

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 1

ЗАТВЕРДЖЕНО

Науково-методичною радою
Державного університету
«Житомирська політехніка»

протокол від 29 червня 2023 р.
№ 09

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ для проведення практичних занять з навчальної дисципліни «МОДЕЛЮВАННЯ СИГНАЛІВ ТА ПРОЦЕСІВ В БІОСИСТЕМАХ»

для здобувачів вищої освіти освітнього ступеня «магістр»
спеціальності 163 «Біомедична інженерія»
освітньо-професійна програма «Біомедична інженерія»
факультет інформаційно-комп'ютерних технологій
кафедра комп'ютерних технологій у медицині та телекомунікаціях

Рекомендовано на засіданні
кафедри комп'ютерних
технологій у медицині та
телекомунікаціях
26 червня 2023 р.,
протокол № 6

Розробник: к.т.н., доцент кафедри комп'ютерних технологій у медицині та телекомунікаціях Оксана КОРЕНІВСЬКА

Житомир
2023

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 2

ЗМІСТ

Математичне моделювання в біоінженерії	3
Практична робота №1	5
Моделювання зміни чисельності популяції. Модель природного росту (модель Мальтуса)	
Практична робота №2	9
Модель зміни чисельності популяції з урахуванням внутрішньовидової конкуренції (модель Ферхюльста)	
Практична робота №3	13
Модель "хижак - жертва" (модель Вольтера)	
Практична робота №4	17
Математичне моделювання епідемічного процесу	
Практична робота №5	28
Математичне моделювання розподілу в організмі ліків. Фармакокінетична модель	
Практична робота № 6	36
Математичне моделювання гемодинаміки на прикладі моделі Франка	
Практична робота № 7	43
Резистивна модель гемодинаміки при змінах просвіту судин	
Практична робота № 8	52
Моделювання процесу дифузії. Модель фільтраційно-реабсорбційних процесів у капілярах	
Рекомендована література	59

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 3

Математичне моделювання в біоінженерії

Математичне моделювання в біоінженерії базується на методах математичної фізики. Проміжне положення між фізикою й математикою займає математична фізика - теорія математичних моделей фізичних явищ. При побудові моделей використовуються фізичні закони, однак методи дослідження отриманих рівнянь є математичними.

Постановка завдань математичної фізики полягає в побудові математичних моделей, що описують основні закономірності досліджуваного класу фізичних явищ. Така постановка складається у виведення рівнянь (диференціальних, інтегральних, алгебраїчних). При цьому виходять із основних фізичних законів, що враховують тільки найбільш істотні риси явища, відволікаючись від другорядних характеристик. Такими законами є звичайно закони збереження, наприклад енергії, часток і т.д. Тому для опису процесів різної фізичної природи, але з однаковими характерними рисами, застосовують ті самі математичні моделі.

Для повного опису еволюції фізичного процесу крім рівнянь необхідно, по-перше, задати параметри процесу в деякий фіксований момент часу (початкові умови) і, по-друге, задати, режим на границі того середовища, де протікає цей процес (граничні умови). Прикладами рівнянь математичної фізики є рівняння Максвелла, рівняння Шредингера.

Методи математичної фізики використовуються й при дослідженні біофізичних процесів. Зокрема використовуються закони гідродинаміки, рівняння дифузії, хвильові рівняння поширення електричного струму уздовж нервового волокна й ін.

Оскільки всі процеси в живих організмах або співтовариствах живих об'єктів розвертаються як у часі, так і в просторі, то найбільш адекватні моделі цих процесів є системами рівнянь у частинних похідних. Однак у великій кількості випадків можна вважати, що у всіх частинах розглянутого обсягу процеси синхронні, отже, залежність від координати відсутній. У цьому випадку можна спростити систему, розглядаючи її як точку, поведінка якої описується рівняннями у звичайних похідних.

Розглянемо загальний вид кінетичних рівнянь, які служать математичними моделями в біологічній кінетиці при вивченні точкових систем:

$$\frac{dx_i}{dt} = F_i(x_1, x_2, \dots, x_n) (i = 1, 2, \dots, n),$$

де $x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)$ – невідомі функції часу, що описують змінні величини системи, $\frac{dx_i}{dt}$ — швидкість зміни цих змінних, F_i — функції, що залежать від зовнішніх і внутрішніх параметрів системи.

Параметри – це величини, які підтримуються незмінними протягом часу спостереження над системою. Змінні – величини, які змінюються із часом. У

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 4

різних біологічних системах у якості змінних можуть виступати різні вимірювані величини: у біохімії – це концентрації речовин, у мікробіології – число мікроорганізмів, в екології – чисельність виду, у фармакокінетиці – концентрація лікарського препарату, у біофізику мембранних процесів – потенціал мембрани, у гемодинаміці серцевої діяльності – артеріальний тиск, об'ємна швидкість кровотоку.

Рівняння звичайно нелінійні. Величини, як правило, складаються з декількох доданків. Позитивні члени описують приріст компонента, негативні — збиток. Для побудови системи необхідно знати швидкості припливу й відтоку кожного компонента і їхня залежність від змінних. Крім цього, повинні бути задані початкові значення $x_i(t=0)$.

У ряді випадків можна одержати точне аналітичне рішення рівнянь; у загальному випадку завдання може бути вирішена лише приблизно чисельними методами за допомогою персонального комп'ютера (ПК).

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 5

Практична робота №1

Моделювання зміни чисельності популяції. Модель природного росту (модель Мальтуса)

Традиційною областю додатка математичних моделей є теорія розвитку біологічних популяцій. Дана теорія розглядає з єдиної точки зору різні аспекти основних закономірностей зміни чисельності популяцій, у тому числі й кліток, що живуть як у природних умовах, так і в штучних лабораторних установках. Основні особливості пов'язані з факторами, що лімітують ріст, середовища, з співіснуванням різних видів у процесі росту.

Ціль роботи:

1. Навчитися ставити й розв'язувати кінетичні рівняння при моделюванні процесів зміни чисельності популяцій.
2. Проводити аналіз отриманих рішень, графічно представляти результати.

Підготовка до роботи

Повторити:

1. Похідні функції.
2. Побудова графіків функцій

Вивчити по рекомендованій літературі наступні питання:

1. Математичне моделювання. Основні етапи моделювання. Основні допущення. Поняття про адекватність моделі.
2. Кінетичні рівняння (загальний принцип їхньої побудови). Зміст змінних величин, що входять у них (аргумент, параметри, функції).
3. Складання конкретних кінетичних рівнянь для заданої системи.
4. Методи розв'язку диференціальних рівнянь першого порядку з роздільними змінними.

Теоретичні відомості

Реальна система: є деяка популяція одного виду (мікроорганізми, зайці й т.д.), у якій відбуваються життєві процеси у всьому їхньому різноманітті.

Постановка завдання. Знайти закони зміни чисельності популяції в часі.

Основні допущення:

1. Існують тільки процеси розмноження й природної загибелі, швидкості яких пропорційні чисельності особин у цей момент часу.
2. Не враховуємо біохімічні, фізіологічні процеси.
3. Немає боротьби між особинами за місце перебування, за їжу (нескінченно великий простір і кількість їжі).
4. Розглядаємо тільки одну популяцію, немає хижаків.

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідас ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59/6

Модель

Уведемо величини:

x — чисельність популяції в момент t ;

R — швидкість розмноження, γ — коефіцієнт розмноження;

S — швидкість природної загибелі, σ — коефіцієнт природної загибелі;

$\frac{dx}{dt}$ — швидкість зміни чисельності популяції, ε - коефіцієнт росту.

Тоді $R = \gamma x$, $S = -\sigma x$.

Складемо диференціальне рівняння балансу: зміна чисельності особин в одиницю часу визначається кількістю народжених за цей час і померлих:

$$\frac{dx}{dt} = (\gamma - \sigma)x,$$

або

$$\frac{dx}{dt} = \varepsilon x$$

Графіки для різних параметрів системи наведені на рис. 1.1.

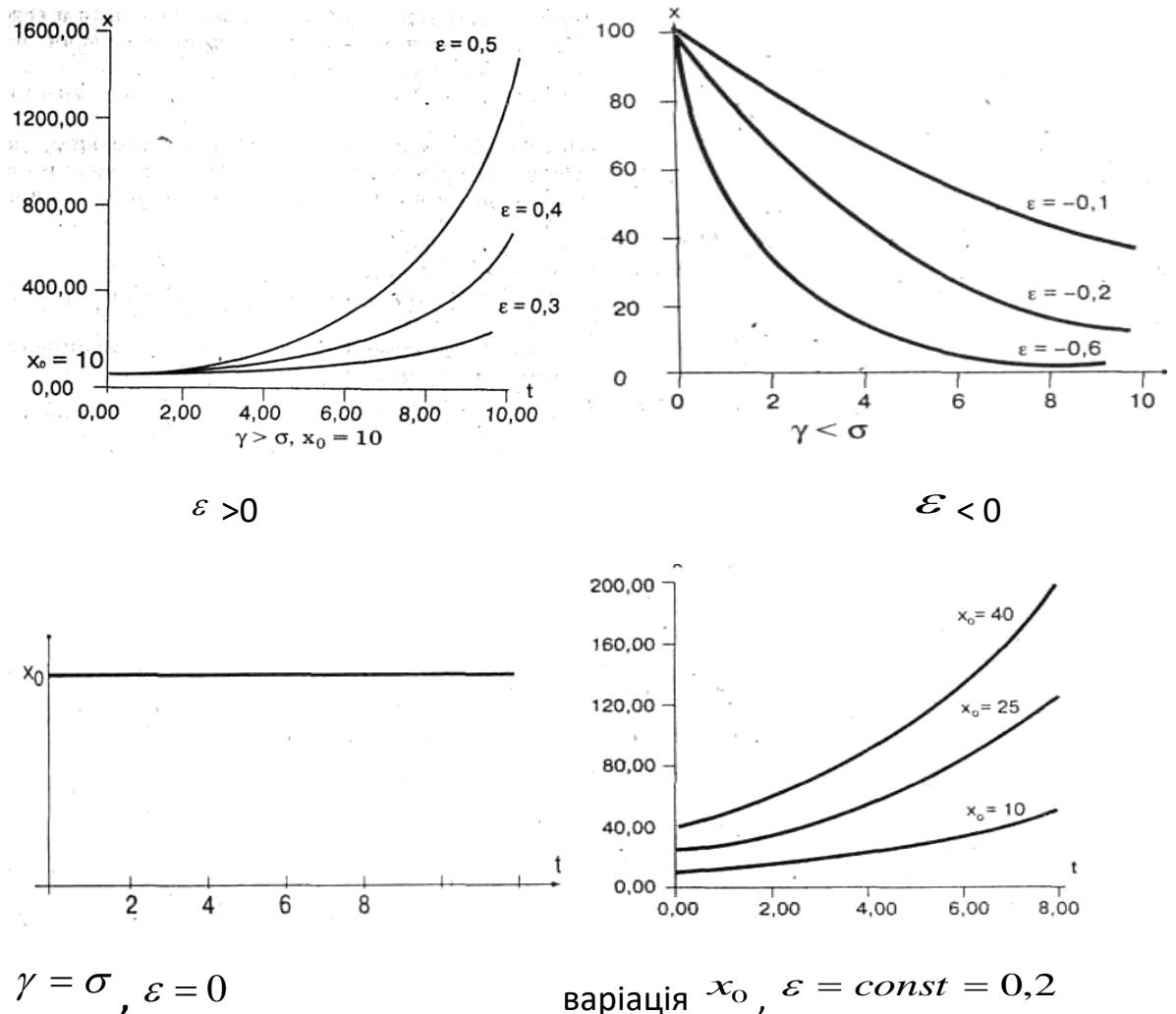


Рисунок 1.1. – Зміна чисельності особин популяції

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59/7

Початкова умова: при $t = 0$ чисельність особин $x = x_0$. Вирішимо рівняння:

$$\int_{x_0}^x \frac{dx}{x} = \int_0^t \varepsilon dt \qquad \ln \frac{x}{x_0} = \varepsilon t,$$

звідси

$$x = x_0 \cdot e^{\varepsilon t}.$$

Виконання роботи

Проаналізуйте поведження системи при різних параметрах γ, σ, x_0 .

Для цього:

1. Запишіть закон зміни $x(t)$ для заданих параметрів.
2. Побудуйте графіки $x(t)$. Криві $x(t)$ для різних γ повинні бути представлені всі на одному рисунку, відповідно для різних σ - на іншому, для різних x_0 - на третьому.

3) Оцініть із графіків характерні величини процесу:

- а) Час $T_{0,5}$, коли чисельність особин зміниться в 2 рази в порівнянні з первісною. Зіставте з розрахунковими величинами:

$$T_{0,5} = \frac{\ln 2}{|\varepsilon|}.$$

Побудуйте графік залежності $T_{0,5}(|\varepsilon|)$.

Зробіть висновок про вплив коефіцієнта росту на характерний час $T_{0,5}$.

- б) Швидкість зміни чисельності популяції при $t = 0$. Зіставте з розрахунковими величинами:

$$\left. \frac{dx}{dt} \right|_{t=0} = x_0 \varepsilon.$$

Зробіть висновок про вплив ε на швидкість зміни чисельності популяції в початковий момент часу.

Завдання 1. Проаналізуйте поведження системи при зміні коефіцієнта росту $\varepsilon > 0$ ($\gamma > \sigma$). Заповніть таблицю:

Параметри	γ , 1/год	σ , 1/год	ε , 1/год	x_0	Закон зміни $x(t)$
1 система	0,9	0,6	0,3	50	
2 система	1,0	0,6	0,4	50	
3 система	1,1	0,6	0,5	50	

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 8

Завдання 2. Проаналізуйте поведіння системи при зміні коефіцієнта росту $\varepsilon < 0$ ($\gamma < \sigma$). Заповніть таблицю:

Параметри	γ	σ	ε	x_0	Закон зміни $x(t)$
1 система	0,5	0,6	-0,1	50	
2 система	0,4	0,6	-0,2	50	
3 система	0	0,6	-0,6	50	

Завдання 3. Проаналізуйте поведіння системи при коефіцієнті росту $\varepsilon = 0$ ($\gamma = \sigma$). Заповніть таблицю:

Параметри	γ	σ	ε	x_0	Закон зміни $x(t)$
Система	0,6	0,6	0	50	

Завдання 4. Проаналізуйте поведіння системи при змінах початкової чисельності особин x_0 . Заповніть таблицю:

Параметри	γ	σ	ε	x_0	Закон зміни $x(t)$
1 система	0,8	0,6	0,2	10	
2 система	0,8	0,6	0,2	50	
3 система	0,8	0,6	0,2	100	

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 9

Практична робота №2

Модель зміни чисельності популяції з обліком внутрішньовидової конкуренції (модель Ферхюльста)

Ціль роботи:

1. Навчитися становити й вирішувати кінетичні рівняння при моделюванні процесів зміни чисельності популяцій.
2. Проводити аналіз отриманих рішень, графічно представляти результати.

Підготовка до роботи:

Повторити зі шкільного курсу:

1. Похідні функції.
2. Побудова графіків функцій.

Вивчити по рекомендованій літературі наступні питання:

1. Математичне моделювання. Основні етапи моделювання. Основні допущення. Поняття про адекватність моделі.
2. Кінетичні рівняння (загальний принцип їхньої побудови). Зміст змінних величин, що входять у них (аргумент, параметри, функції).
3. Складання конкретних кінетичних рівнянь для заданої системи.
4. Методи рішення диференціальних рівнянь першого порядку з роздільними змінними.

Теоретичні відомості

Ускладнимо розглянуту в попередній роботі модель. З метою одержання кращого рішення опису досліджуваного об'єкту, серед допущень, наведених у моделі 1, знімемо допущення 3. Нехай існує боротьба між особинами, наприклад, за місце перебування, тим самим додається додаткове джерело загибелі. Уважаючи, що швидкість загибелі за рахунок конкуренції між особинами пропорційна ймовірності зустрічі двох особин, можна записати $S = -\delta x \cdot x - \sigma x$ (δ — коефіцієнт пропорційності). Тоді рівняння балансу чисельності особин:

$$\frac{dx}{dt} = \gamma x - \sigma x - \delta x^2$$

або

$$\frac{dx}{dt} = \varepsilon x - \delta x^2$$

Це нелінійне диференціальне рівняння. Зробимо заміну змінних: $u = \frac{\varepsilon - \delta x}{x}$. Тоді при $t = 0$ $x = x_0$ одержимо:

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 10

$$\ln\left(\frac{x}{x_0}\right) - \ln\left(\frac{\varepsilon - \delta x}{\varepsilon - \delta x_0}\right) = \varepsilon t.$$

Звідси

$$x(t) = \frac{x_0 \varepsilon}{(\varepsilon - \delta x_0) e^{-\varepsilon t} + \delta x_0}$$

при $t \rightarrow \infty \quad x \rightarrow X_{cm} = \frac{\varepsilon}{\delta}$.

Графіки для різних параметрів системи наведені на рис.2.1-2.4.

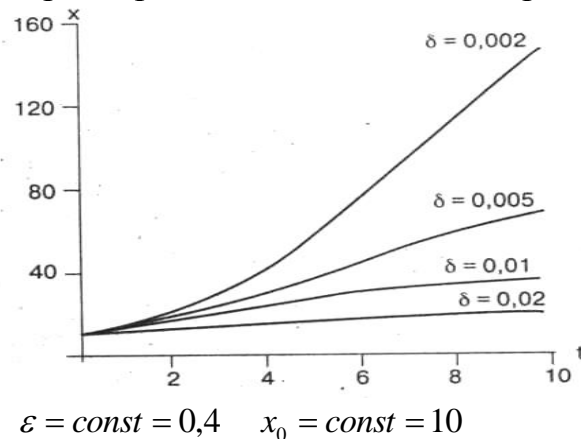


Рисунок 2.1. – Вплив δ на $x(t)$

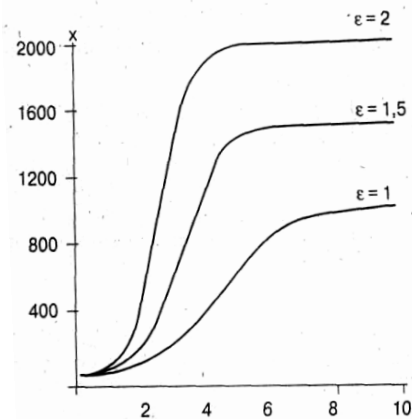
Чим менше ймовірність внутрішньовидової конкуренції, тим швидше росте чисельність особин.

Виконання роботи

Проаналізуйте поведінку системи при різних параметрах ε, δ, x_0 .

Для цього:

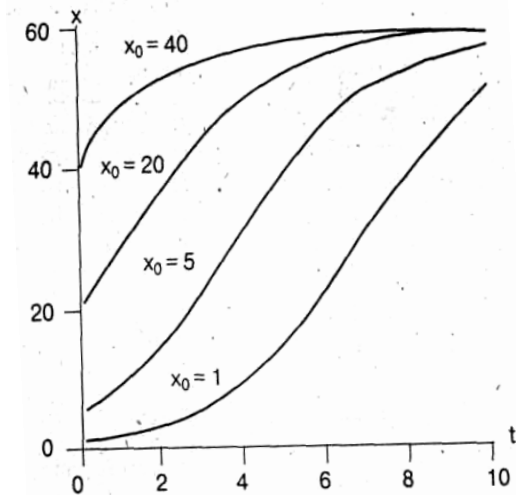
1. Запишіть закон зміни $x(t)$ для заданих параметрів.



$\delta = const = 0.001 \quad x_0 = const = 10$

Рисунок 2.2. – Вплив ε на $x(t)$

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 11



$$\delta = const = 0,01 \quad \varepsilon = const = 0,6$$

Рисунок 2.3. – Вплив x_0 на $x(t)$

2. Побудуйте графіки $x(t)$. Криві для кожного виду параметрів повинні бути представлені на одному рисунку.

3. Оцініть характерні величини процесу:

а) Стационарне значення x_{cm} , зрівняйте з розрахунковими даними

$$x_{cm} = \frac{\varepsilon}{\delta}$$

Побудуйте графіки $x_{cm}(\varepsilon)$, $x_{cm}(\delta)$.

б) Характерний час $T_{0,9}$, коли чисельність популяції становить

$x = 0,9 x_{cm}$ (тобто практично виходить на стаціонарний рівень).

Побудуйте графіки $T_{0,9}(x_0)$, $T_{0,9}(\varepsilon)$, $T_{0,9}(\delta)$.

Зробіть висновок.

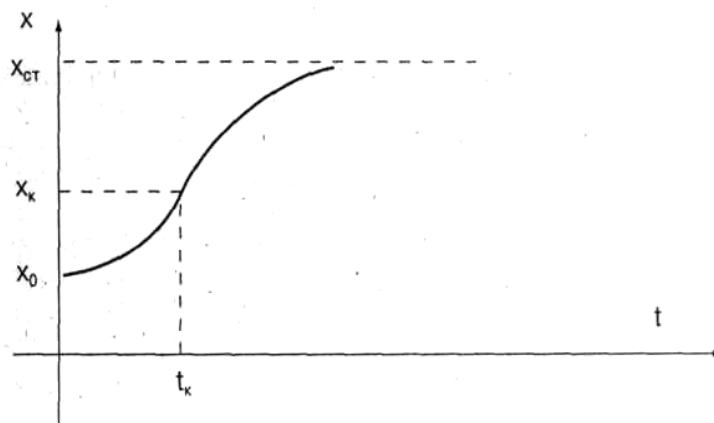


Рисунок 2.4. – Положення точки перегину

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 12

в) параметри точки перегину — час t_k і чисельність особин x_k , коли проявляється конкуренція їх між собою (рис. 2.4).

Для цього за графіком оцініть x_k , зрівняйте з теоретичним значенням:

$$x_k = \frac{1}{2} x_{cm} = \frac{\varepsilon}{2\delta}$$

За графіком знайдіть t_k . Побудуйте графіки $x_k(\varepsilon)$, $x_k(\delta)$, $x_k(x_0)$, $t_k(\varepsilon)$, $t_k(\delta)$, $t_k(x_0)$. Зробіть висновок.

Завдання 1. Проаналізуйте поведження системи при зміні коефіцієнта росту ε . Заповніть таблицю:

Параметри	ε , 1/година	δ , 1/година	x_0	Закон зміни $x(t)$	x_{cm}	x_k	t_k
1 система	2,2	0,001	20				
2 система	1,6	0,001	20				
3 система	1	0,001	20				

Завдання 2. Проаналізуйте поведження системи при зміні коефіцієнта δ (імовірності конкуренції). Заповніть таблицю:

Параметри	ε	δ	x_0	Закон зміни $x(t)$	x_{cm}	x_k	t_k
1 система	0,4	0,001	20				
2 система	0,4	0,003	20				
3 система	0,4	0,01	20				
4 система	0,4	0,02	20				

Завдання 3. Проаналізуйте поведження системи при зміні початкової чисельності особин x_0 . Заповніть таблицю:

Параметри	ε	δ	x_0	Закон зміни $x(t)$	x_{cm}	x_k	t_k
1 система	0,6	0,01	60				
2 система	0,6	0,01	40				
3 система	0,6	0,01	20				
4 система	0,6	0,01	10				

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідас ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 13

Практична робота №3 Модель "хижак - жертва" (модель Вольтерра)

Ціль роботи:

1. Навчитися становити й вирішувати кінетичні рівняння при моделюванні процесів зміни чисельності популяцій.
2. Проводити аналіз отриманих рішень, графічно представляти результати.

Підготовка до роботи

Повторити зі шкільного курсу:

1. Похідні функції.
2. Побудова графіків функцій.

Вивчити по рекомендованій літературі наступні питання:

1. Математичне моделювання. Основні етапи моделювання. Основні допущення. Поняття про адекватність моделі.
2. Кінетичні рівняння (загальний принцип їхньої побудови). Зміст змінних величин, що входять у них (аргумент, параметри, функції).
3. Складання конкретних кінетичних рівнянь для заданої системи.
4. Методи рішення диференціальних рівнянь другого порядку.

Теоретичні відомості

На рис. 3.1 наведені досвідчені дані по кількості числа добутих шкурок зайців і рисей у Канаді з 1845 по 1935 р.

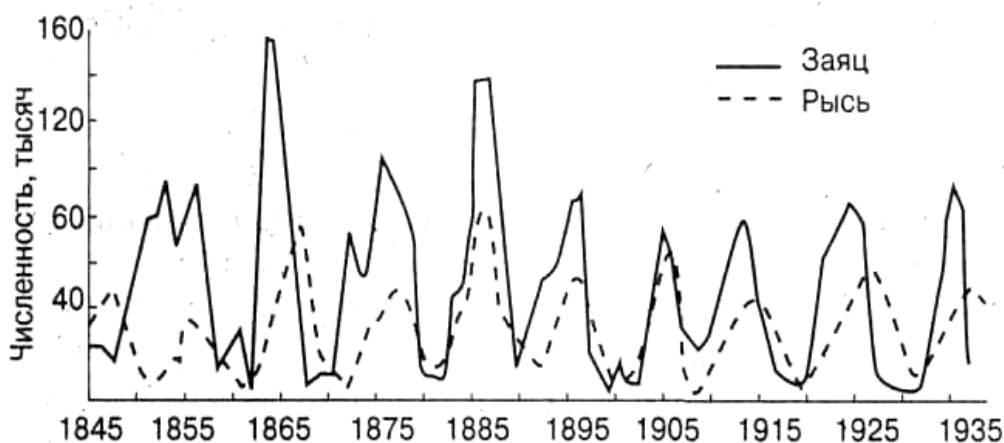


Рисунок 3.1. – Динаміка популяцій зайців і рисей

Розглянемо модель.

Серед допущень, уведених у роботі 1.1, знімемо допущення 4. Нехай у деякому просторі живуть два види особин: зайці (жертви) і рисі (хижаки). Зайці харчуються рослинною їжею, наявної завжди в достатній кількості (між ними

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 14

відсутня внутрішньовидова боротьба). Риси можуть харчуватися тільки зайцями.

Уведемо величини:

x – число жертв у момент t ;

v – число хижаків у момент t .

Рівняння балансу між чисельністю народжених і особин, що гинуть:

Жертви:

$$\frac{dx}{dt} = \gamma x - \sigma x - \alpha x y,$$

γx – швидкість розмноження, σx швидкість природної загибелі, $\alpha x y$ – швидкість загибелі за рахунок зустрічі з хижаком.

Хижаки: $\frac{dy}{dt} = \delta x y - \beta y .$

$\delta x y$ – швидкість розмноження, βy – швидкість природної загибелі або

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \varepsilon x - \alpha x y \\ \frac{dy}{dx} = \delta x y - \beta y. \end{cases}$$

У загальному виді $x(t)$ і $y(t)$ – нелінійні функції часу. Дані рівняння вирішуються за допомогою ПК.

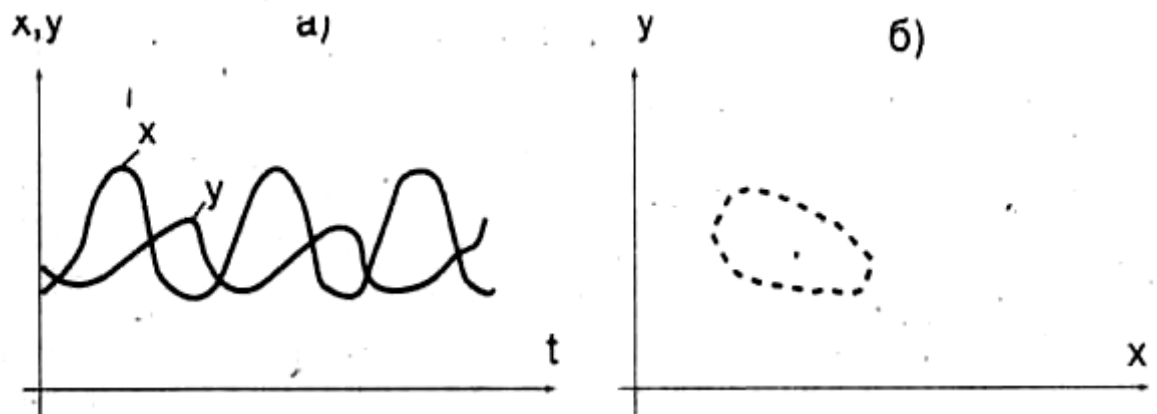


Рисунок 3.2 – Функції $x(t)$ і $y(t)$ – (а) і відповідний фазовий портрет системи (б) — схематичне подання

На рис. 3.2 представлені схематично графіки $x(t)$ і $y(t)$ (а) і відповідний фазовий портрет системи (б).

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідас ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 15

Аналітичне рішення при малих відхиленнях від стаціонарних значень.

Знайдемо стаціонарне значення x_{cm} й y_{cm} , тобто $\frac{dx}{dt} = 0, \frac{dy}{dt} = 0$.

З (1) одержимо алгебраїчні рівняння, з яких знайдемо:

$$x_{cm} = \frac{\beta}{\delta}, \quad y_{cm} = \frac{\varepsilon}{\alpha}.$$

При малих відхиленнях $u(t)$ від x_{cm} і $v(t)$ від y_{cm} система рівнянь зводиться до диференціальних рівнянь другого порядку, що описує гармонійні коливання величин u і v :

$$\frac{d^2 u}{dt^2} + \varepsilon \beta u = 0$$

$$\frac{d^2 v}{dt^2} + \varepsilon \beta v = 0$$

розв'язок рівнянь:

$$U = U_{\max} \sin \sqrt{\varepsilon \beta} t$$

$$V = V_{\max} \sin(\sqrt{\varepsilon \beta} t + \varphi_0)$$

Відношення амплітуд відхилень:

$$\frac{V_{\max}}{U_{\max}} = \frac{\delta}{\alpha} \sqrt{\frac{\varepsilon}{\beta}}.$$

У результаті чисельності особин при малих відхиленнях від стаціонарних значень рівні:

$$x(t) = x_{cm} + U_{\max} \sin \sqrt{\varepsilon \beta} t,$$

$$y(t) = y_{cm} + V_{\max} \sin(\sqrt{\varepsilon \beta} t + \varphi_0).$$

На рис. 3.3 схематично представлені графіки гармонійної зміни $x(t)$ і $y(t)$ (а) при малих відхиленнях від стаціонарних значень і відповідний їм фазовий портрет системи у вигляді еліпса (б).

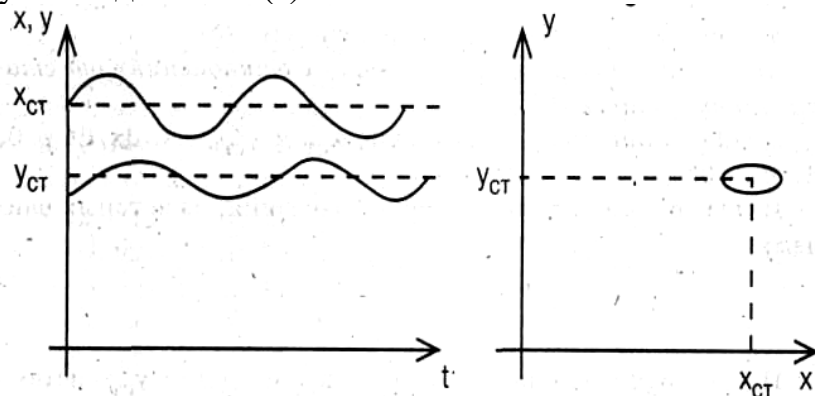


Рисунок 3.3. – Зміни $x(t)$ і $y(t)$ при малих відхиленнях (а)

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 16

і фазовий портрет системи (б)

Виконання роботи

Завдання. Проаналізуйте поведінку системи при різних параметрах $\alpha, \beta, \varepsilon, \delta$, а також при різних початкових умовах x_0 і y_0 .

Для цього:

1. Для кожної сукупності параметрів побудуйте за допомогою ПК серію графіків залежності $x(t)$ і $y(t)$ (на одному рисунку) і відповідні їм фазові портрети системи.
2. Оцініть із графіків період коливань чисельності хижаків і жертв.
3. Оцініть із графіків, при яких відхиленнях від x_{cm} і y_{cm} гармонійні коливання замінюються складними коливаннями, а форма фазової траєкторії стає відмінною від еліпсоїдальної.
4. Проведіть дослідження за допомогою ПК, при яких співвідношення параметрів модель "хижак – жертва" практично перетворюється в модель природного росту.

Варіанти зміни параметрів наведені в таблиці:

Параметр	ε , 1/рік	β , 1/рік	α	δ	x_{cm}	y_{cm}	Початкові умови	
							$x_0 = x_{cm} + \Delta x_{cm}$	$y_0 = y_{cm} + \Delta y$
1 система	0,5	0,72	0,0125	0,009			$x_0 = x_{cm} + 0,05x_{cm}$	$y = y_{cm}$
2 система	0,5	0,72	0,0125	0,009			$x_0 = x_{cm} + 0,1x_{cm}$	$y = y_{cm}$
3 система	0,5	0,72	0,0125	0,009			$x_0 = x_{cm} + 0,5x_{cm}$	$y = y_{cm}$
4 система	0,5	0,72	0,0125	0,009			$x_0 = x_{cm} + x_{cm}$	$y = y_{cm}$

Зіставте розрахункові криві зміни $x(t)$ і $y(t)$ з експериментальними кривими, представленими на рис. 3.3.

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 17

Практична робота №4 Математичне моделювання епідемічного процесу

Математичною моделлю називають опис реального процесу за допомогою математичних рівнянь. Дослідження цих рівнянь допомагає зрозуміти поведінку системи, а головне, передбачати хід процесів при зміні умов. У даній роботі розглядається математичне моделювання на прикладі моделі епідемічного процесу.

Епідемічний процес – це ланцюг інфікувань і передач інфекційного захворювання від однієї людини до іншої. Більш строго, епідемічним процесом називають "саморегулюючий процес взаємодії гетерогенних мінливих популяцій збудника захворювання й хазяїна". Це складне явище, що включає в себе не тільки біологічні, але й соціальні компоненти. Математичне моделювання допомагає одержати прогноз розвитку епідемічного процесу й, отже, вжити можливих заходів по зниженню захворюваності.

Ціль роботи:

1. Вивчити математичне моделювання на прикладі моделі епідемічного процесу.
2. Дослідити вплив параметрів моделі на одержуване рішення.

Підготовка до роботи.

Вивчити наступні питання:

1. Що таке моделювання? Математичне моделювання.
2. Адекватність і границі застосовності моделі.
3. Система рівнянь найпростішої моделі епідемічного процесу. Графік одержаного розв'язку.
4. Система рівнянь моделі епідемічного процесу з урахуванням запізнювання й залежності коефіцієнтів від часу. Графік одержаного розв'язку.

Теоретичні відомості

При побудові математичної моделі епідемічного процесу необхідно враховувати багато його особливостей. Перелічимо деякі з них.

1. Для більшості інфекцій захворювання кінчається виробленням імунітету, що охороняє хазяїна від повторного зараження. За цією ознакою інфекції можна розділити на наступні групи:

- a) що приводять до вироблення довічного імунітету (наприклад, кір, дифтерія);
- b) що приводять до вироблення тимчасового імунітету (наприклад, бактеріальні дизентерії);
- c) не приводять до вироблення імунітету (сифіліс, гонорея, СНІД).

2. У різних фазах захворювання виділення збудника в зовнішнє середовище неоднаково. Якийсь час після інфікування, коли інфекційний

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59/18

процес тільки розвивається, збудник не виділяється. У кінцевій фазі захворювання виділення збудника звичайно також менш інтенсивно. Отже, імовірність передачі інфекції від хворого до здорових членів популяції залежить від часу, що пройшов з моменту зараження. Крім того, імовірність передачі інфекції часто залежить від пори року.

3. Популяція хазяїв неоднорідна. У силу як біологічних, так і соціальних особливостей імовірність інфікування різних членів популяції неоднакова.

4. Популяція збудника також неоднорідна, у ній є більш-менш вірулентні штами.

5. Імовірність смерті членів популяції залежить від їхнього віку.

На рис. 4.1 представлений графік залежності чисельності захворілих коклюшем від часу для деякої реальної популяції, отриманий у результаті спостережень.

Для побудови математичної моделі епідемічного процесу зробимо наступні загальні допущення:

- 1) розглянемо інфекційні захворювання з довічним імунітетом;
- 2) будемо вважати, що чисельність популяції людей не змінюється із часом;
- 3) популяція, збудника однорідна.

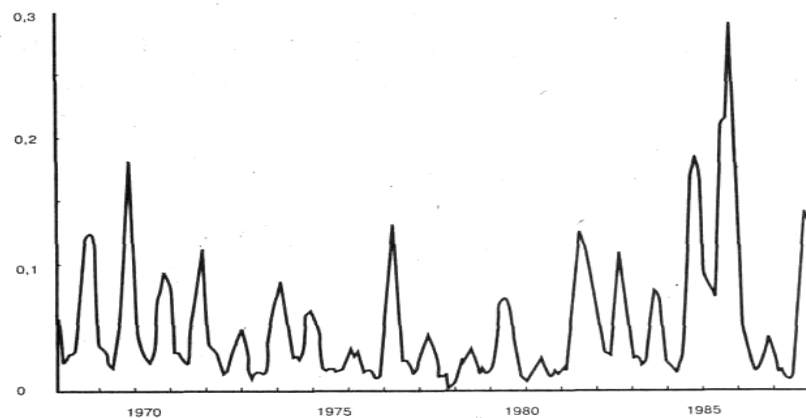


Рисунок 4.1. – Захворюваність коклюшем (число захворілих на 1000 чоловік) у Москві в 1968 – 1987 роках. Дані реєструвалися раз на місяць

Розглянемо спочатку найпростішу модель із максимальною кількістю додаткових спрощень, а потім ускладнимо її, намагаючись наблизити до реального процесу.

1. Найпростіша модель. Додатково до зробленого вище припущенням будемо вважати, що:

- 1) популяція людей однорідна;
- 2) імовірність смерті людини не залежить від віку;
- 3) імовірність видужання людини не залежить від часу, що пройшов з моменту зараження;

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 19

4) імовірність передачі інфекції не залежить від пори року.
Для побудови математичної моделі виділимо три стани. Це:
– сприйнятливий, тобто не хворіє й ще не хворів цим інфекційним захворюванням, але згодом може заразитися;
– інфікована людина;
– імунний, тобто імунітет, що має, у результаті перенесеного захворювання людина.

Нехай N – чисельність розглянутої популяції, N_I – число інфікованих, N_S – число сприйнятливих членів популяції.

Уведемо коефіцієнти, що характеризують наступні процеси:

α – коефіцієнт, що характеризує зараження сприйнятливих членів популяції;

β – коефіцієнт, що характеризує видужання інфікованих членів;

γ – коефіцієнт, що характеризує смерть членів популяції.

Запишемо швидкості відповідних процесів:

а) Зараження сприйнятливих членів популяції (перехід "сприйнятливий" – "інфікований"). Збільшення числа інфікованих членів популяції за малий проміжок часу dt пропорційно як наявному числу інфікованих членів N_I , так і числу сприйнятливих членів N_S , тобто збільшення dN_I дорівнює: $\alpha N_S N_I dt$.

Якщо всі члени популяції сприйнятливі, то за час dt збудник передається від одного інфікованого до $\alpha N dt$ членів популяції. За увесь час хвороби збудник передається від одного інфікованого в середньому до R членів, причому $R = \alpha N \tau$ й відповідно

$$\alpha = \frac{R}{N \tau},$$

де τ – середня тривалість захворювання. Величина R служить числовою мірою різниці захворювання. Якщо $R > 1$, тобто за час хвороби один інфікований заражає в середньому більше одного члена популяції, то інфекція викликає масові захворювання. Якщо ж $R < 1$, то захворюваність зменшується після замету інфекції, і масова епідемія не виникає.

б) Видужання інфікованих людей. За малий проміжок часу dt видужує число інфікованих, рівне $\beta N_I dt$. Коефіцієнт $\beta = \frac{1}{\tau}$, де τ – середня тривалість захворювання. Незавжди бачити, що

$$\frac{\alpha}{\beta} = \frac{R}{N \tau} \tau = \frac{R}{N}.$$

в) Смерть імунних і інфікованих членів популяції. За малий проміжок часу dt із причин, не пов'язаних з даним захворюванням, вмирає число людей, рівне $\gamma N dt$. При цьому $\gamma = \frac{1}{T}$, де T – середня тривалість життя. Оскільки

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59/20

чисельність популяції постійна, одночасно народжується така ж кількість немовлят, які, однак, не мають імунітету. Тому що число несприйнятливих (імунних і інфікованих) членів популяції дорівнює $N - N_s$, те серед несприйнятливих членів вмирає число, рівне $\gamma(N - N_s)dt$. Зміна числа сприйнятливих членів N_s і несприйнятливих ($N - N_s$) у результаті смерті й народження можна представити у вигляді таблиці:

	Смерть	Народження	Зміна
Сприйнятливі члени популяції, N_s	$-\gamma N_s dt$	$+\gamma N dt$	$+\gamma(N - N_s)dt$
Несприйнятливі члени популяції, $(N - N_s)$	$-\gamma(N - N_s)dt$	0	$-\gamma(N - N_s)dt$

Таким чином, у результаті народження й смерті збільшення числа сприйнятливих членів популяції дорівнює

$$\gamma(N - N_s)dt.$$

У підсумку загальні швидкості зміни числа інфікованих членів популяції $\frac{dN_I}{dt}$ й числа сприйнятливих членів $\frac{dN_s}{dt}$ рівні відповідно

$$\frac{dN_I}{dt} = \alpha N_s N_I - \beta N_I$$

$$\frac{dN_s}{dt} = \gamma(N - N_s) - \alpha N_s N_I.$$

Ми одержали систему диференціальних рівнянь, що описують динаміку епідемічного процесу в найпростішому випадку. Загальне рішення цієї системи може бути отримано тільки чисельними методами. Далі ми приведемо деякі аналітичні результати, що дозволяють зрозуміти характер рішення.

Знайдемо стаціонарний розв'язок системи. Поклавши

$$\frac{dN_I}{dt} = 0, \quad \frac{dN_s}{dt} = 0, \quad \text{одержимо два розв'язки.}$$

$$N_{I0} = 0, \quad N_{s0} = N$$

Перше: – тривіальний розв'язок, інфікованих членів популяції немає.

Другий розв'язок нетривіальний:

$R < 1$ одержуємо єдине стаціонарне рішення $N_{I0} = 0, N_{s0} = 0$. Друге рішення $N_{I0} < 0, N_{s0} > N$, не має фізичного змісту.

Розглянемо відхилення від ненульового стаціонарного розв'язку. Покладемо $N_s(t) = N_{s0} + v(t)$, $N_I(t) = N_{I0} + w(t)$. Можна показати, що у

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59/21

випадку малих відхилень v і w система зводиться до наступної системи рівнянь для $w(t)$ і $v(t)$:

$$\frac{dw}{dt} = \gamma(R-1)v,$$

$$\frac{dv}{dt} = -\gamma R v - \beta w.$$

Її розв'язок має вигляд:

$$w(t) = A_1 e^{-\frac{t}{\tau_3}} \cos(\omega t + \varphi_1), v(t) =$$

$$= A_2 e^{-\frac{t}{\tau_3}} \cos(\omega t + \varphi_2), \tau_3 =$$

$$= \frac{2}{\gamma R}, \omega \approx \sqrt{\beta \gamma (R-1)}$$

Формула для ω справедлива при $\tau \ll T, R \geq 2$, де τ – тривалість захворювання, T – тривалість життя.

Аналіз результатів. На рис. 4.2 показані графіки отриманого рішення для відносного числа інфікованих $I = \frac{N_I}{N}$ при двох значеннях ω . Це загасаючі коливання біля стаціонарного розв'язку, аналогічні загасаючим коливанням пружинного маятника при наявності опору середовища.

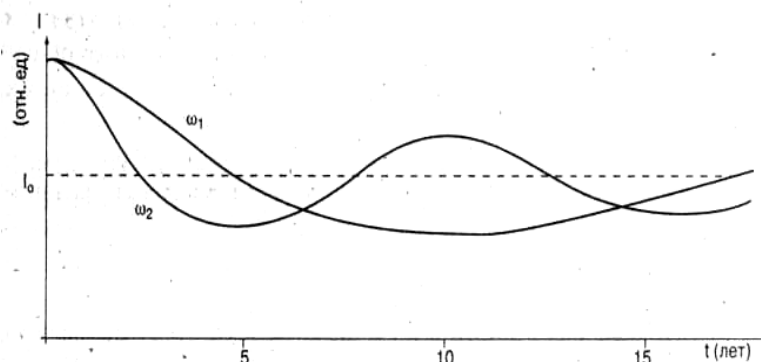


Рисунок 4.2. – Залежність відносного числа інфікованих членів популяції від часу в найпростішій моделі

Частота цих коливань – ω , а характерний час загасання – τ_3 . Мале відхилення від стаціонарного розв'язку, що виникло в початковий момент, часу, буде зменшуватися, роблячи при цьому коливання біля стаціонарного значення. Характерний час загасання – це час, через яке амплітуда коливань зменшується в $e = 2,72$ раз.

$$\tau_3 = \frac{2}{\gamma R} = \frac{2T}{R}$$

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 22

З формули видно, що воно порядку середнього часу життя людини T при не великих R . (Нагадаємо, що R чисельно дорівнює середньому числу осіб, яким передається збудник від однієї інфікованої людини за час хвороби.)

Період коливань:

$$T_k = \frac{2\pi}{\omega} \approx 2\pi \sqrt{\frac{\tau T}{R-1}}$$

залежить від часу життя, середньої тривалості захворювання й від параметра R . На рис. 4.2 представлені два рішення для різних τ . При реальних значеннях параметрів одержуємо періоди коливань близько 10 - 20 років.

Аналіз вихідної системи рівнянь показує, що не тільки малі, але й більші відхилення зменшуються згодом, на відміну від моделі " хижак-жертва", де розв'язок має характер незатухаючих коливань.

Зрівняємо отримані результати з даними про реальну захворюваність. Графік реальної захворюваності коклюшем наведений на рис. 4.1. Видно, що на відміну від отриманого розв'язку реальна захворюваність має характер незатухаючих коливань. Видний період цих коливань в один рік, що сильно відрізняється від отриманого нами періоду. Крім того, добре видні міжрічні коливання захворюваності. У деякі роки захворюваність різко зростає, причому таке зростання повторюється через кілька років. Всі ці особливості не описуються найпростішою моделлю.

Таким чином, найпростіша модель не є адекватною для опису захворюваності коклюшем (і багатьма іншими, захворюваннями). Неадекватність моделі є наслідком зроблених допущень. Будемо тепер ускладнювати модель, відмовляючись від припущень, що її спрощують.

II. Модель із урахуванням зміни зарізниці інфікованих. Знімемо припущення (4) у найпростішій моделі про постійну ймовірність передачі інфекції при зустрічі інфікованого й сприйнятливою членів популяції. Дійсно, для інфекційних захворювань кількість збудника в організмі хазяїна й інтенсивність його виділення в навколишнє середовище в різні періоди захворювання неоднакові. Відразу після зараження збудника мало і його виділення практично не відбувається. У міру розмноження збудника його кількість і заразність зростають, а в заключній фазі захворювання – зменшуються. При цьому динаміка заразності під час захворювання може бути досить складною. Так, наприклад, при інфекції СНІД у перші тижні після зараження в крові інфікованого є невелика кількість вірусів, потім після вироблення імунної відповіді його кількість різко зменшується й знову зростає вже через кілька років у фазі клінічних проявів СНІДУ. Крім того, інфекції активізують механізми, що збільшують виділення збудника в зовнішнє середовище (такі, як кашель і нежить при грипі й понос при дизентерії й холері). До того ж ряд збудників перебуває в зовнішньому середовищі протягом тривалого часу.

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 23

Таким чином, інтенсивність зараження нових членів популяції залежить не тільки від того, яке кількість інфікованих є в цей час, але й від того, коли вони були інфіковані. Для обліку цього ефекту введемо запізнення, так що рівняння динаміки набудуть вигляду:

$$\frac{dN_I(t)}{dt} = \alpha N_S(t) N_I(t - \Delta t) - \beta N_I(t)$$

$$\frac{dN_S(t)}{dt} = -\alpha N_S(t) N_I(t - \Delta t) + \gamma (N - N_S(t)),$$

де коефіцієнт α постійний; а величина Δt має сенс характерного часу від зараження до зараження в ланцюжку послідовних інфікувань.

Система диференціальних рівнянь може бути вирішена чисельно на комп'ютері за допомогою відповідних програм. Можливо також і аналітичне (у вигляді формул) дослідження отриманих рівнянь, що показує, що як і в найпростішій моделі, розв'язок має вигляд загасаючих коливань біля стаціонарного значення величин N_{I0} і N_{S0} .

Графік розв'язку для малих відхилень має такий же вид. Розрахунок періоду коливань також дає величини порядку десяти років, тобто результати моделі знову не відповідають реальному процесу ні кількісно, ні якісно. Модель із запізненням також не є адекватною для опису епідемічного процесу.

III. Модель із періодично мінливою ймовірністю передачі інфекції. Для багатьох інфекційних захворювань характерний явний зв'язок активності механізму передачі згодом року, що звичайно пояснюється сезонною активацією деяких шляхів передачі або появою нових шляхів. Приведемо кілька прикладів.

Швидкість розмноження мікроорганізмів у харчових продуктах сильно залежить від температури. Тому при тих же початкових умовах кількість мікроорганізмів, що розмножуються в продуктах, у теплу пору року буде більше, ніж у холодне. Тут активізується постійно діючий шлях передачі.

У теплу пору року в країнах з помірним кліматом з'являються мухи, що є додатковим переносником інфекції. Весняне повіддя й розлив рік істотно погіршує якість річкової води. У цьому випадку також з'являється додатковий шлях передачі.

Ці явища можна врахувати в моделі переходом від постійного коефіцієнта α до періодичного з періодом в один рік. Система рівнянь при цьому приймає вид:

$$\begin{cases} \frac{dN_I(t)}{dt} = \alpha(t) N_S(t) N_I(t - \Delta t) - \beta N_I(t) \\ \frac{dN_S(t)}{dt} = \gamma (N - N_S(t)) - \alpha(t) N_S(t) N_I(t - \Delta t), \end{cases}$$

де $\alpha(t)$ можна представити у вигляді:

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59/24

$$\alpha(t) = \alpha_0 + A \sin(\omega t + \varphi)$$

α_0 – постійна складова, $\omega_1 = \frac{2\pi}{T_1}$, T_1 – період в один рік, φ – початкова фаза.

Як і в попередньому розділі, ускладнення моделі зв'язане зі зняттям припущення (4) у найпростішій моделі про постійну ймовірність передачі інфекції при зустрічі інфікованого й сприйнятливою членів популяції. У загальному виді система рівнянь вирішується чисельно. Вона може бути проаналізована аналітично у випадку малих відхилень від стаціонарного рішення, але проведені викладення досить громіздкі. Тому приведемо лише якісні результати й графік одержуваного рішення.

Для статистики захворювання звичайно реєструється число захворілих за певний проміжок часу, наприклад за місяць. Це число приблизно дорівнює $\alpha N_s N_I \delta t$, де δt — розглянутий проміжок часу. Таким чином, захворюваність пропорційна добутку $\alpha N_s N_I$.

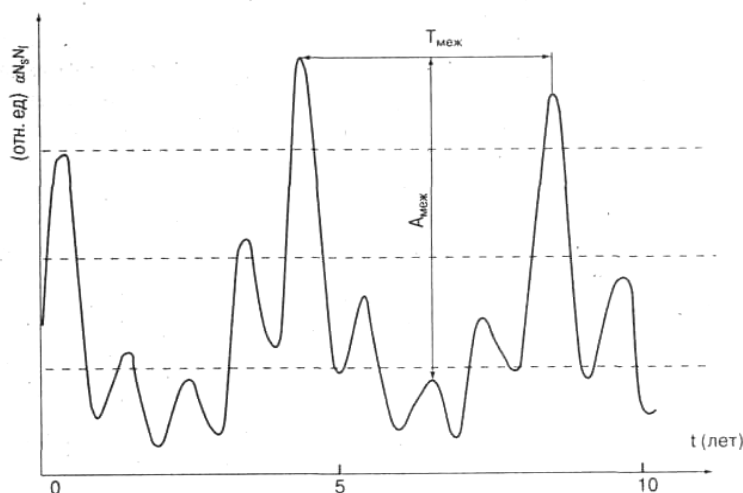


Рисунок 4.3. – Залежність захворюваності ($\alpha N_s N_I$) від часу в моделі, що враховує періодичну зміну коефіцієнтів α і R . $A_{\text{меж}}$ – амплітуда, $T_{\text{меж}}$ – період міжрічних коливань

На рис. 4.3 наведений графік розв'язку системи для величини $\alpha N_s N_I$, отриманий на комп'ютері. Розв'язок має вигляд слабо загасаючих коливань із амплітудою, що змінюється. Добре видні коливання з періодом в один рік. Ці коливання виникають через облік періодичної зміни коефіцієнта $\alpha(t)$ з періодом в один рік. Крім того, виникають міжрічні коливання, тобто коливання захворюваності в різні роки, з різкими максимумами раз у кілька років. Порівняння з даними про реальну захворюваність коклюшем (див. мал. 4.1) показує, що дана модель, принаймні, якісно, добре описує реальний епідемічний процес. Ця модель є адекватною.

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 25

Користуючись моделлю, можна простежити вплив різних параметрів захворювань, зокрема амплітуди річних коливань коефіцієнта $\alpha(t)$ й часу запізнювання Δt , на характер одержуваного рішення. Це зручно робити за допомогою комп'ютера, уводячи різні значення параметрів моделі. Виявляється, що при невираженій сезонності захворювання (маленька амплітуда коливань $\alpha(t)$) багаторічна циклічність (збільшення захворюваності через кілька років) незначна, а при вираженій сезонності циклічність велика. На багаторічну циклічність також сильно впливає величина часу запізнювання.

Виконання роботи

1. Найпростіша модель із постійними коефіцієнтам

На комп'ютері розраховується найпростіша модель епідемічного процесу, описувана системою рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dN_I}{dt} = \alpha N_S N_I - \beta N_I, \\ \frac{dN_S}{dt} = \gamma(N - N_S) - \alpha N_S N_I, \end{cases}$$

де N_I – число інфікованих членів популяції, N_S – число сприйнятливих членів, t – час,

$\alpha = \frac{R}{N\tau}$ – постійний коефіцієнт, що характеризує зараження, R – середнє

число осіб, до яких передається збудник від однієї інфікованої людини за увесь час хвороби, τ – середня тривалість захворювання,

$\beta = \frac{1}{T}$ – коефіцієнт видужання, $\gamma = \frac{1}{T}$ – коефіцієнт смерті, де T – середня

тривалість життя.

Розв'язок вихідної системи для малих відхилень $w(t)$ від стаціонарного розв'язку має вигляд загасаючих коливань:

$$w(t) = A_1 e^{-\frac{t}{\tau_3}} \cos(\omega t + \varphi_1),$$

де $\tau_3 = \frac{2}{\gamma R}$, – час загасання, $\omega \approx \sqrt{\beta \gamma (R - 1)}$ – кругова частота.

Завдання 1. Ввести деякі значення параметрів: коефіцієнта R (наприклад, $R = 4$ або інше значення), тривалості захворювання в днях (від 5 до 40), початкову частку сприйнятливих $\frac{N_S}{N}$ поблизу значення $1/R$ у відсотках (від $1/R + 0,1\%$ до $1/R + 3,0\%$). Наприклад, при $R = 4$ $1/R = 25\%$, $1/R + 0,5\% = 25,5\%$. Натиснути клавішу Enter. На екрані з'являється графік залежності захворюваності

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59/26

(у відносних одиницях) від часу. Замалювати графік у зошит. Увести іншу тривалість захворювання при тій же початковому рівні сприйнятливих. Побудувати й замалювати отриманий графік. Зрівняти отримані графіки з експериментальною залежністю захворюваності коклюшем від часу (рис. 4.1). Зробити висновок про адекватність найпростішої моделі.

Завдання 2. Розрахувати для деяких значень параметрів характерний час загасання й період коливань. Зрівняти з періодом коливань експериментальної залежності.

2. Модель із запізнюванням і періодично мінливою ймовірністю передачі інфекції.

Ця модель описується системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dN_I(t)}{dt} = \alpha(t)N_S(t)N_I(t-\Delta t) - \beta N_I(t) \end{cases} \quad (6)$$

$$\begin{cases} \frac{dN_S(t)}{dt} = \gamma(N - N_S(t)) - \alpha(t)N_S(t)N_I(t-\Delta t), \end{cases} \quad (7)$$

де Δt – характерний час від зараження до зараження,

$$\alpha(t) = \alpha_0 + A \sin(\omega_1 t + \varphi),$$

α_0 – постійна, $\omega_1 = \frac{2\pi}{T_1}$, T_1 – період в один рік. Параметр R пов'язаний з a

співвідношенням (2).

На комп'ютері розраховується розв'язок системи останнього прикладу із заданими параметрами. На екран виводиться залежність захворюваності (у відносних одиницях) від часу, а також коефіцієнт R .

Завдання 3. Ввести значення параметрів: амплітуду зміни коефіцієнта R у відсотках (від 0 до 3,0), час запізнювання в днях (від 2 до 20). Нажати клавішу Enter. На екрані з'являється залежність захворюваності від часу (білим кольором), розрахована протягом одного року, і $R(t)$ (зеленим кольором). Для продовження розрахунку нажати будь-яку клавішу. Підбираючи параметри, одержати залежність захворюваності від часу, розраховану протягом декількох років, із чітко вираженими міжрічними коливаннями. Замалювати графік у зошит. Зрівняти отриманий графік, з експериментальною залежністю захворюваності коклюшем від часу (рис. 4.1). Зробити висновок про адекватність розглянутої моделі.

Завдання 4. Увести послідовно кілька значень часу запізнювання в днях (від 2 до 20) при фіксованій величині амплітуди коливань коефіцієнта $R(t)$ (наприклад 1,5 або інше значення). Як впливає зміна часу запізнювання на амплітуду міжрічних коливань захворюваності й на їхній період? Амплітудою

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 27

міжрічних коливань назвемо максимальну різницю (по всіх роках) між максимальними значеннями захворюваності протягом одного року (локальними максимумами), див. рис. 4.3. Періодом міжрічних коливань назвемо час між локальними максимумами в роки з піками захворюваності.

Результати записати таблицю:

Час запізнювання					
Амплітуда міжрічних коливань					
Період міжрічних коливань					

Зробити й записати якісний висновок.

Завдання 5. При фіксованому часі запізнювання (наприклад, 4 дні або інше значення) увести кілька значень амплітуди коливань коефіцієнта $R(t)$ (від 0 до 3). Як впливає зміна амплітуди коливань $R(t)$ на амплітуду й період міжрічних коливань. Зробити й записати якісний висновок.

Амплітуда коефіцієнта R					
Амплітуда міжрічних коливань					
Період міжрічних коливань					

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59/28

Практична робота №5

Математичне моделювання розподілу в організмі ліків.

Фармакокінетична модель

Фармакокінетична модель описує кінетику (зміна в часі) розподілу введених в організм препаратів (ліків, індикаторів). Терапевтичний ефект препарату залежить від його концентрації у хворому органі (органі-мішені) і часу знаходження в органі при оптимальній концентрації ліків.

Завданням лікаря є вибір дози, способу та періодичності введення ліків, що забезпечують максимальний терапевтичний ефект при мінімальних побічних явищах. Ціль створення фармакокінетичної моделі – допомогти в розв'язку цього завдання.

Фармакокінетична модель дозволяє в межах певних допущень знайти зміни концентрації препарату в часі при різних способах його введення в організм, розрахувати оптимальне співвідношення між параметрами введення та виведення препарату для забезпечення необхідного терапевтичного ефекту.

Ціль роботи:

Познайомитися із завданням моделювання кінетики лікарських препаратів в організмі. Навчитися записувати найпростіші кінетичні рівняння, що описують фармакокінетичну модель і аналізувати їхнє рішення.

Підготовка до роботи

Вивчити по рекомендованій літературі наступні питання:

1. Фармакокінетична модель (загальна схема, метод складання рівнянь).
2. Спрощена схема моделі. Складання диференціальних рівнянь, що описують зміну в часі концентрації ліків в крові.
3. Аналіз рішень при різних способах введення ліки.

Теоретичні відомості

При складанні диференціальних рівнянь, що описують кінетику розподілу ліків, використовуються наступні, відомі з фізіології, факти. Концентрація препарату в крові залежить: 1) від всмоктування препарату в кровноносне русло (константа усмоктування k_1) при позасудинному введенні; 2) від транспорту ліків із крові в орган-мішень і назад (константи й k_{32}); 3) від видалення препарату із крові й руйнування, інактивації препарату (константа k_4).

Відповідна схема показана на рис. 5.1.

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59/29

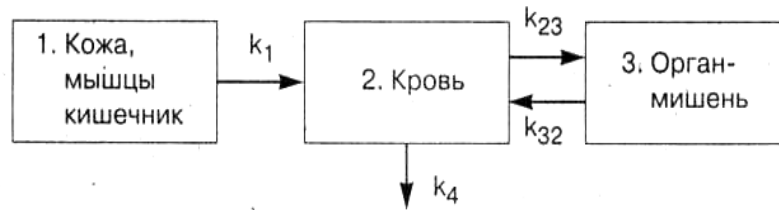


Рисунок 5.1. – Схема кінетики розподілу ліки

Кожний процес, зображений стрілкою, можна представити у вигляді хімічної реакції першого порядку (швидкість реакції пропорційна концентрації реагуючої речовини)

$$\begin{aligned} \frac{dC_1}{dt} &= -k_1 C_1 \\ \frac{dC_2}{dt} &= k_1 C_1 - k_{23} C_2 + k_{32} C_3 - k_4 C_2 \\ \frac{dC_3}{dt} &= k_{23} C_2 - k_{32} C_3, \end{aligned} \quad (1)$$

де C_1 , C_2 , C_3 – концентрації у відповідному блоці моделі.

Рівняння виражають баланс маси лікарської речовини у відповідному блоці моделі. Похідні, що стоять у рівнянні, мають сенс зміни концентрації за одиницю часу. Їхня величина природно визначається введеною та виведеною масою речовини за цей час.

Розв'язок цих рівнянь дає залежність концентрації $C_2(t)$. Система рівнянь – система диференціальних рівнянь першого порядку, аналітичне рішення якої важко отримати, розв'язати систему можна із застосуванням спеціальних методів і ПК.

Спрощена модель. Розглянемо більш просту модель, у якій передбачимо можливість введення препарату безпосередньо в кров (у вигляді безперервного введення зі швидкістю Q або разового введення у вигляді разової (навантажувальної) дози). Схема моделі показана на рис. 5.2.

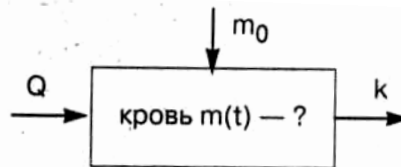


Рисунок 5.2. - Схема моделі

(m_0 — константа виведення препарату із крові)

Диференціальне рівняння (кінетичне рівняння) для $m(t)$ запишеться у вигляді:

$$\frac{dm}{dt} = Q - k m \quad (2)$$

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 30

де m – маса препарату в крові, $\frac{dm}{dt}$ – швидкість зміни маси препарату.

Для розв'язку рівняння (2) запишемо у вигляді

$$\frac{dm}{m - \frac{Q}{k}} = -k t ,$$

інтегруючи, маємо загальний розв'язок рівняння (2)

$$\ln\left(m - \frac{Q}{k}\right) = -k t + \ln A ,$$

де A – постійна інтегрування, яку знайдемо з умови введення в момент $t=0$ навантажувальної дози (при $t = 0$ $m = m_0$).

Тоді $A = m_0 - \frac{Q}{k}$ та відповідний частковий розв'язок

$$m - \frac{Q}{k} = \left(m_0 - \frac{Q}{k}\right) e^{-k t} .$$

або

$$m = \frac{Q}{k}(1 - e^{-k t}) + m_0 e^{-k t} .$$

Проаналізуємо розв'язок для трьох способів введення лікарського препарату (рис. 5.3).

1 спосіб. Однократне введення лікарського препарату (рис. 5.3 а) (це відповідає випадку, коли пацієнтові "зробили укол"), $Q = 0$.

У цьому випадку кінетичне рівняння:

$$\frac{dm}{dt} = -k m .$$

Розв'язок цього диференціального рівняння з урахуванням початкової умови (при $t=0$ маса $m = m_0$) запишемо у вигляді:

$$m = m_0 e^{-k t} .$$

Цей розв'язок легко отримати при $Q = 0$.

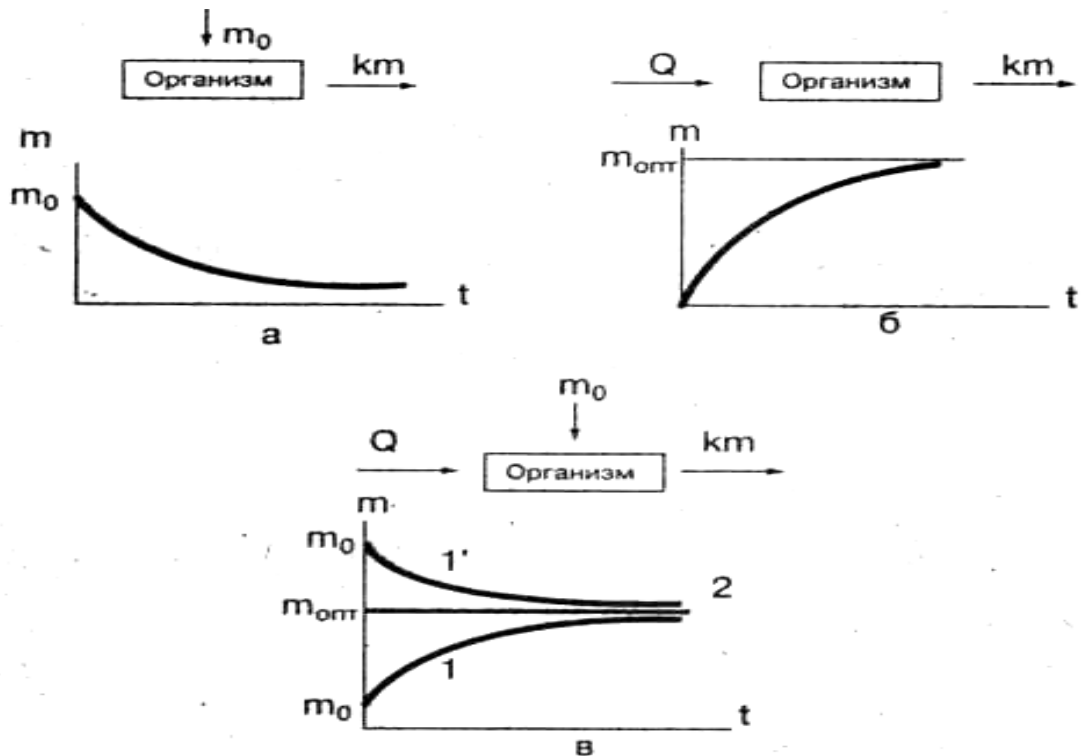


Рисунок 5.3. – Фармакокінетична модель для різних способів введення лікарського препарату: однократне (а), безперервне (б) і комбіноване (в) і графіки відповідних їм часових залежностей концентрації лікарського препарату в організмі

Приклади графіків при різних константах виведення представлені на рис. 5.4.

	1 варіант	2 варіант	3 варіант
Навантажувальна маса, мг	5	5	5
Швидкість введення, мг/год	0	0	0
Константа виведення, 1/год	0,3	0,2	0,1

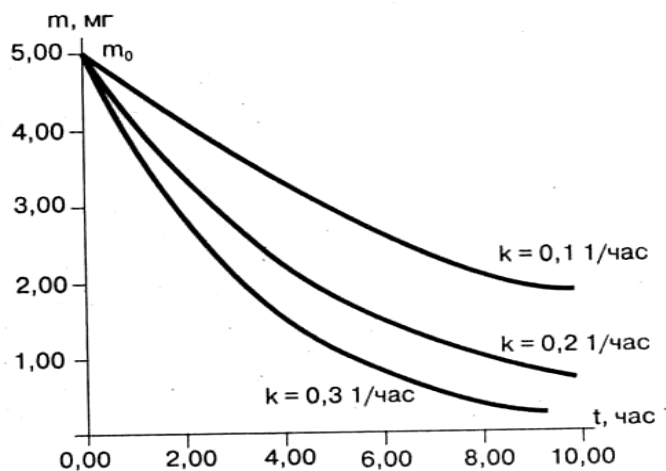


Рисунок 5.4. – Зміна маси ліків у крові при різних k (ін'єкція)

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 32

2 спосіб. Безперервне введення препарату з постійною швидкістю (рис. 5.3 б) (це відповідає випадку, коли пацієнтові "поставили крапельницю"), $m_0 = 0$.

У цьому випадку зміна маси лікарського препарату в організмі $\frac{dm}{dt}$ визначається не тільки швидкістю його виведення, але й швидкістю введення Q – кількістю лікарської речовини, що вводиться в організм за одиницю часу:

$$\frac{dm}{dt} = Q - k m.$$

Вирішимо це диференціальне рівняння, з врахуванням, що при $t=0$ маса $m=0$

$$\int_0^m \frac{dm}{Q - k m} = \int_0^t dt.$$

Уведемо нову змінну $U = Q - k m$, $dU = -k dm$, $dm = -\frac{dU}{k}$,

$$\int \frac{dm}{Q - k m} = -\frac{1}{k} \int \frac{dU}{U}.$$

Тоді одержуємо

$$-\frac{1}{k} \ln(Q - k m) \Big|_0^m = t \Big|_0^t$$

і, нарешті,

$$m = \frac{Q}{k} (1 - e^{-k t}).$$

Цей розв'язок легко отримується із (3) при $m_0 = 0$. Приклади графіків при різних швидкостях введення представлені на рис. 5.5.

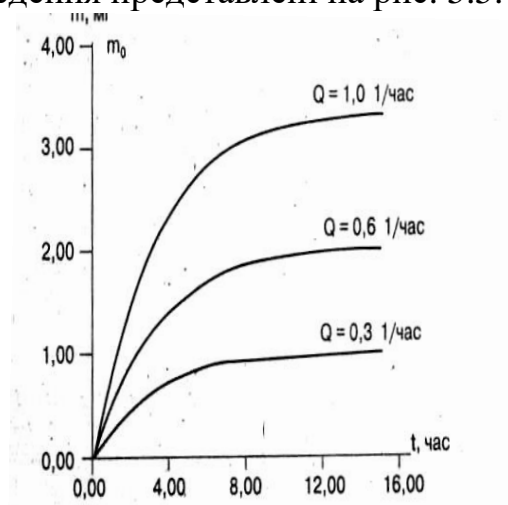


Рисунок 5.5. – Зміна маси ліків в крові при різних Q (інфузія)

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОКВ _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 33

3 спосіб. Поєднання безперервного введення лікарського препарату (2 спосіб) із введенням навантажувальної дози (1 спосіб) (рис. 5.3 в).

При цьому фармакокінетична модель прийме вид (див. розв'язок (3)):

$$m = \frac{Q}{k} - \left(\frac{Q}{k} - m_0 \right) e^{-kt}.$$

Графік цієї залежності в загальному вигляді представлений на рис.5.3 в, криві 1 і 1'.

	1 варіант	2 варіант	3 варіант
Навантажувальна маса, мг	0	0	0
Швидкість введення, мг/год	0,3	0,6	1
Константа виведення, 1/год	0,3	0,3	0,3

Якщо вибрати відповідну швидкість введення ліки $Q = k m_{\text{ном}}$ й навантажувальну дозу $m_0 = \frac{Q}{k}$, постійна маса ліків встановлюється миттєво (пряма лінія (2), рис. 5.3 в). Графіки при різних співвідношеннях Q і m_0 представлені на рис. 5.6.

Виконання роботи

Проаналізуйте зміну маси лікарського препарату в крові при різних способах введення та для різних параметрів m_0 , Q і k .

	1 варіант	2 варіант	3 варіант
Навантажувальна маса, мг	2	3,5	0.5
Швидкість введення, мг/год	0,6	0,6	0,6
Константа виведення, 1/год	0,3	0,3	0,3

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 34

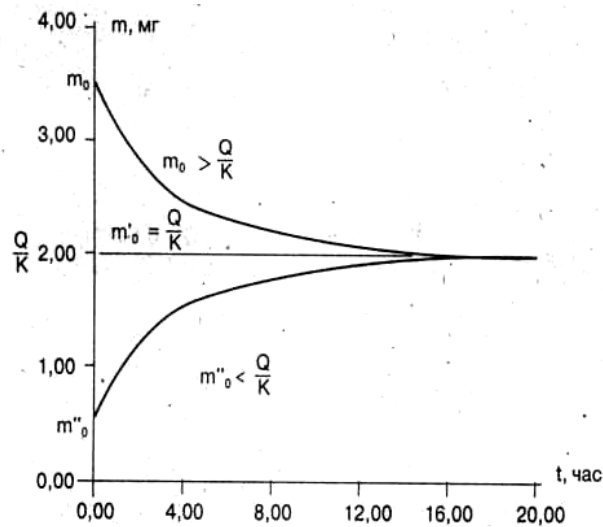


Рисунок 5.6. – Поєднання інфузії та ін'єкції при різних співвідношеннях m_0, Q, k

Для цього:

1. Запишіть закон зміни $m(t)$ для заданих параметрів.
2. Побудуйте серії графіків $m(t)$.
3. Оцініть із графіків характерні величини:

а) час $T_{0,5}$, коли маса препарату в крові зменшиться в 2 рази в порівнянні з первісною при 1-му способі введення. Порівняйте з теоретичним значенням

$$T_{0,5} = \frac{\ln 2}{k}.$$

б) час $T_{0,9}$, коли $m = 0,9 m_{cm}$ ($m = 0,9$) $\frac{Q}{k}$ при 2-ому способі введення ліків.

Порівняйте з теоретичним значенням

$$T_{0,9} = \frac{\ln 10}{k}.$$

4. Розрахуйте параметри m_0 і Q для того, щоб при заданому $k = 0,2 \text{ час}^{-1}$ відразу встановлювалася б оптимальна маса ліків у крові при 3-ому способі введення ліків, якщо:

1) $m_{opt} = 2 \text{ мг},$

$$(m_{opt} = \frac{Q}{k}).$$

2) $m_{opt} = 4 \text{ мг},$

3) $m_{opt} = 6 \text{ мг},$

Побудуйте графіки.

5. Оцініть у скільки разів повинна медсестра зменшити просвіт у крапельниці (при 2-ому способі введення ліки), щоб зменшити оптимальну

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 35

масу лікарського препарату в крові з 5 мг до 1 мг при незмінному $m_0 = 0,2$ година⁻¹.

Побудуйте графіки для цих двох випадків.

Завдання 1. Проаналізуйте зміну $m(t)$ при 1-ому способі введення ліків - "ін'єкція" (укол):

Параметри	m_0 , МГ	Q , МГ/ГОД	∂o , 1/ГОД	Закон зміни $m(t)$
1 система	3	0	0,2	
2 система	3	0	0,1	
3 система	3	0	0,05	

Завдання 2. Проаналізуйте зміну $m(t)$ при 2-му способі введення ліків - "інфузія" (крапельниця):

Параметри	m_0 , МГ	Q , МГ/ГОД	∂o , 1/ГОД	Закон зміни $m(t)$
1 система	0	1,2	0,2	
2 система	0	0,8	0,2	
3 система	0	0,4	0,2	

Завдання 3. Проаналізуйте зміну $m(t)$ при 3-му способі введення ліків - "ін'єкція + інфузія" (укол + крапельниця):

Параметри	m_0 , МГ	Q , МГ/ГОД	∂o , 1/ГОД	Закон зміни $m(t)$
1 система	4,5	0,6	0,2	
2 система	1,5	0,6	0,2	
3 система	3	0,6	0,2	

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 36

Практична робота № 6 Математичне моделювання гемодинаміки на прикладі моделі Франка

У даній роботі розглядається модель судинної системи, запропонованої О. Франком, що дозволяє встановити зв'язок між тиском і об'ємною швидкістю кровотоку у великій судині з урахуванням їх еластичності. Модель дозволяє розрахувати зміну в часі гемодинамічних показників у великій судині протягом серцевого циклу.

Ціль роботи:

1. Навчитися складати найпростіші рівняння, що описують кровоток в еластичній судині.
2. Навчитися аналізувати розв'язки даних рівнянь і зіставляти їх із процесами в серцево-судинній системі.

Підготовка до роботи

Вивчити по рекомендованій літературі наступні питання:

1. Закон Пуазейля. Графік падіння тиску.
2. Розв'язок диференціальних рівнянь першого порядку з роздільними змінними.
3. Фізична модель системи "еластична судина - мікросудини".
4. Кінетичні рівняння. Складання кінетичного рівняння кровотоку в еластичній судині.

Теоретичні відомості

Поставимо мету: розрахувати зміну гемодинамічних показників (наприклад тиску) у часі в деякій точці x великої судини (довільність вибору точки обумовлена малістю коефіцієнта загасання пульсової хвилі уздовж великих судин).

На рис. 6.1 схематично показані експериментальні дані зміни тиску P у порожнині лівого шлуночка та в аорті, а також об'ємна швидкість Q_c , надходження крові із серця в аорту. Видно, що P і Q_c нелінійно змінюється в часі.

Криві P відповідають першому скороченню, R – повторення процесу; точки 1 і 1' відповідають моментам відкриття аортального клапану, точка 3 – його закриттю, точка 2 – моменту часу, коли Q_c досягає максимального значення.

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 37

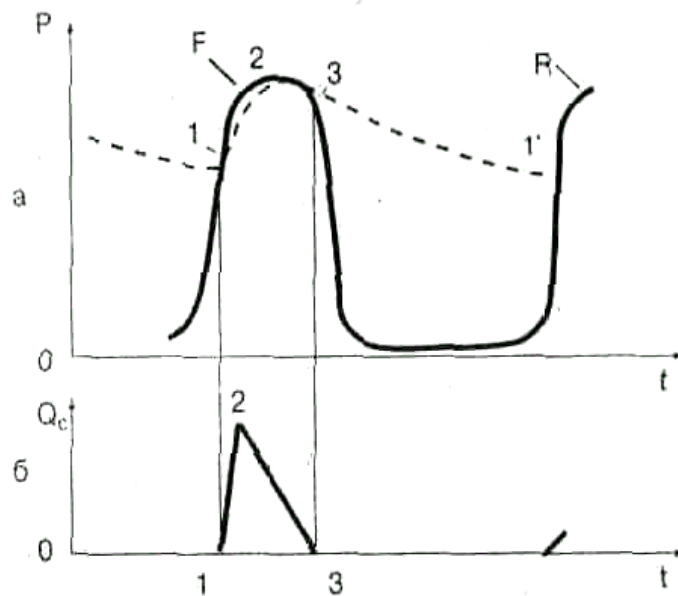


Рисунок 6.1. – Зміна гемодинамічних показників при скороченні серця:
а – тиск крові в аорті (штрихова лінія) і тиск у лівому шлуночку серця (суцільна); б – об'ємна швидкість Q_c надходження крові в аорту під час систоли

Для зручності розгляду виділимо дві фази кровотоку в системі "лівий шлуночок серця – великі судини – дрібні судини" (рис. 6.1, 6.2):

1 фаза - фаза припливу крові в аорту із серця з моменту відкриття аортального клапана до його закриття (рис. 2, т. 1 -> 2 -> 3). Під час надходження крові із серця стінки великих судин розтягуються завдяки їхній еластичності, частина крові резервується у великих судинах, а частина проходить у дрібні судини (рис. 6.2а).

2 фаза - фаза вигнання крові з великих судин у дрібні судини закриття аортального клапана (рис. 6.2, т. 3 —>1'). Під час цієї фази стінки великих судин за рахунок пружності вертаються у вихідне положення, проштовхуючи кров у мікросудини. У цей час у лівий шлуночок надходить кров з лівого передсердя.

У моделі Франка зроблені наступні допущення:

1) Всі великі судини об'єднані в один резервуар з еластичними стінками, обсяг якого пропорційний тиску. Вони (а отже, і резервуар) мають високу еластичність; гідравлічним опором резервуара нехтують.

2) Система мікросудин представлена як тверда трубка.

Гідравлічний опір твердої трубки великий; еластичністю дрібних судин нехтуємо;

3) Еластичність і опір для кожної групи судин постійні в часі та просторі.

4) Не розглядаються перехідні процеси встановлення руху крові.

5) Існує "зовнішній механізм" закриття й відкриття аортального клапану, обумовлений активною діяльністю серця.

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 38

Еластичний резервуар
(великі судини)

Тверда трубка
(мікросудини)

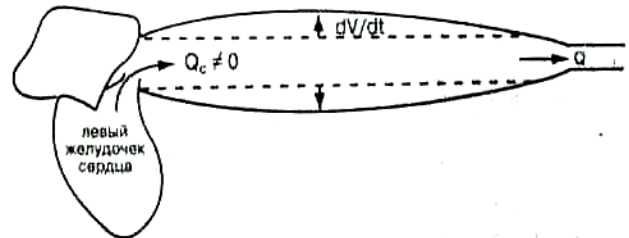
$$C \neq 0$$

$$W \neq 0$$

$$W \approx 0$$

$$C \approx 0$$

а. 1 фаза. Аортальний клапан відкритий, $Q_c \neq 0$



б.2 фаза. Аортальний клапан закритий, $Q_c = 0$

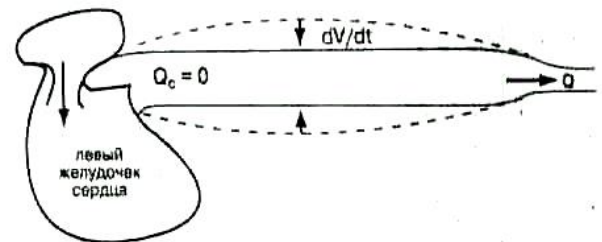


Рисунок 6.2. – Схематичне зображення кровотоку у великих та мікросудинах при відкритому (а) і закритому (б) клапані

Складемо систему рівнянь. Швидкість зміни обсягу резервуара dv/dt рівняється різниці швидкостей припливу в нього крові із серця Q_c і відтоку в систему мікросудин Q :

$$\frac{dv}{dt} = Q_c - Q, \quad (1)$$

де $Q_c(t)$ – об'ємна швидкість надходження крові із серця (рис. 6.1 б),

$Q(t)$ – об'ємна швидкість кровотоку на початку дрібних судин,

dt – зміна обсягу великих судин.

Припускаємо, що зміна обсягу резервуара лінійно залежить від зміни тиску крові в ньому dp :

$$dv = CdP, \quad (2)$$

де C – еластичність, коефіцієнт пропорційності між тиском і обсягом,

$$C = \frac{1}{E}.$$

Застосовуючи закон Пуазейля для плинну крові по твердій трубці одержимо, що:

$$Q = \frac{P - P_{\text{кон}}}{W} \quad (3)$$

де $P(t)$ – тиск у великих судинах (у тому числі на вході в дрібні),

$P_{\text{кон}}$ – тиск на виході із твердої трубки,

W – гідрравлічний опір дрібних судин.

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 39

У всіх рівняннях під P мається на увазі надлишковий тиск (різниця між реальним тиском і атмосферним).

Систему рівнянь (1, 2, 3) можна розв'язати відносно $P(t)$, $Q(t)$ або $v(t)$. Розв'яжемо систему відносно $P(t)$.

З рахуванням 1, 2, 3 одержимо рівняння

$$\frac{dP}{dt} + \frac{P}{WC} = \frac{Q_c}{C} + \frac{P_{\text{кон}}}{WC}. \quad (4)$$

Це неоднорідне лінійне диференціальне рівняння, розв'язок якого визначається видом функції $Q_c(t)$.

З теорії диференціальних рівнянь відомо, що для довільної функції $Q_c(t)$ розв'язком даного рівняння буде загальний інтеграл:

$$P(t) = e^{-\frac{t}{WC}} \left[\frac{1}{C} \int (Q_c + \frac{P_{\text{кон}}}{W}) \cdot e^{\frac{t}{WC}} dt + K \right], \quad (5)$$

де константа K знаходиться виходячи з початкових умов.

На рис. 6.3 представлений графік функції $P(t)$, отриманий на основі розрахунків, тиску по формулі (5) для апроксимації $Q_c(t)$ у вигляді параболи:

$$Q_c(t) = -at^2 + bt, \\ a = \frac{Q_{\text{max}}}{t_0^2}, \quad b = \frac{2Q_{\text{max}}}{t_0}, \quad (6)$$

де Q_{max} – максимальне значення кровотоку, що надходить із серця, час t_0 дорівнює половині тривалості першої фази $\left(t = \frac{t_1}{2} \right)$.

Розрахункова залежність $P(t)$, представлена на рис. 6.2а близька до спостережуваного в дійсності (рис. 6.1), $P_{\text{кон}}=0$.

Представлена модель дозволяє розрахувати $P(t)$ і для будь-якої апроксимації реальної функції $Q_c(t)$.

Найбільш простими є розв'язок рівняння для 2) фази, коли аортальний клапан закритий, отже $Q_c=0$.

Тоді система рівнянь спрощується:

$$\frac{dv}{dt} = -Q \quad (1')$$

$$dv = CdP \quad (2')$$

$$Q = \frac{P}{W} \quad (3')$$

Тоді із системи рівнянь рівняння для $P(t)$:

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{P}{W \cdot C}.$$

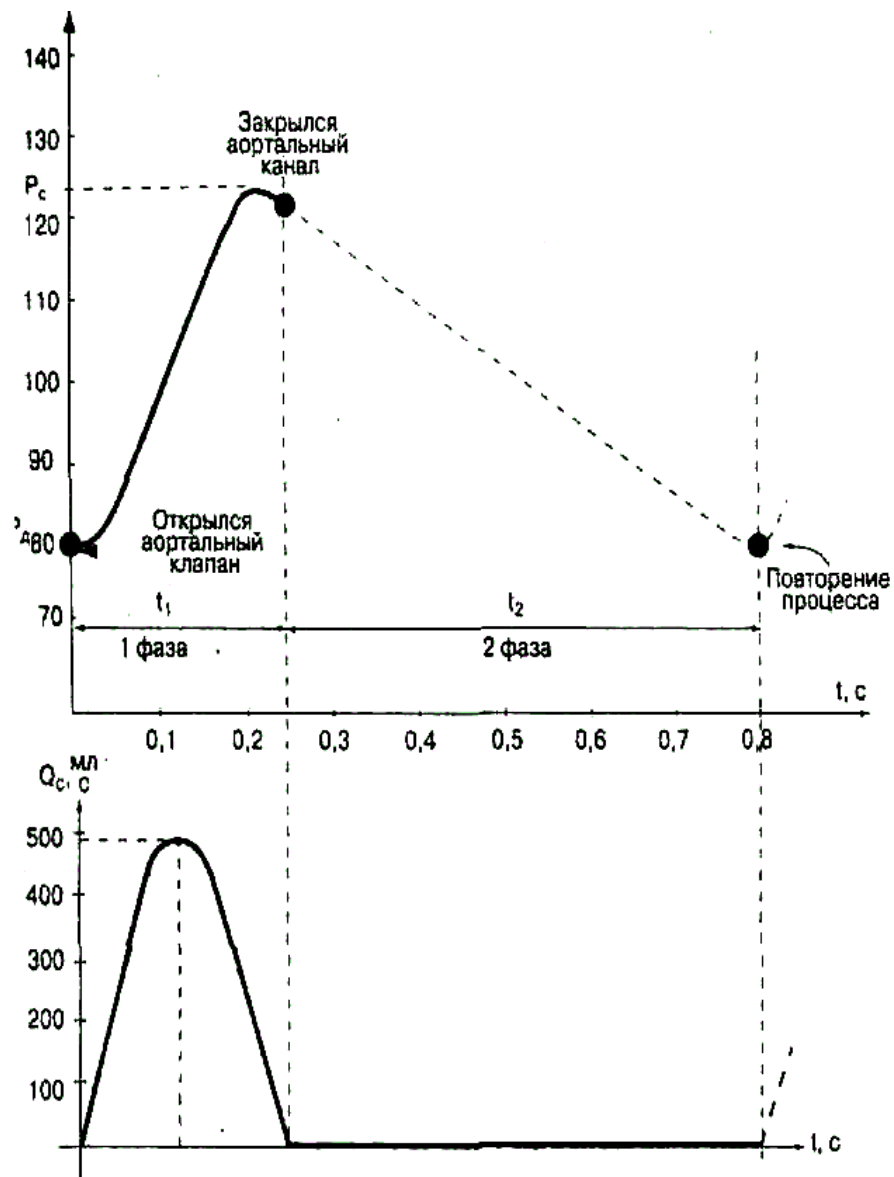


Рисунок 6.3. – Зміна гемодинамічних величин. Розрахункова залежність тиску крові $P(t)$ в аорті (а) для параболічної зміни $Q_c(t)$ в 1 фазі (б).

Параметри: $Q_{max}=500$ мол/с, $W=(1\text{мм рт.ст. с})/\text{мол}$, $C=1,2$ мол/мм рт.ст., $t_1=0,24$ з; $t_2=0,56$ з; $P(t=0)=P_d=80$ мм рт.ст., $P_{кон}=0$

Беручи до уваги початкові умови, що при $t=0$ тиск $P=P_1$, тобто тиск наприкінці 1 фази (тиск P_1 майже дорівнює систолічному), одержимо закон зміни тиску у великих судинах з моменту закриття аортального клапана:

$$P(t) = P_1 \cdot e^{-t/WC}$$

На рис.6.4 наведена залежність спаду тиску у великих судинах після закриття аортального клапана.

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 41

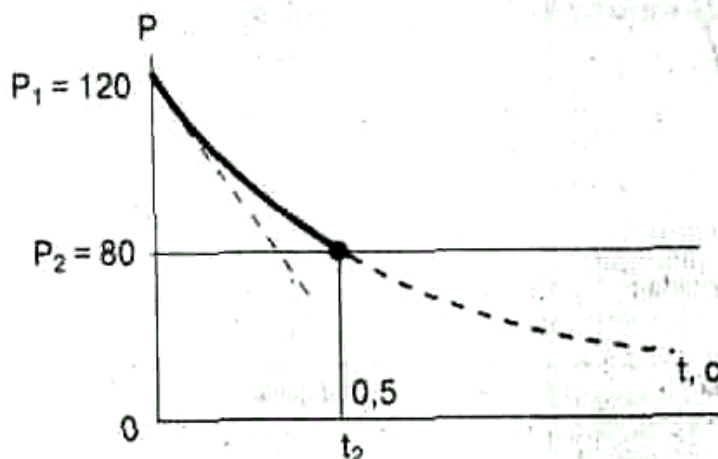


Рисунок 6.4. – Залежність тиску крові від часу у великій судині після закриття аортального клапана

Наприкінці 2 фази (через час t_2 після закриття аортального клапана) тиск крові у великій судині впаде до значення P_2 . (Тиск P_2 майже дорівнює діастолічному.) Відкривається аортальний клапан, і знову повториться 1 фаза.

Виконання роботи

Проаналізуйте модель Франка для 2-ої фази, тобто зміна $P(t)$ після закриття аортального клапана при різних параметрах системи.

Для цього:

1) Запишіть закон зміни $P(t)$ для заданих параметрів.
2) Розрахуйте $P(t)$ за допомогою ПК і побудуйте графіки.
3) Визначте із графіка значення тиску наприкінці другої фази P_2 , якщо її тривалість дорівнює 0,5 с. Як впливає на P_2 зміна еластичності судини й збільшення гідравлічного опору?

4) Визначте із графіка швидкість зменшення тиску в початковий момент часу. Для цього проведіть дотичну до кривої в точці $t = 0$. Порівняйте з теоретичним значенням

$$\left. \frac{dP}{dt} \right|_{t=0} = -\frac{P_1}{WC}$$

Як впливає зміна еластичності великих судин і гідравлічного опору мікросудин на швидкість зменшення тиску?

Завдання 1. Проаналізуйте $P(t)$ для другої фази при зміні гідравлічного опору.

Заповніть таблицю:

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 42

Параметри	P_1 , мм рт.ст.	W , (мм рт.ст. с)/мол	C , мол/(мм рт.ст. с)	P_2 , мм рт.ст.	Закон зміни $P(t)$
1 система	120	1,0	1,2		
2 система	120	0,8	1,2		
3 система	120	1,2	1,2		

Завдання 2. Проаналізуйте $P(t)$ для другої фази при зміні еластичності стінки судини. Заповніть таблицю:

Параметри	P_1 , мм рт.ст.	W , (мм рт.ст. с)/мол	C , мол/(мм рт.ст. с)	P_2 , мм рт.ст.	Закон зміни $P(t)$
1 система	120	1,0	1,2		
2 система	120	1,0	1,5		
3 система	120	1,0	0,9		

Завдання 3. Проаналізуйте $P(t)$ для 1 і 2 фази (для зміни $P(t)$ протягом цілого серцевого циклу). Для цього розв'яжіть за допомогою ПК рівняння (4) для заданого виду $Q_c(t)$.

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 43

Практична робота № 7

Резистивна модель гемодинаміки при змінах просвіту судин

Гемодинамічні показники кровотоку визначаються біофізичними параметрами всієї серцево-судинної системи в цілому, а саме власними характеристиками серцевої діяльності (наприклад ударним обсягом крові), структурними особливостями судин (їхнім радіусом і еластичністю) і безпосередньо властивостями самої крові (в'язкістю).

У даній роботі розглядаються моделі руху крові як у нормі, так і при деяких порушеннях у серцево-судинній системі, до яких, зокрема, можна віднести звуження судин (наприклад при утворенні в них тромбів), зміну в'язкості крові.

Модель Франка враховувала гідравлічний опір і еластичність судин (в електричному аналогу – ємність конденсатора). У ряді випадків можна спростити модель і не враховувати еластичність судин.

Ціль роботи:

Використовуючи чисто резистивні моделі, розглянемо зміни гемодинамічних показників системи при:

1. Звуженні просвіту судини, що передує розгалуженій ділянці, наприклад при утворенні в ньому тромбу.
2. Звуження просвіту судини (утворенні тромбу) в одній із дрібних судин розгалуженого відділу кровоносної системи.
3. Зміні в'язкості крові.

Підготовка до роботи

Повторити зі шкільного курсу:

Закон Ома для повного ланцюга та для ділянки ланцюга.

Вивчити по рекомендованій літературі наступні питання:

1. Основні гемодинамічні показники, їх визначення та одиниці виміру.
2. Закон Пуазейля. Рівняння нерозривності струменя.
3. Еквівалентні електричні схеми серцево-судинної системи при локальному звуженні судин. Завдання моделювання. Види моделей. Адекватність і границі застосованості моделі.

Теоретичні відомості

Для математичного опису розподілу тиску та швидкості кровотоку в цих випадках необхідно спростити систему. Тому введемо наступні доповнення:

- а) параметри системи не змінюються в часі;
- б) еластичність судин не враховується;
- в) не враховуються пульсації тиску в різні фази серцевого циклу, мова буде йти про середній тиск;

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 44

г) потік рідини ламінарний.

Для дослідження поведінки системи застосуємо електричну чисто резистивну модель, тобто аналогову модель, що враховує тільки стаціонарні режими плин у й не враховує перехідні процеси (процеси встановлення плин у). У цьому випадку плин крові по судинах буде моделюватися електричним струмом у ланцюзі з активних опорів.

Уведемо еквівалентні величини (рис. 7.1);

Сила струму у всьому ланцюгу I_0 – Q_0 об'ємна швидкість кровотоку у всій системі.

Падіння напруги U – падіння тиску ΔP уздовж судини на опорі.

Електричний потенціал φ - тиск P у перетині судини.

ЕРС джерела ε – P_c середній тиск на початку аорти.

Опір R – W гідравлічний опір ділянок ab або cd .

Опір r – w гідравлічний опір ділянки bc до його звуження.

Опір r' – w' гідравлічний опір ділянки bc при його звуженні.

Опір r_n – w_n гідравлічний опір наступного судинного русла.

Опір r_0 – w_0 гідравлічний опір попереднього судинного русла.

В основу математичної моделі покладений закон Пуазейля, умова нерозривності струменя й закон Ома.

1. Звуження великої судини (наприклад, при утворенні в ній тромбу), рис. 7.1 а,

На рис. 7.1 б наведена еквівалентна електрична схема.

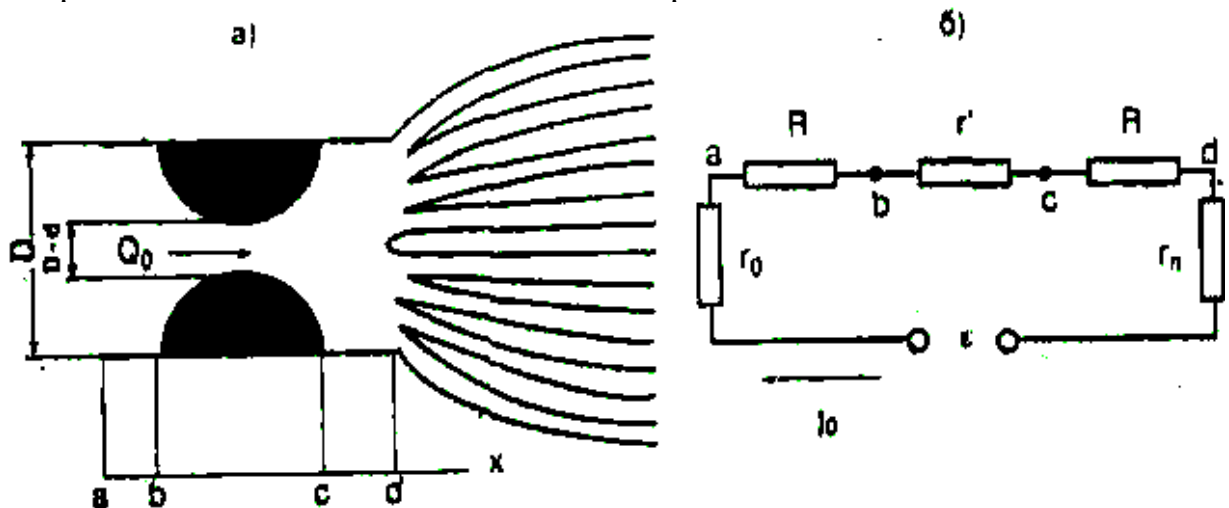


Рисунок 7.1. – Локальне звуження великої судини (а) і її еквівалентна схема (б)

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 45

Оскільки опір ділянки bc зріс, то зміниться (збільшиться) $\text{grad } P$ на цій ділянці. Тоді графік зміни тиску може виглядати в такий спосіб (рис. 7.2. крива 2), якщо $Q_0 = \text{const}$.

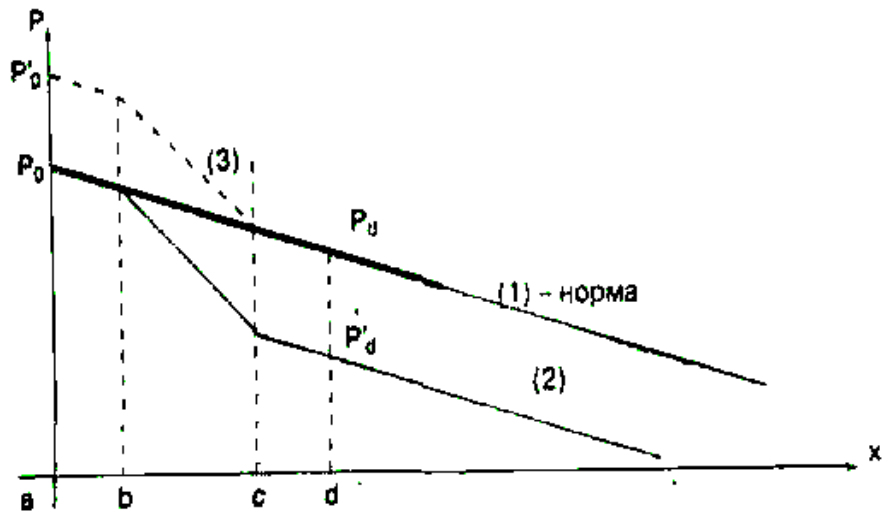


Рисунок 7.2. – Зміна падіння тиску при нормальному звуженні судини

У цьому випадку тиск у точці d зменшиться: $P'_d < P_d$. Отже до наступних судин кров прийде під меншим тиском, що може вплинути, наприклад, на фільтраційно-реабсорбційні процеси в капілярах.

Однак, для того щоб залишити тиск у точці d тим же самим, серце може викидати кров в аорту під більшим тиском P_a (крива 3).

Виходячи з еквівалентної електричної схеми з урахуванням закону Пуазейля:

$$\begin{cases} \text{Судина } ad \text{ без звуження} & \begin{cases} P_0 - P = (2W + w)Q_0, \\ P'_0 - P = (2W + w')Q_0 \end{cases} \\ \text{Судина із тромбом} & \end{cases}$$

де P_0 – тиск у т. а, коли звуження відсутнє; P – тиск у т. b;

P_0 – тиск у т. а при звуженні;

$$w = \frac{8\eta l}{\pi(D/2)^4}, \quad w' = \frac{8\eta l}{\pi((D-d)/2)^4}$$

$$W = \frac{8\eta L}{\pi(D/2)^4}$$

Тоді

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 46

$$P'_0 = P_0 + \frac{P_0(w' - w)}{2W + w} = P_0 \frac{(2 + \frac{w'}{W})}{2 + \frac{w}{W}}$$

$$\Delta P_{ab} = \Delta P_{cd} = Q_0 W = \frac{P_0}{2 + \frac{w}{W}},$$

$$\Delta P_{bc} = Q_0 w' = \frac{P_0 w'}{2W + w} = \frac{P_0 \cdot \frac{w'}{W}}{2 + \frac{w}{W}}$$

Тут l – довжина ділянки bc ; L – довжина ділянки ab , D – діаметр просвіту судини в точці a ; d – зміна просвіту; $(D-d)$ – діаметр просвіту в зоні звуження.

Графіки зміни тиску уздовж великої судини представлені на рис. 7.3.

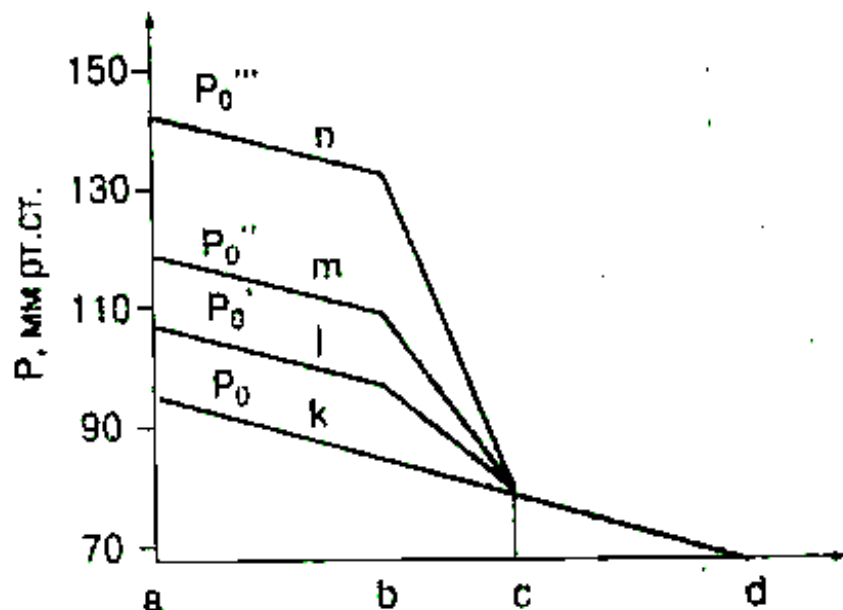


Рисунок 7.3. – Розподіл тисків уздовж великої посудини для різних d/D (для ліній k, l, m, n відношення d/D дорівнює 0; 0,1; 0,25; 0,4 відповідно)

2. Звуження одного із дрібних судин розгалуженої системи (виникнення в ньому тромбу), рис.7. 4. Число паралельно, з'єднаних судин $n > 10$.

На рис. 7.4 представлена еквівалентна електрична схема.

Тому що загальний гідравлічний опір системи неушкоджених судин істотно менше, ніж гідравлічний опір судини із тромбом, то $r_s \ll 2R + r'$.

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 47

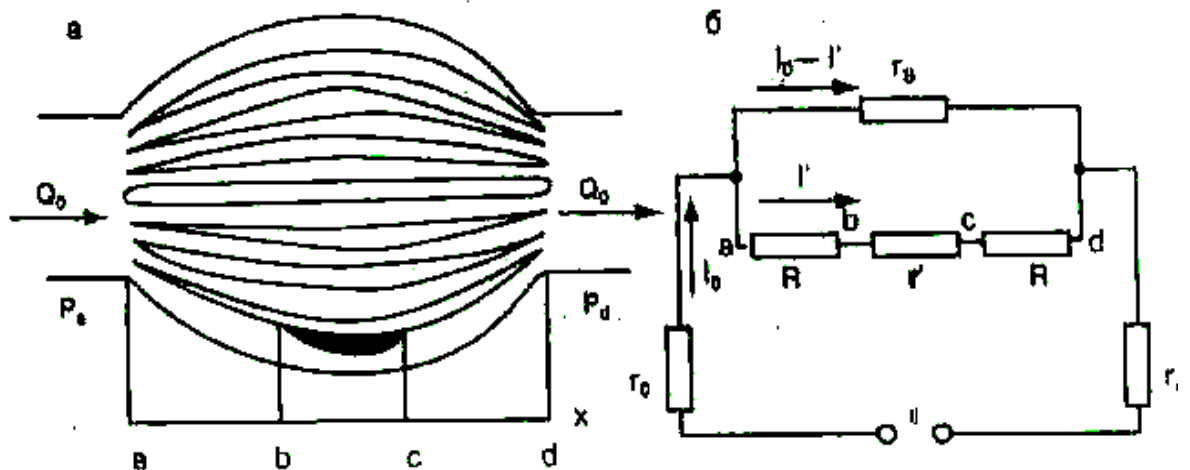


Рисунок 7.4. – Локальне звуження дрібної судини (а)
і еквівалентна електрична схема (б)

До звуження загальний еквівалентний опір ділянки ad; $R_{общ} = r_c / n$ (r_c – еквівалентно гідравлічному опору однієї судини без звуження). Після звуження $R_{общ} \approx r_s = r_c / (n-1)$.

Оскільки $\frac{r_c}{n-1} \approx \frac{r_c}{n}$, при $n > 10$, то можна вважати, що загальний опір системи не змінився. Отже струм I_0 у ланцюзі в цілому й падіння напруги ($P_a - P_d$) на ділянці ad залишилися без змін. У той же час відбувся перерозподіл струму між опорами (і відповідно кровотоку між судинами: більша частина потоку потекла в неушкоджені судини). Змінився характер падіння тиску уздовж uszkodженої судини: у зв'язку зі збільшенням гідравлічного опору збільшилося ΔP уздовж звуженої ділянки й зменшилося ΔP до й після нього через зменшення кровотоку в uszkodженій судині. Розрахуємо падіння тиску й об'ємну швидкість кровотоку:

а) Розподіл тиску.

Виходячи із закону Ома й еквівалентної схеми (рис. 7.4б) можна одержати:

Напруга

$$U_{ab} = U_{cd} = \frac{U_{ad}}{2 + \frac{r'}{R}}$$

$$U_{bc} = \frac{U_{ad} \frac{r'}{R}}{2 + \frac{r'}{R}}$$

Падіння тиску

$$\Delta P_{ab} = \Delta P_{cd} = \frac{P_a - P_d}{2 + \frac{w'}{W}}$$

$$\Delta P_{bc} = \frac{(P_a - P_d) \cdot \frac{w'}{W}}{2 + \frac{w'}{W}}$$

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 48

Розподіл тиску уздовж судини, у якому відбулося локальне звуження, розраховане по виведеним вище формулах, представлено на рис. 7.5.

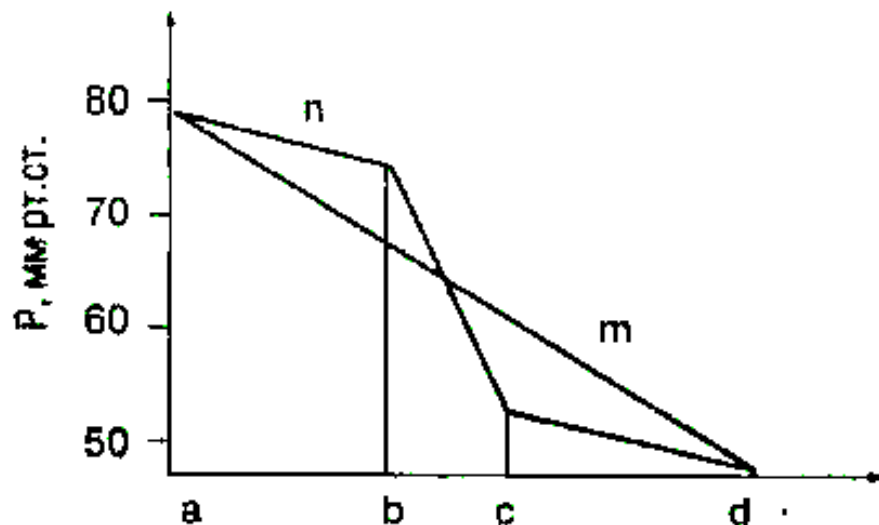


Рисунок 7.5. – Зміна падіння тиску при локальному звуженні дрібної судини

б) Об'ємна швидкість кровотоку.

Уведемо величини:

Q_0 - об'ємна швидкість кровотоку до й після розгалуження (у т. а та d),

q_0 - об'ємна швидкість кровотоку в кожній з неушкоджених судин (коли немає звуження судини),

q - об'ємна швидкість кровотоку в кожній з неушкоджених судин (коли відбулося локальне звуження однієї судини),

q' - об'ємна швидкість кровотоку в судині, просвіт якої змінився.

Під час відсутності звуження вважаємо всі судини однаковими.

У цьому випадку кровоток розподіляється рівномірно по судинах:

$$q_0 = \frac{Q_0}{n}.$$

В ушкодженій судині швидкість кровотоку зменшується (рис. 7.6):

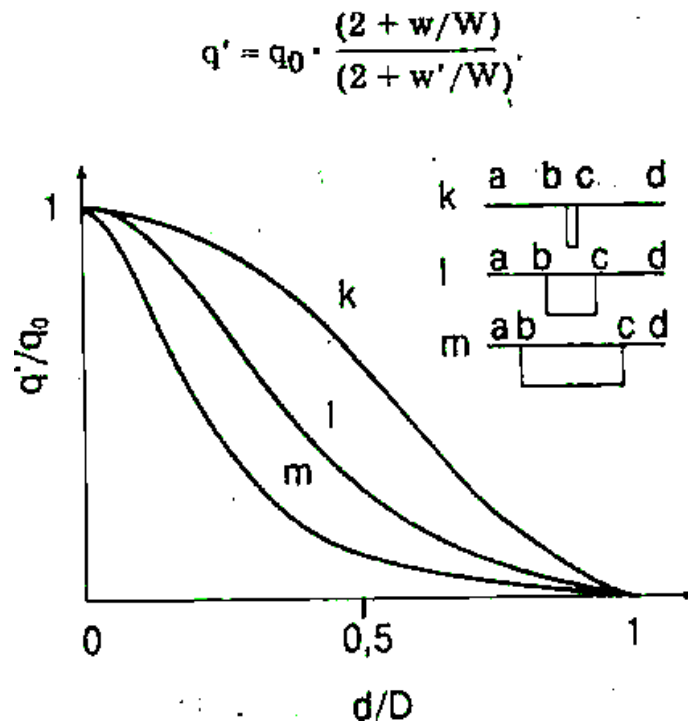


Рисунок 7.6. – Залежність швидкості кровотоку від співвідношення діаметра тромбу й просвіту судини при різній довжині області звуження

3. Зміна в'язкості крові.

Перепад тиску (а отже $\text{grad } p$) у судині змінюється, якщо змінюється в'язкість крові; зі збільшенням в'язкості він лінійно росте;

$$\text{grad}P = \eta \frac{8Q}{\pi R^4}.$$

На рис.7.7 наведений розподіл тиску уздовж судини в нормі й при деяких захворюваннях.

У результаті на виході з даної судини тиск зміниться:

$$P_1 < P_2, \quad P_3 < P_2$$

що може привести до зміни гемодинамічних параметрів уздовж наступних судин.

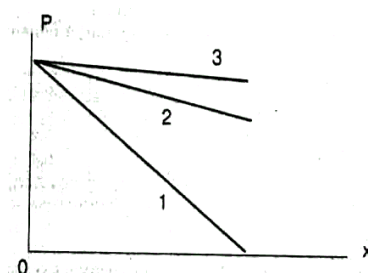


Рисунок 7.7. – Розподіл тиску уздовж посудини для різної в'язкості крові: $\eta_1 > \eta_2 > \eta_3$

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 50

Таким чином, математичне й аналогове моделювання дозволяє встановити й описати деякі закономірності, властиві гемодинамічних процесів у серцево-судинній системі,

Виконання роботи

Завдання 1. Проаналізуйте розподіл гемодинамічних показників при локальному звуженні великої судини.

Для цього:

1. Складіть еквівалентну електричну схему. Зіставте гемодинамічні та електричні величини.
2. Розрахуйте падіння тиску на ділянках ланцюга.
3. Побудуйте графіки $P(x)$ уздовж судини при заданих параметрах.
4. Дайте відповідь на питання:
 - а) Як зміниться тиск крові на початку мікросудини, якщо тиск, під яким серце викидає кров в аорту, залишилося б тим же? Чому?
 - б) Як зміняться градієнти тиску на ділянках ab , bc , cd ? Чому?
 - в) Як це вплине на фільтраційно-реабсорбційні процеси в капілярі?
 - г) На скільки повинен збільшитися тиск у точці a , щоб тиск у точці cd залишився без змін?

Варіанти зміни параметрів локальної області звуження представлені в таблиці:

Параметри	P_0 ,	l/L	d/D
1 система	120	0,2	0
2 система	120	0,2	0,2
3 система	120	0,2	0,4

Завдання 2. Проаналізуйте розподіл гемодинамічних показників, при локальному звуженні мікросудини.

Для цього:

1. Складіть еквівалентну електричну схему розгалуженої системи судин. Зіставте гемодинамічні і електричні показники.
2. Побудуйте графіки $P(x)$ уздовж мікросудини для заданої системи параметрів.
3. Дайте відповідь на питання:
 - а) Чому тиску в точках a та d практично не міняється?
 - б) Як зміняться градієнти тиску на ділянках ab , bc і cd ? Чому?
 - в) Яким чином поява звуження в мікросудині може вплинути на фільтраційно-реабсорбційні процеси в капілярі? Чи впливає місце розташування тромбу (на початку судини або на його кінці) на цей ефект?

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 51

4. Побудуйте графік зміни об'ємної швидкості кровотоку залежно від параметрів області звуження. Проаналізуйте вплив параметрів локальної області звуження на об'ємну швидкість кровотоку в ушкодженій судині. Чи вплине зменшення її на обмінні процеси в капілярі?

Варіанти зміни параметрів локальної області звуження представлені в таблицях:

Для розрахунку тиску:

Параметри	P_0 ,	l/L	d/D
1 система	80	0,2	0,1
2 система	80	0,2	0,3
3 система	80	0,2	0,7

Для розрахунку швидкості кровотоку:

l/L 0,05 0,1 0,2 0,4 0,8

Завдання 3. Проаналізуйте вплив в'язкості крові на розподіл $P(x)$:

Побудуйте графік $P(x)$ для різних значень в'язкості крові

$\eta = 0,005$ Па с (норма),

$\eta = 0,015$ Па с (поліцитемія),

$\eta = 0,0025$ Па с (анемія).

Як зміниться градієнт тиску? Чому?

Яким чином зміна в'язкості крові може вплинути на обмінні процеси в капілярі?

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 52

Практична робота № 8

Модель фільтраційно-реабсорбційних процесів у капілярах

Дана робота присвячена вивченню одного з механізмів переносу речовин через стінку капіляра, а саме фільтраційно-реабсорбційному механізму транспорту речовин разом з рідиною під дією градієнта тиску. Одним з патологічних проявів, пов'язаних з порушенням фільтраційно-реабсорбційної рівноваги є виникнення тканевих набряків. Біофізичний підхід дозволяє якісно й кількісно проаналізувати цей ефект.

Ціль роботи:

1. Навчитися складати рівняння кровотоку в капілярі з пористою структурою.
2. Навчитися аналізувати розв'язки даних рівнянь.
3. Проаналізувати можливі механізми тканинних набряків.

Підготовка до роботи

Вивчити по рекомендованій літературі наступні питання:

1. Закон Пуазейля.
2. Осмос. Осмотичний тиск. Онкотичний тиск.
3. Кінетичні рівняння. Метод їхньої побудови.
4. Механізм фільтраційно-реабсорбційних процесів у капілярі. Кінетичні рівняння для кровотоку в капілярі.
5. Геометричний зміст визначеного інтегралу.

Теоретичні відомості

При фільтраційно-реабсорбційних процесах вода й розчинені в ній солі проходять через стінку капіляра завдяки неоднорідності її структури. Напрямок і швидкість руху води через різні пори в капілярній стінці визначаються гідростатичним і онкотичним тисками в плазмі й міжклітинній рідині:

$$q = f \cdot \left((P_{ГК} - P_{ГТ}) - (P_{ОК} - P_{ОТ}) \right),$$

де q – об'ємна швидкість руху води через капілярну,

$P_{ГК}$ – гідростатичний тиск у капілярі,

$P_{ГТ}$ – гідростатичний тиск у тканинній рідині,

$P_{ОК}$ – онкотичний тиск тканинної рідини,

$P_{ОТ}$ – онкотичний тиск плазми в капілярі.

Коефіцієнт фільтрації (коефіцієнт проникності) f визначається в'язкістю рідини, що фільтрується, розмірами пор і їхньою кількістю.

Під дією $P_{ГК}$, $P_{ОТ}$ рідина прагне вийти з капіляра в тканині (фільтрація), а під дією $P_{ГТ}$, $P_{ОК}$ – повернутися назад у капіляр (реабсорбція). Якщо знак q позитивний, то відбувається фільтрація, якщо негативний, то має місце реабсорбція. При нормальних умовах тиск на початку капіляра (в

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 53

артеріальному кінці) $P_a = 30-35$ мм рт.ст., а наприкінці його (у венозному кінці) $P_v = 13-17$ мм рт. ст. Гідростатичний тиск у міжклітинній рідині звичайно не більше $P = 3$ мм рт. ст.

У зв'язку з тим, що стінки капілярів вільно пропускають невеликі молекули, концентрація цих молекул і створювані ними осмотичні тиски в плазмі й у міжклітинній рідині приблизно однакові. Що ж стосується білків плазми, та їхні великі молекули важко, проходять через стінки капілярів, у результаті вирівнювання концентрацій білків за рахунок дифузійних процесів не відбувається. Між плазмою й міжклітинною рідиною створюється градієнт концентрації білків, а отже й градієнт онкотичного тиску. Онкотичний тиск плазми $P_{ок} = 25$ мм рт. ст., а онкотичний тиск у тканині $P_{от} = 5$ мм рт. ст.

Градієнт гідростатичного тиску уздовж капіляра при нормальних фізіологічних умовах призводить до того, що звичайно фільтрація відбувається в артеріальному кінці, а реабсорбція – у венозному кінці капіляра (рис. 8.1а).

Між об'ємами рідини, що фільтрується, в артеріальному кінці та в якій відбувається реабсорбція, у венозному кінці, у нормі існує динамічна фільтраційно-реабсорбційна рівновага. Приблизно 10% обсягу рідини, що надходить в інтерстиціарний простір, залишається там і потім повертається назад у судину за допомогою лімфатичної системи (рис. 8.1б). З рис. 8.1 видно, що існує певна точка "А" на графіку, у якій відсутня й фільтрація, і реабсорбція - це точка рівноваги. При зміні кожного з факторів, що визначають фільтраційно-реабсорбційну рівновагу, вона порушується.

Одним з патологічних проявів, пов'язаних з порушенням фільтраційно-реабсорбційної рівноваги, є виникнення набряків. Тканинний набряк - скупчення надлишкової кількості рідини в тканинах організму в результаті порушення співвідношення між припливом і відтоком тканинної рідини. Це може бути, якщо занадто багато рідини фільтрується з капілярів у тканину в порівнянні з її реабсорбцією або якщо є порушення в лімфатичній системі, що перешкоджають нормальному поверненню рідини в судину.

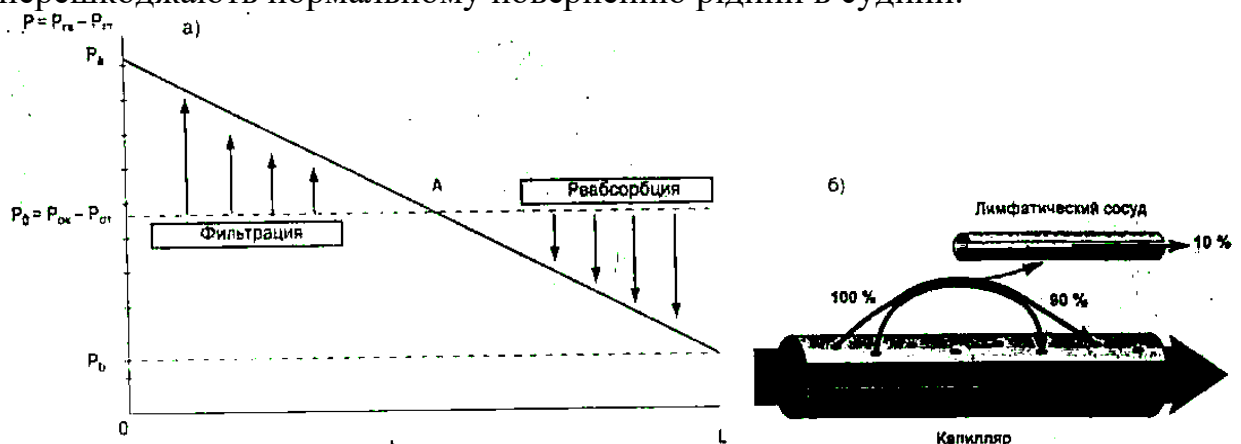


Рисунок 8.1. – Схема фільтрації та реабсорбції у капілярі

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59/54

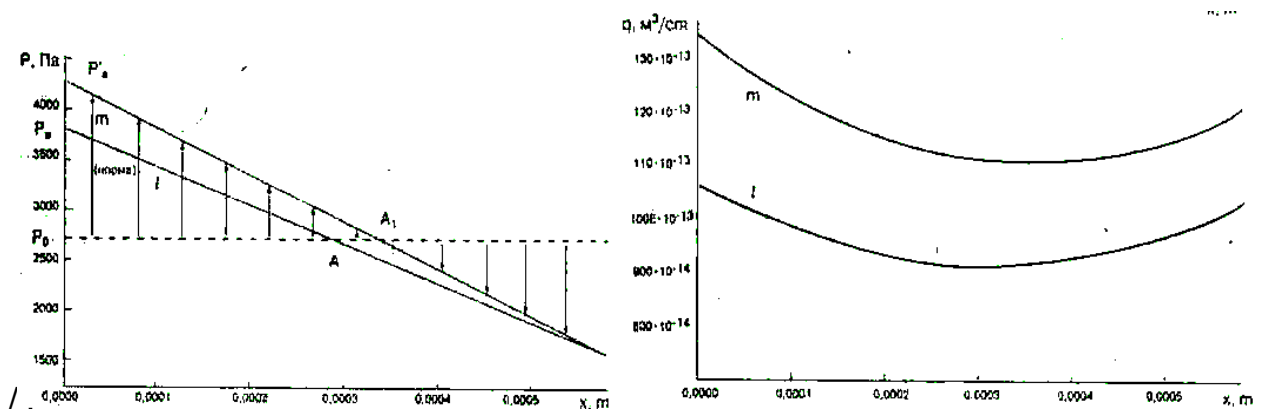


Рисунок 8.2. – Вплив артеріального тиску на співвідношення фільтрації та реабсорбції

Можна виділити наступні головні фактори, що призводять до надлишкового виходу рідини в міжклітинний простір, тобто до збільшення коефіцієнта K (див. нижче):

а) *Збільшений капілярний тиск, P_a* (рис. 8.2). Він виникає через зменшення опору артеріол за рахунок їхнього розширення, наприклад, при сильному нагріванні тіла, при прийманні судинорозширювальних ліків. На рис. 8.2 криві l - норма, криві m відповідають випадку підвищеного тиску P_a .

б) *Зменшена концентрація білків у плазмі, що призводить до зменшення онкотичного тиску, P_0* (рис. 8.3). Зменшення концентрації білків у плазмі відбувається, наприклад, при нефрози – захворюванні нирок, що характеризується переважним ураженням ниркових каналів.

При цьому втрата білків у плазмі крові пов'язана з виділенням великої їхньої кількості із сечею. Іншою причиною зменшення концентрації може бути недостатнє виробництво білків при захворюваннях печінки або при поганому харчуванні.

Оскільки альбумін становить саму більшу фракцію білків плазми, то зміни в концентрації альбуміну особливо сильно впливають на онкотичний тиск. Зниження концентрації альбуміну в плазмі часто призводить до затримки води в міжклітинному просторі (інтерстиціальний набряк). У зв'язку із цим штучні кровозамінники, як правило, повинні, володіти тим же онкотичним тиском, що й плазма. Як колоїди в таких розчинах часто використовують полісахариди й поліпептиди (желатин), тому що одержання в чистому виді білків плазми крові людини – дуже дорога процедура.

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідас ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 55

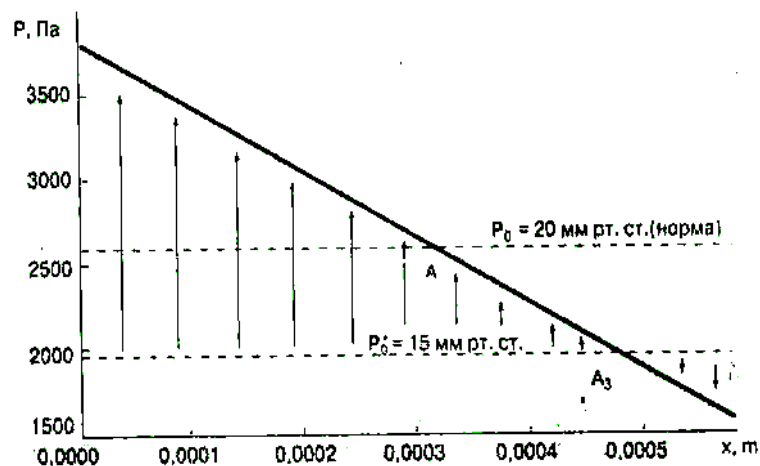


Рисунок 8.3. – Вплив онкотичного тиску в капілярі на співвідношення фільтрації та реабсорбції

в) Підвищена проникність капілярів може бути обумовлена, зокрема, дією гістамінів, а також інших речовин, що виділяються при алергійних реакціях, запаленнях, інфекції, опіках, дії радіації й ін.

Розрахунки показують, що при діаметрі пор у капілярі більше 20-30 нм залежність $P(x)$ стає явно нелінійною (рис. 8.4).

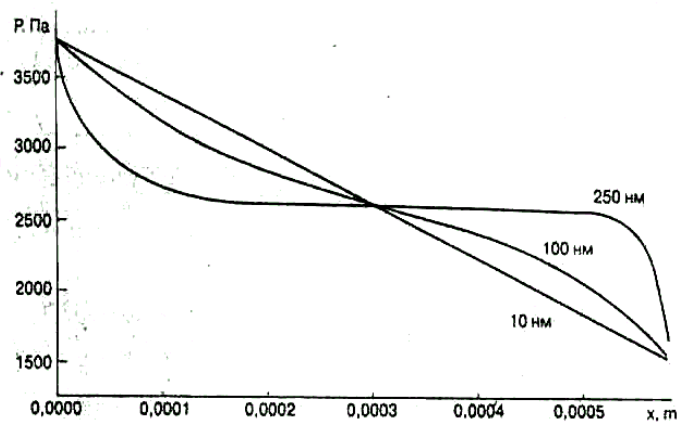


Рисунок 8.4. – Нелінійний розподіл $P(x)$ при збільшенні радіуса гідравлічних пор

Математична модель кровотоку при фільтраційно- реабсорбційних процесах.

Залежність $P_{гк}(x)$ можна вважати лінійною, як на рис. 8.1, тільки при припущенні, що об'ємна швидкість плинину рідини по капіляру ("поздовжній" плин) у багато разів перевищує швидкість транскапілярного плинину ("поперечний" плин). Ця умова виконується при нормальних фізіологічних умовах, коли дійсно, тільки 0,5%-2% загального обсягу плазми крові піддається фільтрації. У загальному ж випадку функції $P(x)$, $Q(x)$ і $q(x)$, залежать один від одного, та є нелінійними.

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 56

Для того щоб знайти функції $P(x)$, $Q(x)$ і $q(x)$ складемо наступну систему рівнянь. Розглянемо два процеси, що одночасно протікають в розподіленій системі: рух рідини уздовж капіляра й поперек через гідравлічні пори в його стінці (рис 8.5).

При цьому капіляр розглядаємо як тверду трубку із циліндричними порами в її стінці (рис. 8.5). Допустимо по такій трубці тече вода з розчиненими в ній солями, крім цього в ній є молекули білка, розміри яких настільки більші, що вони не можуть проходити через пори в трубці.

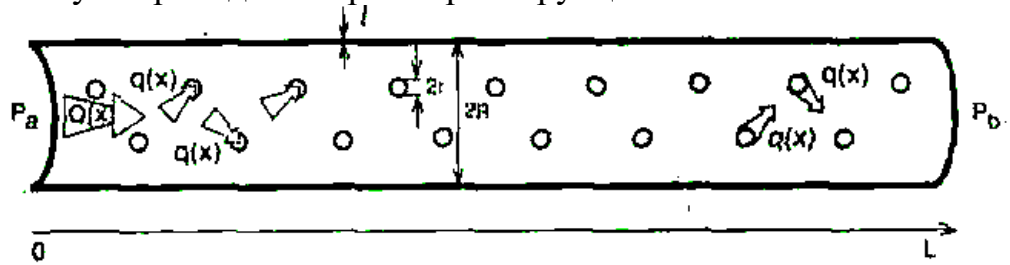


Рисунок 8.5. – Модель капіляра

Швидкість руху води через пори $q dx$ дорівнює зменшенню швидкості її плинину по капілярі на довжині dx :

$$dQ = -q dx, \quad (2)$$

де q [$\text{м}^3/\text{с м}$] – об'ємна швидкість плинину рідини через всі пори на поверхні капіляра одиничної довжини,

Q [$\text{м}^3/\text{с}$] – об'ємна швидкість плинину рідини уздовж капіляра.

Допустимо, що основним рівнянням, що пов'язує гемодинамічні величини, є закон Пуазейля.

Для "повдовжнього" плинину по капіляру:

$$Q = -\frac{1}{W} \cdot \frac{dP}{dx}.$$

Величина $P(x) = P_{гк}(x)$ — $P_{гт}$ – результуючий гідростатичний тиск. Питомий гідравлічний опір капіляра (одиничної довжини)

$$W = \frac{8\eta}{\pi R^4}, \quad (3)$$

де R – радіус просвіту капіляра,

η – коефіцієнт в'язкості рідини, яку ми будемо вважати ньютонівською.

Для "для поперечного" плинину через стінку капіляру:

$$q = \frac{P - P_0}{w}, \quad (4)$$

де результуючий онкотичний тиск $P_0 = P_{ок} - P_{от}$.

Величина

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОКБ 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59/57

$$w = \frac{8\eta l}{\pi r^4 \cdot N \cdot 2\pi R} = \frac{4\eta l}{\pi^2 r^4 \cdot R \cdot N}$$

являє собою гідравлічний опір всіх пор на поверхні капіляра одиничної довжини,

тут N – кількість пор на 1 м^2 поверхні капіляра, r – радіус пори, l – її довжина (товщина стінки капіляра). Вважаємо, що розміри й щільність розподілу пор однакові уздовж капіляра.

$$\lambda = \sqrt{\frac{w}{W}} = \sqrt{\frac{R^3 \cdot l}{2\pi r^4 \cdot N}}$$

Позначаючи й беручи до уваги рівняння (2)-(4), одержимо диференціальне рівняння другого порядку

$$\frac{d^2 P}{dx^2} - \frac{P}{\lambda^2} = -\frac{P_0}{\lambda^2} \quad (5)$$

Граничними умовами для даного рівняння приймемо величини гідростатичного тиску на артеріальному ($x = 0$) і венозному ($x = L$) кінцях капіляра:

$$\begin{aligned} P(x = 0) &= P_a, \\ P(x = L) &= P_b. \end{aligned}$$

Розв'язок рівняння (5):

$$P = A \cdot e^{\frac{x}{\lambda}} + B \cdot e^{-\frac{x}{\lambda}} + P_0.$$

Коефіцієнти A і B знаходять із граничних умов.

У результаті розв'язку системи рівнянь отримаємо

$$\begin{aligned} P(x) = & \frac{(P_0 - P_b) + (P_a - P_0) \cdot e^{-\frac{L}{\lambda}}}{e^{-\frac{L}{\lambda}} - e^{\frac{L}{\lambda}}} \cdot e^{\frac{x}{\lambda}} + \\ & + \frac{(P_b - P_0) + (P_0 - P_a) \cdot e^{\frac{L}{\lambda}}}{e^{-\frac{L}{\lambda}} - e^{\frac{L}{\lambda}}} \cdot e^{-\frac{x}{\lambda}} + P_0. \end{aligned} \quad (6)$$

Функції $Q(x)$ і $q(x)$ розраховуються за формулами (3) і (4).

Знаючи $q(x)$, можна розрахувати частку об'єму рідини, що залишається в міжклітинному просторі:

$$K = \frac{\int_0^L q(x) dx}{\int_0^{X_A} q(x) dx}, \quad (7)$$

де L – довжина капіляра, X_A – координата точки рівноваги ($q(X_A)=0$).

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 2022
	Екземпляр № 1	Арк 59/58

Виконання роботи

Завдання. Проаналізуйте падіння тиску уздовж капіляра, у якому відбуваються фільтраційно-реабсорбційні процеси, при різних параметрах P_a , P_o , r .

Для цього:

1. Побудуйте графіки зміни $P(x)$, $Q(x)$ і $q(x)$ для конкретних значень параметрів.

2. Розрахуйте частку об'єму рідини, що залишається в міжклітинному просторі, K . Порівняйте з нормою.

Для розрахунків необхідно порахувати визначені інтеграли, а при лінійному падінні величину K можна порахувати із площ відповідних трикутників.

3. Зробіть висновок про вплив P_a , P_o , r на значення K .

Як зміщується точка рівноваги A при зміні даних параметрів?

1. Проведіть аналіз комбінованої зміни параметрів. Побудуйте й проведіть дослідження графіків функцій і розрахуйте величину K .

Можливо також і комбінована зміна параметрів:

1) $P_a = 31$ мм рт. ст., $P_o = 17$ мм рт. ст., $r = 100$ нм.

2) $P_a = 25$ мм рт. ст., $P_o = 16$ мм рт. ст., $r = 80$ нм.

Варіанти зміни параметрів представлені в таблиці:

Таблиця

	P_a , мм рт.ст.	P_o , мм рт.ст.	P_b , мм рт.ст.	L , мкм	l , мкм	R , мкм	N , м ⁻²	η , Па с	r , нм
I Зміна P_a	28,4 31 33	20	12	600	0,6	3	1,3 10 ⁻¹²	0,0012	10
II Зміна P_o	28,4	20 17 14	12	600	0,6	3	1,3 10 ⁻¹²	0,0012	10
III Зміна r	28,4	20	12	600	0,6	3	1,3 10 ⁻¹²	0,0012	10 50 100 200

Житомирська політехніка	МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЖИТОМИРСЬКА ПОЛІТЕХНІКА» Система управління якістю відповідає ДСТУ ISO 9001:2015	Ф-22.06 05.02/3/163.00.1/М/ОК8 _2022
	Екземпляр № 1	Арк 59 / 59

Рекомендована література

1. Павленко П.М., Філоненко С.Ф., Чередніков О.М., Трейтяк В.М. / Математичне моделювання систем і процесів: навч. посіб. – К. : НАУ, 2017. – 392 с.
2. Медична і біологічна фізика: Навчальний посібник / Е.І. Сливко, О.З. Мельнікова, О.З. Іванченко, Н.С. Біляк. – Запоріжжя, 2018.- 291 с.
3. Суховірська Л.П., Лунгол О.М. Основи гідродинаміки і гемодинаміки: методичні вказівки – Кропивницький: ПП «Центр оперативної поліграфії «Авангард», 2018. – 144 с.
4. Ситник В.Ф., Орленко Н.С. Імітаційне моделювання. Навчально-методичний посібник для самостійного вивчення дисципліни. – К.:КНЕУ.
5. Моделювання інформаційно-вимірювальних систем: Конспект лекцій. Кравченко І.В. – К.: НТУУ «КПІ», 2017. – 79 с.
6. Тиш Є.В., Лупенко С.А. Математичне моделювання, методи аналізу та комп'ютерної імітації серцевого ритму при фізичних навантаженнях пацієнта / Є.В. Тиш, С.А. Лупенко. – Львів: Видавництво «Магнолія - 2006», 2020. – 148 с.
7. Медична та біологічна фізика : підручник для студентів медичних ВНЗ / В.Г. Кнігавко, О.В. Зайцева, М.А. Бондаренко [та ін.] ; за ред. В. Г. Кнігавка. - Харків : ХНМУ, 2013. – 364 с.
8. Шиян А.А. Основи моделювання біологічних та ергатичних систем : навчальний посібник. [Електронний ресурс] / А.А. Шиян // Інститут соціальних технологій. – 2009. – Режим доступу : http://soctech.narod.ru/Texts/osonyv_modelirovaniya_bes.pdf

Електронне видання

Комп'ютерний дизайн та верстка: О.Л. Коренівська
Державний університет «Житомирська політехніка»
вул. Чуднівська, 103, Житомир. 10005