

DOI: 10.15593/2499-9873/2019.3.04

УДК: 519.216-047.58

**А.А. Селянинов¹, М.А. Осипенко¹, А.А. Баранова²,
Е.В. Вихарева², А.Н. Хренков²**

¹Пермский национальный политехнический университет, Пермь, Россия

²Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

ЧИСЛОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КИНЕТИЧЕСКИ МОДЕЛИРУЕМОГО ПРОСТОГО НЕСТАЦИОНАРНОГО СЛУЧАЙНОГО ПРОЦЕССА

Рассматривается нестационарный случайный процесс с достаточно гладкими реализациями. На основе кинетического моделирования определяющий параметр процесса в каждой реализации представляется как функция параметров кинетического уравнения и времени. Эти параметры по реализациям представляют собой систему случайных величин. В результате нестационарный случайный процесс представляется обыкновенной функцией системы ограниченного числа случайных величин. Для достоверности числовые характеристики такого процесса определяются двумя приближенными методами: линеаризацией функции и анализом с применением гипотезы о нормальном законе распределения системы случайных величин. Приводится лемма, на основе которой при гипотезе нормального распределения системы случайных величин получены аналитические выражения для числовых характеристик вплоть до корреляционных функций процесса и его скорости. Отмечается, что уже в выражении для математического ожидания входят дисперсии случайных величин, в связи с этим получены ограничения на дисперсии. Показана сходимость числовых характеристик при уменьшении дисперсий в обоих подходах. Методика иллюстрируется на повторяемости процесса биологической деструкции одного из лекарственных средств.

Ключевые слова: нестационарный случайный процесс, простые процессы, кинетическое моделирование реализаций, функция системы ограниченного числа случайных величин, числовые характеристики, лемма для нормального распределения, корреляционный анализ, повторяемость биологической деструкции.

**A.A. Selianinov¹, M.A. Osipenko¹, A.A. Baranova²,
E.V. Vikhareva², A.N. Khrenkov²**

¹Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

²Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russian Federation

THE NUMERICAL CHARACTERISTICS OF THE KINETICALLY MODELLED SIMPLE NONSTATIONARY RANDOM PROCESS

The simple nonstationary random process with the sufficiently smooth realizations is considered. On the basis of kinetic modelling, the governing parameter of the process is represented for the each realization as the function of time and parameters of the kinetic equation. According to the realizations, these parameters represent the system of random quantities. As a result, the nonstationary ran-

dom process is represented by the usual function of system of limited number of random quantities. For the purpose of reliability, the numerical characteristics of this process are determined by two approximate methods: linearization of function and analysis using the hypothesis of the normal distribution of the system of random quantities. The proposed lemma along with the hypothesis of the normal distribution of the system of random quantities gives the analytical expressions for the numerical characteristics up to the correlation functions for the process and for its rate. It is noted that just the expression for the expectation value contains the variances of the random quantities. In this connection, the variance restrictions are obtained. It is shown that for the both approaches the numerical characteristics converge as the variances decrease. The suggested method is illustrated with the repeatability of the process of the biological destruction of some medicine.

Keywords: nonstationary random process, simple processes, kinetic modelling of realizations, function of system of limited number of random quantities, numerical characteristics, lemma for the normal distribution, correlation analysis, repeatability of the biological destruction.

Введение

Основным результатом работы является развитие идеи кинетического моделирования реализаций нестационарного случайного процесса при их «ламинарности» и достаточной гладкости [1, 3–7, 10, 13]. Такие процессы считаем простыми. Кинетические уравнения обладают ограниченным числом параметров, которые при появлении каждой новой реализации при одинаковых, казалось бы, начальных условиях процесса в экспериментах на повторяемость принимают новые значения, т.е., по сути, являются случайными величинами, образующими систему случайных величин. Методами статистики (чаще микростатистики) определяются числовые характеристики системы ограниченного числа случайных величин.

В результате нестационарный случайный процесс представляется как обычная функция системы ограниченного числа случайных величин, что принципиально упрощает определение его числовых характеристик [11–12].

На основе такого представления можно предложить два приближенных подхода к определению числовых характеристик процесса: линеаризацию и полный анализ при известном или гипотетическом законе распределения системы случайных величин.

Линеаризация позволяет определить приближенные аналитические выражения для математического ожидания и дисперсии независимо от коррелированности случайных величин в системе. Зачастую этим можно ограничиться и при известном законе распределения определяющего процесс параметра получить области реализаций процесса с определенной вероятностью. При гипотезе о нормальном законе распределения авторами был произведен такой анализ одного из случайных процессов, который показал выход части области реализаций

в недопустимые значения определяющих процесс параметров [12]. Был получен некоторый усеченный вариант применения нормального закона распределения.

В качестве второго приближенного подхода предлагается сразу ввести гипотезу о нормальном законе распределения имеющейся системы случайных величин (при их некоррелированности) для определения полного набора числовых характеристик случайного процесса.

В работе доказана и применена лемма для вывода аналитических выражений для числовых характеристик случайного процесса. Помимо этого получены числовые характеристики скорости процесса. Отмечается тот факт, что уже в выражение для математического ожидания входят дисперсии случайных величин из системы, что означает наличие ограничений на дисперсии при использовании нормального закона или метода линеаризации. Такие ограничения были получены, также была проверена сходимость результатов обоих подходов при иллюстрации методики на одном из биотехнологических процессов утилизации лекарственных средств.

1. Кинетическая модель реализаций

Обозначим через $x(t)$ определяющий параметр, характеризующий случайный процесс, как функцию времени, через x_0 – начальное значение параметра. Пусть этот параметр монотонно убывает со временем в каждой реализации и зависимость выражения $\ln(x/x_0)$ от времени близка к линейной $\ln(x/x_0) = -kt$, тогда реализации случайного процесса описываются кинетическим уравнением первого порядка

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

где так называемая константа реакции K может быть функцией времени, в частности для процессов с участием живых организмов – линейной: $K(t) = at + b$ [12]. Здесь a и b – параметры кинетического уравнения.

Следует отметить, что кинетическое моделирование не является одним из способов аппроксимации экспериментальных данных, а предполагает их осознанный анализ.

Интегрируя (1) с начальным условием $x = x_0$ при $t = 0$, получаем выражение

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

где от реализации к реализации параметры a и b представляют собой систему двух случайных величин A и B .

Числовые характеристики системы определяются известными выражениями [3, 8]. При малом числе реализаций используются их выборочные аналоги: в качестве математических ожиданий – средние значения \bar{a} , \bar{b} ; в качестве дисперсий – выборочные дисперсии S_a^2 , S_b^2 ; в качестве средних квадратичных отклонений – стандартные отклонения S_a , S_b ; аналогично – корреляционная матрица K_{ab} .

2. Случайный процесс как функция системы ограниченного числа случайных величин

Если в зависимости реализаций (2) под a и b понимаются случайные величины A и B , тогда можно записать аналогичное выражение для рассматриваемого нестационарного случайного процесса:

$$X(t) = x_0 \cdot \exp(-(B + At / 2)t). \quad (3)$$

В результате нестационарный случайный процесс на основе кинетического моделирования реализаций сводится 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 нестационарного случайного процесса В.С. Пугачева [2, 8–9].

Следует отметить, что таким образом нестационарный случайный процесс сводится именно 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. В случае коррелированности величин A и B в дисперсии случайного процесса учитывается слагаемое с корреляционным моментом K_{ab} .

При стохастическом анализе интересуют числовые характеристики случайного процесса: математическое ожидание $m_x(t)$ и дисперсия $D_x(t)$ и среднее квадратичное отклонение $\sigma_x(t)$, а в полном объеме корреляционные функции самого процесса и скорости его течения.

При малом числе реализаций в качестве математического ожидания m_x используется среднее значение \bar{x} , в качестве дисперсии D_x – выборочная дисперсия S_x^2 , в качестве среднего квадратичного отклонения σ_x – стандартное отклонение S_x .

3. Числовые характеристики случайного процесса

Для определения числовых характеристик случайного процесса можно использовать для достоверности два приближенных подхода: известный метод линеаризации [2, 9] и изначальное введение гипотезы о нормальном законе распределения исходной системы случайных величин. Для рассматриваемых в рамках данной работы простых процессов такой анализ производится аналитически.

3.1. Числовые характеристики случайного процесса на основе линеаризации

Зависимость $X(t)$ от системы двух случайных величин A и B (3) является экспоненциальной, ее можно линеаризовать в достаточно малой окрестности средних выборки \bar{a} и \bar{b} , тогда среднее выборки (аналог математического ожидания) случайного процесса определится той же самой функциональной зависимостью (3) (время t при этом является параметром) [12]:

$$\bar{x}(t) = x_0 \cdot \exp(-(\bar{b} + \bar{a} t / 2)t). \quad (4)$$

Выборочная дисперсия линеаризованной функции системы двух случайных величин принимает вид

$$S_x^2 = \sum_{i=1}^2 \left(\frac{\partial x}{\partial z_i} \right)_{\bar{a}, \bar{b}}^2 \cdot S_{z_i}^2 + 2 \sum_{i < j} \left(\frac{\partial x}{\partial z_i} \right)_{\bar{a}, \bar{b}} \left(\frac{\partial x}{\partial z_j} \right)_{\bar{a}, \bar{b}} K_{ij}, \quad i, j = 1, 2 \quad (z_1 = a, z_2 = b), \quad (5)$$

откуда определяется стандартное отклонение S_x .

Пусть $K_{ab} = 0$ (случайные величины A и B некоррелированы), хотя это непринципиально для метода линеаризации, тогда с применением выражения (2) из (5) получаем зависимость выборочной дисперсии от времени

$$S_x^2(t) = \bar{x}^2(t) \cdot t^2 \cdot (S_b^2 + t^2 \cdot S_a^2 / 4), \quad (6)$$

откуда следует выражение для стандартного отклонения

$$S_x(t) = \bar{x}(t) \cdot t(S_b^2 + t^2 \cdot S_a^2 / 4)^{0,5}, \quad (7)$$

где среднее выборки $\bar{x}(t)$ определено выражением (4).

В результате на основе кинетических уравнений удалось представить нестационарный случайный процесс функцией системы двух случайных величин и определить его основные числовые характеристики (4), (6) и (7). Для данного подхода не предполагается тип закона распределения системы двух случайных величин, что не позволяет определить корреляционную функцию $K_x(t, t')$.

Помимо числовых характеристик случайного процесса интересуют области реализаций с определенной вероятностью. Если число реализаций случайного процесса мало, то затруднительно использовать известные методы нахождения интересующего закона распределения. Исходя из желания использовать известное правило «трех сигм», можно попытаться принять гипотезу о нормальном законе распределения определяющего процесс параметра, как это сделано в работе [12]. При этом полученные методом линеаризации числовые характеристики случайного процесса подразумевают при экспоненциальной зависимости процесса от системы случайных величин A и B определенные ограничения на дисперсии S_a^2 и S_b^2 .

Следует обратить внимание на то, что добавление к математическому ожиданию даже одной «сигмы» может вывести случайный процесс за пределы реально возможных реализаций. Это будет противоречить физической сущности процесса, что свидетельствует о несоответствии полученных областей реализаций заявленным вероятностям, т.е. реализуется некоторый усеченный вариант применения нормального закона распределения.

3.2. Числовые характеристики случайного процесса при гипотезе о нормальном законе распределения системы случайных величин

Эта гипотеза определяет второй приближенный метод анализа рассматриваемого случайного процесса. Целью является его сравнение с методом линеаризации и определение условий сходимости для достоверности результатов.

Если при линеаризации закон распределения определяющего процесс параметра может потребоваться только на этапе нахождения областей реализаций случайного процесса, то для полного анализа следует определить корреляционную функцию. Для этого изначально требуется информация о законе распределения системы случайных величин A и B и возможность определения частных законов распределения, т.е. необходима некоррелированность случайных величин в системе ($K_{ab} = 0$).

В связи с этим сразу введем гипотезу о нормальном законе распределения системы двух некоррелированных случайных величин и получим на основе кинетического моделирования реализаций полный набор числовых характеристик нестационарного случайного процесса.

Для этого с целью удобства записи выражений используются термины математического ожидания и дисперсии, но под ними при необходимости можно понимать среднее выборки и выборочную дисперсию. Для вывода выражений числовых характеристик сформулируем следующую лемму.

Лемма. Если $\xi = e^{-c\tau}$, где c – случайная величина, распределенная по нормальному закону $f(c)$, τ – неслучайная величина, тогда математическое ожидание случайной величины ξ определяется выражением

$$m_{\xi} = \exp\left(-m_c \tau + \frac{D_c \tau^2}{2}\right), \quad (8)$$

где m_c – математическое ожидание; D_c – дисперсия случайной величины c .

Замечание. Следует отметить, что в выражение (8) для математического ожидания функции случайной величины помимо математического ожидания случайной величины входит ее дисперсия.

Доказательство. Производится элементарным интегрированием выражения для математического ожидания $m_{\xi} = \int_{-\infty}^{+\infty} \xi \cdot f(c) dc$.

Следствие. Если $x(t) = x_0 \exp(-bt + \frac{at^2}{2})$, где a, b – независимые случайные величины, распределенные по нормальным законам; x_0, t – неслучайные величины, тогда числовые характеристики неслучайной функции системы двух случайных величин примут вид:

$$m_x(t) = x_0 \exp\left(-m_b t + \frac{D_b t^2}{2} - \frac{m_a t^2}{2} + \frac{D_a t^4}{8}\right), \quad (9)$$

$$D_x(t) = x_0^2 \exp\left(-2m_b t + D_b t^2 - m_a t^2 + \frac{D_a t^4}{4}\right) \left(\exp(D_b t^2 + D_a t^4) - 1\right), \quad (10)$$

$$\begin{aligned} K_x(t, t') &= m_{x(t)x(t')} - m_{x(t)} m_{x(t')} = \\ &= x_0^2 \exp\left(-m_b(t+t') + \frac{D_b(t^2+t'^2)}{2} - \frac{m_a(t^2+t'^2)}{2} + \frac{D_a(t^4+t'^4)}{8}\right) \times \\ &\quad \times \left(\exp\left(D_b t t' + \frac{D_a t^2 t'^2}{4}\right) - 1\right). \end{aligned} \quad (11)$$

Доказательство. Рассмотрим выражение для математического ожидания неслучайной функции $\xi(c, \tau)$: $m_x = x_0 m_{\xi_1} m_{\xi_2}$, где $\xi_1 = \exp(-bt)$, $\xi_2 = \exp(-\frac{at^2}{2})$. Далее два раза применим лемму: при $c = b$, $\tau = t$ и при $c = a$, $\tau = \frac{t^2}{2}$. В результате получим выражение (9).

Рассмотрим выражение для дисперсии случайного процесса $D_x = x_0^2 m_{\xi_1^2} m_{\xi_2^2} - (m_x)^2$. Далее два раза применим лемму: при $c = b$, $\tau = 2t$ и при $c = a$, $\tau = t^2$. В результате получим выражение (10).

Для определения корреляционной функции рассмотрим произведение $x(t)x(t') = x_0^2 \tilde{\xi}_1 \tilde{\xi}_2$, где $\tilde{\xi}_1 = \exp(-b(t+t'))$, $\tilde{\xi}_2 = \exp\left(-\frac{a}{2}(t^2+t'^2)\right)$.

Сначала определим первое слагаемое в корреляционной функции $m_{x(t)x(t')} = x_0^2 m_{\xi_1} m_{\xi_2}$. После чего применим два раза лемму: при $c = b$, $\tau = t+t'$ и при $c = a$, $\tau = \frac{t^2+t'^2}{2}$. Добавив второе слагаемое $m_{x(t)} m_{x(t')}$, с учетом выражения (9) получим окончательное выражение для корреляционной функции (11).

Замечание 1. Корреляционная функция $K_x(t, t')$ при $t = t'$ является дисперсией. Сравнение с целью проверки вывода выражений (10) и (11) при $t = t'$ дает равенство $K_x(t, t) = D_x(t)$.

Замечание 2. Сравним результаты линеаризации выражений (9) и (10) для математического ожидания $m_x(t)$ и дисперсии $D_x(t)$, полученные с изначальной введенной гипотезой о нормальном распределении системы двух случайных величин, с результатами линеаризации функции системы двух случайных величин без гипотезы о распределении.

Линеаризация выражений (9) и (10) состоит в разложении $m_x(t)$, $D_x(t)$ по малым параметрам D_a и D_b , после чего линеаризованные выражения принимают вид

$$m_x^{\text{линейар}} = x_0 \exp\left(-m_b t - \frac{m_a t^2}{2}\right) \left(1 + \frac{D_b t^2}{2} + \frac{D_a t^4}{8}\right), \quad (12)$$

$$D_x^{\text{линейар}} = x_0^2 \exp(-2m_b t - m_a t^2) (D_b t^2 + D_a t^4 / 4). \quad (13)$$

Эти разложения справедливы, если выполняется ограничение на дисперсии

$$t \ll \frac{1}{\sqrt{D_b}}, \frac{1}{\sqrt[4]{D_a}}. \quad (14)$$

Для сравнения приведем результаты линеаризации функции системы двух случайных величин без гипотезы о законе распределения из предыдущего раздела:

$$m_x(t) = x_0 \cdot \exp(-(m_b + m_a t / 2)t), \quad (15)$$

$$D_x(t) = x_0^2 \cdot \exp(-(m_b + m_a t / 2)t) \cdot t^2 \cdot (D_b + t^2 \cdot D_a / 4). \quad (16)$$

Вывод по замечанию 2. В выражении (15) нет слагаемых с дисперсиями D_a и D_b по сравнению с (12), они совпадают при выполнении ограничений на дисперсии (14), а выражение (16) полностью совпадает с выражением (13).

4. Числовые характеристики скорости случайного процесса как функции системы случайных величин

В качестве дальнейшего развития идеи о применении кинетического моделирования при исследовании данного случайного процесса следует отметить, что изменение скорости нестационарного процесса $X(t)$ со временем также является случайным процессом $V(t)$.

В качестве определяющего процесс параметра в этом случае можно выбрать скорость процесса $v(t)$, для которой из (1) и (2) следует выражение

$$v(t) = \frac{dx}{dt} = -K(t) \cdot x_0 \exp(-(b + at/2)t). \quad (17)$$

Определим числовые характеристики скорости $V(t)$ данного процесса: среднее значение $\bar{v}(t)$, выборочную дисперсию $S_v^2(t)$ и стандартное отклонение $S_v(t)$.

Повторив процедуру линеаризации для скорости, выбранной в качестве определяющего процесс параметра, получим среднее значение реализаций

$$\bar{v}(t) = -(\bar{b} + \bar{a}t) \cdot \bar{x}(t) = -(\bar{b} + \bar{a}t) \cdot x_0 \cdot \exp[-(\bar{b} + \bar{a}t)t], \quad (18)$$

выборочную дисперсию

$$S_v^2(t) = \bar{x}^2(t) \left(t^2 \left(\frac{1}{2}(\bar{b} + \bar{a}t)t - 1 \right)^2 S_A^2 + \left((\bar{b} + \bar{a}t)t - 1 \right)^2 S_B^2 \right) \quad (19)$$

и стандартное отклонение для скорости процесса

$$S_v(t) = \bar{x}(t) \left(t^2 \left(\frac{1}{2}(\bar{b} + \bar{a}t)t - 1 \right)^2 S_A^2 + \left((\bar{b} + \bar{a}t)t - 1 \right)^2 S_B^2 \right)^{0,5}. \quad (20)$$

Считая, что оба приближенных метода сошлись при выполнении ограничений на дисперсии, для определения корреляционной функции можно использовать гипотезу о нормальном распределении системы случайных величин. Тогда вместо применения леммы для определения корреляционной функции скорости процесса $K_v(t, t')$ можно ввиду гладкости дважды продифференцировать уже известную корреляционную функцию для процесса $K_x(t, t')$, т.е.

$$K_v(t, t') = \frac{\partial^2}{\partial t \partial t'} K_x(t, t'), \quad (21)$$

откуда в окончательном виде

$$K_v(t, t') = x_0^2 [f_1(t) f_1(t') \exp(c(t, t')) (\exp(c_1(t, t')) - 1) +$$

$$+ (f_1(t)f_2(t) + f_1(t')f_2(t') + f_2(t')f_2(t) + (D_b + D_a tt')) \exp(c(t, t')) \exp(c_1(t, t'))], \quad (22)$$

где $f_1(t) = -m_b - m_a t + D_a t^3 + D_b t$, $f_1(t') = -m_b - m_a t' + D_a t'^3 + D_b t'$,

$$f_2(t) = D_b t + \frac{D_a}{4} t^2 t', \quad f_2(t') = D_b t' + \frac{D_a}{4} t'^2 t, \quad c_1(t, t') = D_b t t' + \frac{D_a t^2 t'^2}{4},$$

$$c(t, t') = -m_b(t + t') + \frac{D_b(t^2 + t'^2)}{2} - \frac{m_a}{2}(t^2 + t'^2) + \frac{D_a(t^4 + t'^4)}{8}.$$

Выражение для корреляционной функции скорости процесса $K_v(t, t')$ проверили с помощью пакета программ MATLAB 7.0.1.

Из выражения (22) при равенстве $t = t'$ определяется дисперсия скорости процесса

$$D_v(t) = K_v(t, t) = x_0^2 [f_1^2(t) \exp(c(t, t)) (\exp(c_1(t, t)) - 1) + (2f_1(t) + f_2^2(t) + (D_b + D_a t^2) \exp(c(t, t)) \exp(c_1(t, t)))]]. \quad (23)$$

Продифференцируем математическое ожидание нестационарного случайного процесса по времени

$$m_v(t) = \frac{d}{dt} m_x(t), \quad (24)$$

тогда выражение для математического ожидания скорости случайного процесса примет вид

$$m_v(t) = x_0 \left(-m_b + D_b t - m_a t + \frac{D_a t^3}{2} \right) \exp \left(-m_b t + \frac{D_b t^2}{2} - \frac{m_a t^2}{2} + \frac{D_a t^4}{8} \right)$$

или

$$m_v(t) = m_x(t) \left(-m_b + D_b t - m_a t + \frac{D_a t^3}{2} \right) \exp \left(\frac{D_b t^2}{2} + \frac{D_a t^4}{8} \right). \quad (25)$$

5. Применение теории простых процессов для анализа повторяемости биологической деструкции дротаверина гидрохлорида (но-шпы)

Рассмотрим применение данной методики для анализа повторяемости экспериментов по биологической деструкции дротаверина гидрохлорида, которая отвечает условиям простого нестационарного случайного процесса.

Определяющими процесс параметрами являются концентрация $x(t)$ (%) и скорость изменения концентрации $v(t)$ (%/сут) дротаверина гидрохлорида в культуральной жидкости как функции времени. Начальная концентрация 100 % соответствует начальной концентрации утилизируемого лекарственного средства (0,002 мг/мл). В качестве исходной информации для применения разработанной методики использовали экспериментальные данные по текущей концентрации дротаверина гидрохлорида в опытах на повторяемость процесса биологической деструкции при минимальной выборке, приведенные в работе [12] (табл. 1).

Таблица 1

Изменение содержания дротаверина гидрохлорида в процессе биологической деструкции, %

t , сут	0	2	5	20	30
x_1	100	40,50	27,90	9,10	1,02
x_2	100	7,30	3,75	2,80	0,98
x_3	100	–	10,20	–	1,00

В табл. 1 приведены данные по трем реализациям одного и того же процесса биологической деструкции. При одинаковых, казалось бы, условиях эксперимента реализации отличаются друг от друга, т.е. процесс биологической деструкции носит случайный характер. Следует отметить, что в последней реализации отсутствуют данные на 2-е и 20-е сутки, что представляет определенные трудности для обычного статистического анализа.

По данным табл. 1 не наблюдается осцилляций концентрации во времени, т.е. зависимости достаточно гладкие и не перекрещиваются. Изменения концентрации дротаверина гидрохлорида во времени в каждой реализации случайного процесса являются убывающими функциями, поэтому для кинетического моделирования применимы описанные ранее уравнения первого порядка (1). Параметры b и a в уравнениях для кинетических кривых (2) и (17) можно получить с применением метода наименьших квадратов.

На рис. 1 приведены кинетические кривые реализаций процесса биологической деструкции для двух определяющих процесс параметров: концентрации дротаверина гидрохлорида (рис. 1, а) и скорости изменения его концентрации (рис. 1, б).

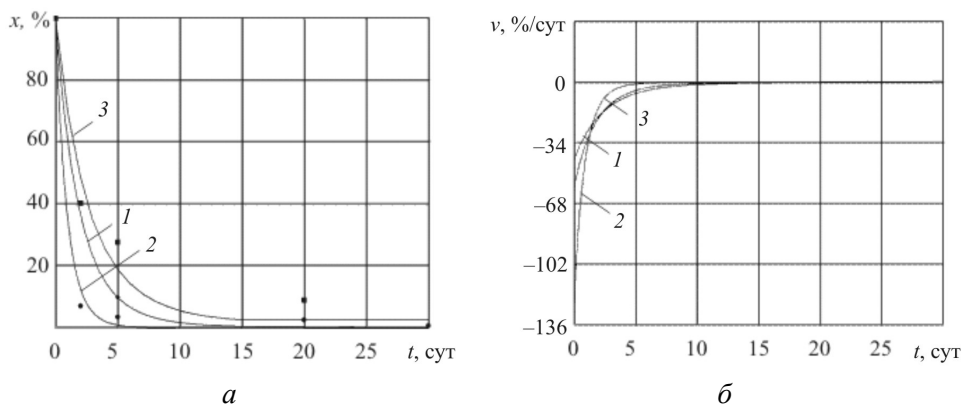


Рис. 1. Реализации процесса биологической деструкции при экспериментах на повторяемость после кинетического моделирования: • – экспериментальные точки; 1, 2, 3 – номер эксперимента

Характерной особенностью данного процесса биологической деструкции является его высокая скорость в начале, постепенно убывающая со временем. Как следует из рис. 1, кинетические кривые достаточно адекватно описывают эксперименты на повторяемость изменения концентрации дротаверина гидрохлорида при биологической деструкции. Для случайного процесса (3), включающего все реализации, ускорение a и скорость процесса b приобретают смысл системы случайных величин A и B . Числовые характеристики системы двух случайных величин A и B (средние выборки, выборочные дисперсии, стандартные отклонения и корреляционную матрицу) определили по известным выражениям статистики. Результаты расчета числовых характеристик приведены в табл. 2. Следует обратить внимание на равенство нулю значения члена корреляционной матрицы, что отражает некоррелированность случайных величин A и B .

Таблица 2

Числовые характеристики системы двух случайных величин A и B

$\bar{a}, 1/\text{сут}^2$	$\bar{b}, 1/\text{сут}$	$S_a^2, 1/\text{сут}^4$	$S_b^2, 1/\text{сут}^2$	K_{ab}
-0,037 9	0,663 8	0,000 891	0,140 322	0

Согласно выражениям (4), (7) и (18), (20), полученным с применением метода линеаризации, на рис. 2 приведены зависимости основных числовых характеристик процесса от времени и его скорости при экспериментах на повторяемость.

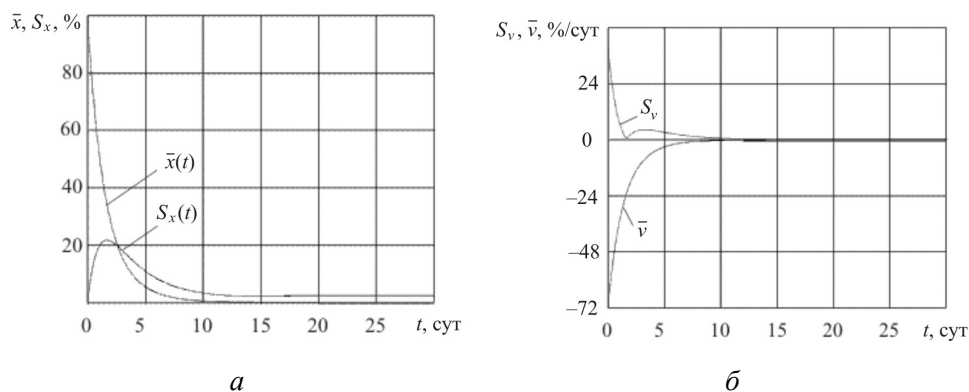


Рис. 2. Зависимости от времени средних значений и стандартных отклонений при экспериментах на повторяемость: *a* – процесса биологической деструкции; *б* – скорости процесса

Максимумы и минимумы стандартных отклонений отражают поведение кинетических кривых, приведенных на рис. 1.

Корреляционные функции самого процесса и его скорости, определенные выражениями (11) и (22), при значении дисперсий D_a и D_b из табл. 2 расходятся (стремятся к бесконечности в пределах первых 6 сут). Этого следовало ожидать из-за больших разбросов реализаций случайного процесса (табл. 1).

Для корректного корреляционного анализа данного процесса биологической деструкции с применением гипотезы о нормальном законе распределения системы двух случайных величин действительно необходимо выполнение ограничений на дисперсии, приведенных в выражении (14). Путем постепенного уменьшения дисперсий D_a и D_b получили сходимость математических ожиданий $m_x(t)$ и $m_v(t)$, дисперсий $D_x(t)$ и $D_v(t)$, полученных с применением метода линеаризации и с применением гипотезы о нормальном законе распределения.

Корреляционные функции для процесса и для его скорости, сошедшиеся при уменьшении дисперсий D_a и D_b в 280 раз, приведены на рис. 3.

Штриховыми линиями на поверхностях (рис. 3) выделены зависимости от времени дисперсий $D_x(t)$ и $D_v(t)$, полученные при равенстве $t = t'$ в выражениях корреляционных функций для процесса $K_x(t, t')$ и его скорости $K_v(t, t')$.

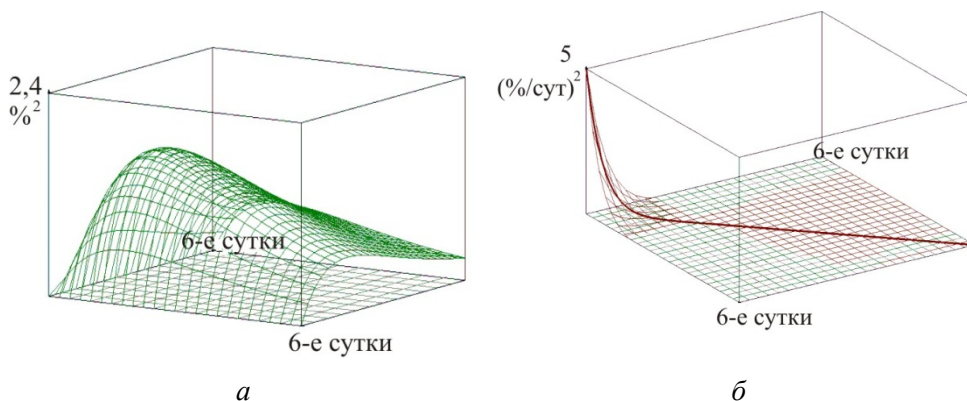


Рис. 3. Корреляционные функции нестационарного случайного процесса биологической деструкции: *a* – $K_x(t, t')$; *б* – $K_v(t, t')$ при экспериментах на повторяемость

Корреляционная функция $K_x(t, t')$ при $t = 0$ равна нулю, так как во всех реализациях процесс биологической деструкции идет с одной начальной концентрации. При увеличении времени до 2 сут для процесса наблюдается небольшой подъем из-за большого разброса реализаций (рис. 3, *a*) с дальнейшим уменьшением до нулевого значения. При $t = t'$ корреляционная функция представляет собой зависимость дисперсии концентрации дротаверина гидрохлорида при экспериментах на повторяемость процесса от времени согласно выражению (16).

Для скорости процесса корреляционная функция сначала имеет максимальное значение из-за максимальных в начале процесса разбросов реализаций скоростей биологической деструкции. При 2 сут корреляционная функция $K_v(t, t')$ принимает нулевое значение, что соответствует практически нулевой дисперсии на данный момент времени, затем небольшой подъем (рис. 3, *б*) с дальнейшим уменьшением до нуля. При $t = t'$ дисперсия скорости изменяется в соответствии с выражением (19).

Корреляционный анализ показал, что по изменению концентрации процесс биологической деструкции дротаверина гидрохлорида обладает особенной чувствительностью к возмущениям на 2-е сутки, а по скорости изменения концентрации определяющее значение имеет его начало.

Выводы

1. Кинетически моделируемые случайные процессы можно представить обыкновенной функцией системы случайных величин, которые являются параметрами кинетических уравнений в реализациях.

2. При гипотезе о нормальном законе распределения системы случайных величин приведена и доказана лемма, следствия из которой позволяют определить аналитические выражения для числовых характеристик случайного процесса и его скорости.

3. Показана необходимость учета ограничений на дисперсии случайных величин при использовании гипотезы о нормальном законе распределения.

4. Разработанная методика вероятностного анализа реализована для процесса биологической деструкции дротаверина гидрохлорида (но-шпы) при экспериментах на повторяемость.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Пермского края и поддержана Комплексной программой фундаментальных исследований УрО РАН (проект № 18-4-8-21).

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. Вентцель Е.С., Овчаров Л.А. Теория случайных процессов и ее инженерные приложения. – М.: Наука, 1991. – 384 с.

3. Математическая модель процесса биодеструкции парацетамола как открытой системы / Е.В. Вихарева, А.А. Селянинов, Ю.Л. Данилов, И.П. Рудакова, Т.А. Нечеухина, И.Б. Ившина, Ю.И. Няшин // Российский журнал биомеханики. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 41–54.

4. Математическое моделирование процесса биодеструкции парацетамола актинобактериями рода *Rhodococcus* / Е.В. Вихарева, А.А. Селянинов, И.Б. Ившина, Ю.И. Няшин // 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. Кинетическая схема процесса биодеструкции парацетамола с истекшим сроком годности / Е.В. Вихарева, А.А. Селянинов, Ю.И. Няшин, И.Б. Ившина // Российский журнал биомеханики. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 72–79.

7. Денисов Е.Т. Кинетика гомогенных химических реакций. – М.: Высшая школа, 1988. – 390 с.
8. Пугачев В.С. Теория случайных функций и ее применение к задачам автоматического управления. – М.: Гостехиздат, 1957. – 659 с.
9. Селянинов А.А. Статистическая механика и теория надежности. – Пермь: Изд-во Перм. гос. техн. ун-та, 2017. – 201 с.
10. 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.
11. Селянинов А.А. Класс кинетически моделируемых биомеханических случайных процессов // Российский журнал биомеханики. – 2012. – Т. 16, № 4 (58). – С. 22–35.
12. Стохастический анализ повторяемости процесса биодеструкции дротаверина гидрохлорида / А.А. Селянинов, Е.В. Вихарева, И.Б. Ившина, А.А. Баранова, Ю.Н. Карпенко // Российский журнал биомеханики. – 2013. – Т. 17, № 1 (59). – С. 41–54.
13. Селянинов А.А., Тотьмянина А.В., Подгаец Р.М. Биомеханическое сопровождаемое коррекции зубного ряда с применением эластопозиционеров // Российский журнал биомеханики. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 57–79.

References

1. Baranova A.A., Selyaninov A.A., Vikhareva E.V. Kineticheskoe modelirovanie biomekhanicheskikh processov [The kinetical simulation of the biomechanical processes]. *Vestnik Permskogo Natsionalnogo Issledovatel'skogo Politekhnicheskogo Universiteta. Mekhanika*, 2012, no. 3, pp. 7-25.
2. Venttsel E.S., Ovcharov L.A. Teoriya sluchainykh prochessov i ee ingenernyye prilogeniya [Theory of the stochastical processes and its engineering applications]. Moscow, Nauka, 1991, 384 p.
3. Vikhareva E.V., Selyaninov A.A., Danilov Yu.L., Rudakova I.P., Necheukhina T.A, Ivshina I.B., Nyashin Yu.I. A mathematical model of paracetamol biodegradation process as an open system. *Russian Journal of Biomechanics*, 2008, vol. 12, no. 2, pp. 40-52.
4. Vikhareva E.V., Selyaninov A.A., Ivshina I.B., Nyashin Yu.I. Mathematical modelling of paracetamol biodegradation process by the genus *Rhodococcus*. *Russian Journal of Biomechanics*, 2007, vol. 11, no. 2, pp. 90-97.
5. Vikhareva E.V., Selyaninov A.A. Kineticheskaya model processa biodestrukcii *p*-aminofenola [The kinetical model of process of *p*-aminophenol biodegradation]. *Voprosy Biologicheskoy, Meditsinskoy i Farmatsevticheskoy Khimii*, 2010, no. 12, pp. 29-33.

6. Vikhareva E.V., Selyaninov A.A., Nyashin Yu.I., Ivshina I.B. Flow diagram of expired paracetamol biodegradation. *Russian Journal of Biomechanics*, 2006, vol. 10, no. 3, pp. 67-73.

7. Denisov E.T. Kinenika gomogennykh himicheskikh reaktsiy [Kinetics of homogeneous chemical reactions]. Moscow, Vysshaya Shkola, 1988. – 390 p.

8. Pugachev V.S. Teoriya sluchainykh funktsiy i ee primeneniye k zadacham avtomaticheskogo upravleniya [Theory random functions and its application to automatic control task]. Moscow, Gostehizdat, 1957, 659 p.

9. Selyaninov A.A. Statisticheskaya mekhanika i teoriya nadezhnosti [Statistical mechanics and reliability theory]. Perm, Izd-vo Permsk. gos. tekhn. un-ta, 2017, 201 p.

10. Selyaninov A.A., Vikhareva E.V. Kinetics of biodegradation of medicinal agents – phenol derivatives, isoquinoline and carboxylic acids. *Russian Journal of Biomechanics*, 2010, vol. 14, no. 2, pp. 76-86.

11. Selyaninov A.A. Class of biomechanical random processes involving kinetic simulation. *Russian Journal of Biomechanics*, 2012, vol. 16, no. 4 (58), pp. 17-29.

12. Selyaninov A.A., Vikhareva E.V., Ivshina I.B., Baranova A.A., Karpenko Yu.N. The stochastic analysis of repeatability of the process of biological destruction of drotaverine hydrochloride. *Russian Journal of Biomechanics*, 2013, vol. 17, no. 1 (59), pp. 35-47.

13. Selyaninov A.A., Totmyanina A.V., Podgaets R.M. Biomechanical accompaniment of dental correction by elastic positioners. *Russian Journal of Biomechanics*, 2012, vol. 16, no. 1 (55), pp. 50-71.

Получено 10.07.2019

Сведения об авторах

Селянинов Александр Анатольевич (Пермь, Россия) – доктор технических наук, профессор кафедры «Вычислительная математика, механика и биомеханика», Пермский национальный исследовательский политехнический университет (614990, Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: prof.selyaninov@yandex.ru).

Осипенко Михаил Анатольевич (Пермь, Россия) – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры «Вычислительная математика, механика и биомеханика», Пермский национальный исследовательский политехнический университет (614990, Пермь, Комсомольский пр., 29).

Баранова Анна Александровна (Пермь, Россия) – кандидат технических наук, старший преподаватель кафедры «Информатика, физика и математика», Пермская государственная фармацевтическая академия (614990, Пермь, ул. Полевая, 2).

Вихарева Елена Владимировна (Пермь, Россия) – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой «Аналитическая химия», Пермская государственная фармацевтическая академия (614990, Пермь, ул. Полевая, 2).

Хренков Алексей Николаевич (Пермь, Россия) – ассистент кафедры «Аналитическая химия», Пермская государственная фармацевтическая академия (614990, Пермь, ул. Полевая, 2).

About the authors

Alexander A. Selyaninov (Perm, Russian Federation) – Doctor of Technical Sciences, Professor, Department of Calculation Mathematics, Mechanics and Biomechanics, Perm National Research Polytechnic University (614990, Perm, Komsomolsky av., 29, e-mail: prof.selyaninov@yandex.ru).

Michael A. Osipenko (Perm, Russian Federation) – Ph.D. in Physics and Mathematics, Assistant Professor, Department of Calculation Mathematics, Mechanics and Biomechanics, Perm National Research Polytechnic University (614990, Perm, Komsomolsky av., 29).

Anna A. Baranova (Perm, Russian Federation) – Ph.D. in Technical Sciences, Senior Lecturer, Department of Informatics, Physics and Mathematics, Perm State Pharmaceutical Academy (614990, Perm, Polevaya st., 2).

Elena V. Vikhareva (Perm, Russian Federation) – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department of Analytical Chemistry, Perm State Pharmaceutical Academy (614990, Perm, Polevaya st., 2).

Aleksey N. Khrenkov (Perm, Russian Federation) – Assistant, Department of Analytical Chemistry, Perm State Pharmaceutical Academy (614990, Perm, Polevaya st., 2).