

Рис. 3. Численное решение системы (4) при постоянной входной скорости подачи субстрата $f(t) \equiv 1$

- Чичурин, А.В. Компьютерное исследование решений систем, описывающих модели хемостата / А.В. Чичурин, Е.Н. Швычкина // XI Белорусская математическая конференция : тез. докладов межд. науч. конф., Минск, 4–9 ноября 2012 г. / Институт математики НАН Беларуси. – Минск, 2012. – Ч.3. – С. 54–55.
- Wolfram Web Resources [Electronic resource] / Ed. S. Wolfram. – Champaign, 2013. – Mode of access: www.wolfram.com – Date of access: 30.08.2013.
- Trott, M. The *Mathematica* GuideBook for programming / M. Trott. – New York: SpringerVerlag, 2006. – 1028 p.
- Wagon, S. *Mathematica* in action: problem solving through visualization and computation / S. Wagon. – 3rd ed. – New York: Springer, 2010. – 578 p.

Материал поступил в редакцию 10.02.14

SHICHURIN A.V., SHVYCHKINA A.N. Computer simulation of two models of the chemostat nutrient resource

Two dynamic models which are called the Michaelis-Menten chemostat for the case equals of the Michaelis-Menten constants are considered. Software in the form of modules that use numerical procedures and allow simulate and visualize the process of chemostat for different values parameters are build. We compare the some numerical methods, that are used for integration of the nonlinear differential equation of the first order.

УДК 534.29

Камлач П.В.

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКА ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА

Введение. Исследование физических характеристик биологических жидкостей является актуальной задачей, имеющей как самостоятельное научное (т.к. организм создает уникальные по своим свойствам жидкости и структуры), так и прикладное значение в об-

ласти медицины и биологии. В настоящее время известен целый ряд физических методов, с помощью которых можно получать разнообразную информацию о биологических жидкостях, представляющих водные растворы и суспензии, содержащих малые молекулы (орга-

Камлач П.В., Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники. Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 6.

нические и неорганические), макромолекулы (биополимеры: белки, полипептиды, нуклеиновые кислоты), клеточные и субклеточные элементы, которые имеют биологическое происхождение. Примерами жизненно важных биологических жидкостей являются кровь, лимфа, желудочный сок [1].

Практически каждое обращение к врачу начинается с диагностики параметров крови. В точной и оперативной информации о состоянии гемокоагуляции нуждаются реаниматологи, кардиологи, хирурги, акушеры-гинекологи, нейрофизиологи и другие специалисты. Постоянно растущая потребность в доступной информации о свертываемости крови предполагает повышение требований к точности и сокращению времени гематологических исследований.

Протромбиновое время Квика, активированное парциальное тромбопластиновое время и содержание фибриногена в плазме крови исследователи относят к глобальным коагуляционным тестам, наиболее полно отражающим внутренний, внешний и общий пути коагуляционных превращений крови [2]. Для коагуляционных тестов применяют фотометрические и турбодиметрические методы, основанные на изучении закономерностей взаимодействия различных природных сред с электромагнитным излучением. Недостатком данных методов является использование дополнительной аппаратуры для подготовки препарата крови к исследованию.

Предложено с помощью зондирования пробы крови ультразвуком (УЗ) определять параметры гемостаза. Для распространения ультразвуковых колебаний не требуется оптически прозрачной среды и сложной схематической реализации. Однако при диагностике коагуляционных параметров необходимо оптимизировать параметры УЗ, чтобы устранить или свести к минимуму влияние на результаты измерений.

Экспериментальная часть. Моделирование влияния УЗ на препараты крови позволяет существенно сократить трудоемкость и одновременно повысить информативность результатов исследований, а также получить визуальное представление о процессах, изучить которые практически невозможно даже с помощью уникальных приборов.

Наибольшее влияние на процессы свертывания крови оказывают тромбин, фактор XI и протеин С. Поэтому для моделирования гемостаза использованы три дифференциальных уравнения, описывающие основные механизмы свертывания крови [3].

В уравнениях переменные x_2 , x_{11} и x_{12} соответствуют тромбину, фактору XI и протеину С, соответственно:

$$\frac{\partial x_2}{\partial t} = D \cdot \Delta x_2 + K_1 \cdot x_2 \cdot x_{11} \cdot (1 - x_2) \frac{(1 + K_2 \cdot x_2)}{(1 + K_3 \cdot x_{12})} - x_2; \quad (1)$$

$$\frac{\partial x_{11}}{\partial t} = D \cdot \Delta x_{11} + x_2 - K_4 \cdot x_{11}; \quad (2)$$

$$\frac{\partial x_{12}}{\partial t} = D \cdot \Delta x_{12} + K_5 \cdot x_2^2 - K_6 \cdot x_{12}; \quad (3)$$

где D – коэффициент диффузии, $K_1 \dots K_6$ – константы, зависящие от граничных условий моделирования.

Воздействие ультразвука в большей степени приводит к изменению значения коэффициента диффузии [4]:

$$D = D_0 \cdot e^{\frac{E}{RT}}; \quad (4)$$

$$E = 2\pi^2 \rho f^2 A^2, \quad (5)$$

где D_0 – начальный коэффициент диффузии, E – энергия активации диффузии, R – газовая постоянная, T – температура, ρ – плотность крови, f – частота колебаний, A – амплитуда УЗ колебаний.

Преобразив формулы (1–5) получили:

$$\frac{\partial x_2}{\partial t} = D_0 \cdot e^{\frac{2\pi^2 \rho f^2 A^2}{RT}} \cdot \Delta x_2 +$$

$$+ K_1 \cdot x_2 \cdot x_{11} (1 - x_2) \frac{(1 + K_2 \cdot x_2)}{(1 + K_3 \cdot x_{12})} - x_2; \quad (6)$$

$$\frac{\partial x_{11}}{\partial t} = D_0 \cdot e^{\frac{2\pi^2 \rho f^2 A^2}{RT}} \cdot \Delta x_{11} + x_2 - K_4 \cdot x_{11}; \quad (7)$$

$$\frac{\partial x_{12}}{\partial t} = D_0 \cdot e^{\frac{2\pi^2 \rho f^2 A^2}{RT}} \cdot \Delta x_{12} + K_5 \cdot x_2^2 - K_6 \cdot x_{12}. \quad (8)$$

Система уравнений (6–8) решалась методом Рунге-Кутты в среде MATLAB 7.0. Значение коэффициента диффузии D определялось на основании молекулярной массы крови и равно $D_0=0,026$. Постоянные $K_1=6,85$, $K_2=14$, $K_3=2,36$, $K_4=0,87$, $K_5=17$, $K_6=0,06$ [3], зависящие от состава крови.

При воздействии УЗ на препараты крови существенно изменяется коэффициент диффузии. Поскольку энергия УЗ зависит от частоты f и амплитуды A , то по уравнениям (4, 5) определено влияние частоты УЗ на коэффициент диффузии при фиксированной частоте 880 кГц (терапевтическая частота УЗ).

С ростом амплитуды УЗ коэффициент диффузии уменьшается по экспоненциальному закону. При амплитуде свыше 1 мкм наблюдается значительное изменение коэффициента диффузии. При фиксированной амплитуде УЗ 0,5 мкм увеличение частоты приводит к аналогичному изменению коэффициента диффузии.

При амплитуде УЗ свыше 2,0 мкм наблюдается резкое уменьшение коэффициента диффузии, который при амплитуде 2,5 мкм достигает значения $8,4 \times 10^{-9}$.

По уравнениям (6–8) выявлены зависимости изменения параметров свертывания крови от времени при изменении параметров УЗ (рисунок 1).

Анализ результатов показал, что воздействие УЗ с частотой до 880 кГц при амплитуде до 0,5 мкм не оказывает существенного влияния на концентрации тромбина, фактора XI и протеина С. При увеличении частоты или амплитуды УЗ изменяется концентрация тромбина, фактора XI и протеина С.

При увеличении частоты ультразвука до 1760 кГц или амплитуды до 1 мкм наблюдается изменение концентрации тромбина и концентрации фактора XI при свертывании крови. Увеличение концентрации тромбина и фактора XI на начальном этапе процесса свертывания крови можно объяснить ускоренным обменом веществ в зоне образования сгустка со всем объемом пробы за счет возникновения микро- и макропотоков при воздействии УЗ колебаний.

При увеличении частоты ультразвука до 1320 кГц или амплитуды до 1 мкм наблюдается увеличение концентрации протеина С в процессе свертывания крови. Выявленные зависимости показывают только качественное изменение параметров свертывания при воздействии УЗ на пробу крови.

Таким образом, установлено, что воздействие УЗ даже незначительной интенсивности весьма существенно влияет на коэффициент диффузии. Это необходимо учитывать при проектировании ультразвуковых коагулометров и других УЗ приборов, систем и изделий медицинского назначения.

В результате моделирования проведена оценка влияния УЗ на параметры гемостаза. Рассчитаны параметры УЗ, не оказывающие значимого влияния на концентрацию тромбина, фактора XI и протеина С в крови при проведении исследования времени свертывания крови – частота до 880 кГц при амплитуде до 0,5 мкм.

Разработан лабораторный макет для контроля протромбинового (ПТВ) и активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ) времен (рисунок 2), включающий генератор Г4-102, двухлучевой осциллограф С1-75, ультразвуковые излучатель (1) и датчик (5), которые размещались на одной оси с противоположных сторон кюветы (2, 4) с исследуемой средой (плазмой) (3). В качестве УЗ датчика и излучателя использовался пьезокерамический излучатель-приемник прямоугольной формы (2х3 мм) производства НВРУП «Элкерм», рассчитанный на резонансную частоту 1 МГц.

Исследования проводились по двум разработанным методикам для определения АЧТВ и ПТВ, приведенным ниже.

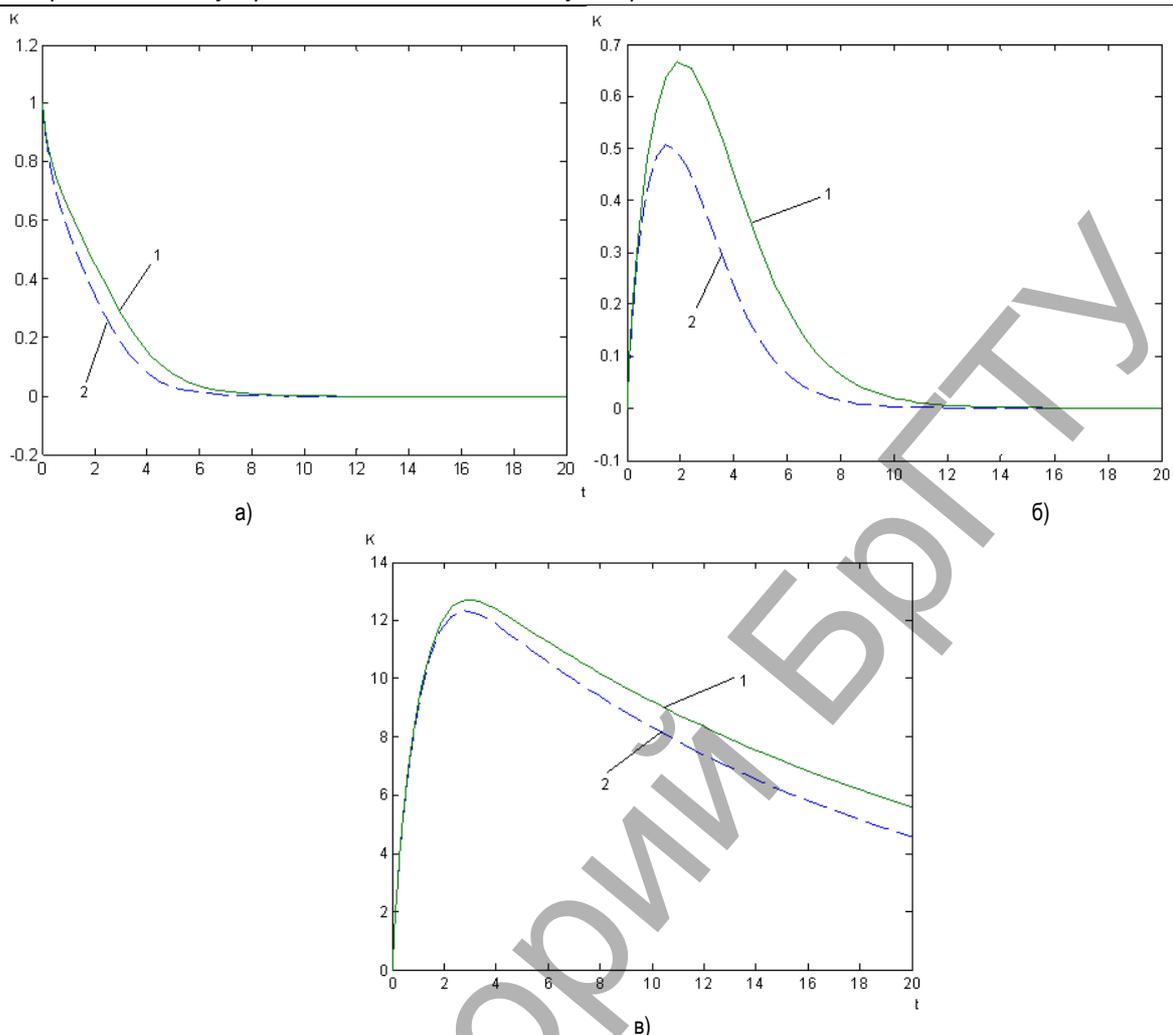
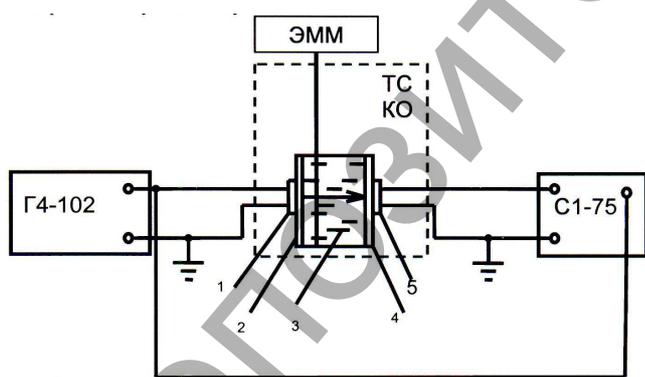


Рис. 1. Концентрация тромбина (а), фактора XI (б), протеина С (в) в норме (1) и при воздействии УЗ (2) частотой 880 кГц и амплитудой 1 мкм



1 – ультразвуковой излучатель; 2, 4 – стенки кюветы; 3 – исследуемая среда; 5 – ультразвуковой датчик; ЭММ – электромеханическая мешалка; ТСКО – термостатируемое кюветное отделение

Рис. 2. Схема измерения затухания амплитуды ультразвука при исследовании параметров гемостаза.

Методика оценки протромбинового времени. Для измерения ПТВ использовался набор для определения протромбинового времени K-251 (PZ Cormay S.A. (Польша)).

Одноэтапный анализ ПТВ заключается в измерении времени свертывания плазмы после добавления тканевого фактора (тромбопластина) с кальцием. Рекальцификация плазмы в присутствии тканевого фактора порождает активированный Фактор Ха (F.Ха). F.Ха в свою очередь активизирует протромбин в тромбин, который превращает фибриноген в нерастворимый фибриновый сгусток.

Перед непосредственным анализом производилась растворение Тромбопластина PT-S дистиллированной водой в объеме, указанном на флаконе (4 или 10 мл). Легко помешали и оставили флакон на 15 минут при комнатной температуре. Легко смешивали перед каждым использованием.

После подготовки реагента подогревали Тромбопластин PT-S до 37°C. Добавили 0,1 мл тестовой плазмы в кювету и подогрели до 37°C и сразу добавили 0,2 мл подогретого Тромбопластина PT-S к тестовой плазме и включили генератор. Фиксировали амплитуду на осциллографе и при изменении амплитуды определяли время свертывания.

Методика оценки активированного частичного тромбoplastинового времени. Для измерения АЧТВ использовался набор для определения АЧТВ K-350 (PZ Cormay S.A. (Польша)) и Calcium Chloride 0,025 M (HemosIL).

АЧТВ анализ измеряет время свертывания анализируемой плазмы после добавления АЧТВ реагента, инкубации в течение «периода активации», по истечении которого добавляется хлорид кальция. 40%-й и ниже дефицит факторов VIII, IX, XI и XII вызывает увеличение АЧТВ. Гепарин в присутствии адекватного количества AT-III также удлиняет время свертывания в данной методике.

Для проведения анализа подогревали хлорид кальция 0,025 M до 37°C и осторожно перемешали. Поместили 0,1 мл исследуемой плазмы в кювету и подогрели до 37°C, добавили 0,1 мл реагента АЧТВ в исследуемую плазму, перемешали и включили таймер. Инкубировали смесь плазма-реагент 5 минут (время активации) при 37°C. Энергично добавили 0,1 мл подогретого хлорида кальция 0,025

М и включили генератор. Фиксировали амплитуду на осциллографе, при изменении амплитуды определяли время свертывания крови.

Результаты и обсуждение. Начальные параметры зондирующего УЗ сигнала задавались исходя из анализа разработанной математической модели – частота 880 кГц и амплитуда 0,5 мкм. Для оценки влияния ультразвука на параметры гемостаза были проведены исследования АЧТВ и ПТВ на разных частотах и разных амплитудах. В таблице 1 приведены значения ПТВ и АЧТВ на разных частотах при амплитуде ультразвука 1 мкм, в таблице 2 приведены значения ПТВ и АЧТВ при разных амплитудах на частоте ультразвука 880 кГц.

Таблица 1. Исследование параметров гемостаза на разных частотах УЗ

Частота, кГц	ПТВ, с	АЧТВ, с
360	13±0,5	42±0,5
400	12,5±0,5	41,5±0,5
440	13±0,5	41,5±0,5
500	12±0,5	38±0,5
600	10,5±0,5	35±0,5
700	10±0,5	33±0,5

Таблица 2. Исследование параметров гемостаза при разных амплитудах УЗ

Амплитуда, мкм	ПТВ, с	АЧТВ, с
0,5	12,5±0,5	41,5±0,5
1	12±0,5	41,5±0,5
1,5	11±0,5	36±0,5
2	10±0,5	33±0,5

При увеличении частоты или амплитуды УЗ время свертывания крови (АЧТВ и ПТВ) уменьшается. Результаты проведенных исследований подтверждают математическую модель воздействия ультразвука на параметры гемостаза.

Для лабораторной диагностики параметров гемостаза разработан ультразвуковой коагулометр (УЗК) (рисунок 3).

УЗК спроектирован на базе микроконтроллера С8051F040, в состав которого входят следующие функциональные блоки: УЗ генера-

тор, таймер реального времени, схема сравнения, запоминающее устройство (ЗУ), блок управления работой всего устройства (БУ). В состав УЗК входит блок индикации, входной и выходной каскад, излучатель, приёмник, схема термостабилизации. Принцип работы УЗК основан на прохождении сквозь жидкую среду УЗ колебаний и сравнения параметров излучённого и принятого сигнала.

С выхода УЗ генератора сигнал заданной частоты поступает на выходной каскад, который увеличивает амплитуду сигнала до заданной величины. Излучатель преобразует электрический сигнал в УЗ механический. Изменения УЗ сигнала после прохождения через исследуемую среду улавливается приемником и поступает на АЦП, с дискретизацией, которую задает БУ. Одновременно запускается таймер. Значение, записанное в ЗУ, сравнивается с последующими измеренными значениями. При изменении состояния исследуемой среды это отразится на ее акустической плотности, и амплитуда принятого сигнала начнет изменяться. Как только амплитуда сигнала изменится на определенное значение, таймер фиксирует время. Это время и является временем свертывания крови, которое отображается на индикаторе.

Объединение схем УЗ генератора, АЦП, таймера, схемы сравнения, блока управления в одном микроконтроллере позволяет значительно упростить реализацию устройства и уменьшить конструкционную сложность и стоимость всего прибора.

Предложенный УЗ коагулометр позволяет измерять протромбиновое (ПТВ), тромбиновое (ТВ), активированное частичное тромбoplastиновое времена АЧТВ. УЗК имеет широкий диапазон измеряемых параметров (таблица 3).

Таблица 3. Диапазоны измеряемых значений

Показатели	Время, с	Точность, с
ПТВ	0...200	±0,5
ТВ	0...200	±0,5
АЧТВ	0...200	±0,5

Заключение. В результате моделирования воздействия УЗ на процессы образования сгустка в крови и исследований установлено, время её свертываемости уменьшается. Это можно объяснить уве-

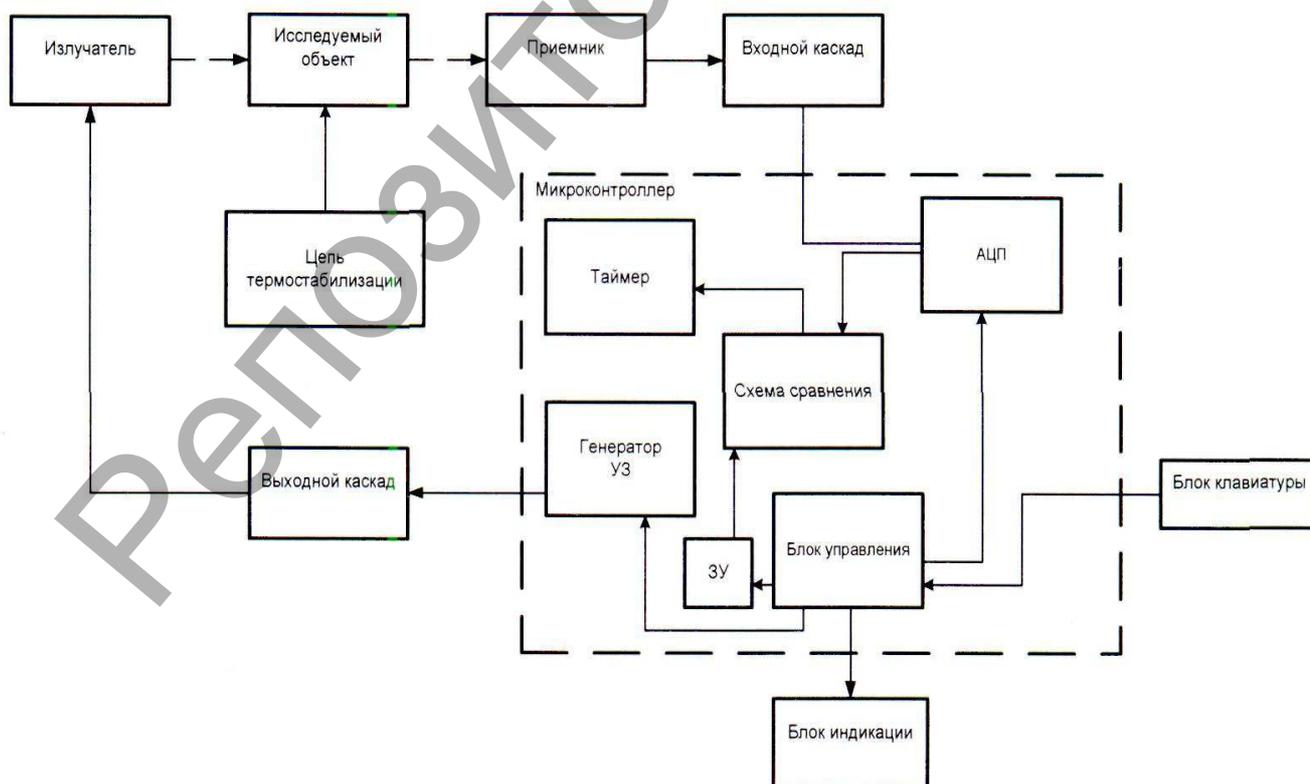


Рис. 3. Структурная схема ультразвукового коагулометра

личением коэффициента диффузии, дополнительной циркуляции пробы крови микро- и макропотоками, что приводит к ускоренному распространению в объеме активирующих факторов. При воздействии УЗ время свертывания сокращается также за счет локального повышения температуры, которая является катализатором в системе свертывания крови.

УЗК может применяться в составе автоматизированных комплексов биохимической лабораторной диагностики для измерения протромбинового, тромбинового, активированного парциального тромбластинового времен и определения концентрации фибриногенов в крови.

Результаты моделирования так же могут быть использованы при разработке средств контроля медико-биологических параметров, медицинской техники, в частности, приборов оценки параметров гемостаза, а также при проведении биохимических анализов с применением УЗ. Ультразвуковой контроль параметров гемостаза, не

требующий подготовки препарата крови к исследованию, может использоваться в медицинских тестах.

СПИСОК ЦИТИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Попечителей, Е.Ф. Аналитические исследования в медицине, биологии и экологии / Е.Ф. Попечителей. – М.: Высш. шк., 2003. – 279 с.
2. Mann, K.G. Biochemistry and physiology of blood coagulation // Thromb. Haemost. 1999. – V. 82. – No. 2. – P. 165–174.
3. Математическое моделирование пространственно-временной динамики свертывания крови / М.А. Пантелеев [и др.] // РАСО'2001. Труды Международной конференции «Параллельные вычисления и задачи управления». – М., 2001. – С. 54–78.
4. Physical Principles of Medical Ultrasonics. 2nd Edition / Edit. by C.H. Hill, J.C. Bamber, C.R. ter Haar. – New York: Wiley, 2004.

Материал поступил в редакцию 01.03.12

KAMLACH P.V. Application of ultrasound for the laboratory diagnostics of parameters of hemostasis

The mathematical model of the influence of ultrasound on the parameters of hemostasis. Calculated parameters of blood in time, evaluated the influence of ultrasound on the parameters of hemostasis. Developed original experimental equipment for carrying out research, including the generator, oscilloscope, input and output acoustoelectronic converters, термостатируемое cuvette section, mechanical agitator. Developed methodology of evaluation of prothrombin time, activated partial тромбластинового time with the help of ultrasonic oscillations, based on standard methodologies. On the methods elaborated studies and comparative analysis with simulation results.

УДК: 004.032.26

Хуань Лю

КЛАССИФИКАЦИЯ КАЧЕСТВА КОММЕРЧЕСКИХ САЙТОВ НА ОСНОВЕ АДАПТИВНОЙ НЕЙРОННОЙ СИСТЕМЫ С НЕЧЕТКИМ ВЫВОДОМ

Введение. В условиях бурного развития глобальных сетей широкую популярность получили коммерческие предприятия с электронным ведением бизнеса (так называемая "электронная коммерция", или Е-коммерция). Этот термин объединяет широкий спектр деятельности современных предприятий. Он включает в себя весь Интернет-процесс по разработке, маркетингу, продаже, доставке, обслуживанию, оплате товаров и услуг.

Ключевыми для компаний электронной коммерции являются проблемы понимания запросов покупателей и разработки инструментария по реализации обратной связи. Компании, сайты которых являются сложными для взаимодействия, как правило, плохо представлены в Интернете. Это существенно ослабляет позиции самой компании в целом. Поэтому очень важно, чтобы предприятия имели возможность оценивать качество своих коммерческих предложений и понимать, как воспринимают их клиенты в контексте данной отрасли [1].

Таким образом, важную роль для успешного функционирования компаний электронной коммерции играет проблема оценки их сайтов. Оценки являются своеобразным механизмом обратной связи, который позволяет совершенствовать стратегию и способы управления. Однако получение самих оценок является далеко не тривиальной задачей. Сайт является программным продуктом, который можно рассматривать как систему с достаточно сложной структурой и функциональностью. Его значимость как базового элемента электронной коммерции невозможно оценить с позиции лишь одного критерия. Поэтому проблема оценки сайтов относится к классу задач многокритериальной (векторной) оптимизации, в которой в качестве исходных данных, как правило, используется субъективная экспертная информация [2, 3].

В настоящее время известны два основных подхода для решения задачи оценки сайтов электронной коммерции: количественный, когда строится некоторая числовая оценка, и качественный, когда получаемая оценка описывается некоторым лингвистическим выра-

жением вида "насколько это хорошо (или плохо)". В силу слабой формализуемости задачи все алгоритмы, разработанные в рамках данных подходов, являются эвристическими. Они базируются на знаниях и опыте исследователя и представляют собой набор некоторым образом систематизированных шагов без учета взаимоотношения факторов, влияющих на окончательное решение [4, 5].

В работе предлагается комбинированный подход к решению проблемы оценивания качества сайтов электронной коммерции, в рамках которого эффективно используются экспертная информация и строгие математические методы. В качестве базового инструмента предлагается использовать возможности адаптивной нейронной системы с нечетким выводом, которая принадлежит к классу гибридных интеллектуальных систем. Построена модель адаптивной нейронной сети и на ее основе в программной среде Matlab реализована интеллектуальная система с нечетким выводом. Показано, что система является удобным средством и мощным инструментом для моделирования процессов по оценке сайтов, а используемые для вывода правила типа **Если-То** легко поддаются пониманию и интерпретации.

1. Метод классификации на основе адаптивной нейронной сети с нечетким выводом.

Анализ существующей литературы [6–9] показывает, что адаптивные нейронные сети с нечетким выводом (АНЧНВ) обладают хорошими возможностями для обучения, прогнозирования и классификации. Архитектура таких сетей позволяет адаптивно, на основе числовых данных или экспертных знаний, создать базу знаний (в виде совокупности нечетких правил) для системы вывода.

АНЧНВ представляет собой многослойную однонаправленную нейронную сеть, для обучения которой используются нечеткие рассуждения. На рисунке 1 представлена типовая архитектура АНЧНВ с двумя входами, четырьмя правилами и одним выходом. Каждому входу сети поставлены в соответствие две функции принадлежности.

Хуань Лю, аспирант Белорусского государственного университета. Беларусь, 220013, г. Минск, пр. Независимости, 4.