

ГРНТИ 517.9

### Практическая идентифицируемость математических моделей биомедицинских процессов

- Кабанихин С.И., д-р физ.-мат. наук, чл.-корр. РАН, директор Института вычислительной математики и математической геофизики СО РАН,  
г. Новосибирск, Российская Федерация, +7(383) 3308353, E-mail: kabanikhin@sscc.ru
- Бектемесов Ж.М., докторант, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан, +7(702)9062830, E-mail: jolaman252@gmail.com
- Криворотько О.И., канд. физ.-мат. наук, науч. сотр. Института вычислительной математики и математической геофизики СО РАН,  
г. Новосибирск, Российская Федерация, +7(383) 3308460, E-mail: olga.krivorotko@sscc.ru
- Воронов Д.А., мл. науч. сотр. Института вычислительной математики и математической геофизики СО РАН,  
г. Новосибирск, Российская Федерация, +7(383) 3306046, E-mail: voronov-dima@mail.ru

Работа посвящена численному исследованию единственности и устойчивости задач определения параметров динамических систем, возникающих в фармакокинетике, иммунологии, эпидемиологии, социологии и т.п. по неполным измерениям некоторых состояний системы в фиксированные моменты времени. Значимость параметров, труднодоступных для измерения, очень велика во многих областях, так как их определение позволит медикам и врачам составить эффективный план лечения и подобрать оптимальный набор лекарств. В силу того, что рассматриваемые задачи некорректны, необходимо исследовать степень некорректности до ее численного решения. Один из эффективных способов – это исследование практической идентифицируемости систем нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, которое позволит установить набор идентифицируемых параметров для дальнейшего численного решения обратных задач. В работе приведены три метода исследования практической идентифицируемости: метод Монте-Карло, метод корреляции матрицы и метод доверительных интервалов. На примере двух математических моделей фармакокинетики С-пептида определены неидентифицируемые параметры с помощью программных пакетов PottersWheel и AMIGO. Показано сходство результатов, а также продемонстрированы преимущества каждого из пакетов. Данное исследование позволит построить регуляризованное единственное решение обратной задачи.

**Ключевые слова:** практическая идентифицируемость, динамические системы, метод доверительных интервалов, обратная задача.

### Биомедициналық процестердің математикалық модельдерінің практикалық сәйкестендірілімі

- Кабанихин С.И., физ.-мат ғылымдарының д-ры, РҒА корреспондент мүшесі, РҒА СБ есептеу математикасы және математикалық геофизика институтының директоры,  
Новосибирск қ., Ресей Федерациясы, +7(383) 3308353, E-mail: kabanikhin@sscc.ru
- Бектемесов Ж.М., докторант, әл-Фараби атындағы қазақ Ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, +7(702)9062830, E-mail: jolaman252@gmail.com
- Криворотько О.И., физ.-мат. ғылымдарының канд., РҒА СБ есептеу математикасы және математикалық геофизика институтының ғылыми қызметкері,  
Новосибирск қ., Ресей Федерациясы, +7(383) 3308460, E-mail: olga.krivorotko@sscc.ru
- Воронов Д.А., РҒА СБ есептеу математикасы және математикалық геофизика институтының кіші ғылыми қызметкері,  
Новосибирск қ., Ресей Федерациясы, +7(383) 3306046, E-mail: voronov-dima@mail.ru

Негізгі жұмыс фармакокинетика, иммунология, эпидемиология, социология және ұқсас динамикалық жүйелердің параметрлерін анықтау тұрақтылығы және жалғыздық сандық зерттеуі мәселелеріне арналған, сонымен бірге тіркелген уақытта жүйенің кейбір күйлерінің толықсыз өлшемдерін қолданған. Өлшеуі қиын параметрлердің маңыздылығы көптеген салаларда өте үлкен, өйткені олардың анықтауы дәрігерлерге тиімді емдеу жоспарын жасау және дәрі-дәрмек оңтайлы жинағын таңдауға мүмкіндік береді. Тиімді жолдарының бірі – ол сызықсыз қарапайым дифференциалдық теңдеулер жүйелерінің практикалық сәйкестендірілімдіктің зерттеуі, сәйкестендірілімдік параметрлердің жинағын анықтап одан әрі кері есептердің сандық шешімін табуға арналған. Осы мақалада практикалық сәйкестендірілімдіктің үш зерттеу әдістері келістірілген, олар: Монте-Карло әдісі, матрицаның өзара байланыстылық әдісі және сенімділік интервалдар әдісі. AMIGO және PottersWheel бағдарламалық пакеттер арқылы C-пептидтің фармакокинетикасының математикалық модельдердің мысалында сәйкестендірілімейтін параметрлері анықталған. Нәтижелердің ұқсастығымен сондай-ақ әр пакеттің артықшылықтары көрсетілген. Бұл зерттеу кері есептің тұрақтандырылған жалғыз шешімін құрастыруға мүмкіндік береді.

**Түйін сөздер:** практикалық сәйкестендірілімдік, динамикалық жүйелер, сенімділік интервалдар әдісі, кері есеп.

#### Practical identifiability of mathematical models of biomedical processes

Kabanikhin S.I., Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Corresponding Member of RAS, Director of the Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of SB RAS,

Novosibirsk, Russian Federation, +7(383) 3308353, E-mail: kabanikhin@sscc.ru

Bektemessov Z.M., doctorate student, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan, +7(702)9062830, E-mail: jolaman252@gmail.com

Krivorotko O.I., Candidate of Physical and Mathematical Sciences, researcher of the Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of SB RAS,

Novosibirsk, Russian Federation, +7(383) 3308460, E-mail: olga.krivorotko@sscc.ru

Voronov D.A., researcher of the Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation, +7(383) 3306046, E-mail: voronov-dima@mail.ru

The paper is devoted to a numerical study of the uniqueness and stability of problems of determining the parameters of dynamical systems arising in pharmacokinetics, immunology, epidemiology, sociology, *etc.* by incomplete measurements of certain states of the system at fixed time. Significance of parameters difficult to measure is very high in many areas, as their definition will allow physicians and doctors to make an effective treatment plan and to select the optimal set of medicines. Due to the fact that the problems under consideration are ill-posed, it is necessary to investigate the degree of ill-posedness before its numerical solution. One of the most effective ways is to study the practical identifiability of systems of nonlinear ordinary differential equations that will allow us to establish a set of identifiable parameters for further numerical solution of inverse problems. The paper presents three methods for investigating practical identifiability: the Monte Carlo method, the matrix correlation method, and the confidence intervals method. It is presented two mathematical models of the pharmacokinetics of the C-peptide and unidentifiable parameters were determined using the PottersWheel and AMIGO software packages. The similarity of results is shown, and also the advantages of each of the packages are demonstrated. This investigation will allow us to construct a regularized unique solution of the inverse problem.

**Key words:** practical identifiability, dynamic systems, confidence interval method, inverse problem.

## 1 Введение

Употребление лекарств стало частью нашей повседневной жизни. Поэтому их свойства необходимо улучшить, а сами лекарства должны быть как можно безопасней. Некоторые лекарства усваиваются человеческим организмом не полностью, лишь половина или даже меньше и остальная часть выходит из организма или теряется в нем, причиняя

ему вред. Поэтому возникает вопрос: как создать лекарственный препарат в таблетках, который бы был абсолютно полезный и без излишеств? Для создания такого лекарства необходимо знать все свойства препарата, что зачастую очень сложно. Тысячи экспериментов необходимо проводить и еще больше на это тратить денег. По этим причинам математическое моделирование процесса распространения лекарств внутри организма может в этом помочь. Математические модели фармакокинетики основываются на законе баланса масс и часто описываются системами обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ). Но коэффициенты этих систем не всегда известны, так как характеризуют параметры всасывания лекарств в разных «камерах» организма, скорости переходов препарата между органами человека, что зачастую бывает труднодоступно для измерения. Анализ идентифицируемости является первым шагом к определению неизвестных параметров.

Запишем динамическую систему в общем виде:

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t), u(t), \theta), \quad (1)$$

$$y(t) = h(x(t), u(t), \theta). \quad (2)$$

Здесь  $x(t)$  –  $n$ -мерный вектор переменных,  $y(t)$  –  $k$ -мерная функция экспериментальных данных,  $u(t)$  – функция входных данных,  $\theta$  –  $s$ -мерный вектор параметров.

Зачастую возникает вопрос о том, единственный ли набор параметров  $\theta = [\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_s]$  удовлетворяющий экспериментальным данным. С другой стороны, по имеющимся измеренным данным невозможно определить, характеризующий рассматриваемый процесс, набор параметров  $\theta$ . Тогда анализ идентифицируемости может по данным на входе и на выходе определить единственность искомого набора параметров.

В статье представлены методы исследования обратной задачи (1)-(2) на идентифицируемость такие, как метод Монте-Карло, метод корреляции матрицы и метод доверительных интервалов. На примере двух математических моделей фармакокинетики С-пептида вида (1) перечисленными методами определены неидентифицируемые параметры. Приведены результаты численных экспериментов и их анализ.

## 2 Обзор литературы

Исследование идентифицируемости моделей получило развитие в 80-е годы XX века. К первым публикациям по идентифицируемости относятся работы (Габасов 1970: 1-508), (Glover 1974: 640-646), (Bellman 1970: 65-74), основные понятия и определения введены в работе (Grewal 1976: 833-837), а наиболее важные первые результаты получены в статьях (Vajda 1979: 39-43), (Reid 1977: 242-246), (Cobelli 1980: 369-380), (Tunali 1987: 146-154). Среди отечественных ученых можно отметить следующих авторов: Щербак В.Ф. (Щербак 1983: 105-108), Леваков А.А. (Леваков 1983: 1074-1078), Карелин В.В. (Карелин 1982: 75-80), среди зарубежных: С. Cobelli (Cobelli 1976: 115-140), (Cobelli, Saccomani 1992: 18-23), Mori J.D. (Mori 1979: 893-900), DiStefano J. (DiStefano 1976: 131-141), R. Brown (Brown 1980: 31-41), (Brown 1982: 31-41). В настоящее время этой областью активно занимаются ученые за рубежом: М. Eisenberg (Eisenberg 2009: 61-72) (Университет Мичиган, США); М. Saccomani (Bellu, Saccomani 2007: 52-61), (Saccomani

2011: 1734-1753), С. Cobelli (Университет Падуи, Италия); N. Meshkat ( Meshkat 2012: 117-123), (Meshkat 2014a: 46-67), (Meshkat 2014б: 57-66) (Университет Калифорнии, Лос-Анджелес); E. Carson (Carson 2001: 1-421), (Carson 2008: 1-324) (Лондонский городской университет, Великобритания); Audoly S. (Audoly 1983: 10-17) (Университет Кальяри, Италия).

Введем понятие идентифицируемости. Динамическая система, заданная уравнениями (1)–(2) называется *идентифицируемой*, если набор параметров  $\theta$  можно определить единственным или конечным образом по входным данным  $u(t)$  и данным измерений  $y(t)$ , иначе система называется *неидентифицируемой*.

Система называется *глобально идентифицируемой*, если для любых допустимых входных данных  $u(t)$  и двух векторов параметров  $\theta_1$  и  $\theta_2$  в параметрическом пространстве  $\theta$ ,  $y(u, \theta_1) = y(u, \theta_2)$  тогда и только тогда, когда  $\theta_1 = \theta_2$ .

Система называется *локально идентифицируемой*, если для любых  $\theta$  в открытой окрестности некоторой точки  $\theta^*$  в параметрическом пространстве  $\theta$ ,  $y(u, \theta_1) = y(u, \theta_2)$  тогда и только тогда, когда  $\theta_1 = \theta_2$ .

Понятие идентифицируемости делится на две части: структурная идентифицируемость и практическая идентифицируемость. Структурная идентифицируемость – это точно определенное и бинарное понятие. Практическая идентифицируемость менее ясна и может быть определена как способность оценивать данный набор параметров с точностью, которая считается удовлетворительной в соответствии с контекстом исследования. Очень четкое объяснение различий между этими понятиями дано в Petersen et al. (2001): «структурная идентификация основана на структуре модели и доступных измеряемых данных, и дает указание на максимальное количество информации, которая может быть получена из теоретического эксперимента. С другой стороны, практическая идентифицируемость зависит не только от структуры модели, но и от условий эксперимента». Следовательно, даже если структурная идентифицируемость определена, то практическая идентифицируемость может быть не допустима.

В практической идентифицируемости к уравнению (2) добавляется ошибка измерений (погрешность)  $\varepsilon(t)$ :

$$y(t) = h(x(t), u(t), \theta) + \varepsilon(t). \quad (3)$$

Здесь  $\varepsilon(t)$  имеет среднее квадратичное значение 0 и дисперсию, равную  $\sigma^2(t)$ . Тогда для определения практической идентифицируемости применяется ряд методов, такие как метод Монте-Карло, метод размножения выборки, метод корреляции матрицы основанный на матрице информации Фишера, метод доверительного интервала.

### 3 Методы исследования практической идентифицируемости

#### 3.1 Метод Монте-Карло

Этот метод основывается на выборке с использованием случайных чисел и распределений вероятностей. Более конкретно, метод Монте-Карло сначала определяет возможные входные значения (например, уровень шумов измерения), затем произвольно генерирует входные значения в соответствии с определенными вероятностными распределениями

(например, нормальное распределение с нулевым средним значением), а затем использует входные значения для выполнения определенных расчетов (например, добавлять случайные ошибки к данным) и, наконец, агрегировать отдельные результаты вычислений (например, среднюю ошибку в оценках параметров). Это не только полезно для практического анализа идентифицируемости, но также полезно для экспериментального проектирования.

Как только параметры или подмножество параметров модели определены, как структурно идентифицируемы, можно использовать метод Монте-Карло, чтобы оценить, можно ли определить структурно идентифицируемые параметры с приемлемой точностью из зашумленных данных. Очевидно, что для оценки практической идентифицируемости должны быть доступны статистические методы оценки, такие как метод наименьших квадратов.

Метод Монте-Карло позволяет моделировать различные сценарии с различным числом наблюдений при разных уровнях шума или погрешности измерений для различных экспериментальных проектов, хотя такие проекты могут оказаться невозможными для практических экспериментов. Данные моделирования могут использоваться для оценки достоверности параметров модели или подмножество параметров при различных условиях. В общем случае процедуру моделирования методом Монте-Карло можно охарактеризовать следующим образом:

1. Определить номинальные значения параметров  $\theta_0$  для имитационных исследований, которые могут быть получены путем подгонки модели к экспериментальным данным, если таковые имеются. В противном случае его можно получить из литературы или других ресурсов.
2. Использовать номинальные значения параметров, чтобы численно решить модель ОДУ и получить решение выходных или измеренных переменных в экспериментальных временных точках проектирования.
3. Сгенерировать  $N$  (к примеру, 1000 и/или больше) набор смоделированных данных из выходных или измеренных данных модели (3) с заданной ошибкой.
4. Подогнать ОДУ модель для каждого набора из  $N$  смоделированных данных для определения оценки параметра  $\tilde{\theta}_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, N$ .
5. Вычислить среднюю относительную ошибку оценки (average relative estimation error - ARE) для каждого элемента  $\theta$ , следующим образом

$$ARE = 100\% \times \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|\theta_0^{(k)} - \tilde{\theta}_i^{(k)}|}{\theta_0^{(k)}}, \quad (4)$$

где  $\theta_0^{(k)}$  –  $k$ -тый элемент  $\theta_0$ , а  $\tilde{\theta}_i^{(k)}$  –  $k$ -тый элемент  $\tilde{\theta}_i$ .

ARE можно использовать для определения допустимости оценки параметров. Так при очень маленьких значениях погрешности, оценки параметров должны быть близки к истине и тогда значение ARE должно быть близко к 0. Когда значение погрешности

возрастает, то и ARE оценки параметров тоже увеличивается. Тем не менее, ARE может значительно увеличиваться для одних оценок параметров и совсем немного для других. Однако для допустимого или практического уровня погрешности, если ARE оценки параметров недопустимо высок, тогда можно утверждать, что этот параметр не является практически или статистически идентифицируемым. Некоторые параметры могут быть не чувствительны к погрешностям и всегда хорошо просчитываются, ну а другие параметры могут быть весьма чувствительны к погрешностям, и их ARE являются большими даже для небольшой погрешности, и в то же время некоторые параметры могут быть средними.

Однако не существует четкого правила о том, насколько высока потребность в ARE до того, как они утверждаются «неприемлемыми» для конкретной задачи. Таким образом, практическая идентифицируемость основывается на задаче и суждении исследователей. Также отметим, что различные подходы статистической оценки могут быть использованы для получения оценок параметров, и ARE может зависеть от методов оценки.

### 3.2 Метод корреляции матрицы

Метод основан на корреляции между параметрами модели. Сама матрица корреляции параметров модели может быть вычислена, основываясь на матрицу информации Фишера, и имеет вид:

$$R = \begin{bmatrix} r_{11}(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_1) & r_{12}(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2) & \cdots & r_{1q}(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_q) \\ r_{21}(\hat{\theta}_2, \hat{\theta}_1) & r_{22}(\hat{\theta}_2, \hat{\theta}_2) & \cdots & r_{2q}(\hat{\theta}_2, \hat{\theta}_q) \\ \vdots & & & \\ r_{q1}(\hat{\theta}_q, \hat{\theta}_1) & r_{q2}(\hat{\theta}_q, \hat{\theta}_2) & \cdots & r_{qq}(\hat{\theta}_q, \hat{\theta}_q) \end{bmatrix}.$$

Здесь  $r_{ij}$  — коэффициент корреляции между оценками параметров  $\hat{\theta}_i$  и  $\hat{\theta}_j$ . Если он близок к единице, то между данными оценками параметров есть сильная положительная корреляция, и они называются практически не различимыми. Это означает, что один параметр сильно зависит от другого и их нельзя вычислять отдельно. Для нахождения коэффициента корреляции  $r_{ij}$  необходимо использовать следующую формулу:

$$r_{ij} = \begin{cases} \frac{C_{ij}}{\sqrt{C_{ii}C_{jj}}}, & i \neq j, \\ 1, & i = j. \end{cases}$$

Здесь  $C = FIM^{-1}$ , основываясь на теорему Крамера-Рао. В свою очередь  $FIM$  есть матрица информации Фишера, которая определяется по следующей формуле:

$$FIM = \sum_{i=1}^N \left( \frac{\partial \hat{y}_i}{\partial \hat{\theta}} \right)^T V^{-1} \left( \frac{\partial \hat{y}_i}{\partial \hat{\theta}} \right).$$

### 3.3 Метод доверительного интервала

Данный метод, как и метод корреляции матрицы, включает в себя функцию правдоподобия

$$L(\theta, y) = \prod \rho(y_i, \theta),$$

где  $L(\theta)$  – это функция правдоподобия по параметру  $\theta$ .

Рассмотрим функцию

$$\chi^2(\theta) = \sum_k^n \sum_l^m \frac{(y_k(\theta, t_l) - h(t_l, \theta))^2}{\sigma_{kl}^2} = \text{const} - 2 \log(L(\theta)).$$

Затем мы минимизируем функцию  $\chi^2(\theta)$

$$\hat{\theta} = \operatorname{argmin} [\chi^2(\theta)]$$

для дальнейшего расчета доверительного интервала  $[\sigma_i^-, \sigma_i^+]$ .

Доверительный интервал  $[\sigma_i^-, \sigma_i^+]$  оценки параметра  $\hat{\theta}_i$  до уровня доверия  $\alpha$  означает, что истинное значение  $\theta_i^*$  находится в пределах этого интервала с вероятностью  $\alpha$ . Доверительные интервалы делятся на асимптотические и конечного объема выборки.

*Асимптотические доверительные интервалы.* Доверительные интервалы могут быть получены из кривизны правдоподобия, т.е. матрицы Гесса  $\mathbf{H} = \nabla^T \nabla \chi^2|_{\hat{\theta}_i}$ . Используя ковариантную матрицу  $\mathbf{C} = 2\mathbf{H}^{-1}$  оценки параметров, получаем асимптотические доверительные интервалы следующим образом:

$$\sigma_i^\pm = \hat{\theta}_i \pm \sqrt{\chi^2(\alpha, df) \cdot C_{ii}},$$

где  $\chi^2(\alpha, df)$  есть  $\alpha$  квантиль  $\chi^2$ -распределения с  $df$  степенями свободы.

Асимптотические доверительные интервалы являются не подходящими, из-за того, что даже для простейшей реакционной сети, наблюдаемые измерения  $y_i$  нелинейно зависят от  $\theta$ , а количество и качество экспериментальных данных часто неудовлетворительны.

Поэтому, рассмотрим доверительные интервалы *конечного объема выборки*. Эти так называемые доверительные интервалы на основе функции правдоподобия определяются областью доверия

$$\{\theta \mid \chi^2(\theta) - \chi^2(\hat{\theta}) < \Delta_\alpha\}, \quad \Delta_\alpha = \chi^2(\alpha, df).$$

## 4 Результаты и обсуждение

Анализ практической идентифицируемости и определение доверительных интервалов неизвестных параметров был проведен с помощью программного пакета PottersWheel. Программа PottersWheel была разработана для обеспечения интуитивно понятной и в то же время мощной структуры для моделирования на основе данных динамических систем. Его ключевая функциональность – это подгонка множественных экспериментов, где несколько экспериментальных наборов данных из разных лабораторных условий устанавливаются одновременно, чтобы улучшить оценку неизвестных параметров

модели и проверить ее достоверность. Новые эксперименты могут быть разработаны интерактивно. Модели создаются либо на основе программного текста, либо с помощью дизайнера визуальной модели. Динамически сгенерированные и скомпилированные С-файлы обеспечивают быстрое моделирование и подгонку процедур. К каждой функции можно получить доступ, используя графический интерфейс пользователя или через командную строку, что позволяет выполнять пакетную обработку в пользовательских сценариях Matlab. PottersWheel представляет собой набор инструментов Matlab, состоящий из 250 000 строк кода Matlab и языка программирования С. Подробное описание установки и ознакомительные видеоролики можно найти на сайте [www.potterswheel.de](http://www.potterswheel.de).

Результаты численных экспериментов приведем для двух примеров задач фармакокинетики: упрощенной и развернутой двухкамерной кинетической модели С-пептида.

#### 4.1 Упрощенная двухкамерная модель С-пептида

Исследуем практическую идентифицируемость упрощенной двухкамерной кинетической модели С-пептида с 3 параметрами  $k_{21}$ ,  $k_{12}$  и  $k_{01}$

$$\begin{cases} \dot{CP}_1(t) = -(k_{01} + k_{21})CP_1(t) + k_{12}CP_2(t) + SR(t)/V_C, \\ \dot{CP}_2(t) = k_{21}CP_1(t) - k_{12}CP_2(t), \\ CP_1(0) = CP_{10}, \quad CP_2(0) = CP_{20}, \end{cases} \quad (5)$$

измерения в которой заданы для первой камеры. Здесь камера 1 представляет плазму крови, а камера 2 – ткани. Соответственно,  $CP_1(t)$  – концентрация С-пептида в крови,  $CP_2(t)$  – концентрация С-пептида в тканях,  $SR(t)$  – поджелудочная секреция (в целях упрощения она равна нулю),  $V_C$  – объем распределения камеры 1. Параметры  $k_{21}$  и  $k_{12}$  обозначают скорость передачи между двумя камерами,  $k_{01}$  – убыток из камеры 1.

После определения модели и начальных данных методом доверительных параметров была реализована и просчитана обратная задача для математической модели (5), также определена структурная и практическая идентифицируемость. Для каждого из параметров и измеренной концентрации первой камеры были выведены доверительные интервалы Рисунок 1.

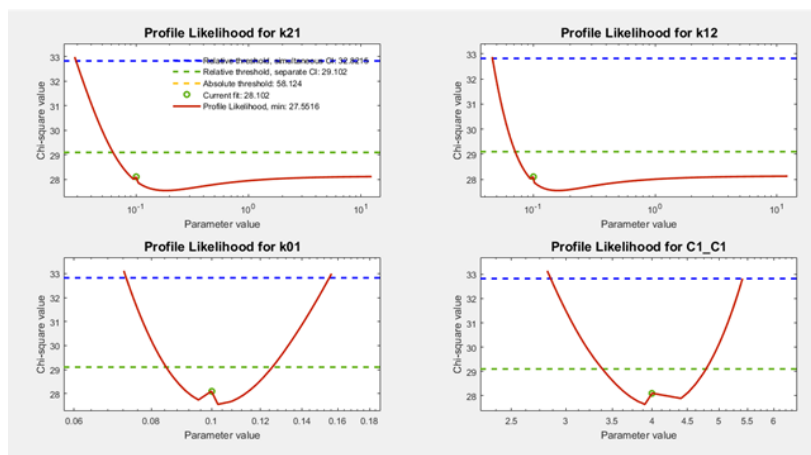


Рисунок 1 - Профили функции правдоподобия для каждого из параметров.



Как видно из графиков, профили функции правдоподобия параметров  $k_{21}$  и  $k_{12}$  не достигают отдельных доверительных интервалов (зеленая пунктирная линия). Это означает, что параметры структурно идентифицируемы, но практически неидентифицируемы. Что касается параметра  $k_{01}$ , то он является практически идентифицируемым, как показано на Рисунок 2.

The screenshot shows the 'Parameter and Computation Settings' and 'Profile Likelihood (PL) and Hessian-based Confidence Intervals (CI)' sections of the PottersWheel software.

Compute	Parameter	Value	Min	Max	Max Step N...	Rel Chi2 In...	Min Step Si...	Max Step Si...	Break on P...
<input checked="" type="checkbox"/>	k21	0.1000	1.0000e-05	100000	100	0.1000	0.0100	50	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	k12	0.1000	1.0000e-05	100000	100	0.1000	0.0100	50	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	k01	0.1000	1.0000e-05	100000	100	0.1000	0.0100	50	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	CI_CI	4	1.0000e-05	100000	100	0.1000	0.0100	50	<input checked="" type="checkbox"/>

Parameter	Identifiability	Lower CI (PL)	Upper CI (PL)	Lower CI (Hessian)	Upper CI (Hessian)
k21	practically non-ident.	0.0322	Inf	0.0141	0.7098
k12	practically non-ident.	0.0486	Inf	0.0229	0.4358
k01	identifiable	0.0741	0.1508	0.0717	0.1394
CI_CI	identifiable	2.9002	5.3476	2.9730	5.3818

Рисунок 2 - Расчетные показатели параметров с определениями идентифицируемости.

Программный пакет PottersWheel после расчетов выдал следующие наглядные результаты, среди которых ковариантная матрица, матрица корреляции и график ее собственных значений и другие Рисунок 3

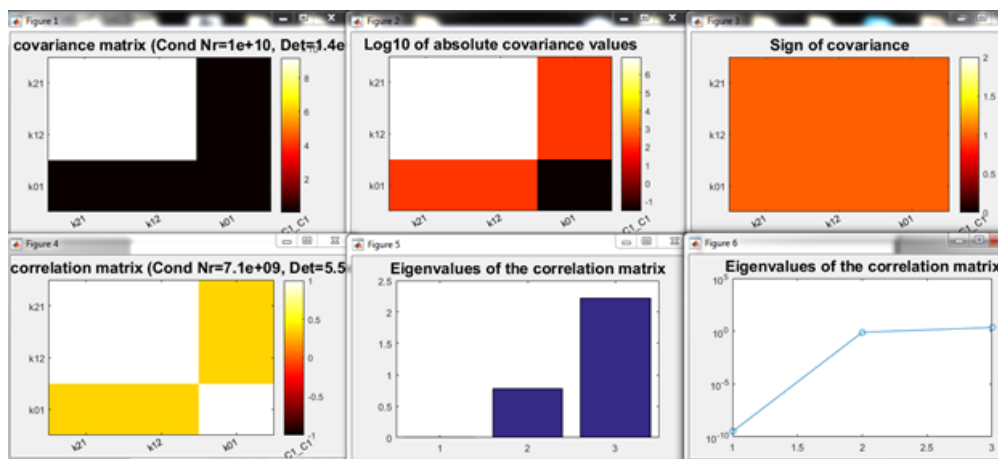


Рисунок 3 - Ковариантная матрица, матрица корреляции, ее собственные значения и сингулярные числа для упрощенной двухкамерной кинетической модели С-пептида

Матрица корреляции (левый нижний угол) показывает сильную положительную корреляцию между параметрами  $k_{21}$  и  $k_{12}$ , близкую по значению к 1, что означает, что данные два параметра практически неотличимы. Сильная положительная корреляция между двумя параметрами указывает на то, что один параметр сильно зависит от другого параметра и эти два параметра не могут быть оценены отдельно.

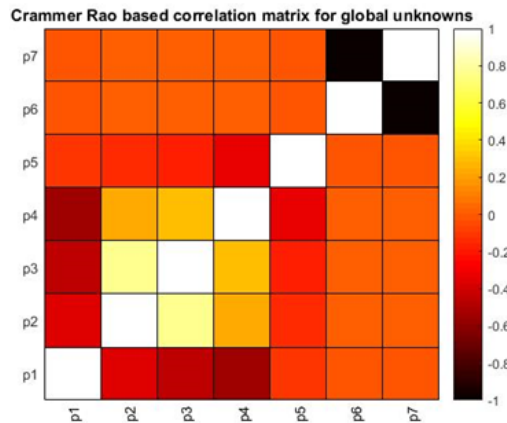
#### 4.2 Развернутая двухкамерная модель С-пептида

В качестве второго примера рассмотрим развернутую двухкамерную кинетическую модель С-пептида с 7 параметрами  $k_{21}$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{01}$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $m$  и  $h$

$$\begin{cases} \dot{c}p_1(t) = -(k_{01} + k_{21})c p_1(t) + k_{12}c p_2(t) + m x(t), \\ \dot{c}p_2(t) = k_{21}c p_1(t) - k_{12}c p_2(t), \\ \dot{x}(t) = -m x(t) + y(t), \\ \dot{y}(t) = -\alpha (y(t) - \beta[G - h]), \\ c p_1(0) = 0, \quad c p_2(0) = 0, \quad x(0) = x_0, \quad y(0) = 0. \end{cases} \quad (6)$$

Здесь камера 1 представляет плазму крови, а камера 2 – ткани. Соответственно,  $c p_1(t)$  – концентрация С-пептида в крови,  $c p_2(t)$  – концентрация С-пептида в тканях. Параметры  $k_{21}$  и  $k_{12}$  обозначают скорость передачи между двумя камерами,  $k_{01}$  – убыток из камеры 1. Модель содержит 7 неизвестных параметров. Три из них относятся к кинетике С-пептида (показателя, отражающего уровень секреции инсулина):  $k_{21}$ ,  $k_{12}$  и  $k_{01}$ ; остальные относятся к секреции поджелудочной железы:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $m$  и  $h$ .

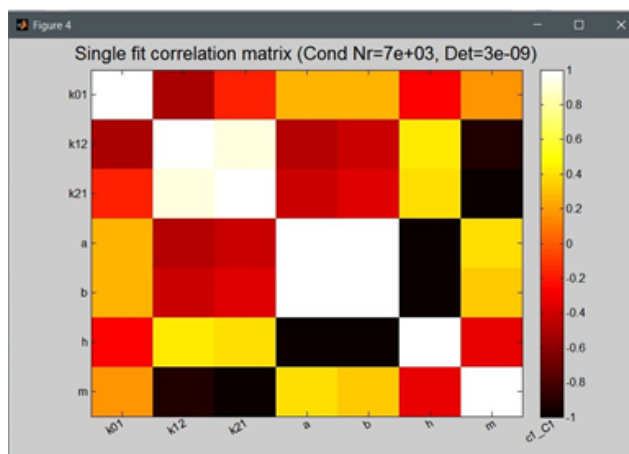
Далее основываясь на методе корреляции матрицы, представим расчеты, используя программный пакет AMIGO, позволяющий также проводить анализ идентифицируемости.



**Рисунок 4** - Матрица корреляции для развернутой двухкамерной кинетической модели С-пептида (5)

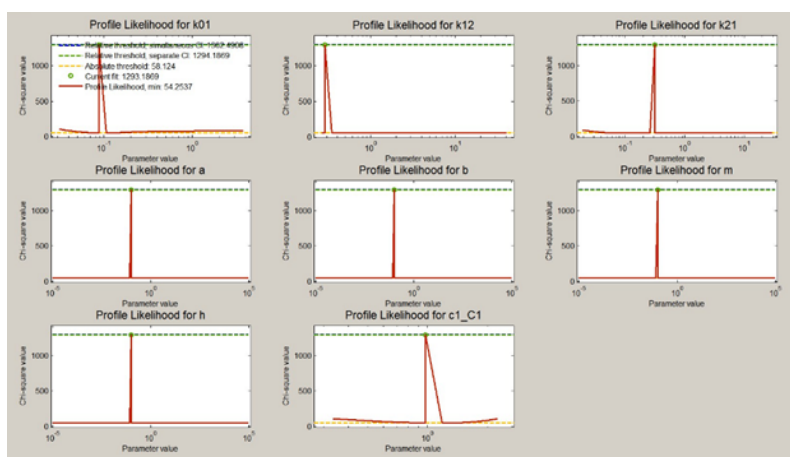
Как видно из Рисунок 4 наиболее близкие к 1 показатели корреляции у параметров  $p_2$  и  $p_3$ , что в свою очередь являются параметрами  $k_{01}$  и  $k_{12}$ , следовательно, эти параметры зависимы друг от друга.

Анализируя с матрицей корреляции полученной программным пакетом PottersWheel Рисунок 5, можно заметить что в отличие от AMIGO сильную положительную корреляцию показывают параметры  $k_{21}$  и  $k_{12}$ , и параметры  $\alpha$  и  $\beta$ . Но сходство оба программных пакета показывают, что параметры  $\beta$  и  $h$  имеют сильно отрицательную корреляцию.



**Рисунок 5** - Матрица корреляции для развернутой двухкамерной кинетической модели С-пептида (6), полученная с помощью PottersWheel.

С помощью приложения PottersWheel удалось получить следующие результаты Рисунок 6: параметр  $k_{01}$  является практически идентифицируемым, а остальные параметры  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $m$  и  $h$  – практически неидентифицируемые.



**Рисунок 6** - Профили функции правдоподобия для развернутой двухкамерной кинетической модели С-пептида (6), полученные с помощью PottersWheel.

## 5 Заключение

Работа была проведена в ИВМиМГ СО РАН, город Новосибирск, где были рассмотрены и применены методы практической идентифицируемости параметров для двух вариантов кинетической модели С-пептида с тремя и семью параметрами соответственно (Кабанихин 2015: 738-744). В первом случае два параметра были определены как структурно идентифицируемы, когда третий параметр был определен как практически идентифицируемый. Это означает, что добавление шума не оказало негативного влияния на вычисления идентифицируемости третьего параметра. Также матрица корреляции показала, что параметры определенные как структурно идентифицируемые, схожи и имеют близкие к 1 коэффициенты. Такая сильная положительная корреляция между

двумя параметрами означает, что оба параметра сильно зависят друг от друга и они не могут быть рассчитаны раздельно. Во втором эксперименте из 7 параметров лишь один определен как практически идентифицируемый, тогда как остальные параметры – структурно. Что интересно практически идентифицируемым в обоих случаях стал один и тот же параметр. Как показала матрица корреляции рассчитанная на программном пакете AMIGO, только два параметра имеют корреляционные коэффициенты близкие к единице, что интересно один из этих коэффициентов является практически идентифицируемым, а другой структурно, но при этом они довольно сильно зависят друг от друга. Сравнение матриц корреляций программных пакетов PottersWheel и AMIGO выявило схожесть в сильной отрицательной корреляции двух структурно идентифицируемых параметров. Дальнейшее изучение методов и применение программных пакетов позволит более детально описать тот или иной параметр и определить его идентифицируемость.

## 6 Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (4.1.3 Совместные лаборатории НГУ-ННЦ), РФФИ в рамках научного проекта 16-31-00382 мол\_а, гранта Президента РФ (номер гранта МК-1214.2017.1) и Министерством образования и науки Республики Казахстан (проект № 1746/ГФ4 «Теория и численные методы решения обратных и некорректных задач естествознания».)

## Список литературы

- [1] *Audoly S.* On the identifiability of linear compartmental system: a revisited transfer function approach based on topological properties // *Mathematical Biosciences.* - 1983. - Vol. 10, № 5. - P. 10–17.
- [2] *Bellman R.* On structural identifiability // *Mathematical Biosciences.* - 1970. - Vol. 30, № 4. - P. 65–74.
- [3] *Bellu G., Saccomani M.P.* DAISY: A new software tool to test global identifiability of biological and physiological systems // *Comput.methods programs biomed.* - 2007. - Vol. 88. - P. 52–61.
- [4] *Brown R.* Compartmental system analysis: state of the art // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* - 1980. - Vol. 14, № 3. - P. 31–41.
- [5] *Brown R.* Identifiability: role in design of pharmacokinetic experiments // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* - 1982. - Vol. 14, № 3. - P. 31–41.
- [6] *Carson E., Cobelli C.* Modelling methodology for physiology and medicine. - New-York: Academic Press, 2001. - 421 p.
- [7] *Carson E., Cobelli C.* Introduction to modelling in physiology and medicine. - New-York: Academic Press, 2008. - 324 p.
- [8] *Cobelli C., Lepschy G.* Identifiability of compartmental systems and related structural properties // *Mathematical Biosciences.* - 1976. - Vol. 132, № 2. - P. 115–140.
- [9] *Cobelli C., DiStefano J.* Parameter and structural identifiability concepts and ambiguities: a Critical review and analysis // *Amer. J. Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* - 1980. - Vol. 3, № 3. - P. 369–380.
- [10] *DiStefano J.* Tracer experiment design for unique identification of nonlinear physiological systems // *Amer. J. Physiology.* - 1976. - Vol. 6, № 3. - P. 131–141.
- [11] *Glover K., Willems J.* Parametrization of linear dynamical systems: canonical forms and identifiability // *IEEE Trans. on Automatic Control.* - 1974. - Vol. 19. - P. 640–646.
- [12] *Grewal M., Glover K.* Identifiability of linear and nonlinear dynamical systems // *IEEE Trans. on Automatic Control.* - 1976. - Vol. 21, № 6. - P. 833–837.

- [13] Meshkat N. Identifiable reparametrizations of linear compartment models // J. Symbolic Computation. - 2014. - Vol. 63. - P. 46–67.
- [14] Meshkat N., Anderson J.D. Alternative to Ritt's Pseudodivision for finding the input-output equations of multi-output models // Mathematical Biosciences. - 2012. - Vol. 239, № 1. - P. 117–123.
- [15] Meshkat N., Kuo C.E., DiStefano J. On finding and using identifiable parameter combinations in nonlinear dynamic systems biology models and COMBOS: A novel web implementation // Plos One. - 2014. - Vol. 9, №. 10.
- [16] Meshkat N., Eisenberg M., DiStefano J. An algorithm for finding globally identifiable parameter combinations of nonlinear ODE models using Groebner Bases // Mathematical Biosciences. - 2009. - Vol. 222. - P. 61–72.
- [17] Mori J.D. Optimal nonuniform sampling interval and test input design for identification of physiological systems from very limited data // IEEE Trans Aut Control. - 1979. - Vol. 24. - P. 893–900.
- [18] Reid J.G. Structural identifiability in linear time invariant systems // IEEE Trans. on Automatic Control. - 1977. - Vol. 22, № 2. - P. 242–246.
- [19] Saccomani M. An effective automatic procedure for testing parameter identifiability of HIV/AIDS models // Bulletin of Mathematical Biology. - 2011. - Vol. 73, № 8. - P. 1734–1753.
- [20] Saccomani M., Cobelli C. Qualitative experiment design in physiological system identification // IEEE Control System. - 1992. - Vol. 12, № 6. - P. 18–23.
- [21] Tunali T.T. New results for identifiability of nonlinear systems // IEEE Transactions on Automatic Control. - 1987. - Vol. 32, № 2. - P. 146–154.
- [22] Vajda S. Identifiability of first order reaction systems // Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis. - 1979. - Vol. 11, № 1. - P. 39–43.
- [23] Габасов Р., Кириллова Ф.М. Качественная теория оптимальных процессов. - Москва: Наука, 1971. - 508 с.
- [24] Кабанчикин С.И., Воронов Д.А., Гродзь А.А., Криворотько О.И. Идентифицируемость математических моделей медицинской биологии // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2015. - № 19(6). - С. 738-744. DOI 10.18699/VJ15.097
- [25] Карелин В.В. Алгоритм для оценки вектора параметров линейных динамических систем с дискретно-измеряемыми функциями // Вопросы механики и процессов управления. - 1982. - Т. 359, № 5.
- [26] Леваков А.А. Идентификация нелинейных систем // Дифференциальные уравнения. - 1983. - Т. 19, № 6. - С. 1074–1078.
- [27] Шербак В.Ф. Условия идентифицируемости динамических систем // Математическая физика. - 1983. - Т. 34. - С. 105–108.

## References

- [1] Audoly S., "On the Identifiability of Linear Compartmental System: a Revisited Transfer Function Approach Based on Topological Properties." *Mathematical Biosciences* 10(1983): 308.
- [2] Bellman R., "On Structural Identifiability." *Mathematical Biosciences* 30(1970): 437.
- [3] Bellu G. and Saccomani M.P., "DAISY: A New Software Tool to Test Global Identifiability of Biological and Physiological Systems." *Comput.methods programs biomed* 88(2007): 94.
- [4] Brown R., "Compartmental System Analysis: State of the Art." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 14(1980): 58.
- [5] Brown R., "Identifiability: role in design of pharmacokinetic experiments." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 14(1982): 67.
- [6] Carson E. and Cobelli C., *Modelling Methodology for Physiology and Medicine*. (New-York: Academic Press, 2001), 421.
- [7] Carson E. and Cobelli C., *Introduction to Modelling in Physiology and Medicine*. (New-York: Academic Press, 2008), 324.

- 
- [8] Cobelli C. and Lepschy G., "Identifiability of Compartmental Systems and Related Structural Properties." *Mathematical Biosciences* 132(1976): 156.
- [9] Cobelli C. and DiStefano J., "Parameter and Structural Identifiability Concepts and Ambiguities: a Critical Review and Analysis" *Amer. J. Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 239(1980): 380.
- [10] DiStefano J., "Tracer Experiment Design for Unique Identification of Nonlinear Physiological Systems" *Amer. J. Physiology* 6(1976): 397.
- [11] Gabasov R. and Kirillova F.M. *Qualitative Theory of Optimal Processes*. (Moscow: Science, 1970), 508.
- [12] Glover K. and Willems J., "Parametrization of Linear Dynamical Systems: Canonical Forms and Identifiability." *IEEE Trans. on Automatic Control* 19(1974): 943.
- [13] Grewal M. and Glover K., "Identifiability of Linear and Nonlinear Dynamical Systems." *IEEE Trans. on Automatic Control* 21(1976): 837.
- [14] Kabanikhin S.I., Voronov D.A., Grodz A.A. and Krivorotko O.I., "Identifiability of Mathematical Models of Medical Biology." *Vavilovsky Journal of Genetics and Breeding* 19(2015): 870, accessed December 18, 2016, doi:10.18699/VJ15.097
- [15] Karelin V.V., "Algorithm for the Estimation of the Vector of Parameters of Linear Dynamical Systems with Discrete-Measurable Functions." *Questions of mechanics and control processes* 359(1982).
- [16] Levakov A.A., "Identification of Nonlinear Systems." *Differential Equations* 19(1983): 1078.
- [17] Meshkat N., "Identifiable Reparametrizations of Linear Compartment Models." *J. Symbolic Computation* 63(2014): 116.
- [18] Meshkat N. and Anderson J.D. "Alternative to Ritt's Pseudodivision for Finding the Input-Output Equations of Multi-Output Models." *Mathematical Biosciences* 239(2012): 218.
- [19] Meshkat N., Kuo C.E. and DiStefano J., "Finding and Using Identifiable Parameter Combinations in Nonlinear Dynamic Systems Biology Models and COMBOS: A Novel Web Implementation." *Plos One*. 9(2014).
- [20] Meshkat N., Eisenberg M. and DiStefano J., "An Algorithm for Finding Globally Identifiable Parameter Combinations of Nonlinear ODE Models using Groebner Bases." *Mathematical Biosciences* 222(2009): 72.
- [21] Mori J.D., "Optimal Nonuniform Sampling Interval and Test Input Design for Identification of Physiological Systems from Very Limited Data." *IEEE Trans Aut Control* 24(1979): 990.
- [22] Reid J.G., "Structural Identifiability in Linear Time Invariant Systems." *IEEE Trans. on Automatic Control* AC-22(1977): 281.
- [23] Saccomani M., "An Effective Automatic Procedure for Testing Parameter Identifiability of HIV/AIDS Models." *Bulletin of Mathematical Biology* 73(2011): 1968.
- [24] Saccomani M. and Cobelli C., "Qualitative Experiment Design in Physiological System Identification." *IEEE Control System* 12(1992): 37.
- [25] Shcherbak V.F., "Conditions for the Identifiability of Dynamic Systems." *Mathematical Physics* 34(1983): 180.
- [26] Tunali T.T., "New Results for Identifiability of Nonlinear Systems." *IEEE Transactions on Automatic Control* 15(1987): 192.
- [27] Vajda S., "Identifiability of First Order Reaction Systems." *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis* 11(1979): 95.