

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №3

2020



УДК 519.253

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.8

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ЗАВИСИМОСТЕЙ
В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

© Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Данилов А.И.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. При проведении фармакологических исследований возникает необходимость в построении математических моделей фармакокинетических зависимостей. Такие модели позволяют формально описать и объяснить изучаемые явления и процессы. Цель исследования заключалась в разработке способа математического описания экспериментальных фармакокинетических зависимостей. Исследование является актуальным и имеет практическое значение. Оно показывает возможность использования математических моделей при исследовании фармакокинетических зависимостей.

Методика. Для проведения исследования формируется выборочная статистическая совокупность, которая состоит из единиц наблюдения с определенным множеством признаков. Для получения первичных статистических данных проводятся спланированные эксперименты. В каждом эксперименте после введения лекарственного вещества у каждой единицы наблюдения в фиксированные моменты времени измеряется его концентрация в плазме крови. В результате регистрируется эмпирическая фармакокинетическая зависимость. На множестве эмпирических зависимостей вычисляется усредненная фармакокинетическая зависимость. Усреднение осуществляется при помощи структурного среднего значения – медианы, являющейся устойчивой (робастной) оценкой центральной тенденции. В данном исследовании для математического описания усредненной фармакокинетической зависимости в качестве математической модели использовался интерполяционный полином Котельникова. Для автоматизации вычислений и представления результатов применялась некоммерческая версия системы компьютерной математики Maple, доступная на сайте <https://www.maplesoft.com>.

Результаты. Разработан способ математического описания усредненных экспериментальных фармакокинетических зависимостей на основе интерполяционного полинома Котельникова. Предложенная математическая модель позволяет формально описать экспериментальные фармакокинетические зависимости, вычислять их характеристики, делать обоснованные выводы о биоэквивалентности исследуемых лекарственных веществ и препаратов, проводить сравнительный анализ фармакокинетических кривых. Вычислительные действия автоматизированы при помощи средств компьютерной математики, что позволяет существенно сократить временные затраты, а также сделать вычисления и их результаты наглядными.

Заключение. Разработанный способ математического описания экспериментальных фармакокинетических зависимостей показывает возможность практического использования интерполяционного полинома Котельникова в фармакологических исследованиях. Результаты проведенного исследования могут представлять интерес для научных работников, осуществляющих исследования в области фармакологии, доказательной медицины и использующих в своей работе статистические методы анализа экспериментальных данных.

Ключевые слова: однофакторный эксперимент, фармакологическое воздействие, фармакокинетическая кривая, статистический анализ, математическая модель, интерполяция, интерполяционный полином Котельникова

MATHEMATICAL DESCRIPTION OF PHARMACOKINETIC DEPENDENCIES IN PHARMACOLOGICAL RESEARCH

Lyamec L.L., Evseev A.V., Danilov A.I.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. When conducting pharmacological research, there is a need to build mathematical models of pharmacokinetic dependencies. Such models allow us to formally describe and explain the phenomena

and processes under study. The purpose of this study was to develop a method for mathematical description of experimental pharmacokinetic dependencies. The research is relevant and has practical significance. It shows the possibility of using mathematical models in the study of pharmacokinetic dependencies.

Methods. For the study, a sample statistical population is formed, which consists of observation units with a certain set of features. To obtain primary statistical data, planned experiments are carried out. In each experiment, after the administration of a medicinal substance, its concentration in blood plasma is measured for each observation unit at fixed points in time. As a result, an empirical pharmacokinetic dependence is recorded. The averaged pharmacokinetic dependence is calculated on the set of empirical dependences. Averaging is carried out using the structural mean – the median, which is a stable (robust) estimate of the central trend. In this study, the Kotelnikov interpolation polynomial was used as a mathematical model for the mathematical description of the averaged pharmacokinetic dependence. To automate the calculations and present the results, a non-commercial version of the Maple computer mathematics system was used, available at <https://www.maplesoft.com>.

Results. A method for the mathematical description of the averaged experimental pharmacokinetic dependences based on the Kotelnikov interpolation polynomial has been developed. The proposed mathematical model makes it possible to formally describe the experimental pharmacokinetic dependences, calculate their characteristics, draw well-founded conclusions about the bioequivalence of the studied drugs and preparations, and conduct a comparative analysis of pharmacokinetic curves. Computational actions are automated with the help of computer mathematics, which can significantly reduce time costs, as well as make calculations and their results clear.

Conclusion. The developed method for the mathematical description of experimental pharmacokinetic dependences shows the possibility of practical use of the Kotelnikov interpolation polynomial in pharmacological research. The results of the study may be of interest to researchers carrying out research in the field of pharmacology, evidence-based medicine and using statistical methods for analyzing experimental data in their work.

Keywords: one-factor experiment, pharmacological effect, pharmacokinetic curve, statistical analysis, mathematical model, interpolation, Kotelnikov interpolation polynomial

Введение

При исследовании воздействия лекарственных препаратов и веществ на живой организм, определенный практический и научный интерес представляет изучение процесса изменения концентрации вещества в плазме крови с течением времени [4]. В общем случае после введения лекарства в организм его концентрация в крови сначала возрастает от нуля до некоторого максимального значения главным образом по причине его абсорбции. Затем, концентрация постепенно снижается до исходного уровня в результате процессов распределения и элиминации. Зависимость изменения концентрации вещества в плазме крови с течением времени, выявленная в результате эксперимента, может быть представлена в табличном виде или графиком, который также называется фармакокинетической кривой [1]. Для типичной фармакокинетической кривой можно выделить два основных участка: участок возрастания концентрации от нулевого или исходного значения до максимального уровня и участок убывания концентрации от максимального уровня до исходного. Характер изменения концентрации на указанных участках, а, следовательно, и вся форма фармакокинетической кривой зависит от путей введения лекарственного вещества в организм. Математическое описание фармакокинетической кривой имеет важное практическое значение [6]. Математические модели фармакокинетических зависимостей, построенные на основании эмпирических данных, позволяют определить основные параметры этих зависимостей, такие, как максимально достигаемая концентрация, время достижения максимальной концентрации, время полувыведения, площадь под фармакокинетической кривой, значение производной (скорости изменения) в каждой точке фармакокинетической кривой. Формальное описание эмпирических зависимостей позволяет обоснованно судить о фармакокинетической биоэквивалентности исследуемых лекарственных средств.

В данной работе предполагается, что в результате спланированных фармакологических экспериментов, проводимых в одинаковых условиях, получены первичные экспериментальные данные об изменении концентрации лекарственного вещества в плазме крови в течение заданного времени наблюдения T . Объем исследуемой выборочной совокупности соответствует объему малой выборки ($N < 30$). Статистическое усреднение первичных экспериментальных данных

позволяет вычислить значения для построения усредненной фармакокинетической зависимости. Эта эмпирическая зависимость является объектом, для которой с использованием метода интерполяции разрабатывается математическая модель. В качестве математической модели в данном исследовании использовался полином Котельникова [3]. Применение этого интерполяционного полинома обычно связано с математическим описанием дискретных сигналов. Для автоматизации вычислений применялась бесплатная версия системы компьютерной математики Maple, доступная на сайте <https://www.maplesoft.com>. Полученная в результате исследования математическая модель является формальной основой для описания, объяснения, сравнения и предсказания процессов, вызванных фармакологическим воздействием.

Методика

Для проведения спланированных фармакологических исследований формируется выборочная статистическая совокупность (выборка). Включение единиц наблюдения в выборку осуществляется на основании их соответствия определенному множеству признаков. Множество признаков включения формируется на основании целей и задач исследования. По совокупности ряда объективных причин при проведении фармакологических исследований сложно обеспечить большой объем выборочной совокупности, поэтому рассматривается случай анализа малой выборки, объем которой N не превосходит 30 единиц наблюдения, т.е. $N \leq 30$. Каждой единице наблюдения в строго соблюдаемых экспериментальных условиях и определенным путем вводится лекарственное вещество или препарат.

В течение заданного времени наблюдения T происходит измерение концентрации вещества в плазме крови. За время наблюдения T производится k измерений в дискретные моменты времени t_j , $0 \leq j \leq k-1$, где t_0 – время первого измерения. Дискретные отсчеты t_j следуют друг за другом через интервал времени $\Delta = t_{j+1} - t_j$, $0 \leq j \leq k-1$. Число интервалов равно $k-1$. Время каждого последующего измерения связано со временем предыдущего выражением $t_{j+1} = t_j + \Delta$, $0 \leq j \leq k-1$. Результаты измерений представляются упорядоченными двойками (t_j, C_j) , $0 \leq j \leq k-1$, где C_j – значение концентрации, измеренное в момент времени t_j . Для каждой единицы наблюдения по точкам с координатами (t_j, C_j) , $0 \leq j \leq k-1$ строится экспериментальная фармакокинетическая зависимость $C_i(t)$, где i – номер единицы наблюдения, $1 \leq i \leq N$. Эта зависимость заранее неизвестна и представляет собой реализацию случайного процесса. Дискретные моменты времени t_j , $0 \leq j \leq k-1$ являются временными сечениями случайного процесса. В результате исследования всех единиц наблюдения формируется ансамбль реализаций фармакокинетических зависимостей $C_1(t), C_2(t), C_3(t), \dots, C_N(t)$. На основании этого ансамбля производится статистическое усреднение для заданных временных сечений. Усреднение производится следующим образом. После исследования выборки в каждом временном сечении t_j , $0 \leq j \leq k-1$ имеется N измерений: $C_{1j}, C_{2j}, C_{3j}, \dots, C_{Nj}$. В целях количественной оценки центральной тенденции в каждом временном сечении t_j вычисляется структурное среднее значение – медиана, которая в условиях малой выборки является более устойчивой (робастной) оценкой по сравнению со средним арифметическим значением. Выборочная медиана во временном сечении t_j обозначается M_j . В случае, если N нечетное, то медиана концентрации для временного сечения t_j вычисляется по формуле: $M_j = C_{ij}$, где нижний индекс $i = \frac{N+1}{2}$ определяет порядковый номер значения концентрации C_i , $1 \leq i \leq N$ в ранжированном ряду для временного сечения t_j , а нижний индекс j – номер временного сечения, $0 \leq j \leq k-1$. При

четном значении N медиана вычисляется по формуле $M_j = \frac{C_{ij} + C_{i+1j}}{2}$, $i = \frac{N}{2}$, $0 \leq j \leq k-1$. При вычислении медианы индекс i определяет порядковый номер значения концентрации в ранжированном ряду, построенного от меньшего значения к большему. Результаты измерений и статистического усреднения удобно представить в следующем виде (табл. 1).

Таблица 1. Результаты выборочного исследования и статистического усреднения

| Номер ранжированного измерения | Фиксированные моменты времени (временные сечения) | | | | |
|--|---|----------|----------|----------|------------|
| | $t_j, 0 \leq j \leq k-1$ | | | | |
| | t_0 | t_1 | t_2 | t_j | t_{k-1} |
| 1 | C_{10} | C_{11} | C_{12} | C_{1j} | C_{1k-1} |
| 2 | C_{20} | C_{21} | C_{22} | C_{2j} | C_{2k-1} |
| i | C_{i0} | C_{i1} | C_{i2} | C_{ij} | C_{ik-1} |
| N | C_{N0} | C_{N1} | C_{N2} | C_{Nj} | C_{Nk-1} |
| Центральные тенденции (медианы) M_j во временных сечениях t_j | M_0 | M_1 | M_2 | M_j | M_{k-1} |

В результате статистического усреднения фармакокинетическая зависимость $M(t)$ строится по точкам с координатами (t_j, M_j) , $0 \leq j \leq k-1$, где M_j – медиана, вычисленная для временного сечения t_j . Множество точек (t_j, M_j) , $0 \leq j \leq k-1$, содержит исходные данные для интерполяции усредненной фармакокинетической зависимости полиномом Котельникова. Формальная запись полинома имеет вид: $C(t) = \sum_{j=0}^{k-1} M_j \frac{\sin(2\pi f(t-j\Delta))}{2\pi f(t-j\Delta)}$. В данном выражении функция времени $C(t)$ является математической моделью усредненной фармакокинетической зависимости $M(t)$. В данном математическом выражении: M_j – известные медианы концентрации во временных сечениях t_j ; j – коэффициент, являющийся номером временных сечений, т.е. $0 \leq j \leq k-1$; $\Delta = \frac{T}{k-1}$ – временной интервал между дискретными моментами времени. Для практического

применения математической модели параметр f следует вычислять по формуле $f = \frac{1}{2\Delta}$.

Полином $C(t) = \sum_{j=0}^{k-1} M_j \frac{\sin(2\pi f(t-j\Delta))}{2\pi f(t-j\Delta)}$ с известными значениями указанных выше параметров является непрерывной на интервале наблюдения от 0 до T функцией времени, значения которой в дискретные моменты времени t_j точно совпадают с усредненными при помощи медианы значениями концентрации M_j , $0 \leq j \leq k-1$.

Данный полином можно интегрировать и дифференцировать с целью вычисления интегральной и дифференциальной фармакокинетической зависимости. Также он позволяет совершать вычисления, необходимые для определения практически важных фармакокинетических параметров, на основании которых можно обоснованно судить о фармакокинетической биоэквивалентности исследуемых лекарственных средств.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования разработан порядок действий для построения математического описания усредненной фармакокинетической зависимости на основе

интерполяционного полинома Котельникова [2, 3]. Действия, необходимые для построения математической модели удобно представить последовательными этапами. На первом этапе в соответствии с целями и задачами фармакологического исследования определяется множество признаков включения единиц наблюдения в выборочную совокупность и производится формирование этой совокупности. Признаки включения предназначены для обеспечения однородности исследуемой выборочной совокупности.

На втором этапе проводится фармакологическое исследование каждой единицы наблюдения из сформированной выборки. В соответствии с вышеизложенной методикой в дискретные моменты времени $t_j, 0 \leq j \leq k-1$ на интервале наблюдения от 0 до T производятся измерения концентрации лекарственного вещества или препарата в плазме крови. Для исследованных единиц наблюдения результаты измерений представляются в табличном и графическом виде. Зависимость концентрации от времени, построенная для каждой единицы наблюдения, рассматривается как реализация случайного процесса. На основании множества реализаций (ансамбля реализаций), полученных для исследуемой выборки, производится статистическое усреднение для дискретных временных сечений. Усреднение производится с помощью медианы (структурного среднего), которая в отличие от среднего арифметического в условиях анализа малой выборки является более устойчивой или робастной оценкой типичного уровня случайной величины.

В результате усреднения определяются медианы концентраций M_j для дискретных моментов времени $t_j, 0 \leq j \leq k-1$. Первичные измерения и медианы в исследуемых временных сечениях удобно представить в табличной форме (табл. 1). Множество точек $(t_j, M_j), 0 \leq j \leq k-1$ позволяет построить график усредненной фармакокинетической зависимости $M(t)$. На третьем этапе производится интерполяция усредненной фармакокинетической зависимости $M(t)$

интерполяционным полиномом Котельникова
$$C(t) = \sum_{j=0}^{k-1} M_j \frac{\sin(2\pi f(t-j\Delta))}{2\pi f(t-j\Delta)}$$
. Для этого

производится вычисление параметров полинома: $\Delta = \frac{T}{k-1}$ и $f = \frac{1}{2\Delta}$.

Полученная функция $C(t)$ является математическим описанием усредненной фармакокинетической зависимости $M(t)$. Результаты интерполяции целесообразно представить графически. Для этого можно использовать, например, доступную на сайте <https://www.maplesoft.com>, бесплатную версию системы компьютерной математики Maple. В исследуемых временных сечениях $t_j, 0 \leq j \leq k-1$ значения интерполяционного полинома Котельникова $C(t)$ абсолютно точно совпадают с медианами $M_j, 0 \leq j \leq k-1$, по которым строится усредненная фармакокинетическая кривая. Кроме того, данный полином дает хорошее сглаживание эмпирической зависимости в интервалах между временными сечениями. Очевидными достоинствами предложенного математического описания экспериментальных фармакокинетических зависимостей являются простота вычислений и достаточно высокая точность.

Практический пример. Рассмотрим практический пример применения интерполяционного полинома Котельникова для математического описания экспериментальной фармакокинетической зависимости. Будем предполагать, что в результате исследования выборочной совокупности получены первичные экспериментальные данные. Исследуемая выборка является малой и включает в себя нечетное число единиц наблюдения. Объем выборочной совокупности составляет $N = 5$. Экспериментальная фармакокинетическая зависимость в каждом проводимом над единицей наблюдения эксперименте регистрировалась на временном интервале от 0 до T . В соответствии с планом эксперимента на этом интервале предусмотрено $k = 11$ измерений.

Измерения концентрации лекарственного вещества в плазме крови произведены через одинаковые временные интервалы $\Delta = \frac{T}{k-1}$. Число интервалов равно $k-1=10$. Пример носит отвлеченный характер. Поэтому используемые для вычислений значения являются нормированными и принадлежат интервалу от 0 до 1. Для нормировки экспериментальных значений концентрации

использовалось линейное преобразование $\tilde{C}_{ij} = \frac{C_{ij} - C_{\min}}{C_{\max} - C_{\min}}$, где \tilde{C}_{ij} – вычисляемое нормированное

значение; C_{ij} – экспериментальное значение, подвергаемое нормировке; C_{\min} и C_{\max} – соответственно минимальное и максимальное экспериментальные значения, зафиксированные в выборочном исследовании. При $C_{\min} = 0$ выражение для нормирования имеет вид: $\tilde{C}_{ij} = \frac{C_{ij}}{C_{\max}}$

Аналогичным образом нормируются дискретные значения времени \tilde{t}_j на интервале наблюдения от 0 до T : $\tilde{t}_j = \frac{t_j - t_{\min}}{t_{\max} - t_{\min}}$. При $t_{\min} = 0$ и $t_{\max} = T$ нормированные значения вычисляются по формуле: $\tilde{t}_j = \frac{t_j}{T}$. Нормированные значения временных отсчетов \tilde{t}_j , нормированные значения концентрации \tilde{C}_{ij} и результаты их статистического усреднения M_j представлены ниже в табл. 2.

Таблица 2. Исходные данные для интерполяции

| Номер Ранжирован- ного измерения $1 \leq i \leq 5$ | Нормированные моменты времени (временные сечения) $\tilde{t}_j, 0 \leq j \leq 10$ | | | | | | | | | | |
|--|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|
| | \tilde{t}_0 0 | \tilde{t}_1 0,1 | \tilde{t}_2 0,2 | \tilde{t}_3 0,3 | \tilde{t}_4 0,4 | \tilde{t}_5 0,5 | \tilde{t}_6 0,6 | \tilde{t}_7 0,7 | \tilde{t}_8 0,8 | \tilde{t}_9 0,9 | \tilde{t}_{10} 1,0 |
| 1 | 0 | 0,44 | 0,89 | 0,75 | 0,52 | 0,29 | 0,21 | 0,11 | 0,08 | 0,03 | 0,00 |
| 2 | 0 | 0,45 | 0,92 | 0,76 | 0,53 | 0,30 | 0,22 | 0,12 | 0,08 | 0,04 | 0,01 |
| 3 | 0 | 0,48 | 0,94 | 0,78 | 0,56 | 0,31 | 0,24 | 0,13 | 0,09 | 0,05 | 0,01 |
| 4 | 0 | 0,49 | 0,95 | 0,79 | 0,57 | 0,33 | 0,26 | 0,15 | 0,10 | 0,05 | 0,01 |
| 5 | 0 | 0,50 | 0,96 | 0,81 | 0,58 | 0,34 | 0,27 | 0,18 | 0,12 | 0,07 | 0,02 |
| Медианы M_j во временных сечениях \tilde{t}_j | M_0 0 | M_1 0,48 | M_2 0,94 | M_3 0,78 | M_4 0,56 | M_5 0,31 | M_6 0,24 | M_7 0,13 | M_8 0,09 | M_9 0,05 | M_{10} 0,01 |

В таблице 2 для удобства усреднения и вычисления медианы в каждом временном сечении нормированные значения концентрации проранжированы и пронумерованы от меньшего значения к большему при помощи индекса $1 \leq i \leq 5$.

Так как объем выборки нечетный $N = 5$, то медианой является третье значение в ранжированном ряду, $i = \frac{N+1}{2} = \frac{6}{2} = 3$. Усредненная фармакокинетическая зависимость $M(t)$, построенная по точкам (\tilde{t}_j, M_j) , $0 \leq j \leq 10$, показана на рис. 1. Вычисление параметров полинома Котельникова

производится по следующим формулам: $\Delta = \frac{T}{k-1} = \frac{1}{11-1} = 0,1$; $f = \frac{1}{2\Delta} = \frac{1}{2 \cdot 0,1} = 5$. В результате

математическое выражение для этого полинома принимает следующий вид:

$$C(t) = \sum_{j=0}^{k-1} M_j \frac{\sin(2\pi f(t-j\Delta))}{2\pi f(t-j\Delta)} = \sum_{j=0}^{10} M_j \frac{\sin(10\pi(t-0,1j))}{10\pi(t-0,1j)}$$

представляет собой сумму функций $F_j = M_j \frac{\sin(10\pi(t-0,1j))}{10\pi(t-0,1j)}$, где индекс j принимает целые

значения из интервала $0 \leq j \leq 10$. Графики функций F_j представлены на рис. 2.

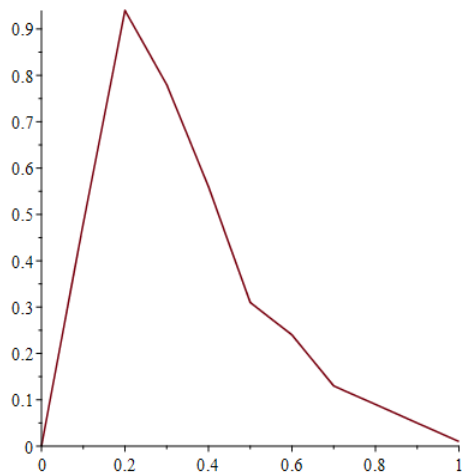


Рис. 1. График усредненной зависимости $M(t)$, построенной по точкам (t_j, M_j) $0 \leq j \leq 10$

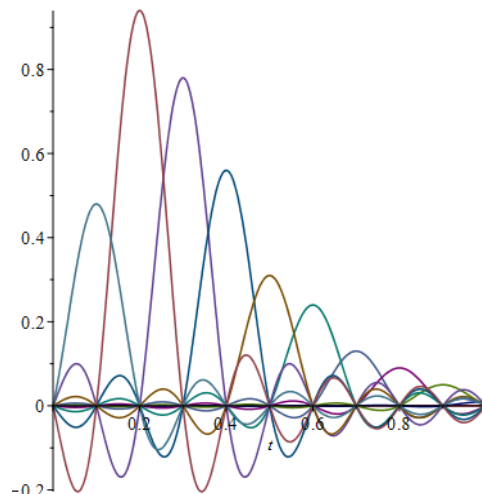


Рис. 2. Графики функций F_j , $0 \leq j \leq 10$, входящих в полином Котельникова

Алгебраическое суммирование значений функций, входящих в интерполяционный полином Котельникова, позволяет получить на интервале наблюдения график функции $C(t)$, который является математической моделью усредненной фармакокинетической зависимости $M(t)$. Для проведения вычислений и построения графиков функций в данном примере использовалась система компьютерной математики Maple (<https://www.maplesoft.com>). График функции $C(t)$ и совмещенные графики функций $M(t)$ и $C(t)$ показаны соответственно на рис. 3 и 4.

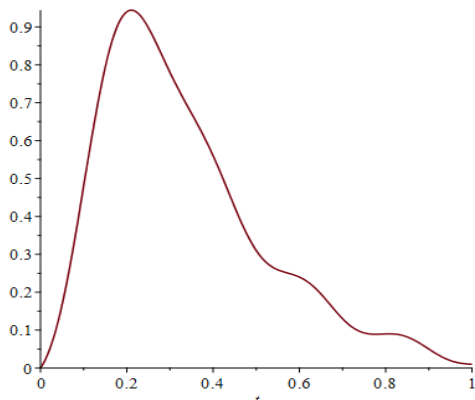


Рис. 3. График интерполяционного полинома Котельникова $C(t)$

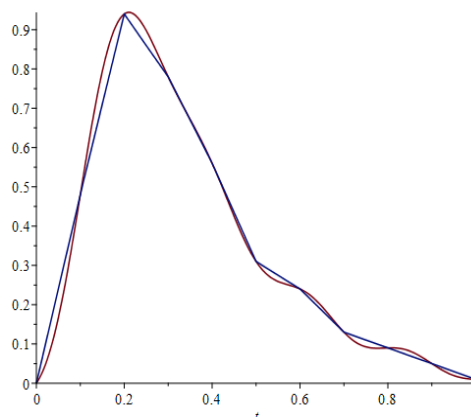


Рис. 4. Графики зависимости $M(t)$ (ломаная линия) и полинома Котельникова $C(t)$ (плавная кривая линия)

Графики представленные на рис. 4 позволяют сделать вывод о том, что значения полинома Котельникова в узлах интерполяции (временных сечениях) абсолютно точно совпадают с медианами M_j , $0 \leq j \leq k-1$, по которым строится усредненная фармакокинетическая кривая $M(t)$. Очевидно, что интерполяционный полином дает хорошее сглаживание эмпирической зависимости в интервалах между временными сечениями [3]. Приведенный пример показывает достоинства предложенного математического описания, которое, прежде всего, проявляется в простоте вычислений параметров интерполяционного полинома Котельникова. Кроме этого следует отметить достаточно высокую точность представления усредненной фармакокинетической зависимости, что имеет важное практическое значение [5].

Заключение

В результате проведенного теоретического исследования разработан способ математического описания экспериментальных фармакокинетических зависимостей. В работе представлен порядок проведения выборочного статистического исследования, направленного на получение первичных статистических данных. Также описаны вычислительные действия для построения усредненной фармакокинетической зависимости. В основу математического описания усредненной фармакокинетической зависимости положен интерполяционный полином Котельникова. На практическом примере показано применение данной математической модели для нормированных данных. Вычислительные операции для графического представления результатов интерполяции автоматизированы при помощи системы компьютерной математики Maple. Результаты исследования могут представлять практический интерес для научных работников, изучающих фармакокинетические зависимости при помощи математических методов.

Литература (references)

1. Белолипецкая В.Г., Суханов Я.В. Фармакокинетические исследования и практическая медицина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – Т.1(2). – С. 43-47. [Belolipetskaya V.G., Sukhanov Y.V. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2005. – V.1(2). – P. 43-47. (in Russian)]
2. Блинников А.А., Бойков В.И. Использование полиномов Котельникова в задаче аппроксимации модели термодинамического объекта // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. – 2007. – №38. – 294-302. [Blinnikov A.A., Bojkov V.I. *Nauchno-tehnicheskij vestnik informacionnyh tehnologij, mehaniki i optiki*. Scientific and technical Bulletin of information technologies, mechanics and optics. – 2007. – N38. – P. 294-302. (in Russian)]
3. Душин В.К. Теоретические основы информационных процессов и систем. 5-е изд. – М.: Дашков и К°, 2018. – 348 с. [Dushin V.K. *Teoreticheskie osnovy informacionnyh processov i sistem*. 5-e izd. Theoretical foundations of information processes and systems. 5th ed. – Moscow: Dashkov & Co., 2018. – 348 p. (in Russian)]
4. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика. – Ростов-на-Дону, «Феникс», 2001. – 384 с. [Karkishhenko N.N., Horon'ko V.V., Sergeeva S.A., Karkishhenko V.N. *Farmakokinetika*. Pharmacokinetics. – Rostov-on-don, "Phoenix", 2001. - 384 p. (in Russian)]
5. Клиническая фармакокинетика / Под ред. В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 434 с. [Kukes V.G. (Ed.) *Klinicheskaja farmakokinetika*. Clinical pharmacokinetics. – Moscow: GEOTAR-Media, 2009. – 434 p. (in Russian)]
6. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 185 с. [Miroshnichenko I.I. *Osnovy farmakokinetiki*. Fundamentals of pharmacokinetics. – Moscow: GEOTAR-Media, 2002. – 185 p. (in Russian)]

Информация об авторах

Лямец Леонид Леонидович – кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lll190965@yandex.ru

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: huroxia@yandex.ru

Данилов Андрей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.danandr@yandex.ru