

РОЗДІЛ 3

ЛАБОРАТОРНІ РОБОТИ

Лабораторна робота 1

Приклади типових задач математичного моделювання в медицині

1. Проста модель енергетичного балансу серця.
2. Математична модель фармакокінетики: надходження ліків через крапельницю та їх елімінація.
3. Моделювання зонду фотоплетизмографа для досліджень стравоходу.

1 Проста модель енергетичного балансу серця

Для підтримання роботоздатності серце людини повинно витратити певну енергію. І цю саму енергію воно само собі постає, виконуючи роботу з перекачування крові в організмі. З функціональної точки зору серце є насосом, який качає кров по судинах аж до капілярів включно, забезпечуючи організм власника, всі його тканин та органи, включно з самим собою, належним живленням.

Серце не може зупинитися, інакше воно загине. Воно працює весь свій життєвий цикл, причому нервова система власника подає йому команди як працювати: інтенсивніше, чи помірніше. Цю команду представимо величиною функції управління u [24]: чим більше значення u , тим інтенсивніше працює серце. Серце може працювати, тобто скорочувати свої м'язи, за рахунок запасів енергії, які воно має. Ця ж енергія, хімічна енергія за своїм походженням, потрібна йому для підтримання власної життєздатності – живлення своїх клітин. Запас енергії серця, який позначимо як W , поповнюється за рахунок прокачування через себе артеріальної крові, яка несе кисень та інші поживні речовини, аналогічно іншим органам тіла.

Припустимо, що величиною f позначена інтенсивність повних витрат енергії серця за одиницю часу, а через g – відповідно інтенсивність поповнення запасів енергії серця. Нехай величина a характеризує інтенсивність споживання енергії для підтримання життєдіяльності власне самого серця як органу. Тоді можна скласти таке диференціальне рівняння для швидкості змін енергії серця – рівняння енергетичного балансу серця:

> restart:

> ode_h:=diff(W(t),t)=g-f-a;# Точкою над символом
традиційно позначають першу похідну за часом

$$ode_h := \dot{W}(t) = g - f - a. \quad (3.1.1)$$

Інтенсивності f , g залежать від величин запасів та сигналів керування: $f = f(W, u)$, $g = g(W, u)$. Конкретний вигляд цих функцій нам невідомий, втім зараз він нам і не потрібний. Достатньо знати, що за умови $W = 0$ вочевидь маємо $f(0, u) = g(0, u) = 0$. Окрім того, так само зрозуміло, що за умови $u = 0$ теж маємо: $f(W, 0) = g(W, 0) = 0$. Разом із тим у певному діапазоні змінних W , u значення функцій f , g є позитивними, інакше серце просто не могло б працювати.

Згідно з балансовим рівнянням (3.1.1) за фіксованої величини команди управління u в залежності від знаку правої частини рівняння серце або накопичує енергію, якщо $g - f - a > 0$, або ж її витрачає. Цей факт графічно на площині змінних, так званій фазовій площині, або площині параметрів, показаний і на рис. 3.1.1 (ліворуч).

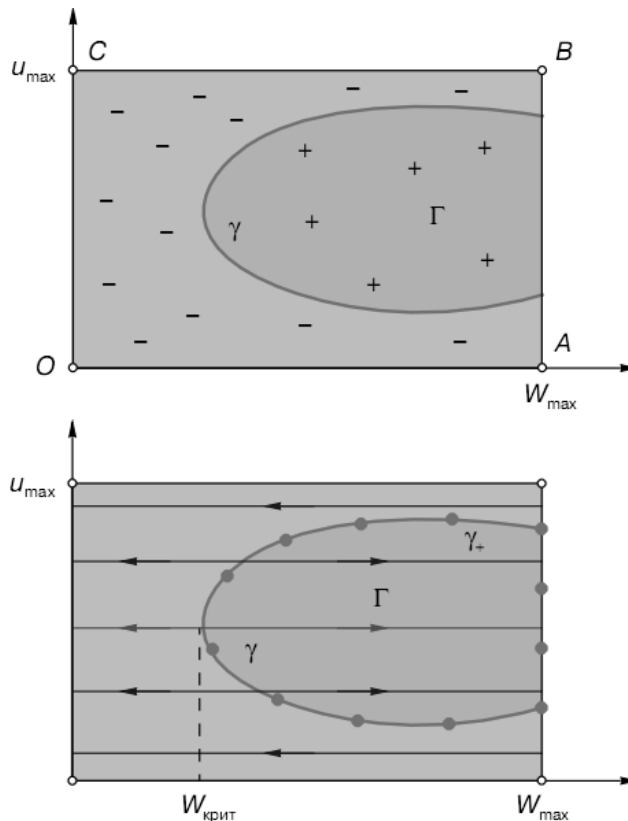


Рис. 3.1.1. Графічна модель енергетичного балансу серця [24]

Зрозуміло, що величини змінних W , u за змістом є позитивними величинами і не перевищують деяких максимальних значень W_{max} , u_{max} , які формують прямокутник можливих значень $OABC$ на

рис. 3.1.1. У певній області цього прямокутнику Γ вираз у правій частині (3.1.1) є гарантовано позитивним: ця область виокремлена кольором на рисунку. На сторонах OA , BC цього прямокутнику значення величин $f = g = 0$ і тому $g - f - a < 0$. Ця область на площині змінних виокремлена іншим кольором. Частини площини змінних, де знаки правої частини рівняння балансу (3.1.1) є різними, розділені певною кривою лінією γ , в точках якої права частина (3.1.1) обертається в нуль: $g - f - a = 0$.

Зобразимо тепер як може рухатися по площині точка $M(W, u)$ зафіксованого значення сигналу керування $u = const$ (рис. 3.1.1 праворуч). В області Γ , де знак правої частини рівняння (3.1.1) позитивний, запаси енергії серця зростають, а поза цією областю, навпаки, зменшуються. Під час роботи серця точка $M(W, u)$ зміщується в межах прямокутника, причому за умови її перебування в області Γ вона зміщується праворуч, тоді як за межами цієї області, навпаки, ліворуч, що показано на рисунку стрілками.

Угору, або вниз, зображувальна точка зміщуватиметься, якщо буде відповідно зростати, або слабшати сигнал керування з боку нервової системи u . За рахунок зміни величини сигналу керування u зображувальна точка $M(W, u)$ рухається за деякою траєкторією: при цьому зміна величини сигналу керування u може бути будь-якою, а зміна енергії серця W визначається рівнянням (3.1.1) і відбувається у напрямках визначених стрілками на графіковій рис. 3.1.1. Точка $M(W, u)$ може рухатися як у межах робочої області Γ , так і поза її межами, зокрема вона може вийти з робочої області внаслідок занадто великого, або занадто слабкого сигналу керування: тобто внаслідок надмірного форсування, або надмірного ослаблення роботи.

Тепер можна зробити висновок, що ані надмірне форсування, ані надмірне послаблення роботи не може бути надто тривалим. Інакше серце, рухаючись на площині змінних ліворуч, вийде за межі критичного значення запасів енергії $W_{крит}$ і надалі вже будь-яка зміна сигналу керування u не зможе повернути його в межі робочої області Γ . Простіше кажучи, в такому випадку серце загине, потрапивши в кінцевому підсумку на сторону прямокутника OC , де запас енергії нульовий.

Модель дозволяє зрозуміти, що відбувається з серцем під час детренування, старіння або інтоксикації. Наприклад, внаслідок старіння відбувається зменшення робочої області Γ та відповідне збільшення критичного значення запасів енергії $W_{крит}$. Як не дивно, але з віком серце повинно працювати більш інтенсивно, аби компенсувати такі зміни. Зрозуміло, що одночасно зменшуються також максимально припустимі навантаження. Зменшення робочої області серця з віком, детренуванням та інтоксикацією є всебічним, тому

воно веде до зменшення як максимальних навантажень, так і мінімальних, тобто перешкоджає повноцінному відпочинку серця.

Модель енергетичного балансу, яка дається рівнянням (3.1.1) та рис. 3.1.1, вочевидь є придатною не лише для серця, але також для живих істот, яким для життєдіяльності потрібно живлення та регулярна робота.

2 Математична модель фармакокінетики: надходження ліків через крапельницю та їх елімінація

Фармакокінетика – розділ медицини, який вивчає розподіл в організмі біологічно активних речовини, зокрема ліків, а також зміну їх концентрації в часі. Фармакокінетика поділяє організм людини на так звані **камери**. Фармакокінетична камера – це частина організму, в якій досліджуваний препарат розподілений більш-менш рівномірно. Сукупність процесів, які відповідальні за поступове зменшення концентрації біологічно активної речовини в організмі, називають **елімінацією**.

Розглянемо поступове надходження лікарського препарату в певну камеру організму із деякої зовнішньої ємності, так званого **депо** [25]. Такий випадок відповідає надходженню ліків наприклад з крапельниці через введену у вену голку (рис. 3.1.2).

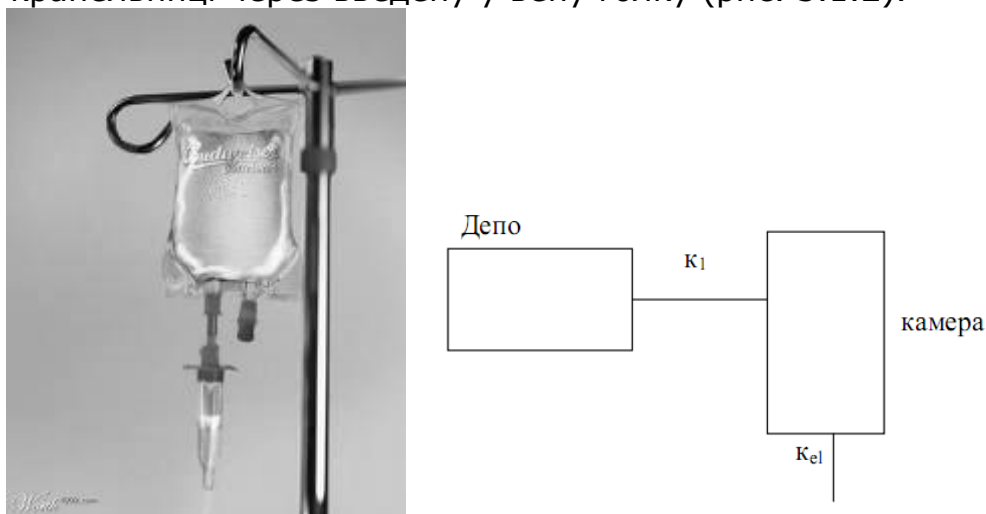


Рис. 3.1.2. Схема надходження ліків до камери з певного депо (крапельниці)

Процес надходження препарату в камеру з депо та його елімінацію опишемо моделлю лінійної кінетики. Система диференціальних рівнянь для опису схеми рис. 3.1.2 матиме такий вигляд:

```
> restart;
> sys_ode:=diff(M1(t),t)=-k1*M1(t),
diff(M(t),t)=k1*M1(t)-k1e*M(t);
```

$$sys_ode := \dot{M1}(t) = -k1 M1(t), \dot{M}(t) = k1 M1(t) - k1e M(t), \quad (3.1.2)$$

де $M1(t)$ – концентрація лікарської речовини в депо як функція часу, $M(t)$ – залежна від часу концентрація тієї ж речовини в камері, коефіцієнти $k1, k$ – характеризують швидкості надходження речовини з депо до камери та елімінації з камери відповідно.

Отримаємо рішення першого з рівнянь (3.1.2) за допомогою команди ядра **dsolve**, враховуючи початкову умову:

```
| > ics1:=M1(0)=M01;
```

$$ics1 := M1(0) = M01, \quad (3.1.3)$$

```
| > dsolve({sys_ode[1],ics1});
```

$$M1(t) = M01 e^{-k1 t}. \quad (3.1.4)$$

Рішення (3.1.4) підставимо в друге рівняння (3.1.2) та запишемо початкові умови для концентрації в камері:

```
| > sys_ode[2]:
de2:=eval(%,[M1(t)=M01*exp(-k1*t)]);
ics2:=M(0)=0;
```

$$de2 := \dot{M}(t) = k1 M01 e^{-k1 t} - k1 e M(t), \quad (3.1.5)$$

$$ics2 := M(0) = 0.$$

Вирішимо задачу (3.1.5):

```
| > M:=simplify(rhs(dsolve({de2,ics2})));
```

$$M := -\frac{M01 k1 (e^{-t(k1 - k1e)} - 1) e^{-k1e t}}{k1 - k1e}, \quad (3.1.6)$$

і побудуємо графік рішення (3.1.6) як функцію часу з підстановками деяких модельних параметрів.

```
| > m1:=eval(M,[M01=1, k1=0.5, k1e=0.125]);
m1 := -1.333333333 (e^{-0.375 t} - 1) e^{-0.125 t}.
> plot(m1,t=0..30, thickness=3, gridlines=true,
labels=["t, год", "Концентрація препарату"],
labeldirections=[horizontal, vertical],
labelfont=[Arial,14], titlefont=[Arial,16],
axes=boxed, tickmarks=[15,12], axesfont=[Arial,14],
title=`Зміна концентрації ліків у камері з часом`);
```

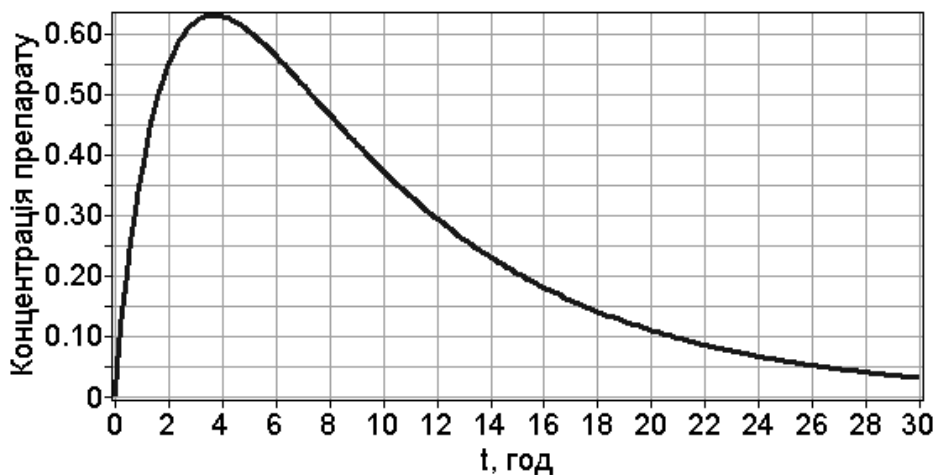


Рис. 3.1.3. Зміна концентрації ліків у камері з часом

Як видно з рис. 3.1.3, концентрація ліків, які поступають в організм з крапельниці, спочатку досить швидко зростає, потім сягає максимуму, і надалі повільно спадає.

3 Модель зонду фотоплетизмографа для досліджень стравоходу

Метод фотоплетизмографії (ФПГ) заснований на тому, що досліджувана тканина опромінюється монохроматичним світлом, тобто світлом з фіксованою довжиною хвилі, яке після проходження, або відбиття від тканини, потрапляє на фотодетектор, викликаючи зміни фотоструму. Експериментально встановлено, що інтенсивність світла відбитого, або пропущеного тканиною, залежить від ступеня її кровонаповнення. Завдяки тому що кров поглинає світло, а також і розсіює, значно інтенсивніше ніж оточуюча судини біологічна тканина, фотодетектор реєструє саме зміни вмісту крові в судинах.

На рис. 3.1.4 наведено схему зонду фотоплетизмографа, який працює з відбитим світлом, для вивчення змін об'єму стінок стравоходу зумовлених пульсаціями кровонаповнення відповідно джерела [26].

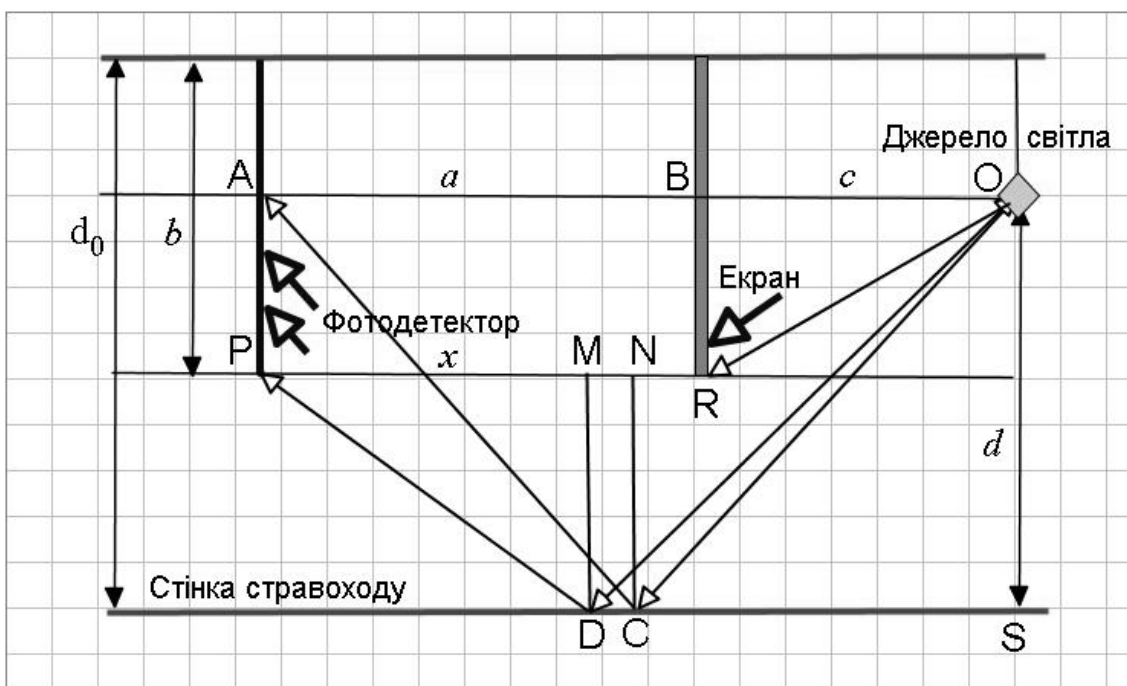


Рис. 3.1.4. Схема зонду фотоплетизмографа для досліджень стравоходу [26]

Основними припущеннями математичної моделі приладу є такі:

- вважатимемо, що джерело світла є точковим – точка O на рис. 3.1.4;

- пряма засвітка приймальної площини фотодетектора (лінія PA) виключена із застосуванням плоского і непрозорого тонкого екрану (лінія BR), причому екран вважається таким, що має нульову товщину, отже, фотодетектор засвічується лише відбитим від стінки стравоходу промінням (лінії DP, CA).

Необхідні для розрахунків геометричні параметри та їх пояснення наведені в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1

Лінійні розмірні параметри та їх пояснення	Кутові параметри та їх пояснення
<p>1) $a = AB$ – пряма відстань від фотодетектору до екрану;</p> <p>2) b – діаметр зонду;</p> <p>3) $c = BO$ – відстань від екрану до джерела світла;</p> <p>4) $a + c = AO = f$ – пряма повна відстань від джерела до фотодетектору;</p> <p>5) d – пряма відстань від джерела світла до опромінюваної стінки стравоходу;</p> <p>6) $x = PM$ – відстань між точками;</p> <p>7) d_0 – діаметр стравоходу;</p>	<p>8) $\alpha_1 = \angle OCN = \angle \frac{ACO}{2} = \angle COS$ – кут при вершині C трикутника OCN;</p> <p>9) $\alpha_2 = \angle ODM = \angle \frac{ODP}{2} = \angle DOS$ – кут при вершині D трикутника ODM;</p> <p>10) $\delta = \angle BOR$ – кут при вершині O трикутника ROB;</p> <p>11) $\theta = \alpha_2 = \alpha_1 = \angle DOC$ – кут при вершині O трикутника DOC – кут охоплення зонду.</p>

З трикутника ACO для тангенсу кута α_1 маємо таке рівняння:

```
> restart;
> eq1:=tan(alpha[1])=f/(2*d);
```

$$eq1 := \tan(\alpha_1) = \frac{f}{2d}. \quad (3.1.7)$$

Його рішенням є такий вираз:

```
> alpha[1]:=solve(eq1,alpha[1]);
alpha[1]:=arctan(f,2*d);
```

$$\alpha_1 := \arctan\left(\frac{f}{2d}\right), \quad (3.1.8)$$

$$\alpha_1 := \arctan(f, 2d).$$

З трикутника BOR аналогічно отримуємо:

```
> eq2:=tan(delta)=b/(2*c);
delta:=solve(eq2,delta);
omega:=arctan(b,2*c);
```

$$eq2 := \tan(\delta) = \frac{b}{2c}, \quad (3.1.9)$$

$$\delta := \arctan\left(\frac{b}{2c}\right),$$

$$\omega := \arctan(b, 2c).$$

Для кута падіння α_2 з трикутника *PDO* отримуємо:

| > eq3:=tan(alpha[2])=x/(d-b/2);

$$eq3 := \tan(\alpha_2) = \frac{x}{d - \frac{b}{2}}. \quad (3.1.10)$$

З іншого трикутника *DOS* виникає, що:

| > eq4:=tan(alpha[2])=(f-x)/d;

$$eq4 := \tan(\alpha_2) = \frac{f-x}{d}. \quad (3.1.11)$$

Прирівняємо праві частин рівнянь (3.1.10) та (3.1.11) і вирішимо отримане рівняння відносно відстані x :

| > eq5:=rhs(eq4)=rhs(eq3);

| x:=solve(eq5,x);

$$eq5 := \frac{f-x}{d} = \frac{x}{d - \frac{b}{2}}, \quad (3.1.12)$$

$$x := \frac{f(-2d+b)}{-4d+b}.$$

Підставимо отримане значення відстані x в рівняння для кута α_2 (3.1.11):

| > simplify((f-x)/d);

| alpha[2]:=-simplify(arctan(2*f,b-4*d));

$$-\frac{2f}{-4d+b}, \quad (3.1.13)$$

$$\alpha_2 := -\arctan(2f, -4d+b).$$

Нарешті визначимо кут охоплення зонду θ :

| > theta:=alpha[2]-alpha[1];

$$\theta := -\arctan(2f, -4d+b) - \arctan(f, 2d). \quad (3.1.14)$$

Запишемо цей кут як функцію двох безрозмірних конструктивних параметрів: $u = \frac{f}{b}$, $w = \frac{d}{b}$, приведених до діаметра зонду.

Перший із цих параметрів визначає безрозмірну відстань від джерела до фотодетектора, облічену в діаметрах зонду, друга – відносну відстань від джерела до стінки стравоходу, відлічену також у діаметрах зонду. За таких позначень кут охоплення є функцією двох введених безрозмірних параметрів:

| > theta:=unapply(arctan(2*u,4*w-1)-arctan(u,2*w), u, w);

$$\theta := (u, w) \mapsto \arctan(2u, 4w-1) - \arctan(u, 2w). \quad (3.1.15)$$

Зобразимо функцію кута охоплення θ (3.1.15) у її двовимірних проекціях.


```
> plot([theta(0.75,w)*180/Pi, theta(1.25,w)*180/Pi,
theta(1.75,w)*180/Pi, theta(2.5,w)*180/Pi], w=0..2.5,
0..40, axes=boxed, thickness=2,
color=[red,blue,black,khaki], gridlines=true,
thickness=3, font=[Arial,14],labeldirections=
[horizontal,vertical], labels=["w","Кут охоплення,
град"], labelfont=[HELVETICA, 14], tickmarks=[5,8],
caption=`Рис. 4. Кут охоплення зонду як функція
відносної відстані\n джерела світла до стінки
стравоходу при різних значеннях \n відстані джерела
світла до фотодетектора:\n w = 0.75, 1.25, 1.75, 2.5`);
```

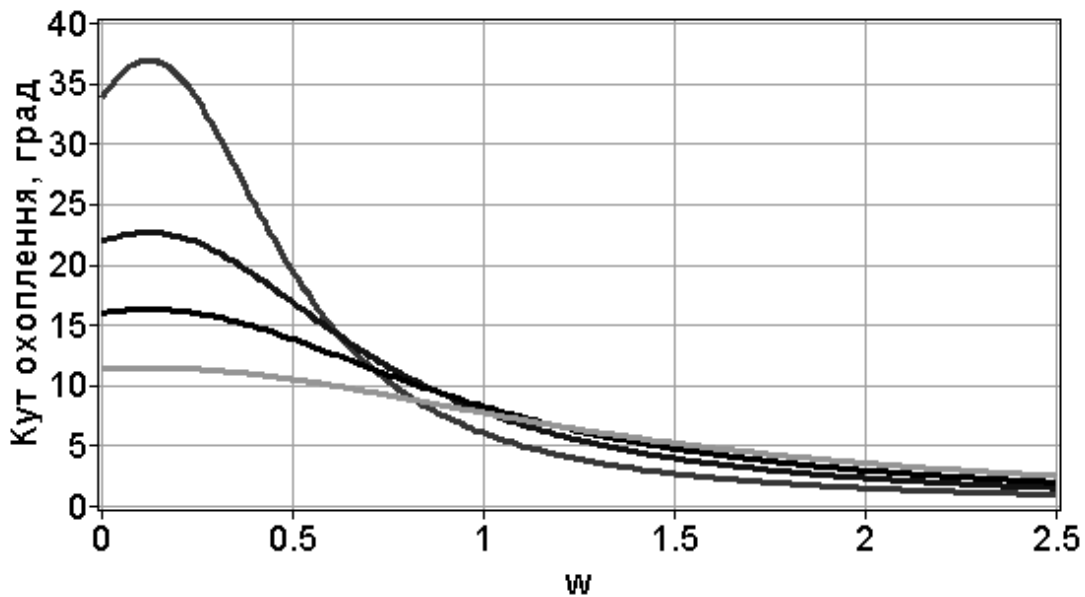


Рис. 3.1.5. Кут охоплення зонду θ як функція відносної відстані джерела світла до стінки стравоходу при різних значеннях відстані джерела світла до фотодетектора: $w = 0.75, 1.25, 1.75, 2.5$

```
> plot([theta(u,1/2)*180/Pi, theta(u,2/3)*180/Pi,
theta(u,1.25)*180/Pi, theta(u,2)*180/Pi], u=0..2.5,
0..20, axes=boxed, thickness=2,
color=[red,blue,black,khaki], gridlines=true,
thickness=3, font=[Arial,14], labeldirections=
[horizontal,vertical], labels=["u","Кут
охоплення, град"], labelfont=[HELVETICA, 14],
tickmarks=[5,10], caption=`Рис. 5. Кут охоплення зонда
як функція відносної відстані\n джерела світла до стінки
стравоходу при різних \n значеннях відстані джерела до
стінки стравоходу :\n u = 0.5, 0.67, 1.25, 2`);
```

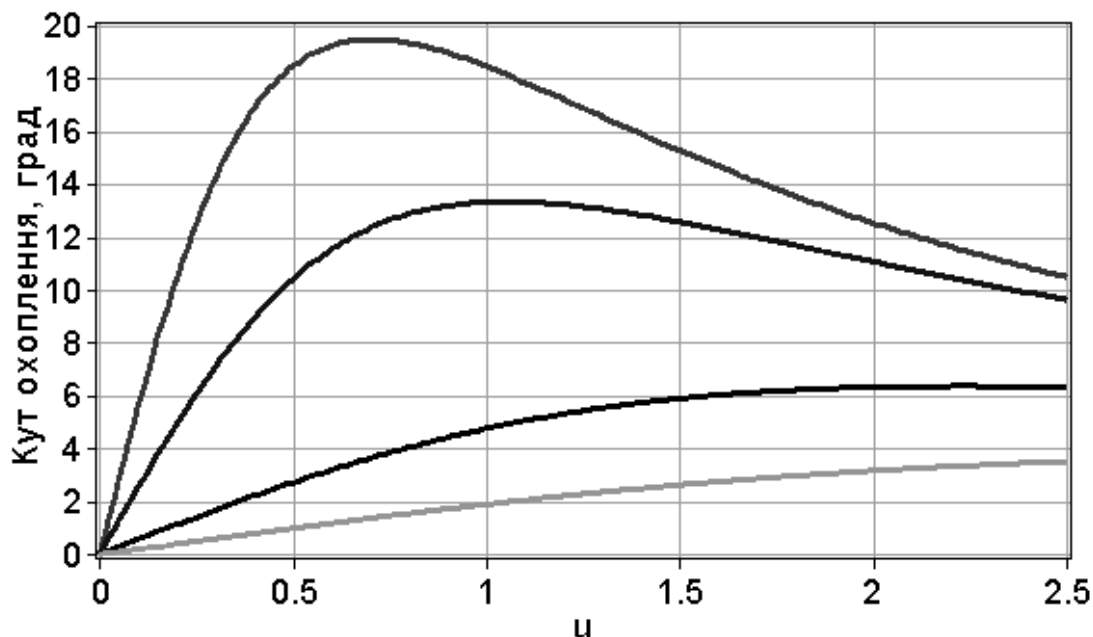


Рис. 3.1.5. Кут охоплення зонду θ як функція відносної відстані джерела світла до стінки стравоходу при різних значеннях відстані джерела світла до стінки стравоходу: $u = 0.5, 0.67, 1.25, 2.0$

Перевіримо метод розрахунків, обчислюючи кут охоплення θ за даними, наведеними у [26]: $f = 5$, $d = 5$ або $d = 10$, $b = 4$, звідки $u = 1.25$, $w = 1.25$ або $w = 2.5$. За таких умов оцінка кута охоплення дає такі значення:

$$\begin{aligned}
 & \text{> phi}[1] := \text{evalf}(\text{theta}(1.25, 1.25) * 180 / \text{Pi}); \\
 & \text{phi}[2] := \text{evalf}(\text{theta}(1.25, 2.5) * 180 / \text{Pi}); \\
 & \phi_1 := 5.440332026, \quad (3.1.16) \\
 & \phi_2 := 1.487867528,
 \end{aligned}$$

що дуже близько до наведених в [26] наближених результатів обчислень кутів охоплення: $\phi_1 = 5.445$ та $\phi_2 = 1.47$ град. відповідно.

Не оптимальний, як це видно з рис. 3.1.4 і рис. 3.1.5, вибір геометричних параметрів зонду в [26] зумовлює відносно малі кути охоплення зонду.

Засоби рішення диференціальних рівнянь у Maple

1. Засоби рішення звичайних диференціальних рівнянь у Maple.
2. Приклади вирішення диференціальних рівнянь та задач Коші.
 - 2.1. Модель хімічної кінетики.
 - 2.2. Моделювання вимушених коливань лінійного осцилятора.
 - 2.3. Автоколивання, рівняння Ван-дер Поля.

1 Засоби рішення звичайних диференціальних рівнянь у Maple

Основним оператором для рішення звичайних диференціальних рівнянь, так званих ODE, який входить в ядро Maple і не потребує спеціальної об'яви є команда **dsolve**. Її синтаксис може бути таким:

- `dsolve(ODE);`
- `dsolve(ODE, y(x), options);`
- `dsolve({ODE, ICs}, y(x), options).`

Параметри в дужках означають таке:

- ODE – звичайне диференціальне рівняння ODE або набір {}, чи перелік [] таких рівнянь;
- $y(x)$ – будь-яка невідома функція однієї змінної або набір {}, чи перелік [] таких функцій, які представляють шукані функції ODE;
- ICs – початкові умови у формулі $(a)=b, D(y)(c)=d, \dots$, де $\{a, b, c, d\}$ є константами по відношенню до незалежних змінних;
- options – необов'язкові опції, залежні від типу ODE задачі та використаного методу вирішення, наприклад `method=laplace`.

У якості прикладу визначимо просте диференціальне рівняння другого порядку.

```
> restart:
| deq1:=diff(y(x), x$2)-2*y(x)-1=0;
```

$$deq1 := y''(x) - 2y(x) - 1 = 0. \quad (3.2.1)$$

Вирішимо рівняння (3.2.1), тобто знайдемо його загальне рішення:

```
> sol1:=dsolve(deq1, y(x));
```