

УДК 577.3:3.916

## ПРИМЕНЕНИЕ КВАЗИПОЛИНОМОВ В ВЕРОЯТНОСТНЫХ МОДЕЛЯХ ФАРМАКОКИНЕТИКИ.

Е.Б. Радзишевская, В.Г. Книгавко

ХНИИМР, 310024, г.Харьков, ул.Пушкинская, 82

25 мая 1998г.

В работе в рамках вероятностного моделирования построена структурно-функциональная фармакокинетическая модель. Предложен новый подход к выбору аналитического выражения для плотности вероятности непрерывных случайных величин, графиком которых является одномодальная кривая, определенная на положительной полуоси, обращающаяся в ноль на бесконечности и в нуле. Рассматривается модель системы, состоящей из нескольких последовательных блоков; входом каждого последующего блока является выход предыдущего.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** математическая модель, вероятностное моделирование, фармакокинетика, плотность вероятности, квазиполиномы.

В зависимости от типа и класса математического аппарата, позволяющего формализовано описать процессы фармакокинетики в изучаемой биофизической системе математические модели разделяются на два основных класса: детерминированные и вероятностные. Среди существующих детерминированных моделей доминируют три основные группы: камерные, циркуляционные и модели с распределенными параметрами [1]. В камерных моделях кинетика транспорта чаще всего описывается системой линейных однородных дифференциальных уравнений первого порядка. Применяемые циркуляционные модели основываются на интегральном уравнении Стефенсона и на уравнении диффузии. Модели, основанные на уравнении неразрывности струи, принадлежат к классу детерминированных моделей с распределенными параметрами.

В последнее время уделяется большое внимание разработке стохастических моделей, в которых транспорт рассматривается как вероятностный процесс [2]. На связь экспериментальных данных с характеристиками распределения времен транзита указывалось еще в работах Zierler [3].

Предлагаемая модель разработана с применением вероятностных подходов. Используются экспериментальные данные транспорта радиоактивного индикатора через изучаемую систему с неинвазивной *in vivo* регистрацией наружным детектором.

### МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Пусть  $t_b$  - случайная величина «время транзита индикатора от точки введения до входа в тест-камеру (ТК)»;  $t_o$  - случайная величина «время транзита индикатора от точки введения до выхода из ТК»;  $t_i$  - случайная величина «время нахождения индикатора в ТК». Обозначим соответствующие распределения вероятностей через  $F_b$ ,

$F_o, F_i$ , а функции плотности вероятности —  $f_b, f_o, f_i$ . Учитывая, что рассматриваемые случайные величины являются независимыми, справедливо следующее равенство:

$$f_o(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} f_b(\theta) f_i(t - \theta) d\theta. \quad (1)$$

Т.к.  $f_b(\theta) = 0$  при  $\theta \leq 0$ , и  $f_i(t) = 0$  при  $t \leq 0$ , то

$$f_o(t) = \int_0^t f_b(\theta) f_i(t - \theta) d\theta, \text{ т.е.} \quad (2)$$

$$f_o(t) = f_b(t) * f_i = \int_0^t f_b(\theta) f_i(t - \theta) d\theta \quad (3)$$

Пусть  $R(t)$  — скорость счета потока гамма-излучения, регистрируемая над ТК в момент времени  $t$ , а  $a(t)$  — активность, находящаяся в этот же момент времени в ТК. Очевидно, что  $R(t) \sim a(t)$ . Обозначим коэффициент пропорциональности через  $k$ :

$$R(t) = ka(t). \quad (4)$$

Активность, находящаяся в данный момент времени  $t$  в ТК равна:

$$a(t) = a_b(t) - a_o(t), \quad (5)$$

где  $a_b(t)$  — активность, вошедшая в ТК к моменту времени  $t$ , а  $a_o(t)$  — активность, вышедшая из ТК к этому моменту.

Пусть  $A$  — полная введенная активность. Тогда

$$a_b(t) = AF_b(t), \quad a_o(t) = AF_o(t) \quad (6)$$

и, следовательно,

$$R(t) = kA(F_b(t) - F_o(t)). \quad (7)$$

С учетом взаимосвязи функции распределения и функции плотности вероятности случайной величины имеем:

$$R(t) = kA(F_b(t) - F_o(t)) = kA \left[ \int_0^t f_b(\theta) d\theta - \int_0^t f_o(\theta) d\theta \right] = kA \int_0^t f_b(\theta) g_i(t - \theta) d\theta, \quad (8)$$

где  $g_i$  — импульсная функция тест-камеры:

$$g_i = 1 - F_i(t) = 1 - \int_0^t f_i(\theta) d\theta. \quad (9)$$

Иными словами,

$$R(t) = kA f_b * f_i. \quad (10)$$

Из приведенного равенства (8) следует вывод, что экспериментальные данные, зафиксированные над ТК содержат информацию о самой ТК и обо всем предшествующем пути транспорта. Для извлечения информации непосредственно об ТК необходимо решить уравнение (8). Уравнения такого вида относятся к т.н. уравнениям Volterra 1 рода и являются задачей, некорректной по Адамару. В связи с этим применение операции деконволюции не всегда обеспечивает достаточную устойчивость решения. Учитывая вышеизложенное, предлагается метод аналитической аппроксимации функции распределения.

### Квазиполиномиальная аппроксимация плотности вероятности

Примерный внешний вид функции плотности распределения оценивается из физиологических соображений: положительная область определения (т.к. аргумент — время), единственный локальный максимум, обращение в ноль на бесконечности и в нуле. В дальнейшем будем называть класс таких функций *унимодальными функциями*.

ми (УМФ). Большой класс УМФ дают функции вида:

$$f(t) = \Theta(t) \cdot P(t) \cdot \exp(-\lambda t), \quad (11)$$

где  $\lambda > 0$ ,  $P(t)$  - многочлен, обладающий свойствами:  $P(t) \geq 0$ ,  $P(0) = 0$ ,  $\Theta(t)$  - тэта-функция Хевисайда:  $\Theta(t) = 0$ ,  $t < 0$ ;  $\Theta(t) = 1$ ,  $t \geq 0$ .

Функции вида (11) нами выбраны из следующих соображений:

- функции предлагаемого класса экспоненциально быстро убывают при достаточно больших значениях времени;
- любая непрерывная функция по теореме Вейерштрасса может быть приближена многочленом с любой степенью точности.

Введем в рассмотрение  $\lambda$ -квазимногочлен  $P(t)$  степени  $M$ :

$$P(t) = \sum_{k=0}^M p_k t^k \exp(-\lambda t). \quad (12)$$

Назовем  $P(t)$  выделенным  $\lambda$ -квазимногочленом, если

$$p_0 = 0, p_k \geq 0, k = 1 \div M.$$

Сужаем класс УМФ и ищем решения среди функций вида:

$$f(t) = \Theta(t) \sum_{k=1}^N p_k t^k \exp(-\lambda t), \quad (13)$$

которые в дальнейшем будем называть базовыми унимодальными функциями, а функцию  $\Theta(t) \cdot P(t)$  - срезанным  $\lambda$ -квазимногочленом (СКМ).

Легко показать, что операция свертки над двумя СКМ оставляет результат в классе СКМ. При этом степень результата равна <сумма степеней СКМ, участвующих в свертке, + 1>

В работе [4] доказано:

- для существования единственного локального максимума функции (13) достаточно выполнение условия:  $P''(t) \cdot P(t) < [P'(t)]^2$ , для всех положительных  $t$ ;
- параметр СКМ  $\lambda$  представляет собой величину, обратную "времени жизни процесса," либо больше в 4-6-8 раз;
- если  $M = 1, 2, 3$  и  $P(t) = p_1 t + \dots + p_M t^M$ , где  $p_1, \dots, p_M \geq 0$ , то  $f(t) = \Theta(t) \cdot P(t) \cdot \exp(-\lambda t)$  - базовая функция. Если же  $M \geq 4$ , то существуют  $\lambda$ -квазимногочлены с положительными коэффициентами, которые не являются базовыми функциями. В связи с этим будем искать решения среди многочленов степени не выше 3-х.

### Транспорт через последовательную систему камер

Задача решается в рамках построения структурно-функциональной фармакокинетической модели системы, которая удовлетворяет следующим требованиям:

- система распадается на очевидные с точки зрения физиологии структурные подсистемы - ТК<sub>j</sub>, ( $j = 1 \div K$ ) - с функцией распределения  $\Phi_j$ , функцией плотности вероятности  $f_j$ ; импульсной функцией  $g_j$ , регистрируемой скоростью счета  $R_j(t)$ ;
- входная функция плотности вероятности ( $\varphi_j$ ) каждой ТК<sub>j</sub> (кроме первой) является выходной функцией распределения предыдущей ТК<sub>j-1</sub>.
- введение индикатора в первую ТК системы считаем импульсным.

С учетом (3) выходная функция плотности вероятности каждой ТК ( $\psi_j$ ) может быть записана в виде:

$$\psi_j = \varphi_j * f_j \quad (14)$$

Мгновенность ввода в первую ТК означает следующее:

$$\Phi_j(t) = A\delta(t), \quad (15)$$

где  $A$  - величина введенной активности, а  $\delta(t)$  - дельта - функция Дирака:

$$\delta(t) = 0, t \neq 0; \delta(t) = \infty, t = 0; \int_{-\infty}^{\infty} \delta(t) dt = 1.$$

В этом случае выходная функция плотности распределения имеет вид:

$$\Psi_j(t) = A \int_0^{\infty} \delta(t) f_1(t - \tau) d\tau = A f_1(t), \quad (16)$$

где  $\Psi_j(t)$  - выходная функция распределения.

Таким образом, решая для каждой из ТК<sub>j</sub> уравнение (10):

$$R_j(t) = kA \varphi_j * g_j,$$

где  $R_j(t)$  и  $\varphi_j$  - заданные  $\lambda$ -квазимногочлены, мы ищем такую базовую функцию  $f_j$ , что:

$$1 - g_j(t) = \int_0^t f_j(\tau) d\tau.$$

Функция  $g_j(t)$  должна удовлетворять уравнению (10). Как мы отмечали ранее, это уравнение является уравнением Volterra 1 рода и, как правило, не может быть решено точно. В связи с этим мы заменяем условие того, что  $g_j(t)$  удовлетворяет уравнению (10) на условие, что  $g_j(t)$ , при подстановке в уравнение минимизирует возникающую невязку:

$$kA \varphi_j * g_j - R_j(t) \rightarrow \min. \quad (17)$$

Остается решить вопрос, что из себя представляет выходная функция органа  $\psi_j$ ? Приведенные выше рассуждения позволяют считать, (см. (14)), что это -  $\lambda$ -квазимногочлен степени  $3+3+1=7$ . Иными словами, если  $\varphi_j$  и  $f_j$  -  $\lambda$ -квазимногочлены степени 3, то выходная функция ТК<sub>j</sub> - это явно выписываемая функция.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Неустойчивость уравнения (10) на функцию  $g$  проявляется в том, что в случае точного аналитического решения для последовательности ТК степень  $\lambda$ -квазимногочлена стала бы быстро расти от уравнения к уравнению, т.е. вскоре стала бы больше 3 и условие унимодальности уже не было бы очевидно.

2. Аппроксимация функции плотности распределения при помощи  $\lambda$ -квазимногочленов является универсальной для функций, графиком которых является одномодальная кривая, определенная на множестве  $R^+$ , обращающаяся в ноль на бесконечности и в нуле.

3. Представление функции плотности распределения в виде квазимногочленов значительно упрощает процедуру нахождения числовых характеристик распределения.

Практическая апробация предложенного подхода проведена применительно к функциональной радионуклидной диагностике - области медицины, исследующей состояние органов и систем организма путем введения в кровь меченых радионуклидами веществ. В рамках построенной модели доказана возможность применения числовых характеристик распределения в качестве диагностически информативных параметров.

## ВЫВОДЫ

Предложенная математическая модель позволяет методами вероятностного моделирования описать фармакокинетику для системы, состоящей из нескольких последовательных структурных единиц. Предложенное аналитическое выражение для аппроксимации плотности вероятности распределения непрерывной случайной величины может быть использовано безотносительно к предложенной модели.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соловьев В.Н. и др. Фармакокинетика. М. Медицина, 1980. 423 с.
2. Наркевич Б.Я. Современное состояние и перспективы развития математического моделирования в функциональной радионуклидной диагностике. Тез. докл. научн. конф. М. 1993. С.17-19
3. Zierler K.L. //Circul. Res. 1965. N 4. P.309-321
4. Радзишевська Є.Б. // УРЖ. 1997. Т.5. С.371-374