исследования иногда связаны с определенными сложностями, которые могут быть вызваны недостатком 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 организмах с целью их наиболее полного изучения и создания оптимальных условий жизнедеятельности. Кроме того, для повышения точности диагностики наряду с лабораторными методами желательнее использовать данные теоретического моделирования процесса транспорта вещества в организме. С помощью модели возможно получить полную качественную и количественную информацию о процессе движения вещества в организме: определить пути поступления места локализации, изменение содержания в различных органах с течением времени, пути выведения из организма.

### 2. Постановка задачи

В настоящее время для моделирования процессов обмена веществ в животных организмах широко применяются методы математического моделирования. В основе такого моделирования лежит метод «камерного анализа», позволяющий заменить реальный процесс кинетически эквивалентной моделью [2]. С помощью этого метода биологический организм изображается в виде совокупности сообщающихся отсеков (камер), ограниченных проницаемой мембраной, в которых равномерно распреде-

ляется исследуемое вещество. В каждую камеру вещество поступает либо непосредственно во время введения, либо с течением времени переходит из той камеры, в которую было введено.

Камеры представляют собой кинетически однородные фракции вещества (например, это могут быть отдельные органы и ткани организма). Однако, поскольку с точки зрения физиологического строения некоторые внутренние органы (например, мягкие и твердые ткани скелета) имеют неоднородную структуру, то не всегда возможно представлять их в виде одной камеры. Кроме того, может возникнуть и обратная проблема, когда группа органов обладает сходными кинетическими характеристиками, и поэтому в модели они должны быть выражены одной камерой. Эта задача наталкивается на определенные трудности, поскольку в случае «объединения» органов не представляется возможным определить размеры таких камер.

Наиболее простой моделью является однокамерная модель, которая используется для анализа концентрации вещества в крови, плазме и сыворотке. Однако многие вещества поступают в ткани и выходят из них очень медленно [3]. Кроме того, однокамерная модель предполагает, что скорость выведения вещества из организма постоянна и характеризуется константой выведения или элиминации  $k_{\text{вых}}$ . Эта константа служит для количественной оценки скорости выведения вещества из организма и численно равна тангенсу угла наклона полулгарифмической кривой к оси абсцисс. Но так как скорость снижения концентрации многих веществ пропорциональна их концентрации, то кинетические данные, полученные при математических расчетах однокамерной модели, часто не соответствуют истине.

На практике более приемлемы двух- и трехкамерные модели. За центральную камеру, как и прежде, принимают плазму крови и хорошо перфузируемые органы (сердце, легкие, печень, почки, эндокринные железы); за периферическую — плохо перфузируемые органы (мышцы, кожа, жир). В этих камерах вещество распределяется с разной скоростью: быстро — в центральной и медленно — в периферических, после чего частично выводится [3].

В биокинетических исследованиях описанные модели используются для оценки изменений концентрации веществ во времени в отдельных камерах и во всем организме в целом.

В практических исследованиях количество рассматриваемых в модели органов и тканей, а также 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. Заметим также, что на практике обычно пользуются моделями с небольшим количеством камер (двух- и трехкамерные модели), поскольку определение транспортных констант для них не вызывает особого труда и в большинстве случаев возможно получить аналитическое решение для этих величин.

Поскольку процессы обмена веществ между отдельными органами происходят в основном через кровь, то для их исследования будем использовать  $n$ -камерную модель, представленную на рис. 1 (центральной камерой крови является состояние  $y_1$ ).

Математически модель обмена веществ в организме может быть записана с помощью системы дифференциальных уравнений колмогоровского вида [4]

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

при заданных начальных условиях  $y_i(t_0) = y_i^0, i = \overline{1, n}$ .

В выражении (1) и на рис. 1  $y_i$  обозначают камеры, через которые изучаемое вещество проходит в процессе своего транспорта в организме, и указывают содержание этого вещества в данных камерах. Каждой камере  $y_i$  ставится в соответствие состояние некоторого марковского случайного процесса. Внешняя среда представляется как одно из состояний системы  $y_1$ . Коммуникационные константы  $k_{ij}(t)$  скорости переноса исследуемого вещества из  $i$ -й камеры в  $j$ -ю,  $i, j = \overline{1, n}$ , являются неизвестными и подлежат определению.

Матрица транспортных констант  $K = \|k_{ij}(t)\|$  системы (1)

$$K(t) = \begin{pmatrix} -(k_{12} + \dots + k_{1n}) & k_{12} & k_{13} & \dots & k_{1n} \\ k_{21} & -k_{21} & 0 & \dots & 0 \\ k_{31} & 0 & -k_{31} & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ k_{n1} & 0 & 0 & \dots & -k_{n1} \end{pmatrix} \quad (2)$$

является инфинитезимальной, так как

$$k_{ij}(t) = - \sum_{j=1, j \neq i}^n k_{ij}(t) \leq 0, \quad \sum_{j=1}^n k_{ij}(t) = 0$$

для всех  $i = \overline{1, n}$ . Эта матрица сильно разрежена, поскольку большинство камер не взаимодействуют друг с другом непосредственно; контакт происходит только через кровь. Ненулевыми являются только диагональные элементы, элементы первой строки и первого столбца.

Данная модель может использоваться также для прогнозирования поведения процесса при нарушениях обмена. С помощью прогнозов можно управлять перемещением вещества в различных камерах и нормализовать процесс транспорта по системе в целом. Зная, каким должно быть содержание микро-

элемента в норме, можно подобрать функцию воздействия таким образом, чтобы вывести траекторию системы на заранее заданное распределение, то есть стабилизировать содержание вещества в органах и тканях за определенное время. Заметим, что выбор функции возмущения определяется также и дополнительными условиями, такими, например, как время, за которое нужно нормализовать процесс обмена, или получить минимальное отклонение от значений в норме [4].

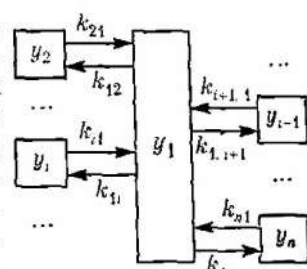


Рис. 1.  $n$ -камерная модель транспорта вещества в организме

### 3. Определение коммуникационных констант системы переноса веществ и построение аппроксимирующего выражения для функции, описывающей содержание вещества в плазме крови

Определение коммуникационных констант осуществляется в несколько этапов. На первом этапе в (1) вместо  $y_1$  подставляется его аппроксимирующее выражение  $y_1 \approx f(t)$  — функция, которая с заданной точностью описывает содержание вещества в плазме крови с течением времени.

В работе [5] показано, что в качестве аппроксимирующей функции для  $y_1$  удобно использовать выражение

$$f(t) = \sum_{j=1}^m a_j e^{b_j t}, \quad (3)$$

где  $m$  — число слагаемых в сумме, причем  $2m < M$ ;  $a_j, b_j$  — неизвестные параметры аппроксимации, подлежащие определению. Поскольку перераспределение вещества в крови с течением времени представляет собой аperiodический убывающий процесс, то величины  $b_j$  действительны,  $b_j < 0$ . Функция вида (3) удобна для дальнейшего интегрирования и совпадает с общей формой решения  $y_1$  системы линейных дифференциальных уравнений (1).

Метод определения коэффициентов  $a_j, b_j$  заключается в следующем [5]. Используя экспериментальные данные о содержании меченого вещества в крови  $\hat{y}_j$  в моменты времени

$$t_j = t_1 + (j-1)h, \quad j = 1, \dots, M,$$

где  $t_1$  — момент первого получения экспериментальной информации,  $h$  — шаг наблюдений, составим систему уравнений

$$\hat{y}_j = \sum_{i=1}^m a_i e^{b_i(t_1 + (j-1)h)}, \quad j = 1, 2, \dots, M. \quad (4)$$

Обозначим  $z_j = e^{b_j h}$ , тогда выражение (4) примет вид

$$\hat{y}_j = \sum_{i=1}^m a_i e^{b_i t_1} z_i^{(j-1)}, \quad j = 1, 2, \dots, M. \quad (5)$$

Известно, что система  $\{e^{t+jh}\}_{j=1}^m$  линейно зависима, поэтому  $z_1, z_2, \dots, z_m$  являются корнями некоторого полинома вида

$$C_1 + C_2 z + C_3 z^2 + \dots + C_{(m-1)} z^{m-2} + C_m z^{m-1} + z^m = 0. \quad (6)$$

Умножим первое из уравнений системы (5) на  $C_1$ , второе уравнение на  $C_2, \dots, m$ -е уравнение на  $C_m$  и сложим первые  $m$  уравнений. Получим с учетом (6)

$$\begin{aligned} C_1 \sum_{i=1}^m a_i e^{b_i t_1} + C_2 \sum_{i=1}^m a_i e^{b_i t_1} z + C_3 \sum_{i=1}^m a_i e^{b_i t_1} z^2 + \dots \\ + C_m \sum_{i=1}^m a_i e^{b_i t_1} z^{m-1} = \\ = \sum_{i=1}^m [a_i e^{b_i t_1} (C_1 + C_2 z + \dots + C_m z^{m-1})] = \\ = \sum_{i=1}^m a_i e^{b_i t_1} (-z^m) = -\hat{y}_{m+1}. \end{aligned}$$

Повторив эту процедуру далее, начиная со второго, затем с третьего и последующих уравнений, получим систему из  $M-m$  уравнений

$$\begin{cases} \hat{y}_1 C_1 + \hat{y}_2 C_2 + \dots + \hat{y}_m C_m = -\hat{y}_{m+1} \\ \hat{y}_2 C_1 + \hat{y}_3 C_2 + \dots + \hat{y}_{m+1} C_m = -\hat{y}_{m+2} \\ \dots \\ \hat{y}_{M-m} C_1 + \hat{y}_{M-(m-1)} C_2 + \dots + \hat{y}_{M-1} C_m = -\hat{y}_M, \end{cases}$$

или

$$\sum_{i=1}^m \hat{y}_{i-(j-1)} C_i = -\hat{y}_{m+j}, \quad j = 1, 2, \dots, M-m.$$

В последней системе число уравнений больше числа неизвестных, поэтому в общем случае она несовместна. Мы определим такие значения параметров  $C_i, i = 1, 2, \dots, m$ , при которых все уравнения системы удовлетворяются с наименьшей погрешностью. Решение будем искать методом наименьших квадратов, суть которого заключается в минимизации функционала

$$F = \sum_{j=1}^{M-m} \left[ -\hat{y}_{m+j} - \sum_{i=1}^m \hat{y}_{i+(j-1)} C_i \right]^2 \rightarrow \min_{C_i, i=1, m}$$

Минимальное значение этого функционала соответствует точкам, в которых

$$\frac{\partial F}{\partial C_k} = -2 \sum_{j=1}^{M-m} \left[ \left( -\hat{y}_{m+j} - \sum_{i=1}^m \hat{y}_{i+(j-1)} C_i \right) \cdot \hat{y}_{k+(j-1)} \right] = 0, \quad k = \overline{1, m}.$$

Разделив полученное выражение на  $-2$  и затем раскрыв скобки, получим так называемую нормальную систему из  $m$  линейных уравнений:

$$\begin{cases} \sum_{j=1}^{M-m} \left( \sum_{i=1}^m \hat{y}_{i+(j-1)} \cdot C_i \right) \cdot \hat{y}_j = - \sum_{j=1}^{M-m} \hat{y}_{m+j} \cdot \hat{y}_j, \\ \sum_{j=1}^{M-m} \left( \sum_{i=1}^m \hat{y}_{i+(j-1)} \cdot C_i \right) \cdot \hat{y}_{j+1} = - \sum_{j=1}^{M-m} \hat{y}_{m+j} \cdot \hat{y}_{j+1}, \\ \dots \\ \sum_{j=1}^{M-m} \left( \sum_{i=1}^m \hat{y}_{i+(j-1)} \cdot C_i \right) \cdot \hat{y}_{j+(m-1)} = - \sum_{j=1}^{M-m} \hat{y}_{m+j} \cdot \hat{y}_{j+(m-1)}. \end{cases} \quad (7)$$

Решая эту систему любым из известных аналитических или численных методов, найдем значения параметров  $C_i, i = \overline{1, m}$ , которые затем используем для определения корней полинома (6). Каждый из корней  $z_k, k = \overline{1, m}$ , этого полинома может быть записан в виде

$$z_k = |z_k| e^{i\varphi_k}.$$

Тогда из выражения  $z_k = e^{b_k h}, k = \overline{1, m}$ , легко найти значения неизвестных параметров  $b_k$ :

$$b_k = \frac{(\ln |z_k| + i\varphi_k)}{h}, \quad k = \overline{1, m}.$$

Заметим, что поскольку для данной задачи вещественны  $b_k, k = \overline{1, m}$ , вещественны, то

$$b_k = \frac{\ln z_k}{h}, \quad k = \overline{1, m}.$$

Теперь исходную функциональную зависимость (3) можно представить в виде уравнения

$$f(t) = a_1 \varphi_1(t) + a_2 \varphi_2(t) + \dots + a_m \varphi_m(t), \quad (8)$$

где  $\varphi_k = e^{b_k t} (k = \overline{1, m})$  — известные функции.

Параметры  $a_k, k = \overline{1, m}$ , можно определить из системы (4) с известными величинами  $b_k$ . Поскольку в этой системе число уравнений  $M$  больше числа неизвестных  $m$ , то в общем виде она несовместна, и мы применим для ее решения метод наименьших квадратов.

Минимум функционала

$$\Phi = \sum_{j=1}^M \left( \hat{y}_j - \sum_{i=1}^m a_i \varphi_i(t_j) \right) \rightarrow \min_{a_i, i=1, m}$$

достигается в точке, в которой все частные производные  $\frac{\partial \Phi}{\partial a_k} = 0, k = \overline{1, m}$ , то есть

$$\frac{\partial \Phi}{\partial a_k} = -2 \sum_{j=1}^M \left[ \left( \hat{y}_j - \sum_{i=1}^m a_i \varphi_i(t_j) \right) \cdot \varphi_k(t_j) \right] = 0, \quad k = \overline{1, m}.$$

Нормальная система, соответствующая данным выражениям, имеет вид:

$$\begin{cases} d_{11} a_1 + d_{12} a_2 + \dots + d_{1m} a_m = b_1, \\ d_{21} a_1 + d_{22} a_2 + \dots + d_{2m} a_m = b_2, \\ \dots \\ d_{m1} a_1 + d_{m2} a_2 + \dots + d_{mm} a_m = b_m, \end{cases} \quad (9)$$

где  $d_{ik} = \sum_{j=1}^n \varphi_i(t_j) \cdot \varphi_k(t_j), b_i = \sum_{j=1}^n \varphi_i(t_j) \cdot \hat{y}_j, i = \overline{1, m}$ , в  $k = \overline{1, 2, \dots, m}$ .

Оценка качества аппроксимации функции (3) может быть выполнена с помощью вычисления среднеквадратичной погрешности аппроксимации:

$$СК = \left[ \sum_{i=1}^n \frac{(f(t_i) - \hat{y}_i)^2}{\hat{y}_i} \right]^{1/2} \cdot 100\%. \quad (10)$$

где  $f(t_i)$  — значения аппроксимирующего выражения (3) в точках  $t_i$ ;  $\hat{y}_i$  — экспериментальные данные о содержании исследуемого вещества в крови в моменты времени  $t_i$ ;  $M$  — количество моментов времени, в которые снималась экспериментальная информация. Будем считать, что точность аппроксимации экспериментальных результатов достаточна, если средняя квадратичная погрешность аппроксимации не превышает значение относительной погрешности измерения в эксперименте. Используя оценку качества аппроксимации, можно подбирать оптимальное число слагаемых в выражении (3).

#### 4. Определение транспортных коэффициентов методом наименьших квадратов

После того, как с заданной точностью построено выражение  $f(t)$ , аппроксимирующее функцию  $y_1$  содержания элемента в крови, могут быть получены коммуникационные константы системы уравнений (1). Замена выражения для  $y_1$  функцией  $f(t)$  вида (3) позволяет разложить систему (1) на  $(n-1)$  независимых линейных дифференциальных уравнений первого порядка вида

$$\frac{dy_i}{dt} = -k_{i1}y_i + k_{i1}f(t), \quad i = 2, \dots, n, \quad (11)$$

каждое из которых соответствует элементарной однокамерной модели обмена исследуемого вещества в отдельных органах и тканях.

Аппроксимирующая функция  $f(t)$  из (3) задает характер поступления вещества в камеру  $i$ . Таким образом, задача одновременного определения  $2(n-1)$  неизвестных параметров системы (1) сводится к нахождению двух параметров каждого из  $(n-1)$  уравнений вида (11). При этом значительно возрастает точность вычислений. Решение каждого из уравнений (11) может быть записано в виде

$$y_i(t) = k_{i1} \cdot e^{-k_{i1}t} \int e^{k_{i1}t} \cdot f(t) dt + C e^{-k_{i1}t}, \quad i = 2, 3, \dots, n, \quad (12)$$

где  $C$  — константа интегрирования.

Так как в рассматриваемой задаче  $f(t) = \sum_{j=1}^m a_j e^{b_j t}$ ,

то решение каждого из уравнений (11) принимает вид

$$y_i(t) = k_{i1} \sum_{j=1}^m \frac{a_j}{k_{i1} + b_j} \left( e^{b_j t} - e^{-k_{i1} t} \right) \quad (13)$$

при известных значениях  $a_j, b_j$ .

Значение константы интегрирования  $C$  в выражении (13) определено из начальных условий  $y_1(t_0) = y_1^0, y_i(t_0) = 0, i = 2, 3, \dots, n$ , то есть в предположении, что вещество поступает в организм однократно через кровь.

Приведем алгоритм нахождения коэффициентов  $k_{i1}$  и  $k_{i1}$  для  $i$ -го уравнения (13). Будем рассматривать выражение (13) как некоторую функцию трех переменных  $\varphi(t, k_{i1}, k_{i1})$ :

$$y_i(t) = \varphi(t, k_{i1}, k_{i1}) = k_{i1} \sum_{j=1}^m \frac{a_j}{k_{i1} + b_j} \left( e^{b_j t} - e^{-k_{i1} t} \right) \quad (14)$$

При фиксированном  $i$  по имеющимся экспериментальным данным  $\hat{y}_i$  при  $t = t_l$  ( $l = \overline{1, M}$ ) можно составить систему из  $M$  уравнений вида (13)

$$\hat{y}_l = \varphi(t_l, k_{i1}, k_{i1}) = k_{i1} \sum_{j=1}^m \frac{a_j}{k_{i1} + b_j} \left( e^{b_j t_l} - e^{-k_{i1} t_l} \right), \quad l = 1, 2, \dots, M. \quad (15)$$

Если бы значения  $\hat{y}_l$  были известны точно, то для определения неизвестных параметров  $k_{i1}, k_{i1}$  достаточно было бы решить любые два уравнения системы (15). Полученные значения в таком случае будут удовлетворять и всем остальным уравнениям системы. Но поскольку величины  $\hat{y}_l$  ( $l = \overline{1, M}$ ) имеют погрешность измерений, то решение, полученное из некоторых двух уравнений системы (15), не будет удовлетворять остальным уравнениям. Система (15) в общем случае является несовместной. Под ее решением мы будем понимать такие величины  $k_{i1}, k_{i1}$ , при которых с наименьшей погрешностью удовлетворяются все уравнения (15).

Решив любые два уравнения системы (15), определим величины  $k_{i1}^0, k_{i1}^0$  и зададим поправки  $\alpha_{i1}, \alpha_{i1}$  к этим значениям. Тогда общее решение будет иметь вид

$$k_{i1} = k_{i1}^0 + \alpha_{i1}, \quad k_{i1} = k_{i1}^0 + \alpha_{i1}.$$

Разложив правую часть уравнений (15) в ряд Тейлора в окрестности точки  $(k_{i1}^0, k_{i1}^0)$  и ограничившись линейными относительно  $\alpha_{i1}, \alpha_{i1}$  слагаемыми, получим

$$\varphi(t_l, k_{i1}, k_{i1}) = \varphi(t_l, k_{i1}^0, k_{i1}^0) + \varphi'_{k_{i1}}(t_l, k_{i1}^0, k_{i1}^0) \cdot \alpha_{i1} + \varphi'_{k_{i1}}(t_l, k_{i1}^0, k_{i1}^0) \cdot \alpha_{i1}, \quad (16)$$

где

$$\varphi'_{k_{i1}}(t_l, k_{i1}, k_{i1}) = \sum_{j=1}^m \frac{a_j b_j}{(k_{i1} + b_j)^2} \left( e^{b_j t} - e^{-k_{i1} t} \right), \quad (17)$$

$$\varphi'_{k_{i1}}(t_l, k_{i1}, k_{i1}) = k_{i1} \sum_{j=1}^m \frac{a_j t}{k_{i1} + b_j} e^{-k_{i1} t}. \quad (18)$$

При  $l = 1, 2, \dots, M$  получим из (16) систему  $M$  линейных алгебраических уравнений относительно неизвестных  $\alpha_{i1}, \alpha_{i1}$ :

$$\varphi'_{k_{i1}}(t_l, k_{i1}^0, k_{i1}^0) \cdot \alpha_{i1} + \varphi'_{k_{i1}}(t_l, k_{i1}^0, k_{i1}^0) \cdot \alpha_{i1} = \hat{y}_l - \varphi(t_l, k_{i1}^0, k_{i1}^0).$$

Данная система несовместна, поскольку число уравнений в ней больше числа неизвестных. Поэтому будем искать такие значения неизвестных параметров, которые удовлетворяют все уравнения системы с максимальной точностью.

Для определения  $\alpha_{i1}, \alpha_{i1}$  найдем минимум функционала

$$S = \sum_{i=1}^M \left\{ \begin{aligned} & [y_i^i - \varphi(t_i, k_{ii}^0, k_{i1}^0)] - \\ & - [\varphi'_{k_{ii}}(t_i, k_{ii}^0, k_{i1}^0) \cdot \alpha_{ii} + \\ & + \varphi'_{k_{i1}}(t_i, k_{ii}^0, k_{i1}^0) \cdot \alpha_{i1}] \end{aligned} \right\}^2 \rightarrow \min_{\alpha_{ii}, \alpha_{i1}}$$

Как известно, минимальное значение этого функционала достигается в точке, в которой  $\frac{\partial S}{\partial \alpha_{ii}} = 0$ ,  $\frac{\partial S}{\partial \alpha_{i1}} = 0$ . отсюда после несложных преобразований получим нормальную систему метода наименьших квадратов:

$$\left\{ \begin{aligned} & \sum_{i=1}^M [\varphi'_{k_{ii}}(t_i, k_{ii}^0, k_{i1}^0) \cdot \alpha_{ii} + \varphi'_{k_{i1}}(t_i, k_{ii}^0, k_{i1}^0) \cdot \alpha_{i1}] \times \\ & \times \varphi'_{k_{ii}}(t_i, k_{ii}^0, k_{i1}^0) = \\ & = \sum_{i=1}^M [y_i^i - \varphi(t_i, k_{ii}^0, k_{i1}^0)] \cdot \varphi'_{k_{ii}}(t_i, k_{ii}^0, k_{i1}^0), \\ & \sum_{i=1}^M [\varphi'_{k_{ii}}(t_i, k_{ii}^0, k_{i1}^0) \cdot \alpha_{ii} + \varphi'_{k_{i1}}(t_i, k_{ii}^0, k_{i1}^0) \cdot \alpha_{i1}] \times \\ & \times \varphi'_{k_{i1}}(t_i, k_{ii}^0, k_{i1}^0) = \\ & = \sum_{i=1}^M [y_i^i - \varphi(t_i, k_{ii}^0, k_{i1}^0)] \cdot \varphi'_{k_{i1}}(t_i, k_{ii}^0, k_{i1}^0). \end{aligned} \right.$$

число уравнений которой совпадает с числом неизвестных.

Подставив в эту систему выражения (17) и (18) и решив ее любым из аналитических или численных методов, найдем значения поправок  $\alpha_{ii}$ ,  $\alpha_{i1}$ , которые затем используем для определения транспортных коэффициентов:

$$k_{ii} = k_{ii}^0 + \alpha_{ii}, \quad k_{i1} = k_{i1}^0 + \alpha_{i1}.$$

Таким образом, решена задача определения транспортных коэффициентов для каждой  $i$ -й камеры исследуемой системы. В дальнейшем полученные данные могут быть уточнены для всей модели в целом [6].

В случае, когда количество камер в модели велико, для определения параметров системы также применяются комбинации численных методов, позволяющие локализовать искомые величины в некоторых окрестностях и затем уточнить их значения с заданной степенью точности. Предварительная оценка для параметров  $k_{ij}$  в этом случае может быть получена из решения уравнения

$$y_i(t_j) = \bar{f}(t_j) \cdot \frac{k_{ii}}{k_{i1}} \cdot [1 - e^{-k_{i1} t_j}] \quad (19)$$

на каждом из временных интервалов  $\Delta t_j = t_j - t_{j-1}$ . Здесь  $\bar{f}(t_j)$  — усредненное по времени значение функции  $f(t)$  на интервале  $\Delta t_j = t_j - t_{j-1}$ . Из этого выражения при больших значениях  $t_j$ , когда  $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-k_{i1} t} \rightarrow 0$ , можно найти отношение  $k_{ii}/k_{i1}$ . Оценку для величины  $k_{i1}$  можно получить, если переписать выражение (19) в виде:

$$k_{i1} = \frac{1}{t_j} \ln \left( 1 - \frac{y_i(t_j) \cdot k_{ii}}{\bar{f}(t_j) \cdot k_{ii}} \right)$$

Эта оценка может быть использована для уменьшения времени вычислений в качестве начального приближения в численных методах расчета коммуникационных констант.

Оценить степень соответствия расчетных данных норме можно уже на этапе определения коммуникационных констант. Поскольку транспорт вещества в организме через каждый орган осуществляется с определенной заранее известной скоростью, то, анализируя рассчитанные величины  $k_{ij}$  ( $i, j = 1, \dots, n$ ), можно сделать вывод об отсутствии или наличии заболевания, его характере и степени тяжести. Заметим, что для установления правильного диагноза необходимо производить оценку всех констант переноса в совокупности [7, 8].

### 5. Выводы

В статье исследуется общая математическая модель процесса кинетики химических веществ в живом организме. Данная модель учитывает временную неоднородность процесса и поэтому в большей степени подходит для описания реальных процессов, чем ее однородные аналоги. Предложен метод оценивания концентрации исследуемого вещества в отдельных камерах и в организме в целом, что позволяет управлять перемещением вещества в различных камерах и нормализовать процесс транспорта по системе.

Для решения задачи диагностики и оптимизации режимов лечения разработан 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.

**Список литературы:** 1. Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепахин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум, 1993. — 400 с. 2. Atkins G. L. Multicompartment Models for Biological Systems. — London, 1969. — 196 p. 3. Радионуклидная диагностика / Под ред. Ф. М. Лясса. — М.: Медицина, 1983. — 280 с. 4. Герасин С. Н., Гибкина Н. В. Неоднородная марковская модель процесса массопереноса в условиях ограниченной // Математичне моделювання. — 2003. — № 2. — С. 7–10. 5. Попов Е. В. Определение параметров многокамерных моделей // Комплексное образование и метаболизм радиоактивных изотопов. — Свердловск: ИММ УНЦ АН СССР. — 1976. — С. 99–107. 6. Матвеев А. Ю. Математическая модель циркуляции лимфоцитов в организме человека // Математические модели и методы анализа медико-биологических данных. — 1990. — С. 83–97. 7. Герасин С. Н., Паршин О. В. Оптимизация режимов дозирования лекарственных препаратов // Радиоэлектроника и информатика. — 2002. — № 3. — С. 120–123. 8. Гибкина Н. В. Программный модуль для анализа кинетики химических веществ в живом организме // Радиоэлектроника и информатика. — 2003. — № 2. — С. 67–71.

Поступила в редколлегию 30.11.2006