

4. МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИХ РІВНЯНЬ. ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ МОДЕЛІ

Диференціальне рівняння, яке отримане при дослідженні деякого реального явища чи процесу, називається диференціальною моделлю цього явища чи процесу. Диференціальні рівняння називають ще динамічними математичними моделями описуваних ними реальних об'єктів. У таких моделях, крім шуканих величин, містяться також похідні цих величин, які відображають швидкості процесів, прискорення та ін.

Диференціальні моделі допомагають зрозуміти досліджувані явища і процеси, дають можливість встановити якісні та кількісні характеристики їх станів. За допомогою таких моделей можна описати механізм розвитку процесу, а також передбачити його подальший розвиток без проведення фактичних експериментів, які часто є надто вартісними або просто неможливими.

Питання про відповідність математичної моделі і реального явища вивчається на основі аналізу результатів дослідів та їх порівняння з поведінкою розв'язку одержаного диференціального рівняння.

Математичне моделювання, як метод наукового пізнання почало використовуватися людством багато століть тому назад, з моменту, коли були закладені основи диференціального та інтегрального числення. Першу математичну модель розроблено ще у XII столітті італійським математиком Фібоначчі. Спроби використовувати математичне моделювання у біомедичних напрямках розпочалися у 80-х роках XIX століття. Ідея кореляційного аналізу, висунута Гальтоном та вдосконалена біологом та математиком Пірсоном, виникла як результат спроб опрацювання біомедичних даних. Починаючи з 40-х років минулого століття математичні методи проникли у медицину і біологію через кібернетику та інформатику. Тому у XX столітті, крім технічних спеціальностей і природничих наук, математичне моделювання почала використовувати медицина, стоматологія і фармація.

Моделювання у медицині отримало самостійні функції і стало необхідним у процесі проведення досліджень. Сьогодні моделювання в медицині є засобом, який дозволяє встановлювати глибокі і складні взаємозв'язки між теорією та експериментом.

За останні роки активне впровадження в медицину методів математичного моделювання і створення автоматизованих, у тому числі комп'ютерних, систем розширило можливості діагностики та лікування захворювань.

4.1. Закон радіоактивного розпаду

Кількість атомів радіоактивних елементів з часом зменшується внаслідок розпаду атомних ядер. Швидкість розпаду (активність) пропорційна до загальної кількості ядер, що не розпалися:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N,$$

де N - число ядер, що не розпалися, t - час, λ - стала розпаду.

Відокремимо змінні та проінтегруємо. Отримаємо закон радіоактивного розпаду за умови, що в початковий момент часу ($t = 0$) $N = N_0$:

$$\frac{dN}{N} = -\lambda dt, \quad \int \frac{dN}{N} = -\int \lambda dt, \quad \ln|N| = -\lambda t + \ln|C|, \quad N = Ce^{-\lambda t}.$$

Якщо $t = 0$, $N = N_0$, то $C = N_0$, тоді $N = N_0 e^{-\lambda t}$ - **закон радіоактивного розпаду в інтегральній формі.**

4.2. Закон розчинення лікарської речовини з таблетки

Таблетка з початковою масою m_0 розчиняється зі швидкістю $\frac{dm}{dt}$, яка пропорційна до кількості речовини в таблетці m :

$$\frac{dm}{dt} = -km,$$

де k - стала швидкості розчинення, знак «мінус» вказує на зменшення кількості речовини з часом. В отриманому рівнянні відокремимо змінні та проінтегруємо:

$$\frac{dm}{m} = -k dt; \quad \int \frac{dm}{m} = -k \int dt; \quad \ln|m| = -kt + \ln|C|,$$
$$m = Ce^{-kt}.$$

Якщо за початкових умов $C = m_0$, тоді $m = m_0 e^{-kt}$ - **закон розчинення лікарської речовини з таблетки.**

4.3. Швидкість розмноження бактерій

Швидкість розмноження деяких бактерій пропорційна до кількості бактерій X у даний момент часу t . Диференціальне рівняння, що характеризує процес розмноження, буде мати вигляд: $\frac{dX}{dt} = kX$, де k - коефіцієнт пропорційності, звідки:

$$X = X_0 e^{kt}.$$

4.4. Моделі розвитку популяцій

Розглянемо колонію мікроорганізмів, що існує в умовах необмежених ресурсів живлення. Швидкість зміни популяції $\frac{dN}{dt}$ є прямо

пропорційною до її чисельності N : $\frac{dN}{dt} = \gamma N$.

Це рівняння називають рівнянням Мальтуса (його вперше отримав Мальтус у 1802 р.).

Загальний розв'язок рівняння Мальтуса має вигляд: $N = Ce^{\gamma t}$.

З початкових умов: $t = t_0$, $N(t_0) = N_0$, тоді: $C = N_0 e^{-\gamma t_0}$ і частинний розв'язок: $N = N_0 e^{\gamma(t-t_0)}$. Як бачимо, з часом кількість популяцій N зростає необмежено за експоненціальним законом, що не реалізується в жодній з реально існуючих популяцій, оскільки в природних умовах не виконуються вихідні припущення: необмеженість ресурсів живлення, відсутність впливу інших видів. Тому **рівняння Мальтуса** можна застосувати лише до штучно створених популяцій, наприклад, популяцій пеніцилінових грибків, дріжджових бактерій.

Якщо вважати, що середня народжуваність у розрахунку на одну особину є сталою γ , і не залежить ні від часу, ні від розміру популяцій, а також враховуючи «фактор самоотруєння», який зменшує швидкість росту популяцій: смертність буде пропорційною до розміру популяції, тобто дорівнюватиме δN (δ - коефіцієнт самоотруєння), то швидкість росту популяції в розрахунку на одну особину $\frac{1}{N} \frac{dN}{dt}$ дорівнює різниці між

народжуваністю γ і смертністю δN : $\frac{1}{N} \frac{dN}{dt} = \gamma - \delta N$ або $\frac{dN}{dt} = N(\gamma - \delta N)$

(**рівняння Ферхюльста—Перла**, 1845 р.) Величина δ визначається багатьма факторами: поширенням інфекції, конкурентною боротьбою за їжу тощо.

Для розв'язку **рівняння Ферхюльста-Перла** відокремимо змінні, отримаємо: $\int \frac{dN}{N(\gamma - \delta N)} = \int dt$. Підінтегральний вираз подамо у вигляді:

$$\frac{1}{(\gamma - \delta N)N} = \frac{1}{\gamma N} + \frac{\delta}{\gamma(\gamma - \delta N)}, \text{ тоді } \frac{1}{\gamma} \int \frac{dN}{N} + \frac{\delta}{\gamma} \int \frac{dN}{(\gamma - \delta N)} = \int dt.$$

Після інтегрування отримаємо: $\frac{1}{\gamma} \ln N - \frac{1}{\gamma} \ln(\gamma - \delta N) = t + C$.

Остаточно: $\frac{1}{\gamma} \ln \frac{N}{\gamma - \delta N} = t + C$.

З початкових умов: $t = 0, N = N_0$ ($N_0 < \frac{\gamma}{\delta}$), знайдемо константу C :

$$C = \frac{1}{\gamma} \ln \frac{N_0}{\gamma - \delta N_0}.$$

Підставивши C в останнє рівняння отримаємо: $\ln \frac{N(\gamma - \delta N_0)}{N_0(\gamma - \delta N)} = \gamma t$.

або $\frac{N(\gamma - \delta N_0)}{N_0(\gamma - \delta N)} = e^{\gamma t}$.

З останнього рівняння знайдемо N :

$$N = \frac{N_0 \gamma e^{\gamma t}}{\gamma - \delta N_0 + \delta N_0 e^{\gamma t}}.$$

Отримане рівняння називають логістичним (Ферхюльста-Перла). Чисельність популяцій за даних умов з часом наближається до деякого постійного значення

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{N_0 \gamma e^{\gamma t}}{\gamma - \delta N_0 + \delta N_0 e^{\gamma t}} = \frac{\gamma}{\delta}.$$

Величину $\mu = \frac{\gamma}{\delta}$ називають рівноважною чисельністю популяцій, вона дорівнює максимальній чисельності, теоретично можливій за даних умов.

Розв'язок $N = \mu = \frac{\gamma}{\delta}$ також задовольняє дане диференціальне рівняння. Він не отримується з загального, оскільки у ході розв'язування ми виконували ділення на вираз $\gamma - \delta N$, вважаючи його відмінним від нуля.

Графік $N(t)$, представлений на рис. 4.1, S-подібна крива, яка описує динаміку чисельності багатьох популяцій, що існують у природних умовах.

Функція $N(t)$ має точку перегину при $N = \frac{\mu}{2} = \frac{\gamma}{2\delta}$, де з ввігнутої переходить в опуклу.

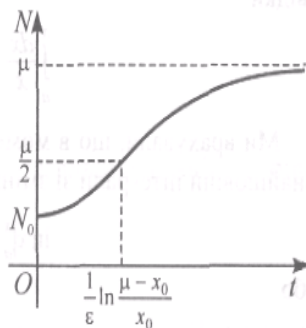


Рис. 4.1

4.5. Кінетика хімічних реакцій

Рівняння, яке характеризує залежність швидкості реакції від концентрації кожної речовини, що впливає на швидкість, називається кінетичним рівнянням реакції.

4.5.1. Закон реакції першого порядку

Запишемо рівняння для швидкості реакції першого порядку:

$$\frac{dc}{dt} = -k_1 c,$$

де c - концентрація реагуючої речовини, t - час, k_1 - постійна швидкості реакції. Знак “-” у рівнянні вказує на зменшення концентрації з часом.

Відокремимо змінні і проінтегруємо рівняння: $\frac{dc}{c} = -k_1 dt$;

$$\int \frac{dc}{c} = -\int k_1 dt; \quad \ln|c| = -k_1 t + \ln|C_1|, \text{ тут } C_1 - \text{ стала інтегрування.}$$

Якщо в початковий момент часу $c = c_0$, тоді $C_1 = c_0$ і $c = c_0 e^{-k_1 t}$ – закон реакції першого порядку в інтегральній формі.

Знайдемо час, за який концентрація реагуючої речовини зменшується наполовину. Для цього в закон реакції першого порядку

підставимо значення $t = \tau, c = \frac{c_0}{2}$: $\frac{c_0}{2} = c_0 e^{-k_1 \tau}$, звідки $\frac{1}{2} = e^{-k_1 \tau}$,

$$\ln \frac{1}{2} = -k_1 \tau, \quad \tau = \frac{\ln 2}{k_1} = \frac{0.693}{k_1}.$$

τ - період напівперетворення.

Для реакції першого порядку період напівперетворення не залежить від початкової концентрації речовини.

4.5.2. Закон реакції другого порядку

Якщо є дві реагуючі речовини з концентраціями c_1 і c_2 , то швидкість реакції пропорційна до концентрації кожної з них:

$$\frac{dc}{dt} = -k_2 c_1 c_2,$$

де k_2 - постійна швидкості реакції другого порядку.

Розглянемо випадок, коли $c_1 = c_2 = c$, тоді початкове рівняння

перетвориться в $\frac{dc}{dt} = -k_2 c^2$. Відокремимо змінні в отриманому рівнянні і

проінтегруємо його:

$$\frac{dc}{c^2} = -k_2 dt; \quad \int \frac{dc}{c^2} = -\int k_2 dt; \quad -\frac{1}{c} = -k_2 t + C_2,$$

C_2 - стала інтегрування, яку визначимо з умови: $t = 0, c = c_0$. Тоді:

$$-\frac{1}{c_0} = C_2, \quad \text{звідки} \quad -\frac{1}{c} = -k_2 t - \frac{1}{c_0}, \quad \frac{1}{c} - \frac{1}{c_0} = k_2 t, \quad k_2 = \frac{1}{t} \frac{c_0 - c}{c_0 c}.$$

Період напівперетворення для реакції другого порядку при $t = \tau, c = c_0/2$ дорівнює: $\tau = \frac{1}{k_2 c_0}$.

4.5.3. Закон реакції третього порядку

У випадку, коли реагують три речовини з концентраціями c_1, c_2, c_3 , то швидкість реакції визначається так:

$$\frac{dc}{dt} = -k_3 c_1 c_2 c_3,$$

де k_3 - постійна швидкості реакції третього порядку.

Якщо концентрації рівні: $c_1 = c_2 = c_3$, то $\frac{dc}{dt} = -k_3 c^3$.

Проінтегруємо отримане рівняння після відокремлення змінних:

$$\frac{dc}{c^3} = -k_3 dt; \quad \int \frac{dc}{c^3} = -\int k_3 dt; \quad -\frac{1}{2c^2} = -k_3 t + C_3.$$

Сталу інтегрування C_3 визначимо з умови: $t = 0, c = c_0$. Тоді

$$C_3 = -\frac{1}{2c_0^2}, \quad \text{а} \quad -\frac{1}{2c^2} = -k_3 t - \frac{1}{2c_0^2}, \quad \text{або} \quad \frac{1}{2c^2} - \frac{1}{2c_0^2} = k_3 t, \quad \text{звідки}$$

$$k_3 = \frac{1}{2t} \left(\frac{c_0^2 - c^2}{c_0^2 c^2} \right).$$

Період напівперетворення для реакції третього порядку при $t = \tau, c = c_0/2$:

$$\tau = \frac{3}{2k_3 c_0^2}.$$

4.6. Теорія епідемій

Розглянемо випадок, коли захворювання, що вивчається, носить тривалий характер. Процес передачі інфекції набагато швидший, ніж протікання хвороби. Заражені особи не ізолюються і передають при зустрічах інфекцію незараженим особам.

Вважаємо, що в початковий момент часу $t = 0$ число заражених осіб - a , незаражених осіб - b ; $x(t)$ - число заражених осіб у момент часу t , а $y(t)$ - число незаражених осіб до моменту часу t .

Можна записати, що $x(t) + y(t) = a + b$.

Знайдемо закон зміни числа незаражених осіб з часом, тобто $y = f(t)$.

Число незаражених осіб буде зменшуватися з часом пропорційно до кількості зустрічей між зараженими і незараженими особами. Тому, для проміжку часу dt : $dy = -\beta xy dt$, тут β - коефіцієнт пропорційності.

Визначимо x з попереднього рівняння і підставимо його в дане, отримаємо: $\frac{dy}{dt} = -\beta y(a + b - y)$. - диференціальне рівняння, що характеризує розвиток епідемії. Відокремимо змінні в отриманому рівнянні:

$$\frac{dy}{y(a + b - y)} = -\beta dt.$$

Перетворимо ліву частину рівняння $\frac{1}{a + b} \left(\frac{1}{y} + \frac{1}{a + b - y} \right) dy = -\beta dt$ і проінтегруємо:

$$\int \frac{1}{a + b} \left(\frac{1}{y} + \frac{1}{a + b - y} \right) dy = -\int \beta dt;$$

$$\frac{1}{a + b} \left[\int \frac{1}{y} dy + \int \frac{dy}{a + b - y} \right] = -\beta \int dt;$$

$$\ln y - \ln(a + b - y) = -\beta(a + b)t + \ln C;$$

$$\ln \frac{y}{a + b - y} - \ln C = -\beta(a + b)t;$$

$$\frac{y}{C(a + b - y)} = e^{-\beta(a + b)t}; \text{ звідки } \frac{y}{a + b - y} = C e^{-\beta(a + b)t}.$$

Якщо $y = b$ при $t = 0$, то $C = \frac{b}{a}$, тоді $\frac{y}{a + b - y} = \frac{b}{a} e^{-\beta(a + b)t}$, звідки

$$y(t) = \frac{b(b + a)}{b + a e^{\beta(a + b)t}}.$$

Отримана формула дає зменшення з часом числа незаражених осіб.

Під час епідемії практично реєструють число захворювань за одиницю часу (добу, тиждень, місяць). Динаміка такого показника

представлена **епідеміологічною кривою**. Рівняння епідеміологічної кривої в загальному випадку записується так: $f(t) = -\frac{dy}{dt}$.

Продиференціюємо формулу для $y(t)$ по часу і отримаємо рівняння епідеміологічної кривої для нашого випадку:

$$f(t) = \frac{\beta ab(a+b)^2 e^{\beta(a+b)t}}{(b + ae^{\beta(a+b)t})^2}.$$

Крива, що описується отриманим рівнянням, спочатку зростає, при $t = \frac{\ln b - \ln a}{\beta(a+b)}$ досягає максимуму, потім спадає і прямує до нуля.

4.7. Застосування диференціальних рівнянь в імунології

Взаємодія організму з чужорідним антигеном визначається такими основними чинниками (відповідно до моделі, запропонованої Г. Марчуком):

- 1) концентрацією патогенних антигенів $V(t)$.
- 2) концентрацією антитіл $F(t)$. Під антитілами розумітимемо як імуноглобуліни, так і клітинні структури, що нейтралізують даний антиген (Т-лімфоцити, клітинні рецептори).
- 3) концентрацією плазмоклітин $C(t)$. Під плазмоклітинами розумітимемо популяцію носіїв та продуцентів антитіл (імунокомпетентні клітини та імуноглобулінопродуценти).
- 4) відносною характеристикою ураження органу $m(t)$.

Виходячи з того, що швидкість зміни числа антигенів залежить від темпів їхнього збільшення βV і від темпів їхньої нейтралізації антитілами γFV . Отримаємо рівняння, яке описує зміну антигенів в організмі :

$$\frac{dV}{dt} = \beta V - \gamma FV ,$$

де β – коефіцієнт збільшення антигенів, а γ – коефіцієнт нейтралізації антигенів антитілами.

Концентрація плазмоклітин залежить від швидкості їхньої генерації Q (Q пропорційна FV , коефіцієнт пропорційності α враховує ймовірність зустрічі “антиген-антитіло”, збудження каскадної реакції та кількість новоутворених клітин) і швидкості зменшення внаслідок старіння $\mu(C-C^*)$:

$$\frac{dC}{dt} = Q(T - \tau) - \mu(C - C^*) ,$$

де τ – час, впродовж якого здійснюється формування каскаду плазмоклітин, C^* - концентрація плазмоклітин у здоровому організмі.

Отримаємо також третє рівняння, яке описує швидкість зміни кількості антитіл $\frac{dF}{dt}$. Ця величина залежить від швидкості виробництва антитіл плазмоклітинами $\rho \cdot C$ (ρ – швидкість виробництва антитіл однією плазмоклітиною) та швидкості їхнього виведення за рахунок природного катаболізму $\mu_F F$ (μ_F – коефіцієнт, обернено пропорційний до часу розпаду антитіл):

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - \mu_F F .$$

Отримані рівняння не відображають послаблення імунної системи, зумовленого ураженням інших систем та органів. Розглядатимемо відносну характеристику ураження органу m . Швидкість зміни цієї характеристики залежить від кількості антигенів σV (σ – константа, що залежить від виду хвороби) та відновлювальної діяльності організму $\mu_m m$ (μ_m - коефіцієнт, що характеризує відновлювальну діяльність організму):

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m .$$

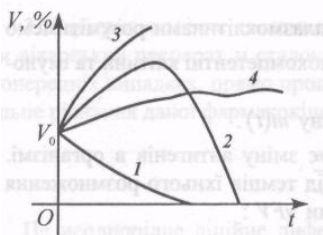


Рис. 4.2

Отримані чотири диференціальні рівняння повністю описують процес взаємодії імунної системи з вірусом. Комп'ютерне моделювання дозволяє проаналізувати десятки ситуацій, в яких змінюють дози інфекції, темпи накопичення вірусів, початковий рівень антитіл, відносну масу ураження органу тощо, і зробити важливі висновки, а саме:

- 1) максимальна концентрація вірусів залежить не від дози ураження, а від стану імунної системи та типу вірусу;
- 2) хронічні форми хвороби обумовлені недостатньою стимуляцією імунної системи;
- 3) для переведення хронічної форми хвороби в гостру з подальшим одужанням необхідно підвищити концентрацію вірусу в організмі;
- 4) штучне зниження температури сприяє виникненню затяжних чи хронічних форм хвороби.

Отримані схеми типових форм перебігу хвороби наведено на рис. 6. Крива 1 характеризує захворювання, які протікають приховано. Антиген виводиться з організму за рахунок високого нормального рівня антитіл, специфічних для даного антигену. Крива 2 характеризує гострий нормальний перебіг хвороби, 3 - хвороба з летальним наслідком, 4 - хронічна форма хвороби.

4.8. Фармакокінетичні моделі

Фармакокінетика вивчає розподіл в організмі біологічно активної речовини лікарського препарату та зміну її концентрації з часом.

Основна мета фармакокінетики – оптимізація дозування лікарської речовини з метою покращання терапевтичного ефекту і зменшення токсичного. Прикладним завданням фармакокінетики є виявлення зв'язків між концентраціями лікарської речовини і її метаболітами в різних середовищах організму і фармакологічним ефектом.

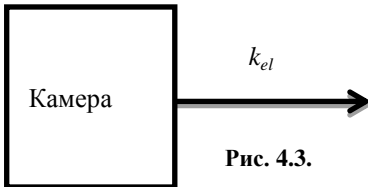
Основним поняттям у фармакокінетиці є *камера*. Камера представляє собою обмежений у просторі об'єм рідини (тканини), в якому концентрація лікарської речовини у всіх просторових точках камери вважається однаковою. Об'єм камери також вважається постійним і незмінним у часі. В якості камер розглядають кров, лімфу, міжтканинну рідину.

У найпростішому випадку допускається наявність тільки однієї камери. Такі фармакокінетичні моделі називають однокамерними.

4.8.1. Однокамерна лінійна фармакокінетична модель

Схема найпростішої однокамерної моделі приведена на рис. 4.3. При цьому допускається, що лікарська речовина вводиться в камеру одномоментно, а швидкість її виведення пропорційна до кількості речовини, яка знаходиться у даний момент у камері.

Тоді згідно закону діючих мас:



$$\frac{dM}{dt} = -k_{el}M,$$

де M - маса препарату в камері, k_{el} - константа елімінації (виведення)

лікарської речовини з організму.

Чим більша константа швидкості елімінації, тим швидше лікарська речовина виводиться з організму, тим менший час її дії.

В інтегральному вигляді це рівняння буде таким:

$$M = M_0 e^{-k_{el}t},$$

де M_0 - маса препарату в камері в момент часу $t = 0$.

Слід відзначити, що в реальних фармакокінетичних дослідженнях часто вимірюють не масу лікарської речовини, а її концентрацію.

Якщо в камері об'ємом V міститься препарат з концентрацією C , то маса препарату $M = V \cdot C$, тоді рівняння виражене через концентрацію препарату, матиме вигляд:

$$C(t) = C_0 e^{-k_{el}t}.$$

Прологарифмувавши рівняння, отримаємо:

$$\ln|C| = \ln|C_0| - \ln|k_{el}t|.$$

Таким чином, у випадку найпростішої однокамерної моделі залежність концентрації лікарської речовини від часу в напівлогарифмічних координатах є лінійною. При цьому тангенс кута нахилу дорівнює константі швидкості елімінації, а ордината точки перетину прямої з віссю абсцис – початковій концентрації лікарської речовини (рис.4.4).

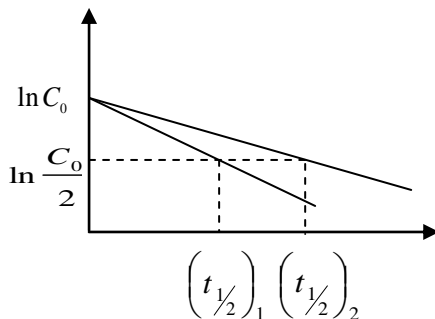


Рис. 4.4.

На рис. 4.4 представлені залежності натурального логарифма концентрації деякого препарату від часу в двох суб'єктах з однаковими початковими концентраціями, але з різною швидкістю виведення препарату ($k_{el1} > k_{el2}$).

Важливою характеристикою однокамерних моделей є **час напіввиведення лікарської речовини** $(t_{1/2})$.

$$\ln C_0/2 = \ln C_0 - \ln k_{el} (t_{1/2})$$

$$(t_{1/2}) = \frac{\ln 2}{k_{el}}$$

Отже, для однокамерних моделей час напіввиведення лікарської речовини не залежить від її початкової концентрації.

4.8.2. Однокамерна лінійна фармакокінетична модель із всмоктуванням

Розглянемо випадок, коли лікарська речовина надходить в організм поступово з деякого депо, що відбувається при внутрішньом'язовому введенні чи прийомі лікарського препарату перорально. Математично така ситуація описується системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dM_1}{dt} = -k_1 M_1, \\ \frac{dM}{dt} = k_1 M_1 - k_{el} M, \end{cases}$$

де M_1 - маса препарату в депо в момент часу t ;

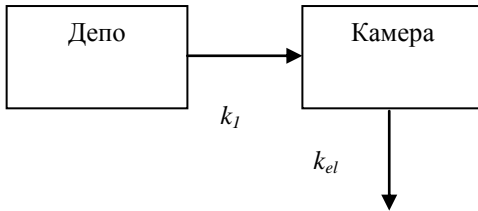


Рис. 4.5.

M - маса препарату в камері в момент часу t .

Нехай у початковий момент часу ($t=0$): $M_1 = M_{01}, M = 0$. Тоді внаслідок інтегрування першого рівняння системи отримаємо $M_1 = M_{01}e^{-k_1 t}$ і підставимо у друге рівняння системи:

$$\frac{dM}{dt} + k_{el} M = k_1 M_{01} e^{-k_1 t}.$$

Отримали неоднорідне диференціальне рівняння першого порядку. Частинним розв'язком рівняння є функція:

$$M(t) = \frac{M_{01} \cdot k}{k_1 - k_{el}} (e^{-k_{el} t} - e^{-k_1 t}).$$

4.8.3. Однокамерна лінійна модель з крапельницею

За допомогою крапельниці лікарські препарати надходять у кров із сталою швидкістю v . Швидкість виведення лікарської речовини з крові вважаємо пропорційною до першого степеня кількості цієї речовини (M) у крові. У випадку однокамерної лінійної фармакокінетичної моделі з крапельницею диференціальне рівняння має вигляд:

$$\frac{dM}{dt} = v - kM,$$

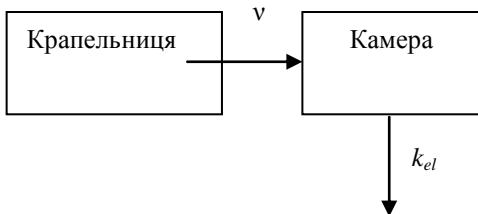


Рис. 4.6.

де k_{el} - стала, що характеризує виведення лікарської речовини з крові.

Якщо $M(t)$ - маса лікарської речовини в крові в момент часу t , початкова маса $M(t=0) = M_0$, то частинний розв'язок лінійного диферен-

ціального рівняння першого порядку буде такий:

$$M(t) = \frac{v}{k_{el}} + (M_0 - \frac{v}{k_{el}})e^{-k_{el}t}.$$

Як бачимо, кількість лікарської речовини в крові з часом наближається до стаціонарного рівня: $\lim_{t \rightarrow \infty} M(t) = \frac{v}{k_{el}}$.

Приклад.

Кількість фармацевтичного препарату зменшується з часом за законом $m(t) = m_0 e^{-kt}$. Константа швидкості розчинення ліків з початковою масою 0,25 г дорівнює $0,02 \text{ с}^{-1}$. Розрахувати кількість препарату, що розчиниться через 30 хв.

Розв'язання. Кількість препарату, що залишиться нерозчиненим розраховуємо за формулою: $m(t) = m_0 e^{-kt}$.

$$m(t) = 0,25 \cdot e^{-0,02 \cdot 30} \approx 0,14(\text{г}).$$

Кількість препарату, що розчиниться, це різниця між початковою кількістю препарату і кількістю препарату, що розчинився за 30 хв., тобто $m = 0,25 - 0,14 = 0,11(\text{г})$.

Відповідь: 0,11 г.

Контрольні запитання

1. Основні етапи моделювання процесів чи явищ за допомогою диференціальних рівнянь.
2. Моделювання фізичних і хімічних процесів.
3. Моделювання прикладних медичних задач.
4. Однокамерна лінійна фармакокінетична модель.
5. Однокамерна лінійна фармакокінетична модель зі всмоктуванням.
6. Однокамерна лінійна фармакокінетична модель з крапельницею.

Завдання для самостійної практичної роботи:

1. За 30 днів розпалося 50% початкової кількості радіоактивної речовини. Через який час залишиться 1% від початкової кількості?
2. Знайти закон зменшення лікарського препарату в організмі людини, якщо за 1 год після введення 10 мг препарату його маса зменшилася вдвоє. Яка кількість препарату залишиться в організмі через 2 год?
3. Якщо початкова кількість ферменту – 1г, а через 1 год дорівнює 1.2г, то яка вона буде через 5 год після початку бродіння? Швидкість приросту ферменту вважати пропорційною до його наявної кількості.
4. Швидкість розпаду деякої лікарської речовини пропорційна до наявної кількості даної речовини. Відомо, що через 1 год в організмі залишилось 31.4 г лікарської речовини, а через 3 год – 9.7 г. Визначити:
 - 1) скільки лікарської речовини було введено в організм;

2) через який час після введення в організмі залишиться 1% від початкової кількості.

5. Швидкість розчинення солі пропорційна до різниці концентрацій насиченого x_0 і дійсного x розчинів. Встановити закон зміни концентрації солі, якщо при $t = 0$ $x = x_0$.

6. Швидкості ферментативних каталітичних реакцій інколи описуються рівнянням: $\frac{dx}{dt} = \frac{k_1(\alpha - x)}{1 + k_2(\alpha - x)}$, де x – концентрація продукту в момент часу t , α – початкова концентрація реагенту. Встановити залежність зміни концентрації продукту від часу.

7. За 15 хв розчинилося 30% таблеток дигітоксину. Зробити висновок про якість таблеток дигітоксину за тестом розчинності, якщо за 1 год таблетки повинні розчинитися на 75 % і швидкість розчинення таблеток пропорційна до кількості лікарської речовини в таблетці.

8. При неперервному внутрішньосудинному введенні лікарського препарату з постійною швидкістю v зміна його в крові описується рівнянням $\frac{dM}{dt} = v - kM$, Визначити залежність кількості лікарського препарату в крові при умові, що $M(t = 0) = 0$.

9. Розподіл потенціалу U вздовж пасивного волокна задається диференціальним рівнянням $\chi \frac{d^2U}{dx^2} = U$, де χ – постійна, що дорівнює відношенню опору протоплазми і мембрани на одиницю довжини волокна x з врахуванням того, що потенціал не може необмежено рости вздовж волокна і при $x = 0$ $U = U_0$. Знайти закон зміни потенціалу U залежно від x .

10. При проходженні через шар води товщиною 3 м поглинається половина початкової кількості світла. Яка кількість світла дійде до глибини 30 м? Врахувати, що кількість світла, поглинутого при проходженні через тонкий шар води, пропорційна до товщини шару і до кількості світла, що падає на поверхню.

11. Згідно із законом Ньютона швидкість охолодження тіла пропорційна до різниці між температурами тіла T і оточуючого середовища T_c . Знайти закон охолодження тіла з часом, якщо в початковий момент часу $t=0$ $T=T_0$.

12. До якої температури охолотиться тіло за 30 хвилин, якщо за 10 хвилин воно охолотило від 100 до 60 °С? Температура оточуючого середовища незмінна.

13. Скорочення м'яза $x(t)$ описується рівнянням: $\frac{dx}{dt} = A(x_0 - x)$, де x_0 – повне скорочення м'яза, A – стала, яка залежить від навантаження. Знайти

розв'язок рівняння, якщо при $t=0$ $x=0$.

14. Постійна швидкості розчинення таблеток стрептоциду по 0,5 г дорівнює $0,05 \text{ хв}^{-1}$. Обчислити, скільки лікарської речовини розчиниться за 30 хв, якщо швидкості розчинення пропорційна до кількості лікарської речовини в таблетці.

15. Концентрація реагенту в реакції зменшується з часом за законом $C(t)=C_0e^{-kt}$. $C_0=2,5$ моль/л; $k=0,098 \text{ с}^{-1}$. Чому буде дорівнювати концентрація реагенту через 25 с після початку реакції?

16. Кількість лікарської речовини зменшується з часом за законом $m(t)=m_0e^{-kt}$. Постійна швидкості розчинення деякого виду таблеток масою 0,5 г складає $0,05 \text{ хв}^{-1}$. Обчислити скільки лікарської речовини розчиниться за 30 хв.

17. Кількість лікарської речовини зменшується з часом за законом $m(t)=m_0e^{-kt}$. Постійна швидкості розчинення деякого виду таблеток масою 0,5 г складає $0,03 \text{ хв}^{-1}$. Обчислити скільки лікарської речовини розчиниться за 50 хв.

18. Кількість лікарської речовини зменшується з часом за законом $m(t)=m_0e^{-kt}$. Постійна швидкості розчинення деякого виду таблеток масою 0,25 г складає $0,04 \text{ хв}^{-1}$. Обчислити скільки лікарської речовини розчиниться за 40 хв.

19. За 1 год. після введення 15 мг препарату його маса зменшилась вдвоє. Яка кількість препарату залишиться в організмі через 3 год.?

20. За 2 год. після введення 10 мг препарату його маса зменшилась втриє. Яка кількість препарату залишиться в організмі через 4 год.?

21. Концентрація реагенту в реакції зменшується з часом за законом $C(t)=C_0e^{-kt}$. $C_0=2,5$ моль/л; $k=0,098 \text{ с}^{-1}$. Чому буде дорівнювати концентрація реагенту через 20 с після початку реакції?

22. Концентрація реагенту в реакції зменшується з часом за законом $C(t)=C_0e^{-kt}$. $C_0=5$ моль/л; $k=0,095 \text{ с}^{-1}$. Чому буде дорівнювати концентрація реагенту через 5 с після початку реакції?

23. Концентрація реагенту в реакції зменшується з часом за законом $C(t)=C_0e^{-kt}$. $C_0=2,5$ моль/л; $k=0,099 \text{ с}^{-1}$. Чому буде дорівнювати концентрація реагенту через 17 с після початку реакції?

24. Якщо початкова кількість ферменту – 2г, а через 1год. вона подвоїлася, то якою вона буде через 5год після початку бродіння? Швидкість приросту ферменту вважати пропорційною до його наявної кількості $m(t)=m_0e^{kt}$.

25. Якщо початкова кількість бактерій – 1000, а через 0,5 доби - 10000, то якою вона буде через 1 добу після початку їх розмноження? Швидкість розмноження бактерій пропорційна до їх початкової кількості $K(t)=K_0e^{kt}$.