

к.ф.-м.н., доц. Храпатий С. В.

## МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

для студентів 1 курсу магістратури  
спеціальності «Біофізика»  
зі спецкурсу «Методи біофізичних досліджень»

КИЇВ 2013

Розглянуто та схвалено на засіданні кафедри біофізики Київського національного університету імені Тараса Шевченка, протокол № 2 від 11 вересня 2013 р.

Методичні рекомендації містять навчальний матеріал зі сецкурсу «Методи біофізичних досліджень» (розділ «Математичне моделювання в біофізиці»), що викладається студентам 1 курсу магістратури спеціальності «Біофізика» на кафедрі біофізики Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Містять необхідні теоретичні відомості, а також контрольні запитання і задачі для підготовки до самоконтролю та самостійної роботи, список додаткової літератури.

Структура і зміст методичних рекомендацій адаптовані до вимог відповідної навчальної програми.

# ЗМІСТ

<b>Вступ</b>	<b>5</b>
<b>Розділ 1. Загальні уявлення</b>	<b>7</b>
1.1. Процес моделювання	8
1.2. Види моделювання	9
1.3. Класифікація моделей	13
1.4. Універсальність моделей	17
1.5. Задачі математичного моделювання	17
Резюме	18
<b>Розділ 2. Математичні моделі в теорії розвитку біологічних популяцій</b>	<b>22</b>
2.1. Модель природного росту біологічної популяції (модель Мальтуса)	22
2.2. Модель зміни чисельності популяції з урахуванням внутрішньовидової конкуренції між особинами (модель Ферхюльста)	25
2.3. Динаміка взаємодії популяцій. Модель «хижак – жертва» (модель Вольтера)	28
<b>Розділ 3. Якісні методи дослідження динамічних моделей складних медико-біологічних систем</b>	<b>35</b>
3.1. Загальні принципи якісного дослідження найпростіших моделей біологічних процесів	35
3.2. Модель хімічної реакції (модель Лотки)	49
3.3. Математичні моделі імунних реакцій	54
3.3.1. Математична модель протипухлинного імунітету	54
3.3.2. Математична модель автоімунного захворювання	55
3.3.3. Математична модель гуморального імунітету	57

<b>Розділ 4. Модель розповсюдження епідемій</b>	<b>60</b>
4.1. Найпростіша модель	61
4.2. Модель з урахуванням зміни заразності інфікованих	71
4.3. Модель з періодичнозмінною ймовірністю передачі інформації	72
<b>Розділ 5. Моделювання медико-біологічних процесів на прикладі моделі «Фармакокінетика»</b>	<b>75</b>
5.1. Модель одноразового введення препарату	77
5.2. Модель безперервного введення препарату	79
5.3. Модель, що поєднує безперервне введення з одноразовою навантажуючою дозою	81
5.4. Модель внутрішньосудинної інфузії	83
<b>Розділ 6. Моделі в гемодинаміці</b>	<b>85</b>
6.1. Кінетика кровообігу в еластичній судині (Модель Франка)	85
6.2. Резистивна модель геодинаміки при зміні просвіту судини	92
6.3. Математична модель кровообігу при фільтраційно-реабсорбційних процесах в капілярах	99
<b>Контрольні запитання, вправи та задачі для самостійної роботи</b>	<b>104</b>
<b>Література</b>	<b>110</b>

## ВСТУП

**Біофізика** (від др.-грец. βίος — *життя*, др.-грец. φύσις — *природа*):

- розділ фізики та сучасної біології, що вивчає фізичні аспекти існування живої природи на всіх її рівнях, починаючи від молекул та клітин і закінчуючи біосферою в цілому;
- це наука про фізичні процеси, що протікають у біологічних системах різного рівня організації, та про вплив на біологічні об'єкти різних фізичних факторів. Біофізика покликана виявляти зв'язки між фізичними механізмами, що лежать в основі організації живих об'єктів і біологічними особливостями їх життєдіяльності.

Узагальнено можна сказати, що біофізика вивчає особливості функціонування фізичних законів на біологічному рівні організації речовини.

Біологічні об'єкти, як правило, дуже складні, а на процеси, що протікають в них, впливають багато факторів, які часто залежать один від одного. Фізика дозволяє створити спрощені моделі об'єкта, які описуються законами термодинаміки, електродинаміки, квантової та класичної механіки. За допомогою кореляції фізичних даних з біологічними можна одержати більш глибоке розуміння процесів у досліджуваному біологічному об'єкті.

Проте, у фізиці існує безліч методів, які в своїй первісній формі не можуть бути використані для досліджень біологічних об'єктів. Тому ще одним завданням біофізики є пристосування цих методів і методик для розв'язування задач біології.

З появою комп'ютерів побудова моделей біологічних систем і застосування математичних методів у біофізиці перейшли на якісно інший рівень. Без комп'ютерів було б неможливо швидко обробляти рентгеноструктурні і ЯМР-дані, створювати складні моделі, що відповідають всьому комплексу експериментальних даних. Для побудови адекватних моделей часто доводиться аналізувати властивості великих ансамблів

молекул і частинок або поведінку нерівноважних систем. Будуються моделі таких складних феноменів і процесів у організмі, як навчання та пам'ять, сприйняття світла й звуку, кровообіг, м'язове скорочення, розподіл у організмі продуктів метаболізму. Розробляються методи прогнозування тривимірної структури макромолекул і моделювання флуктуації, що відбуваються в цих структурах за час порядку пікосекунд (трильйонних долів секунди), виконується аналіз нуклеотидних послідовностей ДНК.

# РОЗДІЛ 1.

## ЗАГАЛЬНІ УЯВЛЕННЯ

*Моделювання* (рос. *моделирование*, англ. *modelling, simulation*) – це метод дослідження явищ і процесів, що ґрунтується на заміні реального об'єкта досліджень (оригіналу) іншим, подібним до нього (моделлю), зберігаючи при цьому ті властивості реального, що є важливими при тому чи іншому конкретному розгляді.

Моделювання в широкому сенсі — це особливий пізнавальний процес, метод теоретичного та практичного опосередкованого пізнання, коли суб'єкт замість безпосереднього об'єкта пізнання вибирає чи створює схожий із ним допоміжний об'єкт-замісник (модель), досліджує його, а здобуту інформацію переносить на реальний предмет вивчення.

Моделювання — це процес створення та дослідження моделі, а модель — засіб, форма наукового пізнання.

Під моделлю розуміється об'єкт будь-якої природи (подумки уявлена або матеріально реалізована система), котрий, відображаючи чи відтворюючи в певному сенсі об'єкт дослідження, здатний заміщати його так, що вивчення моделі дає нову інформацію про об'єкт.

Моделювання широко використовується при дослідженні систем різної природи, але особливого значення воно набуває в соціальному управлінні, в рамках методології системного підходу.

Характерною рисою розглядуваного методу є можливість відтворення моделлю відповідно до завдань дослідження тих чи інших істотних властивостей, структур досліджуваного об'єкта, взаємозв'язків і відносин між його елементами. В процесі пізнання модель іде слідом за об'єктом, будучи певною його копією, а у відтворенні, конструюванні, навпаки, об'єкт йде слідом за моделлю, копіюючи її.

Неможливо створити універсальну модель, котра могла б відповісти на всі запитання, що викликають інтерес; кожна з них дає лише наближений опис явища, причому в різних моделях знаходять відображення різні його властивості. До моделювання звертаються тоді, коли досліджувати реальний об'єкт з усією сукупністю його властивостей недоцільно, незручно або неможливо.

## 1.1. Процес моделювання

Процес моделювання включає три елементи:

- суб'єкт (дослідник),
- об'єкт дослідження,
- модель, що визначає (відображає) відносини суб'єкта, що пізнає, і пізнаваного об'єкта.

Перший етап побудови моделі припускає наявність деяких знань про об'єкт-оригінал. Пізнавальні можливості моделі обумовлюються тим, що модель відображає (відтворює, імітує) які-небудь істотні риси об'єкта-оригіналу. Питання про необхідну й достатню міру подібності оригіналу та моделі вимагає конкретного аналізу. Очевидно, що модель втрачає свій зміст як у випадку тотожності з оригіналом (тоді вона перестає бути моделлю), так і у випадку надмірної істотної відмінності від оригіналу. Таким чином, вивчення одних сторін модельованого об'єкта здійснюється ціною відмови від дослідження інших сторін. Тому будь-яка модель заміняє оригінал лише в строго обмеженому змісті. Із цього випливає, що для одного об'єкта може бути побудовано декілька «спеціалізованих» моделей, що концентрують увагу на певних сторонах досліджуваного об'єкта або ж, що характеризують об'єкт із різним ступенем деталізації.

На другому етапі модель виступає як самостійний об'єкт дослідження. Однією з форм такого дослідження є проведення «модельних» дослідів, при яких свідомо змінюються умови функціонування моделі та систематизуються



дані про її «поведінку». Кінцевим результатом цього етапу є множина (сукупність) знань про модель.

На третьому етапі здійснюється перенос знань з моделі на оригінал. Одночасно відбувається перехід з «мови» моделі на «мову» оригіналу. Процес переносу знань проводиться за певними правилами. Знання про модель повинні бути скоректовані з урахуванням тих властивостей об'єкта-оригіналу, які не знайшли відбиття або були змінені при побудові моделі.

Четвертий етап — практична перевірка одержаних за допомогою моделей знань і їх використання для побудови узагальнюючої теорії об'єкта.

Моделювання — циклічний процес. Це означає, що за першим чотирьохетапним циклом може відбутись другий, третій і т.д. При цьому знання про досліджуваний об'єкт розширюються й уточнюються, а вихідна модель поступово удосконалюється. Недоліки, виявлені після першого циклу моделювання, обумовлені малим знанням об'єкта або помилками в побудові моделі, можна виправити в наступних циклах.

Зараз важко вказати сферу людської діяльності, де не застосовувалося б моделювання. Розроблені, наприклад, моделі виробництва автомобілів, вирощування пшениці, функціонування окремих органів людини, життєдіяльності моря (океану), наслідків атомної війни. У перспективі для кожної системи можуть бути створені свої моделі, перед реалізацією кожного технічного або організаційного проекту повинне проводитися моделювання.

## **1.2. Види моделювання**

У силу багатозначності поняття «модель» у науці не існує єдиної класифікації видів моделювання: класифікацію можна проводити за характером моделей, за характером модельованих об'єктів, за сферами застосування моделювання (у техніці, фізичних науках, кібернетиці і т.д.).

**Фізичне моделювання** (рос. *физическое моделирование*; англ. *physical simulation*) –

1) Створення матеріальної моделі, що має таку саму фізичну природу (такий самий фізичний зміст), як і дійсне явище, що вивчається на основі критеріїв геометричного, кінематичного й динамічного моделювання.

2) Відтворення на моделі і дослідження процесів, що якісно однакові з процесами в реальному об'єкті. Під час моделювання фізичного процесу необхідно забезпечити геометричну, часову та фізичну подібності.

**Фізичне моделювання** — метод експериментального вивчення фізичних явищ, який базується на їх фізичній подібності.

Метод застосовується у випадках, коли:

- відсутня математична модель явища (процесу тощо), або така модель дуже складна, вимагає багато вихідних даних, одержання яких ускладнене;
- відтворення явища (процесу) в реальних масштабах недоцільне.

Метод полягає у створенні лабораторної фізичної моделі явища в зменшеному масштабі та проведенні експериментів на цій моделі. Висновки і результати, одержані на моделі, розповсюджуються на явище в реальних масштабах.

Метод може дати надійні результати тільки у випадку наявності фізичної подібності реального явища і моделі. Подібність досягається за рахунок рівності для моделі та реального явища значень критеріїв подібності — безрозмірних чисел, що залежать від фізичних (у т.ч. геометричних) параметрів, що характеризують явище. Експериментальні дані одержані на моделі розповсюджуються на реальний об'єкт з урахуванням критеріїв подібності (на практиці - з урахуванням певних коефіцієнтів).

У широкому смислі, будь-який експеримент є фізичним моделюванням процесу в певних конкретних умовах.

Деякі приклади застосування методу фізичного моделювання:

- гідродинамічні дослідження зменшених моделей кораблів, гідротехнічних споруд тощо;
- дослідження стійкості будов під час їх проектування;
- дослідження стійкості складних конструкцій під дією силових навантажень (моделі мостів, веж тощо);
- модель стихійних явищ (наприклад, селевих потоків, зсувів тощо).

**Математичне моделювання** — (рос. *моделирование математическое*; англ. *mathematical simulation*) — метод дослідження процесів або явищ шляхом побудови та вивчення їх математичних моделей.

**Математичне моделювання** — моделювання, при якому модель являє собою систему математичних співвідношень, що описують певні технологічні, економічні чи інші процеси.

В основу методу покладено ідентичність форми рівнянь і однозначність співвідношень між змінними в рівняннях оригіналу і моделі, тобто, їхню аналогію. Математичні моделі досліджуються, як правило, за допомогою обчислювальних машин та комп'ютерів.

На початку 60-их років було розроблено один з методів математичного моделювання — квазіаналогове моделювання. Цей метод полягає в дослідженні не досліджуваного явища, а явища або процесу іншої фізичної природи, яке описується співвідношеннями, еквівалентними відносно отримуваних результатів.

Математичне моделювання тією чи іншою мірою застосовують всі природничі та суспільні науки, що використовують математичний апарат для одержання спрощеного опису реальності за допомогою математичних понять. Математичне моделювання дозволяє замінити реальний об'єкт його моделлю і потім вивчати останню. Як і у випадку будь-якого моделювання, математична модель не описує явище абсолютно адекватно, що залишає актуальним питання про застосовність отриманих таким шляхом даних.

**Комп'ютерне моделювання** є одним з ефективних методів вивчення складних систем. Комп'ютерні моделі простіше й зручніше досліджувати в силу їх можливості проводити, так звані, обчислювальні досліди, в той час як реальні експерименти є проблематичними через фінансові або фізичні перешкоди або можуть дати непередбачуваний результат. Логічність і формалізованість комп'ютерних моделей дозволяє виявити основні фактори, що визначають основні властивості досліджуваного об'єкта-оригіналу (або цілого класу об'єктів), зокрема, досліджувати реакцію модельованої фізичної системи на зміни її параметрів і початкових умов.

Побудова комп'ютерної моделі базується на абстрагуванні від конкретної природи явищ або досліджуваного об'єкта-оригіналу і складається з двох етапів - спочатку створення якісної, а потім і кількісної моделі. Комп'ютерне ж моделювання полягає в проведенні серії обчислювальних експериментів на комп'ютері, метою яких є аналіз, інтерпретація і співставлення результатів моделювання з реальною поведінкою досліджуваного об'єкта й, при необхідності, наступне уточнення моделі і т.д.

Основними етапами комп'ютерного моделювання є:

- постановка задачі, визначення об'єкта моделювання;
- розробка концептуальної моделі, виявлення основних елементів системи та елементарних актів взаємодії;
- формалізація, тобто перехід до математичної моделі;
- створення алгоритму і написання комп'ютерної програми;
- проведення комп'ютерних експериментів;
- аналіз та інтерпретація результатів.

Розрізняють аналітичне та імітаційне моделювання. При аналітичному моделюванні вивчаються математичні (абстрактні) моделі реального об'єкта у вигляді алгебраїчних, диференціальних та інших рівнянь, які передбачають здійснення однозначної обчислювальної процедури, що приводить до їх точного розв'язку. При імітаційному моделюванні досліджуються математичні моделі у вигляді алгоритму(ів), що відтворює функціонування

досліджуваної системи шляхом послідовного виконання великої кількості елементарних операцій.

Імітаційне моделювання — це метод дослідження, який ґрунтується на тому, що система, яка вивчається, замінюється імітатором і з ним проводяться експерименти з метою отримання інформації про цю систему. Експериментування з імітатором називають імітацією (імітація — це збагнення суті явища, не вдаючись до експериментів на реальному об'єкті).

Імітаційне моделювання — це окремий випадок математичного моделювання. Існує клас об'єктів, для яких з різних причин не розроблені аналітичні моделі або не розроблені методи розв'язування задач про такі моделі. В цьому випадку математична модель замінюється імітатором або імітаційною моделлю.

Імітаційна модель — логіко-математичний опис об'єкта, який може бути використаний для експериментування на комп'ютері в цілях проектування, аналізу і оцінки функціонування об'єкта. Імітація як метод розв'язування нетривіальних задач отримала початковий розвиток у зв'язку зі створенням ЕОМ в 1950 — 1960-х роках.

Можна виділити два різновиди імітації:

- метод Монте-Карло (метод статистичних випробувань);
- метод імітаційного моделювання (статистичне моделювання).

Для підтримки математичного моделювання розроблені системи комп'ютерної математики, наприклад, Maple, Mathematica, Mathcad, MATLAB, VisSim та ін. Вони дозволяють створювати формальні й блокові моделі як простих, так і складних процесів та легко міняти параметри моделей у ході моделювання.

### **1.3. Класифікація моделей**

Як і у випадку будь-якого моделювання, математична модель не описує в повній мірі явище, що досліджується, а, отже, запитання про застосовність отриманих таким чином результатів є досить змістовними.

### **Класифікація моделей за змістом (табл. 1.1)**

У роботі Р. Пайерлса [1] приведена класифікація математичних моделей, що використовуються у фізиці та інших природничих науках. У книзі А. Н. Горбаня й Р. Г. Хлебопроста [2] ця класифікація проаналізована й розширена.

В основі класифікації моделей за змістом — етапи, що передують математичному аналізу й обчисленням.

### **Формальна класифікація моделей**

Формальна класифікація моделей ґрунтується на класифікації математичних засобів, які використовуються. Наприклад:

- лінійні або нелінійні моделі;
- зосереджені або розподілені системи;
- детерміновані або стохастичні;
- статичні або динамічні;
- дискретні або неперервні

і так далі. Разом з тим, кожна побудована модель є лінійною або нелінійною, детермінованою або стохастичною. Природно, що можливі і змішані типи: у одному випадку зосереджені (за частиною параметрів), в іншому — розподілені моделі і так далі.

**Таблиця 1.1. Класифікація моделей за змістом**

№ з/п	Тип моделі	Зміст моделі	Пояснення змісту моделі	Приклади
1.	<b>Гіпотеза</b>	<i>Таке могло б бути</i>	Ці моделі являють собою пробний опис явища, причому автор або вірить у його можливість, або навіть вважає його істинним. Ніяка гіпотеза в науці не буває доведена раз і назавжди. Якщо модель першого типу побудована, то це означає що вона тимчасово визнається за істину, і можна сконцентруватися на інших проблемах. Однак це не може бути крапкою в дослідженнях, а тільки тимчасовою паузою: статус моделі першого типу може бути тільки тимчасовим.	Модель Сонячної системи і модель Коперника (вдосконалена Кеплером), модель атома Резерфорда і модель Великого Вибуху.
2.	<b>Феноменологіч на модель</b>	<i>Поводимо себе так, як якщо б...</i>	Феноменологічна модель містить механізм для опису явища. Однак цей механізм недостатньо переконливий, не може бути досить підтверджений наявними даними або погано узгоджується з існуючими теоріями та накопиченими знаннями про об'єкт. Тому феноменологічні моделі мають статус тимчасових розв'язків. Вважається, що відповідь усе ще невідома й необхідно продовжити пошук «істинних механізмів». Роль моделі в дослідженні може мінятися згодом, може трапитися так, що нові дані й теорії підтвердять феноменологічну модель і та буде підвищена до статусу гіпотези. Аналогічно, нове знання може поступово прийти в протиріччя з моделями-гіпотезами першого типу і ті можуть бути переведені в другий. Так, кваркова модель поступово переходить у розряд гіпотез; модель атому у фізиці виникла як тимчасовий розв'язок, але з ходом історії перейшла в перший тип. А ось модель ефіра, проробила шлях від типу 1 до типу 2, а зараз перебуває поза наукою.	Модель теплорода і кваркова модель елементарних частинок.
3.	<b>Наближення</b>	<i>Щось вважаємо дуже великим або дуже малим</i>	Якщо можна побудувати рівняння, що описують досліджувану систему, то це не означає, що їх можна розв'язати, навіть, за допомогою комп'ютера. Загальноприйнятим прийомом у цьому випадку є використання наближень.	Закон Ома. Якщо модель ідеального газу використовується для опису досить розріджених газів.

4.	<b>Спрощення</b>	<i>Вилучимо для ясності деякі деталі</i>	Відкидаються деталі, які можуть помітно й не завжди контролювано вплинути на результат. Ті самі рівняння можуть служити моделлю типу 3 (наближення) або типу 4 (спрощення) — в залежності від явища, для вивчення якого використовується модель. Шлях від мікроопису до властивостей тіл (або середовищ), що складаються з великої кількості частинок, дуже довгий. Доводиться відкидати багато деталей. Це приводить до моделей 4-го типу.	Застосування моделі ідеального газу до неідеального, рівняння стану Ван-дер-Ваальса, більшість моделей фізики твердого тіла, рідин і ядерної фізики.
5.	<b>Евристична модель</b>	<i>Кількісного підтвердження немає, але модель сприяє більш глибокому проникненню до суті справи</i>	Зберігає лише якісну подібність до реальності й дає прогнозування тільки порядку величини.	Наближення середньої довжини вільного пробігу в кінетичній теорії - дає прості формули для коефіцієнтів в'язкості, дифузії, теплопровідності, що узгоджуються з реальністю за порядком величини.
6.	<b>Аналогія</b>	<i>Врахуємо тільки деякі особливості</i>		
7.	<b>Уявний експеримент</b>	<i>Головне полягає в спростуванні можливості</i>	Один з таких експериментів привів А. Ейнштейна до побудови спеціальної теорії відносності: «Припустимо, що в класичній фізиці ми рухаємося зі швидкістю світла. Ми будемо спостерігати періодично змінне в просторі й постійне в часі електромагнітне поле. Згідно з рівняннями Максвелла, цього бути не може. Звідси висновок: або закони природи змінюються при зміні системи відліку, або швидкість світла не залежить від системи відліку.». Ейнштейн вибрав другий — більш гарний варіант.	
8.	<b>Демонстрація можливості</b>	<i>Головне — показати внутрішню несуперечливість можливості</i>	Це теж експерименти з уявою, які демонструють, що передбачуване явище узгоджується з базовими принципами і внутрішньо несуперечливо. В цьому основна відмінність від моделей типу 7, які розкривають сховані протиріччя.	Уявна геометрія Лобачевського. Парадокс Ейнштейна-Подільського-Розена — демонстрація можливості квантової телепортації інформації.



## 1.4. Універсальність моделей

Найважливіші математичні моделі звичайно мають важливу **властивість універсальності**: *принципово різні реальні явища можуть описуватися однією й тією ж математичною моделлю.*

Скажімо, гармонічний осцилятор описує не тільки поведінку вантажу підвішеного на пружині, а й інші коливальні процеси, що найчастіше мають зовсім іншу природу: малі коливання маятника, коливання рівня рідини в U-подібній посудині, зміну силу струму в коливальному контурі.

Таким чином, вивчаючи одну математичну модель, ми вивчаємо відразу цілий клас описуваних нею явищ.

## 1.5. Задачі математичного моделювання

Традиційно виділяють два основні класи задач, пов'язаних з математичними моделями: прямі й зворотні.

В першому випадку структура моделі та всі її параметри вважаються відомими, і нам залишається тільки досліджувати її поведінку для отримання корисної інформації про об'єкт. Яке статичне навантаження витримає міст? Як він буде реагувати на динамічне навантаження (наприклад, на марш роти солдат, або на проходження поїзда на різній швидкості)? Як літак подолає звуковий бар'єр? Визначити частоту коливань гармонічного осцилятора при відомому значенні параметра  $k$ . Ось типові приклади прямого завдання.

Іноді потрібно розв'язати зворотну задачу: деякі параметри моделі невідомі (наприклад, не можуть бути виміряні явно), і їх необхідно визначити, співставляючи поведінку реальної системи з її моделлю. Ще одна

зворотна задача: підібрати параметри моделі таким чином, щоб вона задовольняла певним заданим умовам - такі задачі потрібно розв'язувати при проектуванні систем.

## Резюме

*Моделювання – це метод дослідження явищ і процесів, що ґрунтується на заміні реального об'єкта досліджень (оригіналу) іншим, подібним до нього (моделлю), зберігаючи при цьому ті властивості реального, що важливі при тому чи іншому конкретному розгляді.*

Різноманітність і складність процесів у живому організмі настільки значні, що неможливо одержати повне й детальне уявлення про його поведінку. Дослідник, розробляючи нові методи лікування й діагностики, обов'язково використовує моделювання, замінюючи деякий об'єкт (процес, явище) внаслідок його складності моделлю.

Фізичні моделі добре відомі з курсу фізики середньої школи: матеріальна точка, абсолютно тверде тіло, ідеальний газ, точковий електричний заряд та ін. Ці моделі поєднує або абсолютна відсутність у модельного об'єкта якої-небудь властивості чи якості, що притаманна реальному об'єкту (точковий заряд), або його максимальна виразність (абсолютно чорне тіло).

*Математичне моделювання – це процес побудови та вивчення математичних моделей.*

*Математична модель - це модель, створена за допомогою методів математичної фізики.*

*Математичне моделювання базується на методах математичної фізики. При побудові моделей використовуються фізичні закони, а методи дослідження отриманих рівнянь є математичні.*

*Постановка задачі математичної фізики полягає в побудові математичних моделей, які описують основні закономірності фізичних явищ, що вивчаються. Така постановка полягає у виводі рівняння (диференціальне, інтегральне, алгебраїчне). При цьому виходять з основних фізичних законів, які враховують тільки найбільш суттєві моменти явища, а не другорядні характеристики.*

*Такими законами за звичай є закони збереження (енергії, частинок і т.д.). Тому для опису процесів різної фізичної природи, але зі спільними характерними рисами, можуть застосовуватись одній й ті ж самі математичні моделі - властивість універсальності.*

*Для повного опису еволюції фізичного процесу, крім рівнянь, необхідно, по-перше, задати параметри процесу в деякий фіксований момент часу  $t_0$  – початкові умови (ПУ) та задати режими на межі того середовища, де протікає цей процес – граничні умови (ГУ).*

*Методи математичної фізики застосовуються при дослідженні біофізичних процесів, а саме використовуються закони гідродинаміки, рівняння дифузії, хвильові рівняння розповсюдження електричного збурення вздовж нервового волокна та інші.*

*Також у біофізиці цілий ряд явищ описується, так званими, кінетичними моделями.*

*Оскільки всі процеси в живих організмах чи спільнотах живих об'єктів протікають як в часі, так і в просторі, то найбільш адекватними моделями цих процесів є системи рівнянь в частинних похідних. Але в більшості випадків можна вважати, що в усіх частинах об'єкту, що розглядається, процеси є синхронними, і, як наслідок, залежність від координат відсутня. В цьому випадку можна спростити систему, розглядати її як точкову, поведінку якої описують рівняння в звичайних похідних.*

*Розглянемо в загальному вигляді рівняння, які слугують математичними моделями в біологічній кінетиці при вивченні точкових систем:*

$$\frac{dx_i}{dt} = F_i(x_1, x_2, \dots, x_n), \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (1.1)$$

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, які залежать від зовнішніх та внутрішніх параметрів системи.

Параметри – це величини, які підтримуються незмінними протягом всього часу спостереження за системою.

Змінні – це величини, котрі змінюються з часом.

В різних біологічних системах змінними можуть бути різні величини: в біохімії – це концентрація речовини, в мікробіології – кількість мікроорганізмів, в екології – чисельність виду, в фармакокінетиці – концентрація лікарського препарату, в біофізиці мембранних процесів – потенціал мембрани, в гемодинаміці серцевої діяльності – артеріальний тиск, об'ємна швидкість кровообігу.

Рівняння за звичай нелінійні. Величини складаються з декількох доданків. Додатні члени описують приріст (збільшення кількості) компонента, а від'ємні - зменшення його кількості. Для побудови системи необхідно знати швидкість приросту і відтоку кожної компоненти та їх залежність від змінних. Крім цього, повинні бути задані ПУ:  $x_i(t=0)$  та ГУ.

В ряді випадків можливо отримати точний аналітичний розв'язок. Але в більшості випадків задача може бути розв'язана лише наближено чисельними методами за допомогою комп'ютера.

Сьогодні дуже широко використовується комп'ютерне моделювання, наприклад імітаційне, коли реальний експеримент в силу технічної

*неможливості його реалізації або інших причин замінюються машинним.* Так можна моделювати й досліджувати найрізноманітніші процеси, змінюючи часові масштаби, задаючи різні початкові умови, змінюючи характеристики об'єкта дослідження та зовнішніх впливів на нього, і мати можливість швидко спостерігати за тим, які зміни при цьому відбудуться.

І нарешті, основна вимога, якій повинна відповідати кожна модель. Це адекватність, тобто відповідність моделі об'єкту.

## РОЗДІЛ 2.

### МАТЕМАТИЧНІ МОДЕЛІ В ТЕОРІЇ РОЗВИТКУ БІОЛОГІЧНИХ ПОПУЛЯЦІЙ

Традиційно областю застосування математичних моделей є теорія розвитку біологічних популяцій. Дана теорія розглядає з однієї точки зору різні аспекти основних закономірностей зміни чисельності популяцій, в тому числі, і клітин, що мешкають як в природних умовах так і в лабораторних.

Основні особливості пов'язані з факторами, що лімітують ріст середовища, та з взаємодією різних видів у процесі росту.

#### **2.1. Модель природного росту біологічної популяції (модель Мальтуса)**

Однією з важливих проблем екології є динаміка чисельності популяції.

Нехай маємо деяку реальну популяцію, що складається з особин одного виду, і потрібно знайти закон зміни її чисельності.

Сформулюємо основні припущення моделі:

1. Нехай існують лише процеси розмноження та природної смерті, швидкості яких пропорційні кількості особин у даний момент часу.
2. Не враховуємо біохімічні та фізіологічні процеси.
3. Відсутня боротьба між індивідами за місце перебування, за їжу (нескінченно великий простір і кількість їжі);
4. Розглядаємо лише одну популяцію, відсутні хижаки.

Побудуємо математичну модель, для чого введемо наступні величини, що описують розглядувану популяцію:

$x$  - чисельність популяції в момент  $t$ ;

$R$  - швидкість розмноження;

$\gamma$  - коефіцієнт розмноження;

$S$  - швидкість природної загибелі;

$\delta$  - коефіцієнт природної загибелі;

$\frac{dx}{dt}$  - швидкість зміни чисельності популяції;

$\varepsilon$  - коефіцієнт росту.

Тоді  $R = \gamma x$ ,  $S = -\delta x$ .

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

$$\frac{dx}{dt} = (\gamma - \delta)x, \quad (2.1)$$

або

$$\frac{dx}{dt} = \varepsilon x, \quad (2.2)$$

де  $\varepsilon = \gamma - \delta$ .

Це рівняння в 1802 р. вперше отримав Мальтус.

Початкова умова (ПУ): при  $t = 0$  чисельність особин  $x = x_0$ .

Розв'яжемо диференціальне рівняння проінтегрувавши обидві його частини:

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

$$\ln \frac{x}{x_0} = \varepsilon t, \quad (2.3)$$

звідки

$$x = x_0 \cdot e^{\varepsilon t}. \quad (2.4)$$

Графічно цей розв'язок представляється наступним чином:

а)  $\varepsilon > 0, \gamma > \delta$

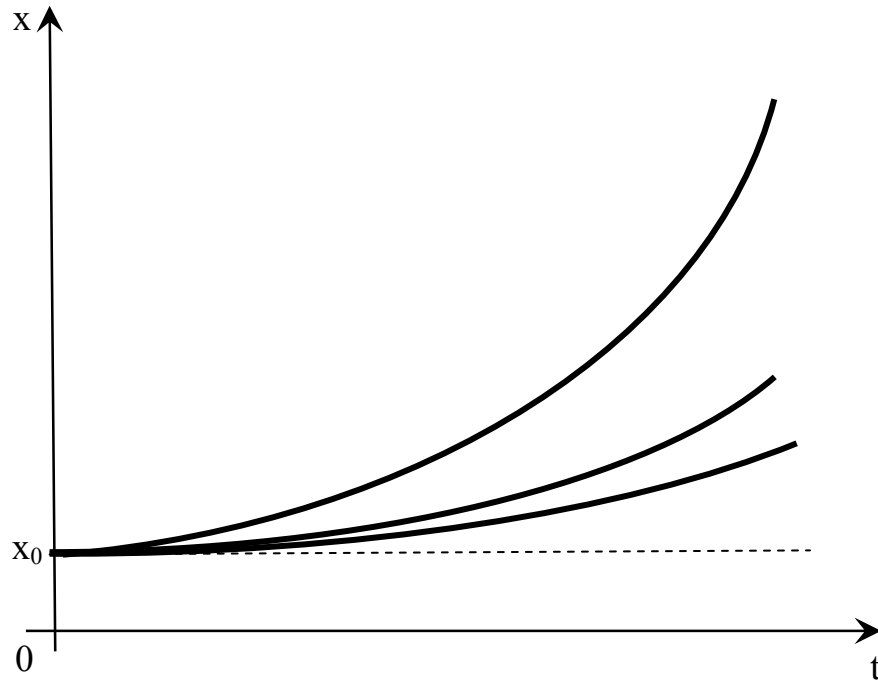


Рис. 2.1. Зміна чисельності особин при  $\epsilon > 0, \gamma > \delta$

Швидкість розмноження більше швидкості загибелі.

Чисельність особин необмежено зростає з часом.

б)  $\epsilon < 0, \delta > \gamma$

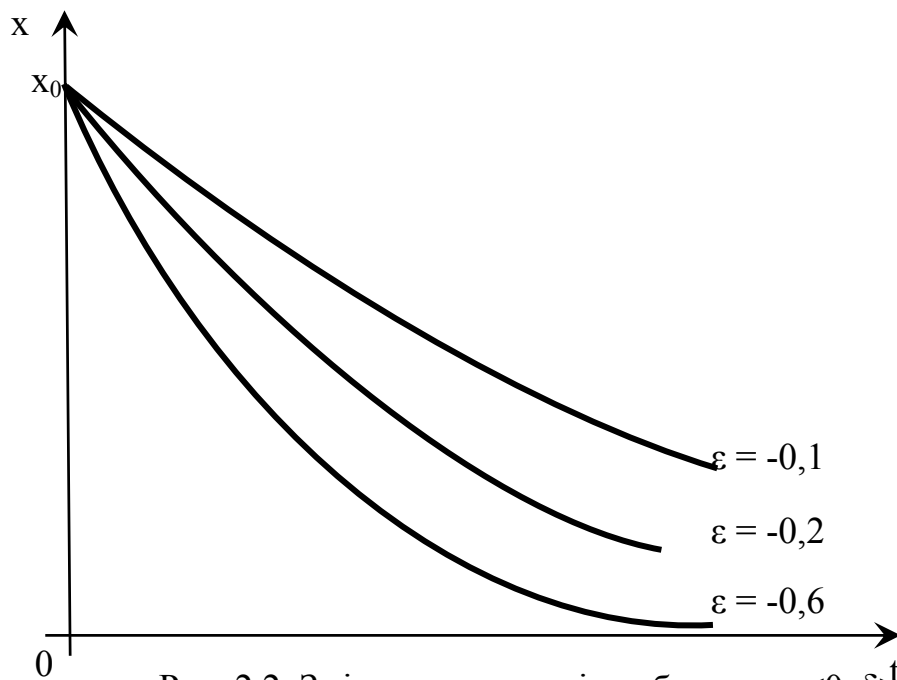


Рис. 2.2. Зміна чисельності особин при  $\epsilon < 0, \delta > \gamma$



Швидкість загибелі особин більша швидкості розмноження.

Чисельність особин з часом падає.

$$\text{в) } \varepsilon=0, \gamma=\delta$$

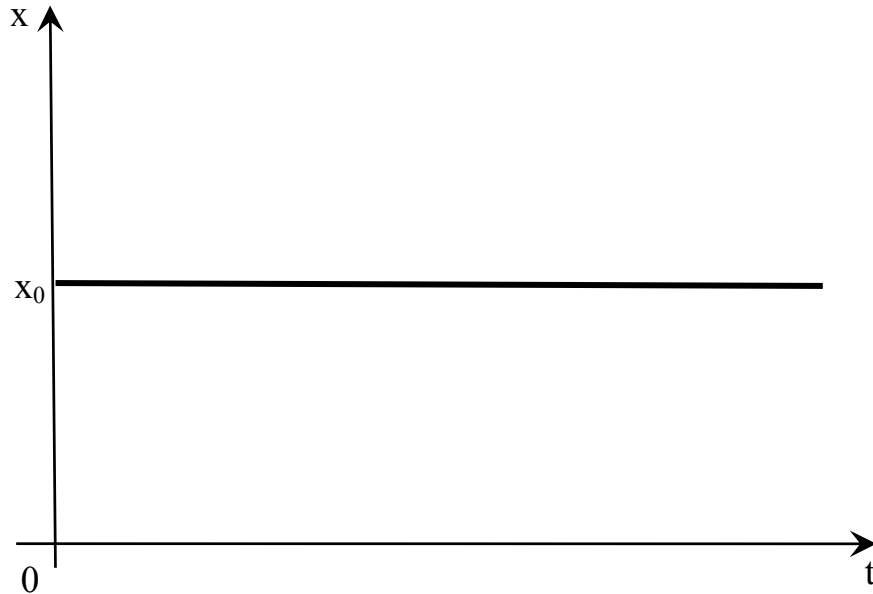


Рис. 2.3. Постійне значення чисельності особин при  $\varepsilon=0, \gamma=\delta$

Швидкість загибелі дорівнює швидкості розмноження.

Чисельність особин не змінюється, залишається на початковому рівні.

Зазначимо, що при  $\varepsilon>0$  модель адекватна до реальності лише до певного значення часу. Згідно цієї моделі, що розглядає зменшення чисельності особин тільки в результаті природної гибелі, їх чисельності має нескінченно зростати з часом, що в більшості випадків не відповідає реальності.

## **2.2 Модель зміни чисельності популяції з урахуванням внутрішньовидової конкуренції між особинами (модель Ферхюльста)**

Ускладнимо розгляд попередньої моделі, відмовившись від одного припущення (припущення 3).

Нехай між особинами є боротьба, наприклад за місце (середовище) існування, це додає додаткове джерело загибелі. Будемо вважати, що швидкість загибелі за рахунок конкуренції між особинами пропорційна ймовірності зустрічі двох індивідів. Тоді можемо записати:

$$S = -\delta x - \sigma x^2,$$

де  $\sigma$  – коефіцієнт пропорційності.

Тоді рівняння для швидкості зміни чисельності особин має вигляд:

$$\frac{dx}{dt} = \gamma x - \delta x - \sigma x^2. \quad (2.5)$$

Позначивши  $\gamma - \delta = \varepsilon$ , отримаємо

$$\frac{dx}{dt} = \varepsilon x - \sigma x^2. \quad (2.6)$$

Це нелінійне диференціальне рівняння. Зробимо заміну змінних:

$$u = \frac{\varepsilon - \sigma x}{x}.$$

Тоді з урахуванням ПУ, що при  $t = 0$ ,  $x = x_0$  отримаємо:

$$\ln \frac{x}{x_0} - \ln \frac{\varepsilon - \sigma x}{\varepsilon - \sigma x_0} = \varepsilon t.$$

Звідси

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

Очевидно, що з часом чисельність популяції не прямує до нескінченності, а наближається до якогось стаціонарного значення:

$$\text{при } t \rightarrow \infty \quad x = x_{CT} = \frac{\varepsilon}{\sigma}.$$

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

Графіки для різних параметрів системи приведені на рис. 1.4 – 1.6.

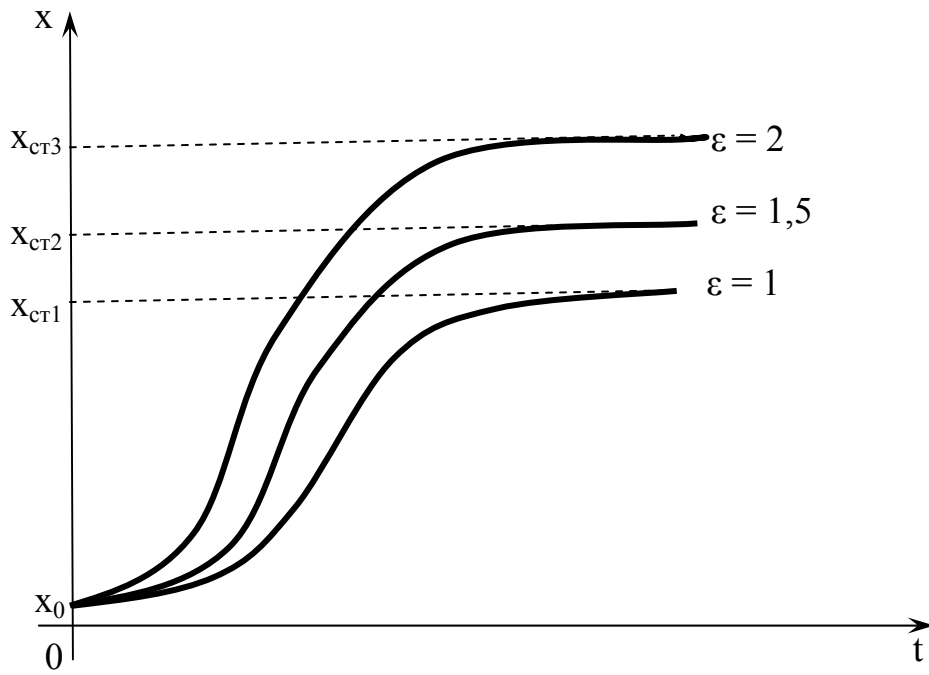


Рис. 2.4. Вплив  $\epsilon$  на  $x(t)$ .  $\sigma = const$ ,  $x_0 = const$ .

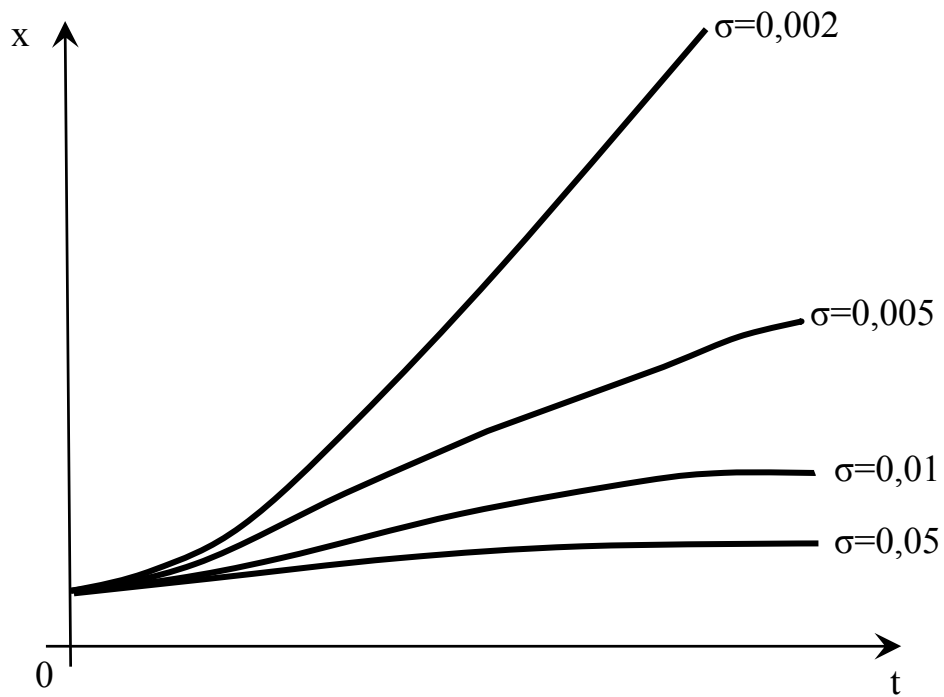


Рис. 2.5. Вплив  $\sigma$  на  $x(t)$ .  $\epsilon = const$ ,  $x_0 = const$ .

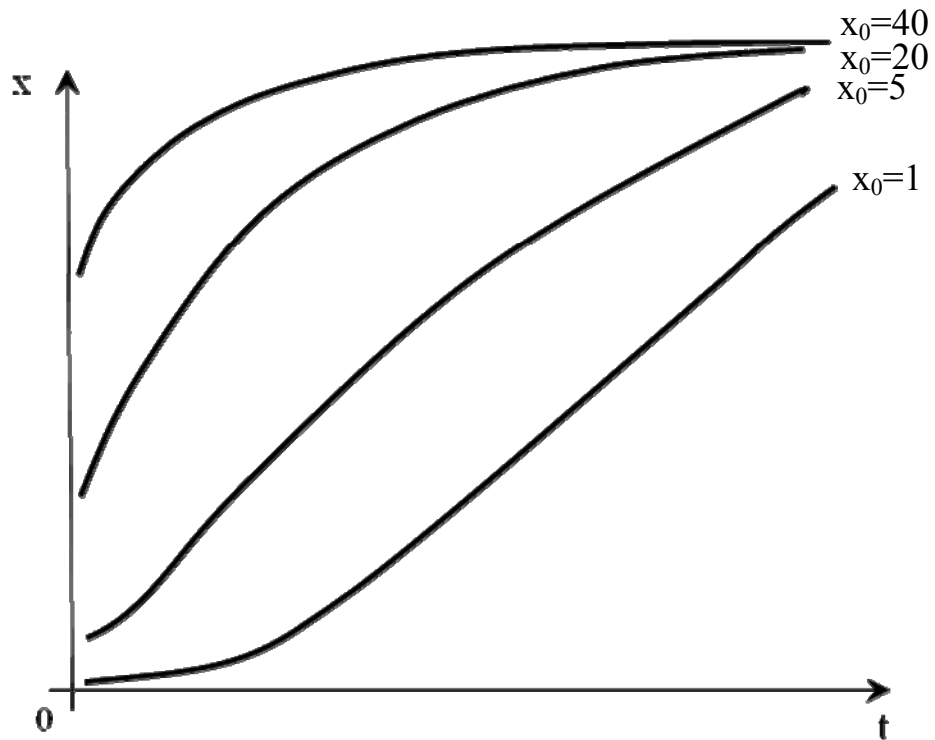


Рис. 2.6. Вплив  $x_0$  на  $x(t)$ .  $\varepsilon = const$ ,  $\sigma = const$ .

### 2.3. Динаміка взаємодії популяцій. Модель «хижак – жертва» (модель Вольтера)

На рис. 2.7 наведені дослідницькі дані зміни кількості добитих шкурок зайців та рисів у Канаді з 1845 по 1935 рр.

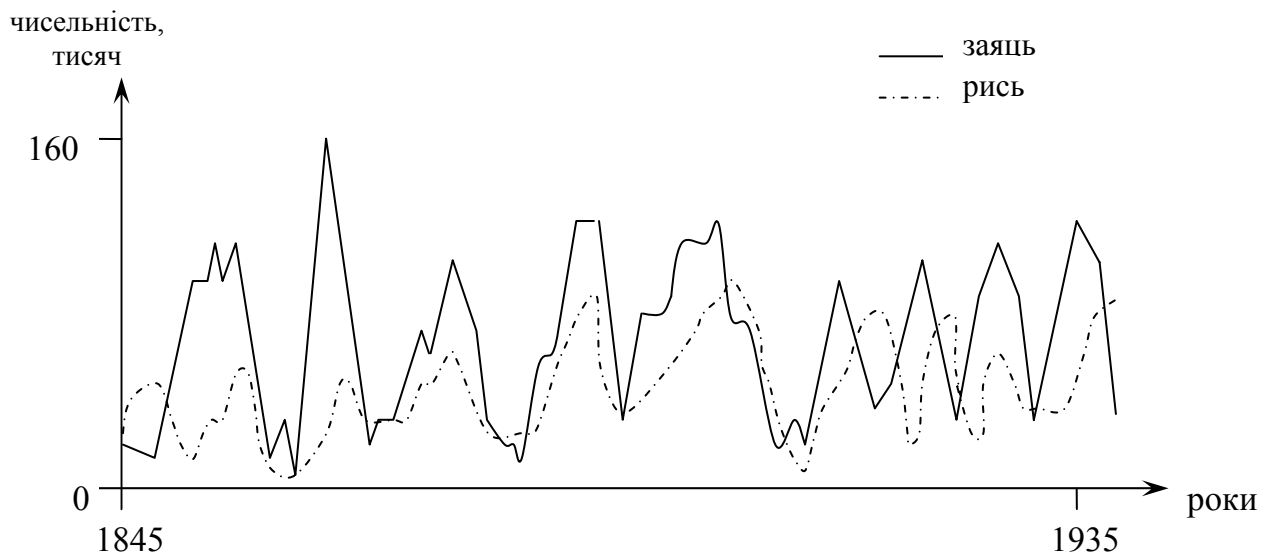


Рис. 2.7. Динаміка популяцій зайців та рисів

Серед припущень, зроблених у 2.1, знімемо припущення 4.

Нехай на деякому просторі мешкають два види особин: жертви (зайці) та хижаки (рисі). Жертви харчуються рослинністю, яка є завжди в достатній кількості (між ними відсутня внутрішньовидова боротьба), а хижаки можуть харчуватись лише жертвами.

Введемо наступні величини:

$x$  – кількість жертв в момент часу  $t$ ;

$y$  – кількість хижаків в момент часу  $t$ .

Рівняння балансу між чисельністю народжених особин і тих, що загинули, матимуть вигляд:

$$\text{жертви:} \quad \frac{dx}{dt} = \gamma x - \delta x - \alpha xy, \quad (2.7)$$

де  $\gamma$  - коефіцієнт розмноження жертв;

$\gamma x$  - швидкість розмноження жертв;

$\delta$  - коефіцієнт природної загибелі жертв;

$\delta x$  - швидкість природної загибелі жертв;

$\alpha xy$  - швидкість загибелі жертв у результаті зустріч з хижаками, пропорційна кількості зустрічей, а значить добутку  $xy$ ;

$\frac{dx}{dt}$  - швидкість зміни чисельності жертв;

$$\text{хижаки:} \quad \frac{dy}{dt} = \sigma xy - \beta y, \quad (2.8)$$

де  $\sigma xy$  - швидкість розмноження хижаків, пропорційна числу зустрічей з жертвами;

$\sigma xy$  - швидкість природної загибелі хижаків;

$\frac{dy}{dt}$  - швидкість зміни чисельності хижаків.

Тоді після перетворень отримаємо:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \varepsilon x - \alpha xy; \\ \frac{dy}{dt} = \sigma xy - \beta y. \end{cases} \quad (2.9)$$

Це складна система нелінійних диференційних рівнянь, яку в загальному вигляді аналітично розв'язати не можна. З'ясуємо спочатку, чи є в цій системі стаціонарний стан, коли  $x = const$  та  $y = const$ ,

тобто 
$$\frac{dx}{dt} = 0;$$

та 
$$\frac{dy}{dt} = 0.$$

Система диференційних рівнянь при цьому зводиться до алгебраїчних:

$$\begin{cases} x_{cm} \cdot (\varepsilon - \alpha y_{cm}) = 0; \\ y_{cm} \cdot (\sigma x_{cm} - \beta) = 0. \end{cases} \quad (2.10)$$

Розв'язки цієї системи:

$$x_{cm} = \frac{\beta}{\sigma}, \quad y_{cm} = \frac{\varepsilon}{\alpha}. \quad (2.11)$$

Це свідчить про те, що стаціонарний стан в цій системі можливий, а число особин хижаків і жертв в цьому стані залежить від коефіцієнтів загибелі, народження, зустрічей, тобто від внутрішніх параметрів системи.

Розглянемо тепер більш складний випадок. Нехай випадковим чином сталось мале відхилення числа хижаків або жертв від стаціонарного значення:

$$\begin{cases} x(t) = x_{cm} + u(t); \\ y(t) = y_{cm} + v(t), \end{cases} \quad (2.12)$$

де  $u(t)$  та  $v(t)$  малі відхилення від стаціонарних значень кількості жертв та хижаків відповідно.

Підставивши (2.11) в (2.12), отримуємо:

$$\begin{cases} x(t) = \frac{\beta}{\sigma} + u(t); \\ y(t) = \frac{\varepsilon}{\alpha} + v(t). \end{cases}$$

Підставимо отримані значення для  $x(t)$  та  $y(t)$  в (2.9):

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \varepsilon \frac{\beta}{\sigma} + \varepsilon u(t) - \alpha \left( \frac{\beta}{\sigma} + u(t) \right) \left( \frac{\varepsilon}{\alpha} + v(t) \right); \\ \frac{dv}{dt} = \sigma \left( \frac{\beta}{\sigma} + u(t) \right) \left( \frac{\varepsilon}{\alpha} + v(t) \right) - \beta \left( \frac{\varepsilon}{\alpha} + v(t) \right); \Rightarrow \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \varepsilon \frac{\beta}{\sigma} + \varepsilon u(t) - \alpha \frac{\beta \varepsilon}{\sigma \alpha} - \alpha \frac{\beta}{\sigma} v(t) - \alpha u(t) \frac{\varepsilon}{\alpha} - \alpha u(t) v(t); \\ \frac{dv}{dt} = \sigma \frac{\beta \varepsilon}{\sigma \alpha} + \sigma u(t) \frac{\varepsilon}{\alpha} + \sigma \frac{\beta}{\sigma} v(t) + \sigma u(t) v(t) - \beta \frac{\varepsilon}{\alpha} - \beta v(t). \end{cases}$$

Нехтуючи доданками другого порядку малості  $\alpha u(t)v(t)$  та  $\sigma u(t)v(t)$ , отримаємо:

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = -\frac{\alpha\beta}{\sigma} v(t); \\ \frac{dv}{dt} = \frac{\sigma\varepsilon}{\alpha} u(t). \end{cases}$$

Для дослідження системи на стійкість необхідно взяти другу похідну:

$$\begin{cases} \frac{d^2u}{dt^2} = -\frac{\alpha\beta}{\sigma} \frac{dv}{dt}; \\ \frac{d^2v}{dt^2} = \frac{\sigma\varepsilon}{\alpha} \frac{du}{dt}; \end{cases} \rightarrow \begin{cases} \frac{d^2u}{dt^2} = -\frac{\alpha\beta}{\sigma} \frac{\sigma\varepsilon}{\alpha} u(t); \\ \frac{d^2v}{dt^2} = \frac{\sigma\varepsilon}{\alpha} \left( -\frac{\alpha\beta}{\sigma} \right) v(t); \end{cases} \rightarrow \begin{cases} \frac{d^2u}{dt^2} = -\beta\varepsilon u(t); \\ \frac{d^2v}{dt^2} = -\beta\varepsilon v(t). \end{cases}$$

Отже, при малих відхиленнях  $u(t)$  від  $x_{cm}$  та  $v(t)$  від  $y_{cm}$  система рівнянь зводиться до диференціальних рівнянь другого порядку, що описують гармонічні коливання величин  $u$  та  $v$ :

$$\begin{cases} \frac{d^2 u}{dt^2} + \beta \varepsilon u(t) = 0; \\ \frac{d^2 v}{dt^2} + \beta \varepsilon v(t) = 0. \end{cases}$$

Розв'язки цих рівнянь мають вигляд:

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

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

де  $V_{\max}$  та  $U_{\max}$  відповідні відхилення амплітуд;

$\varphi_0$  – зсув фаз (див. рис. 2.8 та рис. 2.9).

Відношення амплітуд відхилень:

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

В результаті чисельності особин при малих відхиленнях від стаціонарних значень дорівнюють:

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

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

Тобто в цьому випадку будуть відбуватися коливання кількості хижаків та жертв навколо стаціонарних значень, зображені на рис. 2.8. та рис.2.9.

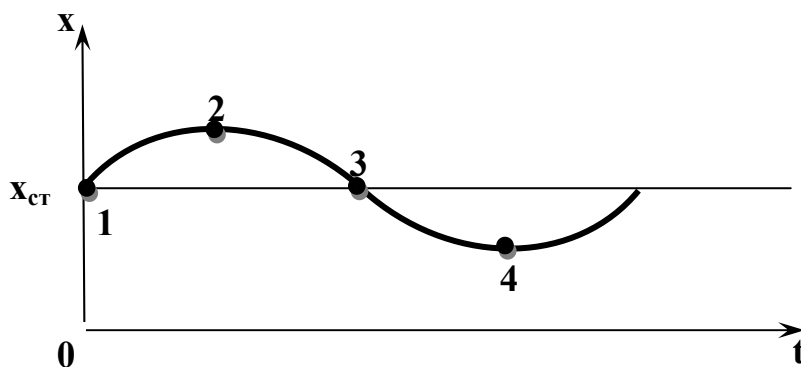


Рис. 2.8. Динаміка чисельності жертв  $x$  після невеликого початкового відхилення від стаціонарного значення.



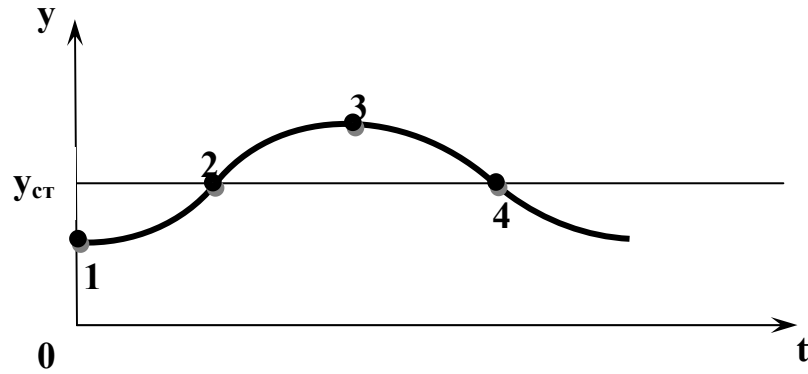


Рис. 2.9. Динаміка чисельності хижаків у після невеликого початкового відхилення від стаціонарного значення.

Частота цих коливань також визначається внутрішніми параметрами системи:

$$\omega = \sqrt{\varepsilon\beta}.$$

Якщо виключити з рівняння для залежностей  $x(t)$  та  $y(t)$  час, то отримаємо фазову діаграму (фазовий портрет) системи. Для даного конкретного випадку це еліпс (рис. 2.10).

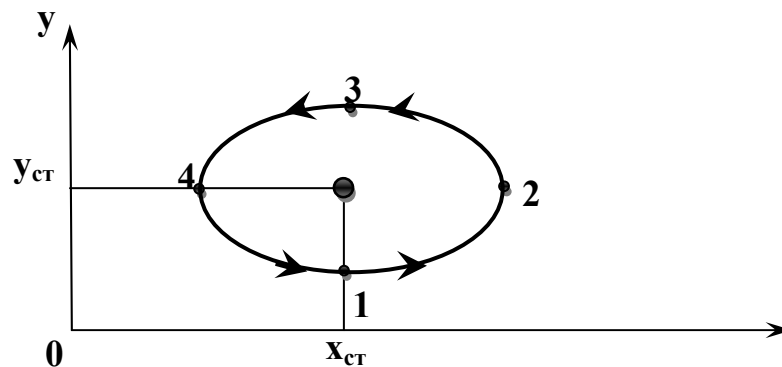


Рис. 2.10. Фазову діаграма системи «хижак жертва».

Інтерпретація отриманого результату. Нехай з початку система знаходилась в стані 1, в якому число хижаків мінімальне, а число жертв стаціонарне. В зв'язку з малою кількістю хижаків жертви мають можливість

вільно розмножуватись і їх кількість збільшується, але при цьому покращуються умови харчування хижаків і їх кількість теж збільшується. В момент часу, що відповідає точці 2, число хижаків досягає стандартного значення. З цього моменту число жертв перестає збільшуватись: хижаків тепер вже досить багато і вони починають інтенсивно поїдати жертв. Число хижаків продовжує рости, і це відбувається до того моменту, поки число жертв не стане рівним стандартному значенню (3), потім їжі всім хижакам вже не буде вистачати і їх кількість також буде поступово зменшуватись. В кінці кінців процес повернеться в початковий стан 1.

Ця система є самоузгодженою, в якій зміна числа одних особин тягне за собою неминучу зміну кількості інших, що в свою чергу сприяє зміні числа перших і т.д.

Моделі, схожі на розглянуту за своєю суттю, але розглядають більш складні та близькі до реальності ситуації, використовуються в медицині (наприклад, пухлинні клітини є жертвами, а лімфоцити – хижаками). Так, зокрема, у 2009 р. Івановим О.Я. та Василенко В.О. було запропоновано математичну модель, що описує динаміку зміни чисельності популяції в часі, з урахуванням змінного характеру ємності середовища, а також зміни в часі коефіцієнтів народжуваності та смертності особин у популяції.

**РОЗДІЛ 3.**  
**ЯКІСНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**  
**ДИНАМІЧНИХ МОДЕЛЕЙ**  
**СКЛАДНИХ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ СИСТЕМ**

**3.1. Загальні принципи**  
**якісного дослідження найпростіших моделей**  
**біологічних процесів**

Як зазначалось у розділі 1, у різних біологічних системах змінними можуть бути різні величини: в біохімії – це концентрація речовини, в мікробіології – кількість мікроорганізмів, в екології – чисельність виду, в фармакокінетиці – концентрація лікарського препарату, в біофізиці мембранних процесів – потенціал мембрани, в гемодинаміці серцевої діяльності – артеріальний тиск, об’ємна швидкість кровообігу і т.д. Параметрами можуть слугувати температура, вологість, рН, електрична проникність мембран та ін.

В розділі 1 також уже було наведено в загальному вигляді рівняння (1.1), які слугують математичними моделями в біологічній кінетиці при вивченні точкових систем:

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

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, які залежать від зовнішніх та внутрішніх параметрів системи.

Повна модель типу (1.1) може складатись з великої кількості рівнянь, в тому числі нелінійних. За допомогою сучасних швидкодіючих ЕОМ знаходять частині розв'язки такої системи при конкретних значеннях її параметрів. Знайти загальний розв'язок у аналітичному вигляді вдається лише для невеликого класу систем диференціальних рівнянь, зазвичай лінійних.

Але процеси, що відбуваються в біологічних системах, як правило, нелінійні, відповідно нелінійні й моделі цих процесів. В таких моделях праві частини рівнянь містять нелінійні члени, що може спричинити математичні ускладнення з їх розв'язуванням.

На багато важливих питань, що стосуються якісного характеру поведінки системи, зокрема стійкості стаціонарних станів і переходів між ними, коливальних режимів та ін., відповідають методи якісної теорії диференціальних рівнянь. Ці методи дозволяють з'ясувати важливі загальні властивості моделі, незнаходячи в явному вигляді невідомі функції  $x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)$ . Такий підхід дає гарні результати при дослідженні

моделей, що складаються з невеликої кількості рівнянь та відображають найбільш важливі динамічні властивості системи.

Якісні методи дослідження динамічних систем розглянемо на моделях, що описуються двома автономними нелінійними диференціальними рівняннями (праві частини явно не залежать від часу), які можна записати в загальному вигляду:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = P(x, y); \\ \frac{dy}{dt} = Q(x, y), \end{cases} \quad (3.1)$$

де  $P(x, y)$ ,  $Q(x, y)$  – безперервні функції, визначені в деякій області евклідової площини ( $x, y$  – Декартові координати).

В практиці моделювання біологічних процесів використовують аналітичний метод дослідження стійкості стаціонарного стану Пуанкаре і Ляпунова, який буде викладено в спрощеній формі. Достеменне математичне обґрунтування цього методу наведене в спеціальній літературі.

Отже, дослідимо стійкість стаціонарного стану системи (3.1), застосовуючи метод малих збурень і лінеаризації диференціальних рівнянь. Для цього представимо розв'язок у вигляді суми стаціонарних значень змінних  $x_{cm}$ ,  $y_{cm}$  і малих збурень  $\zeta$ ,  $\eta$ :

$$\begin{cases} x = x_{cm} + \zeta; \\ y = y_{cm} + \eta. \end{cases}$$

Лінеаризуючи систему диференціальних рівнянь, тобто залишаючи лише ті доданки, що містять перші степені малих збурень  $\zeta, \eta$  отримаємо:

$$\begin{cases} \frac{dx_{cm}}{dt} + \frac{d\zeta}{dt} = P(x_{cm} + \zeta, y_{cm} + \eta); \\ \frac{dy_{cm}}{dt} + \frac{d\eta}{dt} = Q(x_{cm} + \zeta, y_{cm} + \eta). \end{cases}$$

Враховавши, що

$$\frac{dx_{cm}}{dt} = \frac{dy_{cm}}{dt} = 0,$$

оскільки,  $x_{cm}, y_{cm}$  - координати особливої точки.

Отримаємо

$$\begin{cases} \frac{d\zeta}{dt} = P(x_{cm} + \zeta, y_{cm} + \eta) = a\zeta + b\eta; \\ \frac{d\eta}{dt} = Q(x_{cm} + \zeta, y_{cm} + \eta) = c\zeta + d\eta. \end{cases} \quad (3.2)$$

де коефіцієнти  $a, b, c, d$  пов'язані з похідними:

$$a = P'_x(x_{cm}, y_{cm}); \quad (3.3)$$

$$b = P'_y(x_{cm}, y_{cm}); \quad (3.4)$$

$$c = Q'_x(x_{cm}, y_{cm}); \quad (3.5)$$

$$d = Q'_y(x_{cm}, y_{cm}). \quad (3.6)$$

Будемо шукати загальний розв'язок системи поблизу її стаціонарного стану у вигляді:

$$\zeta = A \cdot e^{\lambda t}, \quad (3.7)$$

$$\eta = B \cdot e^{\lambda t}, \quad (3.8)$$

де  $\lambda$  - корінь характеристичного рівняння, яке отримаємо підставивши значення загального розв'язку (3.7) та (3.8) в систему рівнянь (3.2).

Тоді

$$\begin{cases} \frac{d\zeta}{dt} = \lambda\zeta = aAe^{\lambda t} + bBe^{\lambda t}; \\ \frac{d\eta}{dt} = \lambda\eta = cAe^{\lambda t} + dBe; \end{cases}$$

звідки з урахуванням (3.7) та (3.8) маємо

$$\begin{cases} \lambda A = aA + bB; \\ \lambda B = cA + dB. \end{cases}$$

Ненульовий розв'язок цієї алгебраїчної системи рівнянь щодо коефіцієнтів  $A$  і  $B$  спостерігається лише за умови, що головний визначник дорівнює 0, тобто

$$\begin{vmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Розкривши цей визначення отримаємо рівняння, яке називається характеристичним:

$$(a - \lambda)(d - \lambda) - bc = 0;$$

$$ad - d\lambda - a\lambda - \lambda^2 - bc = 0;$$

$$\lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) = 0.$$

Звідси для коренів характеристичного рівняння, маємо

$$\lambda_{1,2} = \frac{a+d}{2} \pm \left( \frac{(a+d)^2}{4} - (ad-bc) \right)^{\frac{1}{2}}.$$

Якщо корені не є кратними, то розв'язок системи може бути подано у такому вигляді:

$$\zeta = C_{11}e^{\lambda_1 t} + C_{12}e^{\lambda_2 t};$$

$$\eta = C_{21}e^{\lambda_1 t} + C_{22}e^{\lambda_2 t};$$

де  $C_{11}$ ,  $C_{12}$ ,  $C_{21}$  та  $C_{22}$  – константи.

Важливе значення в якісному аналізі поведінки динамічних систем відіграє часова еволюція послідовних станів досліджуваної системи у вигляді траєкторії руху зображуваної точки у фазовому просторі  $x, y$ . Така траєкторія називається **фазовим портретом** або **фазою кривою** системи. Вона дозволяє охопити всю сукупність можливих рухів (зміни змінних  $x, y$ ), що відповідають різним початковим умовам. Для її побудови необхідно отримати рівняння зі змінними  $x, y$  і немістять в явному вигляді часу  $t$ . З цією метою розділимо друге рівняння системи (3.1) на перше. Отримаємо диференціальне рівняння:

$$\frac{dy}{dx} = \frac{Q(x, y)}{P(x, y)}, \quad (3.9)$$

в багатьох випадках більш просте ніж початкова система (3.1). Але в загальному випадку рівняння (3.9) може не мати аналітичного розв'язку, і



тоді побудову інтегральних кривих приходиться виконувати якісними методами.

Залежно від вигляду фазового портрета динамічні системи поділяються на «грубі» та «негрубі». «Грубі» системи – це системи, характер траєкторії яких у фазовому просторі зберігається при малих змінах похідних  $a, b, c, d$  (3.3) – (3.6). «Негрубі» системи - це такі, траєкторії яких відчують достатньо різкі якісні зміни при малих варіаціях параметрів  $a, b, c, d$ .

По своїй суті знаходження особливих точок за методом А. Пуанкаре зводиться до відшукування стаціонарних (тих, що не залежать від часу) розв'язків системи диференціальних рівнянь для параметрів порядку, які визначають поведінку досліджуваного об'єкта.

Особливі точки знаходяться згідно з розв'язком відповідної системи диференціальних рівнянь стосовно, так званих, збурень по відношенню до стаціонарних розв'язків. Залежно від знака дійсної ( $Re$ ) та уявної частини ( $Im$ ) коренів  $\lambda$  характеристичного рівняння особливі точки поділяються на стійкі та нестійкі вузли і фокуси, сідла та центри або граничні цикли (табл. 3.1).

Рис. 3.1 ілюструє можливі види особливих точок для динамічних систем з двома параметрами порядку згідно з класифікацією А. Пуанкаре.

**Таблиця 3.1. Типи особливих точок (класифікація Пуанкаре)**

Типи особливої точки	Значення коренів	Дійсна частина	Уявна частина
<b>стійкий вузол</b>	$\lambda_1, \lambda_2$ – дійсні, від’ємні	$Re\lambda_1 < 0,$ $Re\lambda_2 < 0$	$Im\lambda_1 = Im\lambda_2 = 0$
<b>нестійкий вузол</b>	$\lambda_1, \lambda_2$ – дійсні, додатні	$Re\lambda_1 > 0,$ $Re\lambda_2 > 0$	$Im\lambda_1 = Im\lambda_2 = 0$
<b>сідло</b>	$\lambda_1, \lambda_2$ – дійсні і різних знаків	$Re\lambda_1 > 0,$ $Re\lambda_2 > 0$	$Im\lambda_1 = Im\lambda_2 = 0$
<b>стійкий фокус</b>	$\lambda_1, \lambda_2$ - комплексно-спряжені величини і $Re\lambda < 0$	$Re\lambda_1 < 0,$ $Re\lambda_2 < 0$	$Im\lambda_1 \neq 0$ $Im\lambda_2 \neq 0$
<b>нестійкий фокус</b>	$\lambda_1, \lambda_2$ - комплексно-спряжені величини і $Re\lambda > 0$	$Re\lambda_1 > 0,$ $Re\lambda_2 > 0$	$Im\lambda_1 \neq 0$ $Im\lambda_2 \neq 0$
<b>центр або граничний цикл</b>	$\lambda_1, \lambda_2$ – уявні	$Re\lambda_1 = 0,$ $Re\lambda_2 = 0$	$Im\lambda_1 \neq 0$ $Im\lambda_2 \neq 0$

Як бачимо з відповідних фазових портретів системи, для *стійкого вузла* характерний рух точки, що зображує динамічну еволюцію системи, до стаціонарного стану (особливої точки) як по першому, так і по другому параметру порядку. У разі *нестійкого вузла* система віддаляється від особливої точки по обох параметрах порядку. Якщо корені характеристичного рівняння мають різні знаки, тобто особлива точка *сідло*,

то така особлива точка теж є нестійкою, але лише по одному з параметрів порядку.

Якщо для стійкого і нестійкого вузлів та сідла характерна неперіодична поведінка, то для всіх інших особливих точок притаманна періодична (коливальна) поведінка динамічної системи. Для **стійкого фокуса** фазовий портрет зображується у вигляді спіралі, що накручується на особливу точку – це відповідає затухаючим коливанням у часі обох параметрів порядку систем. Для **нестійкого фокуса** спостерігається зворотна ситуація - спіраль розкручується, що відповідає коливанням параметрів порядку, амплітуда яких зростає з часом.

І нарешті, в останньому випадку (коли  $Re\lambda=0$ ) **центра (граничного циклу)** в системі відбуваються незатухаючі коливання (автоколивання) параметрів порядку. Фазові траєкторії в околі особливої точки являють собою еліпси (рис. 3.1). Через особливу точку в цьому випадку не проходить жодна інтегральна крива.

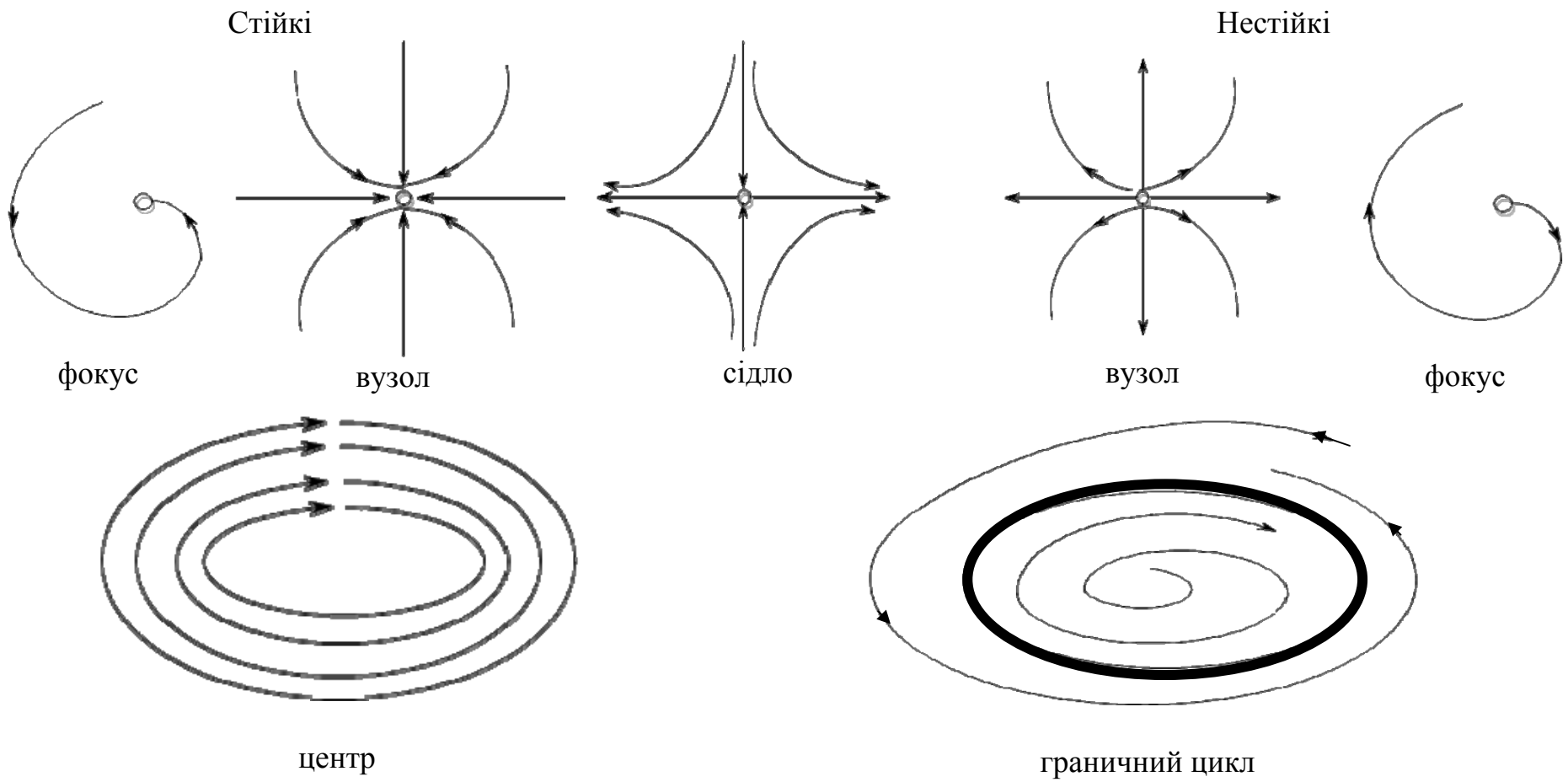


Рис. 3.1 Фазові портрети можливих видів особливих точок

Така ізольована особлива точка, поруч з якою інтегральні криві являють собою замкнуті криві, зокрема еліпси, «вкладені один в одне» і охоплюючи особливу точку, називається *центром*. Класичним прикладом системи, що має своєю особливою точкою центр, є наведена в 2.3 система рівнянь Вольтера, котра описує взаємодію популяцій хижака та жертви. *Граничний цикл* являє собою стаціонарний режим з певним періодом амплітуди, незалежним від початкових умов (ПУ), а таким, що визначається видом системного рівняння. Система автоколивна.

Зауважимо, що стійкі та нестійкі вузли та фокуси, а також сідла характеризують "*грубі*" системи, тоді як граничний цикл (центр) - "*негрубі*". Поняття "груба" і "негруба" системи були вперше введені завдяки дослідженням нелінійних динамічних систем, які були виконані видатним математиком О. О. Андроном та його учнями. Під "грубою" системою мається на увазі така система, яка знаходиться поблизу свого рівноважного стану і яка не може бути виведена зі стану рівноваги при зміні параметрів. Очевидно, що "негруба" система легко виводиться за рахунок незначної зміни параметрів зі свого стану рівноваги, який є нестійким.

Значним результатом досліджень з нелінійної динаміки став суттєвий розвиток уявлень про *біфуркації* (термін "біфуркація" буквально означає "роздвоєння"), тобто про якісні перебудови динамічних систем.

Поблизу критичних (біфуркаційних) точок малі зміни зовнішніх параметрів можуть спонукати до якісних перебудов (біфуркацій) фазових портретів досліджуваних систем.

Розглянемо найбільш типові біфуркації:

1. **Біфуркація з одного вузла (фокуса) в два вузли (фокуса).** За певних умов розв'язки, що відповідають стійкому вузлу (фокусу), можуть стати нестійкими і відбувається перехід у два нових стійких вузли. При відмінній від нуля уявній частині коренів характеристичного рівняння вузли перетворюються, очевидно, у фокуси.

2. **Біфуркація Хопфа із фокуса в граничний цикл.** Для цього випадку, вивченого вперше Хопфом, корені характеристичного рівняння є комплексно-спряженими числами

$$\lambda_1 = \operatorname{Re} \lambda_1 + i \operatorname{Im} \lambda_1,$$

$$\lambda_2 = \operatorname{Re} \lambda_2 - i \operatorname{Im} \lambda_2.$$

При  $\operatorname{Re} \lambda \rightarrow 0$  корені наближаються до уявної вісі. В результаті первинно стійкий фокус перетворюється в граничний цикл, тобто в системі виникають періодичні в часі коливання.

3. **Біфуркації граничного циклу.** При подальшій зміні керуючих параметрів можуть відбутися нові перебудови фазових траєкторій системи, при яких можливі такі біфуркації:

а) старий граничний цикл переходить в новий один або більше граничних циклів у одній і тій самій площині;

б) старий двовимірний граничний цикл переходить у тривимірний граничний цикл, до того ж у випадку незамкнутих траєкторій виникає рух зображуючої точки по поверхні тора (рис. 3.2);

в) старий граничний цикл з періодом  $T_1$  переходить у новий, рухаючись по якому система повертається в початковий стан за час  $T_2 = 2T_1$  (біфуркація подвоєння періоду).

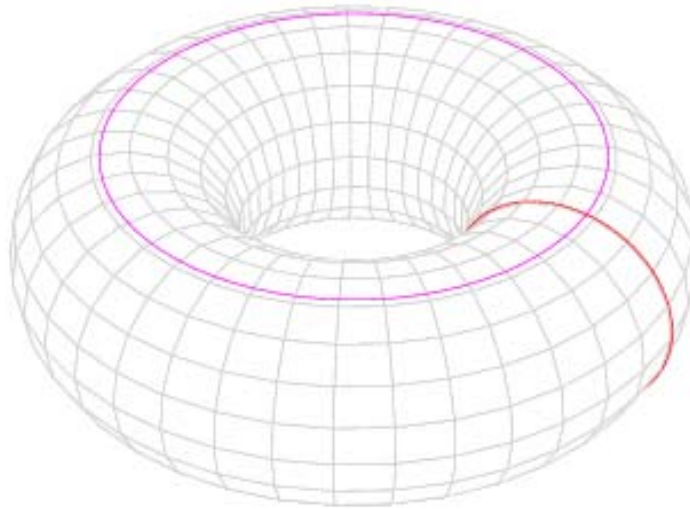


Рис. 3.2. Тор — геометричне тіло, що отримується обертанням кола навколо осі, що лежить у одній площині з колом але не перетинає його. Форма тора зовні нагадує бублик.

4. **Дивні аттрактори.** При зміні керуючих параметрів фазова траєкторія, що являє собою рух по тору, може стати нестійкою і хаотичною. В цьому випадку який отримав назву дивного аттрактора, траєкторії руху зображуючої точки у фазовій площині стають недетермінованими (рис. 3.3).

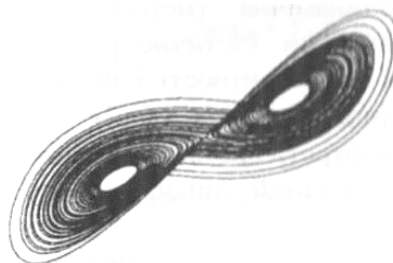


Рис. 3.3. Фазовий портрет дивного аттрактора

Якщо для простих аттракторів (стійких особливих точок і граничних циклів) усі фазові траєкторії стягуються в близьке оточення цих точок або

граничного циклу, то для дивного аттрактора всі фазові траєкторії розбігаються і хаотично перемішуються, залишаючись в області тяжіння дивного аттрактора.

Зручним методом аналізу стійкості фазових траєкторій є дослідження, так званих, показників Ляпунова. Не вдаючись у достатньо тонкі і складні математичні деталі, показники Ляпунова можна визначити як узагальнення показника степені у виразі для експоненціального в часі розв'язку  $\delta x(t)$ , який характеризує диференціальне рівняння першого порядку довільного вигляду, а саме:

$$\lambda = \lim_{t \rightarrow 0} \frac{\ln \delta x(t)}{t}.$$

Кількість показників Ляпунова не повинна перевищувати розмірність простору, в якому задана шукана величина  $\delta x(t)$ . Тоді виявляється можливим сформулювати такі критерії для простих і дивних аттракторів у термінах показників Ляпунова (розглянемо для визначення тривимірний випадок):

а) якщо всі три показники Ляпунова від'ємні, то аттрактор - стійкий фокус;

б) якщо два показники від'ємні, а третій рівний нулю, то аттрактор - граничний цикл;

в) якщо один показник від'ємний, а два інші дорівнюють нулю, то аттрактор - стійкий тор;

г) якщо один з показників Ляпунова виявляється додатнім, то стає можливим хаотичний рух зображуючої точки. Так, при  $\lambda_1 > 0$ ,  $\lambda_2 = 0$ ,  $\lambda_3 < 0$  виникає дивний хаотичний аттрактор, до того ж фазові сусідні траєкторії швидко розходяться при незначній зміні початкових умов. Одним з перших прикладів дивного аттрактора стала гідродинамічна (метеорологічна) модель Лоренца, розв'язки якої виявили хаотичне розбігання фазових траєкторій в силу ефектів турбулентності і неточності завдання початкових умов.



Зауважимо, що при  $\lambda_1 > 0, \lambda_2 = \lambda_3 = 0$  або при  $\lambda_1 > 0, \lambda_2 > 0, \lambda_3 = 0$  фазові портрети системи є відповідно нестійкий тор або нестійкий граничний цикл, які не є аттракторами.

## 3.2. Модель хімічної реакції (модель Лотки)

В 3.1 було розглянуто моделі біологічних систем, що складаються з двох диференціальних рівнянь. При їх вивченні застосовуються деякі математичні поняття та методи, що є основою теорії якісного вивчення динамічних властивостей біологічних процесів. Універсальність цих методів зумовлена тією обставиною, що динаміка взаємодії компонентів різних біологічних систем часто може бути описана математично схожими виразами. Вражаючим прикладом такого ізоморфізму формальних законів (але не механізмів!) взаємодії компонентів систем різної біологічної природи є рівняння, що описують взаємодію видів у біоценозах, та рівняння, що описують взаємодію хімічних речовин у розчинах.

Найпростіші моделі цих двох систем вперше були запропоновані незалежно А. Д. Лоткой в 1926р. – модель хімічної реакції, та В. Вольтерра в 1931 р. – модель «хижак - жертва» (була розглянута в 2.3).

Нехай маємо хімічну реакцію, що проходить за схемою



що означає наступне. В деякому об'ємі знаходиться в залишку речовина  $A$ . Молекули  $A$  з постійною швидкістю  $k_0$  перетворюються в молекули речовини  $X$  (реакція нульового порядку). Речовина  $X$  може перетворюватись в речовину  $Y$ . Важливою особливістю є те, що швидкість цієї реакції тим більша, чим більша концентрація речовини  $Y$ , це означає, що перетворення  $X$  залежить не лише від концентрації початкового реагенту  $X$ , а й від продукту

перетворення  $Y$ . Іншими словами, швидкість цієї реакції залежить від концентрації обох речовин – початкової ( $X$ ) та кінцевої ( $Y$ ), а сама реакція протікає, як реакція другого порядку. Такі процеси, де швидкість перетворення початкової речовини пропорційна концентрації продукту реакції називається автокаталітичними. Молекули  $Y$ , в свою чергу, безповоротно розпадаються, в результаті утворюється речовина  $B$  (реакція першого порядку).

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = k_0 - k_1xy, \\ \frac{dy}{dt} = k_1xy - k_2y, \\ \frac{db}{dt} = k_2y, \end{cases} \quad (3.10)$$

де  $x, y, b$  – концентрації хімічних компонентів;

$k_0, k_1, k_2$  - константи швидкостей реакцій.

Перші два рівняння цієї системи не залежать від  $b$ , тому їх можна розглянути окремо:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = k_0 - k_1xy; \\ \frac{dy}{dt} = k_1xy - k_2y. \end{cases} \quad (3.11)$$

В стаціонарному стані

$$\begin{cases} \frac{dx_{cm}}{dt} = 0; \\ \frac{dy_{cm}}{dt} = 0. \end{cases}$$

Ці умови дають систему алгебраїчних рівнянь:

$$\begin{cases} k_0 - k_1 x_{cm} y_{cm} = 0; \\ k_1 x_{cm} y_{cm} - k_2 y_{cm} = 0; \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} y_{cm} = \frac{k_0}{k_1 \cdot x_0} = \frac{k_0 \cdot k_1}{k_1 \cdot k_2} = \frac{k_0}{k_2}; \\ x_{cm} = \frac{k_2}{k_1}. \end{cases}$$

Координати особливої точки

$$\begin{cases} x_{cm} = \frac{k_2}{k_1}; \\ y_{cm} = \frac{k_0}{k_2}. \end{cases}$$

Введемо нові змінні  $\zeta$ ,  $\eta$ , що характеризують відхилення  $x$ ,  $y$  від положення рівноваги  $x_{cm}$ ,  $y_{cm}$ .

$$\begin{cases} x(t) = x_{cm} + \zeta(t); \\ y(t) = y_{cm} + \eta(t); \end{cases}$$

$$\begin{aligned} \frac{d\zeta}{dt} &= k_0 - k_1(x_{cm} + \zeta)(y_{cm} + \eta) = \\ &= k_0 - k_1 \left( \frac{k_2}{k_1} + \zeta \right) \left( \frac{k_0}{k_2} + \eta \right) = \\ &= k_0 - (k_2 + k_1 \zeta) \left( \frac{k_0}{k_2} + \eta \right) = \\ &= k_0 - \left( k_0 + k_1 \frac{k_0}{k_2} \zeta + k_2 \eta + k_1 \zeta \eta \right). \end{aligned}$$

Нехтуючи доданком другого порядку малості  $k_1 \zeta \eta$ , отримаємо:

$$\frac{d\zeta}{dt} = -k_1 \frac{k_0}{k_2} \zeta - k_2 \eta.$$

$$\begin{aligned}
\frac{d\eta}{dt} &= k_1(x_{cm} + \zeta)(y_{cm} + \eta) - k_2(y_{cm} + \eta) = \\
&= k_1\left(\frac{k_2}{k_1} + \zeta\right)\left(\frac{k_0}{k_2} + \eta\right) - k_2\left(\frac{k_0}{k_2} + \eta\right) = \\
&= (k_2 + k_1\zeta)\left(\frac{k_0}{k_2} + \eta\right) - (k_0 + k_2\eta) = \\
&= k_0 + \frac{k_0k_1}{k_2}\zeta + k_2\eta + k_1\zeta\eta - k_0 - k_2\eta.
\end{aligned}$$

Знову знехтувавши доданком другого порядку малості  $k_1\zeta\eta$ , отримаємо:

$$\frac{d\eta}{dt} = \frac{k_0k_1}{k_2}\zeta.$$

Ліанеризована система має вигляд:

$$\begin{cases} \frac{d\zeta}{dt} = -k_1\frac{k_0}{k_2}\zeta - k_2\eta; \\ \frac{d\eta}{dt} = \frac{k_0k_1}{k_2}\zeta. \end{cases}$$

Характеристичне рівняння системи:

$$\begin{vmatrix} -\frac{k_0k_1}{k_2} - \lambda & -k_2 \\ \frac{k_0k_1}{k_2} & -\lambda \end{vmatrix} = 0$$

або

$$\lambda^2 + \frac{k_0k_1}{k_2}\lambda + k_0k_1 = 0.$$

Корні характеристичного рівняння:

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left( -\frac{k_0 k_1}{k_2} \pm \sqrt{\left( \frac{k_0 k_1}{k_2} \right)^2 - 4k_0 k_1} \right).$$

Проаналізуємо отриманий результат:

$$\left( \frac{k_0 k_1}{k_2} \right)^2 - 4k_0 k_1 < 0;$$

$$\left( \frac{k_0 k_1}{k_2} \right)^2 < 4k_0 k_1;$$

$$k_0 k_1 < 4k_2^2.$$

Тоді при  $4k_2^2 > k_0 k_1$  вираз під знаком кореня від'ємний і особлива точка – фокус; при зворотному співвідношенні – вузол. В обох випадках – стійка, тому що дійсна частина обох коренів характеристичного рівняння від'ємна.

Таким чином, в розглянутій хімічній реакції можливі різні зміни змінних в залежності від співвідношення констант швидкостей:

- при  $4k_2^2 > k_0 k_1$  - затухаючі коливання концентрацій переносників;
- $4k_2^2 < k_0 k_1$  - монотонне безколивне наближення концентрацій до стаціонарних;
- $4k_2^2 = k_0 k_1$  - відповідає біфуркації тобто зміні типу особливої точки системи рівнянь (3.11).

З системи рівнянь (3.9) видно, що встановлення стаціонарних концентрацій  $x_{cm}$ ,  $y_{cm}$  в системі хімічної реакції Лотки призводить до встановлення постійної швидкості приросту концентрації речовини  $B$ :

$$\frac{db}{dt} = k_2 y_0.$$

При  $t \rightarrow \infty$  концентрація речовини  $B$  буде безмежно зростати, що в реальній системі реалізуватись не може. Але досліджувана система може бути фрагментом більш складної хімічної системи, наприклад, коли приток речовини  $X$  здійснюється з великого резервуара, а відтік речовини  $Y$  – у великий резервуар. При цих припущеннях у проміжках часу, малих у порівнянні з часом заповнення ємкостей, описаний розгляд є правомірним.

### **3.3. Математичні моделі імунних реакцій**

Імунітет – це складний комплекс реакцій. До нинішнього часу не створено загальної математичної моделі, що повністю описує весь комплекс імунних реакцій організму. Тому при розв'язанні різних наукових або практичних задач (наприклад, при лікуванні різних захворювань) використовуються різні математичні моделі, що відповідають певному типу імунної реакції. При описі ракових захворювань використовують математичну модель протипухлинного імунітету. При описі таких захворювань, як червона вовчанка, ревматоїдний артрит, атеросклероз тощо – математичну модель автоімунних захворювань.

Знаючи діагноз, можна використовувати при виборі лікування математичну модель імунної реакції, яка відповідає даному захворюванню.

Далі наведено три типи математичних моделей, що описують різні типи імунної реакції. Кожна з трьох математичних моделей являє самостійний інтерес і призначена для розв'язання різнотипних задач.

#### **3.3.1. Математична модель протипухлинного імунітету**

Дана модель описується системою двох диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = Ax - Bxy; \\ \frac{dy}{dt} = C(x - Dx^2)y - Ey + S, \end{cases}$$

де  $x(t)$  – концентрація пухлинних клітин;

$y(t)$  – концентрація лімфоцитів-кілерів, руйнуючих пухлинні клітини.

В цих рівняннях враховуються такі механізми:

$Ax$  – розмноження пухлинних клітин;

$-Bxy$  – загибель пухлинних клітин внаслідок їх зустрічей з лімфоцитами-кілерами;

$C(x - Dx^2)y$  - розмноження лімфоцитів-кілерів;

$-Ey$  – природна загибель лімфоцитів-кілерів;

$S$  – приток попередників лімфоцитів зі стовбурових клітин та лімфоцитів.

Дана математична модель дозволяє описати різну динаміку імунного процесу та захворювання:

1) необмежене зростання пухлини при «слабкій» імунній системі - спостерігається безперервний ріст клітин пухлини - пацієнт гине;

2) остаточне розсмоктування пухлини без терапевтичного втручання - пацієнт одужує;

3) хронічна форма пухлинного захворювання – в пацієнта спостерігається хронічна форма протікання захворювання.

Дана математична модель дає різну динаміку імунної реакції для індивідуальних наборів параметрів імунної системи пацієнта.

### 3.3.2. Математична модель автоімунного захворювання

Дана модель включає систему трьох диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = Ax - Bx^2 - Cxy; \\ \frac{dy}{dt} = Dzy - Exy - Ky; \\ \frac{dz}{dt} = Lxy - Mz, \end{cases}$$

де  $x$  – концентрація клітин здорової тканини, неуразеної захворюванням;

$y$  - концентрація лімфоцитів-кілерів, що руйнують клітини тканини органа при автоімунному захворюванні;

$z$  - концентрація антигенів, що виділяються при руйнуванні клітин тканини.

В даній математичній моделі мають місце такі фактори:

В диференціальному рівнянні для « $x$ »:

$Ax$  – розмноження клітин здорової тканини;

$-Bx^2$  – природне відмирання клітин здорової тканини;

$-Cxy$  - загибель клітин тканин під дією лімфоцитів імунної системи.

В диференціальному рівнянні для « $y$ »:

$Dzy$  - розмноження популяції лімфоцитів;

$-Exy$  - руйнування лімфоцитів при їх взаємодії з клітинами тканини;

$-Ky$  - природна загибель лімфоцитів.

В диференціальному рівнянні для « $z$ »:

$Lxy$  - синтез антигенів клітинами тканини при руйнуванні їх лімфоцитами;

$-Mz$  - розпад антигенів.

Процеси, які описує дана математична модель автоімунного захворювання, такі:

1) при будь-яких початкових руйнуваннях тканини і концентрації агресивних лімфоцитів ( $y(0)$ ) організм здатний повністю відновити пошкоджену тканину;

2) повне зруйнування тканини органа при автоімунному захворюванні;



3) хронічне протікання автоімунного захворювання з періодичними рецидивами.

В практичній медицині на основі даної моделі за допомогою комп'ютерного моделювання імунної реакції визначають параметри теоретичного впливу, які приводять до виліковування конкретного пацієнта.

При лікуванні автоімунного захворювання застосовують кортикостероїдні препарати (типу гідрокортизону). Ці препарати пригнічують виникнення лімфоцитів-кілерів (зменшують у в наших рівняннях). Такий вплив на лімфоцити-кілери дозволяє перевести хронічну форму захворювання у форму, що веде до одужання (тобто до стабілізації кількості клітин тканини на нормальному рівні).

### 3.3.3. Математична модель гуморального імунітету

Рівняння моделі мають такий вигляд:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = Ax - Bux - Cx; \\ \frac{dy}{dt} = Dz - Kxy - Ly; \\ \frac{dz}{dt} = \frac{Mx}{x + Q} - Nz, \end{cases}$$

де  $x$  - концентрація антигенів (вірусів, бактерій та ін.);

$y$  - концентрація антитіл, що нейтралізують антигени;

$z$  - концентрація плазматичних клітин, які синтезують антитіла;

$A, B, C, K, L, M, Q, N$  - індивідуальні параметри імунної системи.

Фактори імунної реакції, взяті до уваги в даній математичній моделі:

В рівнянні для « $x$ » (концентрація антигенів):

$Ax$  – розмноження чужорідних вірусів і бактерій в організмі людини.

Коефіцієнт  $A$  обернено пропорційний температурі організму або ділянки тіла:

$A(T) = a/T$ , де  $T$  - температура біологічної тканини;

- $Bxy$  - нейтралізація антигенів за допомогою антитіл імунної системи;

-  $Cx$  - природне відмирання антигенів.

В рівнянні для « $y$ » (концентрація антитіл):

$Dz$  - синтез антитіл плазматичними клітинами;

-  $Kxy$  - зменшення кількості антитіл при нейтралізації антигенів;

-  $Ly$  - природне відмирання антитіл.

В рівнянні для « $z$ » (концентрація плазматичних клітин):

$\frac{Mx}{x + Q}$  - розмноження плазматичних клітин в результаті стимуляції

антигенами. Коефіцієнт  $M$  прямопропорційний температурі:  $M = mT$ , де  $T$  - температура біологічної тканини;

-  $Nz$  - природне відмирання плазматичних клітин.

Імунні процеси, які описує дана математична модель:

- 1) субклінічна форма протікання інфекційного захворювання;
- 2) гостра форма протікання інфекційного захворювання;
- 3) летальна форма протікання інфекційного захворювання (без терапевтичного впливу);
- 4) хронічна форма інфекційного захворювання (без терапевтичного впливу).

За допомогою комп'ютерного моделювання виявлено, що хронічну форму інфекційного захворювання можна перевести в гостру з одужанням. В наукових дослідженнях показано, що такого ефекту можна досягти двома методами:

1. Метод гіпертермії: підвищення штучним чином температури організму або ділянки тіла за допомогою лікарських або фізіотерапевтичних засобів, які не дають побічних дій на імунну систему організму.

2. Метод загострення: введення в організм біостимулятора - конкуруючого непатогенного антигену, що не розмножується. При використанні методу загострення тимчасово послаблюється противірусний

іmunітет, вірус отримує можливість розмножуватись. А після введення біостимулятора виникає посилена імунна відповідь, що призводить до швидкого одужання.

Розрахунки на комп'ютері необхідні в даному випадку для того, щоб визначити поєднання цих двох методів лікування з урахуванням індивідуальних особливостей імунної системи кожного конкретного пацієнта (коефіцієнтів в рівняннях математичної моделі). Значення цих коефіцієнтів одержують з результатів спеціальних біохімічних досліджень. Для різних пацієнтів одна й та ж сама модель дає різну динаміку протікання хвороби, оскільки в кожного пацієнта свій набір параметрів імунної системи.

## РОЗДІЛ 4.

### МОДЕЛЬ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ЕПІДЕМІЙ

Епідемічний процес – це ланцюг інфікування і передачі інфекційного захворювання від однієї людини до іншої. Це складне явище, що викликає в себе не лише біологічні, а й соціальні компоненти.

Математичне моделювання допомагає отримати прогноз розвитку епідемічного процесу і застосовувати можливі міри зі зниженням захворювання.

При побудові математичної моделі епідемічного процесу необхідно врахувати багато його особливостей.

1. Для більшості інфекцій хвороба завершається напрацюванням імунітету, що захищає господаря від повторного зараження. По цьому признаку інфекції можна розділити на наступні групи:

- а) що призводять до напрацювання пожиттєвого імунітету (корь, дифтерія);
- б) що призводять до напрацювання тимчасового імунітету (бактеріальна дизентерія);
- в) що не призводять до напрацювання імунітету (СНІД, сифіліс).

2. В різних фазах захворювання різне і виділення подразника в зовнішнє середовище. Деякий час після інфікування, коли інфекційний процес тільки розвивається, подразник не виділяється. В кінцевій фазі захворювання виділення подразника теж менш інтенсивне. Отже, ймовірність передачі інфекції залежить від часу, який пройшов з моменту зараження.

Крім того, ймовірність передачі інфекції часто залежить від пори року.

3. Популяція господарів неоднорідна. В силу як біологічних, так і соціальних особливостей, ймовірність інфікування різних членів популяції неоднакова.

4. Популяція подразника також неоднорідна.

5. Ймовірність смерті членів популяції залежить від їх віку.

Для побудови математичної моделі епідемічного процесу зробимо наступні припущення:

- 1) розглянемо інфекційні захворювання з пожиттєвим імунітетом;
- 2) будемо вважати, що кількість людей в популяції не змінюється з часом;
- 3) популяція подразника неоднорідна.

#### 4.1. Найпростіша модель

Додатково до розроблених вище припущень будемо вважати, що:

- 1) популяція людей однорідна;
- 2) ймовірність смерті людини не залежить від віку;
- 3) ймовірність одужання людини не залежить від часу, що прийшов з моменту зараження;
- 4) ймовірність передачі інфекції не залежить від пори року.

Для побудови математичної моделі виокремимо три стани:

- сприйнятлива людина, тобто не хвора і ще не хворіла цією інфекцією, яка може заразитись;
- інфікована людина;
- імунна, тобто маюча імунітет в наслідок перенесеної хвороби.

Нехай  $N$  – загальна кількість особин у популяції, що розглядається;

$N_i$  - кількість інфікованих;

$N_s$  - кількість сприйнятливих членів популяції.

Введемо коефіцієнти для процесів, що відбуваються в системі:

$\alpha$  – коефіцієнт, що характеризує зараження сприйнятливих членів популяції;

$\beta$  – коефіцієнт характеризує одужання інфікованих членів;

$\gamma$  – коефіцієнт характеризує смерть членів популяції.

Запишемо швидкості наступних процесів:

а) зараження сприйнятливих членів популяції (перехід «сприйнятливі» - «інфіковані»). Збільшення числа інфікованих членів популяції за малий проміжок часу  $dt$  прямо пропорційне як наявному числу інфікованих членів  $N_i$ , так і кількості сприйнятливих членів  $N_s$ , тобто приріст  $dN$  дорівнює

$$\alpha N_s N_i dt .$$

Якщо всі члени популяції сприйнятливі, то за час  $dt$  подразник передається від одного інфікованого до  $\alpha N dt$  членів популяції. За весь час хвороби подразник передається від одного інфікованого в середньому до  $R$  членів:

$$R = \alpha N \tau .$$

Звідки

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

де  $\tau$  – середня тривалість хвороби.

Величина  $R$  слугує чисельною мірою зараженості захворювання.

Якщо  $R > 1$ , тобто за час хвороби один інфікований заражає в середньому більше одного члена популяції, то інфекція викликає масове захворювання.

Якщо  $R < 1$ , то захворюваність зменшується після занесення інфекції, і масова епідемія не виникає.

б) одужання інфікованих людей. За малий проміжок часу  $dt$  одужує число інфікованих, що дорівнює

$$\beta N_i dt .$$

Коефіцієнт  $\beta = \frac{1}{\tau}$ ,

де  $\tau$  – середня тривалість хвороби.

Легко бачити, що

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

в) смерть імунних та інфікованих членів популяції. За малий проміжок часу  $dt$  з причин, непов'язаних з даною хворобою, помирає число людей рівне:

$$\gamma N dt.$$

При цьому  $\gamma = \frac{1}{T}$ ,

де  $T$  – середня тривалість життя.

Так, як чисельність популяції однакова, то одночасно народжується така ж кількість новонароджених, які не мають імунітету. Оскільки число несприйнятливих членів (імунних та інфікованих) дорівнює  $N - N_s$ , то серед несприйнятливих членів помирає  $\gamma(N - N_s)dt$ .

Зміну числа сприйнятливих членів  $N_s$  і несприйнятливих  $N - N_s$  в результаті смерті та народження можна представити у вигляді таблиці 4.1:

Таблиця 4.1

	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, в результаті народження та смерті приріст кількості сприйнятливих членів популяції дорівнює:

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

В результаті  $\frac{dN_i}{dt}$ , швидкість зміни числа інфікованих членів популяції, та  $\frac{dN_s}{dt}$ , швидкість зміни числа сприйнятливих членів популяції, становлять:

$$\begin{cases} \frac{dN_i}{dt} = \alpha N_s N_i - \beta N_i; \\ \frac{dN_s}{dt} = \gamma(N - N_s) - \alpha N_s N_i. \end{cases} \quad (4.1)$$

Отримали систему диференціальних рівнянь, що описує динаміку епідеміологічного процесу для найпростішого випадку.

Знайдемо стаціонарні розв'язки системи (4.1):

$$\begin{cases} \frac{dN_{icm}}{dt} = 0; \\ \frac{dN_{scm}}{dt} = 0. \end{cases}$$

Для цього випадку існують два розв'язки.

Перший:

$$N_{icm} = 0, \quad N_{scm} = N.$$

- тривіальний розв'язок, інфікованих членів популяції немає.

Другий розв'язок нетривіальний:

$$\begin{cases} \alpha N_{scm} N_{icm} - \beta N_{icm} = 0; \\ \gamma(N - N_{scm}) - \alpha N_{scm} N_{icm} = 0; \end{cases} \rightarrow \begin{cases} N_{scm} = \frac{\beta}{\alpha}; \\ \gamma N - \gamma \frac{N}{R} - \alpha \frac{N}{R} N_{icm} = 0; \end{cases} \rightarrow$$

$$\begin{cases} N_{scm} = \frac{N}{R}; \\ N_{icm} = \frac{\gamma(R-1)}{\alpha}. \end{cases}$$

При  $R = 1$ , отримуємо єдиний стаціонарний розв'язок:



$$N_{icm} = 0, \quad N_{scm} = N.$$

Другий розв'язок при  $R < 1$  ( $N_{icm} < 0$ ,  $N_{scm} > N$ ) не має фізичного смислу.

Розглянемо відхилення від ненульового стаціонарного розв'язку.

Покладемо

$$\begin{cases} N_s(t) = N_{scm} + v(t); \\ N_i(t) = N_{icm} + w(t). \end{cases}$$

Підставимо ці значення в (4.1), отримаємо:

- для першого рівняння системи:

$$\frac{dN_i}{dt} = \alpha N_s N_i - \beta N_i;$$

$$\begin{aligned} \frac{dw}{dt} &= \alpha \left( \frac{N}{R} + v \right) \left( \frac{\gamma}{\alpha} (R-1) + w \right) - \beta \left( \frac{\gamma}{\alpha} (R-1) + w \right) = \\ &= \left( \alpha \frac{N}{R} + \alpha v \right) \left( \frac{\gamma}{\alpha} R - \frac{\gamma}{\alpha} + w \right) - \beta \left( \frac{\gamma}{\alpha} R - \frac{\gamma}{\alpha} + w \right) = \\ &= \alpha \frac{N}{R} \frac{\gamma}{\alpha} R - \alpha \frac{N}{R} \frac{\gamma}{\alpha} + \alpha \frac{N}{R} w + \alpha v \frac{\gamma}{\alpha} R - \alpha v \frac{\gamma}{\alpha} + \alpha v w - \beta \frac{\gamma}{\alpha} R + \beta \frac{\gamma}{\alpha} - \beta w = \\ &= \frac{\beta}{\alpha} \gamma R - \frac{\beta}{\alpha} \gamma + \beta w + \gamma R v - \gamma v - \frac{\beta}{\alpha} \gamma R + \beta \frac{\gamma}{\alpha} = \\ &= \gamma (R-1) v; \end{aligned}$$

- для другого рівняння системи:

$$\frac{dN_s}{dt} = \gamma (N - N_s) - \alpha N_s N_i;$$

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= \gamma N - \gamma \left( \frac{N}{R} + v \right) - \left( \frac{N}{R} + v \right) \left( \frac{\gamma}{\alpha} (R-1) + w \right) = \\ &= \gamma N - \gamma \frac{N}{R} - \gamma v - \left( \alpha \frac{\beta}{\alpha} + \alpha v \right) \left( \frac{\gamma}{\alpha} R - \frac{\gamma}{\alpha} + w \right) = \\ &= \gamma N - \gamma \frac{N}{R} - \gamma v - \beta \frac{\gamma}{\alpha} R + \beta \frac{\gamma}{\alpha} - \beta w - \gamma R v + \gamma v - \alpha v w = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \gamma \frac{\beta}{\alpha} R - \gamma \frac{\beta}{\alpha} - \gamma v - \beta \frac{\gamma}{\alpha} R + \beta \frac{\gamma}{\alpha} - \beta w - \gamma R v + \gamma v = \\
&= -\gamma R v - \beta w.
\end{aligned}$$

Отже, у випадку малих відхилень  $v$  та  $w$  (член  $\alpha v w$  малий в порівнянні з іншими доданками, а тому ним нехтують) система (4.1) зводиться до наступної системи рівнянь для  $w(t)$  та  $v(t)$ :

$$\begin{cases} \frac{dw}{dt} = \gamma(R-1)v; \\ \frac{dv}{dt} = -\gamma R v - \beta w. \end{cases} \quad (4.2)$$

Ця система диференціальних рівнянь може бути зведена до одного диференціального рівняння другого порядку. Після диференціювання другого рівняння системи (4.2), отримаємо:

$$\frac{d^2 v}{dt^2} = -vR \frac{dv}{dt} - \beta \frac{dw}{dt}.$$

Виключимо  $\frac{dw}{dt}$  за допомогою першого рівняння системи (4.2):

$$\frac{d^2 v}{dt^2} + vR \frac{dv}{dt} + \beta\gamma(R-1)v = 0. \quad (4.3)$$

Це диференціальне рівняння другого порядку з постійними коефіцієнтами, його розв'язок шукаємо у вигляді:

$$v(t) = A_2 e^{kt}.$$

Після підстановки в (4.3) знаходимо характеристичне рівняння для  $k$ :

$$k^2 + \gamma R k + \beta\gamma(R-1)v = 0.$$

Розв'язки цього квадратного рівняння:

$$k_{1,2} = \frac{-\gamma R \pm \sqrt{D}}{2},$$

де дискримінант

$$D = (\gamma R)^2 - 4\beta\gamma(R-1).$$

При реальних значеннях параметрів дискримінант  $D < 0$ , а  $k_1$  і  $k_2$  – комплексні. В цьому випадку диференціальне рівняння (4.3) описує затухаючі коливання, а його розв’язок має вигляд:

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

де  $\tau_3 = \frac{2}{\gamma R}$  - час затухання коливань;

$\omega = \sqrt{\beta\gamma(R-1)}$  - їх циклічна частота.

Пригадаємо, що  $\beta = \frac{1}{\tau}$ ,

де  $\tau$  - середня тривалість захворювання,

$T$  - середня тривалість життя.

Отже,  $\tau \ll T$ , звідси  $\beta \gg \gamma$  (а часто звідси  $\beta \gg \gamma$ ). Якщо при цьому

$$R-1 > 1;$$

то

$$\omega \approx \sqrt{\beta\gamma(R-1)}.$$

Аналогічно для першого рівняння системи (4.2):

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

$$\frac{d^2w}{dt^2} = \gamma(R-1)\frac{dv}{dt};$$

$$\frac{d^2w}{dt^2} = \gamma(R-1)(-\gamma R v - \beta w);$$

$$\frac{d^2w}{dt^2} = \gamma^2 R(R-1)v + \beta\gamma(R-1)w;$$

$$\frac{d^2 w}{dt^2} + \gamma R \frac{dw}{dt} + \beta \gamma (R - 1) w = 0.$$

Це диференціальне рівняння другого порядку, а його розв'язок має вигляд:

$$w(t) = A_1 e^{-\frac{\tau}{T}} \cos(\omega t + \varphi_1).$$

Дослідимо тепер для яких значень параметрів  $D < 0$ :

$$D = (\gamma R)^2 - 4\beta\gamma(R - 1) < 0;$$

$$\gamma^2 R^2 < 4\beta\gamma(R - 1);$$

$$\frac{\gamma}{\beta} < \frac{4(R - 1)}{R^2};$$

$$\frac{\tau}{T} < \frac{4(R - 1)}{R^2}. \quad (4.4)$$

Якщо  $R - 1 \geq 1$ , то ця умова виконується при реальному значенні  $R$ , оскільки  $\tau < T$ .

При  $R$  близьких до 1 нерівність (4.4) виконується при  $R > 1 + \frac{\tau}{2T}$ .

Таким чином, практично завжди дискримінант  $D$  характеристичного рівняння для  $k$  від'ємний, тобто рівняння (4.3) та система (4.2) описують затухаючі коливання. Характеристичний час затухання порядку середньої тривалості життя.

На рис. 4.1 зображено графіки отриманого розв'язку для відносного числа інфікованих  $I = \frac{N_i}{N}$  при двох значеннях  $\omega$ .

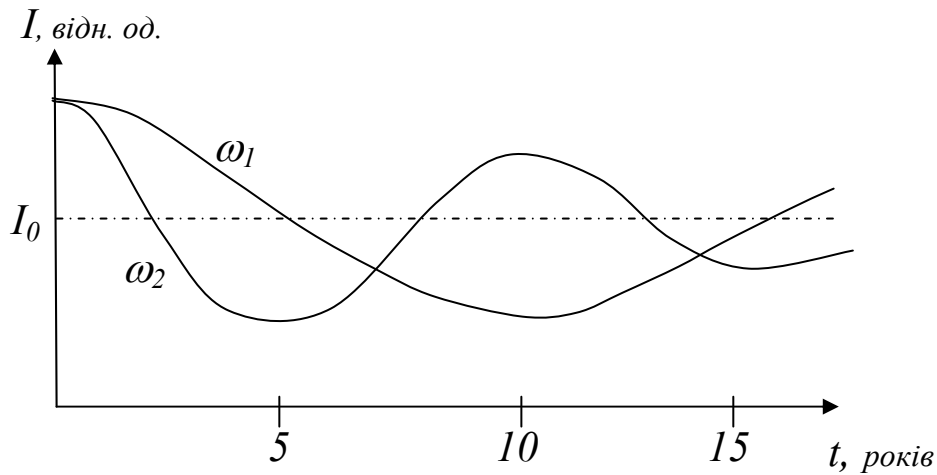


Рис. 4.1. Залежність відносного числа інфікованих членів популяції в найпростішій моделі

Це затухаючі коливання навколо стаціонарного розв'язку. Частота цих коливань -  $\omega$ , а характерний час затухання  $\tau_3$ . Мале відхилення від стаціонарного розв'язку, що виникло в початковий момент буде зменшуватись, роблячи при цьому коливання навколо стаціонарного значення. Характерний час затухання – це час, через який амплітуда коливання зменшується в  $e \approx 2,72$  раз.

З формули видно, що час затухання

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

порядку середнього часу життя людини  $T$  при не дуже великих  $R$ .

Період коливання:

$$T_K = \frac{2\pi}{\omega} = 2\pi \sqrt{\frac{\tau T}{R-1}}, \quad (4.5)$$

залежить від часу життя, середньої тривалості захворювання і від параметру  $R$ . На рис. 4.1 зображено два розв'язки для різних  $\omega$ . При реальних значеннях параметрів отримуємо періоди коливань біля 10 – 20 років.

Аналіз системи рівнянь (4.1) показує, що не тільки малі, а й великі відхилення зменшуються з часом (на відміну від моделі «хижак - жертва», де розв'язок має характер незатухаючих коливань).

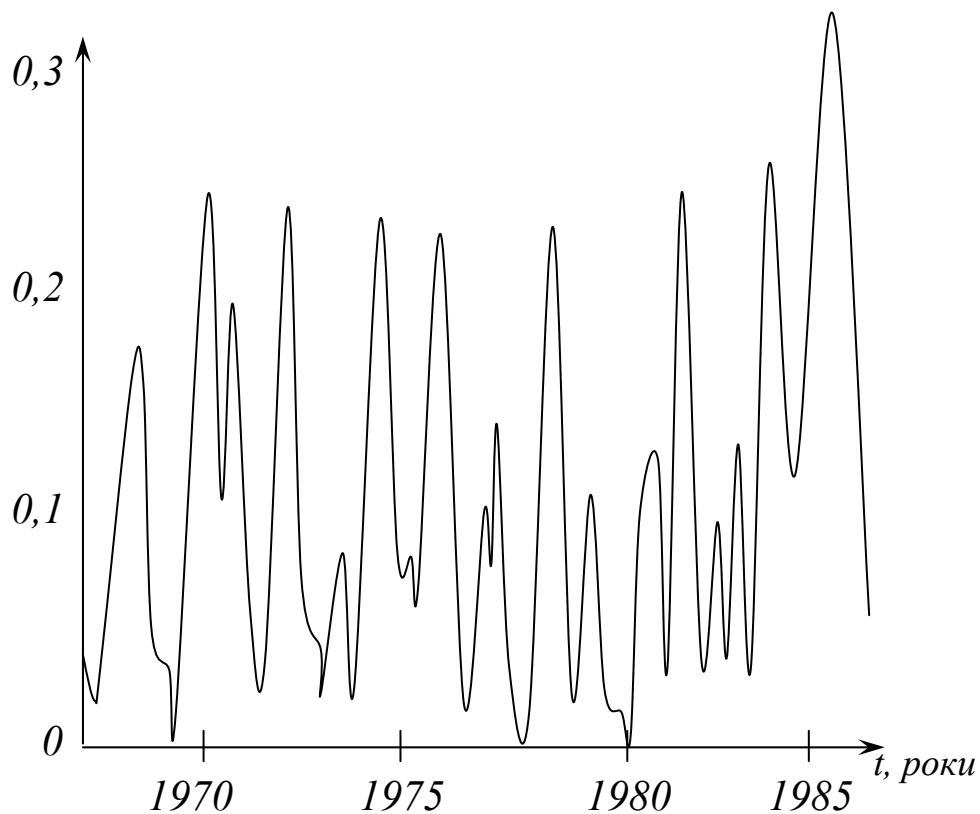


Рис. 4.2. Захворювання коклюшем (кількість захворівши на 1000 осіб) у Москві в 1968-1987 роках.

Порівнюючи отримані результати з даними про реальне захворювання (графік реального захворювання коклюшем наведено на рис. 4.2.), бачимо, що, на відміну від стриманого розвитку, реальна захворюваність має характер незатухаючих коливань. Помітний період коливань 1 рік, який сильно відрізняється від отриманого нами періоду. Крім того, ярко виражені міжрічні коливання захворювання. В деякі роки захворювання різко піднімається, при чому збільшення повторюються через декілька років. Всі ці особливості не описуються найпростішою моделлю.

Таким чином, найпростіша модель не є адекватною для опису захворювання коклюшем (і багатьма іншими захворюваннями).

Неадекватність моделі є наслідком зроблених припущень. Тому будемо ускладнювати (вдосконалювати) модель, відмовляючись від спрощуючих припущень.

## 4.2. Модель з урахуванням зміни заразності інфікованих

Знімемо припущення (4) в найпростішій моделі про постійну ймовірність передачі інфекції при зустрічі інфікованого і сприйнятливою члена популяції. Дійсно, для інфекційних захворювань кількість подразнення в організмі господаря та інтенсивність його виділення в оточуюче середовище в різні періоди захворювання різні. Відразу після зараження подразника мало і його виділення практично не відбувається. По мірі розмноження подразника його кількість і заразність збільшуються, а в заключній фазі захворювання - зменшуються. До того ж низка подразників знаходиться в зовнішньому середовищі протягом довгого часу.

Таким чином, інтенсивність зараження нових членів популяції залежить не тільки від того, яка кількість інфікованих є в даний час, а і від того, коли вони були інфіковані.

Для врахування цього ефекту введемо запізнення, так що рівняння динаміки отримають вигляд:

$$\begin{cases} \frac{dN_i(t)}{dt} = \alpha N_s(t) N_i(t - \Delta t) - \beta N_i(t); \\ \frac{dN_s(t)}{dt} = -\alpha N_s(t) N_i(t - \Delta t) + \gamma (N - N_s(t)), \end{cases} \quad (4.6)$$

де  $\alpha$  – постійний коефіцієнт,

$\Delta t$  - характерний час від зараження до зараження в ланцюгу послідовних інфікувань.

Система диференціальних рівнянь (4.6) може бути розв'язана чисельно на комп'ютері за допомогою відповідних програм. Дослідження отриманих

рівнянь показує, що як і в найпростішій моделі, розв'язок має вигляд затухаючих коливань навколо стаціонарного значення величин  $N_{icm}$  та  $N_{scm}$ .

Графік розв'язку для малих відхилень має такий же вигляд (див. рис. 4.1).

Розрахунок  $T_k$  також дає величини порядку десяти років, тобто результати моделі знову не відповідає реальному процесу. Отже, модель із запізненням також не є адекватною для опису епідеміологічного процесу.

### 4.3. Модель з періодичнозмінною ймовірністю передачі інформації

Для багатьох інфекційних захворювань характерний зв'язок активності механізму передачі з порою року, що зазвичай пояснюється сезонною активацією деяких шляхів передачі або появою нових шляхів. Наприклад:

1) швидкість розмноження мікроорганізмів в харчових продуктах сильно залежить від температури – тобто в теплу пору року активізується постійно існуючий шлях;

2) у теплу пору року в країнах з помірним кліматом з'являються мухи, які є додатковим переносником інфекції.

Ці явища можна враховувати в моделі шляхом переходу від постійного коефіцієнту  $\alpha$  до періодичного з періодом в один рік. Система рівнянь (4.1) при цьому приймає вигляд:

$$\begin{cases} \frac{dN_i(t)}{dt} = \alpha(t)N_s(t)N_i(t - \Delta t) - \beta N_i(t); \\ \frac{dN_s(t)}{dt} = -\alpha(t)N_s(t)N_i(t - \Delta t) + \gamma(N - N_s(t)), \end{cases} \quad (4.7)$$

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

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

$\alpha_0$  - постійна складова;



$$\omega_1 = \frac{2\pi}{T_1};$$

$T_1$  - період в один рік;

$\varphi$  - початкова фаза.

Як і в 4.2 зняте припущення (4) в найпростішій моделі стосовно постійної ймовірності передачі інфекції при зустрічі інфікованого та сприйнятливого члена популяції.

Викладки розв'язку системи рівнянь (4.7) в загальному вигляді досить громіздкі, тому приведемо лише якісні результати і графік отриманого розв'язку (рис. 4.3).

Розв'язок має вигляд слабо затухаючих коливань зі змінною амплітудою, чітко виражені коливання з періодом в один рік. Ці коливання виникають через врахування періодичної зміни коефіцієнта  $\alpha(t)$  з періодом в один рік. Крім того, виникають міжрічні коливання, тобто коливання захворюваності в різні роки, з різними максимумами раз в декілька років.

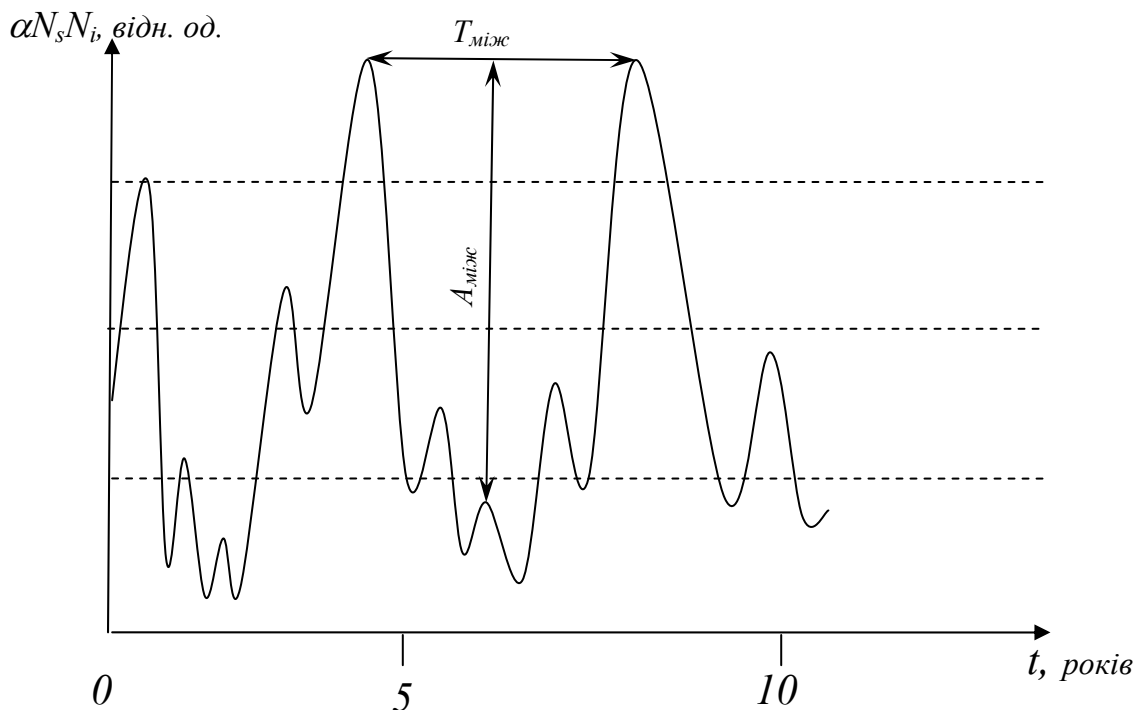


Рис. 4.3. Залежність захворюваності ( $\alpha N_s N_i$ ) від часу в моделі з урахуванням періодичності зміни коефіцієнтів  $\alpha$  і  $R$ .  $A_{між}$  – амплітуда,  $T_{між}$  – період міжрічних коливань

Порівняння з даними про реальні захворювання коклюшем (рис. 4.2) показує, що дана модель, щонайменше, якісно описує реальний епідемічний процес. Ця модель є адекватною.

Як з'ясувалось, що при невираженій сезонності захворювання (маленька амплітуда коливань  $\alpha(t)$ ) багаторічна циклічність (збільшення захворювання через декілька років) незначна, а при виразній сезонності циклічність велика. На багаторічну циклічність також сильно впливає величина часу запізнення  $\Delta t$ .

## Розділ 5. Моделювання медико-біологічних процесів на прикладі моделі «Фармакокінетика»

Фармакокінетичні моделі описують кінетику (зміна з часом) розподілення введених в організм ліків. Терапевтичний ефект препарату залежить від його концентрації в хворому органі (орган-мішень) і часу перебування в діючій концентрації.

Завданням лікаря є оптимальне призначення ліків, тобто вибір дози, шляху і періодичності введення, котрі забезпечували б достатній терапевтичний ефект при мінімальній побічній дії.

Мета фармакокінетичної моделі – допомогти в розв'язанні цієї задачі. Методика введення препарату повинна бути суворо індивідуальною, тобто в моделі повинні фігурувати індивідуальні параметри хворого. Дані коефіцієнти для кожного хворого визначаються в клініці до початку лікування.

Відомо, що концентрація препарату в органі залежить від наступних, відомих з фізіології факторів:

- 1) перенесення препарату з крові до органа-мішені;
- 2) перенесення препарату з органа в кров;
- 3) виведення препарату з крові нирками;
- 4) зв'язування препарату;
- 5) руйнування препарату печінкою;
- 6) швидкості інфузії препарату тощо.

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 кровоносне русло (константа всмоктування  $k_1$ ) при позасудинному введенні;
- 2) від транспорту ліків з крові в орган-мішень і назад (константи  $k_{23}$  і  $k_{32}$ );
- 3) від видалення препарату з крові і руйнування, інактивації препарату (константа  $k_4$ ).

Відповідна схема показана на рис. 5.1.

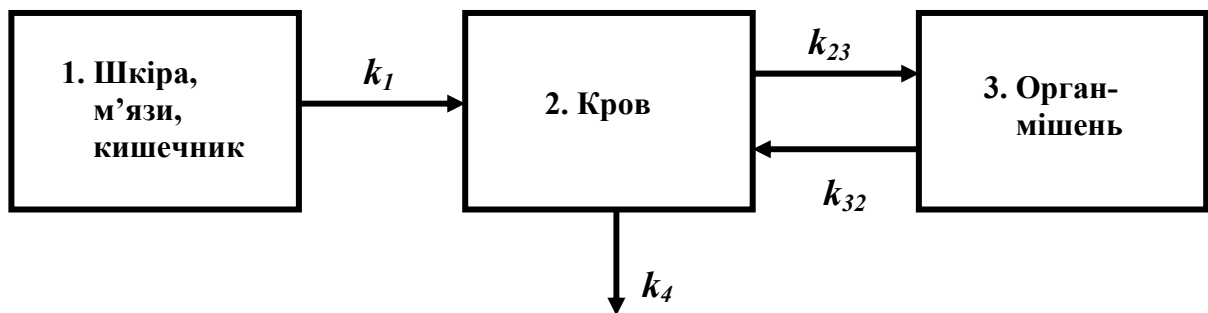


Рис. 5.1. Схема кінетики розподілення ліків

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

$$\frac{dC_1}{dt} = -k_1 C_1;$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_1 C_1 - k_{23} C_2 + k_{32} C_3 - k_4 C_2; \quad (5.1)$$

$$\frac{dC_3}{dt} = -k_{23} C_2 - k_{32} C_3,$$

де  $C_1, C_2, C_3$  - концентрації у відповідному блоці моделі (рис. 5.1).

Рівняння (5.1) виражають баланс маси лікарської речовини у відповідному блоці моделі. Похідні, що стоять в рівнянні, мають зміст зміни концентрації за одиницю часу. Їх величина природно визначається введеною та виведеною масою речовини за цей час.

Розв'язок цих рівнянь дає залежність концентрації  $C(t)$ .

Система рівнянь (5.1) - система диференціальних рівнянь першого порядку, аналітичне рішення якої скрутно, вирішити систему можна із застосуванням спеціальних методів і ПК.

Врахування усіх можливих факторів ускладнює процес створення математичної моделі, тому треба вибирати найбільш суттєві фізіологічні фактори.

Зробимо ряд припущень:

1) не розглядаємо систему органів, через які послідовно проходять ліки;

2) виключаємо багатоетаповість процесів уведення, переносу, виведення лікарської речовини;

3) не враховуємо молекулярні механізми процесів (наприклад, проникність речовини, хімічні перетворення);

4) швидкості процесів уведення й виведення будемо вважати пропорційними кількості ліків у крові.

## 5.1. Модель одноразового введення препарату

Прикладом моделі одноразового введення препарату в орган є введення адреналіну в серце.

Після такого введення починається процес виведення препарату з органа (рис. 5.2.а).

Представимо собі організм як систему об'ємом  $V$ , після введення в яку лікарського препарату масою  $m_0$  починається його видалення з організму. Розподіл препарату по об'єму вважаємо рівномірним. Швидкість видалення  $P$  препарату з організму прямо пропорційна його масі в організмі:

$$P = -km,$$

де  $k$  - коефіцієнт виведення препарату з організму.

Швидкість зміни маси лікарської речовини в організмі в цьому випадку дорівнює швидкості його виведення  $P$ :

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

Розв'язок цього диференціального рівняння, з урахуванням початкових умов (ПУ): при  $t = 0$  маса введених ліків  $m = m_0$ , має вигляд:

$$m = m_0 \cdot e^{-kt}$$

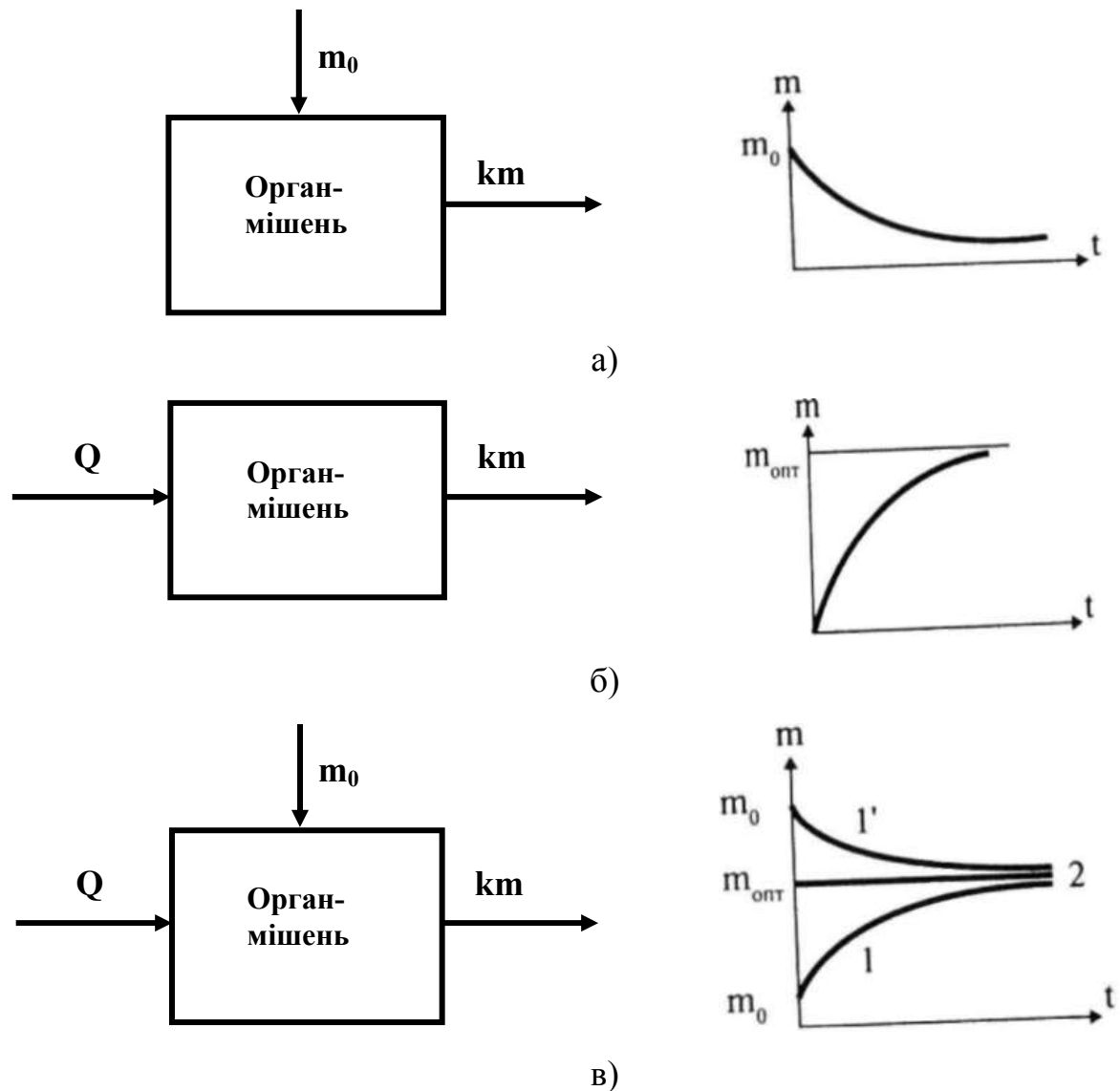


Рис. 5. 2. Фармакокінетичні моделі для різних способів введення лікарського препарату: а) одноразове; б) неперервне; в) комбіноване; та графіки відповідних їм часових залежностей маси лікарського препарату в організмі

Концентрація лікарського препарату в крові:

$$C = \frac{m}{V},$$

$$C(t) = \frac{m_0}{V} e^{-kt} = C_0 e^{-kt},$$

де  $C_0 = \frac{m_0}{V}$ .

Графічно цей розв'язок представлений на рис. 5.3.

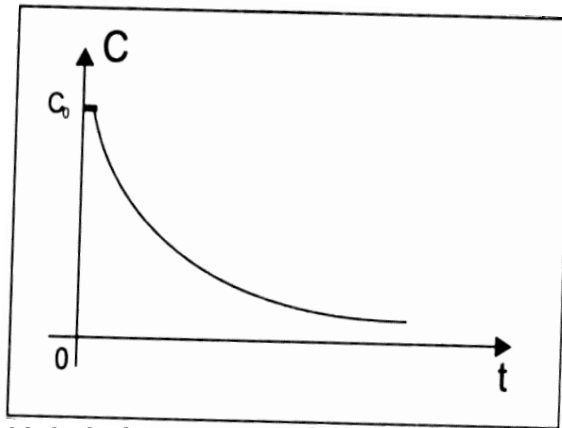


Рис 5.3. Загальна концентрація препарату, введений в організм, з часом за експоненціальним законом спадає.

## 5.2. Модель безперервного введення препарату

Якщо лікарський препарат подавати в орган безперервно (рис. 5.2.б), тобто з постійною швидкістю  $Q$  (це відповідає випадку коли пацієнту «поставили крапельницю»), то через певний час можна створити постійну концентрацію препарату.

В цьому випадку швидкість зміни маси лікарського препарату в організмі  $\frac{dm}{dt}$  визначається не тільки швидкістю його видалення  $P$ , але й швидкістю введення  $Q$  - кількістю лікарської речовини, що вводиться в організм за одиницю часу:

$$\frac{dm}{dt} = Q - km.$$

Розв'яжемо це диференціальне рівняння, враховуючи початкові умови (ПУ), що при  $t = 0$  маса ліків  $m = 0$ :

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

Введемо нову змінну:

$$U = Q - km,$$

$$dU = -kdm,$$

$$dm = -\frac{dU}{k},$$

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

Тоді отримуємо

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

$$\ln \frac{Q - km}{Q} = -kt ,$$

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

А для концентрації:

$$C(t) = \frac{Q}{kV} (1 - e^{-kt}) ,$$

що графічно виражається так, як показано на рис. 5.4.



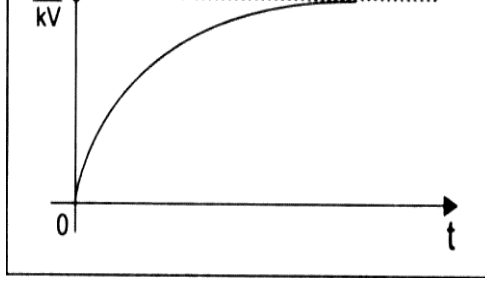


Рис. 5.4. Залежність концентрації препарату, введеного шляхом інфузії, в кров з часом.

Видно, що поступово ріст концентрації вповільнюється і її величина наближається до деякого стаціонарного (оптимального) значення:

$$C_{opt} = \frac{Q}{kV}.$$

З графіка на рис. 5.4 видно, що потрібний рівень досягається не миттєво, а через деякий час.

### 5.3. Модель, що поєднує безперервне введення з одноразовою навантажуючою дозою

Для швидкого утворення бажаної концентрації необхідно поєднати безперервне введення препарату з разовим введенням навантажуючої дози  $m_0$  (рис. 5.2.в).

Можна підібрати таке значення швидкості введення  $Q$  препарату, що потрібна концентрація буде створена, починаючи з моменту введення препарату (рис. 5.2.в).

Диференціальне рівняння (кінетичне рівняння) для  $m(t)$  матиме вигляд:

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

де  $m$  – маса препарату в крові,

$\frac{dm}{dt}$  - швидкість зміни маси препарату.

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

Інтегруючи маємо загальний розв'язок:

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

де  $A$  – постійна інтегрування, яку знайдемо з умови введення в момент часу  $t=0$  ліків масою  $m=m_0$ .

Тоді  $A = m_0 - \frac{Q}{k}$  і відповідний власний розв'язок:

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

або

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

При цьому залежність маси від часу представлена у вигляді суми двох попередніх розв'язків і після простих перетворень можемо записати:

$$C(t) = \frac{Q}{kV} - \frac{1}{V} \left(\frac{Q}{k} - m_0\right) e^{-kt},$$

що графічно виражається так, як показано на рис. 5.5.

При цьому крива 1 відповідає тому, що  $C_{onm} < \frac{Q}{kV}$ , крива 2 відображає ситуацію, коли  $C_{onm} > \frac{Q}{kV}$ . Крива 3 відповідає тому випадку,

коли  $C_{onm} = \frac{Q}{kV}$ .

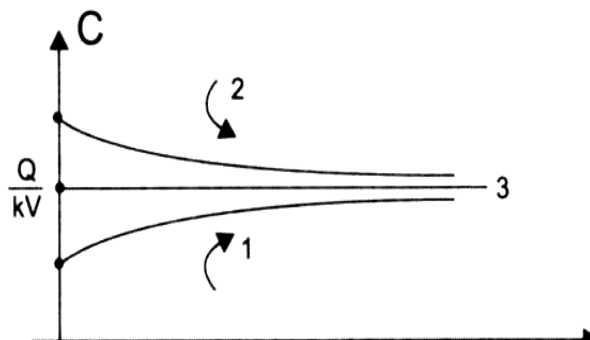


Рис. 5.5. Залежність з часом концентрації при змішаному введенні препарату в кров.

Знаючи концентрацію, відповідну до терапевтичного ефекту й інтоксикації, можна в рамках прийнятих допущень вибрати параметри введення так, щоб терапевтичний ефект настав якнайшвидше, а інтоксикація не настала б ніколи.

#### 5.4. Модель внутрішньосудинної інфузії

Схема процесу дещо складніша за попередні (рис. 5.6).

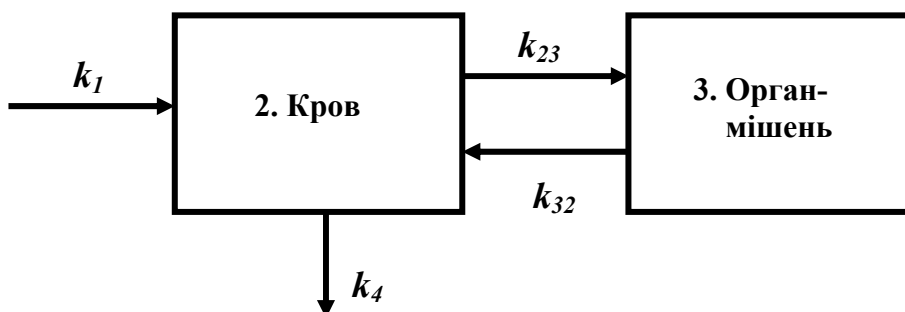


Рис. 5.6. Схема для випадку внутрішньосудинної інфузії

Тут  $C_2$  - концентрація препарату в крові,  $k_{23}$  і  $k_4$  - коефіцієнти, що характеризують швидкість перенесення препарату із крові до органа і швидкість виведення препарату нирками. Математичний опис процесу зміни концентрації  $C_3$ ,  $C_2$  препарату включає два диференціальних рівняння:

$$\frac{dC_2}{dt} = k_1 C_1 - k_{23} C_2 + k_{32} C_3 - k_4 C_2,$$

$$\frac{dC_3}{dt} = -k_{23}C_2 - k_{32}C_3$$

Перше з них описує зміну концентрації препарату в крові  $C_2$  , друге - в органі  $C_3$ .

## РОЗДІЛ 6.

### МОДЕЛІ В ГЕМОДИНАМІЦІ

Гемодинамікою називають область біомеханіки, в якій досліджується рух крові по судинній системі. Фізичною основою гемодинаміки є гідродинаміка. Кровообіг залежить як від властивостей крові, так і від властивостей кровоносних судин.

#### 6.1. Кінетика кровообігу в еластичній судині (Модель Франка)

Розглянемо модель судинної системи, запропоновану О. Франком, яка дозволяє встановити зв'язок між тиском і об'ємною швидкістю кровообігу у великому судині з урахуванням їх еластичності. Модель дозволяє розрахувати зміну в часі гемодинамічних показників у великій посудині протягом серцевого циклу.

Поставимо за мету розрахувати зміну гемодинамічних показників (наприклад, тиску) з часом в певній точці  $x$  великої судини (довільність вибору точки обумовлена малістю коефіцієнта загасання пульсової хвилі вздовж великих судин).

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

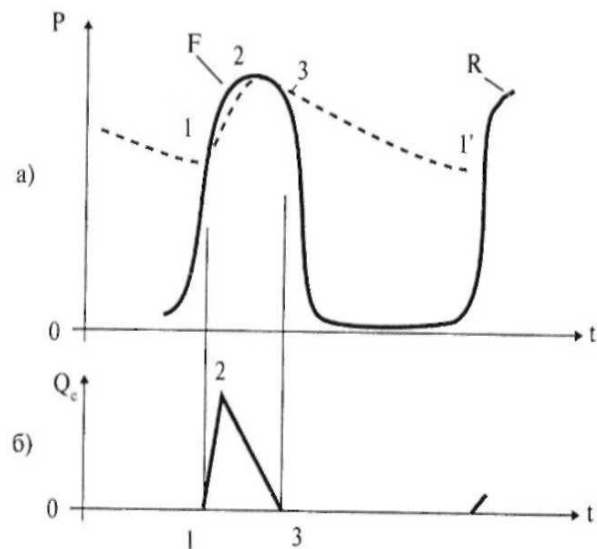


Рис. 6.1. Зміна гемодинамічних показників при скороченні серця: а) - тиск крові в аорті (штрихова лінія) і тиск в лівому шлуночку серця (суцільна), б) - об'ємна швидкість  $Q_c$  надходження крові в аорту під час систоли. Криві  $F$  відповідають першому скороченню,  $R$  - повторення процесу; точки 1 і 1' відповідають моментам відкриття аортального клапану, точка 3 - його закриттю, точка 2 - момент часу, коли  $Q_c$  досягає максимального значення.

Для зручності розгляду виділимо дві фази кровообігу в системі «лівий шлуночок серця - крупні 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. 6.2, т. 1 → 2 → 3). Під час надходження крові з серця стінки великих судин розтягуються завдяки їх еластичності, частина крові резервується у великих судинах, а частина проходить в дрібні судини (рис. 6.2а).

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

У моделі Франка зроблено такі припущення:

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

2) Система мікросудин представлена як жорстка трубка. Гідравлічний опір жорсткої трубки великий; еластичності дрібних судин нехтують.

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

4) Не розглядаються перехідні процеси встановлення руху крові.

5) Існує «зовнішній механізм» закриття і відкриття аортального клапана, який визначається активною діяльністю серця.

Складемо систему рівнянь. Швидкість зміни обсягу резервуара  $\frac{dV}{dt}$  дорівнює різниці швидкостей припливу в нього крові з серця  $Q_c$  та відтоку в систему мікросудин  $Q$ :

$$\frac{dV}{dt} = Q_c - Q \quad (6.1)$$

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

$Q(t)$  - об'ємна швидкість кровообігу на початку дрібних судин,

$dV$  - зміна обсягу великих судин.

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

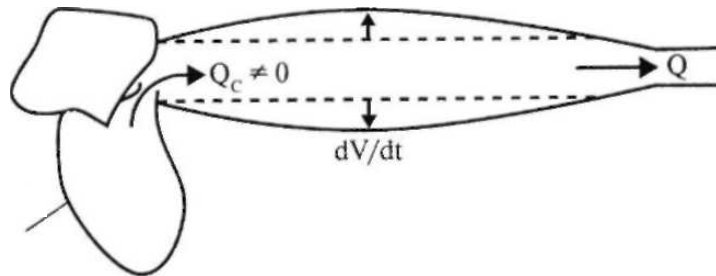
$$dV = CdP, \quad (6.2)$$

де  $C$  – еластичність – коефіцієнт пропорціональності між натиском і об'ємом,

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

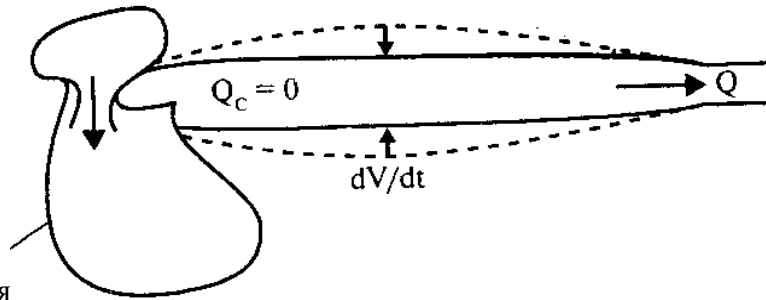
а) 1 фаза. Аортальний клапан відкритий,  $Q_c \neq 0$

великі	малі
сосуди	сосуди
$C \neq 0$	$C \approx 0$
$W \approx 0$	$W \neq 0$



лівий шлуночок серця

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



лівий шлуночок серця

Рис. 6.2. Схематичне зображення кровообігу у великих і мікросудинах при відкритому (а) та закритому (б) клапані

Скориставшись законом Пуазейля для потоку крові по жорсткій трубці отримаємо, що

$$Q = \frac{P - P_{\text{кон}}}{W}, \quad (6.3)$$

де  $P(t)$  – тиск у великих сосудах (в тому числі на виході в малі),

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

$W$  – гідравлічний опір мілких судів.

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

Систему рівнянь (6.1) – (6.3) можна вирішити відносно  $P(t)$ ,  $Q(t)$  чи  $V(t)$ . Розв'яжемо систему відносно  $P(t)$ .



З урахуванням (6.1) – (6.3) отримаємо рівняння:

$$\frac{dP}{dt} + \frac{P}{WC} = \frac{Q_c}{C} + \frac{P_{\text{кон}}}{WC}. \quad (6.4)$$

Це неоднорідне лінійне диференціальне рівняння, рішення якого виявляється видом функції  $Q_c(t)$ .

З теорії диференціальних рівнянь відомо, що для вільної функції  $Q_c(t)$  рішення даного рівняння має наступний вигляд:

$$P(t) = e^{-\frac{t}{WC}} \left[ \frac{1}{C} \int \left( Q_c + \frac{P_{\text{кон}}}{W} \right) \cdot e^{\frac{t}{WC}} dt + K \right], \quad (6.5)$$

де константа  $K$  знаходиться виходячи із початкових умов.

На рис. 6.3 показано графік функції  $P(t)$ , отриманий на основі розрахунків тиску за формулою (6.5) для апроксимації  $Q_c(t)$  у вигляді параболи:

$$Q_c(t) = -at^2 + bt; \quad (6.6)$$

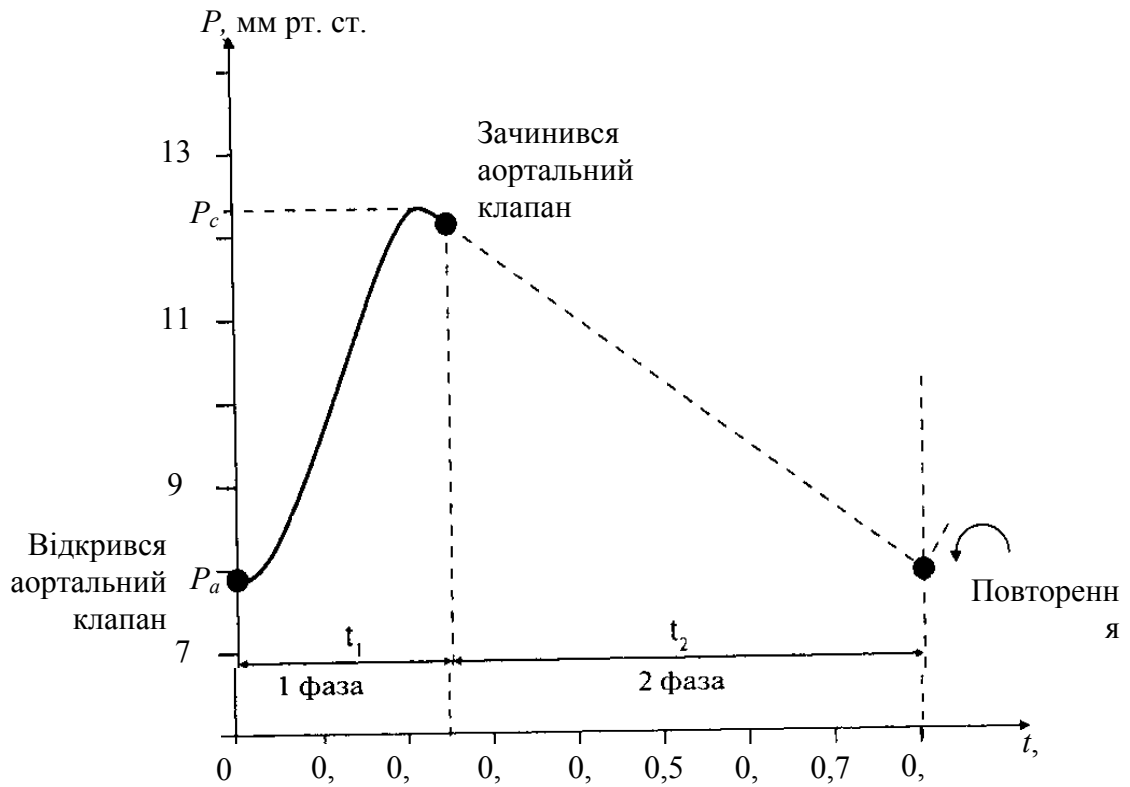
$$a = \frac{Q_{\text{max}}}{t_0^2};$$

$$b = \frac{2Q_{\text{max}}}{t_0},$$

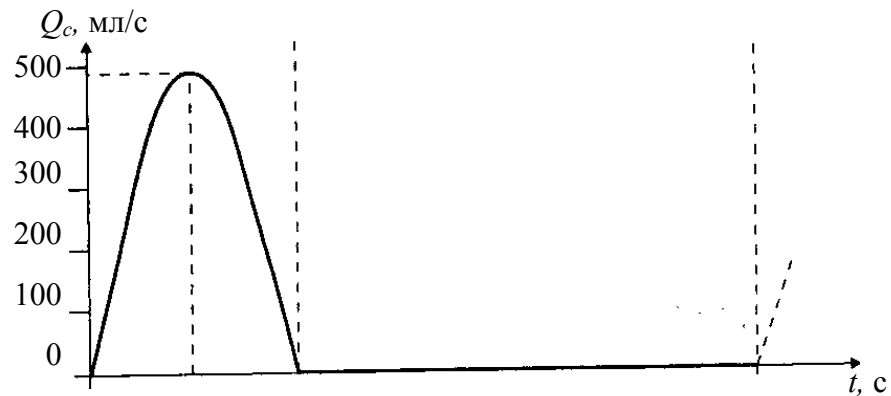
де  $Q_{\text{max}}$  - максимальне значення швидкості кровообігу, що надходить із серця,

час  $t_0$  дорівнює половині тривалості першої фази  $t_0 = \frac{t_1}{2}$ .

Розрахункова залежність  $P(t)$ , представлена на рис. 6.3а, близька до спостерігаємої в дійсності (рис. 6.1),  $P_{\text{кон}} = 0$ .



а)



б)

Рис. 6.3. Зміна гемодинамічних величин

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

Найбільш простими є рішення рівняння для 2 фази, коли аортальний клапан закритий, а отже  $Q_c = 0$ .

Тоді система рівнянь спрощується:

$$\frac{dV}{dt} = -Q, \quad (6.1')$$

$$dV = CdP, \quad (6.2')$$

$$Q = P/W. \quad (6.3')$$

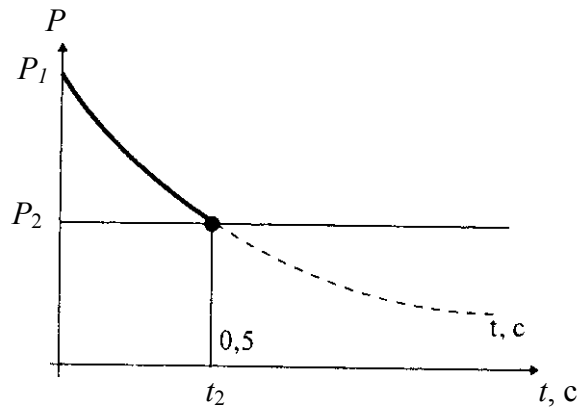
Тоді з системи рівнянь (6.1') – (6.3') отримаємо рівняння для  $P(t)$ :

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{P}{WC}.$$

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

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

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



*Рис. 6.4. Залежність тиску крові з часом у великій посудині після закриття аортального клапана*

В кінці 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). Відкриється аортальний клапан, і знову повториться 1 фаза.

## 6.2. Резистивна модель геодинаміки при зміні просвіту судини

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

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

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

Для математичного опису розподілу тиску і швидкості кровообігу в цих випадках необхідно спростити систему. Тому введемо такі доповнення:

- 1) параметри системи не змінюються в часі;
- 2) еластичність судин не враховується;
- 3) не враховуються пульсації тиску в різні фази серцевого циклу, мова буде йти про середньому тиску;
- 4) протягом рідини ламінарний.

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

Введемо еквівалентні величини (рис. 6.5):

сила струму у всьому ланцюзі  $I_0 - Q_0$  - об'ємна швидкість кровообігу у всій системі;

падіння напруги  $U$  - падіння тиску  $\Delta P$  вздовж судини на опорі;  
 електричний потенціал  $\phi$  - тиск  $P$  в перерізі судини;  
 ЕРС джерела струму  $\varepsilon - P_c$  середній тиск на початку аорти;  
 опір  $R'-W$  гідравлічний опір ділянок  $ab$  чи  $cd$ ;  
 опір  $r - w$  гідравлічний опір ділянки  $bc$  до її звуження;  
 опір  $r' - w'$  гідравлічний опір ділянки  $bc$  при її 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 покладені закон Пуазейля, умови нерозривності потоку і закон Ома.

**1. Звуження великої судини** (наприклад, при утворенні в ньому тромбу), рис. 6.5а.

На рис. 6.5б наведена еквівалентна електрична схема.

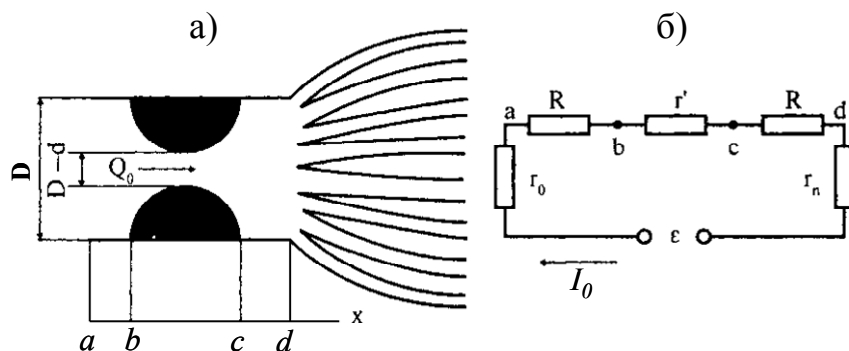


Рис. 6.5. Локальне звуження великої судини (а) і еквівалентна схема (б)

Оскільки опір ділянки  $bc$  зріс, то зміниться (збільшиться)  $\text{grad}P$  на цій ділянці. Тоді графік зміни тиску може виглядати наступним чином (рис. 6.6, крива 2), якщо  $Q_0 = \text{const}$ .

В цьому випадку тиск в точці  $d$  зменшиться:  $P'_d < P_d$ . З цього випливає, що до наступних судин кров прийде під меншим тиском, що може вплинути, наприклад, на фільтраційно-реабсорбційних процеси в капілярах.

Однак, для того, щоб залишити тиск в точці  $d$  тим же самим, серце може викидати кров в аорту під великим тиском  $P'_0$  (крива 3).

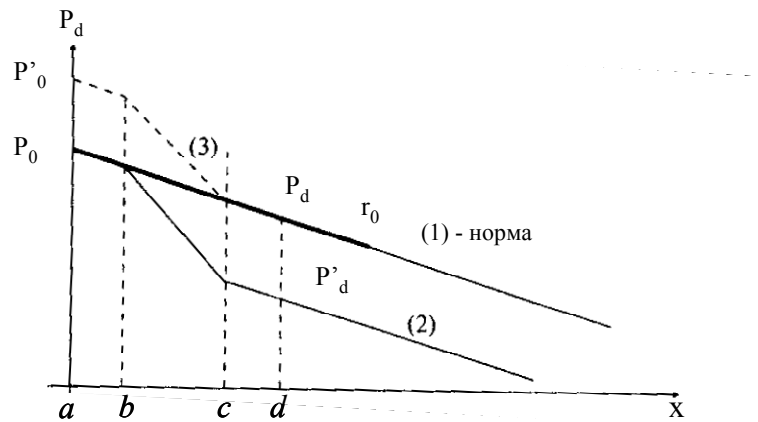


Рис. 6.6. Зміна падіння тиску при нормальному звуженні великої судини

Виходячи з еквівалентної електричної схеми з урахуванням закону Пуазейля:

$$\begin{cases} P_0 - P = (2W + w)Q_0, \\ P'_0 - P = (2W + w')Q_0, \end{cases}$$

де  $P_0$  тиск в т.  $a$ , коли звуження відсутнє;

$P$  – тиск в т.  $d$ ;

$P'_0$  - тиск в т.  $a$  при звуженні;

$$w = \frac{8\eta l}{\pi \left(\frac{D}{2}\right)^4};$$

$$w' = \frac{8\eta l}{\pi \left(\frac{D-d}{2}\right)^4};$$

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

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.

Тоді

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

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

$$\Delta P_{cd} = Q_0 w' = \frac{P_0 w'}{2W+w} = \frac{P_0 \frac{w'}{W}}{2 + \frac{w}{W}}.$$

Графіки зміни тиску уздовж великої судини представлені на рис. 6.7.

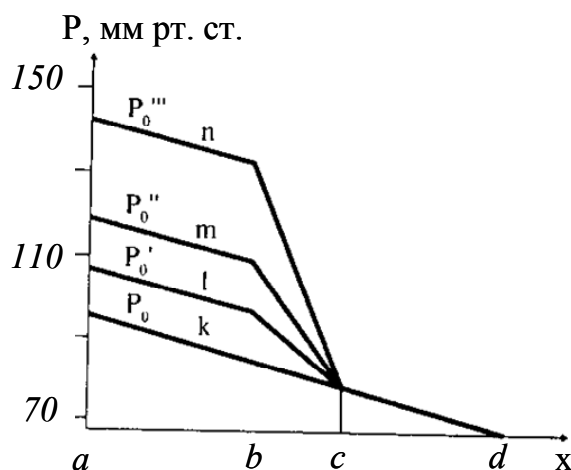


Рис. 6.7. Розподіл тиску уздовж великої судини для різних відносин  $d/D$  (для ліній  $k$ ,  $l$ ,  $m$ ,  $n$  відношення  $d/D$  дорівнює 0; 0,1; 0,25; 0,4 відповідно)

2. Звуження однієї з дрібних судин розгалуженої системи (виникнення в ньому тромбу), рис. 6.8а. Число паралельно сполучених посудин  $n > 10$ .

На рис. 6.8б представлена еквівалентна електрична схема.

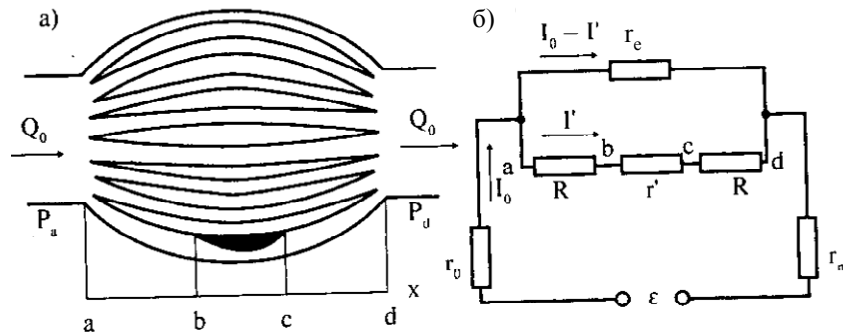


Рис. 6.8. Локальне звуження дрібного судини (а) та еквівалентна електрична схема (б)

Оскільки загальний гідравлічний опір системи непошкоджених судин істотно менше, ніж гідравлічне опір судини з тромбом, то  $r_e \ll 2R + r'$ .

До звуження загальний еквівалентний опір ділянки  $ad$ :

$$R_{заг} = \frac{r_c}{n},$$

де  $r_c$  - еквівалентно гідравлічному опорі одного сосуду без звуження.

Після звуження:

$$R_{заг} \approx r_e = \frac{r_c}{n-1}.$$

Оскільки, при  $n > 10$ :

$$\frac{r_c}{n-1} \approx \frac{r_c}{n},$$

то можна вважати, що загальний опір системи не змінився. Звідси струм  $I_0$  в ланцюгу в цілому і падіння напруги ( $P_a - P_d$ ) на ділянці  $ad$  залишились не змінними. В той же час відбувся перерозподіл струму між опорами (і



відповідно - кровообігу між судинами: велика частина потоку потекла в неушкоджені судини). Змінився характер падіння тиску вздовж пошкодженої судини: у зв'язку зі збільшенням гідравлічного опору збільшилася  $\Delta P$  вздовж звуженої ділянки і зменшилось  $\Delta P$  до і після неї через зменшення кровообігу в пошкодженій судині.

Розрахуємо падіння тиску і об'ємну швидкість кровообігу.

а) Розподіл тиску.

Виходячи із закону Ома та еквівалентної схеми (рис. 6.8б) можна отримати:

Напруга	Падіння тиску
$U_{ab} = U_{cd} = \frac{U_{ad}}{2 + \frac{r'}{R}}$	$\Delta P_{ab} = \Delta P_{cd} = \frac{P_a - P_d}{2 + \frac{w'}{W}}$
$U_{bc} = \frac{U_{ad} \frac{r'}{R}}{2 + \frac{r'}{R}}$	$\Delta P_{bc} = \frac{(P_a - P_d) \cdot \frac{w'}{W}}{2 + \frac{w'}{W}}$

Розподіл тиску вздовж судини, в якій виникло локальне звуження, розраховане по виведених вище формулам, зображено на рис. 6.9.

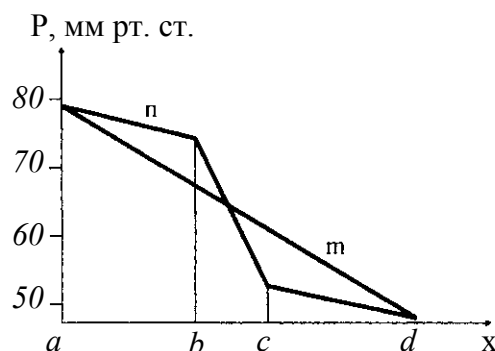


Рис. 6.9. Зміна падіння тиску при локальному звуженні дрібної судини

б) Об'ємна швидкість кровообігу.

Введемо величини:

$Q_0$  - об'ємна швидкість кровообігу до і після розгалуження (у т. а і в т. d);

$q_0$  - об'ємна швидкість кровообігу в кожній з непошкоджених судин (коли немає звуження судини),

$q$  - об'ємна швидкість кровообігу в кожній з непошкоджених судин (коли відбулося локальне звуження однієї судини),

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

За відсутності звуження вважаємо всі судини однаковими. У цьому випадку кровообіг розподіляється рівномірно по судинах:

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

У пошкодженій судині швидкість кровообігу зменшується (рис. 6.10):

$$q' \approx q_0 \frac{2 + \frac{w}{W}}{2 + \frac{w'}{W}}.$$

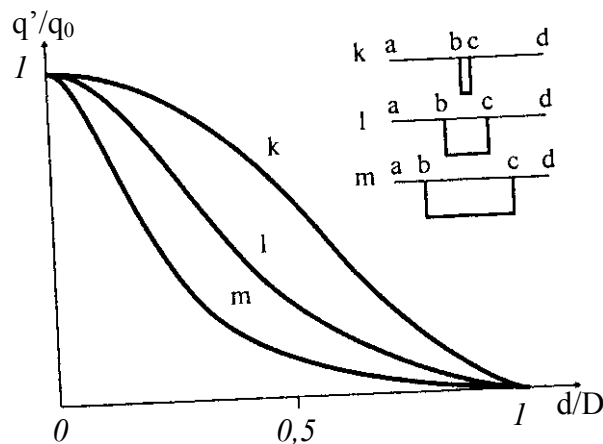


Рис. 6.10. Залежність швидкості кровообігу від співвідношення діаметру тромбу і просвіту судини при різних довжинах області звуження

### 3.Зміна в'язкості крові.

Перепад тиску (а отже  $\text{grad}P$ ) в судині змінюється, якщо змінюється в'язкість крові, зі збільшенням в'язкості він лінійно зростає:

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

На рис. 6.11 наведено розподіл тиску вздовж судини в нормі і при деяких захворюваннях.

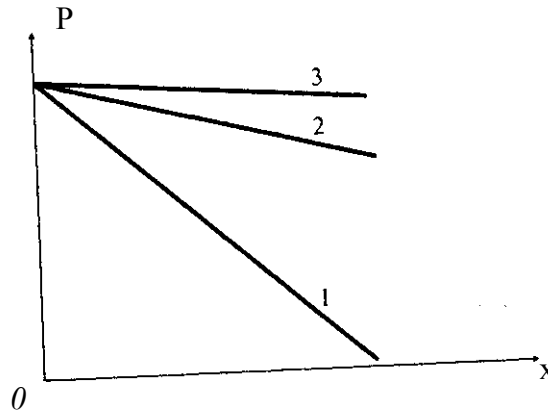


Рис. 6.11. Розподіл тиску вздовж судини при різних в'язкостях крові:  $\eta_1 > \eta_2 > \eta_3$ .

У результаті на виході виданого судини тиск зміниться:

$$P_1 < P_2, P_3 > P_2,$$

що може призвести до зміни гемодинамічних параметрів вздовж наступних судин.

Таким чином, математичне і аналогове моделювання дозволяє встановити і описати деякі закономірності, які присутні в гемодинамічних процесах в серцево-судинній системі.

### 6.3. Математична модель кровообігу при фільтраційно-реабсорбційних процесах в капілярах

При фільтраційно-реабсорбційних процесах вода і розчинені в ній солі проходять через стінку капіляра завдяки неоднорідності її структури. Напрямок та швидкість руху води через різні пори в капілярній стінці

визначаються гідростатичним і онкотичним тиском у плазмі і міжклітинній рідині:

$$q = f((P_{ГК} - P_{ГТ}) - (P_{ОК} - P_{ОТ})), \quad (6.7)$$

де  $q$  - об'ємна швидкість руху води через капілярну стінку (яка припадає на одиницю довжини капіляра);

$P_{ГК}$  - гідростатичний тиск в капілярі;

$P_{ГТ}$  - гідростатичний тиск в тканинній рідині;

$P_{ОТ}$  - онкотичний тиск плазми в капілярі;

$P_{ОК}$  - онкотичний тиск тканинної рідини.

Коефіцієнт фільтрації (коефіцієнт проникності)  $f$  визначається в'язкістю рідини, що фільтрується, розмірами пор і їх 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  $q$  додатний, то відбувається фільтрація, якщо від'ємний, то має місце реабсорбція.

Гradient гідростатичного тиску вздовж капіляра при нормальних фізіологічних умовах призводить до того, що зазвичай фільтрація відбувається в артеріальному кінці, а реабсорбція - у венозному кінці капіляра (рис. 6.12).

Залежність  $P(x)$  можна вважати лінійною, як на рис. 6.12, тільки при припущенні, що об'ємна швидкість течії рідини по капіляру («повздовжня» течія) в багато разів перевищує швидкість транскапілярної течії («поперечна» течія). 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  $q(x)$ , залежачи один від одного, є нелінійними.

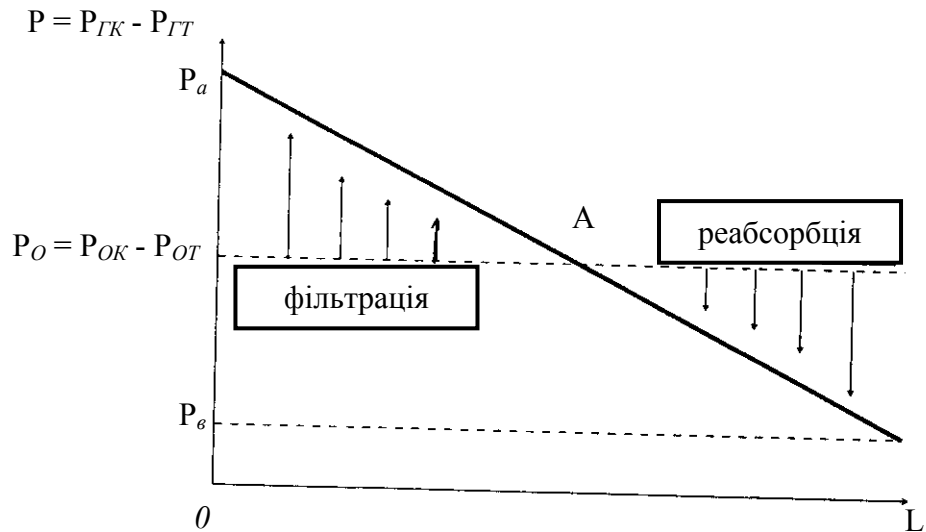


Рис. 6.12. Процеси фільтрації та реабсорбції в капілярі ( $P_a$  – тиск на початку капіляра (з боку артеріального кінця),  $P_e$  – тиск на кінці капіляра (з боку венозного кінця),  $P_o = P_{OK} - P_{OT}$  – результуючий онкотичний тиск,  $L$  – довжина капіляра). В т.  $A$  відсутні і фільтрація, і реабсорбція – це точка рівноваги

Для того щоб знайти функції  $P(x)$ ,  $Q(x)$  і  $q(x)$  складемо наступну систему рівнянь.

Розглянемо два одночасних процеси в розподіленій системі: рух рідини уздовж капіляра і впоперек через гідравлічні пори в його стінці. При цьому капіляр розглядаємо як жорстку трубку з циліндричними порами в її стінці (рис. 6.13). Припустимо, що по такій трубці тече вода з розчиненими в ній солями, крім цього, в ній є молекули білка, розміри яких настільки великі, що вони не можуть проходити через пори в трубці.

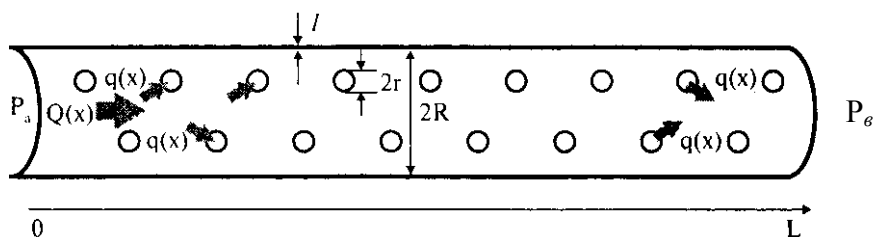


Рис. 6.13. Модель капіляра

Швидкість потоку води через пори  $qdx$  дорівнює зменшенню швидкості її потоку по капіляру на проміжку довжиною  $dx$ :

$$dQ = -qdx, \quad (6.8)$$

де  $q$  – об’ємна швидкість потоку рідини через всі пори на верху капіляра  
одиничної довжини;

$Q$  - об’ємна швидкість потоку рідини вздовж капіляра.

Припустимо, що основним рівнянням, зв’язуючим гемодинамічні  
величини є закон Пуазейля.

Для «повздовжної» течії по капіляру:

$$Q = -\frac{1}{W} \cdot \frac{dP}{dx} \quad (6.9)$$

Величина  $P(x) = P_{ГК} - P_{ГТ}$  – результуючий гідростатичний тиск.  
Питомий гідравлічний опір капіляра (одиничної довжини):

$$W = \frac{8\eta}{\pi R^4},$$

де  $R$  – радіус просвіту капіляра,  $\eta$  - коефіцієнт в’язкості рідини, яку будемо  
рахувати ньютонівською.

Для «поперечної» течії через стінку капіляра:

$$q = \frac{P - P_0}{w}, \quad (6.10)$$

де  $P_0 = P_{OK} - P_{OT}$  – результуючий онкотичний тиск;

величина  $w = \frac{8\eta l}{\pi r^4 \cdot N \cdot 2\pi R} = \frac{4\eta l}{\pi^2 r^4 NR}$  представляє собою гідравлічний

опір всіх пор на поверхні капіляра одиничної довжини,

тут  $N$  – кількість пор на  $1 \text{ м}^2$  поверхні капіляра;

$r$  - радіус пори;

$l$  - її довжина (товщина стінки капіляра).

Вважаємо, що розміри і щільність розподілу пор однакові уздовж  
капіляра.

Позначаючи:

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

та приймаючи до уваги рівняння (6.8) - (6.10), отримаємо диференціальне рівняння другого порядку:

$$\frac{d^2 P}{dx^2} - \frac{P}{\lambda^2} = \frac{P_0}{\lambda^2}. \quad (6.11)$$

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

$$P(x=0) = P_a,$$

$$P(x=L) = P_v.$$

Розв'язок рівняння (6.11) шукаємо у вигляді:

$$P = Ae^{\frac{x}{\lambda}} + Be^{-\frac{x}{\lambda}} + P_0.$$

Коефіцієнти  $A$  і  $B$  знаходяться із граничних умов.

В результаті розв'язування системи рівнянь отримаємо:

$$P(x) = \frac{(P_0 - P_v) + (P_a - P_0)e^{-\frac{L}{\lambda}}}{e^{-\frac{L}{\lambda}} - e^{\frac{L}{\lambda}}} e^{\frac{x}{\lambda}} + \frac{(P_v - P_0) + (P_0 - P_a)e^{-\frac{L}{\lambda}}}{e^{-\frac{L}{\lambda}} - e^{\frac{L}{\lambda}}} e^{-\frac{x}{\lambda}} + P_0. \quad (6.12)$$

Функції  $Q(x)$  і  $q(x)$  розраховуються по формулам (6.9) і (6.10). Знаючи  $q(x)$ , можна розрахувати частину об'єму рідини, що залишається в міжклітинному просторі:

$$K = \frac{\int_0^L q(x) dx}{\int_0^{X_A} q(x) dx} \quad (6.13)$$

де  $L$  – довжина капіляра;

$X_A$  - координата точки рівноваги ( $q(X_A)=0$ ).

## **КОНТРОЛЬНІ ЗАПИТАННЯ, ВПРАВИ ТА ЗАДАЧІ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ**

1. У моделі «хижак-жертва» залежності чисельності хижаків і жертв від часу такі, що в момент, коли чисельність жертв максимальна, чисельність хижаків: 1) мінімальна; 2) приймає стаціонарне значення; 3) максимальна; 4) може бути будь-якою.

2. Розглядається модель «хижак-жертва». При невеликому відхиленні числа хижаків від стаціонарного стану:

а) починають відбуватися синфазні (співпадаючі по фазі) зміни в часі числа тих чи інших особин, описувані рівняннями, що включають гармонічні функції (синус і косинус);

б) починають відбуватися протифазні (протилежні за фазою) зміни в часі числа одних і інших особин і при цьому, в момент, що відповідає максимальному числу одних особин, число інших мінімальне;

в) починають відбуватися описувані функціями, що містять синус і косинус, зміни числа «хижаків» та «жертв», причому максимумами числа одних і інших особин «відстають» один від одного по часу на одну чверть періоду.

3. Яку допомогу може отримати лікар від використання комп'ютерного прогнозу на основі математичних моделей?

4. Яким чином у математичних моделях імунної реакції організму враховуються індивідуальні особливості імунної системи?

5. Що необхідно зробити для підвищення точності комп'ютерних прогнозів на основі математичних моделей?

4. Чи можливе використання комп'ютерного моделювання при розв'язанні таких задач:

а) прогнозування захворюваності при зміні екологічних обставин;



б) планування постачання лікарських препаратів у різні регіони країни;

в) прогнозування середньої тривалості життя людей різних регіонів?

5. Хто, на Вашу думку, несе відповідальність за результати лікування при використанні моделей захворювання: лікар, пацієнт, ЕОМ чи розробник моделі?

6. Чому в математичних моделях імунної реакції використовують лише диференціальні рівняння?

7. Які фактори враховуються в математичній моделі протипухлинного імунітету?

8. Які імунні процеси описує модель автоімунної реакції?

9. Що впливає на результати лікування автоімунного захворювання?

10. Чи може одна і та ж доза препарату при лікуванні автоімунного захворювання призводити до різних результатів?

11. Які фактори імунної реакції сприяють усуненню автоімунного захворювання при лікуванні кортикостероїдними препаратами?

12. За рахунок яких факторів імунної реакції настає одужання при лікуванні хронічної інфекційної хвороби методом загострення захворювання?

13. Вивести рівняння математичної моделі протипухлинного імунітету.

14. Вивести рівняння математичної моделі автоімунної реакції.

15. Вивести рівняння математичної моделі гуморального імунітету.

16. Які види моделювання застосовують в медицині?

17. Для яких видів моделювання актуальним є застосування ЕОМ?

18. З якими етапами математичного моделювання Ви ознайомились?

19. Від яких фізіологічних факторів залежить процес транспорту лікувального препарату в організмі людини?

20. Які фізіологічні фактори враховані у фармакокінетичних моделях одноразового введення препарату, неперервного введення, внутрішньосудинної інфузії?

21. Яким фармакокінетичним моделям відповідають такі рівняння:

$$\text{a) } \begin{cases} \frac{dL}{dt} = A \cdot K - B \cdot L, \\ \frac{dK}{dt} = Q + B \cdot L - A \cdot K - G \cdot K; \end{cases}$$

$$\text{б) } \frac{dL}{dt} = -B \cdot L;$$

$$\text{в) } \frac{dL}{dt} = Q - B \cdot L ?$$

22. Які закономірності зміни кінетики препарату в різних моделях знайдені при дослідженні моделей?

23. Отримати диференціальне рівняння, яке є математичною моделлю внутрішньосудинної інфузії препарату.

24. Вивести диференціальне рівняння для моделі безперервного введення препарату.

25. Розв'язати (за допомогою інтегрування) рівняння моделі одно- та дворазового введення препарату і побудувати графік зміни  $L(t)$ .

26. Наведіть приклади аналогових моделей.

27. При безперервному введенні лікарського препарату в кров з нульовою початковою дозою швидкість введення дорівнює 1 мг/год, а коефіцієнт виведення - 0,5 год. Яка маса препарату буде знаходитися в крові через 1 год? Якою буде гранична маса препарату в цьому випадку?

28. При одноразовому введенні препарату в кров його початкова маса дорівнює 1 мг. Терапевтичний ефект (мінімальна маса лікарського препарату в крові, при якій він ефективно виконує свої функції) відповідає величині в  $e$  ( $e=2,71$ ) разів меншій. Який має бути коефіцієнт виведення, щоб до вказаного значення маса препарату знизилася не раніше ніж через 5 год?

29. За умовою попередньої задачі знайти період напіввиведення лікарського препарату з крові.

30. При безперервному введенні лікарського препарату в кров:

а) концентрація препарату в крові лінійно зростає з часом;

б) концентрація препарату в крові спочатку лінійно зростає з часом, а потім по досягненні деякого стаціонарного значення залишається постійною;

в) концентрація нелінійно зростає, швидкість зростання з часом зменшується і через деякий час зростання практично припиняється - концентрація залишається незмінною;

г) концентрація зменшується за експонентним законом.

31. При збільшенні коефіцієнта виведення препарату з крові час напіввиведення (розглядається одноразове введення препарату в кров):

а) зменшується; б) збільшується; в) залишається незмінним.

32. У скільки разів гідравлічний опір ділянки артерії більше гідравлічного опору такої ж по довжині ділянки аорти, якщо її радіус в 10 разів більше радіуса артерії, а в'язкість крові в артерії становить 0,8 в'язкості крові в аорті?

33. Швидкість поширення пульсової хвилі:

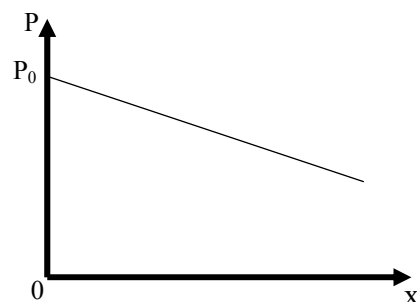
а) приблизно дорівнює лінійної швидкості кровообігу;

б) трохи більше швидкості кровообігу;

в) у багато разів більше швидкості кровообігу;

г) порівнянна зі швидкістю звуку в рідині.

34. Залежність тиску крові від координати (відраховується з початку судини) в деякій судині, що відповідає нормальній в'язкості крові:



Побудуйте в цих же осях графік залежності тиску від координати у разі підвищеної в'язкості крові (наприклад, у разі анемії). Початковий тиск  $P(x=0)$  вважати незмінним.

35. Формула  $P(t) = P_0 \cdot e^{\frac{-t}{WC}}$  (в моделі Франка) описує:

а) залежність тиску у великій еластичній судині протягом одного серцевого скорочення від часу;

б) залежність тиску у великій еластичній судині від часу - в той інтервал часу, коли кров витікає з цієї судини в більш дрібні судини (аортальний клапан закритий);

в) залежність тиску в дрібній судині з гідравлічним опором  $W$  від часу;

г) залежність тиску у великій судині еластичності  $C$  від часу - у той інтервал часу, коли в нього надходить кров з аорти.

36. Гідравлічний опір великих судин в моделі Франка вважається:

а) рівним нулю;

б) постійним з часом;

в) у багато разів більшим, ніж опір дрібних судин;

г) рівним опором дрібних судин.

37. Просвіт аорти приблизно в 500-600 разів менше сумарного просвіта всіх капілярів, по яких одночасно тече кров. Тому лінійна швидкість кровотоку в капілярах:

а) у багато разів більше, ніж в аорті;

б) у багато разів менше, ніж в аорті;

в) приблизно дорівнює швидкості кровотоку в аорті.

38. Кров тече по горизонтальній судині постійного перерізу. Тиск на початку судини відомо. Залежність тиску від координати, відлічуваної в напрямку течії крові вздовж судини:

а) лінійна спадна функція, причому спадаюча тим швидше, чим більше в'язкість крові;

б) лінійна спадна функція, причому спадаюча тим повільніше, чим більше в'язкість крові;

в) лінійна спадна функція, причому спадаюча тим повільніше, чим менше радіус судини;

г) лінійна спадна функція, причому спадаюча тим швидше, чим більше радіус судини.

39. Гідравлічний опір:

а) обернено пропорційний радіусу судини;

б) обернено пропорційний квадрату радіуса судини;

в) прямо пропорційний радіусу судини;

г) обернено пропорційний радіусу судини в четвертому степені.

40. У моделі Франка вважається, що залежність тиску у великій судині від його обсягу:

а) прямо пропорційна (лінійна) залежність; коефіцієнт пропорційності - гідравлічний опір судини;

б) прямо пропорційна (лінійна) залежність; коефіцієнт пропорційності - еластичність судини;

в) обернено пропорційна (лінійна) залежність; коефіцієнт пропорційності - еластичність судини;

г) така, що тиск обернено пропорційно квадрату об'єму.

## ЛІТЕРАТУРА

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] Peierls R. Model-Making in Physics. — Contemp. Phys., January/February 1980, v. 21, pp. 3-17; Перевод: Пайерлс Р., Построение физических моделей, УФН, 1983, № 6.
- [2] Горбань А. Н., Хлебопрос Р. Г., [Демон Дарвина: Идея оптимальности и естественный отбор](#). — М: Наука. Гл ред. физ.-мат. лит., 1988. — 208 с. — (Глава «[Изготовление моделей](#)»)
- [3] Чалий О.В., Агапов Б.Т., Цехмістер Я.В. та ін. Медична і біологічна фізика: Підручник для студентів вищих медичних закладів освіти III—IV рівнів акредитації. - К.: Книга плюс, 2004, 760 с.
- [4] Чалий О. В. та ін. Медична і біологічна фізика. Практикум. - К.: "Книга плюс", 2003. - 217 с.
- [5] Рубин А. Б. Биофизика. – М.: Высшая школа, 1999. - В 2-х томах.
- [6] Антонов В. Ф., Коржуев А. В. Физика и биофизика. Курс лекций для студентов медицинских вузов. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 240 с.
- [7] В. Ф. Антонов, А. М. Черныш, Е. К. Козлова, А. В. Коржуев Физика и биофизика. Практикум : Учебное пособие. — М. ГЭОТАР- Медиа, 2008.- 336 с.
- [8] Волькинштейн М. В. Биофизика. – М.: Наука, 1988.

- [9] Ремизов А. Н., Максина А. Г., Потапенко А. Я. Медицинская и биологическая физика. – М.: Дрофа, 2005. – 558 с.
- [10] Sahotra Sarkar. Molecular Models of Life: philosophical papers of molecular biology. – Cambridge, Massachusetts: The MIT Press, 2005.
- [11] A.-L. Barabasi, H. E. Stanley. Fractal concepts in surface growth. – Cambridge university press, 366с.
- [12] Физическая энциклопедия. Гл. ред. А. М. Прохоров. Ред. кол. Д. М. Алексеев, А. М. Балдин, А. М. Бонч-Бруевич, А. С. Боровик-Романов и др. – М.: Сов. энциклопедия, 1988 – 1994. – В 5-ти томах.
- [13] Современная медицинская энциклопедия. Пер. с англ. / Американское издание под ред. Р. Беркоу, М. Бирса, Р. Боджина, Э. Флетчера. Русское издание под общей ред. Г. Б. Федосеева. – СПб.: Норит, 2003, 1236 с.

### Додаткова література

1. Самарский А. А., Михайлов А. П. *Математическое моделирование. Идеи. Методы. Примеры.* 2-е изд., испр. -М.:Физматлит, 2001. — 320 с.
2. Мышкис А. Д. *Элементы теории математических моделей.* — 3-е изд., испр. — М.: КомКнига, 2007. — 192 с.
3. Блехман И. И., Мышкис А. Д., Пановко Н. Г., *Прикладная математика: Предмет, логика, особенности подходов. С примерами из механики: Учебное пособие.* — 3-е изд., испр. и доп. — М.: УРСС, 2006. — 376 с.
4. Малков С. Ю., 2004. *Математическое моделирование исторической динамики: подходы и модели // Моделирование социально-политической и экономической динамики / Ред. М. Г. Дмитриев.* — М.: РГСУ, 2004.
5. Безручко Б. П., Смирнов Д. А. [Математическое моделирование и хаотические временные ряды.](#) — Саратов: ГосУНЦ "Колледж", 2005.

6. Введение в математическое моделирование. Учебное пособие. Под ред. П. В. Трусова. — М.: Логос, 2004.
7. [Горбань А. Н., Хлебопрос Р. Г. Демон Дарвина: Идея оптимальности и естественный отбор.](#) — М: Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит., 1988. — 208 с. (Глава «[Изготовление моделей](#)»).
8. Нисевич Н.Н., Марчук Г.П. Математическое моделирование вирусного гепатита. - М.: Наука, 1981. - 325 с.
9. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Л.С. Математическая биофизика. - М.: Наука, 1984. - 304 с.
10. Журнал [Математическое моделирование](#).
11. Владимирова Ю. А., Рошупкин Д. И., Потапенко А. Я., Деев А. И. Биофизика. - М: Медицина, 1983.
12. Чалий О. В., Дяків В. А., Хаїмзон І. І. Основи інформатики. - К.: 1993.
13. Чалый А. В. Неравновесные процессы в физике и биологии. - К.: Наукова думка, 1997.
14. Марри Дж. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. М.: Мир, 1983.
15. Де Жен П. Идеи скейлинга в физике полимеров. М.: Мир, 1982.
16. Рубин А. Б., Пытьева Н. Ф., Ризниченко Г. Ю. Кинетика биологических процессов. М., изд-во МГУ, 1987.
17. Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. Математические модели биологических продукционных процессов. М., изд-во МГУ, 1993.

## Интернет-ресурсы

1. <http://plato.stanford.edu/entries/models-science/> *Models in Science*.
2. <http://uk.wikipedia.org> *Вікіпедія — вільна енциклопедія*.