

# **МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ. МАТЕМАТИКА. ФІЗИКА**

УДК 621.383.8:621.396.96

**П. Євтух, докт. техн. наук; Б. Оробчук**

*Тернопільський державний технічний університет імені Івана Пулюя*

## **МОДЕЛЬ СИГНАЛУ У СИСТЕМІ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ОЦІНЮВАННЯ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ МЕДИКАМЕНТІВ НА ОРГАНІЗМ ПАЦІЄНТА**

*У статті запропоновано модель сигналу для системи прогнозування негативного впливу медикаментів на організм пацієнта. Проведено її аналіз та розроблені критерії оцінювання індивідуальної чутливості пацієнта до впливу медикаментозних препаратів.*

**Вступ.** На даний час не існує апаратних засобів для виявлення та оцінювання індивідуальної негативної реакції організму пацієнта на вплив медикаментів, хоча цей вплив може бути не тільки шкідливий, але й небезпечний для життя [1]. На практиці вплив медичних препаратів на людський організм оцінюють, як правило, за самопочуттям пацієнта вже після застосування медикаментів, що нерідко призводить до побічних негативних тенденцій у процесі лікування. Існуючий підхід має невисоку надійність та характеризується значною тривалістю процедури тестування.

У дослідженнях [2, 3] показано, що негативний вплив медикаментів надійно прогнозується за пробою крові пацієнта, яка взаємодіє із медикаментозним препаратом перед його застосуванням. При цьому висновок про можливість застосування медикаментозного препарату роблять за динамікою сигналу інтенсивності світлового потоку при просвічуванні цієї проби [4, 5]. Однак виявилось, що вплив медикаментів на пробу крові пацієнта складним чином „зашифрований” у такому сигналі, а тому поки що немає обґрунтованих методів побудови відповідного вимірювального експерименту, а також методик інтерпретації отримуваних результатів. Постає актуальна науково-технічна задача побудови моделі сигналу, розв’язання якої дасть змогу відповісти на питання, пов’язані із отриманням сигналу та його обробкою.

**Постановка задачі.** У статті розв’язується актуальна науково-технічна задача побудови моделі сигналу з відомостями про негативний вплив медикаментів на організм пацієнта, а отримання сигналу передбачається шляхом просвічування проби крові пацієнта, яка взаємодіє з медикаментозним препаратом.

**Модель сигналу.** Для побудови моделі сигналу розглядається одиниця об’єму проби крові пацієнта, у якій знаходиться  $N_t$  еритроцитів, де  $N_t$  – кількість еритроцитів у довільний момент часу  $t$ . Площа перерізу одного еритроцита площиною, перпендикулярною до променів світла, які просвічують пробу крові, дорівнює  $S$ . Надалі приймається, що світло, яке попадає на поверхню еритроцита, повністю поглинається і відбивається, не розповсюджуючись на вихід проби крові. Перший етап побудови моделі полягає у визначенні залежності поглинутого світлового потоку і світлового потоку, який проходить через пробу крові, від величин  $N_t$  і  $S$ , так і шляху  $L$ , який проходить промінь світла у пробі крові. Передбачається, що пучок світла утворюється паралельними променями і характеризується густиною потоку енергії  $I$ . Аналіз проводиться для проби крові конструктивно сформованій у вигляді циліндра з площею основи, яка дорівнює одиниці, і довжиною циліндра  $L$ .

У пробі крові в об'ємі між площинами, перпендикулярними до осі циліндра, у точках  $x$  і  $x+dx$  цієї осі перебуває  $N_t dx$  еритроцитів, які перекривають площу  $SN_t dx$  від повної площі основи циліндра. Між цими площинами поглинається світлова енергія  $dQ$ , яка дорівнює

$$dQ = IN_t S dx. \quad (1)$$

До входу світлового потоку в ділянку проби між  $x$  і  $x+dx$  густина потоку світла була  $I(x)$ , а після цієї ділянки -  $I(x+dx)$ , тому

$$I(x) - I(x+dx) = dQ = IN_t S dx. \quad (2)$$

Враховуючи, що  $I(x+dx) - I(x) = dI$ , із виразу (2) можна отримати рівняння

$$dI/dx = -IN_t S. \quad (3)$$

Розв'язок цього рівняння має вигляд

$$I = I_0 e^{-SN_t x}, \quad (4)$$

де  $I_0$  – значення  $I$  при  $x = 0$ .

Рівняння (3) і його розв'язок (4) описують залежність потоку енергії світла від просторової координати  $x$ .

Другий етап побудови моделі – це визначення впливу часової координати на потік енергії світла, а цей вплив визначається швидкістю хімічної реакції розчину проби крові із тестованим медикаментом.

Згідно із теорією *Сванте Арреніуса*, реакція руйнування еритроцитів відбувається при взаємодії лише з тими молекулами медпрепарату, енергія яких перевищує значення енергії активації  $E_A$ , а формула, яка цей факт описує, має вигляд [6]

$$\frac{dn}{dt} \approx e^{\frac{E_A}{k \cdot T}}, \quad (5)$$

де  $\frac{dn}{dt}$  – швидкість реакції;

$n$  – кількість молекул, які вступають у реакцію;

$t$  – тривалість реакції;

$k$  – постійна Больцмана;

$T$  – абсолютна температура реакції.

Формула (5) свідчить про те, що подальший аналіз і отримані висновки справедливі для певної температури. Із зміною температури необхідно коректувати отримані чисельні результати.

Руйнування еритроцитів відбувається у відповідності із статистичним законом формування енергії активації молекул медпрепарату, які руйнують еритроцити, а швидкість руйнування змінюється в часі. Цей факт може бути відображений коефіцієнтом  $\lambda$ . Відповідно кількість актів руйнування у випадку наявності поточної кількості  $N_t$  еритроцитів в процесі реакції руйнування за час  $dt$  можна описати наступним чином

$$dN_t = -\lambda N_t dt, \quad (6)$$

де знак «-» враховує, що в процесі реакції кількість еритроцитів зменшується.

Вираз (6) дає диференціальне рівняння процесу руйнування еритроцитів у вигляді

$$\frac{dN_t}{dt} = -\lambda N_t. \quad (7)$$

Диференціальне рівняння (7) можна віднести до класу реакцій першого порядку, якщо користуватись поняттями фізичної хімії, де властивості таких рівнянь ґрунтовно досліджуються [7]. А конкретний зміст рівняння (7) розкривається після його інтегрування

$$\int_{N_0}^0 \frac{dN_t}{dt} = - \int_0^t dt ,$$

звідки

$$N_t = N_0 e^{-\lambda t} , \quad (8)$$

де  $N_0$  – початкова кількість еритроцитів у пробі крові.

Вираз (8) дає співвідношення для оцінювання кількості наявних еритроцитів у пробі крові у поточний момент часу в процесі реакції їх руйнування.

Якщо вираз (4) подати у вигляді  $\frac{I_t}{I_0} = e^{-SLN_t}$ , де  $L$  – довжина світлового променя у пробі крові, і у цей вираз підставити співвідношення (8), то шукана модель сигналу подається наступним чином

$$\frac{I_t}{I_0} = e^{-SLN_0 e^{-\lambda t}} . \quad (9)$$

Модель (9) охоплює єдиним математичним виразом процес руйнування еритроцитів під дією медпрепарату у пробі крові і спосіб формування світлового сигналу, у якому відображається цей процес руйнування еритроцитів. Кількісна оцінка процесу руйнування еритроцитів відображена коефіцієнтом  $\lambda$ . Відображення цього процесу у сигналі оцінюється величиною  $I_t/I_0$ .

**Аналіз моделі.** Модель сигналу (9) враховує залежність амплітуди світлового потоку сигналу від динаміки руйнування еритроцитів з врахуванням просторової координати вздовж осі пробки крові  $L$  та часової координати  $t$ . Оскільки модель (9) не може бути подана в елементарних функціях, то надалі її аналіз буде здійснюватись, в основному, чисельними методами.

Модель (9) відображає дві сторони досліджуваного процесу – детерміновану і статистичну. Кожна із цих сторін визначається способом трактування коефіцієнта  $\lambda$ . Якщо коефіцієнт  $\lambda$  трактувати формально як якесь число, то  $\lambda$  – це параметр моделі, який визнає вплив індивідуальної природи еритроцитів на сигнал. Якщо врахувати статистичну природу  $\lambda$ , то відповідний аналіз дасть змогу визначити межі зміни цього коефіцієнта і трактувати отримувані експериментальні дані з використанням більш зручних для їх інтерпретації критеріїв.

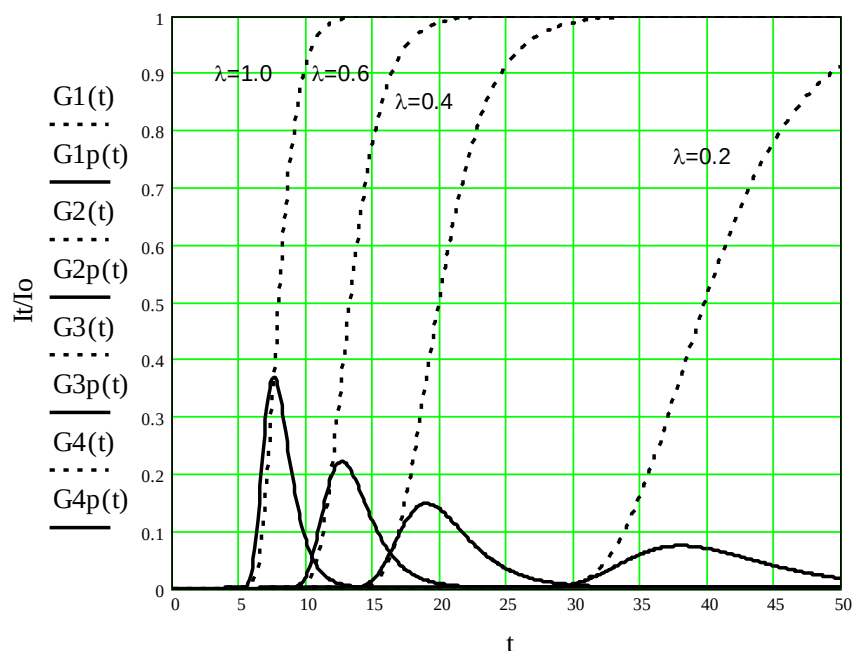


Рис. 1. Залежності амплітуди світлового потоку сигналу від динаміки руйнування еритроцитів та їх похідні

Оцінювання впливу індивідуальної природи еритроцитів на сигнал в залежності від числових значень  $\lambda$  показано на *рис. 1* штриховими лініями (графіки побудовано в середовищі математичного пакету *MathCad 2000*). При малих значеннях  $\lambda$ , які відповідають малій чутливості еритроцитів до руйнівного впливу медикаментів, криві  $\frac{I_t}{I_0} = f(\lambda, t)$  розташовані далеко від осі ординат, а їх нахил до осі часу відносно невеликий. По мірі зростання чутливості пацієнта до негативного впливу медикаментів величина  $\lambda$  збільшується, крутизна кривих  $\frac{I_t}{I_0} = f(\lambda, t)$  зростає, а самі криві розташовуються ближче до осі ординат. Крутизна цих кривих і їх відстань від осі ординат можуть бути використані в якості оцінки впливу медикаментів на пацієнта, оскільки в обох цих параметрах знаходяться відомості про значення параметра  $\lambda$ , і необхідно визначити, який із цих параметрів доцільніше застосовувати у практиці інтерпретації отримуваних сигналів.

Динаміка змін крутизни кривих  $I_t/I_0$  моделі (9) визначаються властивостями виразу для похідних кривих  $I_t/I_0$  по  $t$  у вигляді

$$\frac{d\left(\frac{I_t}{I_0}\right)}{dt} = \lambda \cdot S \cdot L \cdot N_0 \cdot e^{-SLN_0 e^{-\lambda t} - \lambda t}. \quad (10)$$

Сімейство кривих (10) показано на *рис. 1* суцільними лініями.

Рисунок свідчить, що із збільшенням чутливості пацієнта до негативного впливу медикаментів амплітуда кривих  $A = \frac{d\left(\frac{I_t}{I_0}\right)}{dt}$  збільшується, а максимуми цих кривих чіткіше відображаються на часовій координаті порівняно із кривими  $\frac{I_t}{I_0} = f(\lambda, t)$ .

Однак, враховуючи розмитість кривих  $A$  в околі точки максимуму, яка призводить до неоднозначності відліку часової координати цієї точки, доцільніше використовувати відліки амплітуди параметру  $A$  для оцінювання впливу медикаментів на інтенсивність руйнування еритроцитів у пробі крові пацієнта.

Криві на *рис. 1* побудовані для одиниці об'єму пробі крові для  $N_0 = 4,5 \cdot 10^9$  у об'ємі  $10^{-6} \text{ м}^3$ ,  $S = \frac{\pi \cdot D^2}{4}$ ,  $D = 7,55 \cdot 10^{-6} \text{ м}$  [8].

Із виразу (6) параметр  $\lambda$  можна подати у вигляді

$$\lambda = \frac{dN_t}{N_t} \cdot \frac{1}{dt}, \quad (11)$$

що відповідає трактуванню  $\lambda$  як ймовірності руйнування еритроцитів у пробі крові, приведеної до одиниці часу.

З іншого боку, за аналогією із близькими за змістом задачами статистичної фізики [6], середню тривалість життя  $\bar{t}$  еритроцита у пробі крові можна визначити за формулою

$$\bar{t} = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot \lambda \cdot N_t \cdot dt}{\int_0^{\infty} \lambda \cdot N_t \cdot dt}. \quad (12)$$

Застосування формули (12) для дослідження моделі сигналу (9) здійснюється шляхом застосування виразу (8) для  $N_t$ , тобто

$$\bar{t} = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot \lambda \cdot N_0 \cdot e^{-\lambda t} \cdot dt}{\int_0^{\infty} \lambda \cdot N_0 \cdot e^{-\lambda t} \cdot dt}. \quad (13)$$

Знаменник у формулі (13) із фізичних міркувань повинен дати загальну кількість еритроцитів в початковий момент часу, що і підтверджується аналітично:

$$\int_0^{\infty} \lambda \cdot N_t \cdot dt = \int_0^{\infty} \lambda \cdot N_0 \cdot e^{-\lambda t} \cdot dt = \lambda \cdot N_0 \cdot \int_0^{\infty} e^{-\lambda t} \cdot dt = -\lambda \cdot N_0 \cdot \frac{e^{-\lambda t}}{\lambda} \Big|_0^{\infty} = N_0.$$

Чисельник виразу (13), якщо відповідний інтеграл взяти частинами, можна подати у вигляді

$$\lambda \cdot N_0 \cdot \int_0^{\infty} t \cdot e^{-\lambda t} \cdot dt = \lambda \cdot N_0 \cdot \left[ -\frac{1}{\lambda} \cdot t \cdot e^{-\lambda t} + \int -\frac{1}{\lambda} \cdot e^{-\lambda t} \cdot dt \right]_0^{\infty} = \lambda \cdot N_0 \cdot \left[ -\frac{1}{\lambda} \cdot t \cdot e^{-\lambda t} - \frac{1}{\lambda^2} \cdot e^{-\lambda t} \right]_0^{\infty} = \frac{N_0}{\lambda}$$

Після підстановки отриманих співвідношень для чисельника і знаменника формули (13) у формулу (11) вираз для середньої тривалості  $\bar{t}$  існування еритроцита у пробі крові подається у вигляді

$$\bar{t} = \frac{1}{\lambda}. \quad (14)$$

Застосувавши вираз (14) у вигляді  $\frac{dN}{dt} = -\frac{N_0}{\bar{t}}$ , рівняння (8) можна подати у вигляді

$$N_t = N_0 \cdot e^{-\frac{t}{\bar{t}}}. \quad (15)$$

У виразі (15) слід враховувати, що  $t$  – незалежна змінна, а  $\bar{t}$  – постійна, яка характеризує властивості конкретних еритроцитів у пробі крові. Очевидно, що за час  $t = \bar{t}$  кількість еритроцитів зменшується в  $\frac{N_0}{e}$  раз, тобто у 2,72 рази.

Величина  $\bar{t}$  у медичній термінології – це важлива характеристика кінетики еритроцитів [9] і, як показує наведений аналіз, вона визначається через параметр  $\lambda$ .

Вираз (11) у практичному вимірювальному експерименті набуває вигляду

$$\lambda = \frac{\Delta N_t}{N_t} \cdot \frac{1}{\Delta t}.$$

Якщо вибрати  $\Delta t = 1c$ , то вираз (11) згідно із означенням ймовірності дає межі змін  $\lambda$  від 0 до 1. Зміною величини  $\Delta t$  можна регулювати вимірювальну процедуру за чутливістю до параметра  $\lambda$ . Відповідно зміна величини  $\Delta t$  досягається простими засобами, наприклад, зміною концентрації розчину проби крові із медикаментом, дія якого тестується. Ефект від такого регулювання чутливості для кривих, отриманих для  $\lambda=2$  і  $\lambda=1$ , продемонстрований на рис. 2 (часовий інтервал зменшений у 5 разів). Очевидно, що при необхідності чутливість можна суттєво збільшити.

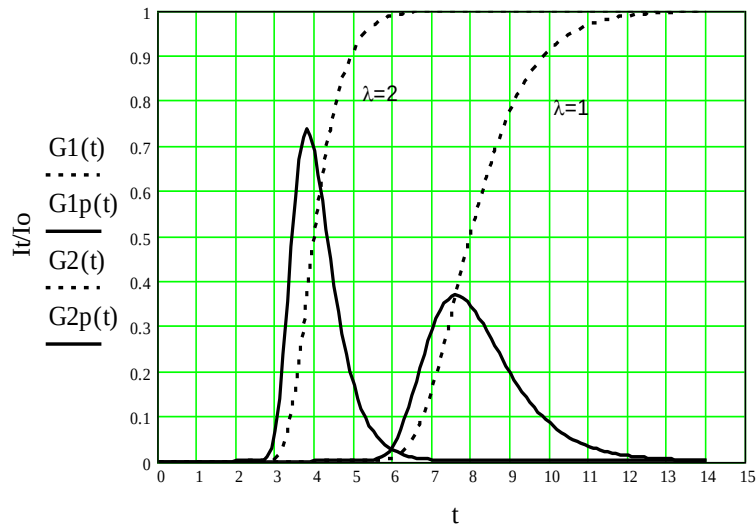


Рис. 2. Залежності амплітуди світлового потоку сигналу динаміки руйнування еритроцитів від зміни чутливості та їх похідні

Вираз (11) та його властивості дають змогу здійснювати прогнозування розрахунок вимірювального експерименту із пробою крові до його реалізації, ґрунтуючись на конкретних вихідних даних про значення  $\lambda$ ,  $N_0$ ,  $\Delta t$ .

Формула (10) із використанням загальноприйнятого у статистичній фізиці критерію  $\bar{t}$  подається наступним чином:

$$\frac{d\left(\frac{I_t}{I_0}\right)}{dt} = \frac{1}{\bar{t}} \cdot S \cdot L \cdot N_0 \cdot e^{-SLN_0 e^{-\frac{t}{\bar{t}} - \frac{t}{\bar{t}}}}. \quad (16)$$

Подальший чисельний аналіз показав, що залежність між параметром  $\lambda$ , який є показником індивідуальної чутливості людського організму до впливу медикаментів і

амплітудою похідної  $A = \frac{d\left(\frac{I_t}{I_0}\right)}{dt}$ , виявилась практично лінійною у тому діапазоні змін  $\bar{t}$ , який має практичне значення для оцінювання стану пацієнта. Така залежність дає змогу побудувати шкалу відліків вимірюваної величини у вигляді лінійної функції  $f = f(\lambda)$ , яка показана на рис. 3.

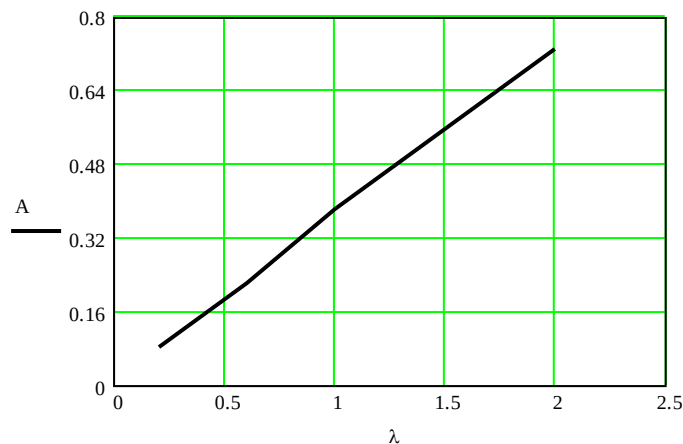


Рис. 3. Графік залежності індивідуальної чутливості людського організму до впливу медикаментів і амплітудою похідної

Для підтвердження теоретично отриманих результатів на дослідній установці (калориметр фотоелектричний КФК-2 та мілівольтметр самопишучий НЗ9) досліджу-

вались проби крові пацієнта із алергічною реакцією на вплив медикаментів в Тернопільській державній медичній академії ім. І. Горбачевського. Результати цих дослідів подані на *рис.4* кривою  $I_t = I_0 f(\lambda, t)$ . Отримані результати підтверджують можливість застосування сигналу, отриманого просвічуванням проби крові в процесі реакції із тестовим медикаментозним препаратом для оцінювання негативного впливу медикаментів на організм людини. Методичні особливості підготовки проби крові та постановка експерименту висвітлені у праці [2].

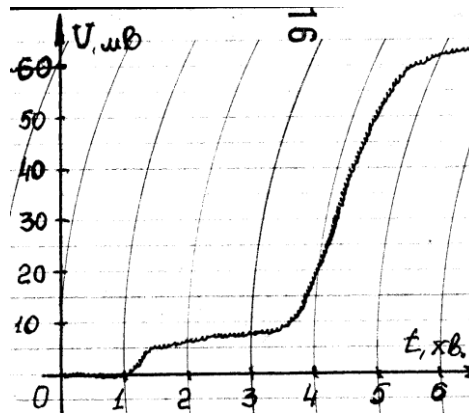


Рис. 4. Експериментальний графік залежності динаміки руйнування еритроцитів від впливу медикаментів

**Висновок.** Розроблена модель сигналу у системі прогнозування негативного впливу медикаментів на організм пацієнта. На основі розробленої моделі показані критерії оцінювання індивідуальної чутливості пацієнта до впливу медикаментозних препаратів.

*The designed model of the signal in system of the forecasting of the negative influence medication on organism of the patient. On base designed models are shown criteria of the estimation to individual sensitivity of the patient to influence medicines preparation.*

### Література

1. О.М.Шаблій, М.І.Паламар, Б.Я.Оробчук. Деякі методичні аспекти автоматизованого визначення індивідуальної медикаментозної непереносності // Університетський вісник. - № 3. - Тернопіль, 1997.
2. Пат. 29803 А. Україна, МПК А 61В 6/00, А 61В 6/03. Спосіб визначення індивідуальної медикаментозної чутливості // Б.Я.Оробчук, С.М. Дем'яненко, В.В. Дем'яненко - № 97073492; Заявлено 02.07.1997; опубл. 15.11.2000, Бюл. № 6-П.
3. О.М.Шаблій, М.І.Паламар, Б.Я.Оробчук. Комп'ютерна вимірювальна система аналізу і діагностики алергії до медикаментів // Комп'ютерні технології друкарства. Збірник наукових праць. - № 3. - Українська академія друкарства. - Львів, 1999.
4. Bohdan Orobchuk. Increasing of the selfdescriptiveness of the research and diagnostics of an allergy to medicines through the usage of a computer measuring system (VII Міжнародна науково-технічна конференція CADSM 2003 "Досвід розробки та застосування приладо-технічних САПР в мікроелектроніці", 18-22 лютого. - Львів-Славське, Україна: Видавництво Національного університету "Львівська політехніка", 2003. - с. 159).
5. П. С. Євтух, Б. Я. Оробчук. Модель об'єкта вимірювання в ІВС для визначення індивідуальної медикаментозної непереносності та її експериментальне підтвердження (Міжнародна науково-практична конференція "Мікропроцесорні пристрої та системи в автоматизації виробничих процесів", 15-17 травня, м. Хмельницький, Україна. Науковий журнал "Вісник Технологічного університету Поділля", № 3, том 1, 2003. - с. 163)
6. Г. Шиллинг. Статистическая физика в примерах. - М.: Мир, 1976. - 430 с.
7. В. Уильямс, В. Уильямс. Физическая химия для биологов. Пер. с англ. - М.: Мир, 1976. - 510 с.
8. С.Н. Вадзюк, Д.Г. Пархомець, А.А. Гудима. Довідник для засвоєння основних клініко-фізіологічних методик. - Тернопіль, 1994. - 50с.
9. Н.А. Федоров (ред.). Нормальное крововетворение и его регуляция. - М.: Медицина, 1976. - 544 с.

Одержано 05.02.04 р.