

АВТОМАТИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ И ВЫВОДА УРАВНЕНИЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

А. Т. Мазакова*, А. Ж. Кенжебаева, А.Т. Турсынбай, Т.Ж. Мазаков, Ш. А. Джомартова,
Г. З. Зиятбекова

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан,
e-mail: aigerym97@mail.ru

В статье исследована n-камерная фармакокинетическая модель, описываемая обыкновенными дифференциальными уравнениями. На основе сведения рассматриваемой модели к интегральному уравнению Вольтерра второго рода получен аналитический вид его решения. На основе применения компьютерной алгебры разработан конструктивный алгоритм решения обратной задачи фармакокинетики. Разработано программное обеспечение на MatLab. Эффективность предложенного алгоритма продемонстрирована на модельной задаче.

Ключевые слова: интегральное уравнение Вольтерра, компьютерная алгебра, многокамерная модель, обратные задачи, фармакодинамика, фармакокинетика, функционал.

ФАРМАКОКИНЕТИКАЛЫҚ ТЕНДЕУЛЕРДІ ЗЕРТТЕУ ЖӘНЕ ШЫҒАРУДЫ АВТОМАТТАНДЫРУ

А.Т. Мазақова*, А.Ж. Кенжебаева, А.Т. Турсынбай, Т.Ж. Мазақов, Ш.А. Джомартова,
Г.З. Зиятбекова

әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан,
e-mail: aigerym97@mail.ru

Мақалада қарапайым дифференциалдық теңдеулермен сипатталған n-камералы фармакокинетикалық модель зерттеледі. Қарастырылып отырған модельді екінші текті Вольтерра интегралдық теңдеуіне келтіру негізінде оның шешімінің аналитикалық түрі алынады. Компьютерлік алгебраны қолдану негізінде фармакокинетиканың кері есебін шешудің конструктивті алгоритмі жасалды. MatLab жүйесінде әзірленген бағдарламалық қамтамасыз ету. Ұсынылған алгоритмнің тиімділігі модельдік есепте көрсетілген.

Түйінді сөздер: Вольтерра интегралдық теңдеуі, компьютерлік алгебра, көп камералы модель, кері есептер, фармакодинамика, фармакокинетика, функционалдық.

AUTOMATION OF RESEARCH AND DERIVATION OF PHARMACOKINETIC EQUATIONS

A.T. Mazakova*, A.Zh. Kenzhebayeva, A.T. Tursynbay, T.Zh. Mazakov, Sh.A. Jomartova,
G.Z. Ziyatbekova

Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan,
e-mail: aigerym97@mail.ru

The article investigates the n-chamber pharmacokinetic model described by ordinary differential equations. Based on the reduction of the model under consideration to the Volterra integral equation of the second kind, an analytical form of its solution is obtained. Based on the application of computer algebra, a constructive algorithm for solving the inverse problem of pharmacokinetics has been developed. Developed software on MatLab. The efficiency of the proposed algorithm is demonstrated on a model problem.

Keywords: Volterra integral equation, computer algebra, multi-chamber model, inverse problems, pharmacodynamics, pharmacokinetics, functional.

Введение. В последние годы получили совместное развитие научно-технические направления фармакокинетика (ФК) и фармакодинамика (ФД) [1].

Фармакокинетические модели широко используются в качестве средства прогнозирования расположения лекарственного средства в организме. Это можно предсказать, моделируя одновременное распределение лекарственного средства через ткани тела и клиренс [2-3].

Фармакокинетические исследования изучают, как организм взаимодействует на всасывание, распределение, метаболизм и выведение исследуемых лекарств, выраженные в математических терминах [4].

В 1968 году Е.Крюгер-Тимер впервые предложил модель с двумя камерами для достижения и поддержания постоянного уровня концентрации лекарств в крови [5]. Результаты показали, что нагрузочная доза была необходима для заполнения начального объема распределения для достижения устойчивого состояния.

Дальнейшее научное развитие ФК и ФД продолжается с точки зрения совершенствования применяемого математического аппарата, аналитических методов, методики измерений, углубленного изучения и обоснования физиологических основ.

Фармакокинетический анализ проводится безкамерными (модельно-независимыми) или камерными методами. Основным преимуществом камерных методов перед безкамерными методами является способность прогнозировать концентрацию [6-7].

На практике количество камер обычно ограничено до 3, поскольку биологическая изменчивость и изменение анализа не позволяют оценить дополнительные коэффициенты и показатели по наблюдаемым данным. Усложнение модели кинетики с увеличением числа камер модели до двух и более может быть произведено в случае, если математический анализ ФК-данных показывает неадекватность описания их моделью с более простой структурой или необходимостью такого усложнения диктуется известными свойствами данного препарата [1].

При назначении многих препаратов врачу приходится принимать во внимание вариацию реакций пациентов на терапию. Раньше считалось, что различия объясняются в основном индивидуальной чувствительностью или резистентностью. Исследования последних десятилетий в области фармакокинетики и фармакодинамики показали, что во многом эти различия обусловлены межиндивидуальной вариабельностью показателей процессов всасывания,

распределения и элиминации лекарственных препаратов. Возраст, пол, генетические особенности пациента, его физическое состояние, наличие сопутствующих заболеваний, получаемая пациентом комплексная терапия могут оказывать влияние на протекание этих фармакокинетических процессов [1].

Переход препарата из крови во внесосудистое пространство (внеклеточную и внутриклеточную жидкости, ткани) называется его распределением. Распределение препарата - это обычно быстрый и обратимый процесс. Так, вскоре после внутривенного введения препарат достигает равновесного распределения между плазмой, эритроцитами, другими жидкими средами и тканями организма. В результате достижения этого динамического равновесия изменение концентрации препарата в плазме отражает изменения концентрации препарата в других тканях, включая место действия.

Выведение препарата, или элиминация, обеспечивается (из крови в мочу или другие экскреторные камеры, такие, как желчь, слюна, грудное молоко), а также биотрансформацией препарата в тканях или плазме. Процессы элиминации, обычно необратимые, включающие все способы экскреции и метаболической инактивации: выведение почками или легкими, с желчью, с экскрементами, через кожу, биотрансформацию и т.п., - ответственны за выведение препарата из организма.

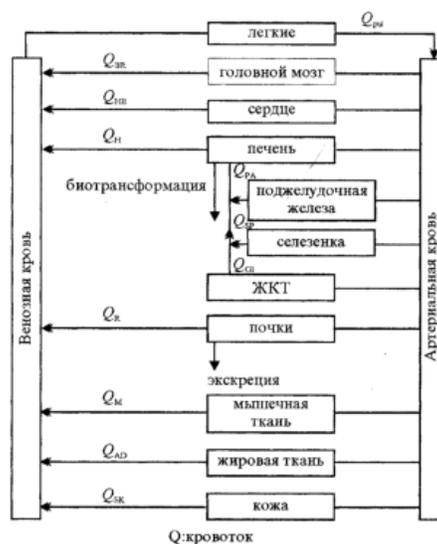


Рис. 1 - Схема кровообращения

Поскольку проникновение препарата в ту или иную ткань зависит от ее кровоснабжения, относительно доступными для препаратов обычно считают

кровь, интерстициальную жидкость и сильно васкуляризованные ткани сердца, мозга, легких, печени, почек, эндокринных желез, а менее доступными - все остальные ткани (Рисунок 1).

Для решения задач клинической фармакокинетики целесообразно и необходимо использовать математическое моделирование. Часто именно выбор адекватной модели, подходящего алгоритма идентификации ее параметров по имеющимся измерениям концентрации препарата, моментов времени взятия проб крови в ходе процедуры мониторинга определяют точность прогноза эффективности и безопасности терапии, а иногда и саму возможность такого прогноза.

Материалы и методы. В общем виде ФК-модель может быть представлена как система дифференциальных уравнений, записанная на основе баланса масс (скорость изменения количества препарата в камере модели равна разности между скоростью поступления в нее и скорости выведения из нее препарата). В общем виде такая система дифференциальных уравнений, описывающая кинетику лекарственного препарата в организме, может быть записана так [8]:

$$\dot{X} = F(X, \theta, U, t), \quad X(0) = X_0, \quad (1)$$

где θ - вектор параметров размерности m , $U(t)$ - входы модели, задающие способы введения препарата, $X(t)$ - вектор переменных модели размерности n (обычно количества препарата в камерах модели), время $t \in [0, T]$. T - задано.

К системе уравнений (1) добавляются начальные условия:

$$X(0) = X_0 \quad (2)$$

Модель кинетики дополняется системой уравнений регистрации, или измерений концентрации препарат в тест-тканях или измерения показателей эффектов:

$$Y(t) = Z(X(t), \theta) \quad (3)$$

Линейной многокамерной модели соответствует система дифференциальных уравнений баланса масс с постоянными коэффициентами (константами скорости переноса):

$$\dot{X} = A(\theta)X, \quad (4)$$

$$X(0) = X_0, \quad (5)$$

где $A(\theta)$ - $n \times n$ - матрица элементы которой зависят от вектора параметров.

Для линейной модели кинетики измерения концентрации препарат в тест-тканях производятся в моменты времени t_j , $j = \overline{0, p}$:

$$Y(t_j) = C * X(t_j, \theta). \quad (6)$$

Здесь p - число измерений, C - n -вектор.

Обратная задача

Обратные задачи связаны с обращением причинно-следственной связи, т. е. задачи определения неизвестных причин известных следствий. Такие задачи возникают обычно как задачи интерпретации тех или иных наблюдений или как задачи восстановления внутреннего состояния объекта по его внешним проявлениям [9]. Для (4)-(5) это задачи идентификации индивидуальных неизвестных параметров (элементов матрицы $A(\theta)$ от параметров (θ)) и по результатам измерения концентрации изучаемого препарата в тест-камерах (6).

Для идентификации параметров модели (4)-(5) существуют много методов, основанных на минимизации функционалов, зависящих от экспериментальных и прогнозных данных [10-11]:

$$S = \sum_{j=0}^p (Y_j^{ex} - C * X(t_j, \theta))^2 \rightarrow \min, \quad (7)$$

или решению системы нелинейных алгебраических уравнений

$$C * X(t_j, \theta) = Y_j^{ex}, \quad j = \overline{1, p}, \quad (8)$$

где Y_j^{ex} измеренное значение в момент времени t_j , $j = \overline{0, p}$,

$X(t_j, \theta)$ - решение системы дифференциальных уравнений (4).

Запишем решение системы (4) в виде

$$X(t, \theta) = e^{A(\theta)t} * X_0. \quad (9)$$

Как известно [12-13], построение матрицы $e^{A(\theta)t}$ - довольно сложная задача, тем более зависящей от параметров θ . Поэтому многие исследователи фармакокинетических моделей ограничиваются тремя камерами [14-15].

Решение систему уравнений (4)-(5) запишем в виде интегрального уравнения:

$$y(t) = f(t) + \int_0^t R(t, \tau) * f(\tau) d\tau \quad (13)$$

$$X(t, \theta) = X_0 + \int_0^t A(\theta) * X(\tau, \theta) d\tau, t \in [0, T] \quad (10)$$

Уравнение (12) является частным случаем интегрального уравнения Вольтерра второго рода [16]

$$y(t) = f(t) + \mu \int_0^t K(t, \tau) * y(\tau) d\tau, \quad (11)$$

где

$$y(t) = X(t, \theta); f(t) = X_0; K(t, \tau) = A(\theta); \mu = 1. \quad (12)$$

Теорема 1. Уравнение (12) имеет единственное непрерывное решение при заданных фиксированных значениях параметров θ . Это решение может быть найдено методом последовательных приближений.

Доказательство. Так как матрица $A(\theta)$ и вектор начальных условий матрица X_0 при фиксированных значениях параметров θ являются постоянными, то тем самым выполнены все условия теоремы 1 [16]. Отсюда следует справедливость утверждения теоремы.

Для уравнения (13) обозначим оператор Вольтерра через

$$By = \int_0^t K(t, \tau) * y(\tau) d\tau.$$

Определим повторное ядро оператора Вольтерра:

$$B^n y = \int_0^t K_n(t, \tau) * y(\tau) d\tau,$$

$$K_n(t, s) = \int_s^t K(t, \tau) K_{n-1}(\tau, s) d\tau,$$

$$R(t, s) = \sum_{n=1}^{\infty} K_n(\tau, s).$$

Пусть $M = 0 \leq t, s \leq T |K(t, s)|$ Тогда для повторных ядер справедливо

$$|K_n(t, s)| \leq \frac{M^n * (t-s)^n}{(n-1)!}.$$

Тогда решение уравнения (13) примет вид [17]

Вместо $y(\tau)$ в (15) подставим $X(\tau, \theta)$

Отсюда в силу независимости матрицы $A(\theta)$ от времени получим

$$X(t, \theta) = \left(E + A(\theta)t + \frac{1}{2}A(\theta)^2t^2 + \frac{1}{k!}A(\theta)^kt^k + \dots \right) X_0 \quad (14)$$

Для достаточно больших k величина $\frac{1}{k!} \|A(\theta)^k * t^k\|$ становится малой и (16) можно переписать в виде

$$X(t, \theta) = \left(E + \sum_{k=1}^r \frac{1}{k!} A(\theta)^k * t^k \right) X_0. \quad (15)$$

Теорема 2. Для любого $\varepsilon \geq 0$ существует номер r , такой что для всех $k > r$ справедливо $\frac{1}{k!} \|A(\theta)^k * T^k\| \leq \varepsilon$.

Доказательство. Введем обозначения

$$a = \|A(\theta)\| * T, a_k = \frac{1}{k!} a^k. \text{ Рассмотрим ряд } 1 + \sum_{k=1}^{\infty} \frac{a_k}{k!}.$$

$$\text{Вычислим } \rho = \lim_{k \rightarrow \infty} \frac{a_{k+1}}{a_k} = \lim_{k \rightarrow \infty} \frac{a}{k+1} = 0.$$

Т.к. $\rho \leq 1$, то построенный ряд является сходящимся. Для любого $\varepsilon \geq 0$ существует номер r , такой что для всех $k > r$ справедливо $\frac{a_{k+1}}{a_k} \leq \rho + \varepsilon$ [17].

Отсюда $\frac{a}{r+1} \leq \varepsilon$ или $r = \lceil \frac{a}{\varepsilon} \rceil$. (Целая часть от деления). Отсюда следует справедливость

утверждения теоремы.

Результаты и обсуждение. Дальнейшие исследования проведем на примере модели, описываемой уравнениями (4)-(5).

Здесь матрица $A(\theta)$ примет вид:

$$A(\theta) = \begin{pmatrix} -\theta & 0 & 0 & 0 \\ \theta & -0.5 & 0 & 0.4 \\ 0 & 0.2 & 0 & 0 \\ 0 & 0.3 & 0 & -0.4 \end{pmatrix}$$

Тогда аналитическое решение примет вид:

$$X(\theta, t) = \begin{pmatrix} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \\ X_4 \end{pmatrix}$$

где

$$\begin{aligned}
X_1(\theta, t) &= 2 - 2t\theta + t^2\theta^2 - \frac{1}{3}t^3\theta^3 + \frac{1}{12}t^4\theta^4 - \frac{1}{60}t^5\theta^5, \\
X_2(\theta, t) &= 2t\theta + t^2(-\theta^2 - 0.5\theta) + \frac{1}{3}t^3(\theta^3 + 0.5\theta^2 + 0.37\theta) \\
&\quad + \frac{1}{12}t^4(-\theta^4 - 0.5\theta^3 - 0.37\theta^2 - 0.293\theta) + \frac{1}{60}t^5(\theta^5 + 0.5\theta^4 + 0.37\theta^3 + 0.293\theta^2 + 0.2341\theta), \\
X_3(\theta, t) &= 0.2t^2\theta + \frac{1}{3}t^3(-0.2\theta^2 - 0.10\theta) + \frac{1}{12}t^4(0.2\theta^3 + 0.10\theta^2 + 0.074\theta) \\
&\quad + \frac{1}{60}t^5(-0.2\theta^4 - 0.10\theta^3 - 0.074\theta^2 - 0.058\theta), \\
X_4(\theta, t) &= 0.3t^2\theta + \frac{1}{3}t^3(-0.3\theta^2 - 0.27\theta) + \frac{1}{12}t^4(0.3\theta^3 + 0.27\theta^2 + 0.219\theta) \\
&\quad + \frac{1}{60}t^5(-0.3\theta^4 - 0.27\theta^3 - 0.219\theta^2 - 0.175\theta).
\end{aligned} \tag{16}$$

При фиксированном значении $\theta = 0.5$

$$\begin{aligned}
X_1(0.5, t) &= 2 - t + 0.25t^2 - 0.041t^3 + 0.005t^4 - 0.0005t^5, \\
X_2(0.5, t) &= t - 0.5t^2 + 0.145t^3 - 0.03t^4 + 0.005t^5, \\
X_3(0.5, t) &= 0.1t^2 - 0.033t^3 + 0.007t^4 - 0.001t^5, \\
X_4(0.5, t) &= 0.15t^2 - 0.07t^3 + 0.17t^4 - 0.003t^5.
\end{aligned} \tag{17}$$

В случае если размерность m вектора параметров θ совпадает с числом измерений p в (6), то неизвестные параметры θ могут быть найдены из решения системы нелинейных уравнений [18]:

$$C * \left(E + \sum_{k=1}^r \frac{1}{k!} A(\theta)^k * t^k \right) X_0 = Y_j^{ex}, j = 1, p \tag{18}$$

Решим обратную задачу фармакокинетики, т.е. найдем значение параметра θ при $T = 0.5$ и известном значении $Y_1^{ex} = 1.5644$.

Решим нелинейное уравнение $X_1(\theta, 0.5) = 1.5644$ методом дихотомии [19]. Для этого введем обозначение $f(\theta) = X_1(\theta, 0.5) - 1.5644$.

В таблице приведены результаты расчетов.

№	θ_1	θ_2	$\theta_3 = (\theta_2 + \theta_1)/2$	$\theta_2 - \theta_1$	$f(\theta_3)$
1	0.1000	0.7000	0.4000	0.6000	-0.0730
2	0.4000	0.7000	0.5500	0.3000	0.0453
3	0.4000	0.5500	0.4750	0.1500	-0.0127
4	0.4750	0.5500	0.5125	0.0750	0.0166
5	0.4750	0.5125	0.4937	0.0375	0.0020
6	0.4750	0.4937	0.4844	0.0187	-0.0054
7	0.4844	0.4937	0.4891	0.0094	-0.0017
8	0.4891	0.4937	0.4914	0.0047	0.0001
9	0.4891	0.4914	0.4902	0.0023	-0.00007
10	0.4902	0.4914	0.4908	0.0012	-0.00003

Результаты расчетов показали быструю сходимость к искомому значению $\theta=0.5$ уже на 10-й итерации с точностью 0.001

Выводы. Исследована n-камерная фармакокинетическая модель, описываемая обыкновенными дифференциальными уравнениями. На основе сведения рассматриваемой модели к интегральному уравнению Вольтерра второго рода получен аналитический вид его решения. На основе применения компьютерной алгебры разработан конструктивный алгоритм построения аналитического решения фармакокинетической модели, зависящий от параметров и

времени. Разработано программное обеспечение на MatLab [20-21]. Эффективность предложенного алгоритма продемонстрирована на модельной задаче: решение полученное методом Рунге-Кутты и аналитическое решение (25) совпадает с точностью 0.001.

Работа выполнена за счет средств НИИ математики и механики при КазНУ имени аль-Фараби и грантового финансирования научных исследований на 2023-2025 годы по проекту AP19678157 «Разработка программно-аппаратного комплекса мониторинга состояния уровня заполняемости водоёма».

Литература

1. Сергиенко В. И., Джеллифф Р., Бондарева И. Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. - М.: Изд-во РАМН.- 2003. - 208 с.
2. Lin H.H., Beck C., Bloom M. Multivariable l_p control of anesthesia delivery during surgery// Proceedings of the American Control Conference. - 2008. - pp. 825-831.
3. Grevel J., Whiting B. The relevance of pharmacokinetics to optimal intravenous anesthesia // Anesthesiology. - 1987. - Vol. 66. No.1. - pp. 1-2.
4. Brain-Gut and Research Group Pharmacokinetics study. Available at <http://www.braingut.com>
5. Krüger-Thiemer E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation // European Journal of Pharmacology. - 1968. - Vol. 4. No. 3. - pp. 317-324.
6. Shafer S.L., Gregg K.M. Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump //Journal Pharmacokinetics and Biopharmacokinetics. - 1992. - Vol. 20. No. 2. - pp.147-162.
7. Самура Б.А., Дралкин А.В. Фармакокинетика. - Харьков: Основа, 1996. - 288 с.
8. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика: Практический курс. - М.: ФАИР-Пресс.- 1999. - 720 с.
9. Сейдж Э.П. Идентификация систем управления. - М.: Наука.- 1974. - 248 с.
- 10.Бондарева И.Б. Математическое моделирование в фармакокинетике и фармакодинамике // Дис. доктора биологических наук по специальности 14.00.25+05.13.1.- Москва.- 2001. - 372 с.
11. Петько В.И. Методы идентификации нелинейных динамических объектов. - Минск: Беларуская навука.- 2016. - 139 с.
12. Понтрягин Л.С. Обыкновенные дифференциальные уравнения. - М.: Наука.- 1974. - 331 с.
13. Хайрер Э, Ваннер Г. Решение обыкновенных дифференциальных уравнений. Жесткие и дифференциально-алгебраические задачи. - М.: Мир.- 1999. - 685 с.
14. Urmashev V.A., Tursynbay A.T., Temirbekov A.N., Amantayeva A.B. Solving the Reverse Problems of Pharmacokinetics for a Linear Two-Compartment Model with Absorption. The IEEE 12th International Conference Application of Information and Communication Technologies. - Almaty.- Kazakhstan, 2018. - pp. 33-39.
15. Буданов В.В., Ломова Т. Н., Рыбкин В. В. Химическая кинетика. - СПб.: Изд-во Лань.- 2014. - 288 с.
16. Васильев А.Б., Тихонов Н.А., Интегральные уравнения. - М.: МГУ.- 1989. - 156 с.
17. Верлань А.Ф., Сизиков В.С. Интегральные уравнения: методы, алгоритмы, программы. - Киев: Наукова Думка.- 1986. - 544 с.
18. Васильев Ф.П. Численные методы решения экстремальных задач. - М.: Наука.- 1988. - 552 с.
19. Измаилов А.Ф., Солодов М.В. - Численные методы оптимизации. - М.: Физматлит.- 2005. - 304 с.
20. Аладьев В.З., Бойко В.К., Ровба Е.А. Программирование и разработка приложений в Maple. Гродно:

ГрГУ; Таллинн: Межд. Акад. Ноосферы.- 2007. - 458 с.

21. Лазарев Ю. Моделирование процессов и систем в Matlab. - СПб.: Питер: Изд. группа BHV.- 2005-512 с.

References

1. Sergienko V.I., Jelliff R., Bondareva I.B. Applied Pharmacokinetics: Fundamentals and Clinical Applications. - M.: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences.- 2003. - 208 p.
2. Lin H.H., Beck C., Bloom M. Multivariable l_p control of anesthesia delivery during surgery// Proceedings of the American Control Conference.- 2008. - Pp. 825-831.
3. Grevel J., Whiting B. The relevance of pharmacokinetics to optimal intravenous anesthesia // Anesthesiology. - 1987. - Vol. 66. No. 1. - pp. 1-2.
4. Brain-Gut and Research Group Pharmacokinetics study. Available at <http://www.braingut.com>
5. Krüger-Thiemer E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation // European Journal of Pharmacology. - 1968. - Vol. 4. No. 3. - pp. 317-324.
6. Shafer S.L., Gregg K.M. Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump // Journal Pharmacokinetics and Biopharmacokinetics. - 1992. - Vol. 20. No. 2. - pp. 147-162.
7. Samura B.A., Dralkin A.V. Pharmacokinetics. - Kharkov: Osnova.- 1996. - 288 p.
8. Varfolomeev S.D., Gurevich K.G. Biokinetics: A practical course. - M.: FAIR-Press.- 1999. - 720 p.
9. Sage E.P. Identification of control systems. - M.: Nauka.- 1974. - 248 p.
10. Bondareva I.B. Mathematical modeling in pharmacokinetics and pharmacodynamics // Dis. Doctor of Biological Sciences, specialty 14.00.25+05.13.1.- Moscow.-2001. - 372 p.
11. Petko V.I. Methods for identification of non-linear dynamic objects. - Minsk: Belarusian Science.- 2016. - 139 p.
12. Pontryagin L.S. Ordinary differential equations. - M.: Nauka.- 1974. - 331 p.
13. Hairer E, Wanner G. Solution of ordinary differential equations. Rigid and differential-algebraic problems. - M.: Mir.- 1999. - 685 p.
14. Urmashev B.A., Tursynbay A.T., Temirbekov A.N., Amantayeva A.B. Solving the Reverse Problems of Pharmacokinetics for a Linear Two-Compartment Model with Absorption. The IEEE 12th International Conference Application of Information and Communication Technologies. - Almaty.- Kazakhstan.- 2018. - pp. 33-39.
15. V.V. Budanov, T.N. Lomova and V.V. Rybkin, Chemical Kinetics. - St. Petersburg: Publishing House Lan.- 2014. - 288 p.
16. A. B. Vasil'ev and N. A. Tikhonov, Integral Equations. - M.: MGU.- 1989. -156 p.
17. Verlan A.F., Sizikov V.S. Integral equations: methods, algorithms, programs. - Kyiv: Naukova Dumka.- 1986. - 544 p.
18. Vasiliev F.P. Numerical methods for solving extreme problems. - M.: Nauka.- 1988. - 552 p.
19. Izmailov A.F., Solodov M.V. - Numerical optimization methods. - M.: Fizmatlit.- 2005. - 304 p.
20. Aladiev V.Z., Boyko V.K., Rovba E.A. Programming and application development in Maple. Grodno: GrSU; Tallinn: Intl. Acad. Noospheres.- 2007. - 458 p.
21. Lazarev Yu. Modeling of processes and systems in Matlab. - St. Petersburg: Peter: Ed. BHV group, 2005. - 512 p.

Сведения об авторах

Мазакова А.Т.- докторант Казахского национального университета имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан, e-mail: aigerym97@mail.ru;

Турсынбай А.Т. - докторант Казахского национального университета имени аль-Фараби, Алматы, Казах-

стан, e-mail: turaiatau@gmail.com;

Кенжебаева А.Ж. - докторант Казахского национального университета имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан, e-mail: aiymgul_92@bk.ru;

Мазакон Т.Ж. - доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ математики и механики при КазНУ имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан, e-mail: mazakov@mail.ru;

Джомартова Ш.А. - доктор технических наук, доцент Казахского национального университета имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан, e-mail: jomartova@mail.ru;

Зиятбекова Г.З. - PhD, и.о. доцента Казахского национального университета имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан, e-mail: ziyatbekova@mail.ru.

Information about the authors

Mazakova A.T. - doctoral student at Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: aigerym97@mail.ru;

Tursynbay A.T. - doctoral student at Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: turaiatau@gmail.com;

Kenzhebayeva A.Zh. - doctoral student at Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan, e-mail: iymgul_92@bk.ru;

Mazakov T.Zh. - Al-Farabi Kazakh National University, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, professor, Almaty, Kazakhstan, Chief Researcher of the Research Institute of Mathematics and Mechanics at Al-Farabi KazNU, e-mail: mazakov@mail.ru;

Jomartova Sh.A. - Al-Farabi Kazakh National University, doctor of technical sciences, ass.professor, Almaty, Kazakhstan, jomartova@mail.ru;

Ziyatbekova G.Z. - PhD, Acting Associate Professor Al-Farabi Kazakh National University, e-mail: ziyatbekova@mail.ru.