



УДК 531/534:[57+61]

КЛАСС КИНЕТИЧЕСКИ МОДЕЛИРУЕМЫХ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СЛУЧАЙНЫХ ПРОЦЕССОВ

А.А. Селянинов

Кафедра теоретической механики Пермского национального исследовательского политехнического университета, Россия, 614990, Пермь, Комсомольский проспект, 29, e-mail: luba@theormech.pstu.ac.ru

Аннотация. Биомеханические процессы, связанные с биологическими системами и человеческим организмом, в силу множества факторов, определяющих их развитие со временем, являются, по сути, случайными. Просматривается класс кинетически моделируемых биомеханических случайных процессов. Особенностью класса является определенная монотонность при возрастании или убывании определяющего процесс параметра и наличие современных методов его регистрации, что позволяет произвести кинетическое моделирование реализаций случайного процесса. В результате нестационарный случайный процесс сводится к неслучайной функции системы двух случайных величин вместо системы бесконечного числа случайных величин в известном методе канонического разложения В.С. Пугачева. Для процессов, моделируемых кинетическими уравнениями первого порядка с линейно изменяющейся «константой» реакции, получены аналитические зависимости математического ожидания и дисперсии от времени. При выборе скорости биодеструкции в качестве определяющего параметра для нового восприятия процесса также оказалось возможным определение числовых характеристик в виде аналитических зависимостей от времени. Для углубленного вероятностного анализа таких нестационарных случайных процессов в работе предлагается ввести гипотезу о нормальном законе распределения определяющего процесс параметра для каждого фиксированного момента времени, для чего необходимо воспринимать текущее время в качестве параметра. Конечно, желательно подкрепить эту гипотезу хотя бы информацией об одинаковых пределах уменьшения–увеличения активности актинобактерий на момент начала процесса биодеструкции лекарственного средства. Предложенный подход позволяет значительно упростить и сделать прозрачным статистический анализ таких процессов *in vitro*, а также получить новый метод биомеханического сопровождения конкретных реализаций *in vivo*.

Ключевые слова: нестационарные случайные процессы, биомеханические процессы, кинетическое моделирование, функция системы двух случайных величин, прозрачный статистический анализ, биомеханическое сопровождение реализаций.

ВВЕДЕНИЕ

В биологических системах, в частности в человеческом организме, наблюдается множество различных процессов, развивающихся во времени. В рамках данной работы ограничимся ввиду предпочтений автора теми процессами, в которых наблюдается заметная биомеханическая составляющая, хотя, в принципе, это не является ограничением на анализ процессов других типов.

В медицинской практике до сих пор основой анализа остается статистический подход к схеме: диагноз – вариант лечения – результат. Варианты лечения

характеризуются набором входных параметров, на выходе имеются критерии результата лечения в качестве случайных величин, на основе чего производится корреляционный анализ их взаимосвязей.

При этом внутреннее содержание процесса лечения остается «за кадром» не потому, что оно не интересует, а из-за разброса реакции на лечение каждого конкретного пациента во времени. В результате сам процесс лечения пациента в силу множества факторов, влияющих на результат лечения, и в силу невозможности количественного описания взаимосвязи факторов – результата лечения как функций времени является случайным процессом.

В экспериментальной медицинской и биологической практике дело обстоит несколько лучше, так как есть возможность постоянного мониторинга определяющего процесс параметра с применением современного оборудования, т.е. можно проследить за каждой реализацией случайного процесса.

Однако исследование случайного процесса в полном объеме с определением математического ожидания и корреляционной функции путем экспериментального моделирования чрезвычайно дорого и растянуто во времени, поэтому целесообразно только в эксклюзивных случаях. К тому же результат исследования дает только вероятностные характеристики для возможной реализации случайного процесса, которые малоинформативны для практикующих специалистов и не позволяют впоследствии прогнозировать поведение конкретной реализации процесса.

В связи с этим предлагаются подходы к улучшению анализа определенного класса биомеханических случайных процессов:

1. Сведение анализа нестационарного случайного процесса к анализу неслучайной функции системы ограниченного числа случайных величин с применением кинетического моделирования (ожидаемый результат – существенное улучшение статистической обработки и ее прозрачность *in vitro*).

2. Биомеханическое сопровождение конкретной реализации случайного процесса с применением параллельного процессу кинетического моделирования при возможности мониторинга определяющего процесс параметра (ожидаемый результат – индивидуальный подход к реализации случайного процесса *in vivo*).

СЛУЧАЙНОСТЬ ПРОЦЕССОВ В БИОЛОГИИ И В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Сразу следует обратить внимание на принципиальное различие живых и неживых материалов. Неживые при воздействиях извне получают со временем необратимые изменения. Даже такие материалы, как сплавы металлов, имеют значительный разброс физико-механических характеристик, которые приводят к случайному поведению изготовленных из них деталей механизмов или элементов конструкций.

Живые материалы в норме постоянно обновляют свою структуру в отличие от неживых и в меру возможностей адаптируются к внешним воздействиям. Характеристики живых тканей зависят от необозримо большего числа факторов, причем изменяются со временем. Влияние питания, температуры, силового воздействия, наследственности, воздействия центральной нервной системы для человека и т.д. не позволяют создавать детерминированные модели для анализа параметров, характеризующих поведение живых организмов или процессов, происходящих в организме человека. В сравнении с поведением неживых материалов эти процессы тем более случайные.

При этом возможен сравнительный анализ влияния одного, двух или нескольких факторов на реализацию случайного процесса при фиксированных условиях эксперимента, однако с проблемой повторяемости результата при тех же, казалось бы, условиях.

ПРОЦЕССЫ С НАЛИЧИЕМ БИОМЕХАНИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ

Невозможно выделить чисто биомеханические процессы в биологии или в организме человека. Найдутся другие факторы, которые влияют на определяющий процесс параметр. В рамках данного исследования интересуют те процессы, в которых можно выделить существенную биомеханическую составляющую, что дает возможность не только проанализировать кинетику изменения определяющего процесс параметра, но и решить некоторые вопросы биомеханического сопровождения процесса.

В качестве примера можно выделить ряд биомеханических процессов, которые входят в интересующий класс:

- утилизация лекарственных средств с использованием микроорганизмов (перемешивание культуральной жидкости позволяет организовать доставку питательной среды колониям микроорганизмов механическим путем) [3–5, 6, 14];

- шинирование зубного ряда (развитие пародонтита зубов нижней челюсти человека приводит к прогрессирующему расшатыванию зубов при физиологических нагрузках, операция шинирования замедляет развитие пародонтита) [7];

- устранение дефектов зубного ряда (протрузия – ретрузия передних резцов верхней челюсти человека исправляется со временем силовым давлением ортодонтических аппаратов, в частности эластопозиционерами) [18–20];

- биодоступность содержимого капсул с лекарственными средствами и биологически активными добавками (растворимость желатиновой оболочки зависит от ее влажности, величина которой в процессе сушки определяется влагопереносом от оболочки к наполнителю, а затем от наполнителя к оболочке и в окружающую среду) [2, 11];

- операция стапедопластики (скорость улучшения слуха после операции в зависимости от степени отосклероза) [13, 15];

- устранение дисплазии тазобедренного сустава (создание условий для формирования нового сустава после оперативного вмешательства посредством управления скоростью сращения разрезанных тазобедренных костей) [16];

- послеоперационное заживление мягких тканей человека (движение инфильтрата из внутренних слоев мягких тканей не должно ограничиваться опережающим заживлением наружных слоев) [1];

- устранение дефектов зубного ряда с применением имплантатов (создание условий для снижения скорости естественной убыли кости альвеолярного отростка путем оперативного вмешательства) [10].

ОСОБЕННОСТИ ДАННОГО КЛАССА СЛУЧАЙНЫХ ПРОЦЕССОВ

Перечисленные биологические процессы являются случайными, но обладают общими тенденциями в своем развитии. Помимо этого они имеют особенности, которые позволяют отойти от случайности и в полной мере учесть их индивидуальность для конкретного пациента или конкретной реализации процесса.

Эти особенности заключаются в возможностях:

- выбора определяющего процесс параметра, для которого возможен постоянный во времени или дискретный мониторинг доступными современными экспериментальными методами анализа;

- исследования кинетики процесса и проведения параллельного процессу кинетического моделирования с некоторой аналогией с кинетикой химических процессов;

- анализа нестационарного случайного процесса как обычной функции системы ограниченного числа случайных величин с применением кинетического моделирования;

- построения связанных с кинетическими уравнениями моделей биомеханических процессов, в частности краевых задач.

Уровень связанности таких постановок задач биомеханики может быть различным:

– односторонним (кинетическое уравнение как аппроксимация экспериментальной кривой определяет граничные условия в краевой задаче или результаты решения краевой задачи влияют на скорость изменения определяющего процесс параметра при биомеханическом сопровождении случайного процесса);

– взаимным (кинетическое уравнение определяет изменение параметров процесса, а биомеханика влияет на параметры кинетического уравнения).

Идеи о кинетическом анализе определяющего параметра случайного биологического процесса со значительной биомеханической составляющей и о параллельном процессу кинетическом моделировании представляются в настоящее время достаточно новыми, по крайней мере для процессов, описанных выше.

НЕСТАЦИОНАРНЫЕ СЛУЧАЙНЫЕ БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Рассмотрим эти процессы на примере биодеструкции дротаверина гидрохлорида клетками *R. Rhodochrous* ИЭГМ 647 [12].

Обозначим через $X(t)$ случайный процесс изменения со временем определяющего параметра (концентрации в культуральной жидкости дротаверина гидрохлорида), для постоянного (или хотя бы дискретного) мониторинга которого имеется современное оборудование. Через $x(t)$ обозначим реализацию случайного процесса изменения концентрации, случайность которого складывается из двух аспектов.

Рассмотрим эти аспекты случайности на примере убыли концентрации утилизируемого лекарственного средства. Казалось бы, что процесс утилизации лекарственных средств путем биодеструкции с применением актинобактерий далек от биомеханического процесса, однако существенная биомеханическая составляющая проявляется в механическом способе подачи питательных компонент из культуральной жидкости колониям актинобактерий путем активного перемешивания.

Первый аспект связан со сложностью повторяемости процесса при тех же, казалось бы, условиях: температура субстрата T , начальная концентрация x_0 лекарственного средства, количество актинобактерий n , скорость перемешивания ω в шейкере, время консервации актинобактерий $t_{\text{конс}}$, условия реанимации штамма после консервации, чистота штамма и т.д.

Второй аспект связан с погрешностью измерений современными методами начальной концентрации субстрата x_0 и ее текущего значения x , не говоря уже о сложности идентификации продуктов разложения и их количественной оценки. Относительная погрешность современного метода определения концентраций реагентов с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии находится в пределах 2%. Она ничтожно мала в сравнении с разбросом данных по повторяемости реализаций, поэтому, действительно, случайность результата биодеструкции заложена именно в биологической и биомеханической сущности процесса. При этом для каждой пробы производится 3–5 измерений и представляется усредненное значение концентрации субстрата.

В результате при экспериментальном изучении случайного процесса $X(t)$, исходя из требований фармакопеи [8], имеем при каждом эксперименте на повторяемость три серии значений начальной x_0 и текущей x концентраций субстрата через определенные промежутки времени (табл. 1). Данные табл. 1 соответствуют одному из вариантов при поиске рационального режима биодеструкции дротаверина гидрохлорида.

Таблица 1

Динамика содержания дротаверина гидрохлорида в процессе биодegradации клетками *R. Rhodochrous* ИЭГМ 647

t , сутки	0	5	20	30	48
x , мг/мл	0,002	0,001818	0,000712	0,000494	0,000020
	0,002	0,001820	–	0,000266	0,000020
	0,002	–	–	0,000236	0,000230

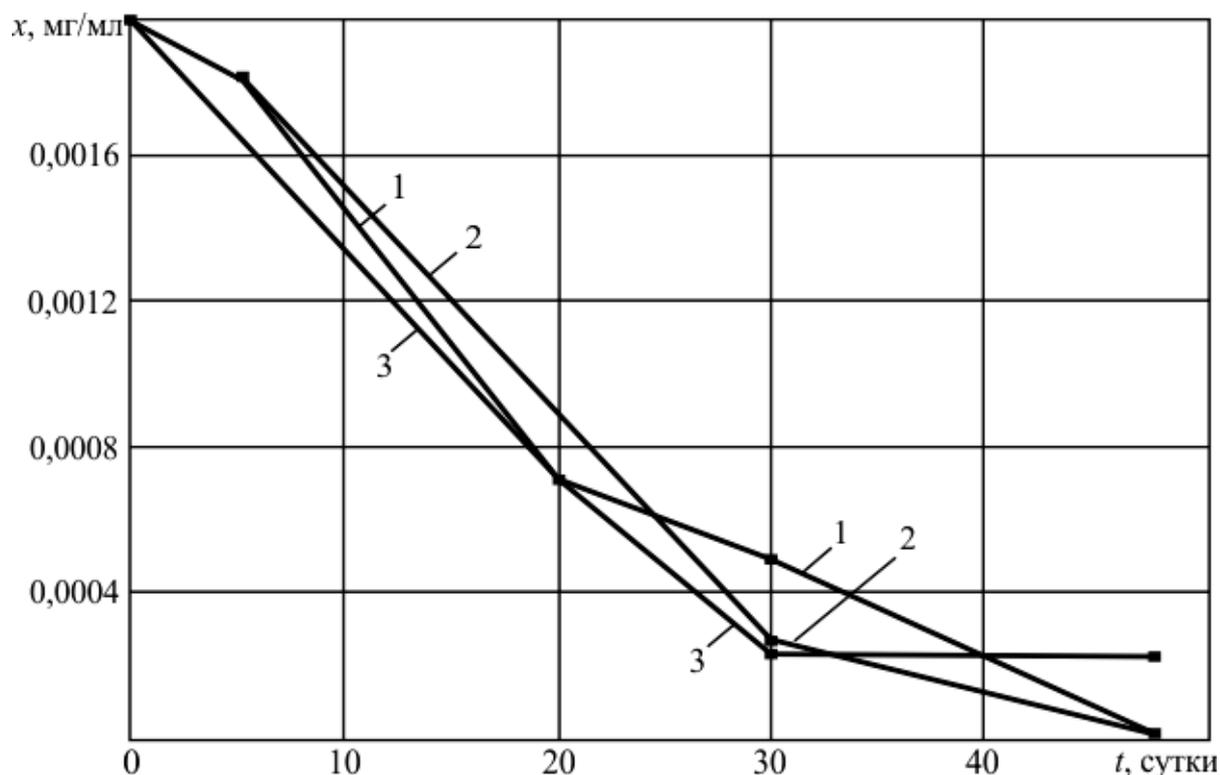


Рис. 1. Реализации случайного процесса биодеструкции при экспериментах на повторяемость: $n = 1, 2, 3$ – номер эксперимента

Как отмечено, количество факторов, влияющих на повторяемость процесса биодegradации, чрезвычайно велико, чтобы однозначно (детерминированно) попытаться его моделировать. При повторении эксперимента каждый раз получаем отличающуюся от предыдущей реализацию. Реализации процесса могут иметь выбросы, из-за чего его приходится останавливать и повторять эксперимент тех пор, пока не устанавливаются результаты, подобные тем, которые приведены на рис. 1.

По данным табл. 1 построены кусочно-линейные графики реализаций случайного процесса биодеструкции дротаверина гидрохлорида при экспериментах на повторяемость в виде зависимостей концентрации x от времени (рис. 1). Число реализаций связано с требованиями фармакопеи [8].

Изменения концентрации дротаверина гидрохлорида от времени в каждой реализации случайного процесса являются практически невозрастающими функциями с преобладающей выпуклостью вниз, что напоминает экспоненциальную зависимость.

В предыдущих работах по кинетическому моделированию процессов биодеструкции лекарственных средств использованы кинетические уравнения первого порядка, адекватно отражающие динамику изменения начальных концентраций как исходных субстратов (парацетамола, n -аминофенола в частности), так и первичных продуктов их разложения (n -аминофенола при биодegradации парацетамола например) [3–5, 6, 14].

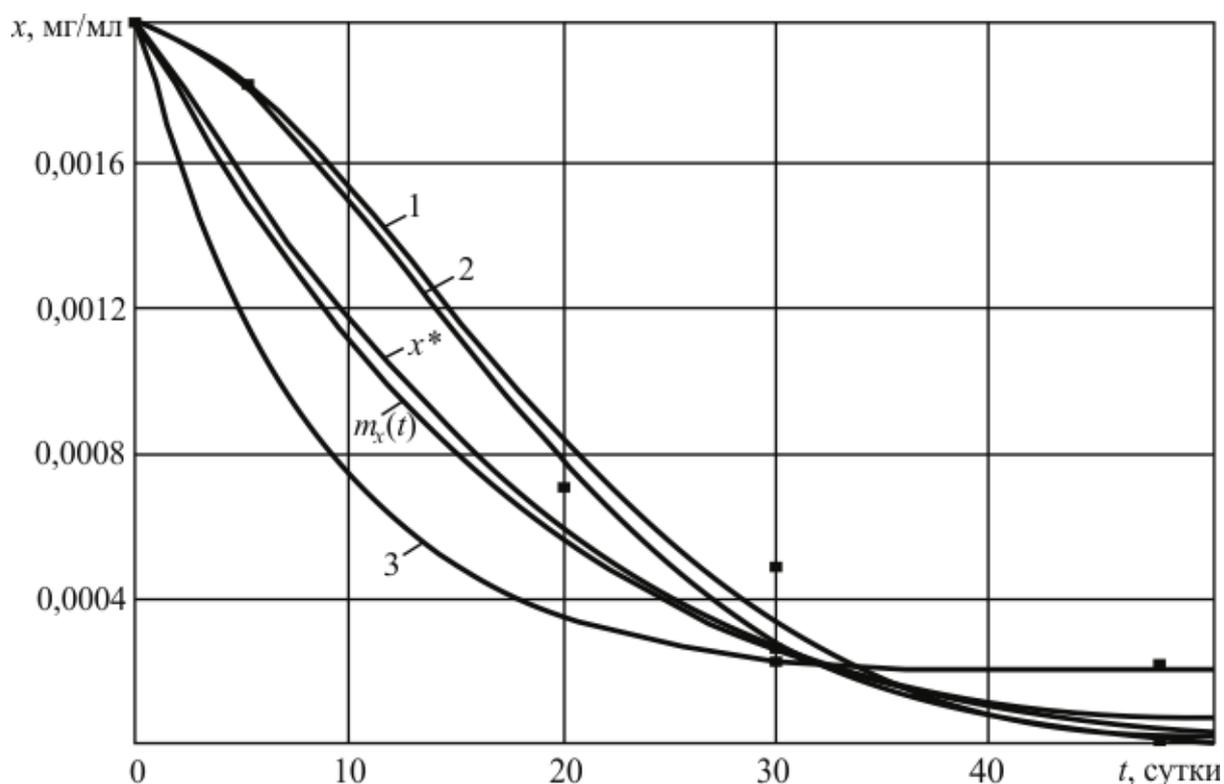


Рис. 2. Реализации случайного процесса биодеструкции при экспериментах на повторяемость после кинетического моделирования: $n = 1, 2, 3$ – номер эксперимента; x^* – усредненная кривая

При биодеструкции в качестве первичного субстрата (парацетамол, n -аминофенол, дротаверина гидрохлорид) независимо от штамма родококков, участвующих в реакциях, процесс адекватно отражают кинетические уравнения первого порядка типа

$$\frac{dx}{dt} = -k(t) \cdot x, \quad (1)$$

где «константы» реакции $k(t) = at + b$ – линейные функции времени биодеградации.

Здесь параметр b имеет размерность [1/время] и отвечает за скорость процесса биодеструкции, а параметр a имеет размерность [1/время²] и отражает величину ускорения или замедления процесса во времени. При этом скорость процесса биодеструкции $v(t)$ равна правой части в уравнении (1) и зависит от концентрации утилизируемого субстрата.

Результат интегрирования кинетического уравнения (1) имеет экспоненциальный вид

$$x = x_0 \cdot \exp(-(b + at/2)t), \quad (2)$$

где x_0 – начальная концентрация утилизируемого лекарственного средства.

На рис. 2 представлены результаты кинетического моделирования реализаций исследуемого случайного процесса биодеструкции.

Значения параметров a и b для уравнений (1, 2) получены по данным, приведенным в табл. 1, с применением метода наименьших квадратов. Как средняя арифметическая получена усредненная кривая $x^* = (x_1 + x_2 + x_3)/3$, которая, в принципе, является математическим ожиданием случайного процесса биодеструкции. Конечно, необходимо количество реализаций числом значительно большим, чем три. Однако стоимость насыщения экспериментальными данными табл. 1 высока, поэтому приходится ограничиваться реальным минимумом из трех реализаций случайного процесса.

В результате для данного случайного процесса возможно определение математического ожидания $m_x(t)$, но для полной информации о процессе необходима корреляционная функция $K_x(t, t')$, в частности дисперсия $D_x(t)$, определение которых представляет технические сложности из-за ограниченного количества экспериментальных данных.

Можно попытаться ввести некоторые гипотезы:

- об эргодичности случайного процесса, однако считать процесс эргодическим нельзя, так как с каждой реализацией случайного процесса изменяется математическое ожидание, а главное – изменяется дисперсия как функция времени;

- о стационарности случайного процесса, однако математическое ожидание $m_x(t) \neq \text{const}$, хотя это не препятствует изучению случайного процесса как стационарного при центрировании случайной функции $\dot{X}(t) = X(t) - m_x(t)$, но считать дисперсию $D_x(t) = D_x = \text{const}$ можно в качестве верхней оценки со значительным ее увеличением (особенно это неправомерно в начале процесса, когда значения определяющего параметра практически детерминированные);

- о сокращении степени случайности случайного процесса – исключить погрешность измерений концентрации первичного субстрата, оставив первый аспект о чисто биологической и биомеханической сущности процесса;

- о монотонности реализаций случайного процесса в смысле неубывания или невозрастания определяющего параметра, приведенный выше ряд биомеханических процессов соответствует этой гипотезе.

Исходя из этих соображений, случайный процесс явно нестационарный, и даже определение дисперсии случайного процесса $D_x(t)$ является проблемой.

В принципе, сущность этого аспекта не имеет значения для самого кинетического моделирования, так как поведение определяющего процесс параметра на основе экспериментальных данных учитывает все мыслимые факторы, влияющие на него. Кинетическое моделирование в данной работе используется для существенного упрощения анализа нестационарного случайного процесса.

СЛУЧАЙНЫЙ ПРОЦЕСС КАК ФУНКЦИЯ СИСТЕМЫ ДВУХ СЛУЧАЙНЫХ ВЕЛИЧИН

Как уже отмечалось, нестационарные случайные процессы чрезвычайно сложны для анализа в полном объеме. Одним из способов анализа является метод канонического разложения В.С. Пугачева [17]. Он позволяет свести нестационарный случайный процесс к функции системы бесконечного числа независимых случайных величин с определением корреляционной функции и дисперсии, зависящих от времени.

В настоящее время просматривается определенный класс случайных процессов, реализации которых подлежат кинетическому моделированию, традиционно применяемому в кинетике химических процессов [9]. В кинетической химии скорость убыли реагента описывается константой скорости реакции и порядком кинетического уравнения. Биомеханические процессы, в общем смысле биологические процессы, связаны с живой материей, которой свойственна адаптация к изменившимся условиям жизнедеятельности. Поэтому наряду с порядком кинетического уравнения (первым, нулевым, минус первым) здесь появляется ускорение (замедление) так называемой константы скорости реакции. Ряд работ позволяет считать это ускорение (замедление) константы скорости реакции постоянным в каждой реализации случайного процесса [3–5, 6, 14].

В процессах биодеструкции монотонно убывающую (вернее, невозрастающую) функцию для каждой реализации $x(t)$, которая напоминает спадающую экспоненту (первый порядок кинетического уравнения), можно описать двумя параметрами:

a – ускорение процесса, b – скорость процесса в выражении так называемой константы скорости реакции из кинетики химических процессов. При постоянной величине ускорения «константа» скорости реализации случайного процесса примет вид линейной зависимости от времени $k(t) = at + b$ в уравнении (1), где a и b – неслучайные величины.

Для случайного процесса $X(t)$, включающего все реализации, ускорение a и скорость процесса b приобретают смысл случайных величин. Тогда нестационарный случайный процесс данного класса можно свести к функции системы двух случайных величин вместо функции (в виде ряда) системы бесконечного числа пар некоррелированных случайных величин с нулевыми математическими ожиданиями и одинаковыми для пар дисперсиями согласно методу канонического разложения В.С. Пугачева [17].

Следует подчеркнуть, что нестационарный случайный процесс сводится к элементарной функции системы двух случайных величин, а не к функции одной пары некоррелированных случайных величин с нулевыми математическими ожиданиями и одинаковыми для пары дисперсиями. Для случая коррелированных случайных величин a и b в выражение для дисперсии добавляется слагаемое с корреляционным моментом K_{ab} .

В данном случайном процессе ускорение a и скорость b – случайные величины с математическими ожиданиями m_a, m_b и соответствующими дисперсиями D_a, D_b . По известным выражениям [17] для a и b в качестве случайных величин в кинетических уравнениях типа (1) при трех реализациях были определены математические ожидания m_a и m_b , дисперсии D_a и D_b , а также член корреляционной матрицы K_{ab} : $m_a = 0,000860$, $m_b = 0,054343$, $D_a = 0,0000076$, $D_b = 0,0019482$, $K_{ab} = 0$. Естественно, под математическим ожиданием понимается среднее выборки, под дисперсией – выборочная дисперсия, под средним квадратичным отклонением – стандартное отклонение.

Равенство нулю члена корреляционной матрицы K_{ab} отражает некоррелированность случайных величин a и b , хотя в отличие от метода В.С. Пугачева этот факт не имеет значения в предлагаемой методике определения математического ожидания $m_x(t)$ и дисперсии $D_x(t)$ рассматриваемого класса нестационарных случайных процессов.

Если в зависимости реализаций (2) под a и b понимать случайные величины, тогда можно записать аналогичное выражение для случайного процесса в виде

$$X(t) = x_0 \cdot e^{-\left(b + \frac{a}{2}\right)t}. \quad (3)$$

Зависимость $X(t)$ от системы двух случайных величин a и b экспоненциальная, поэтому линеаризуем ее в достаточно малой окрестности математических ожиданий m_a и m_b , тогда математическое ожидание случайного процесса определится той же самой функциональной зависимостью [17] (время t является параметром и для любого t)

$$m_x(t) = x_0 \cdot e^{-\left(m_b + \frac{m_a}{2}\right)t}. \quad (4)$$

Отметим тот факт, что графики зависимостей математического ожидания от времени, полученные ранее усреднением реализаций и построенные по выражению (4), достаточно близки друг к другу (рис. 2). Погрешность заложена в процедуре линеаризации.

Корреляционная функция случайного процесса $K_x(t, t')$ в рамках данной работы мало интересует, остается вопрос о характеристике разброса реализаций случайного процесса относительно математического ожидания $m_x(t)$, т.е. о дисперсии $D_x(t)$.

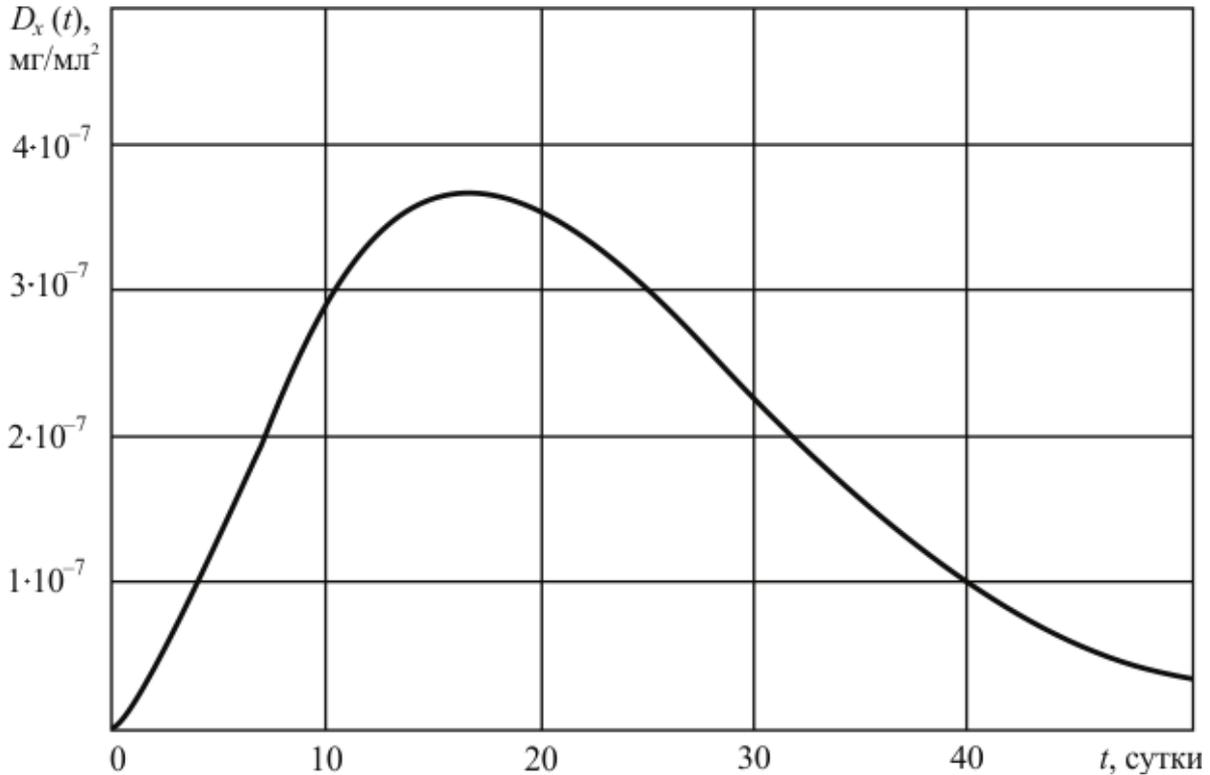


Рис. 3. Дисперсия случайного процесса биодеструкции дротаверина гидрохлорида при экспериментах на повторяемость

Дисперсия линеаризованной функции системы двух некоррелированных случайных величин определяется выражением [17]

$$D_x = \sum_{i=1}^2 \left(\frac{\partial x}{\partial x_i} \right)_{m_a, m_b}^2 \cdot D_{x_i} + 2 \sum_{i < j} \left(\frac{\partial x}{\partial x_i} \right)_{m_a, m_b} \cdot \left(\frac{\partial x}{\partial x_j} \right)_{m_a, m_b} \cdot K_{ij}, \quad i = 1, 2; \quad x_1 = a, \quad x_2 = b, \quad (5)$$

а для некоррелированных случайных величин согласно условию $K_{ab} = 0$ выражение для дисперсии принимает вид

$$D_x = \sum_{i=1}^2 \left(\frac{\partial x}{\partial x_i} \right)_{m_a, m_b}^2 \cdot D_{x_i}, \quad i = 1, 2; \quad x_1 = a, \quad x_2 = b, \quad (6)$$

откуда определяется среднее квадратичное отклонение $\sigma_x(t)$.

Для рассматриваемого моделирования нестационарного случайного процесса с применением кинетических уравнений первого порядка зависимость дисперсии от времени принимает вид

$$D_x(t) = m_x^2(t) \cdot t^2 \cdot (D_b + t^2 \cdot D_a / 4), \quad (7)$$

откуда следует выражение для среднего квадратичного отклонения

$$\sigma_x(t) = m_x(t) \cdot t \cdot (D_b + t^2 \cdot D_a / 4)^{0,5}. \quad (8)$$

На рис. 3 приведена зависимость дисперсии случайного процесса от времени.

Дисперсия определяет разброс значений реализаций случайного процесса, кривая на рис. 3 имеет максимум при $t = 18$ суток, что соответствует наибольшему разбросу реализаций на этот момент времени (рис. 2). Однако из-за несоответствия единиц измерения математического ожидания и дисперсии их сравнительный анализ затруднен, поэтому в качестве характеристики разброса реализаций лучше использовать среднее квадратичное отклонение $\sigma_x(t)$.

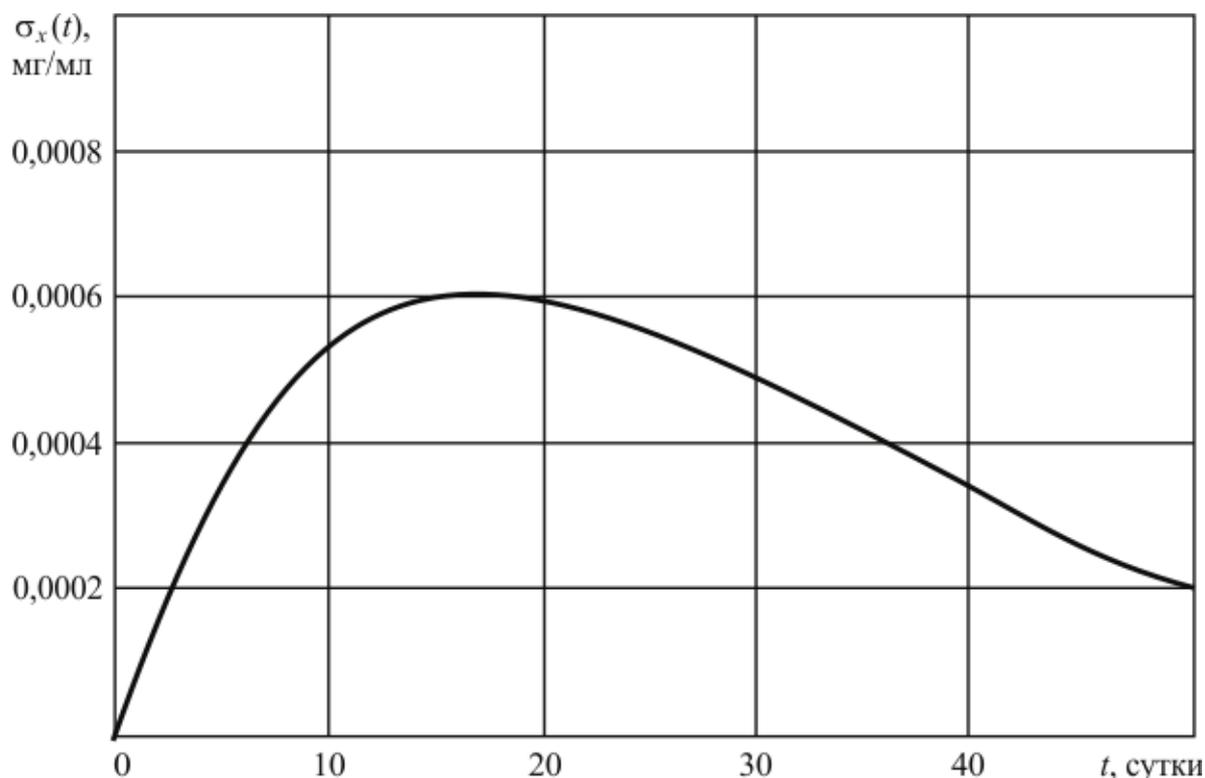


Рис. 4. Зависимость среднего квадратичного отклонения случайного процесса биодеструкции дротаверина гидрохлорида от времени при экспериментах на повторяемость

На рис. 4 приведена зависимость среднего квадратичного отклонения случайного процесса от времени. Как и следовало ожидать, максимальное значение среднее квадратичное отклонение принимает в тот же момент времени $t = 18$ суток, что и дисперсия.

В принципе, график изменения среднего квадратичного отклонения следует совмещать с зависимостью математического ожидания от времени, но значительно лучшую информацию о поведении случайного процесса в рамках данной работы (особенно для практических целей) могут дать оценки областей реализаций с различной вероятностью.

Для этого придется ввести гипотезу о нормальном законе распределения определяющего процесс параметра для каждого фиксированного момента времени, т.е. воспринимать текущее время в качестве параметра. Конечно, желательно подкрепить эту гипотезу помимо других факторов хотя бы информацией об одинаковых пределах уменьшения – увеличения активности актинобактерий на момент начала процесса биодеструкции лекарственного средства.

В результате при фиксированном времени получаем сечение случайного процесса с количеством случайных величин, равным числу реализаций. Целью этого подхода является применение известного «правила трех сигм» [17].

Тогда с вероятностью 68,2% можно определить достаточно узкую полосу реализаций случайного процесса, с вероятностью 95,4% – расширенную полосу и с вероятностью 97,8% – практически возможную полосу разброса реализаций случайного процесса биодеструкции дротаверина гидрохлорида.

В условиях, определивших данные табл. 1, необходимо применение статистики малых выборок. При гипотезе о нормальном законе распределения случайных величин применимо распределение Стьюдента, которое позволяет оценить полосы разброса реализаций случайного процесса, однако уже с меньшей вероятностью.

В качестве развития идеи о применении кинетического моделирования при исследовании данного случайного процесса следует отметить, что изменение скорости нестационарного процесса $X(t)$ также является случайным процессом $V(t)$. Поэтому помимо математического ожидания $m_x(t)$ и дисперсии $D_x(t)$ нестационарного случайного процесса интересует математическое ожидание $m_v(t)$ и дисперсия $D_v(t)$ скорости $V(t)$ этого процесса, реализации которой определяются выражением (1)

$$v(t) = \frac{dx}{dt} = -(at + b) \cdot x. \quad (9)$$

Повторив процедуру линеаризации, по выражениям, аналогичным (5) и (6), получим математическое ожидание

$$m_v(t) = -(m_b + m_a t) \cdot m_x(t), \quad (10)$$

дисперсию

$$D_v(t) = m_x^2(t) \cdot \left\{ [t(m_b + m_a t) - 1]^2 D_a + t^2 [0,5 t(m_b + m_a t) - 1]^2 D_a \right\} \quad (11)$$

и среднее квадратичное отклонение для скорости процесса биодеструкции

$$\sigma_v(t) = m_x(t) \cdot \left\{ [t(m_b + m_a t) - 1]^2 D_a + t^2 [0,5 t(m_b + m_a t) - 1]^2 D_a \right\}^{0,5}. \quad (12)$$

В связи с изложенными соображениями сформируем класс кинетически моделируемых, в частности биомеханических, случайных процессов.

В табл. 2 приведены основные признаки такого класса и отмечены возможности решения ряда связанных с кинетическим моделированием задач.

Отметим нюансы анализа случайных процессов *in vitro* и *in vivo*.

Определение для случайного процесса биодеструкции математических ожиданий m_a , m_b и дисперсий D_a , D_b важно при наборе статистики по отработанным методически процессам (*in vitro*), т.е. после их окончания.

При индивидуальном прогнозировании конкретной реализации $x(t)$ или $v(t)$ случайного процесса биодеструкции (*in vivo*) с применением кинетического моделирования можно отойти от терминологии случайных процессов и случайных величин исходя из идеи параллельного процессу кинетического моделирования [14]. Ее смысл в том, что при наличии трех первых экспериментальных точек можно построить первое приближение кинетической кривой реализации случайного процесса, которое уточняется с появлением каждой новой экспериментальной точки. Причем первая из этих трех точек – начальное значение определяющего процесс параметра. Следует заметить, что при параллельном процессу кинетическом моделировании в кинетическом уравнении (1) все величины являются детерминированными, что принципиально упрощает кинетический анализ.

Следует также отметить, что для прогнозирования (*in vivo*) окончания процесса по предельной концентрации необходима оценка математического ожидания, дисперсии и среднего квадратичного отклонения на момент времени $t = t_{\text{ип}}$, где время окончания процесса $t_{\text{ип}}$ определяется через предельную концентрацию $x_{\text{ип}}$ полученным из уравнения (2) выражением

$$t_{\text{ип}} = \frac{1}{a} \left(-b + \sqrt{b^2 - 2a \cdot \ln \frac{x_{\text{ип}}}{x_0}} \right). \quad (13)$$

Таблица 2

Характеристика класса биомеханических кинетически моделируемых случайных процессов

Основные признаки класса	Класс биомеханических кинетически моделируемых случайных процессов	
	Наличие биомеханической составляющей в случайном процессе $X(t)$	
	Наличие количественной характеристики определяющего параметра случайного процесса в каждой реализации $x(t)$	
	Измеримость современными методами диагностики определяющего параметра в реализациях $x(t)$	
	Нестрого возрастающая или убывающая зависимость реализаций $x(t)$ от времени, достаточно гладкая для линеаризации	
	Достаточно малое число реализаций и количество экспериментальных точек в каждой реализации	
	Возможность идентификации порядка n кинетического уравнения для реализации $\frac{dx}{dt} = -k(t)x^n, n = 1, 0, -1$	
	Наличие статистических данных по $X(t)$ (<i>in vitro</i>)	Возможность периодического мониторинга $x(t)$ (<i>in vivo</i>)
Основные возможности анализа	Пополнение статистики для «константы реакции» $k(t)$ – по окончании процесса	Параллельное процессу кинетическое моделирование с уточнением «константы реакции» $k(t)$ – по начальным точкам
	Стохастический прогноз течения случайного процесса $X(t) : m_x(t), \sigma_x(t)$	Индивидуальный прогноз течения реализаций случайного процесса $x(t)$
	Постановка и решение связанных с кинетическим уравнением краевых задач биомеханики	
	Биомеханическое сопровождение врачебных или иных вмешательств в естественное течение биомеханического процесса $x(t)$	

Выводы

1. Биомеханические процессы, связанные с биологическими системами и человеческим организмом, в силу множества факторов, определяющих их развитие со временем, являются по сути случайными. В работе сформирован класс кинетически моделируемых биомеханических случайных процессов. Его особенностью является определенная монотонность при возрастании или убыли определяющего процесс параметра и наличие современных методов его регистрации, что позволяет произвести кинетическое моделирование реализаций случайного процесса. Отмечен ряд биомеханических процессов, причисляемых к данному классу.

2. Предложен метод сведения стохастического анализа нестационарного случайного процесса из данного класса к анализу поведения неслучайной функции системы двух случайных величин вместо системы бесконечного числа случайных величин в известном методе канонического разложения В.С. Пугачева.

3. Для нестационарных случайных процессов, моделируемых кинетическими уравнениями первого порядка с линейно изменяющейся «константой реакции», получены аналитические зависимости математического ожидания, дисперсии и среднего квадратичного отклонения от времени. Предложенный подход позволяет значительно упростить и сделать прозрачным статистический анализ таких процессов *in vitro*, а также получить интересный метод биомеханического сопровождения конкретных реализаций *in vivo*.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность за помощь в обсуждении результатов исследований заведующему кафедрой теоретической механики Пермского национального исследовательского политехнического университета профессору Ю.И. Няшину, директору Института экологии и генетики микроорганизмов член-корреспонденту Российской академии наук профессору И.Б. Ившиной, заведующей кафедрой аналитической химии Пермской государственной фармацевтической академии доктору фармацевтических наук Е.В. Вихаревой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранова А.А., Селянинов А.А., Вихарева Е.В. Кинетическое моделирование биомеханических процессов // Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Механика. – 2012. – № 3. – С. 7–25.
2. Бокова С.А., Баранова А.А., Вихарева Е.В., Селянинов А.А. Разработка кинетической модели процесса сушки мягких желатиновых капсул с гидрофильным наполнителем // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2011. – № 8. – С. 197–199.
3. Вихарева Е.В., Селянинов А.А., Данилов Ю.Л., Рудакова И.П., Нечехина Т.А., Ившина И.Б., Няшин Ю.И. Математическая модель процесса биодеструкции парацетамола как открытой системы // Российский журнал биомеханики. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 41–54.
4. Вихарева Е.В., Селянинов А.А., Ившина И.Б., Няшин Ю.И. Математическое моделирование процесса биодеструкции парацетамола актинобактериями рода *Rhodococcus* // Российский журнал биомеханики. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 93–100.
5. Вихарева Е.В., Селянинов А.А. Кинетическая модель процесса биодеструкции *n*-аминофенола // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – № 12. – С. 29–33.
6. Вихарева Е.В., Селянинов А.А., Няшин Ю.И., Ившина И.Б. Кинетическая схема процесса биодеструкции парацетамола с истекшим сроком годности // Российский журнал биомеханики. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 72–79.
7. Гиляева Р.Ф., Селянинов А.А., Мартюшева М.В., Подгаец Р.М. Механические аспекты шинирования зубного ряда // Российский журнал биомеханики. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 63–72.
8. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / ред. коллегия: М.Д. Машковский, Э.А. Бабаян, А.Н. Обоймакова, В.М.Булаев, В.А. Северцев, Б.И. Любимов, С.Д. Соколов, А.И. Тенцова. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – С. 143–145.
9. Денисов Е.Т. Кинетика гомогенных химических реакций. – М.: Высшая школа, 1988. – 390 с.
10. Дубинин А.Л., Селянинов А.А. Влияние нижнечелюстного канала на состояние нижней челюсти при установке имплантата // Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Прикладная математика и механика. – 2012. – № 10. – С. 63–76.
11. Иванова Н.А., Разепина Я.А., Селянинов А.А., Вихарева Е.В., Сульдин А.В. Кинетика процесса сушки мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями // Фармация. – 2012. – № 3. – С. 40–42.
12. Каталог штаммов Региональной профилированной коллекции алканотрофных микроорганизмов / под ред. И.Б. Ившиной. – М.: Наука, 1994. – 163 с.
13. Нигматуллина С.В., Селянинов А.А. Собственные частоты имплантата стремени поршневого типа // Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Механика. – 2012. – № 3. – С. 136–148.
14. Селянинов А.А., Вихарева Е.В. Кинетика биодеструкции лекарственных средств – производных фенола, изохинолина и карбоновых кислот // Российский журнал биомеханики. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 79–91.

15. Селянинов А.А., Еловигов А.М., Бородулина Т.С., Подгаец Р.М. Выбор параметров протеза стремени при стапедопластике на основе собственных частот // Российский журнал биомеханики. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 42–53.
16. Селянинов А.А., Кислых Ф.И., Подгаец Р.М., Могилат Ю.Ю., Тузова Е.А., Хайрутдинова Ф.Ф. Биомеханические аспекты замещения дефекта нижней челюсти человека имплантатом // Российский журнал биомеханики. – 2003. – Т. 7, № 4. – С. 22–33.
17. Селянинов А.А. Статистическая механика и теория надежности. – Пермь: Изд-во Перм. гос. техн. ун-та, 2008. – 201 с.
18. Селянинов А.А., Тотьмянина А.В., Подгаец Р.М. Биомеханическое сопровождение коррекции зубного ряда с применением эластопозиционеров // Российский журнал биомеханики. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 57–79.
19. Тотьмянина А.В., Селянинов А.А. Биомеханический анализ коррекции зубного ряда с применением эластопозиционеров // Вестник Пермского государственного технического университета. Прикладная математика и механика. – 2011. – № 9. – С. 183–199.
20. Тотьмянина А.В., Селянинов А.А. Кинетические уравнения перемещения зубов в эластопозиционере при протрузии центральных верхних резцов // Вестник Пермского государственного технического университета. Прикладная математика и механика. – 2012. – № 10. – С. 209–217.

CLASS OF BIOMECHANICAL RANDOM PROCESSES INVOLVING KINETIC SIMULATION

A.A. Selyaninov (Perm, Russia)

The biomechanical processes associated with human body and biological systems have a large body of factors determining their development in the course of time; therefore these processes are essentially random. We suggest discerning a class of biomechanical random processes that allow kinetic simulation. The main features of this class are the certain monotony under increasing or decreasing the characteristic parameter of the process, and the availability of modern methods of its registration. That allows performing a kinetic simulation of the random process realisations. As a result, the non-stationary random process is reduced to a non-random function of two random variables instead of an infinite number of random variables in the V.S. Pugachev canonical decomposition method. The time dependences of the mathematical expectation and variance were derived analytically for the processes that may be simulated by the first order kinetic equations with a linearly varying reaction factor. The determination of the numerical characteristics such as analytical functions of time has also been possible at change of biodegradation rate for the new perception of the process. We propose to introduce the hypothesis of normal distribution of determining parameter of the process for each fixed moment of time for the advanced analysis of the probable unsteady random processes; the current time is taken a parameter. Of course, this hypothesis requires at least of information about the same ranges of decreasing-increasing of the activity of actinobacteria at the start of the biodegradation process of the drug. The proposed approach allows simplifying and making clear the statistical analysis of these processes *in vitro*, and also getting an novel method for biomechanical accompaniment of the specific realisations *in vivo*.

Key words: non-stationary random processes, biomechanical processes, kinetic simulation, the function of two random variables, clear statistical analysis, biomechanical accompaniment of realisations.

Получено 15 августа 2012