

УДК 543.9

УТОЧНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛЕЙ ПРОЦЕССОВ ДЕТЕРМИНИРОВАННОГО ВИДА

© 1995г. А.Л. Буляница

Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург

Поступила в редакцию 12.10.94

Целью работы является создание методов уточнения информативных параметров выходного сигнала био- и хемосенсоров, представляющего собой детерминированный процесс типа "линейный тренд", параметры которого определяются концентрацией целевой компоненты. Описанные методы уточнения информативных параметров выходного сигнала позволяют уменьшить методические погрешности измерения, а также оценить пригодность био- и хемосенсора к работе.

ВВЕДЕНИЕ

В кинетических анализаторах различных субстанций, в том числе на основе хемо- и биосенсоров, выходной сигнал детектора характеризуется известной детерминированной формой с неизвестными случайными информативными параметрами, которые подлежат оцениванию. Форма сигнала определяется видом массопереноса, а также типом и, как правило, геометрией конкретного сенсора.

Существует широкий спектр сенсоров, работающих в условиях, когда скорости химических процессов ограничены скоростями диффузии реагентов. При отсутствии осложняющих взаимодействий (структурно-механические барьеры, расслоение и пробой фаз, накопление вещества на границе раздела) и учете объемных и поверхностных реакций первого порядка для оценки количества экстрагированного продукта используют решение диффузионного уравнения в параболической форме для полубесконечных фаз [1-6]. При этом исчерпываемое вещество должно быть в избытке. Тогда зависимость количества экстрагируемого продукта q от времени примет вид линейного тренда [2,5]

$$q = a_0 + b_0 \sqrt{t} \quad (1)$$

где a_0, b_0 – информативные оцениваемые параметры.

В условиях, при которых извлекающее вещество практически не расходуется [2,3,5], временная зависимость количества экстрагируемого продукта q также представляет собой линейный тренд

$$q = a_0 + b_0 t$$

В зависимости от типа чувствительного элемента информативным откликом может быть различная физическая величина – тепло, оптическая плотность и т.д. [7], которая, как правило, преобразуется в электрический сигнал. Так, величина электрического сигнала в прямых иммуносенсорах, основанных на взаимодействии антигенов и антител на границе жидкой и твердой фаз [8], имеет вид (1), при этом

$$b_0 \approx 2C_0 \sqrt{D/\pi} \quad (2)$$

где C_0 — концентрация искомого антител или антигенов. Концентрация C_0 , таким образом, легко вычисляется по величине тангенса угла наклона b_0 линейного тренда (2).

При использовании оптического хемосенсора величина оптической плотности Δd , измеренная в отраженном свете, также подчиняется закону (1) и, как показано в [9], b_0 имеет вид

$$b_0 \approx 2\varepsilon_{Rx} C_0 \sqrt{D/\pi} \quad (3)$$

имеет вид

$$b_0 \approx 2\varepsilon_{Rx} C_0 \sqrt{D/\pi} \quad , \quad (3)$$

где ε_{Rx} – молярный коэффициент поглощения продукта реакции в фазе сенсора. С помощью величин a_0, b_0 можно однозначно определить искомую величину, в частности, концентрацию. Однако сами величины a_0, b_0 зависят от условий измерения. Оптимизация условий измерения по критерию минимизации ошибки оценивания искомой концентрации является важной задачей. В данной работе на примере оптического хемосенсора предложена методика оценки информативных параметров a_0, b_0 , что важно как в НИР, так и при отборе сенсоров с требуемыми метрологическими характеристиками. Указанная методика, безусловно, может быть распространена на более широкий класс кинетических анализаторов с детерминированными выходными сигналами.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Как показано в [1,9], кинетика оптической плотности твердой фазы имеет вид (2). Величина оптической плотности d_j определяется как

$$d_j = \lg(A_{bl} - \alpha) - \lg(A_j - \alpha) \quad , \quad (4)$$

где A_{bl}, A_j и α – выходные сигналы, соответственно характеризующие интенсивность света "холостого" сенсора (бланк), интенсивность света в момент времени t_j и фоновый сигнал паразитного рассеяния; A_{bl} и α – параметры, определяемые свойствами чувствительной твердой фазы сенсора, и достоверность оценки d_j зависит от качества оценивания A_{bl} и α . В работе [9] указано, что процесс установления равновесия между жидкой и твердой фазами в начале реакции является существенно стохастическим и не учитывается моделью (2), (4).

Предлагаемая процедура уточнения параметров A_{bl} может быть использована для оперативной коррекции значений d_j (и, соответственно b_0) в процессе кинетического анализа концентрации искомого вещества. Указанная задача кинетического анализа концентрации искомого вещества является наиболее важной, но не единственной, где мо-

гут быть использованы предлагаемые процедуры уточнения A_{bl}, α . Из (4) видно, что разность $(A_{bl} - \alpha)$ определяет динамический диапазон изменения интенсивности света A_j . Одна из возможных задач – отбраковка дефектных сенсоров. Для решения этой задачи следует произвести оценивание параметров A_{bl}, α . В случае больших отклонений A_{bl}, α от требуемых значений сенсор отбраковывается.

Для решения главной задачи – оценивание b_0 – особую важность имеет коррекция величины α . Имеем

$$\partial d_j / \partial A_{bl} = 0,4343 / (A_{bl} - \alpha) = \text{const}(j) \quad .$$

Таким образом, искажение величины бланка A_{bl} приводит к сдвигу значения d_j , но не приводит к искажению линейной зависимости (2) и величины b_0 , так как для любого момента времени t_j величина $\partial d_j / \partial A_{bl}$ постоянна.

В отличие от вышеизложенного, величина $\partial d_j / \partial \alpha$ существенно зависит от j . При больших b_0 , из (2), (4) следует, что A_j становится близко к α , таким образом, величина частной производной становится очень велика, что, в свою очередь, говорит о сильном искажении сигнала при неточности определения α для больших времен t_j . Основной поставленной задачей, таким образом, следует считать уточнение параметра α .

При оценке эффективности предложенных процедур уточнения граничных параметров A_{bl}, α уточнялись оценки b_0 с помощью хорошо известного метода наименьших квадратов (МНК) и предложенного нами [10] метода первых разностей (МПР). Оба указанных метода дают достаточно близкие оценки величины b_0 .

УТОЧНЕНИЕ ПАРАМЕТРА α С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ПОПРАВОК

В работе предложены два качественно различных метода оценивания граничного параметра α : метод поправок и метод минимизации кривизны. Метод оценивания α в случае малых концентраций (малых значений информативного параметра b_0) является модификацией метода поправок.

Допустим, что α – предполагаемое значение паразитного рассеяния, α_0 – его истинное значение; $\alpha_0 = \alpha + \delta_\alpha$, где δ_α – необходимая поправка. Для α_0 выполняется (2) и (4), т.е.

$$d_{j0} = b_0 \sqrt{t_j} = \lg \left(\frac{A_0 - \alpha_0}{A_j - \alpha_0} \right), \quad (5)$$

где d_{j0} – истинное значение оптической плотности в момент времени t_j , b_0 – истинное значение информативного параметра, α_0 – истинное значение бланка.

В системе уравнений (5) неизвестными являются b_0, A_0, α_0 . Система (5) должна выполняться в любой момент времени t_j . Иначе говоря, для любых i, k, l , где $i, k, l = 1, \dots, N$. Для произвольных моментов времени выполняется равенство (5)

$$\begin{aligned} d_{i0} &= \lg(A_0 - \alpha_0) - \lg(A_i - \alpha_0) = \\ &= b_0 \sqrt{t_i}, \\ d_{k0} &= \lg(A_0 - \alpha_0) - \lg(A_k - \alpha_0) = \\ &= b_0 \sqrt{t_k}, \\ d_{l0} &= \lg(A_0 - \alpha_0) - \lg(A_l - \alpha_0) = \\ &= b_0 \sqrt{t_l}. \end{aligned} \quad (6)$$

Для существования решения системы (6) необходимо, чтобы A_i, A_k, A_l были отличны друг от друга; для единственности решения требуется несовпадение номеров i, k, l . При соблюдении указанных условий из системы (6) можно исключить A_0 и b_0

$$\begin{aligned} \frac{\lg(A_i - \alpha_0) - \lg(A_k - \alpha_0)}{\lg(A_i - \alpha_0) - \lg(A_l - \alpha_0)} &= \\ &= \frac{\sqrt{t_k} - \sqrt{t_i}}{\sqrt{t_l} - \sqrt{t_i}}. \end{aligned} \quad (7)$$

Далее следует перейти к натуральным логарифмам, выразить истинное значение паразитного рассеяния α_0 через заданное α и необходимую поправку δ_α . После разложения \ln в ряд Маклорена до второго члена включительно, значение необходимого приращения δ_α можно определить как

$$\delta_\alpha = \frac{(A_i - \alpha) \times T_{ki} \ln(F_{li}) - T_{li} \ln(F_{ki})}{T_{li}(F_{ki} - 1) - T_{ki}(F_{li} - 1)}, \quad (8)$$

где $F_{ji} = (A_i - \alpha)/(A_j - \alpha)$, $T_{ji} = \sqrt{t_j} - \sqrt{t_i}$. Оценка δ_α с помощью (8) будет достаточно

точной, если $\delta_\alpha \ll (A_m - \alpha)$. В качестве m может быть взято i, k или l .

Практически указанные условия означают, что необходимая поправка δ_α не должна быть слишком большой, а любая разность $(A_i - \alpha)$ не должна быть слишком малой, что реально лишь при не очень больших t_i . Из уравнения (8) очевидно, что необходимая поправка δ_α является функцией i, k, l . Варьируя наборы (i, k, l) , можно получить массив оценок δ_α и далее провести необходимую статистическую обработку полученного массива значений необходимых поправок.

В качестве генеральной оценки можно выбрать усеченное или выборочное среднее, медиану, оценки Гаствирта или Тьюки или какую-нибудь иную робастную или неробастную оценку. Все названные робастные оценки дают очень близкие результаты, что не позволяет отдать предпочтение какой-либо из них. Если очень остро стоит проблема быстрого действия, то в качестве оценки можно выбрать выборочное среднее, не требующее упорядочивания элементов массива. При этом мы не защищены от возможных выбросов.

Значения моментов времени t_i, t_k, t_l , измерения, в которых использовались для оценивания δ_α , в дальнейшем будут называться контрольными точками (КТ). Основное требование к выбору КТ уже известно. Кроме того, значения КТ не должны быть слишком малы, так как в начальные моменты времени происходит существенно стохастический процесс установления равновесия между жидкой и твердой фазами, что значительно искажает форму зависимости (5). Опыт показывает, что число КТ, равное 6–8, является вполне достаточным для формирования качественной оценки δ_α . Таким образом, результатом предложенной процедуры является формирование поправки δ_α и оценки истинного значения α_0 . Далее на основании (6) можно произвести уточнение A_0 и b_0 .

Предложенная процедура оформлена в виде итерационного процесса:

- 1) начальное значение сигнала бланка α_0 задается как A_j при $t_j = 0$;
- 2) в ходе одного шага итерационного процесса производится уточнение значений α_0, A_0, b_0 на основании системы (6) и уравнения (8). (Начальное значение α_0 задается на основании априорной информации).

**УТОЧНЕНИЕ ПАРАМЕТРА α
С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА МИНИМИЗАЦИИ
КРИВИЗНЫ ЗАВИСИМОСТИ $d_j = F(\sqrt{t_j})$**

Как было указано, для $\alpha = \alpha_0$ выполняется равенство (5). Так как в координатах $(\sqrt{t_j}, d_j)$ зависимость (5) – прямая, то кривизна зависимости $d_j = F(\sqrt{t_j})$ при $\alpha = \alpha_0$ близка к нулю. Под кривизной зависимости $d_j = F(\sqrt{t_j})$ следует понимать среднее значение кривизны в точках t_j . В [11] показано, что кривизну в точке t_j можно определить как

$$K_j = \frac{d_j''}{(1 + d_j'^2)^{3/2}}, \quad (9)$$

где K_j – значение кривизны, ' – знак производной по аргументу $\sqrt{t_j}$.

Для получения K_j есть два способа:

- 1) построение интерполяционного полинома по точкам $(\sqrt{t_i}, d_i)$, $i=1, \dots, N$ с наименьшими вычислениями согласно (9);
- 2) построение оценок производных с помощью разностей первого и второго порядка.

Возможна модификация второго подхода: выбрать последовательность номеров j так, чтобы $\sqrt{t_j}$ следовали бы равномерно. т. е. $j = 1 + k^2$, где $k = 0, \dots, N - 1$. Тогда $\sqrt{t_{i+1}} - \sqrt{t_i} = \text{const}(i) = \Delta$. В этом случае разности первого и второго порядка выражаются как

$$\begin{aligned} D_j^1 &= \frac{d_{j+1} - d_{j-1}}{2\Delta}, \\ D_j^2 &= \frac{d_{j+1} - 2d_j + d_{j-1}}{\Delta^2}. \end{aligned} \quad (10)$$

С помощью (9), (10) строится функционал качества, представляющий собой среднюю кривизну зависимости

$$\Phi(\alpha) = \sum_{j=1}^{j_{\max}} |K_j(\alpha)|,$$

$\Phi = \Phi(\alpha)$, т. к. $d_j = d_j(\alpha)$ и, соответственно, $K_j = K_j(\alpha)$. Так как $K_j \sim d_j$, то следует произвести нормировку на размах d_j , приведя значения d_j к диапазону $[0,1]$ с помощью линейного преобразования. Далее в

(9), (10) подставляются нормированные значения оптической плотности, соответствующие значению α , вычисляется кривизна зависимости, функционал качества. С помощью любого итерационного метода ищется α^* : $\alpha^* = \arg \min_{\alpha} \Phi(\alpha)$. Подставляя найденное значение α^* в систему (6), можно произвести уточнение A_0 и b_0 .

**УТОЧНЕНИЕ ПАРАМЕТРА α
В СЛУЧАЕ МАЛЫХ
КОНЦЕНТРАЦИЙ ВЕЩЕСТВА**

Предлагаемая процедура представляет собой модификацию метода поправок для случая малого b_0 . В этих условиях $A_i \approx A_j \approx A_{bl}$, $(i, j) = 1, \dots, N$. При этом левая часть равенства (7) близка к неопределенности 0:0. Равенства (2), (4) можно преобразовать к виду

$$A_j = \alpha + (A_{bl} - \alpha) \cdot 10^{-b_0 \sqrt{t_j}}, \quad j = 1, \dots, N,$$

или, заменив $b_0/\lg(e)$ на C_0 ,

$$A_j = \alpha + (A_{bl} - \alpha) \exp(-C_0 \sqrt{t_j}). \quad (11)$$

Выражение (11) можно преобразовать, разложив экспоненту в ряд Маклорена. Тогда, если известен бланк A_{bl} и известна оценка C_0 с помощью (11) можно получить оценку α^*

$$\alpha^* = A_{bl} - \frac{A_{bl} - A_j}{V_j(1 - V_j/2 + V_j^2/6 - \dots)}, \quad (12)$$

где $V_j = C_0 \sqrt{t_j}$. Коэффициент чувствительности оценки α^* относительно C_0 равен

$$d\alpha^*/dC_0 \approx (A_{bl} - A_j)/C_0 V.$$

С учетом малости C_0 – это очень большая величина. (Даже очень малая ошибка определения C_0 приводит к большому отклонению α^* от истинного значения α_0). Очевидно, в условиях малых концентраций (малых значений b_0 или C_0) решение задачи контроля качества мембран путем оценивания α и их разброса крайне затруднительно. Для решения задачи оценивания концентрации (или величины b_0) указанный факт не является препятствием: требования высокой точности оценивания не налагаются.

Для получения оценки C_0 следует воспользоваться (12)

$$\begin{aligned} A_{bl} - A_j &\approx (A_{bl} - \alpha^*)V_j(1 - \\ &V_j/2 + V_j^2/6 - V_j^3/24) \quad , \quad (13) \\ A_{bl} - A_k &\approx (A_{bl} - \alpha^*)V_k(1 - \\ &V_k/2 + V_k^2/6 - V_k^3/24) \quad , \end{aligned}$$

исключив α^* , можно получить оценку C_0 , а затем пересчитать ее в b_0 . Учитывая разное число слагаемых в (13), можно получить разную точность оценивания параметра C_0 . Было взято третье приближение, как имеющее точное аналитическое решение [12] согласно формуле Тартальи.

ЧИСЛЕННЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ

При выборе способа оценивания b_0 проводилась следующая процедура: в качестве эталона генерировалась последовательность отсчетов

$$X_i = a_0 i + b \quad ,$$

где i – номер отсчета; и вводилась помеха вида

$$\xi_i = l_1 N(0, \sigma) + l_2 N(1, \sigma)$$

и строился массив данных: $Y_i = X_i + \xi_i$. По значениям Y_i строились оценки величины a_0 с помощью МНК и МПР. (Знак N обозначает нормально распределенную случайную величину, формируемую соответствующей программой ЭВМ).

Для проверки качества работы предложенных процедур уточнения граничных параметров α и A_{bl} была сгенерирована последовательность отсчетов

$$\begin{aligned} A_j &= \alpha_0 + (A_{bl} - \alpha_0)10^{-b_0 \sqrt{r_j}} \quad , \quad (14) \\ j &= 1, \dots, N, \end{aligned}$$

где α_0 – задаваемое значение фонового сигнала паразитного рассеяния, A_{bl} – задаваемое значение бланка, b_0 – задаваемое значение информативного параметра, r_j – истинный момент времени относительно начала химической реакции ($r_j = t_j + tz$, где t_j – момент времени съема j -го значения A_j , tz – задаваемое время задержки начала съема данных относительно начала химической реакции из-за субъективного фактора).

Численный эксперимент осуществлялся

точно в рамках модели (2): величина b_0 задавалась от $4 \cdot 10^{-3}$ до $2 \cdot 10^{-1}$ (значения b_0 до $2 \cdot 10^{-2}$ соответствовали режиму малых концентраций). С целью имитации наличия АЦП проводилось округление A_j до целых значений (из-за использования 12-разрядного АЦП A_{bl} задавался от 2000 до 4000 квантов, α_0 – от 10 до 800 квантов, хотя уже значения α_0 порядка 300 – 400 квантов говорят о невысоком качестве мембраны). Задержка tz , характеризующая субъективный фактор измерения – работу лаборанта – задавалась от 0 до 10 с. Также задавалась разная длительность процесса измерения $t_{изм}$, характеризующаяся масштабом времени измерения $\Delta = t_{изм}/N$.

Основная задача численного эксперимента – определение точности оценивания информативного параметра b_0 , параметров A_{bl} и α в зависимости от значения остальных характеристик, в том числе tz и Δ .

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Можно заметить, что оценки b_0 , произведенные с помощью МНК, МПР и по КТ, практически совпадают. С точки зрения затрат вычислительных ресурсов МПР – бесспорно, наилучший способ. Однако ни один из предложенных способов устойчивостью к выбросам не обладает. Для реального физического эксперимента интенсивность помех относительно невелика, потому все предложенные методы оценивания информативного параметра b_0 можно считать приемлемыми. Вместе с тем, оценивание b_0 по КТ проводится в рамках итерационного процесса уточнения граничных параметров A_{bl} и α и не требует организации специальной процедуры вычисления. В ходе проведения численного эксперимента получен большой материал, часть которого представлена в табл. 1–4 и иллюстрируется рис. 1–3. С помощью численного эксперимента определены условия решения различных задач, которые могут быть поставлены перед исследователями.

Задача 1. Оценивание информативного параметра b_0 и вычисление концентрации искомого вещества. При данной постановке задачи оценивание граничных параметров A_{bl} , α , величины задержки съема данных tz самостоятельного интереса не представляет, однако так как качество оценивания A_{bl} и особенно α связано с точностью определения информативного пара-

Таблица 1. Зависимость качества оценок информативного параметра b_0 , бланка A_{b10} , времени задержки tz и паразитного рассеяния α_0 от задаваемого b_0 при начальном значении $\alpha = 320$, $A_{b10} = 3000$, $\alpha_0 = 400$, $t_{изм} = 120c$, $tz = 0,5c$ (Использован метод поправок)

b_0	α_0	A_{b10}	tz	Число итераций	b_0		
					МНК	КТ	МПР
0,18	399,40	2999,38	0,500	10	0,1797	0,1799	0,1800
0,16	400,33	3006,66	0,509	11	0,1606	0,1605	0,1604
0,13	400,10	3002,11	0,502	11	0,1303	0,1305	0,1302
0,10	399,86	2995,31	0,491	8	0,1000	0,09992	0,09993
0,08	400,02	3004,57	0,513	6	0,08009	0,08008	0,08014
0,06	396,78	2998,89	0,497	6	0,05984	0,05986	0,05987
0,04	390,94	2994,77	0,473	7	0,03973	0,03973	0,03971
0,02	356,23	2995,60	0,465	7	0,01954	0,01953	0,01953

Таблица 2. Зависимость качества оценок параметров процесса от времени измерения $t_{изм}$ при $b_0 = 0,12$, $A_{b10} = 3000$, $\alpha_0 = 400$ и $tz = 2,0c$

$t_{изм}$ с	Число итераций	α_0	A_{b10}	tz с	b_0	
					МНК	МПР
30	19	392,20	2976,10	1,937	0,1187	0,1186
45	14	403,21	3009,20	2,020	0,1207	0,1207
60	12	399,24	3000,00	2,000	0,1200	0,1200
90	9	397,13	2979,39	1,940	0,1192	0,1192
120	7	400,37	3000,14	1,998	0,1203	0,1201
150	10	398,77	2977,70	1,928	0,1195	0,1195
180	11	399,52	3000,18	2,001	0,1200	0,1200
190	11	399,60	3007,72	2,025	0,1201	0,1201

Таблица 3. Зависимость качества оценок параметров процесса от времени задержки tz при $t_{изм} = 120c$ (Заданы параметры: $b_0 = 0,10$, $A_{b10} = 3500$, $\alpha_0 = 300$)

tz с	α_0	A_{b10}	tz с	b_0		
				МНК	КТ	МПР
0,00	299,99	3498,94	0,000	0,1001	0,1001	0,1000
0,03	301,48	3509,77	0,035	0,1004	0,1004	0,1004
0,10	301,49	3507,58	0,106	0,1003	0,1003	0,1003
0,40	300,73	3507,94	0,413	0,1002	0,1002	0,1002
0,70	300,77	3510,72	0,721	0,1003	0,1003	0,1003
1,50	301,52	3518,05	1,550	0,1004	0,1005	0,1005
3,00	300,05	3500,74	3,002	0,1001	0,1000	0,1000
5,00	299,25	3503,51	5,016	0,09999	0,1001	0,1000
8,50	303,14	3545,57	8,722	0,1009	0,1010	0,1010
10,00	296,73	3454,85	9,771	0,09924	0,09915	0,09913

метра b_0 , оценки α_0 , A_{bl} и tz должны обладать приемлемой точностью. Например, в условиях малых концентраций (b_0 не более $2 \cdot 10^{-2}$) точность оценивания b_0 высо-

ка, даже несмотря на невысокое качество оценивания α_0 .

Задача 2. Определение качества сенсоров путем оценивания значений α_0 и A_{bl} и

их разброса внутри контрольной серии. В условиях малых концентраций качество оценок α_0 недостаточное, а величины A_{bl} очень высокое (см. табл.1-4). Таким образом, предложенная задача может иметь

решение: в режиме больших концентраций произвести оценивание параметра α_0 , в режиме малых концентраций или "холостого" сенсора – оценивание бланка A_{bl} .

Таблица 4. Зависимость качества оценок от времени задержки t_z .

а: $A_{bl} = 3500, \alpha_0 = 400, b_0 = 0,009, t_{изм} = 120с$;

б: $A_{bl} = 3000, \alpha_0 = 400, b_0 = 0,013, t_{изм} = 120с$;

в: $A_{bl} = 3500, \alpha_0 = 300, b_0 = 0,010, t_{изм} = 120с$

(уточнение параметров в режиме малых концентраций)

	t_z с	A_{bl}	α	t_z с	Число итераций	A_l	b_0		
							МНК	КТ	МПР
а	0,30	3498,24	255,77	0,275	18	3465	8544	8543	8539
	0,80	3498,33	338,40	0,762	25	3443	8794	8791	8788
	1,50	3499,10	415,98	1,476	30	3422	9048	9048	9053
б	0,10	2998,79	356,25	0,095	18	2975	1274	1274	1273
	0,70	2999,86	389,15	0,713	28	2935	1294	1294	1294
	2,00	2998,92	422,65	1,967	30	2892	1313	1312	1313
	7,00	2986,29	103,24	6,448	30	2802	1131	1130	1130
	7,00	2991,24	240,90	6,631	50	2802	1203	1202	1202
в	0,00	3500,00	343,86	0,000	1	3500	1016	1017	1016
	0,40	3500,01	356,20	0,410	22	3453	1021	1021	1022
	0,70	3500,70	378,33	0,733	14	3438	1030	1029	1029
	1,50	3499,15	296,97	1,471	47	3411	9986	9984	9995
	2,00	3499,64	321,77	1,999	50	3397	1008	1008	1008
	6,00	3498,52	238,81	5,979	50	3324	9778	9775	9773

На основании полученных результатов можно утверждать, что процедуры уточнения информативного параметра b_0 и параметров A_{bl} , α устойчиво работают при α не более 800 квантов, A_{bl} не менее 2500 квантов. Значения b_0 менее $2 \cdot 10^{-2}$ следует считать режимом малых концентраций. Оба предложенные метода уточнения параметра α хорошо работают в режиме больших концентраций (до $b_0 = 0,17$). Точность оценивания искомых параметров – b_0, A_{bl}, α возрастает при уменьшении времени задержки съема данных, при этом значение t_z также оценивается с приемлемой точностью. В целом, удлинение процесса измерения повышает точность оценок искомых параметров, за исключением случая очень больших концентраций (b_0 более 0,15).

На предварительных стадиях работы с

сенсором может быть проведена приближенная оценка диапазона измерения получаемого информативного параметра b_0 , необходимое время измерения и число измерений, а также учтен субъективный фактор t_z . Благодаря описанным процедурам и на основании предварительной информации можно получить оценки значений параметров A_{bl} и α , обеспечивающих наилучшее качество измерения.

В качестве референтного метода оценивания паразитного рассеяния можно предложить длительное удерживание сенсора в концентрированном растворе с последующим измерением α , так как значение A_j асимптотически стремится к α при $t_j \rightarrow \infty$.

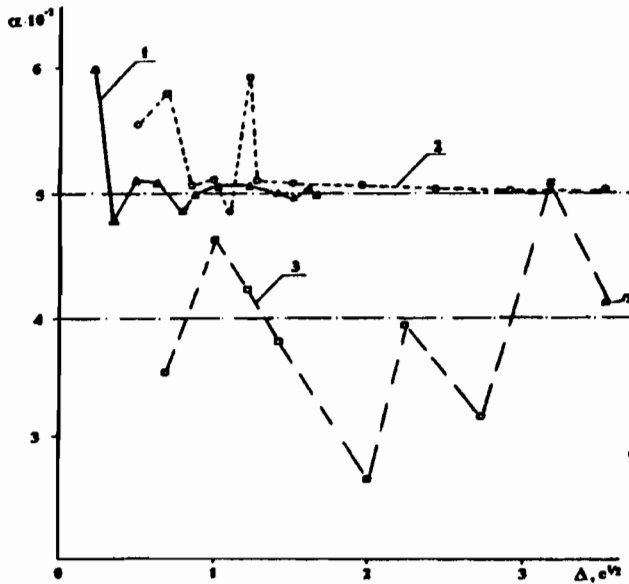


Рис.1 Зависимость α от масштаба времени измерения Δ .
 1 - $\alpha_0 = 500, b_0 = 0,10$; 2 - $\alpha_0 = 500, b_0 = 0,03$; 3 - $\alpha_0 = 400, b_0 = 0,01$.

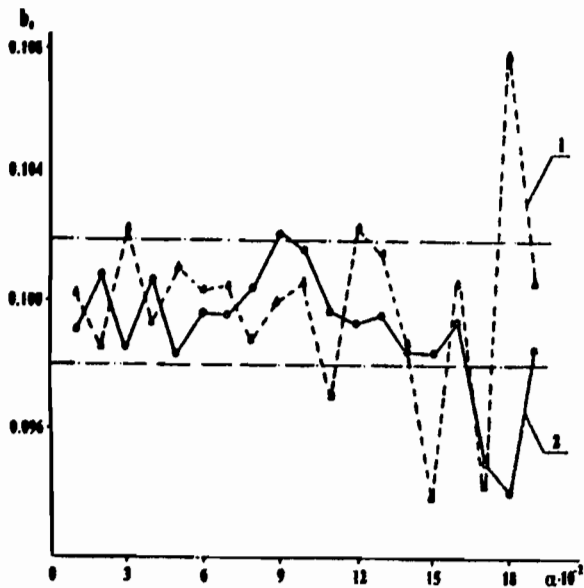


Рис.2 Зависимость информативного параметра b_0 от α , определенного методом минимизации кривизны.
 1 - $\Delta = 0,5 \text{ c}^{1/2}$; 2 - $\Delta = 0,71 \text{ c}^{1/2}$.

ВЫВОДЫ

1) В качестве метода оценки величины ин-

формативного параметра b_0 , который однозначно связан с величиной концентрации исследуемого вещества, может быть использован любой из трех рассмотренных: МНК, МПР или КТ. Предложенные процедуры позволяют уточнить информативный параметр b_0 в диапазоне от $4 \cdot 10^{-3}$ до $2 \cdot 10^{-1}$ с высокой точностью.

- 2) Уточнение бланка A_M рекомендуется проводить в режиме малых концентраций или "холодного" сенсора.
- 3) Уточнение паразитного рассеяния α - в режиме больших концентраций. Уточнение α для режима малых концентраций возможно, процедура не требует задания начального приближения, но точность оценивания недостаточна для тех задач, где определение α является конечной целью.
- 4) В ходе работы процедур автоматически производится учет времени задержки начала съема данных t_z , то есть, учет субъективного фактора измерения.

Указанные процедуры могут быть использованы для оперативного уточнения информативного параметра b_0 непосредственно в ходе обсчета измерений при условии использования ЭВМ в составе прибора.

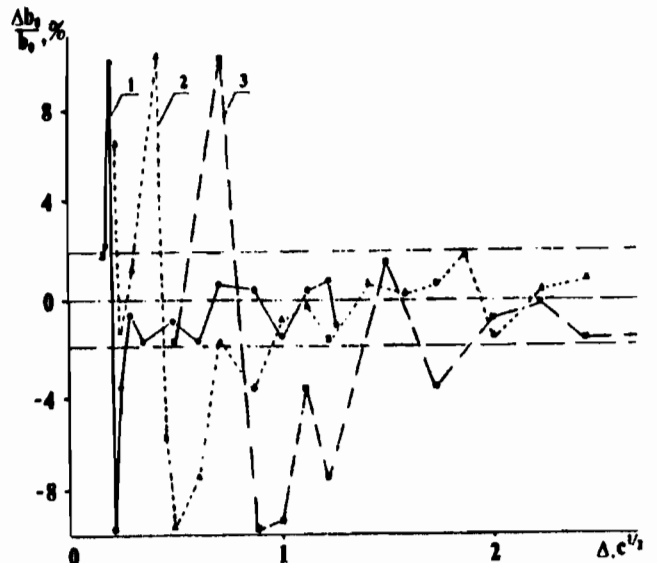


Рис.3 Зависимость относительной погрешности определения информативного параметра $\Delta b_0/b_0$ от масштаба времени измерения Δ .
 1 - $b_0 = 0,12$; 2 - $b_0 = 0,06$; 3 - $b_0 = 0,03$.

Процедуры оценивания качества био- и хемосенсоров могут быть использованы на стадии разработки сенсора с заданными свойствами, а также для контроля пригодности чувствительного элемента для измерения. Невысокое быстродействие и большое потребление вычислительных ресурсов не является препятствием для использования описанных в данной работе процедур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тарасов В.В., Ягодин Г.А. Кинетика экстракции // ВИНТИ. Итоги науки и техники. Серия "Неорганическая химия" Т.4. 1974. 151 с.
2. Тарасов В.В., Ягодин Г.А., Пичугин А.А. Кинетика экстракции неорганических веществ // ВИНТИ. Итоги науки и техники. Серия "Неорганическая химия" Т.11. 1984. 187 с.
3. Тарасов В.В. Межфазные явления и кинетика экстракции неорганических веществ: Автореф. докт. дис. 1980. 44 с.
4. Тарасов В.В., Ягодин Г.А., Пичугин А.А. Определение вкладов поверхностной и объемной химических реакций в системе жидкость-жидкость // Докл. АН СССР. Серия Физич. химия. 1983, Т.269, №6. С.1398-1404.
5. Иванов А.Б., Тарасов В.В., Ягодин Г.А. Об отличительных признаках объемных и поверхностных реакций, обуславливающих извлечение в экстракционных системах. // Там же. 1979, Т.244, №4. С.928-931.
6. Ягодин Г.А., Тарасов В.В. Межфазные явления в системах электролит-неэлектролит и их влияние на кинетику экстракции // Химия экстракции. Новосибирск, 1984. С.35-52.
7. Курочкин В.Е., Теровский В.Б. Биосенсоры и иммуносенсоры: Обзор // Научное приборостроение, Т.5, №1-2. 1995.
8. Stenberg M., Nygren H. Kinetics of antigen-antibody reactions at solid-liquid interfaces // J. of Immunological Methods. 1988, V.113. P.3-15.
9. Евстратов А.А., Курочкин В.Е., Макарова Е.Д. Отражательная фотометрия пластифицированных мембран в задачах обнаружения и оценки концентрации веществ в водных пробах // Научное приборостроение, 1991. Т.1, №4. С.22-35.
10. Буляница А.Л. Оценка параметров положения сигнала типа "линейный тренд" в условиях несимметричной дискретной помехи // Там же. Т.3, №2. С.58-67.
11. Смирнов В.И. Курс высшей математики. Т.1, М, 1974. 480 с.
12. Выгодский М.Я. Справочник по элементарной математике. М, 1952. 416 с.