

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
КАФЕДРА МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАТИКИ

В.П. МАРЦЕНЮК, Н.О. КРАВЕЦЬ

МЕДИЧНА ІНФОРМАТИКА

Методи системного аналізу

Рекомендовано Центральним методичним кабінетом
з вищої медичної освіти МОЗ України
як навчальний посібник для студентів вищих
медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації

Тернопіль
“Укрмедкнига”
2002

ББК 5:32.98я
М 29
УДК 61:004.651

Рецензенти:

Наконечний О.Г. — професор, завідувач кафедри системного аналізу та теорії прийняття рішень факультету кібернетики Київського національного університету ім. Т. Шевченка;

Чирський М.В. — доцент, завідувач кафедри медичної інформатики та сучасних інформаційних технологій Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського.

Марценюк П. Кравець Н.

М 29 Медична інформатика. Методи системного аналізу. —
Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. — 177 с.
ISBN 966-673-005-7

Метою навчального посібника є випробування методів системного аналізу до розв'язування медико-біологічних задач. Подано огляд найпопулярніших динамічних систем в медицині: поширення захворювань, імунний захист організму, фармакокінетика. Читач матиме змогу пересвідчитися у можливостях застосування нелінійних систем, систем з післядією.

Розв'язок більшості задач доведено до комп'ютерної реалізації, яку можна здійснити за допомогою програмних модулів, наданих у додатках.

Для студентів вищих медичних навчальних закладів, а також усіх зацікавлених впровадженням методів системного аналізу в медицині.

ББК 5:32.98я
УДК 61:004.651

ISBN 966-673-005-7

© В.П. Марценюк, Н.О. Кравець, 2002

ЗМІСТ

Вступ	5
Основні концепції теорії систем	7
Поняття системи	7
Поняття структури системи	7
Деякі приклади біологічних об'єктів	8
Поділ структур відносно рівня складності	8
Ідентифікація складних систем	9
Детерміновані та стохастичні системи	9
Методи дослідження ймовірнісних та детермінованих систем	10
Кореляційний зв'язок у медицині	11
Поняття системного аналізу в медицині	13
Традиційні методи системного аналізу	13
Приклад з медичної діагностики	16
Огляд динамічних систем при вирішенні задач медичної інформатики	18
Радіоактивний розпад	18
Закон поглинання іонізуючого випромінювання середовищем	18
Закон розмноження бактерій	19
Закон розчинення лікарської речовини з таблетки	19
Хімічні реакції першого порядку	19
Хімічні реакції другого порядку	20
Експонентна модель розмноження	21
Логістична модель розмноження	22
Фармакокінетичні моделі	22
Модель із всмоктуванням	24
Однокамерна лінійна модель із крапельницею	25
Основний психофізичний закон	26
Степеневий закон Стівенса	28
Модель пружного резервуара О. Франка	29
Побудова математичних моделей в медицині на основі рівнянь логістичного типу	32
Побудова логістичного рівняння	32
Алгоритм знаходження невідомих параметрів α , β	33
Зв'язок кісткової щільності та висоти хребців	35
Якісний аналіз точок рівноваги	36
Програмна реалізація системи реконструкції кісткової тканини	39
Порядок розробки проекту з використанням компонента TBoneTissueSystem	40
Запитання та вправи	46

Порядок розробки проектів для моделювання динамічних процесів медичної інформатики	47
Закон розчинення лікарської речовини з таблетки	47
Запитання та завдання	50
Однокамерна лінійна модель із крапельницею	52
Запитання та завдання	55
Хімічні реакції другого порядку	55
Запитання та завдання	57
Логістична модель розмноження	58
Запитання та завдання	62
Фармакокінетична модель із всмоктуванням	63
Запитання та завдання	65
Якісне дослідження кусково-неперервних систем. Застосування в радіотерапії	67
Позначення	68
Лінійні перетворення залежних величин	69
Оцінка розв'язку як результат різницевої нерівності	71
Дослідження характеристик стійкості в одній нелінійній системі із запізненням	75
Асимптотична стійкість	75
Система імунного захисту	81
Експоненціальні оцінки	83
Нестійкість	89
Підсумки	91
Математична модель імунного захисту організму	93
Побудова моделі	94
Можливі форми динаміки хвороби і їх класифікація	98
Біологічний наслідок	102
Оптимальне керування процесом поширення захворювання	104
Модель процесу поширення захворювання	104
Керування процесом поширення захворювання з допомогою введення карантину	107
Врахування запізнення в часі при поширенні епідемії	108
Серцево-судинна система керування з оберненим зв'язком	110
Компартментна модель експериментального токсичного коліту на основі нелінійної системи із запізненням	125
Література	133
Додатки	136

Вступ

Сучасна наука для вивчення складних явищ та об'єктів використовує системний аналіз. Комплексний об'єкт дослідження не може характеризуватися якоюсь однією (найважливішою або типовою) ознакою, у його описі одночасно враховуються багато невід'ємних властивостей. Навіть якщо досліджується не увесь комплексний об'єкт, а лише його частина, сучасний системний підхід вимагає залучення усього спектра властивостей. Довільний фрагмент комплексу доводиться розглядати не ізольовано, а в багаточисельних суперечливих взаємозв'язках і, що важливо, у різних можливих ситуаціях.

Такий підхід є дуже доречним при розгляді фундаментальних задач медицини. Як правило, кожна з таких медичних проблем характеризується множиною взаємопов'язаних факторів (ознак, показників, аналізів), яким властива мінливість залежно від обставин, та й зрештою від часу.

Головні концепції системного аналізу були сформульовані давно. Та, на жаль, крім філософських міркувань, вони не знаходили реальних практичних застосувань. Наступне привертання уваги до системного аналізу відбулося на початку 1960-х, дякуючи кільком потужним результатам Р. Белмана в теорії систем. Вітчизняна школа системного аналізу представлена такими прізвищами, як Л.С. Понтрягін, М.М. Красовський, В.М. Глушков, Б.М. Бублик. Сучасний день системного аналізу — це використання методів кількісної та якісної теорії систем на базі сучасного апаратного та програмного забезпечення в найрізноманітніших прикладних областях, куди належить і медична інформатика.

Курс медичної інформатики містить розділ "Системний аналіз в медицині". Його метою є вивчення теорії математичного моделювання медико-біологічних процесів і оволодіння методами побудови і дослідження математичних моделей. Такий підхід лежить в основі систематизації набутого досвіду лікаря і ґрунтується на наявній базі даних і застосуванні статистичних методів виявлення багатопараметричних закономірностей, оцінки їх вірогідностей і побудови математичної залежності між окремими показниками. Розглядаючи закономірності в часі, студенти набувають навичок прогнозувати ефективність проведеного лікування, поширення епідемії, захворюваність, смертність тощо.

Вивченню даного навчального розділу передуює опанування розділу, присвяченого сучасним інструментальним системам.

Далі наведемо формулювання основних практичних задач, що стоять при вивченні даного розділу:

- розробити систему комп'ютерного моделювання медичної динамічної системи, користуючись базою даних досліджень групи пацієнтів;
- розробити систему дослідження поведінки медичної динамічної системи з використанням технології Internet-програмування.

Зазначимо, що для розв'язування даних задач у посібнику та додатках запропоновано відкриті програмні модулі.

ОСНОВНІ КОНЦЕПЦІЇ ТЕОРІЇ СИСТЕМ

Поняття системи

Ніякі властивості ізолюваного об'єкта не можуть бути досліджені без врахування властивостей його складових елементів, характеру їх взаємозв'язку і взаємодії. Вивчення не ізолюваного від зовнішнього середовища об'єкта вимагає дослідження характеру його взаємодій з його елементами із врахуванням їх стану і параметрів. У першому випадку об'єкт розглядається як сукупність взаємопов'язаних і взаємодіючих елементів, що представляють собою систему. У другому випадку частина зовнішнього середовища, яка безпосередньо взаємодіє з об'єктом, може розглядатися як складова системи більш високого порядку, у якій другою складовою є сам об'єкт. Вона може розглядатися і як сукупність зовнішніх збурювальних факторів, що впливають на об'єкт, тобто на систему.

З моменту появи в 30-ті роки загальної теорії систем з'явилась велика кількість визначень понять "система", "елемент системи", "зовнішнє середовище системи", "структура систем". Дано ж визначення цим поняттям.

Система — яка існує як одне ціле, сукупність взаємопов'язаних і взаємодіючих елементів, в якій функціонування кожного елемента підпорядковане необхідності збереження цілого.

Підсистема — частина системи, для якої може бути сформульована її визначена роль у функціонуванні системи.

Стан системи — впорядкована сукупність значень характеристик, які визначають хід процесів, які відбуваються в системі.

Елемент системи — частина системи, яка розглядається в кожному конкретному дослідженні як найпростіша, що має зв'язок з іншими елементами, в тому числі і елементами того ж виду.

Поняття структури системи

Структура — морфологічно і функціонально однорідна частина системи, що має зв'язок з іншими структурами. Її стан характеризується визначеною сукупністю характеристик.

Характеристика структури — кількісний або якісний показник, що визначає стан структури і хід процесів, які в ній відбуваються.

Кінцева структура — умовне поняття, що означає структуру, яка вивчається в даному конкретному дослідженні на основі зв'язків, спрямованих на неї зі сторони інших структур.

Зовнішнє середовище системи — сукупність факторів, що діють на систему зовні і впливають на характеристики її структур.

Деякі приклади біологічних об'єктів

Цілком природно, що залежно від рівня, на якому розглядається біологічний об'єкт (організм, клітина та ін.), він може бути і системою, і підсистемою, і структурою, і елементом системи. Розглянемо приклади цих понять: організм (система), сукупність кровоносних судин і капілярів (підсистема, яка може бути названа кровоносною), клітина організму (елемент системи), печінка (структура), інтенсивність секреції інсуліну (характеристика підшлункової залози як структури); сукупність таких факторів, як рН, температура, густина, прозорість розчину, в якому знаходиться досліджувана клітина (зовнішнє середовище для клітини як системи). Кінцевою структурою при визначенні, наприклад, впливу ниркової недостатності на вміст у крові сечовини є сама кров. У різних дослідженнях залежно від цілей за кінцеві приймаються різні структури. Очевидно, що залежно від цілей дослідження, в кожній кінцевій структурі можуть досліджуватися різні її характеристики.

Поділ структур відносно рівня складності

На теперішній момент прийнято поділяти структури на прості і складні (інколи на прості, складні і дуже складні). До останніх відносять деякі технічні системи — багатопозиційні системи автоматичного регулювання системи управління, в структуру яких входять цифрові і аналогові обчислювальні машини; економічні і соціальні системи — ціноутворення, попит, міграція населення; біологічні системи — багатоклітинні організми, популяції, біо-

геоценози, біосфера. Поділ систем на прості і складні певною мірою умовний, оскільки між ними вважко встановити будь-які чітко виражені межі. Під *оцінкою складності*, звичайно, розуміють показник, що характеризує число станів, в яких може знаходитися система. Якщо згадати означення стану системи, то відразу стає зрозуміло, що для такої складної системи, як організм, число можливих станів виключно велике. Внаслідок цього складність системи переважно оцінюють не числом її можливих станів, а логарифмом цього числа.

Ідентифікація складних систем

Для ідентифікації складних систем переважно застосовують не який-небудь кількісний критерій, а деяку сукупність властивостей, якими володіють складні системи: *унікальність* — кожний екземпляр системи, віднесений до певного класу, перебуваючи в одних і тих самих умовах з іншими, подібними екземплярами, в переважній більшості відрізняється від них своїм станом; *непередбаченість* — навіть дуже точне знання стану системи в деякий момент часу не може гарантувати настільки ж точний прогноз її стану в наступні моменти; *негентронійність* — система (при наявності необхідних енергетичних ресурсів) в стані усувати вплив на неї несприятливих зовнішніх і внутрішніх випадкових впливів і зберігати притаманну їй організованість.

Детерміновані та стохастичні системи

Окрім поділу систем за їх складністю, вони поділяються також на детерміновані та ймовірнісні. Повністю дезорганізована система може в довільний момент часу знаходитися в будь-якому із можливих для неї станів з рівними ймовірностями. Подібна система максимально дезорганізована, оскільки її стан повністю залежить від випадкових факторів і зовсім не залежить від організуючих процесів, що відбуваються в самій системі. Невизначеність стану такої системи максимальна і її кількісна оцінка повністю співпадає з логарифмом числа її можливих станів. Якщо ті чи інші стани системи більш ймовірні, ніж інші,

система перестає бути повністю дезорганізованою, невизначеність її стану зменшується, збільшується рівень її організації.

Для повністю детермінованої системи можливий тільки один стан, ймовірність якого рівна одиниці. Складність такої системи (виражена через логарифм числа можливих станів) дорівнює нулю.

Повністю дезорганізована система, якщо врахувати визначення системи, навряд чи може називатися системою, оскільки в ній або відсутні внутрішні зв'язки між елементами, або вони для існування системи не мають ніякого значення. Повністю детермінована система навряд чи може існувати тривалий час, оскільки вона не володіє гнучкістю і не може адаптувати свої властивості до навколишніх умов.

Таким чином, реальні системи є ймовірно-детерміновані, а їх поділ на ймовірнісні та детерміновані умовний: *до ймовірнісних* відносять системи, у яких більшість можливих станів має близькі значення ймовірностей, причому сума цих ймовірностей досить велика; *до детермінованих* відносяться системи, у яких ймовірність одного із можливих станів помітно більша суми ймовірностей всіх інших станів.

Методи дослідження ймовірнісних та детермінованих систем

Методи, що використовуються для дослідження ймовірнісних та детермінованих систем, в більшості різноманітні. Наприклад, для дослідження детермінованих систем найчастіше застосовують математичний апарат диференціальних рівнянь і теорії автоматичного регулювання. В цілому дослідження всіх видів систем засноване, головним чином, на вивченні зв'язків між їх елементами, структурами та підсистемами. Ми розглядаємо три види зв'язків: *стохастичний* (кореляційний) — між випадковими подіями і випадковими величинами; *функціональний* — між структурами, що визначається кількісним впливом зміни характеристики однієї структури на зміну характеристики іншої; *причинний* — між подіями.

Кореляційний зв'язок у медицині

Пояснимо поняття *стохастичного (кореляційного) зв'язку*. Випадкова подія — це така подія, про яку наперед невідомо, відбудеться вона чи ні; випадкова величина — це така величина, яка може приймати те або інше наперед невідоме значення. Наприклад, захворювання людини, яка деякий час знаходилася у контакті з хворим, є випадковою подією. Тут слід звернути особливу увагу на правильне розуміння поняття “випадковість”: розуміється, у самому захворюванні при таких умовах нічого випадкового немає, крім того, таке захворювання швидше закономірне, ніж випадкове. Тим не менше ми називаємо таке захворювання випадковою подією, оскільки його могло і не бути, причому наперед з повною достовірністю передбачити, відбудеться воно чи ні, було неможливо. У контакті з інфекційним хворим могла бути не одна, а декілька здорових людей. Деякі з них через певний час хворіють. Захворювання кожної з них — випадкова подія, відсоток хворих із загальної кількості, що були в контакті, — випадкова величина, передбачити її наперед було неможливо.

Якщо значенню однієї величини відповідає строго визначене значення іншої, то залежність між ними називається *функціональною*. Якщо деяка випадкова величина залежить від однієї або декількох інших випадкових величин, які можуть бути в різних сполученнях одна з одною, то ця випадкова величина знаходиться в кореляційній залежності від кожної з решти.

В біології та медицині, як правило, будь-яка характеристика будь-якої структури є випадковою величиною, яка залежить від багатьох десятків і навіть сотень інших випадкових величин. Серед них, проте, переважно є декілька, вплив яких перевершує сумарний вплив всіх інших. У медико-біологічних дослідженнях вивчаються в більшості випадків кореляційні залежності характеристик тих чи інших структур від найбільш значущих випадкових величин — характеристик інших структур і зовнішніх впливів. При цьому основна мета дослідження полягає у вивченні як характеристики структури окремого організму, так і усередненої характеристики структури серед великої групи, що вивчається (популяції тварин, клітин, контингенту хворих та ін.)

Вивчення *ізолюваного* зв'язку між структурами базується на припущенні, що в деякий момент часу на зміну характеристики однієї структури впливає тільки зміна характеристики деякої, безпосередньо з нею зв'язаної, іншої структури, а характеристики інших впливаючих структур залишаються незмінними. При цьому основне питання ставиться таким чином: на скільки одиниць зміниться характеристика структури, що вивчається, при зміні характеристики структури, що впливає, і на одну одиницю. Крім того, передбачається, що при не дуже істотних змінах характеристики структури, що впливає, характеристика кінцевої структури, тобто тієї, що вивчається, залежить від неї лінійно. Якщо позначити зміну характеристики кінцевої структури X , то останнє припущення дозволить зв'язати їх найпростішою залежністю $Y=AX$, де A — показник функціонального зв'язку, який називається структурним коефіцієнтом. Результати вивчення функціонального зв'язку можуть застосовуватися як у відношенні будь-яких окремих організмів, так і узагальнено — стосовно до виду організмів, популяції, однорідної групи людей, що знаходяться в однакових умовах. Можна, наприклад, передбачити, що в деяких межах зміна кров'яного тиску майже лінійно залежить від дози препарату, що приписується. У цьому випадку, знаючи орієнтовне значення відповідного структурного коефіцієнта, для лікаря не складе труднощів обґрунтувати цю дозу для конкретного хворого.

Вивчення причинного зв'язку між подіями дозволяє будувати причинно-наслідкові схеми, які зв'язують деяку подію, яку ми приймаємо за вихідну, з багатьма іншими подіями, які неминуче слідує за вихідною. Сукупність всіх подій, які складають причинно-наслідкову схему, може бути величезною, але переважна кількість цих подій, значно віддалені у причинно-наслідковій схемі від вихідної події, малоспецифічно для цієї схеми. Ці події можуть бути наслідком зовсім інших вихідних подій і входити, таким чином, до багатьох інших причинно-наслідкових схем. Задача може полягати в тому, щоб, по-перше, обмежити причинно-наслідкову схему, включивши в неї тільки найбільш специфічні для неї події; і, по-друге, виділити серед них комплекс таких подій, який може виникнути тільки як наслідок цілком конкрет-

ної події. Метод розробки причинно-наслідкових схем досить перспективний в медичній діагностиці, де вихідною подією може вважатися первинне порушення, яке, по суті, і є захворювання яке діагностується. Наступними подіями у причинно-наслідковій схемі є патологічні явища, викликані первинним порушенням. Із них може бути складений мінімальний симптомокомплекс, наявність якого з великою ймовірністю визначає діагноз.

До основного виду причинного зв'язку відноситься зв'язок між взаємодіями двох і більше структур і його результатом — появою якісно нових структур. Такі зв'язки характерні для процесів розвитку організму. Протягом цих процесів відбуваються багато сотень послідовних в часі взаємодій, результатами яких є поява структур, все більш диференційованих і наближених за морфологічними і біохімічними властивостями до структур сформованого організму.

Поняття системного аналізу в медицині

Системний аналіз у біомедичних дослідженнях можна означити як сукупність методів, спрямованих на кількісне і якісне вивчення взаємозв'язків, подібностей і відмінностей між системами, їх структурами та елементами з врахуванням впливу на них навколишнього середовища. До цієї сукупності методів входять такі, які розвивалися вже протягом десятиліть років і називаються традиційними. Інші методи тільки починають розвиватися і досвід їх застосування порівняно невеликий.

Традиційні методи системного аналізу

До традиційних методів системного аналізу відносяться насамперед методи, засновані на обробці статистичних даних, що відображають частоту поєднання характеристик систем або окремих структур при відсутності будь-якого впливу на них ззовні, при певному фіксованому впливі або навантаженні, при різних фіксованих впливах або навантаженнях. Можна, наприклад, побудувати два ряди розподілу: у першому в порядку збільшення записати масу тіла декількох десятків довільно вибраних людей, а в

другому — виміряні у них систолічні об'єми крові. Числа у другому ряді будуть, безумовно, мати тенденцію до збільшення, але будуть зустрічатися і такі випадки, коли у кого-небудь із обслідуваних, порівняно із попереднім, систолічний об'єм збільшиться непропорційно мало або навіть зменшиться. Пояснити тенденцію зростання систолічного об'єму крові із збільшенням маси тіла неважко: чим більша маса, тим більша кількість крові потребується для задоволення енергетичних і метаболічних потреб організму. Однак точки на площині координат маси тіла та систолічного об'єму не будуть потрапляти ні на яку визначену пряму, або навіть на монотонну криву. Відносно таких ліній те чи інше число точок буде розсіяне, тобто розміщуватися вище або нижче. Це означає, що залежність між показниками, що вивчаються, не функціональна, а стохастична. Причина цього полягає в тому, що систолічний об'єм крові залежить не тільки від маси тіла, а й від інших, пов'язаних один з одним складними залежностями, фізіологічних і соціальних факторів: загального гідравлічного опору кровеносної системи, статі, професії, артеріального тиску та ін.

На другому етапі дослідження можна поставити дещо складніше завдання. Усьому контингенту раніше обстежених осіб може бути дане певне фізичне навантаження, яке повинно неминуче викликати у кожного з них на деякий час більш чи менш значне збільшення систолічного об'єму крові. Це збільшення в більшому чи меншому ступені відрізняється у всіх обстежених. Далше ряду, що відображає величину маси тіла, ставиться у відповідність відносно вимірювання систолічного об'єму крові. Передбачити характер закономірності чисел у другому ряді практично неможливо. Логічно, наприклад, передбачити, що людям з меншою масою тіла і меншим нормальним систолічним об'ємом при фізичному навантаженні в середньому потребується більша адаптаційна перебудова організму, у зв'язку з чим відносна зміна систолічного об'єму крові із збільшенням маси тіла повинна зменшитися. Однак з упевненістю можна стверджувати лише одне: якою б не була подібна залежність, вона такою буде стохастичною, оскільки на неї впливають багато додаткових факторів (наприклад, співвідношення між об'ємом м'язової і жирової тканини, наявність навиків у виконанні завдань та ін.)

Нарешті, використовуючи дані про той самий контингент обстежених, можна поставити зовсім інше завдання. Намітивши деякий діапазон певного виду фізичного навантаження, дослідник виділяє всередині нього значення, які разом з крайніми значеннями діапазону складають число, рівне числу досліджуваних. Далі довільно вибраним досліджуваним даються навантаження із наміченого діапазону і після виконання експерименту у них вимірюють систолічний об'єм крові. Навантаження записують у вигляді зростаючого ряду, а в другий ряд записують відповідні навантаженням величини систолічного об'єму крові. Утворюється новий вид стохастичної залежності, в якому можна наперед передбачити тенденцію зростання систолічного об'єму крові із збільшенням навантаження.

Перевага таких методів полягає в тому, що вони не вимагають чіткого знання фізіологічних принципів взаємодії між досліджуваними структурами або іншими об'єктами. Накопичуючи і аналізуючи статистичні дані, можна встановити формальний факт такої взаємодії і ступінь її вираженості із заданою достовірністю. Проте надмірне захоплення статистичними методами при вивченні процесів взаємодії створює цілком неправильне уявлення про необов'язковість досліджень, які пояснюють їх фізіологічну, біохімічну і цитохімічну суть. Найбільш яскраво це проявляється в медичній діагностиці: її формалізація все більшою мірою витісняє вивчення етіології захворювань і взаємозв'язків, що характеризують їх симптоми та ознаки.

Необхідність розкриття фізіологічних зв'язків між симптомами хвороби, отримання біологічної інформації, яка доповнює статистичну інформацію, відмічав відомий спеціаліст з застосування математичних методів у медико-біологічних дослідженнях Н. Бейлі: "Ставлячи діагноз, лікар на основі своїх знань і досвіду завжди підсвідомо приймає ряд припущень, які на математичній мові рівносильні припущенням про наявність певної прихованої структури взаємозв'язку симптомів. Таким чином, необхідні спеціальні дослідження, спрямовані на вивчення цієї структури у явному вигляді".

Приклад з медичної діагностики

Пояснимо на прикладі, в чому може полягати практична користь таких досліджень при підготовці методики машинної діагностики. Методика виробляється на основі обробки значного масиву статистичної інформації і в її основу закладаються частоти, з якими при тих чи інших диференційованих захворюваннях спостерігаються різні симптоми і ознаки. Симптомів і ознак у кожного захворювання можуть бути сотні, причому з формальної точки зору подібні захворювання відрізняються один від одного лише частотою, з якою симптоми і ознаки при кожному з них зустрічаються. При спрощенні методики насамперед в багато разів скорочується число симптомів і ознак, що приймаються до відома: відкидаються ті з них, частоти яких для диференційованих захворювань відрізняються мало, і які несуть незначну діагностичну інформацію; далі виявляються і відкидаються ті симптоми і ознаки, які статистично виглядають взаємозалежними. Ця взаємозалежність характеризується тим, що якщо у того чи іншого хворого зустрічається деяка ознака А, то завжди зустрічається і ознака В. Одна із цих ознак, отже, не несе або майже не несе діагностичної інформації і може бути виключена із симптомокомплексу, що формується.

Вся ця попередня робота вимагає величезного об'єму статистичних досліджень, більшість з яких в подальшому виявляються непотрібними, оскільки їх результати відкидаються. Цієї роботи можна уникнути, якщо попередньо скласти причинно-наслідкові схеми диференційованих захворювань, з яких ще до набору статистичних даних зрозуміло, які симптоми і ознаки безпосередньо неминуче впливають один з одного і можуть тому не братися до уваги, які симптоми і ознаки взагалі не можуть зустрічатися при тому чи іншому захворюванні, які з них виникають за часом раніше і на якому етапі захворювання їх відповідно до цього можна враховувати. Подібні схеми засновуються на результатах різних медико-біологічних досліджень і представляють самостійний, не зв'язаний з машинною діагностикою інтерес для медиків.

Тим не менше, статистичні методи дослідження взаємозв'язків між явищами, структурами організму, діагностичними озна-

ками та іншими традиційними об'єктами застосування цих методів ніколи не втратять повністю свого значення. На початкових етапах, коли напрямок біохімічних, фізіологічних та цитохімічних досліджень з виявлення суті взаємозв'язку між явищами ще незрозумілий, необхідний достовірний доказ того, що ці взаємозв'язки існують. Застосування статистичних методів дозволяє швидко отримати ці докази і в більшості випадків на достатньому рівні достовірності. У багатьох випадках, навпаки, взаємозв'язок між двома явищами наперед очевидний і логічно обгрунтований. Не зрозуміло, проте, наскільки сильно цей взаємозв'язок проявляється порівняно з іншими факторами, що впливають на дані явища. У подібних випадках за допомогою статистичних методів також можна швидко встановити, наскільки взаємозв'язок є тісним і яка його реальна роль.

Існує і багато інших медичних задач, у яких застосування традиційних методів системного аналізу ніколи не втратять свого значення, наприклад, оцінка ефективності застосування лікувальних препаратів і вибір їх найбільш ефективних доз у різних груп хворих, обстеження гранично допустимих концентрацій речовин у навколишньому середовищі, визначення умов виникнення і епідемій різних захворювань та ін.

ОГЛЯД ДИНАМІЧНИХ СИСТЕМ ПРИ ВИРІШЕННІ ЗАДАЧ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАТИКИ

Радіоактивний розпад

Нехай на момент часу $t=0$ є N_0 ядер радіоактивного ізотопу. Кількість розпадів за одиницю часу називають активністю. Експериментально визначено, що активність пропорційна числу ядер даного радіоактивного ізотопу, тобто:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N, \text{ де } \lambda \text{ — стала розпаду.}$$

Цей вираз є однорідним лінійним диференціальним рівнянням першого порядку, яке має частинний розв'язок:

$$N = N_0 e^{-\lambda t}.$$

Така формула є основним законом радіоактивного розпаду.

Закон поглинання іонізуючого випромінювання середовищем

Зменшення інтенсивності іонізуючого випромінювання ΔI при проходженні через тонкий шар середовища пропорційне інтенсивності I та товщині шару Δx : $\Delta I = -\mu \Delta I x$,

де μ — коефіцієнт поглинання:

Замінюємо прирости диференціалами й одержуємо диференціальне рівняння закону поглинання:

$$dI = -\mu I dx.$$

Після інтегрування цього виразу одержуємо закон поглинання іонізуючого випромінювання середовищем

$$I = I_0 e^{-\mu x},$$

де I — інтенсивність іонізуючого випромінювання після проходження шару середовища товщиною x , $I(x=0) = I_0$.

Закон розмноження бактерій

Швидкість поділу бактерій $\frac{dN}{dt}$ пропорційна кількості бактерій

N у даний момент часу t . Диференціальне рівняння закону розмноження має такий вигляд:

$$\frac{dN}{dt} = kN,$$

де k — коефіцієнт розмноження.

Інтегральний закон розмноження бактерій описується такою формулою:

$$N = N_0 e^{kt},$$

де $N(t=0) = N_0$.

Закон розчинення лікарської речовини з таблетки

Якщо швидкість розчинення лікарської речовини з таблетки — $\frac{dm}{dt}$ пропорційна кількості лікарської речовини в таблетці m , то:

$$\frac{dm}{dt} = km, \text{ де } k \text{ — стала розчинення.}$$

Закон розчинення лікарської речовини з урахуванням початкової умови $m(t=0) = m_0$ описується такою формулою:

$$m = m_0 e^{-kt}.$$

Хімічні реакції першого порядку: A — продукт реакції

Нехай при $t=0$ початкова концентрація речовини A дорівнює a , за час t концентрація речовини A стане $(a-x)$.

Кінетика хімічних реакцій першого порядку описується диференціальним рівнянням:

$$\frac{dx}{dt} = k_1(a-x),$$

де k_1 — константа швидкості реакції першого порядку.
Розв'язок цього рівняння буде мати вигляд:

$$x = a(1 - e^{-k_1 t}).$$

Хімічні реакції другого порядку: $A+B$ — продукт реакції

Нехай a — початкова концентрація речовини A ; b — початкова концентрація речовини B при $t=0$. За час t відповідні концентрації стануть такими $(a-x)$, $(b-x)$.

Кінематика хімічних реакцій другого порядку описується диференціальним рівнянням

$$\frac{dx}{dt} = k_2(a-x)(b-x), \quad \text{константа швидкості хімічної реакції}$$

другого порядку.

Якщо $a=b$, то розв'язок рівняння буде мати такий вигляд:

$$x = a \left(1 - \frac{1}{1 + k_2 a t} \right).$$

Якщо $a \neq b$, то розв'язок має такий вигляд:

$$x = \frac{ab(e^{(b-a)k_2 t} - 1)}{be^{(b-a)k_2 t} - a}.$$

Експериментальним доказом того, що дана хімічна реакція має другий порядок, є лінійність відносно часу виразу

$$\frac{1}{b-a} \ln \frac{a(b-x)}{b(a-x)}, \quad \text{якщо } a \neq b,$$

або виразу

$$\frac{x}{a(a-x)} = k_2 t, \quad \text{якщо } a=b.$$

Експонентна модель розмноження

$X(t)$ — число осіб населення в момент часу t .

Вважатимемо, що число новонароджених пропорційне чисельності населення та проміжку часу

$$G = gx\Delta t .$$

Пропорційність до чисельності населення означає пропорційність до числа батьків, а пропорційність до проміжку часу означає рівномірність народжуваності відносно часу. Величину g , що має зміст усередненого відносного числа новонароджених за одиницю часу, називають *народжуваністю*. Наприклад, $g=0,054$ 1/рік означає 54 новонароджених на одну тисячу населення за рік.

Число померлих у даній моделі теж вважають пропорційним до чисельності населення та проміжку часу.

$$H = hx\Delta t .$$

Величину h , що має зміст усередненого відносного числа померлих за одиницю часу, називають *смертністю*.

Диференціальне рівняння експонентної моделі розмноження має такий вигляд:

$$dx = (g - h)xdt .$$

З цього рівняння знаходимо швидкість відносного приросту населення

$$\frac{1}{x} \frac{dx}{dt} = (g - h) .$$

В експонентній моделі швидкість відносного приросту не залежить від чисельності населення і не змінюється з часом.

$$(g-h) = \text{const} = a .$$

Розв'язок такого рівняння називають формулою експонентного зростання

$$x(t) = x_0 e^{(g-h)t} .$$

У цьому рівнянні врахована початкова умова $x(t=0) = x_0$.

Аналізуючи одержаний розв'язок, бачимо, що населення з часом зростає, якщо $g > h$; залишається на одному рівні, якщо $g = h$; зменшується, якщо $g < h$.

Логістична модель розмноження

Число новонароджених у логістичній моделі виражається аналогічно до експонентної $G = gx\Delta t$, проте число померлих визначають рівнянням

$$H = hx\Delta t + h_1x^2\Delta t.$$

Другий доданок враховує поширення інфекцій, наявність харчів та ін.

Диференціальне рівняння логістичної моделі розмноження має такий вигляд:

$$dx = (g - h)x dx - h_1x^2 dt.$$

Частинним розв'язком цього рівняння з початковою умовою $x(t=0)=x_0$ є така функція:

$$x(t) = \frac{x_0(g - h)e^{(g-h)t}}{(g - h) + x_0h_1(e^{(g-h)t} - 1)}.$$

Таку функцію називають логістичною, і відповідно закон — логістичним. При логістичному законі розмноження чисельність населення з часом наближається до рівноважного розміру. Рівноважний розмір визначається границею

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \frac{g - h}{h_1}.$$

Фармакокінетичні моделі

Фармакокінетика вивчає розподіл в організмі досліджуваної біологічно активної речовини та зміну її концентрації з часом. До біологічно активних речовин належать лікарські препарати. У фармакокінетиці організм формально поділяють на камери. Фармакокінетична камера — це частина організму, в якій досліджуваний препарат розподілений рівномірно. Сукупність процесів, які зумовлюють зменшення вмісту лікарського препарату в організмі з часом, називають *елімінацією*.

Якщо швидкість зміни лікарського препарату є пропорційною до першого ступеня маси препарату в камері, то такий процес належить до лінійної фармакокінетичної моделі; вважають, що в фармакокінетичній моделі лікарський препарат рівномірно розподілений по всьому організму.

Диференціальне рівняння однокамерної лінійної фармакокінетичної моделі має вигляд:

$$\frac{dM}{dt} = -k_{el}M, \text{ де } k_{el} \text{ — константа елімінації.}$$

Інтегральне рівняння однокамерної лінійної фармакокінетичної моделі записують як: $M = M_0 e^{-k_{el}t}$,

де M — маса препарату в камері в момент часу $t=0$.

Якщо V — об'єм камери, то масу препарату визначають через концентрацію $M=V \cdot c$. Рівняння для концентрації препарату має такий вигляд:

$$c(t) = c_0 e^{-k_{el}t}.$$

Елімінацію (виведення) біологічно активних речовин з організму на практиці вивчають за зменшенням їх концентрації в крові. Кров є основною тест-тканиною.

Прологарифмуємо попереднє рівняння:

$$\ln c(t) = \ln c_0 - k_{el}t.$$

Тут відображена лінійна залежність логарифма концентрації препарату від часу. Однокамерна лінійна модель для даного препарату є адекватною, якщо експериментальні значення $\ln c(t_1), \ln c(t_2), \dots, \ln c(t_n)$ задовольняють попереднє рівняння.

Константа елімінації є важливою суб'єктивною характеристикою організму. На рисунку 1 представлені залежності логарифмів концентрації даного препарату від часу у двох суб'єктів з однаковими початковими концентраціями, але $k_{el_1} > k_{el_2}$.

Однокамерна лінійна модель є адекватною для багатьох лікарських препаратів, введених в кров ін'єкцією. Рівномірний розподіл забезпечується циркуляцією крові протягом кількох хвилин, а період напіввиведення вимірюється здебільшого годинами.

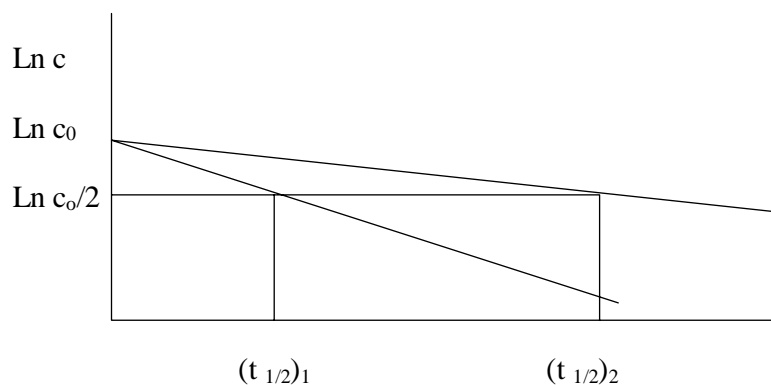
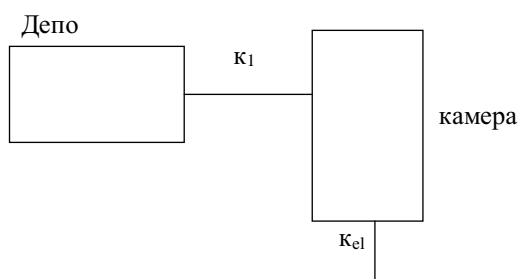


Рис. 1. Залежності логарифмів концентрації препарату від часу.

Модель із всмоктуванням

У попередній моделі передбачалося швидке надходження в камеру та рівномірний розподіл усієї порції лікарської речовини. Розглянемо поступове надходження (всмоктування) препарату в камеру з деякого депо. Наприклад,



Моделі із всмоктуванням адекватно описують кінетику лікарських препаратів в організмі при внутрішньом'язовому введенні, при прийманні лікарського препарату перорально.

Всмоктування препарату з депо в камеру та його елімінацію з камери моделюємо лінійною кінетикою. Система диференціальних рівнянь однокамерної лінійної моделі зі всмоктуванням має вигляд:

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

де M_1 — маса препарату в депо в момент часу t ; M — маса препарату в камері в момент часу t . Початкові умови задаються таким чином:

$$M_1(t=0) = M_{01}, \quad M(t=0) = 0.$$

Інтегрування першого рівняння дає результат:

$$M_1 = M_{01} e^{-k_1 t}.$$

Підставляємо одержаний результат у друге рівняння системи і записуємо

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

Частинним розв'язком цього виразу є така функція:

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

Однокамерна лінійна модель із крапельницею

Лікарські препарати за допомогою крапельниці надходять у кров зі сталою швидкістю a . Швидкість виведення лікарської речовини з крові вважаємо пропорційною першому ступеню кількості цієї речовини в крові. Розглядаємо лінійну модель. Нехай $M(t)$ — маса лікарської речовини в крові в момент часу t . Початкова маса $M(t=0) = M_0$. Диференціальне рівняння однокамерної лінійної моделі з крапельницею має вигляд:

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

де k — константа, яка характеризує виведення даної лікарської речовини з крові.

Частинним розв'язком цього рівняння є функція:

$$M(t) = \frac{a}{k} + \left(M_0 - \frac{a}{k} \right) e^{-kt}.$$

Аналізуючи, бачимо, що з часом кількість лікарської речовини наближається до стаціонарного рівня

$$\lim_{t \rightarrow \infty} M(t) = \frac{a}{k}.$$

Основний психофізичний закон

Під основним психофізичним законом розуміється залежність, що зв'язує величину інтенсивності відчуття з величиною діючого стимулу (сили подразника).

Для закономірності, що зв'язує фізичний ряд з рядом відчуттів, було запропоновано декілька виразів, проте найбільш відомими з них є логарифмічна і степенева залежності, що отримали відповідно назви закону Фехнера і закону Стівенсона.

Основою для встановлення відповідності (побудови математичної моделі) між фізичним рядом і рядом відчуттів може служити емпірична закономірність, отримана в середині минулого століття Е. Вебером при дослідженні шкірної, кінестатичної і очної чутливості. Полягає вона в тому, що відношення між величиною приросту подразника, що ледь помітно відрізняється від його вихідного значення, та самим вихідним значенням подразника є сталою величиною:

$$\Delta R / R = \text{const},$$

де R — величина діючого подразника, а ΔR — приріст подразника.

Закон Вебера формулюється наступним чином: мінімально-визначаюча зміна (диференціальний поріг) знаходиться, як правило, у постійному відношенні до вихідної сили подразника. Автор першого варіанту основного психофізичного закону Г. Фехнер виходив із декількох постулатів. Перший з них полягає в тому, що суб'єкт не може сам кількісно оцінити величину власних відчуттів. Суб'єкт в змозі тільки відмітити, що одне відчуття

сильніше від іншого, але не може вирішити, наскільки це відчуття сильніше або у скільки разів сильніше. З цього постулату слідував висновок, що відчуття не можуть вимірюватися безпосередньо і оцінюються тільки опосередковано. Другий постулат Г. Фехнера полягає в признанні суб'єктивно рівноцінними всіх, ледь помітних, приростів відчуття. Дійсно, якщо із закону Вебера випливає, що величини ΔR на фізичній шкалі ростуть одночасно із збільшенням R , то їх психофізіологічна характеристика залишається незмінною згідно з означенням: кожному з них відповідає вираз ледь помітної різниці порівнюваних стимулів.

Якщо приріст відчуття, що відповідає ледь помітній різниці між стимулами, представити у вигляді ΔE , то другий постулат Фехнера можна записати, як

$$\Delta E = \text{const.}$$

У зв'язку з цим, всі ΔE суб'єктивно відчуються однаково, а різним ΔR на фізичній осі відповідають рівні між собою величини відчуттів. Звідси слідує, що

$\Delta E \sim \Delta R / R$; $\Delta E = k(\Delta R / R)$, де k — коефіцієнт пропорційності.

Якщо припустити, що ΔE та ΔR є нескінченно малими величинами і ці кінцеві різниці замінити диференціалами, то ми одержимо найпростіше диференціальне рівняння:

$$dE = k(dR / R).$$

Проінтегрувавши обидві частини рівняння, отримаємо:

$$E = k \ln R + C.$$

Далі необхідно визначити значення константи інтегрування C . Для цього будемо вважати, що пороговому значенню стимулу R_0 відповідають нулеві відчуття. Звідси слідує:

$$0 = k \ln R_0 + C, \text{ а } C = -k \ln R_0.$$

Підставимо це значення у вихідне рівняння

$$E = k \ln R - k \ln R_0.$$

Після проведення перетворень отримаємо:

$$E = k \ln(R / R_0).$$

Г. Фехнер для зручності запропонував використовувати десяткові логарифми. Для переходу від натурального логарифма до десяткового введемо константу $a=(k/lge)$. Звідси:

$$E=a \lg(R/R_0).$$

У якості безрозмірної одиниці виміру Г. Фехнер ввів відношення величини діючої стимуляції R до порогової величини стимулу R_0 :

$$r=R/R_0.$$

Таким чином,

$$E=a \lg r.$$

Ця залежність і є математичним записом закону Фехнера або Вебера-Фехнера.

Степеневий закон Стівенса

Якщо, згідно з законом Фехнера, величина інтенсивності відчуття пропорційна логарифму величини сили подразника (стимулу), то закон Стівенса встановлює між цими величинами дещо іншу залежність. Цей закон доводиться теоретично приблизно з тих же міркувань, що і логарифмічний. Єдина істотна різниця торкається питання про те, яка величина є константою на осі відчуттів. Згідно з другим постулатом Г. Фехнера, це ΔE . Достатньо відкинути цей постулат і прийняти, що константою є друга величина, а саме відношення $\Delta E/E$, щоб отримати з цього іншу залежність між інтенсивністю відчуття та силою подразника. Таким чином, будемо вважати, що:

$$\Delta E/E=n(\Delta R/R),$$

де n — коефіцієнт пропорційності.

Перейшовши від кінцевих різниць до диференціалів, знову отримаємо диференціальне рівняння:

$$dE/E=n(dR/R).$$

Проінтегруємо обидві частини рівняння

$$\ln E+C_1=n \ln R+C_2.$$

Провівши найпростіше перетворення, отримаємо математичний запис закону Стівенса:

$$C_3=C_2-C_1; \ln E=n \ln R+C_3; a=e^{C_3}, C_3=\ln a;$$

$$\ln E=\ln R^n+\ln a; E=a R^n.$$

Якщо врахувати наявність порога відчуття для вимірювання інтенсивності відчуття, то необхідно проводити відлік від порогового рівня стимулу R_0 . Тоді:

$$E = a(R - R_0)^n.$$

Показник степеня n в цій функції для різних сенсорних систем і різних видів подразників може бути як більше, так і менше одиниці.

Модель пружного резервуара О. Франка

Розглянемо гідродинамічну модель кровоносної системи, запропоновану О. Франком. В цій моделі судинна система моделюється пружним резервуаром (див. рис. 1)

Об'єм крові, що знаходиться у пружному резервуарі, пов'язаний з тиском тривіальним співвідношенням

$V = V_0 + kp$, k — коефіцієнт пропорційності між тиском і об'ємом, V_0 — об'єм резервуара при $p = 0$.

Швидкість зміни об'єму резервуара залежно від тиску можна знайти, якщо продиференціювати за часом:

$$dV/dt = kdp/dt.$$

Об'ємна швидкість крові, що поступає в пружний резервуар, рівна Q . З пружного резервуара кров витікає з об'ємною швидкістю Q_0 . Припустимо, що гідравлічний опір X_0 периферійної системи сталий. Це моделюється нерозтяжною трубкою на виході пружного резервуара (див.рис. 2).

Звідси слідує, що $Q = dV/dt + Q_0$.

Таким чином, об'ємна швидкість кровотоку із серця дорівнює швидкості зміни об'єму пружного резервуара і швидкості відтоку крові з пружного резервуара.

На основі відомого рівняння Пуазейля можна записати для периферійної частини системи кровообігу:

$Q = (p - p_s) / X_0$, де p — тиск у пружному резервуарі; p_s — тиск у венозній ділянці судинного русла і його можна прийняти рівним нулю. Тоді остання формула прийме вигляд:

$$Q = p / X_0.$$

Підставивши відповідні рівняння, отримаємо:

$$Q = k dp/dt + p/X_0, \text{ або } Q dt = kdp + p/X_0 dt.$$

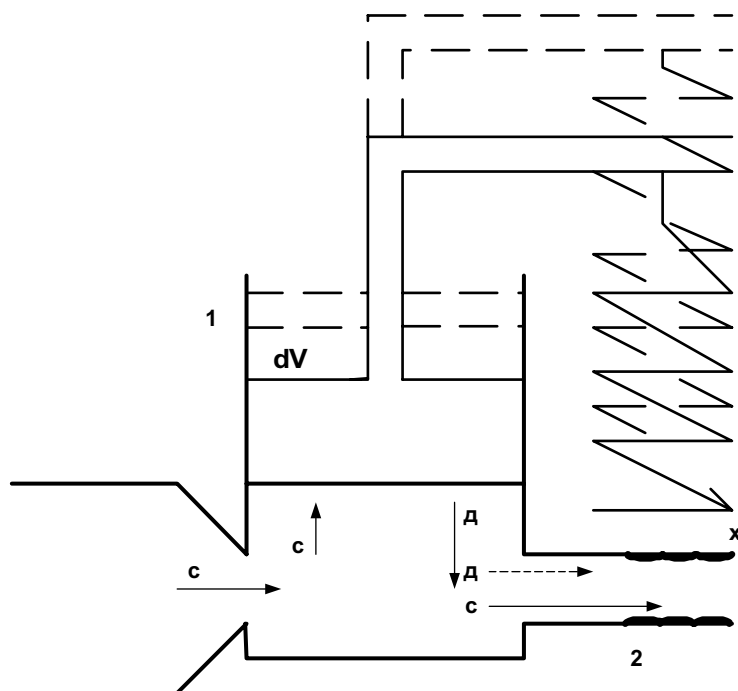


Рис. 2. Гідродинамічна модель із зосередженими параметрами, що описує артеріальну частину великого кола кровообігу: 1 — пружна камера (циліндр з поршнем і пружною пружиною); 2 — жорстка трубка (периферійні судини); 3 — клапан; 4 — накопичувач (лівий шлуночок). Стрілки із знаками "с" і "д" показують напрямок руху крові в різні періоди серцевого циклу (в систолу та діастолу).

Проінтегруємо останню формулу в межах від 0 до T , що відповідає періоду скорочення серця:

$$\int_0^{T_n} Q dt = k \int_{p_0}^{p} dp + \frac{1}{X_0} \int_0^{T_0} p dp.$$

Інтеграл в лівій частині дорівнює систолічному об'єму серця. Розглянемо ситуацію, коли $Q=0$. Цей випадок відповідає діастолі і останнє рівняння можна представити наступним чином:

$$0 = k dp + p / X_0 dt.$$

Розділимо змінні в останньому рівнянні:

$$dp/p = - dt/kX_0.$$

Проінтегруємо обидві частини рівняння:

$$p = p_0 e^{-t/(kX_0)}.$$

З останнього рівняння можна отримати аналогічну залежність для об'ємної швидкості кровотоку:

$$Q = Q_c e^{-t/(kX_0)} \quad Q_c = pc/X_0.$$

Криві двох останніх залежностей представляють собою згасаючі експоненти.

ПОБУДОВА МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ В МЕДИЦИНІ НА ОСНОВІ РІВНЯНЬ ЛОГІСТИЧНОГО ТИПУ

Переважає більшість процесів в медицині має складний нелінійний характер. Сюди долучаються складності, пов'язані з ефектами післядії. Слід також враховувати різноманітні випадкові збурення (шуми), які роблять процеси стохастичними. Самі ж формулювання медичних проблем є за своєю суттю задачами дослідження стійкості, чутливості, керованості динамічних систем. На сьогоднішній день — це складні обчислювальні задачі, якими займаються науковці в галузі фундаментальних досліджень.

В даному розділі ми розглянемо лише спосіб побудови детермінованої динамічної системи для вивчення однієї важливої проблеми медицини. Даний алгоритм може бути застосований для розв'язування загальніших задач.

Зростаюча частка первинного та вторинного остеопорозу в структурі загальної захворюваності населення різних країн світу привертає увагу дослідників різних напрямків до вивчення питань реконструкції кісткової тканини як серед здорової популяції, так і при різних видах патології.

Метою наступного дослідження буде побудова математичної моделі стану кісткової тканини у хворих з патологією гемопоетичного апарату. На абсорбційному рентгенологічному денситометрі фірми "Lunar Corp" (США) досліджено стан кісткової тканини поперекового відділу хребта у 300 гематологічних хворих.

Побудова логістичного рівняння

Підходи до побудови математичної моделі ґрунтуються на попередній статистичній оцінці отриманих денситограм і ряду попередніх досліджень. Модель ґрунтується на таких припущеннях відносно характеру зміни мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

В деякий достатньо малий проміжок часу Δt швидкість зміни МЩКТ $\frac{\Delta BMD(t)}{\Delta t}$ пропорційно залежить:

— від величини МЩКТ в даний момент часу t , тобто $BMD(t)$, що відповідає експоненціальному характеру росту $BMD(t)$ з віком, притаманного більшості кількісних показників стану організму;

— від величини $BMD^2(t)$.

Останнє припущення вказує на досягнення з віком деякого граничного значення BMD^* .

Отже, для зміни $BMD(t)$ пропонується різницеве рівняння

$$\frac{\Delta BMD(t)}{\Delta t} = \alpha BMD(t)(\beta - BMD(t)),$$

що переходить при $\Delta t \rightarrow 0$ в диференціальне рівняння

$$BMD'(t) = \alpha BMD(t)(\beta - BMD(t)).$$

Тут α і β — невідомі параметри моделі, які потрібно визначити на основі експериментальних даних. Зазначимо, що дана модель, яка не враховує інших показників стану кісткової тканини, може бути застосована для опису зміни $BMD(t)$ у віці 15-70 років.

Алгоритм знаходження невідомих параметрів α , β

Аналіз даних денситометричних досліджень становить певну складність в силу наступних причин:

— великий розкид показників стану через особливості формування кісткової тканини у різних прошарків населення з певним віком;

— вплив різного роду захворювань на МЩКТ;

— неможливість прослідкувати зміну МЩКТ пацієнта, оскільки процес формування кісткової тканини займає тривалий час.

Тому пропонується такий алгоритм знаходження невідомих параметрів α , β на основі даних із досліджень.

1. Усереднення. При цьому на основі реальних показників МЦКТ обчислюються середні значення \overline{BMD}_n . Тут n — вік пацієнтів в роках.

2. Згладжування. На основі ряду значень \overline{BMD}_n будуються згладжені значення $\overline{\overline{BMD}}_n$ за правилом:

$$\overline{BMD}_n = \frac{\overline{BMD}_n + \overline{BMD}_{n+1} + \dots + \overline{BMD}_{n+4}}{5}, \overline{BMD}_{n_0} = \overline{BMD}_{n_0} \quad (3)$$

$$\overline{\overline{BMD}}_N = \overline{BMD}_N .$$

Тут n_0, N — мінімальне та максимальне значення віку пацієнтів, що досліджуються.

3. Лінеаризація. Запропоноване різницеве рівняння має вигляд:

$$\frac{\overline{\overline{BMD}}_{n+1} - \overline{\overline{BMD}}_{n-1}}{2} = \alpha \overline{\overline{BMD}}_n (\beta - \overline{\overline{BMD}}_n), n = n_0 + 1, N - 1 . \quad (4)$$

Зробивши припущення, що $\overline{BMD}_n \neq 0$ (що узгоджується з експериментальними даними), приходимо до рівняння лінійної регресії відносно α та β :

$$\frac{\overline{\overline{BMD}}_{n+1} - \overline{\overline{BMD}}_{n-1}}{2\overline{BMD}_n} = \alpha\beta - \alpha\overline{BMD}_n . \quad (5)$$

4. Розв'язок регресійного рівняння (5) відносно α та β . Ми приходимо до системи рівнянь:

$$\alpha\beta \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \overline{BMD}_n - \alpha \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \overline{BMD}_n^2 = \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{\overline{BMD}}_{n+1} - \overline{\overline{BMD}}_{n-1}}{2}, \quad (6)$$

$$\alpha\beta (N - n_o - 1) - \alpha \sum_{n=n_o+1}^{N-1} \overline{\overline{BMD}}_n = \frac{\overline{\overline{BMD}}_{n+1} - \overline{\overline{BMD}}_{n-1}}{2 \overline{\overline{BMD}}_n}.$$

Зв'язок кісткової щільності та висоти хребців

Висуваються такі припущення. Нехай в деякий досить малий проміжок часу Δt швидкість зміни МЩКТ $\frac{\Delta BMD(t)}{\Delta t}$:

- пропорційно залежить від сумарної висоти хребців $L_1-L_4 H(t)$;
- пропорційно залежить від величини $\frac{BMD(t)}{H(t)}$.

Останні два припущення вказують на залежність змін в МЩКТ від стану хребців L_1-L_4 . Встановлено [2], що саме висота хребців L_1-L_4 суттєво впливає на процеси старіння людського організму.

Нехай в деякий досить малий проміжок часу Δt швидкість зміни сумарної висоти хребців L_1-L_4 $\frac{\Delta H^{-1}}{\Delta t}$:

- пропорційно залежить від H^{-1} в даний момент часу t ;
- пропорційно залежить від $BMD(t)$.

Отже, для опису змін $BMD(t)$ і H^{-1} пропонується система диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned} \frac{dBMD(t)}{dt} &= \alpha BMD(t) + \nu BMD(t) H^{-1}(t) + \gamma H^{-1}(t), \\ \frac{dH^{-1}(t)}{dt} &= \delta H^{-1}(t) + \mu BMD(t). \end{aligned} \quad (7)$$

Тут $\alpha, \nu, \gamma, \delta, \mu$ — невідомі параметри. Алгоритм знаходження параметрів $\alpha, \nu, \gamma, \delta, \mu$ моделі використовує кроки описаного вище алгоритму знаходження параметрів α, β моделі, а саме:

1. Усереднення.
2. Згладжування.
3. Лінеаризація.
4. Розв'язок регресійних рівнянь.

Зазначимо лише, що згладжування та лінеаризація здійснюються окремо для $BMD(t)$ та $H^{-1}(t)$. Система рівнянь, що отримуються для визначення коефіцієнтів, має вигляд:

$$\begin{aligned} \gamma \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \left(\frac{\overline{H^{-1}_n}}{\overline{BMD}_n} \right)^2 + \nu \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{H^{-1}_n}}{\overline{BMD}_n} + \alpha \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{H^{-1}_n}}{\overline{BMD}_n} &= \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{H^{-1}_n} (\overline{BMD}_{n+1} - \overline{BMD}_{n-1})}{2\overline{BMD}_n^2}, \\ \gamma \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{H^{-1}_n}}{\overline{BMD}_n} + \nu \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \overline{H^{-1}_n} + \alpha \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \overline{H^{-1}_n} &= \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{H^{-1}_n} (\overline{BMD}_{n+1} - \overline{BMD}_{n-1})}{2\overline{BMD}_n}, \\ \gamma \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{H^{-1}_n}}{\overline{BMD}_n} + \nu \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \overline{H^{-1}_n} + \alpha(N - n_0 - 1) &= \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{BMD}_{n+1} - \overline{BMD}_{n-1}}{2\overline{BMD}_n}, \\ \mu \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \left(\frac{\overline{BMD}_n}{\overline{H^{-1}_n}} \right)^2 + \delta \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{BMD}_n}{\overline{H^{-1}_n}} &= \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{BMD}_n (\overline{H^{-1}_{n+1}} - \overline{H^{-1}_{n-1}})}{2(\overline{H^{-1}_n})^2}, \\ \mu \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{BMD}_n}{\overline{H^{-1}_n}} + \delta(N - n_0 - 1) &= \sum_{n=n_0+1}^{N-1} \frac{\overline{H^{-1}_{n+1}} - \overline{H^{-1}_{n-1}}}{2(\overline{H^{-1}_n})^2}. \end{aligned}$$

Якісний аналіз точок рівноваги

Рівняння (2) має два стаціонарних стани: $P_1 = 0$ та $P_2 = \beta$. Вивчимо стійкість стану P_2 .

Далі буде показано, що **стан P_2 рівняння (2) є асимптотично стійким при $\alpha \geq 0$.**

Дійсно, скористаємося функцією Ляпунова

$$V(BMD(t)) = (\beta - BMD(t))^2.$$

Маємо, що $V(P_2) = 0$, а її повна похідна

$$\frac{dV(t)}{dt} = 2\alpha BMD(t)(\beta - BMD(t))^2.$$

Далі твердження випливає з теорем Ляпунова.

Припустимо, що модель (7) оцінює МЩКТ і висоту хребців з достатнім ступенем точності. Вивчимо структуру точок рівноваги системи (7). Точки рівноваги нашої системи одержуються для таких значень $BMD(t)$ та $H^{-1}(t)$:

$$P_1(0,0) \text{ та } P_2(\underline{BMD}, \underline{H^{-1}}). \text{ Тут } \underline{BMD} = \frac{\alpha\delta}{v\mu} - \frac{\gamma}{v},$$

$$\underline{H^{-1}} = -\frac{\mu}{\delta} \left(\frac{\alpha\delta}{v\mu} - \frac{\gamma}{v} \right).$$

Вивчення стійкості розв'язку P_2 зведемо до недодатньої визначеності матриці

$$C = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{a\gamma}{2} \\ 0 & -b\mu & 0 & -\frac{1}{2}(a\alpha + b\delta) & \frac{1}{2} \left(\frac{a\gamma}{\underline{BMD}} - av + \frac{b\delta}{\underline{H^{-1}}} \right) \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} \left(\frac{a\alpha}{\underline{BMD}} + \frac{b\mu}{\underline{H^{-1}}} \right) & \frac{av}{2\underline{BMD}} \\ 0 & -\frac{1}{2}(a\alpha + b\delta) & \frac{1}{2} \left(\frac{a\alpha}{\underline{BMD}} + \frac{b\mu}{\underline{H^{-1}}} \right) & 0 & 0 \\ -\frac{a\gamma}{2} & \frac{1}{2} \left(\frac{a\gamma}{\underline{BMD}} - av + \frac{b\delta}{\underline{H^{-1}}} \right) & \frac{av}{2\underline{BMD}} & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Покажемо справедливість наступного твердження. **Нехай коефіцієнти $\alpha, v, \gamma, \delta, \mu$ системи рівнянь (7) такі, що існують додатні константи a і b , при яких матриця недодатньо визначена. Тоді стаціонарний стан P_2 системи (7) стійкий.**

Для цього скористаємося другим методом Ляпунова. Віберемо функцію Ляпунова у вигляді

$$V(BMD(t), H^{-1}(t)) = a \left(\frac{BMD(t)}{BMD} - \ln \frac{BMD(t)}{BMD} - 1 \right) + b \left(\frac{H^{-1}(t)}{H^{-1}} - \ln \frac{H^{-1}(t)}{H^{-1}} - 1 \right).$$

Зазначимо, що $V(BMD, H^{-1}) = 0$.

Повна похідна в силу системи (7) має вигляд:

$$\begin{aligned} \frac{dV(t)}{dt} &= \frac{1}{BMD(t)H^{-1}(t)} \left[\left(\frac{a\alpha}{BMD} + \frac{b\mu}{H^{-1}} \right) BMD^2(t)H^{-1}(t) + \right. \\ &+ \left. \left(\frac{a\gamma}{BMD} - Av + \frac{b\delta}{H^{-1}} \right) BMD(t)H^{-2}(t) + \right. \\ &+ \left. \frac{av}{BMD} BMD^2(t) - a\gamma H^{-2}(t) - b\mu BMD^2(t) - \right. \\ &\left. - (a\alpha + b\beta) BMD(t)H^{-1}(t) \right] = \frac{1}{BMD(t)H^{-1}(t)} \xi^T C \xi. \end{aligned}$$

Тут

$$\xi = \begin{pmatrix} 1 \\ BMD(t) \\ BMD^2(t) \\ H^{-1}(t) \\ H^{-2}(t) \end{pmatrix}.$$

Далі твердження випливає з першої теореми Ляпунова.

Програмна реалізація системи реконструкції кісткової тканини

Вищерозглянуті методи побудови рівнянь (2) і (7) використовуються при розробці комп'ютерної програми прогнозування стану кісткової тканини.

В основу покладено об'єктно-орієнтований підхід. При цьому динамічній системі кісткової тканини у відповідність ставиться спеціально розроблений клас `TBoneTissueSystem`.

Його декларація в термінах мови `Object Pascal` має вигляд:

```
const
    n = 2; //dimension of system
    points_number = 5000;
TBoneTissueSystem = class(TObject)
    x0,x1: double;
    solution_storage: array[0..points_number] of TSolution_Point;
// Parameters of model
    alpha: double;
    nu: double;
    gamma: double;
    delta: double;
    mu: double;
    {*****}
    function fcn(x: double; y: TnArray): TnArray;
    function phi(i: integer; x: double): double;
    {*****}
public
    constructor Create(arg_alpha, arg_nu, arg_gamma, arg_delta,
        arg_mu: double; arg_n: integer;
        arg_x0: double; arg_x1: double;
        dDelay: double; hmax: double);
end;
```

Тут `x0`, `x1` — початковий та кінцевий моменти досліджуваного проміжку часу;

`solution_storage` — масив для збереження наближених значень розв'язків системи;

α , μ , γ , δ , τ — параметри моделі (для рівнянь (7)); f_{sp} — функція для обчислення значень правих частин рівнянь системи; ϕ — функція для обчислення початкових значень системи; `Create` — конструктор класа, що виконує ініціалізацію динамічної системи, а також обчислення коефіцієнтів системи.

Зазначимо, що розроблений клас може використовуватися для комп'ютерної реалізації складніших динамічних систем (наприклад, функціонально-диференціальних рівнянь). Для наближеного обчислення розв'язку слід тоді використовувати метод Дормана-Принса, що підтримує щільну видачу графіка.

Розроблена програма підтримує два режими роботи (рис. 1):

- 1) робота з базою даних денситометричних досліджень пацієнтів;
- 2) моделювання змін стану кісткової тканини пацієнта з віком.

Порядок розробки проекту з використанням компонента `TBoneTissueSystem`

Необхідне програмне забезпечення:

— інструментальна система Delphi із встановленим компонентом `TBoneTissueSystem`;

— база даних денситометричних досліджень, зареєстрована у системі під визначеним псевдонімом (для визначеності `VMCdBse`).

Основні кроки:

1. Створіть каталог для збереження проекту.

2. Запустіть Delphi і створіть новий проект командою `File — New Application`

3. Знайдіть на сторінці `Data Access` Палітри Компонент компонент `Query` та компонент `DataSource` і розмістіть їх у вікні форми. За припущенням вони отримають імена `Query1` і `DataSource1` відповідно.

4. Встановіть властивості у наступні значення для компонента `Query1`

Database Name	<code>VMCdBse</code>
----------------------	----------------------

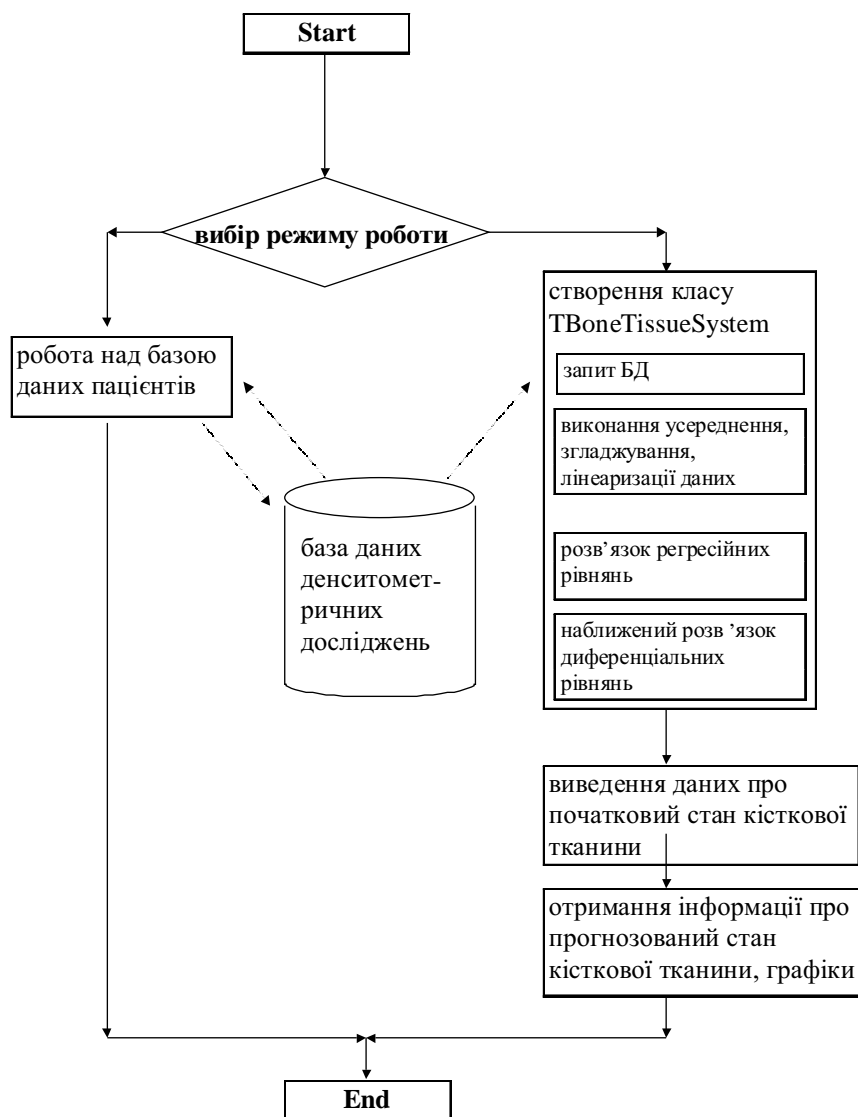
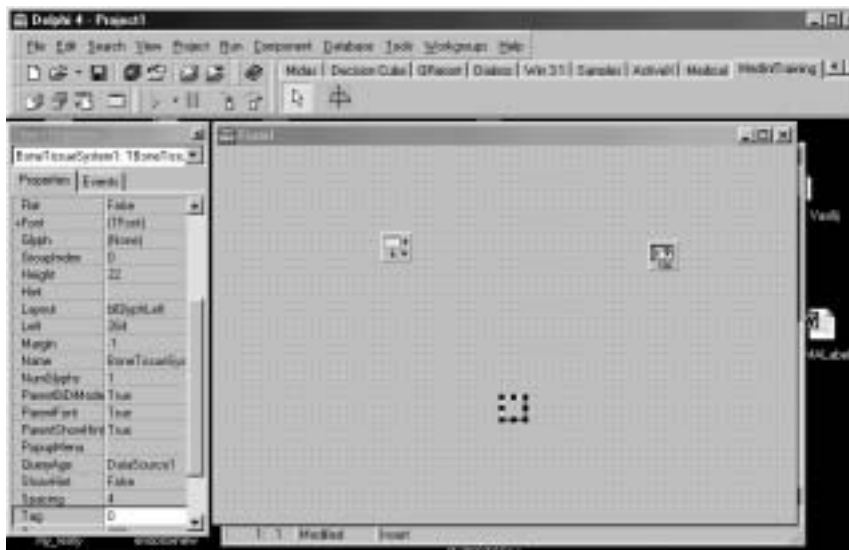


Рис. 1. Блок-схема програми BoneTissueSimulation. Пунктирними лініями позначено передачу даних.

для компонента DataSource1
DataSet Query1

5. Виберіть на сторінці MedInfTraining Палітри Компонент компонент BoneTissueSystem  і розмістіть його у вікні форми.

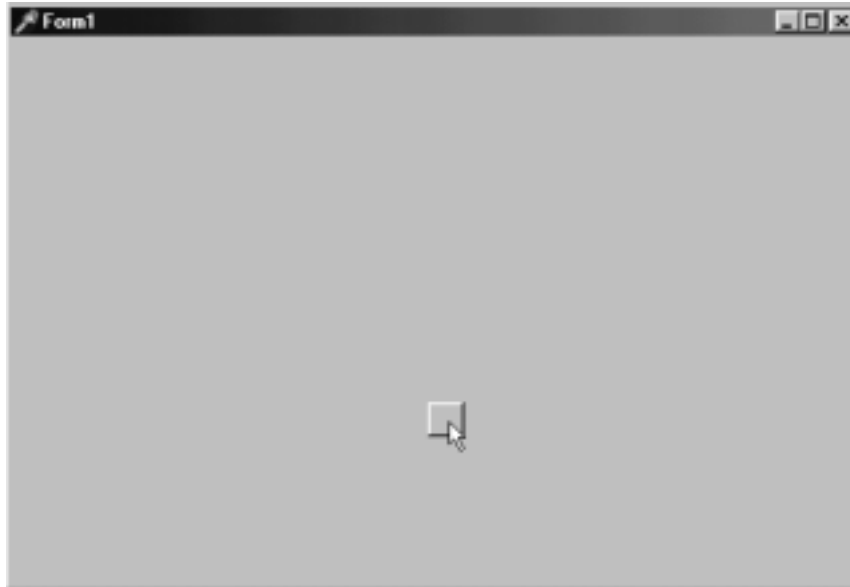


6. Встановіть властивості у наступні значення для компонента BoneTissueSystem1

QueryAge DataSource1

7. Збережіть проект у каталозі, створеному на кроці 1.

8. Скомпілюйте і запустіть проект. Перед Вами з'явиться головне вікно на зразок



9. Для запуску компонента BoneTissueSystem клацніть його мишкою. З'явиться вікно для з'єднання із базою даних сенситометричних досліджень.

A screenshot of a "Database Login" dialog box. The title bar contains the text "Database Login" and a close button. The dialog has a light gray background. It contains the following fields:

- "Database:" with the value "BMCdBase" displayed.
- "User Name:" with an empty text input field.
- "Password:" with an empty text input field.

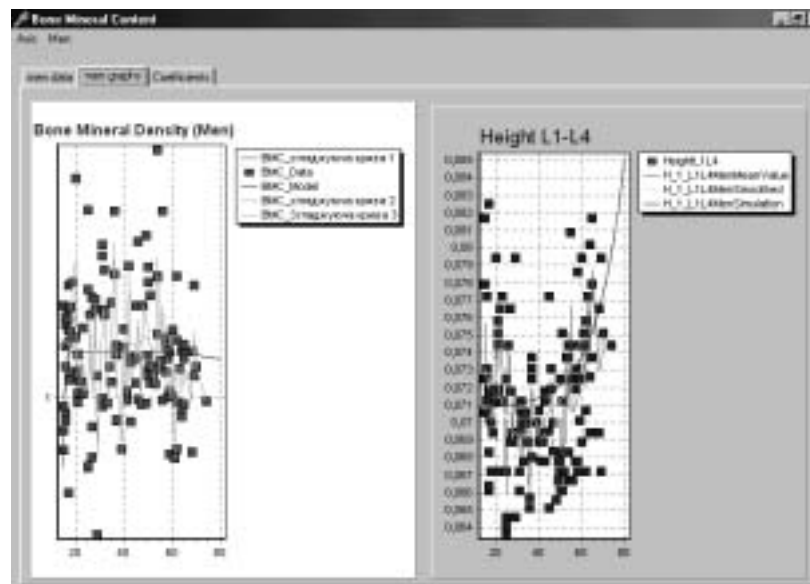
At the bottom of the dialog, there are two buttons: "OK" and "Cancel".

Введіть ім'я та пароль, після чого натисніть Ok.

10. З'являється вікно для проведення дослідження вже збудованої моделі.



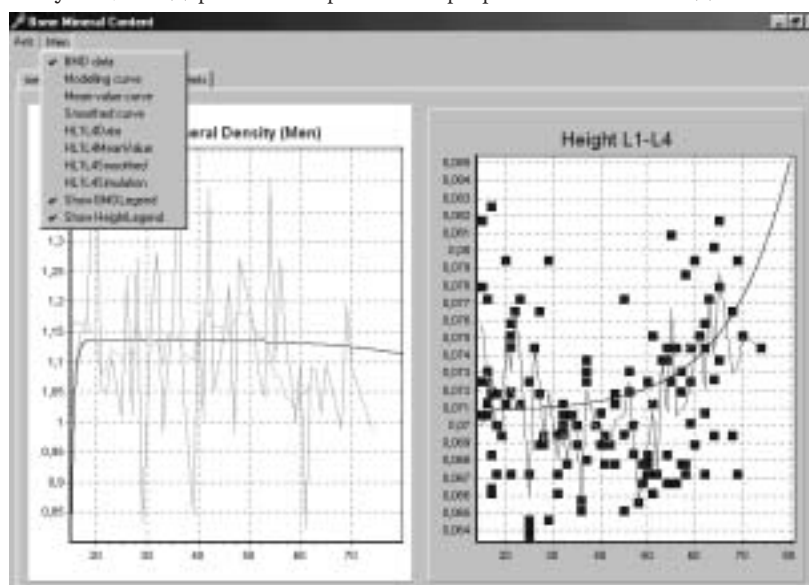
Тут сторінка Coefficients вказує значення коефіцієнтів моделі. Сторінка men_граф показує побудовані графіки.



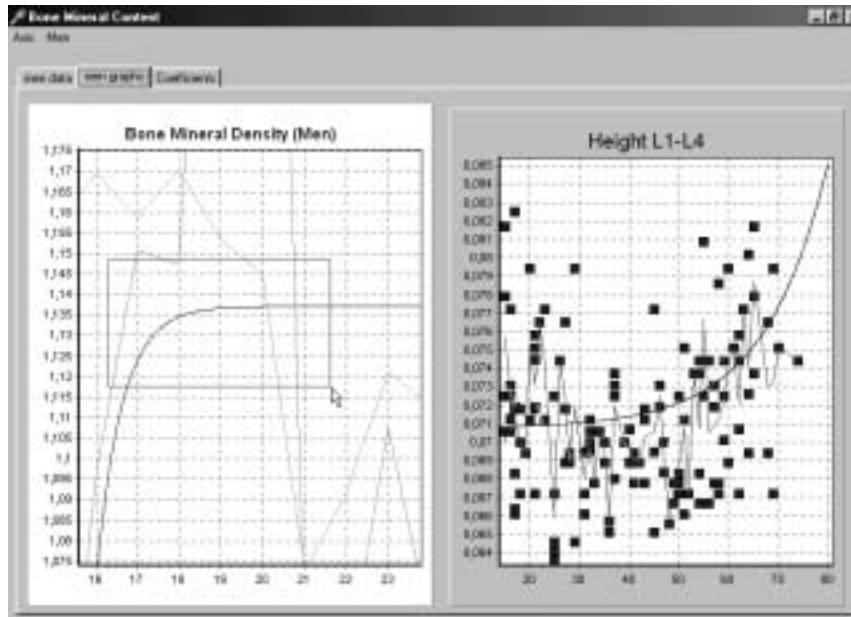
Сторінка men_data показує табличні дані.

NAME	SEX	AGE	WAGA	RST	BMDL1	BMDL2	BMDL3	BMD
Федорови Л.	н	62	88	172	1.237	1.214	1.408	
Павлов П.	н	62	78	182	1.924	0.672	1.955	
Будак Ювен	н	63	76	184	1.948	1.133	1.104	
Ковалюк С.	н	64	72	184	1.875	0.989	1.978	
Перчик Владимир Ми	н	64	68	170	1.964	0.966	1.896	
Горюхи М.	н	64	74	188	1.095	1.137	1.876	
Давид П.	н	65	78	187	1.177	1.221	1.198	
Борис В.	н	65	72	174	1.948	0.687	1.951	
Борис Ю.	н	65	75	170	1.125	1.11	1.134	
Горюхи М.	н	65	74	188	1.011	1.084	1.121	
Корюхи І.	н	68	68	170	1.067	1.149	1.188	
Сивков В.	н	68	68	186	1.763	0.779	1.887	
Славков І.	н	69	74	182	1.957	1.045	1.14	
Мельничук П.	н	69	53	158	1.184	1.382	1.308	
Мельничук Г.	н	70	84	175	1.974	1.132	1.188	
Мельничук О.	н	74	78	188	1.925	1.034	1.957	

Пункти головного меню Axis та Men дозволяють проводити маніпуляції над різними кривими графіків та їх легендами.



Крім того, для точнішого вивчення графіків на певних вікових інтервалах можна скористатися виділенням мишкою.



Отже, в даному розділі запропоновано метод побудови нелінійних рівнянь, що описують зміни в кістковій тканині на основі інформації денситометричних досліджень. Даний метод ґрунтується на припущеннях про кількісний зв'язок між змінами МЩКТ та висоти хребців. Вивчено точки рівноваги отриманих нелінійних систем. Запропонований метод програмно реалізовано в класі моделювання динамічної системи *TBoneTissueSystem*.

Запитання та вправи

1. Основні кроки побудови математичних моделей логістичного типу.
2. Якісний аналіз динамічних систем у медицині. Питання стійкості.
3. Програмна реалізація системи дослідження МЩКТ.

ПОРЯДОК РОЗРОБКИ ПРОЕКТІВ ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ДИНАМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАТИКИ

Закон розчинення лікарської речовини з таблетки

Як зазначалося, швидкість розчинення лікарської речовини з таблетки описується за допомогою рівняння:

$$\frac{dm}{dt} = -km, \text{ де } k \text{ — стала розчинення.}$$

Далі наведемо один із можливих способів комп'ютерно-математичного моделювання такої задачі. Розв'язок ґрунтується на використанні класу DrugSolutionSystem. Ієрархія розроблених класів має вигляд, наведений на рисунку 1.

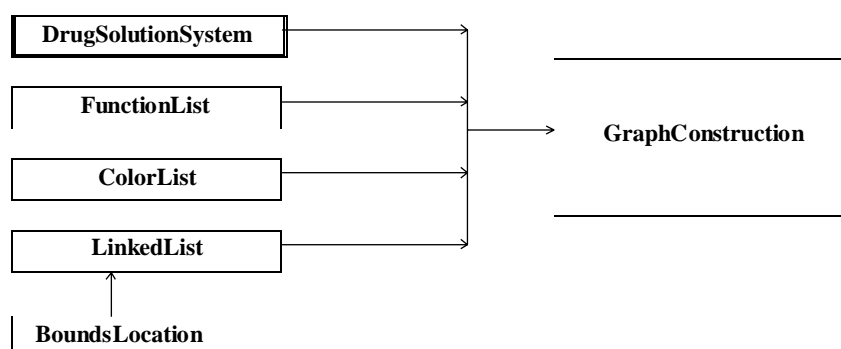


Рис. 1. Ієрархія класів.

1. Створіть новий каталог для збереження усіх файлів проекту.
2. Розмістіть у каталозі файли Java-класів: BoundsLocation, ColorList, DrugSolutionSystem, GraphConstruction, LinkedList, ListOfSolutions, xyPoint.
3. Створіть текстовий файл вигляду:

```
<html>
<head>
<title>Закон розчинення лікарської речовини з таблетки</title>
</head>
```

```
<body>
<hr>
<applet
  code=GraphConstruction.class
  id=GraphConstruction
  width=700
  height=900 >
<param name=x0 value=0>
<param name=x1 value=60>
<param name=Scale value=30>
<param name=Legend value=true>
<param name=GraphWidth value=300>
<param name=GraphHeight value=300>
<param name=GraphCount value=4>
<param name=PunctureLine value=true>
<param name=K value=-2.>
</applet>
</body>
</html>
```

4. Збережіть файл, надавши йому розширення .html.
5. Запустіть файл через програму Web-броузер, встановлену в системі. Результати виконання аплету показано на рисунках 2, 3.



Рис. 2. Закон розчинення лікарської речовини з таблетки.



Рис. 3. Закон розчинення лікарської речовини з таблетки.

Запитання та завдання

1. Дослідіть зміну кількості лікарської речовини у різних часових межах:

X 0	X1
15	35
20	40

3. Здійсніть повноекранний показ графіка за допомогою кнопки Whole screen:
4. Змоделюйте графіки закону розчинення лікарської речовини для наступних значень параметра k моделі:

$k=$	-3.0	-1.5	-0.25	-1.75	-3.5	-7.8	-9.0	-10.0	-1.0	-2.5
------	------	------	-------	-------	------	------	------	-------	------	------

Примітка. Для цього вносяться відповідні зміни у речення типу:
`<param name=K value=2.>`
 файла. html.

Розробіть Internet-проект для моделювання наступних біологічних законів :

Варіант 1. Радіоактивний розпад.

Відомо, що процес радіоактивного розпаду описується таким рівнянням:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N, \text{ де } \lambda \text{ — стала розпаду.}$$

Змоделюйте графіки закону радіоактивного розпаду речовини для наступних значень параметра λ моделі:

$\lambda=$	-5.0	-4.5	-4	-3.7	-3	-1.75	-1.5	-0,75	-0,1
------------	------	------	----	------	----	-------	------	-------	------

Варіант 2. Закон поглинання іонізуючого випромінювання середовищем.

Нагадаємо диференціальне рівняння, що описує закон поглинання іонізуючого випромінювання середовищем:

де l — інтенсивність іонізуючого випромінювання після проходження шару середовища товщиною x , $I(x=0)=I_0$.

Змоделюйте графіки закону поглинання іонізуючого випромінювання для наступних значень параметра моделі:

$\mu=$	-4,75	-4,5	-4,1	-3,85	-3,7	-3,25	-2,35	-2,1	-1,45	-0,25
--------	-------	------	------	-------	------	-------	-------	------	-------	-------

Варіант 3. Закон розмноження бактерій.

Як вже зазначалося, диференціальне рівняння закону розмноження має такий вигляд:

$$\frac{dN}{dt} = kN, \text{ де } k \text{ — коефіцієнт розмноження.}$$

Змоделюйте графіки закону розмноження бактерій для наступних значень параметра k моделі:

$k=$	17	14	13	11	7	5,5	6,7	4	2,9	1,25
------	----	----	----	----	---	-----	-----	---	-----	------

Варіант 4. Експонентна модель розмноження.

Нагадаємо, що диференціальне рівняння експонентної моделі розмноження має такий вигляд:

$$dx = (g - h)xdt.$$

Змоделюйте графіки закону росту чисельності населення для наступних значень параметрів g , h моделі:

$g=$	0,075	0,065	0,044	0,051	0,049	0,058	0,040	0,03	0,045
$h=$	0,055	0,065	0,057	0,047	0,032	0,067	0,025	0,02	0,039

Варіант 5. Однокамерна лінійна фармакокінетична модель.

Для однокамерної лінійної фармакокінетичної моделі диференціальне рівняння має вигляд:

$$\frac{dM}{dt} = -k_{el}M, \text{ де } k_{el} \text{ — константа елімінації,}$$

M — маса препарату в камері в момент часу $t=0$.

Змоделюйте графіки закону розчинення лікарської речовини для наступних значень параметра k (el) моделі:

$k(el)=$	-5	-4,2	-4,1	-3,9	-3,5	-3,2	-3,1	-2,8	-2	-1
----------	----	------	------	------	------	------	------	------	----	----

**Варіант 6. Змоделюйте хімічну реакцію першого порядку.
 $A \rightarrow$ продукт реакції, яка, як відомо, описується рівнянням**

$$\frac{dx}{dt} = k_1(a - x),$$

де k_1 — константа швидкості реакції першого порядку.

Змоделюйте графіки для наступних значень параметрів k та A .

$k=$	0,39	0,35	0,3	0,29	0,27	0,23	0,2	0,19	0,1	0,01
$A=$	150	120	100	100	150	150	170	130	100	100

Однокамерна лінійна модель із крапельницею

Змоделюємо графік процесу однокамерної лінійної моделі із крапельницею. Математична модель має вигляд:

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

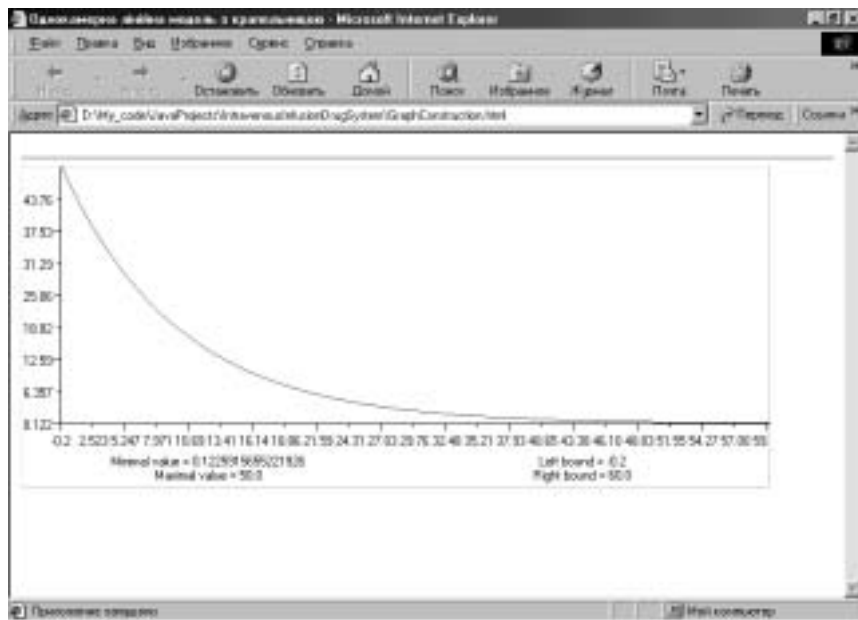
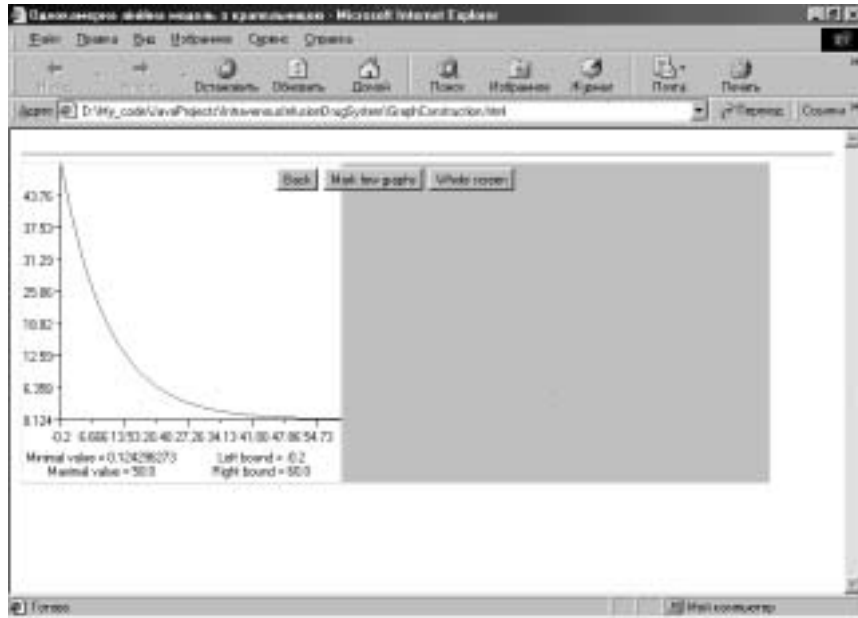
де k — константа, яка характеризує виведення даної лікарської речовини з крові.

Розв'язок ґрунтується на використанні класу `IntravenousInjection`. Ієрархія розроблених класів має вигляд, наведений на малюнку.

1. Створіть новий каталог для збереження усіх файлів проекту.
2. Розмістіть у каталозі файли Java-класів: `BoundsLocation`, `ColorList`, `DrugSolutionSystem`, `GraphConstruction`, `LinkedList`, `ListOfSolutions`, `xyPoint`.
3. Створіть текстовий файл вигляду:

```
<html>
<head>
<title>Однокамерна лінійна модель з крапельницею</title>
</head>
<body>
<hr>
<applet
    code=GraphConstruction.class
    id=GraphConstruction
    width=700
    height=300 >
<param name=x0 value=0>
<param name=x1 value=60>
<param name=Scale value=30>
<param name=Legend value=true>
<param name=GraphWidth value=300>
<param name=GraphHeight value=300>
<param name=GraphCount value=1>
<param name=PunctureLine value=true>
<param name=Delay value=0.2>
<param name=Nmax value=.2>
<param name=K value= 0.1>
<param name=A value= 100.>
</applet>
</body>
</html>
```

4. Збережіть файл, надавши йому розширення `.html`.
5. Запустіть файл через програму Web-броузер, встановлену в системі. Результати виконання аплету показано на рисунках.



Запитання та завдання

1. Дослідіть зміну кількості лікарської речовини у різних часових межах:

x0	x1
10	50
15	45

2. Здійсніть повноекранний показ графіка за допомогою кнопки Whole screen.

Змодельуйте графіки закону розчинення лікарської речовини для наступних значень параметра k моделі:

k=	0,39	0,35	0,3	0,29	0,27	0,23	0,2	0,19	0,1	0,01
A=	150	120	100	100	150	150	170	130	100	100

Хімічні реакції другого порядку: $A+B \rightarrow$ продукт реакції

Звернемося до попередніх досліджень, у яких описується рівняння хімічної реакції другого порядку:

$$\frac{dx}{dt} = k_2(a-x)(b-x), \quad k_2 \text{ константа швидкості хімічної реакції}$$

другого порядку.

Скористаємося наступним алгоритмом для розробки проекту моделювання цього процесу.

- Створіть новий каталог для збереження усіх файлів проекту.
- Розмістіть у каталозі файли Java-класів: BoundsLocation, ColorList, DelaySystemSolution, GraphConstruction, LinkedList, ListOfSolutions, xyPoint.
- Створіть текстовий файл вигляду:


```
<html>
<head>
<title>Хімічні реакції другого порядку</title>
</head>
<body>
```

```
<hr>
<applet
  code=GraphConstruction.class
  id=GraphConstruction
  width=700
  height=900 >
<param name=x0 value=0>
<param name=x1 value=60>
<param name=Scale value=30>
<param name=Legend value=true>
<param name=GraphWidth value=300>
<param name=GraphHeight value=300>
<param name=GraphCount value=4>
<param name=PunctureLine value=true>
<param name=K value=.5>
<param name=A value=.2>
<param name=B value=2.>
</applet>
</body>
</html>
```

4. Збережіть файл, надавши йому розширення .html.
5. Запустіть файл через програму Web-броузер, встановлену в системі. Результат виконання аплету показано на рисунку 4.

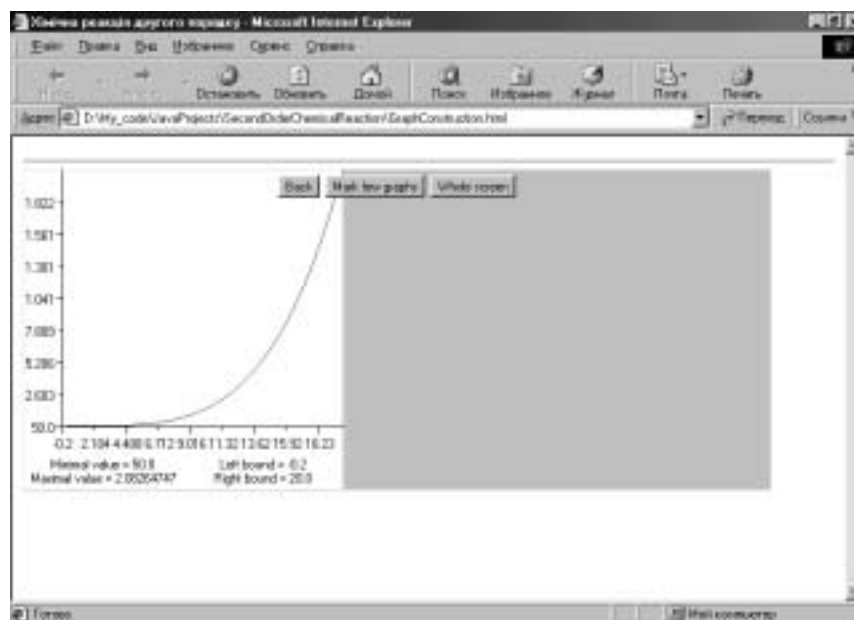


Рис. 4. Хімічна реакція другого порядку.

Запитання та завдання

1. Дослідіть зміну концентрацій речовин у різних часових межах:

t1	t2
35	70
20	80

2. Здійсніть повноекранний показ графіка за допомогою кнопки Whole screen.
3. Змодельуйте графіки хімічної реакції для наступних значень параметрів моделі:

№ варіанта	к1	к2	a	b
1	1.	.5	.4	.3
2	2.	.3	.8	.2

Примітка. Для цього вносяться відповідні зміни у речення типу
`<param name=Beta value=2.>`
 файла. html.

Логістична модель розмноження

Диференціальне рівняння, що описує процес розмноження, має вигляд:

$$dx = (g - h)xdt - h_1x^2 dt .$$

Створимо комп'ютерну модель цього процесу.

Для цього скористаємося такою послідовністю:

1. Створіть новий каталог для збереження усіх файлів проекту.
2. Розмістіть у каталозі файли Java-класів: BoundsLocation, ColorList, DelaySystemSolution, GraphConstruction, LinkedList, ListOfSolutions, xyPoint.

3. Створіть текстовий файл вигляду:

```
<html>
<head>
<title>Логістична система </title>
</head>
<body>
<hr>
<applet
  code=GraphConstruction.class
  id=GraphConstruction
  width=700
  height=400 >
<param name=x0 value=0>
<param name=x1 value=60>
<param name=Scale value=30>
<param name=Legend value=true>
<param name=GraphWidth value=300>
<param name=GraphHeight value=300>
<param name=GraphCount value=1 >
<param name=PunctureLine value=true>
<param name=Delay value=0.2>
```

```
<param name=Hmax value=.2>  
<param name=G value= 0.1>  
<param name=H value= 0.054>  
<param name=H_1 value= 0.0>  
</applet>  
</body>  
</html>
```

4. Збережіть файл, надавши йому розширення .html.

5. Запустіть файл через програму Web-браузер, встановлену в системі. Результат виконання аплету показано на рисунку 5.

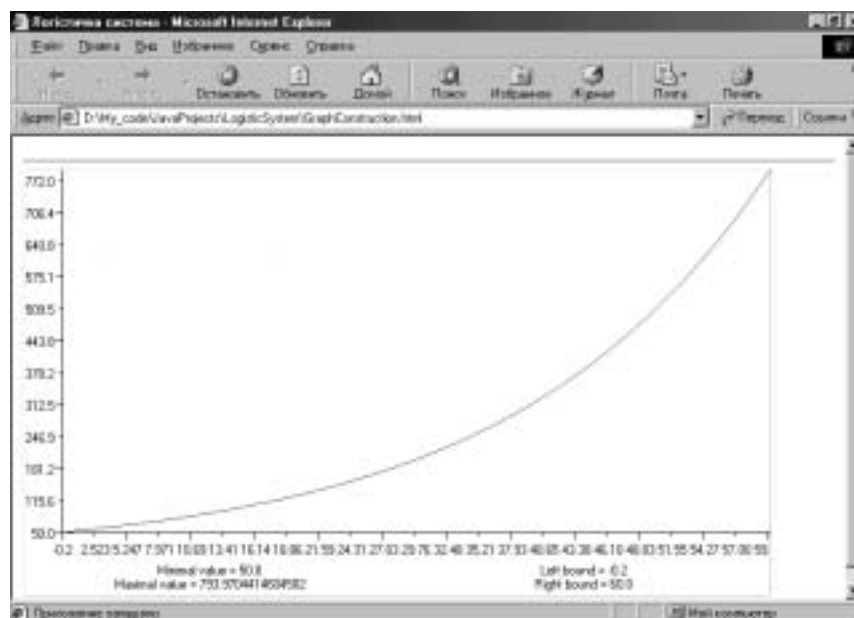
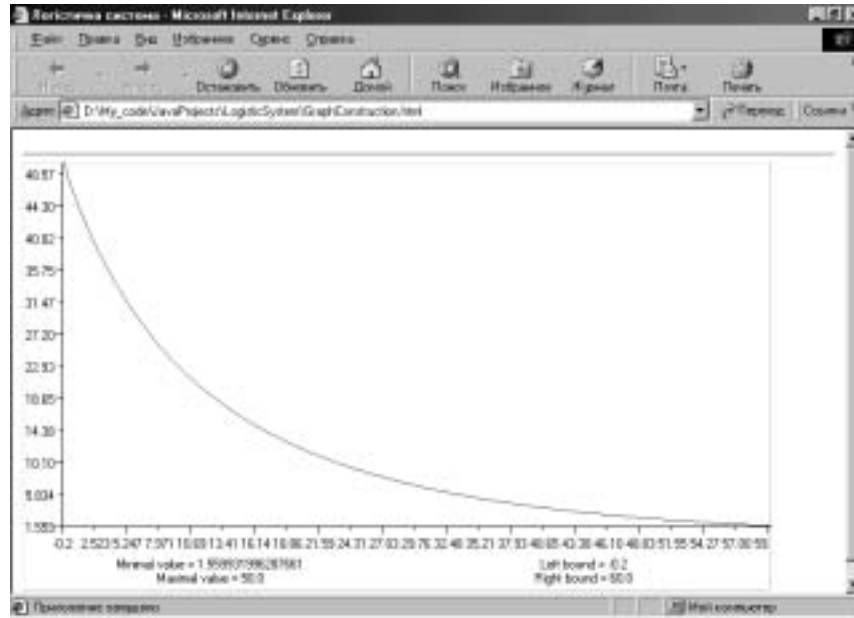


Рис. 5. Логістична модель розмноження.

Як видно з рисунка, графік відображає ріст чисельності населення, оскільки значення параметра народжуваності перебільшує значення параметра смертності.

Розглянемо випадок, при якому чисельність населення буде спадати, тобто смертність перевищуватиме народжуваність.

```
<html>
<head>
<title>Логістична система </title>
</head>
<body>
<hr>
<applet
  code=GraphConstruction.class
  id=GraphConstruction
  width=700
  height=400 >
<param name=x0 value=0>
<param name=x1 value=60>
<param name=Scale value=30>
<param name=Legend value=true>
<param name=GraphWidth value=300>
<param name=GraphHeight value=300>
<param name=GraphCount value=1 >
<param name=PunctureLine value=true>
<param name=Delay value=0.2>
<param name=Hmax value=.2>
<param name=G value= 0.054>
<param name=H value= 0.1>
<param name=H_1 value= 0.001>
</applet>
</body>
</html>
```



У випадку десятикратного перевищення народжуваності, порівняно із смертністю, отримуємо таку модель:

```

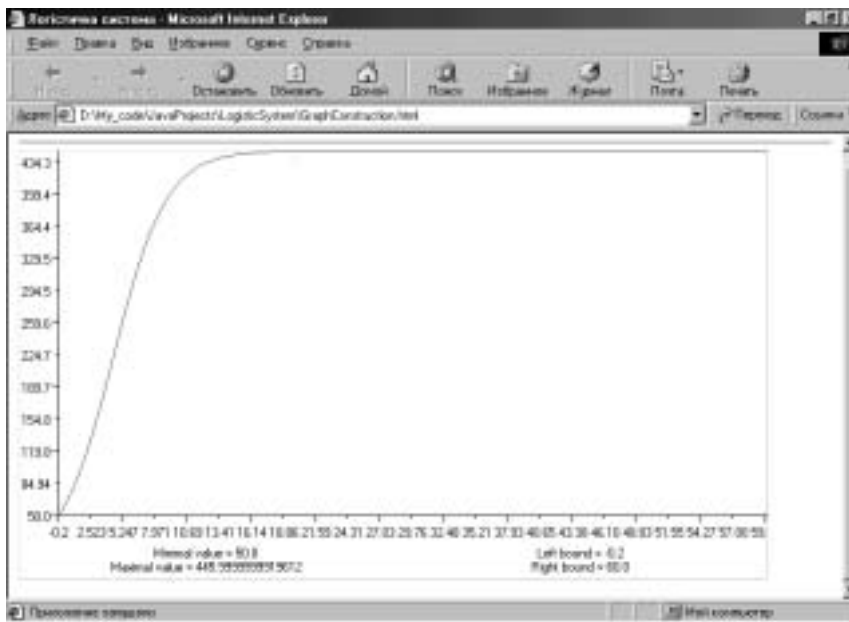
<html>
<head>
<title>Логістична система </title>
</head>
<body>
<hr>
<applet
  code=GraphConstruction.class
  id=GraphConstruction
  width=700
  height=400 >
<param name=x0 value=0>
<param name=x1 value=60>
<param name=Scale value=30>
<param name=Legend value=true>
<param name=GraphWidth value=300>

```

```

<param name=GraphHeight value=300>
<param name=GraphCount value=1>
<param name=PunctureLine value=true>
<param name=Delay value=0.2>
<param name=Hmax value=.2>
<param name=G value= 0.5>
<param name=H value= 0.054>
<param name=H_1 value= 0.001>
</applet>
</body>
</html>

```



Запитання та завдання

1. Дослідіть зміну чисельності населення у різних часових межах:

t1	t2
5	65
55	85

2. Здійснить повноекранний показ графіка за допомогою кнопки Whole screen.
3. Змодельуйте графіки для зміни чисельності населення для наступних значень параметрів моделі:

№ варіанта	h1	h	G
1	1.	.5	8000
2	2.	.3	5000

Примітка. Для цього вносяться відповідні зміни у речення типу
 <param name=Beta value=2.>
 файла. html.

Фармакокінетична модель із всмоктуванням

Попередні дослідження довели, що модель внутрішньом'язового введення препарату описується системою диференціальних рівнянь:

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

де M_1 — маса препарату в депо в момент часу t ; M — маса препарату в камері в момент часу t .

Змодельуємо графічно цей процес за допомогою кроків, які описані нижче.

1. Створіть новий каталог для збереження усіх файлів проекту.
2. Розмістіть у каталозі файли Java-класів: BoundsLocation, ColorList, DelaySystemSolution, GraphConstruction, LinkedList, ListOfSolutions, xyPoint.
3. Створіть текстовий файл вигляду:

```
<html>
<head>
<title>Модель внутрішньом'язового введення</title>
</head>
<body>
```

```
<hr>
<applet
  code=GraphConstruction.class
  id=GraphConstruction
  width=700
  height=370 >
<param name=x0 value=0>
<param name=x1 value=60>
<param name=Scale value=30>
<param name=Legend value=true>
<param name=GraphWidth value=300>
<param name=GraphHeight value=300>
<param name=GraphCount value=2>
<param name=PunctureLine value=true>
<param name=Delay value=.5>
<param name=Hmax value=.2>
<param name=K_1 value=0.1>
<param name=K_el value=0.01>
</applet>
</body>
</html>
```

4. Збережіть файл, надавши йому розширення .html.
5. Запустіть файл через програму Web-броузер, встановлену в системі. Результат виконання аплету показано на рисунку 6.

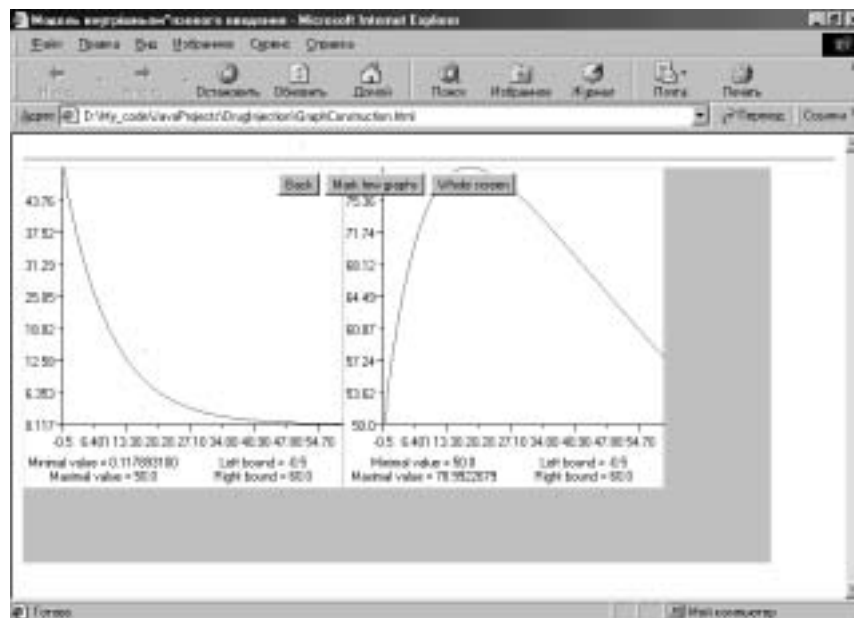


Рис. 6. Модель внутрішньом'язового введення.

Запитання та завдання

1. Дослідіть зміну всмоктування препаратів у різних часових межах:

t1	t2
10	55
5	60

2. Здійсніть повноекранний показ графіка за допомогою кнопки Whole screen.
3. Змоделуйте графіки для всмоктування препарату для наступних значень параметрів моделі:
4. Змоделуйте графіки для всмоктування препарату для наступних значень параметрів моделі:

№ варіанта	κ1	κ2
1	1.	.5
2	2.	.3

Примітка. Для цього вносяться відповідні зміни у речення типу
<param name=Beta value=2.>
файла. html.

5. Створіть Web-сторінку, яка б одночасно моделювала всмоктування препарату для двох груп параметрів, поданих у завданні 4.

ЯКІСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КУСКОВО-НЕПЕРЕРВНИХ СИСТЕМ. ЗАСТОСУВАННЯ В РАДІОТЕРАПІЇ

Обґрунтовано виявлення класу систем із запізненням і кусково-неперервною правою частиною в теорії реакції клітин на опромінення. Знайдено експотенціальну оцінку розв'язків, що допускає розв'язання проблеми контролю часу і пошуку часу, необхідного для пошуку бажаного діапазону.

Диференціальні рівняння із запізненням вигляду

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \alpha x(t) + b [x(t-\tau) - x_0], 0 \leq t \leq T, \\ \dot{x}(t) &= b [x(t-\tau) - x_0], t \geq T \end{aligned} \quad (1)$$

проявляються в теорії реакції клітини на радіоактивне опромінення. Це найпростіша теоретична модель, що використовується в радіотерапії. Тут t — змінна часу, скалярна функція $x(t)$ означає концентрацію речовини опромінення, x_0 — нормальна рівновага концентрації цієї речовини, виявлена внаслідок опромінення відсутня. Опромінення триває протягом часу T (ми приписуємо початкове значення $t=0$) і потім припиняється. Ми припускаємо, що клітини володіють здатністю поповнювати недостатність або усувати надлишок цієї речовини, але їхня реакція має час запізнення еквівалентний τ . Тому:

$$x(t) \equiv x_0, t \leq 0. \quad (2)$$

В рівнянні (1) стала α — стала опромінення і залежить від ступеня опромінення. Стала b показує реакцію клітини на відхилення від рівноваги концентрації x_0 .

Рівняння (1) та (2) зараз широко використовуються в медичній радіології для припущення результатів радіотерапії, що використовується в онкології.

Позначення

Позначимо $L_2([-τ, 0], R^n)$ простір Лебегових функцій, визначених на $[-τ, 0]$ з величинами в R^n і для фіксованого $τ ≥ 0$ розглядається Гільбертовий простір $H = R^n \times L_2([-τ, 0], R^n)$ з

внутрішнім результатом $\langle u_1, u_2 \rangle = v_1^T v_2 + \int_{-τ}^0 \phi_1^T(s) \phi_2(s) ds$,

де $u_i = (v_i, \phi_i) \in H$ і вимушеною нормою є

$$\|(v, \phi)\| = v^T v + \int_{-τ}^0 \phi^T(s) \phi(s) ds.$$

В продовженні інтервал траєкторії $x(t)$ довжину $τ$ позначимо через x_t , $x_t(s) = x(t+s)$ для будь-якого $-τ ≤ s ≤ 0$.

Ми отримуємо наступні норми:

$$\|x_t\|_2 = \left\{ \int_{-τ}^0 |x(t+s)|^2 ds \right\}^{1/2}, \|x_t\|_τ = \max_{-τ ≤ s ≤ 0} |x(t+s)|, \text{ де}$$

$|x(t+s)|$, що означає Евклідову норму.

Рівняння (1),(2) є тільки окремий клас систем із запізненням.

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= A(t, x_t)x(t) + B(t, x_t)[x(t-τ) - x_0], 0 \leq t \leq T, \\ \dot{x}(t) &= B(t, x_t)[x(t-τ) - x_0], t \geq T, \\ x(t) &\equiv x_0, t \leq 0. \end{aligned} \quad (3)$$

Тут x_0 — стала, $A, B : R \times L_2([-τ, 0], R^n) \rightarrow R^{n \times n}$ матрично-змінні оператори.

Розв'язання початкової проблеми є для кожного $t > 0$, функція $x \in L_2([-τ, t], R^n)$.

Відомо, що існує єдиний розв'язок, визначений на $[-\tau, 0]$, який залежить неперервно в початковій множині в нормі H .

Початкові величини можуть бути переписані:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x(t) \\ x(t-\tau) \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} x(t) \\ x(t-\tau) \end{pmatrix},$$

$$\begin{pmatrix} x(0) \\ x(-\tau) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_0 \\ x_0 \end{pmatrix} \in H, \quad (4), (5)$$

де

$$A \begin{pmatrix} x(t) \\ x(t-\tau) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \dot{x}(t) = A(t, x_t) x(t) + B(t, x_t) [x(t-\tau) - x_0], 0 \leq t < T, \\ \dot{x}(t) = B(t, x_t) [x(t-\tau) - x_0], t \geq T \\ \frac{dx(s)}{ds}, -\tau \leq s \leq 0 \end{pmatrix} \quad (6)$$

нескінченно малий оператор.

Лінійні перетворення залежних величин

Відповідні перетворення дають можливість спростити систему (3). Це дуже важливо, якщо нам потрібно знайти наближені розв'язки в чистій формі.

Дослідження поведінки розв'язку системи (3) на $t \geq T$ зводиться до дослідження рівняння

$$\frac{d\tilde{x}(t)}{dt} = B(t, \tilde{x}_t + x_0) \tilde{x}(t - \tau). \quad (7)$$

Це очевидно, оскільки ми використовуємо перетворення

$$\tilde{x}(t) = x(t) - x_0.$$

Отже,

$$\frac{d\tilde{x}(t)}{dt} = \dot{x}(t) = B(t, x_t) [x(t - \tau) - x_0] = B(t, \tilde{x}_t + x_0) \tilde{x}(t - \tau).$$

Інший факт твердить, що дослідження поведінки системи (3), за умови, що

(I) $A(t, x_t) \equiv A, B(t, x_t) \equiv B$ сталі матриці,

(II) A та B комутативні, тобто, $AB=BA$, зводиться до дослідження рівняння

$$\frac{d\tilde{x}(t)}{dt} = B\tilde{x}(t-\tau). \quad (8)$$

Щоб це показати, ми використовуємо лінійне перетворення

$$\tilde{x}(t) = e^{-At} (x(t) - (A+B)^{-1} Bx_0).$$

Звідси,

$$\begin{aligned} \frac{d\tilde{x}(t)}{dt} &= -Ae^{-At}x(t) + e^{-At}(Ax(t) + Bx(t-\tau) - Bx_0) + Ae^{-At}(A+B)^{-1}Bx_0 = \\ &e^{-At}[Bx(t-\tau) - Bx_0 + A(A+B)^{-1}Bx_0] = \\ &e^{-At}[Bx(t-\tau) - Bx_0 + [(A+B) - B](A+B)^{-1}Bx_0] = \\ &e^{-At}[Bx(t-\tau) - B(A+B)^{-1}Bx_0] = \\ &e^{At}B[x(t-\tau) - (A+B)^{-1}Bx_0] = B\tilde{x}(t-\tau). \end{aligned}$$

Як продовження, ми обгрунтуємо тільки систему (3), припускаючи, що умови попереднього факту дотримані. Це дозволяє нам замінити початкові величини

$$\begin{aligned} \frac{d\tilde{x}(t)}{dt} &= B\tilde{x}(t-\tau), t \geq 0 \\ \tilde{x}(t) &= e^{At}(A+B)^{-1}Ax_0, -\tau \leq t \leq 0, \end{aligned} \quad (9)$$

де

$$\tilde{x}(t) = \begin{cases} e^{-At}(x(t) - (A+B)^{-1}Bx_0), 0 \leq t \leq T, \\ x(t) - x_0, t \geq T. \end{cases}$$

Система (3) у вигляді (9) може бути використана для отримання еспотенціальних наближень розв'язку. Це є два основних

знайдених наближень для систем із запізненням в чистій формі, що базується на методі функцій Ляпунова.

Оцінка розв'язку як результат різницевої нерівності

Розглянемо поведінку розв'язку (3) на $t > 0$. Використаємо методику для функціонально-диференціальних рівнянь:

$$\dot{\tilde{x}}(t) = A(t, x_t)x(t) + B(t, x_t)x(t - \tau).$$

Головна ідея цього підходу полягає у використанні функціоналів

$$v(t, \phi) = \phi^T(0)\phi(0) + \int_{-\tau}^0 \phi^T(s)V(t+s)\phi(s)ds. \quad (10)$$

Відмітимо, що для конкретного розв'язку ми маємо обґрунтований функціонал як функцію від t . Використаємо позначення

$$v(t) = v(t, x_t).$$

Нехай відомо, що якщо $A(t, x_t) \equiv A, B(t, x_t) \equiv B$ — сталі матриці, то можна замінити у функціоналі $V(t+s) \equiv V$.

Експотенціальні оцінки отримані. Ця оцінка базується на нерівності

$$v(t) \leq v(t - 2\tau)d, \quad (11)$$

де $d < 1$ є стала, яка є визначеною.

Припустимо, що

(I) існує число μ_1 , таке, що

$$\dot{v}(t) \leq \mu_1 |x(t)|^2, t \geq 0$$

(II) існують додатні числа a, b і c такі, що

$$|A| = |A(t, \phi)| \leq a, |B| = |B(t, \phi)| \leq b, \phi \in C, |V| = |V(t)| \leq c, t \geq -\tau.$$

Тоді існують сталі $v > 0$ та $N > 0$ такі, що

$$v(t) \leq v(0)Ne^{-vt}, t \geq 2\tau. \quad (12)$$

Зауваження. Вищевказані величини N та v мають точно визначену форму, а саме:

$$\rho = \frac{1}{(1 + \tau c)^{1/2}} \frac{1}{a + b}, \quad f = - \frac{\mu}{8(1 + \tau c_0)} \rho,$$

$$d = \begin{cases} \frac{1}{1 + \frac{f}{\rho} \tau}, & \tau \leq \tau_0 \\ c_0, & \tau > \tau_0 \end{cases},$$

де c_0 є додатній розв'язок рівняння

$$f c_0^{3/2} + c_0 - 1 = 0 \quad \text{та} \quad \tau_0 = \rho \sqrt{c_0}.$$

$$\text{Тоді} \quad v = -\frac{\ln d}{2\tau}, \quad N = \frac{1}{d}.$$

Застосуємо припущення (12) до системи (3) при $t > 0$. Раніше досліджено такі два твердження.

- Якщо $2\tau \leq t < T$, то

$$|x(t)| \leq \frac{|B|}{|A+B|} |x_0| + (1 + \tau c)^{1/2} \|\tilde{x}_0\|_{\tau} N^{1/2} e^{(|A| - \frac{p}{2})t}. \quad (13)$$

За означенням $\tilde{x}(t)$

$$x(t) = e^{At} \tilde{x}(t) + (A+B)^{-1} B x_0. \quad (14)$$

Завдяки (12) та властивостям функції v ми отримуємо:

$$|\tilde{x}(t)|^2 \leq v(0) N e^{-vt} \leq (1 + \tau c) \|\tilde{x}_0\|_{\tau}^2 N e^{-vt}. \quad (15)$$

Враховавши розрахунки (14) та (15), ми отримуємо: (13)

- Якщо $t \geq T \geq 2\tau$, то

$$|x(t)| \leq |x_0| + (1 + \tau c)^{1/2} N_1 N^{-1/2} e^{-\frac{vt}{2}}. \quad (16)$$

Тут

$$N_I = (I + \tau c)^{1/2} \|\tilde{x}_0\|_{\tau} N^{-1/2} e^{-v(T-\tau)}.$$

Виявлено дві основні проблеми.

(I) Отримання концентрації N . Час T опромінення є сталим. Як знайти час t , коли рівень концентрації речовини буде зменшуватися, якщо задано N .

(II) Знайдено час опромінення T . Це є необхідним для отримання зменшення потрібної концентрації речовини при даному N у фіксованому t змінного часу опромінення T .

Природно виникають проблеми, необхідні не тільки для підвищення, але й для пониження оцінки системи (3). А саме,

(III) Отримання концентрації, більшої, ніж N .

(IV) Знаходження часу опромінення T для перевищення рівня концентрації N у фіксованому часі t .

У порядку розв'язання задач (I)-(IV) ми також використаємо функціонал Ляпунова. Це наближення базується на отриманні різницево-диференціальних нерівностей.

Похідна функції $v(t)$ вздовж розв'язків $\tilde{x}(t)$ має вигляд:

$$\dot{v}(t) = -\xi^T C \xi,$$

$$\xi = \begin{pmatrix} \tilde{x}(t) \\ \tilde{x}(t-\tau) \end{pmatrix}, C = \begin{bmatrix} -V & -B \\ -B^T & V \end{bmatrix}.$$

Представимо шлях двосторонньої оцінки функції $v(t)$.

Функціонал v вздовж розв'язків $\tilde{x}(t)$, тобто $v(t) = v(\tilde{x}_t)$ задовольняє різницево-диференціальну нерівність.

$$\dot{v}(t) + a_1 v(t) + b_1 v(t-\tau) \leq 0, t \geq \tau,$$

$$a_1 = \lambda_{\min}(C) \left[I + \frac{\lambda_{\max}(V)}{\lambda_{\min}(C)} \right], b_1 = \lambda_{\min}(C) \left[I - \frac{\lambda_{\max}(V)}{\lambda_{\min}(C)} \right].$$

$\dot{v}(t)$:

Щоб довести цей факт, скористаємося властивістю

$$|\tilde{x}(t)|^2 + \lambda_{\min}(V) \|\tilde{x}_{(t)}\|^2 + \lambda_{\max}(V) \|\tilde{x}_t\|_2^2 . \quad (17)$$

Якщо матриця C є додатною, то $\dot{v}(t)$: задовольняє

$$\dot{v}(t) \leq -\lambda_{\min}(C) \left[|\tilde{x}(t)|^2 + |\tilde{x}(t-\tau)|^2 \right]. \quad (18)$$

Проінтегрувавши цю нерівність в межах, ми отримуємо:

$$v(t) - v(t-\tau) \leq -\lambda_{\min}(C) \left[\|\tilde{x}_t\|_{22}^2 + \|\tilde{x}_{t-\tau}\|_2^2 \right].$$

Звідси,

$$-\frac{\lambda_{\max}(V)}{\lambda_{\min}(C)} \{v(t) - v(t-\tau)\} \geq \lambda_{\max}(V) \left[\|\tilde{x}(t)\|_2^2 + \|\tilde{x}_{t-\tau}\|_2^2 \right].$$

З (18) ми отримуємо:

$$-\frac{1}{\lambda_{\min}(C)} \dot{v}(t) \geq \left[|\tilde{x}(t)|^2 + \|\tilde{x}(t-\tau)\|_2^2 \right].$$

Додавши ці дві нерівності, ми маємо:

$$-\frac{\lambda_{\max}(V)}{\lambda_{\min}(C)} \{v(t) - v(t-\tau)\} - \frac{1}{\lambda_{\min}(C)} \dot{v}(t) \geq v(t) + v(t-\tau).$$

Функціонал v вздовж розв'язків $\tilde{x}(t)$ задовольняє різницево-диференціальну нерівність

$$0 \leq \dot{v}(t) + a_2 v(t) + b_2 v(t-\tau), t \geq \tau,$$

$$a_2 = \lambda_{\max}(C) \left[1 + \frac{\lambda_{\min}(V)}{\lambda_{\max}(C)} \right], b_2 = \lambda_{\max}(C) \left[1 - \frac{\lambda_{\min}(V)}{\lambda_{\max}(C)} \right].$$

Диференціальне рівняння

$$\dot{z} + az(t) + bz(t-\tau) = 0, t > 0, z(t) = \phi(t), -\tau \leq t \leq 0 \quad (19)$$

з коефіцієнтами $a = a_1$ та $b = b_1$ ($a = a_2$, $b = b_2$) є асимптотично стійким для будь-якого $\tau > 0$.

ДОСЛІДЖЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК СТІЙКОСТІ В ОДНІЙ НЕЛІНІЙНІЙ СИСТЕМІ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ

У багатьох застосуваннях припускається, що на поведінку піддослідної системи не впливає жодна затримка в часі, тобто майбутній стан системи не залежить від попередніх станів і визначається лише теперішнім. У таких випадках динамічна система переважно моделюється звичайними диференціальними рівняннями. Однак при глибшому вивченні виявляється, що такий погляд — це лише перше наближення до дійсного стану і реальніша модель повинна включати минулі стани системи.

Крім того, деякі задачі повністю втрачають свій зміст без розгляду "попередньої історії". Ці положення були відомі і раніше, але теорія систем з післядією інтенсивно розвивається лише останніх 50 років. Досягнення в галузі обчислювальної техніки є дуже важливими, оскільки теорія інтегрування, тобто аналітичного розв'язування, для систем з післядією не настільки успішна.

Перші системи, з якими зіткнулися дослідники, були біологічними. При дослідженні динаміки популяцій двох антагоністичних видів використовувалися системи із запізненням. Р. Беллман вивчав наслідки введення в кров хімічного розчину. Зауважимо, що рівняння, які описують цей процес, не є звичайними диференціальними рівняннями, оскільки повна циркуляція крові триває близько двох хвилин.

Вперше модель імунного захисту людського організму була розроблена групою математиків і лікарів на чолі з Г.І. Марчуком. Як зазначає Г.І. Марчук, модель дала непогані результати при використанні її для лікування пневмонії та вірусного гепатиту.

Асимптотична стійкість

Головні результати теорії стійкості

Широке коло задач пов'язане із дослідженнями динаміки об'єктів, що описуються диференціальними рівняннями із запізненням:

$$\frac{d}{dt}x(t) = F[x_t(s)], -\tau \leq s \leq 0, t \geq 0. \quad (2.1)$$

Тут $F[x_t(s)]$ — функціонал, визначений для довільного фіксованого $t \geq 0$ на множині кусково-неперервних функцій

$$x_t(s) = \begin{pmatrix} x_1(t+s) \\ x_2(t+s) \\ \cdot \\ \cdot \\ x_n(t+s) \end{pmatrix}, -\tau \leq s \leq 0.$$

Одним з найзагальніших методів дослідження стійкості таких задач є прямий метод Ляпунова. Використання такої методики для систем з післядією пов'язане з двома напрямками. Перший ґрунтується на скінченно-вимірних функціях Ляпунова і використовує теореми Б.С. Разуміхіна. Однак цей підхід має недолік. А саме, не доведено необхідності цих умов стійкості. Сенс диференціально-різницевих рівнянь полягає в нескінченно-вимірних просторах. Використання скінченно-вимірних функцій Ляпунова веде до зайвих достатніх умов.

З цієї причини М.М. Красовський запропонував підійти до вивчення стійкості з точки зору дослідження процесів у функціональних просторах. В якості точки простору він запропонував розглядати не вектор $x(t)$, а вектор-відрізок цієї траєкторії $x_t(s) = \{x(t+s) : -\tau \leq s \leq 0\}$. Замість функції $v(x(t))$ він запропонував використовувати функціонал $V[x_t(s)]$, визначений на відрізку $x_t(s)$. Використання функціоналів — це природне узагальнення прямого методу Ляпунова для звичайних диференціальних рівнянь на рівняння із запізненням. Головний результат для автономних систем твердить:

нехай існують $V : C \rightarrow R, V(0) = 0$ — функціонал і неперервні функції $a, b : R^+ \rightarrow R^+$, такі, що $a(r) > 0$ при $r > 0$, $a(r) \rightarrow \infty$ при $r \rightarrow \infty$,

$$a(|x(t)|) \leq V[x_t(s)], \dot{V}[x_t(s)] \leq -b(|x(t)|).$$

Тоді незбурений роз'язок системи $x=0$ (1) є стійким, а кожен розв'язок обмеженим. Якщо, крім цього, $b(r) > 0$ при $r > 0$, тоді кожен розв'язок прямує до нуля при $t \rightarrow \infty$.

Один загальний випадок нелінійної системи третього порядку із запізненням.

Розглянемо систему диференціальних рівнянь із запізненням:

$$\begin{aligned} & \cdot \\ & x(t) = ax(t) + X(x(t-\tau), y(t-\tau), z(t-\tau)), \\ & \cdot \\ & y(t) = by(t) + Y(x(t-\tau), y(t-\tau), z(t-\tau)), \quad (2.2) \\ & \cdot \\ & z(t) = cz(t) + Z(x(t-\tau), y(t-\tau), z(t-\tau)) \end{aligned}$$

Тут a, b і c — від'ємні константи, функції X, Y, Z задовольняють наступні умови:

$$\begin{aligned} \frac{|X(x, y, z)|}{|x|} &\rightarrow 0, \text{ при } |x| + |y| + |z| \rightarrow 0, \\ \frac{|Y(x, y, z)|}{|x|} &\leq g_y |y|, \\ \frac{|Z(x, y, z)|}{|x|} &\leq g_z |z| \end{aligned} \quad (2.3)$$

де g_y, g_z — додатні константи.

Нехай умови (2.3) виконані.

Тоді незбурений розв'язок $|x|=|y|=|z|\equiv 0$ (2.2) є стійким та експоненціально x -стійким.

Для дослідження вищесказаного, припускається, що: нехай

$v(x(t)) = -\frac{1}{2a}x^2(t)$ — функція Ляпунова для скалярного рівняння

$$\dot{x}(t) = ax(t). \quad (2.4)$$

Тоді

$$\frac{dv}{dt} = -x^2(t), \quad \text{grad}_x v = -\frac{1}{a}x(t).$$

Розглянемо функціонал, що відображає $C[-\tau, 0]$ в R_1 вигляду:

$$V[x_t(s)] = v(x) + \int_{-\tau}^0 x_t^2(s) ds.$$

Повна похідна функціоналу вздовж першого рівняння з (2.2) має вигляд:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= -x^2(t) + \frac{dv}{dx} X(x(t-\tau), y(t-\tau), z(t-\tau)) + x^2(t) - x^2(t-\tau) = \\ &= -x^2(t-\tau) - \frac{1}{a}x(t)X(x(t-\tau), y(t-\tau), z(t-\tau)) \leq -x^2(t-\tau) - \frac{1}{a}|x(t)||X|, \end{aligned}$$

Згідно з умовами, (2.3) існує $\beta, 0 < \beta < H$ таке, що:

$$\frac{dV}{dt} \leq -c_1 x^2(t-\tau), c_1 > 0 - \text{const} \quad (2.5)$$

в області

$$t \geq 0, |x| \leq \beta, |y| \leq \beta, |z| \leq \beta. \quad (2.6)$$

Функціонал $V[t, x_t(s)]$ задовольняє умови

$$V[x_t(s)] \leq Nx^2(t), V[x_t(s)] \geq -\frac{1}{2a} x^2(t) \quad (2.7)$$

при досить великому N .

Нехай $x_t(\varphi, \psi, \zeta)(s), y_t(\varphi, \psi, \zeta)(s), z_t(\varphi, \psi, \zeta)(s)$ — довільний розв'язок системи (2.2) з початковими умовами $x_0(s) = \varphi(s), y_0(s) = \psi(s), z_0(s) = \zeta(s)$ і з області

$$t_0 \geq 0, \|\varphi\|_\tau \leq \delta, \|\psi\|_\tau \leq \delta, \|\zeta\|_\tau \leq \delta, \delta \leq \beta.$$

Розглянемо інтервал $(0, T)$, на якому підслідний розв'язок задовольняє умови

$$\|x_t(\varphi, \psi, \zeta)(s)\|_\tau \leq \beta, \|y_t(\varphi, \psi, \zeta)(s)\|_\tau \leq \beta, \|z_t(\varphi, \psi, \zeta)(s)\|_\tau \leq \beta.$$

Оскільки мають місце (2.5), (2.6), (2.7), то розв'язок першого рівняння з (2.2) — експоненціально x -стійкий, тобто:

$$\left| x_t(\varphi, \psi, \zeta)(s) \right| \leq N \|\varphi\|_\tau e^{-\frac{c}{N}t}. \quad (2.8)$$

Представимо функцію $y_t(\varphi, \psi, \zeta)(s)$, що задовольняє друге рівняння з (2.2) в наступному вигляді:

$$y(t) = e^{bt} \psi(0) + \int_0^t e^{b(t-\theta)} Y d\theta. \quad (2.9)$$

Оскільки $b < 0$, то маємо:

$$\begin{aligned}
|y(t)| &\leq |\psi(0)| + \int_0^t g_y |y(\theta - \tau)| |x(\theta - \tau)| d\theta \leq \\
|\psi(0)| &+ \int_0^t g_y |y(\theta - \tau)| N \|\varphi\|_\tau e^{-\frac{c_1}{N}\theta} d\theta \leq \\
|\psi(0)| &+ g_y N \|\varphi\|_\tau \int_0^t e^{-\frac{c_1}{N}(\theta_1 + \tau)} |y(\theta_1)| d\theta_1.
\end{aligned}$$

Застосовуючи до останньої нерівності леми Гронуола-Белмана, отримуємо:

$$\begin{aligned}
|y(t)| &\leq |\psi(0)| \exp \left[g_y N \|\varphi\|_\tau \int_{-\tau}^t e^{-\frac{c_1}{N}(\theta_1 + \tau)} d\theta_1 \right] \leq \\
|\psi(0)| \exp &\left[g_y N \|\varphi\|_\tau \int_{-\tau}^{\infty} e^{-\frac{c_1}{N}(\theta_1 + \tau)} d\theta_1 \right] = \\
|\psi(0)| \exp &\left[\frac{g_y N \|\varphi\|_\tau}{c_1} \right].
\end{aligned}$$

Виберемо $\varepsilon: 0 < \varepsilon e^\varepsilon < \beta$ і $\delta(\varepsilon) > 0$ такі, що мають місце нерівності

$$\delta < c_2 \varepsilon, \|\psi\|_\tau \leq \varepsilon, c_2 = \min \left\{ \frac{1}{N}, \frac{c_1}{g_y N^2} \right\}.$$

Звідси, при $t \in (0, T)$ має місце

$$\begin{aligned}
|x(t)| &\leq N \|\varphi\|_\tau e^{-\frac{c_1}{N}t} \leq \varepsilon e^{-\frac{c_1}{N}t}, \\
|y(t)| &\leq \varepsilon e^\varepsilon.
\end{aligned}$$

Прийmemo $\varepsilon e^\varepsilon < \beta$. Таким чином, нерівності мають місце для довільного $t \geq 0$. Таким же чином, як це було зроблено для y , можна довести z -стійкість (2.2).

Система імунного захисту

Наша подальша мета — отримати достатні умови стійкості в явному вигляді для наступної нелінійної системи:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \alpha x(t) - bx(t)y(t) - cx(t), \\ \dot{y}(t) &= -\beta y(t) + kx(t-\tau)y(t-\tau) + lz(t-\tau), \quad z(t) = mf(x(t-\tau)) - nz(t). \end{aligned} \tag{3.1}$$

Тут $f(x) = \frac{x}{q+x}$. З цією метою введемо такі позначення:

Нехай $h_1, h_2, h_3, g_1, g_2, g_3$ — довільні додатні константи. Нехай

$$\begin{aligned} \Delta_1 &= -2h_1 + g_1, \\ \Delta_2 &= -2h_2\beta + g_2, \\ \Delta_3 &= -2h_3n + g_3, \\ \Delta_4 &= -g_1\Delta_1\Delta_2\Delta_3 - \frac{h_3^2 m^2}{q^2} \Delta_1\Delta_2 - h_1^2 \alpha^2 \Delta_2\Delta_3, \\ \Delta_5 &= -g_2\Delta_4, \\ \Delta_6 &= -g_3\Delta_5 + g_2h_2^2 \left(-\Delta_1\Delta_3g_1 - \Delta_1 \frac{h_3^2 m^2}{q^2} - h_1^2 \alpha^2 \Delta_3 \right). \end{aligned}$$

Попередні дослідження показали таке: **якщо існують додатні константи $h_1, h_2, h_3, g_1, g_2, g_3$, що задовольняють нерівності**

$$\begin{aligned}
\Delta_1 &< 0, \\
\Delta_2 &< 0, \\
\Delta_3 &< 0, \\
\Delta_4 &> 0, \\
\Delta_6 &> 0,
\end{aligned}
\tag{3.2}$$

тоді тривіальний розв'язок (2.2) є асимптотично стійким.

Для утвердження цього факту використаємо квадратичний функціонал вигляду:

$$V[x_i(s), y_i(s), z_i(s)] = h_1 x^2(t) + h_2 y^2(t) + h_3 z^2(t) + \int_{-\tau}^0 \{g_1 x_i^2(s) + g_2 y_i^2(s) + g_3 z_i^2(s)\} ds,$$

що є додатньо-означеним на розв'язках системи (22). Обчислимо повну похідну функціоналу $V[x_i(s), y_i(s), z_i(s)]$, використовуючи систему (22). Отримаємо:

$$\begin{aligned}
\frac{dV}{dt}[x_i(s), y_i(s), z_i(s)] &= \Delta_1 x^2(t) + \Delta_2 y^2(t) + \Delta_3 z^2(t) + 2h_1 \alpha x(t)x(t-\tau) + \\
& x(t-\tau)y(t-\tau)\{-2h_1 b x(t) - 2h_2 k y(t)\} + 2h_2 l y(t)z(t-\tau) + 2h_3 m \frac{z(t)x(t-\tau)}{q + x(t-\tau)} - \\
& g_1 x^2(t-\tau) - g_2 y^2(t-\tau) - g_3 z(t-\tau).
\end{aligned}$$

Зробимо перетворення у всіх складових порядку, відмінного від двох. Тут береться до уваги додатність траєкторії системи. Маємо:

$$\begin{aligned}
\frac{dV}{dt}[x_i(s), y_i(s), z_i(s)] &\leq \Delta_1 x^2(t) + \Delta_2 y^2(t) + \Delta_3 z^2(t) + 2h_1 \alpha x(t)x(t-\tau) + \\
& 2h_2 l y(t)z(t-\tau) + 2 \frac{h_3 m}{q} z(t)x(t-\tau) - \\
& g_1 x^2(t-\tau) - g_2 y^2(t-\tau) - g_3 z(t-\tau).
\end{aligned}$$

Ми отримали нерівність, де в правій частині є квадратична форма, що відповідає вектору:

$$\phi = (x(t), y(t), z(t), x(t-\tau), y(t-\tau), z(t-\tau))^T.$$

Маємо:

$$\frac{dV}{dt} [x_t(s), y_t(s), z_t(s)] \leq \phi^T W \phi.$$

Тут:

$$W = \begin{pmatrix} \Delta_1 & 0 & 0 & h_1\alpha & 0 & 0 \\ 0 & \Delta_2 & 0 & 0 & 0 & h_2l \\ 0 & 0 & \Delta_3 & \frac{h_3m}{q} & 0 & 0 \\ h_1\alpha & 0 & \frac{h_3m}{q} & -g_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -g_2 & 0 \\ 0 & h_2l & 0 & 0 & 0 & -g_3 \end{pmatrix}.$$

Взявши до уваги вигляд матриці W , стає зрозумілим, що від'ємна визначеність W є еквівалентною виконанню вищезгаданих нерівностей.

Експоненціальні оцінки

Далі розглядатимемо лише той випадок, коли умови 3.1 мають місце. Введемо деякі позначення. Нехай $\lambda_{\max}(W)$ — це максимальне власне значення матриці W .

$$\begin{aligned} \underline{h} &= \min\{h_1, h_2, h_3\}, \underline{g} = \min\{g_1, g_2, g_3\}, \\ \bar{h} &= \max\{h_1, h_2, h_3\}, \bar{g} = \max\{g_1, g_2, g_3\}, \\ a_1 &= \frac{1}{\bar{h}} [\lambda_{\max}(W) - \bar{g}], b_1 = \frac{1}{\underline{h}} [\lambda_{\max}(W) + \underline{g}]. \end{aligned}$$

Нехай система (2.2) така, що умови 3.1 мають місце. Крім того:

$$\lambda_{\max}(W) + \bar{g} \geq 0.$$

Тоді має місце:

$$x^2(t) + y^2(t) + z^2(t) \leq \frac{V(t_0)}{h} e^{-\lambda(t-t_0)}, t \geq t_0. \quad (4.1)$$

Тут λ — додатний розв'язок рівняння:

$$\lambda + a_1 + b_1 e^{\lambda\tau} = 0$$

Для ствердження цього факту використовується наступне.

Нехай скалярна функція $p(t) \geq 0$ — неперервна на $[t_0 - h, T]$. Якщо $t \in [t_0, T]$, тоді функція $p(t)$ — неперервно диференційована і задовольняє нерівність

$$\dot{p}(t) \leq -\gamma p(t) + \beta \|p_t\|_{\tau}, t_0 \leq t \leq T, p_t = p(t + \theta), -\tau \leq \theta \leq 0.$$

Тут γ і β — константи та $\gamma > \beta \geq 0$. Тоді:

$$p(t) \leq \|p_{t_0}\|_{\tau} e^{-\lambda(t-t_0)}, t_0 \leq t \leq T,$$

де λ — єдиний додатний розв'язок рівняння:

$$\lambda = \gamma - \beta e^{\lambda\tau}.$$

Щоб показати правильність факту (4.1), використаємо наступні нерівності для функціоналу $V[x_i(s), y_i(s), z_i(s)]$:

$$h(x^2(t) + y^2(t) + z^2(t)) + \underline{g} \{ \|x_i(s)\|_{\tau}^2 + \|y_i(s)\|_{\tau}^2 + \|z_i(s)\|_{\tau}^2 \} \leq V[x_i(s), y_i(s), z_i(s)] \leq \bar{h}(x^2(t) + y^2(t) + z^2(t)) + \bar{g} \{ \|x_i(s)\|_{\tau}^2 + \|y_i(s)\|_{\tau}^2 + \|z_i(s)\|_{\tau}^2 \} \quad (4.2)$$

і

$$\dot{V}[x_i(s), y_i(s), z_i(s)] \leq \lambda_{\max}(W)(x^2(t) + y^2(t) + z^2(t) + x^2(t-\tau) + y^2(t-\tau) + z^2(t-\tau)) \quad (4.3)$$

Інтегруючи нерівність (2.4) при $t - \tau \leq s \leq t, t \geq \tau$, маємо:

$$V(t) - V(t - \tau) \leq \lambda_{\max}(W) \{ \|x_t(s)\|_{\tau_2}^2 + \|y_t(s)\|_{\tau_2}^2 + \|z_t(s)\|_{\tau_2}^2 + \|x_{t-\tau}(s)\|_{\tau_2}^2 + \|y_{t-\tau}(s)\|_{\tau_2}^2 + \|z_{t-\tau}(s)\|_{\tau_2}^2 \}. \quad (4.4)$$

Домножимо (4.4) на $\bar{g} / \lambda_{\max}(W)$. Маємо:

$$\frac{\bar{g}}{\lambda_{\max}(W)} [V(t) - V(t - \tau)] \geq \bar{g} \{ \|x_t(s)\|_{\tau_2}^2 + \|y_t(s)\|_{\tau_2}^2 + \|z_t(s)\|_{\tau_2}^2 + \|x_{t-\tau}(s)\|_{\tau_2}^2 + \|y_{t-\tau}(s)\|_{\tau_2}^2 + \|z_{t-\tau}(s)\|_{\tau_2}^2 \} \quad (4.5)$$

Домножимо (4.3) на $\bar{h} / \lambda_{\max}(W)$. Маємо:

$$\frac{\bar{h}}{\lambda_{\max}(W)} \dot{V}(t) \geq \bar{h} (x^2(t) + y^2(t) + z^2(t) + x^2(t - \tau) + y^2(t - \tau) + z^2(t - \tau)) \quad (4.6)$$

Складемо нерівності (4.5) і (4.6). Маємо:

$$\begin{aligned} & \frac{\bar{g}}{\lambda_{\max}(W)} [V(t) - V(t - \tau)] + \frac{\bar{h}}{\lambda_{\max}(W)} \dot{V}(t) \geq \\ & \bar{h} (x^2(t) + y^2(t) + z^2(t) + x^2(t - \tau) + y^2(t - \tau) + z^2(t - \tau)) + \\ & \bar{g} \{ \|x_t(s)\|_{\tau_2}^2 + \|y_t(s)\|_{\tau_2}^2 + \|z_t(s)\|_{\tau_2}^2 + \|x_{t-\tau}(s)\|_{\tau_2}^2 + \|y_{t-\tau}(s)\|_{\tau_2}^2 + \|z_{t-\tau}(s)\|_{\tau_2}^2 \} \geq \\ & V(t) + V(t - \tau). \end{aligned}$$

Звідси:

$$\dot{V}(t) \leq a V(t) + b V(t - \tau). \quad (4.7)$$

Оскільки вважаємо, що $V(t)$ спадає, то:

$$\|V_t\|_{\tau} = V[x_{t-\tau}(s)] = V(t - \tau).$$

Отже, можна застосувати вищезгадані твердження до нерівності (2.8) і функції $p(t) = V(t)$, де $b_1 > 0$.

Далі скористаємося нерівністю

$$V(t) \geq \underline{h}(x^2(t) + y^2(t) + z^2(t)).$$

Приклади

Розглянемо приклад, що ілюструє так звану субклінічну форму.

Нехай

$$\begin{aligned} \alpha &= 1.04, b = 0.6, c = 1, \\ \beta &= 0.1, k = 0.4, l = 0.04, \\ m &= 1, q = 100, n = 0.01, \\ \tau &= 0.1. \end{aligned}$$

Використаємо той же функціонал Ляпунова-Красовського при $h_1 = h_2 = h_3 = 3$, $g_1 = g_2 = g_3 = 1$. Застосовуючи висновки попереднього розділу до цієї системи, маємо: $\lambda = 0.98$. Рисунок 1 показує зміни x, y, z в часі.

Наступний приклад ілюструє хронічну форму захворювання.

Нехай

$$\begin{aligned} \alpha &= 1, b = 10, c = 1.01, \\ \beta &= 100, k = -5, l = 34, \\ m &= 1, q = 10000, n = 0.2, \\ \tau &= 0.1. \end{aligned}$$

Рисунок 2 показує зміни x, y, z в часі.

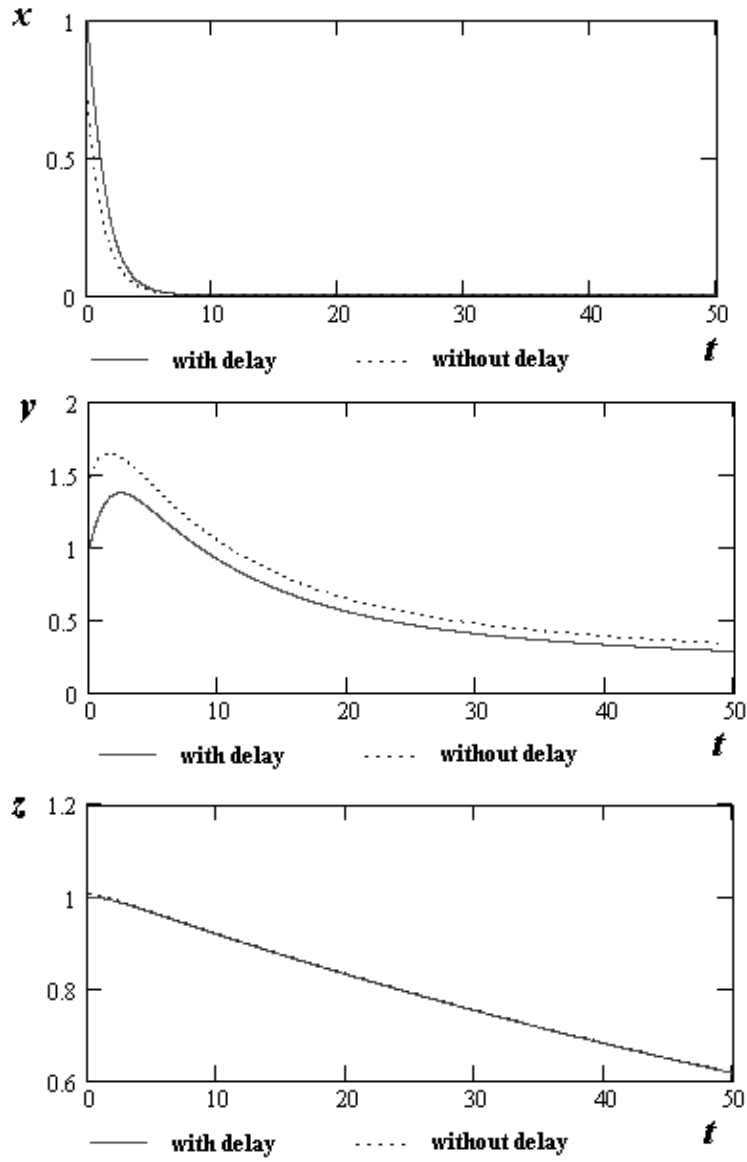


Рис. 1. Моделювання субклінічної форми захворювання, використовуючи системи із запізненням та без запізнення.

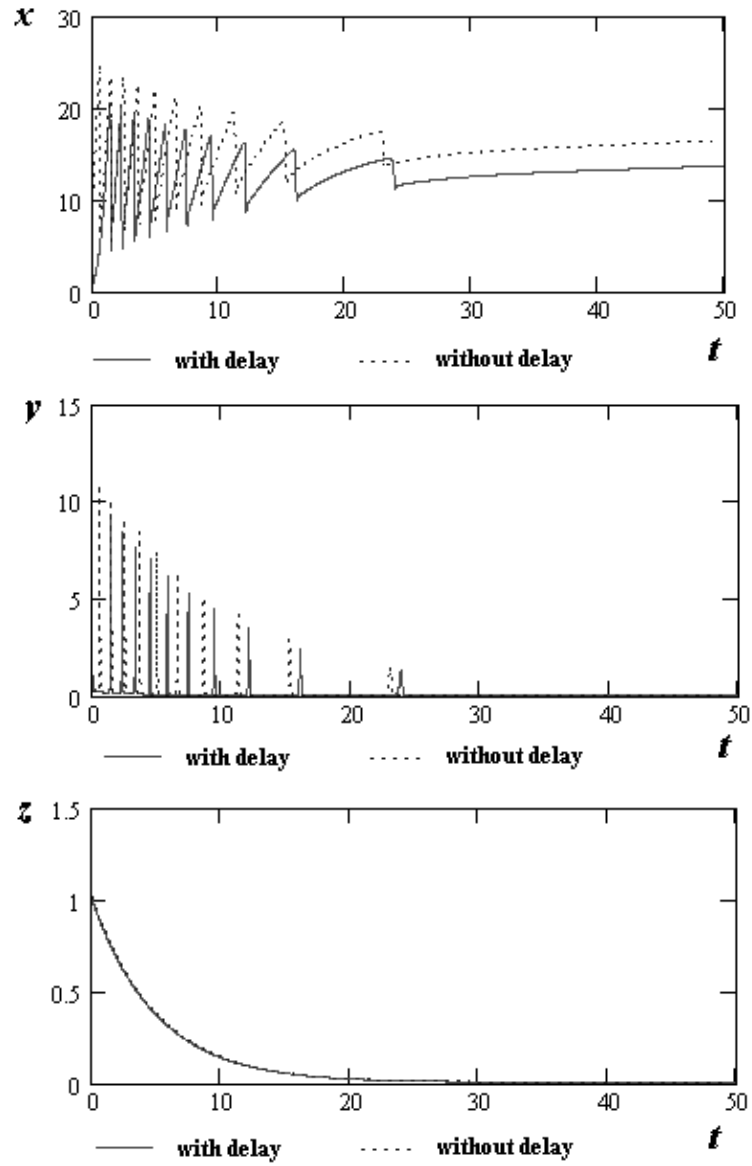


Рис. 2. Моделювання хронічної форми захворювання з використанням систем із запізненням та без запізнення.

Нестійкість

В медицині випадок нестійкості відповідає гострій та летальній формам захворювання. Наша наступна мета — показати достатні умови нестійкості для тривіального розв'язку системи:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \alpha x(t) - bx(t - \tau)y(t - \tau) - cx(t), \\ \dot{y}(t) &= -\beta y(t) + kx(t - \tau)y(t - \tau) + lz(t), \\ \dot{z}(t) &= mf(x(t - \tau)) - nz(t). \end{aligned} \tag{5.1}$$

Розглянемо систему (2.1). Нехай $x_t(\sigma, \varphi)$ — розв'язок, що починається з точки (σ, φ) . Припустимо, що існують $\gamma > 0$, відкрита в C множина U і неперервний обмежений скалярний функціонал $V : C \setminus U \rightarrow R$, такий, що:

- (I)** $V(\varphi) > 0$ на U , $V(\varphi) = 0$, на межі U ;
- (II)** 0 належить замиканню U ;
- (III)** $V(\varphi) \leq u(|\varphi(0)|)$ на $U \cap B(0, \gamma)$;
- (IV)** $\dot{V}^* \geq w(|\varphi(0)|)$ на $[\sigma, \infty) \times U \cap B(0, \gamma)$,

$$\dot{V}^*(t, \varphi) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{1}{h} [V(x_{t+h}(t, \varphi)) - V(\varphi)],$$

де $u(s), w(s)$ — неперервні зростаючі і додатні для $s > 0$.

Тоді тривіальний розв'язок (2.1) є нестійким. Тобто, кожен розв'язок $x_t(\sigma, \varphi)$ з початковою функцією φ з $U \cap B(0, \gamma)$ повинен досягати межі $B(0, \gamma)$ за скінченний час.

Нехай додатні константи $\alpha, \beta, b, c, k, l, m, n$ є такими, що існує функція запізнення $\tau = \tau_0(\alpha, \beta, b, c, k, l, m, n)$ і неперервно

диференційовні додатні функції $F(\theta), G(\theta), H(\theta), 0 \leq \theta \leq \tau$, при яких матриця є додатно-означена.

$$W = \begin{pmatrix} \alpha - c & 0 & 0 & 0 & \frac{\alpha - c}{2} F(-\theta) & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{b}{2} & 0 \\ 0 & -\beta & \frac{l}{2} & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta}{2} G(-\theta) & 0 & 0 & \frac{k}{2} & 0 \\ 0 & \frac{l}{2} & -n & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{n}{2} & 0 & \frac{m}{2} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} F(\tau) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\alpha - c}{2} F(-\theta) & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{2} \dot{F}(-\theta) & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{b}{2} F(-\theta) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} G(\tau) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\beta}{2} G(-\theta) & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{2} \dot{G}(-\theta) & 0 & 0 & -\frac{k}{2} G(-\theta) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{2} H(\tau) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{n}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{2} \dot{H}(-\theta) & 0 & -\frac{m}{2} H(-\theta) \\ -\frac{b}{2} & \frac{k}{2} & 0 & 0 & -\frac{b}{2} F(-\theta) & 0 & -\frac{k}{2} G(-\theta) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{m}{2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{m}{2} H(-\theta) & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Тоді тривіальний розв'язок (5.1) є нестійким.

Дослідимо це твердження. Для цього використаємо квадратичний функціонал вигляду:

$$V[x_t(s), y_t(s), z_t(s)] = \frac{1}{2} x^2(t) + \frac{1}{2} y^2(t) + \frac{1}{2} z^2(t) - \frac{1}{2} \int_{-\tau}^0 F(-\theta) [x_t(\theta) - x(t)]^2 d\theta - \frac{1}{2} \int_{-\tau}^0 G(-\theta) [y_t(\theta) - y(t)]^2 d\theta - ds - \frac{1}{2} \int_{-\tau}^0 H(-\theta) [z_t(\theta) - z(t)]^2 d\theta,$$

де функції $F(\theta), G(\theta), H(\theta), 0 \leq \theta \leq \tau$ задовольняють умови теореми.

Обчислюючи повну похідну $V[x_t(s), y_t(s), z_t(s)]$ вздовж системи (5.1), маємо:

$$\frac{d}{dt} V[x_t(s), y_t(s), z_t(s)] = \int_{-\tau}^0 \phi^T W \phi d\theta,$$

де

$$\phi^T = (x(t), y(t), z(t), [x_i(-\tau) - x(t)], [x_i(\theta) - x(t)], [y_i(-\tau) - y(t)], [y_i(\theta) - y(t)], [z_i(-\tau) - z(t)], [z_i(\theta) - z(t)], x_i(-\tau)y_i(-\tau), \frac{x_i(-\tau)}{q+x_i(-\tau)}).$$

Отже, існує додатне число q , при якому

$$\dot{V}^*(\varphi, \psi, \zeta) \geq q(\varphi^2(0) + \psi^2(0) + \zeta^2(0)),$$

$$V(\varphi, \psi, \zeta) \leq \frac{\varphi^2(0) + \psi^2(0) + \zeta^2(0)}{2}$$

для всіх φ, ψ, ζ із C . Якщо

$$U = \left\{ \varphi, \psi, \zeta \in C : x^2(t) + y^2(t) + z^2(t) > \int_{-\tau}^0 F(-\theta) [x_i(\theta) - x(t)]^2 d\theta - \int_{-\tau}^0 G(-\theta) [y_i(\theta) - y(t)]^2 d\theta - ds - \int_{-\tau}^0 H(-\theta) [z_i(\theta) - z(t)]^2 d\theta \right\}$$

то U задовольняє умови (I) та (II) теореми 5.1 і тривіальний розв'язок (5.1) є нестійким.

Підсумки

У попередніх пунктах проведено якісний аналіз однієї нелінійної системи із запізненням в часі, відомій як система імунного захисту. Отримано достатні умови стійкості і нестійкості її тривіального розв'язку. У випадку стійкості збудовано експоненціальну оцінку в явному вигляді. В доведеннях та побудовах використано метод функціоналів Ляпунова-Красовського.

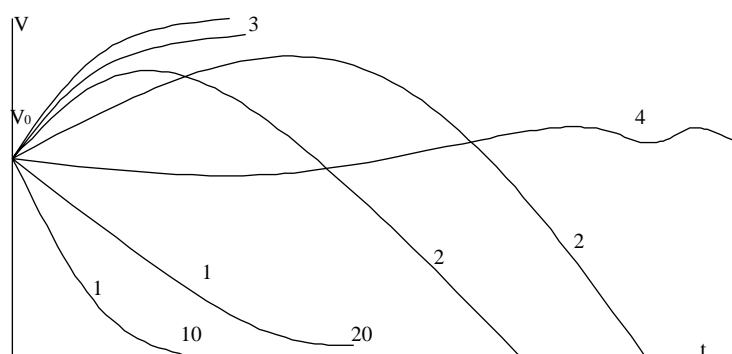
Припустимо, що лікар отримує точні значення коефіцієнтів моделі з лабораторії. Ці дані можуть використовуватися під час комп'ютерного моделювання. У такий спосіб можна отримати прогноз розвитку інфекційного захворювання.

Однак ця модель зможе допомогти лікарю і під час лікування. Наприклад, в медичній практиці лікування деяких інфекційних захворювань здійснюється методом загострення, тобто переведенням хронічної форми в гостру з наступним одужанням. З

цією метою потрібно загострити захворювання штучно, ввівши в деякий інтервал часу $[t_1, t_2]$ певну кількість біостимулятора. Використовуючи модель даної роботи, можна обчислити кількість біостимулятора і момент його введення для отримання бажаного розвитку захворювання.

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ІМУННОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ

Наведемо схему типових форм захворювання.



Криві 1 характеризують захворювання, що проходять приховано. Антиген виводиться з організму за рахунок високого нормального рівня антитіл, специфічних до даного антигену. Криві 2 характеризують гострий нормальний процес хвороби, криві 3 — хворобу з летальним наслідком, 4 — хронічну форму хвороби.

Побудуємо і дослідимо найпростішу модель захворювання. Запропонована модель є досить наближеною і потребує деталізації. Однак вже в такому вигляді вона дозволяє зв'язати різні фактори, істотні для динаміки інфекційного захворювання в деяку систему і буде корисна для вивчення загальної картини перебігу хвороби і пояснення деяких результатів спостереження. Можливо окремі результати теорії будуть використані для пошуку ефективних методів лікування. Будемо намагатися будувати модель усереднену для великої групи хворих. Модель буде побудована на співвідношенні балансу для кожного із компонентів, що беруть участь в імунній відповіді.

Припустимо, що організм володіє захисними компонентами, назвемо їх антитілами незалежно чи це клітинно-лімфоїдний, чи гуморально-імуноглобуліновий. Слід відмітити, що при захворюванні велике значення має ступінь ураження органа, який атакують антигени, оскільки це призведе до зниження імунної активності. Це повинно бути відображено в математичній моделі.

Побудова моделі

Будемо вважати, що основними діючими факторами інфекційного захворювання є наступні величини:

1. Концентрація патогенних антитіл, що розмножуються $V(t)$.
2. Концентрація антитіл $F(t)$. Під антитілами розуміють субстрати імунної системи, що нейтралізують антигени (імуноглобуліни, рецептори клітин).
3. Концентрація плазматичних клітин $C(t)$. Це популяція носіїв і процудентів антитіл (імунокомпетентні та імуноглобулінопроцуденти).
4. Відносна характеристика ураженого органа.

Переходимо до побудови рівнянь моделі. І-ше рівняння буде описувати зміни числа антигенів в організмі:

$$dV = \beta V dt - \gamma F V dt . \quad (1)$$

Перший член в правій частині описує приріст антигенів dV за інтервал часу dt за рахунок розмноження. Він пропорційний V та деякому числу β , який назвемо коефіцієнтом розмноження антигенів. Член $\gamma F V dt$ описує число антигенів, які нейтралізуються антитілами F за інтервал часу. Справді, число таких вірусів, очевидно, буде пропорційне як кількості антитіл в організмі, так і числу антигенів; γ — коефіцієнт, зв'язаний з ймовірністю нейтралізації антитілами при зустрічі з ними. Розділивши співвідношення (1) на dt , приходимо до рівняння:

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F) V . \quad (2)$$

Переходимо до побудови 2-го рівняння, яке буде описувати ріст плазматичних клітин. З цією метою скористаємося найпростішою гіпотезою формування каскадних популяцій плазматичних клітин. Імунокомпетентний В-лімфоцит стимулюється комплексом антигену з Ig-рецептором у присутності сигналу від специфічного Т-помічника, активованого антигеном на макрофагах, і дає початок каскадному процесу утворення клітин, які синтезують антитіла, нейтралізують антигени даного сорту. Так, в нашій моделі під антитілами розуміють субстрати, які здатні зв'я-

зуватися з антигенами, число лімфоцитів, стимульованих таким способом, буде пропорційне VF . Таким чином, приходимо до співвідношення, яке описує приріст плазмоклітин над нормальним рівнем C^* — постійним рівнем плазмоклітин в організмі:

$$d(C - C^*) = dC = Q(t - \tau) dt . \quad (3)$$

$$Q(t) = \alpha FV . \quad (4)$$

Більш повне рівняння буде мати вигляд:

$$dC = \alpha F(t - \tau)V(t - \tau)dt - \mu_c(C - C^*)dt . \quad (5)$$

Перший член в правій частині описує генерацію плазмоклітин, τ — час, протягом якого здійснюється формування каскаду плазматичних клітин, α — коефіцієнт, що враховує ймовірність зустрічі антиген-атитіло, збудження каскадної реакції і число нових клітин, що утворюються. Другий член у цій формулі описує зменшення числа плазматичних клітин за рахунок старіння, μ_c — коефіцієнт рівний оберненій величині їх часу життя. Поділивши співвідношення (5) на dt , приходимо до рівняння:

$$\frac{dC}{dT} = \alpha F(t - \tau)V(t - \tau) - \mu_c(C - C^*) . \quad (6)$$

Для одержання третього рівняння підрахуємо баланс числа антитіл, які реагують з антигеном. Будемо виходити із співвідношення:

$$dF = \rho Cdt - \eta\gamma FVdt - \mu_f Fdt . \quad (7)$$

Перший член справа описує генерацію антитіл плазматичними клітинами за час dt , ρ — швидкість виробу антитіл однією плазматичною клітиною. Другий член $\eta\gamma FVdt$ — описує зменшення числа антитіл в інтервалі часу dt за рахунок зв'язку з антигенами. Дійсно, кількість вибуваючи за час dt антигенів, за рахунок нейтралізації їх антитілами, було рівне $\gamma FVdt$. Якщо на нейтралізацію одного антигена потрібно η антитіл за рахунок старіння, де μ_f — коефіцієнт, обернено пропорційний часу розпаду антитіл. Розділивши (7) на dt , приходимо до рівняння:

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) F . \quad (8)$$

Побудовані рівняння не враховують ослаблення життєдіяльності організму в ході захворювання, зв'язаного із зменшенням активності органів, що забезпечують постачання імунологічного матеріалу: лейкоцитів, лімфоцитів, антитіл і т.д., необхідних для боротьби з антитілами, що розмножуються. Прийmemo гіпотезу про те, що продуктивність таких органів пов'язана з розмірами ушкодження органа-мішені. З цією метою введемо в розгляд рівняння для відносної характеристики ушкодження органа-мішені. Нехай M — характеристика здорового органа (маса або площа), M' — відповідна характеристика здорової частини ушкодженого органа. Введемо в розгляд величину m за формулою:

$$m = 1 - \frac{M'}{M} . \quad (9)$$

Це буде відносна характеристика ушкодження органа-мішені. Для неушкодженого органа $m=0$, а для ушкодженого повністю $m=1$.

Для цієї характеристики розглянемо четверте рівняння:

$$\frac{dm}{dt} = GV - \mu_m m . \quad (10)$$

Перший член в правій частині характеризує ступінь ушкодження органа. Передбачається, що за час dt збільшення відносної величини ушкодженого органа пропорційне кількості антигенів, яке описується членом GV , де G — деяка стала, кожна для свого захворювання. Зменшення цієї характеристики відбувається за рахунок відновлюваної діяльності організму. Цей член буде залежати від m з коефіцієнтом пропорційності μ_m , який характеризує обернену величину періоду відновлення органа в e разів.

Зрозуміло, що при сильному ушкодженні життєво важливих органів, продуктивність вироблення антитіл падає. Це є небезпечним для організму і приводить до летальних наслідків. У нашій моделі фактор ушкодження життєво важливих органів

можна врахувати в рівнянні (6), замінивши коефіцієнт α на добуток $\alpha \xi(m)$. Розглянемо схематично:

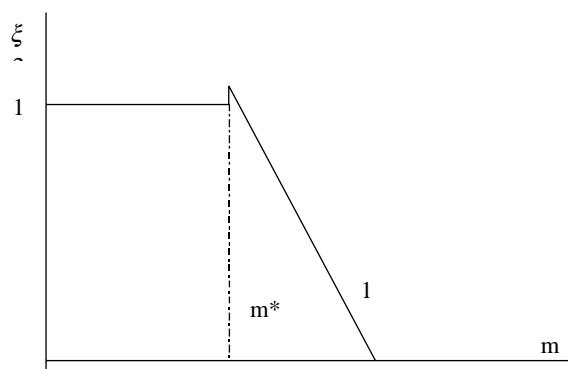


Рис. 1. Фактор ушкодження органа.

На рисунку 1 крива $\xi(m)$ на інтервалі $0 \leq m \leq m^* = 1$. Це значить, що працездатність імунологічних органів на цьому інтервалі не залежить від тяжкості хвороби. Але далі, при $m^* < m < 1$, їх продуктивність значно падає, що відповідає лінійній частині кривої на цьому інтервалі.

Зрозуміло, що в реальних умовах графік може мати більш складнішу форму, але якісно він завжди буде складатися із сталої $\xi = 1$ на початку зміни аргументу m і спадної по нелінійній залежності при подальшому збільшенні цього аргументу. Таким чином, приходимо до наступної системи нелінійних звичайних диференціальних рівнянь:

$$\frac{dV}{dT} = (\beta - \gamma F) V;$$

$$\frac{dC}{dT} = \xi(m) \alpha V (t - \tau) - \mu_c (C - C^*);$$

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - (\mu_f + \eta\mu V)F ; \quad (11)$$

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

До системи рівнянь під'єднаємо початкові дані, при $t=t^0$.

Переважно для рівнянь із запізненням початкові умови задаються на інтервалі $[t-\tau; t^0]$.

Проте за біологічним змістом до моменту зараження t^0 вірусів в організмі не було: $V(t)=0$, при $t < t^0$, і тому початкові умови можна задавати в точці t^0 . В подальшому, коли мова йти-ме про початкові умови для рівнянь такого типу, задання їх в точці означає, що $V(t)=0$, при $t < t^0$.

Маємо:

$$\begin{aligned} V(t^0) &= V^0; & C(t^0) &= C^0; \\ F(t^0) &= F^0; & m(t^0) &= m^0. \end{aligned} \quad (12)$$

Система рівнянь (11) з початковими умовами (12) називається простою математичною моделлю захворювання.

Можливі форми динаміки хвороби і їх класифікація

Аналіз моделі захворювання (11) дозволяє судити про якісний поведінку розв'язку $V(t)$ — концентрації антигенів при тому чи іншому наборі коефіцієнтів. Але перш ніж дати класифікацію розв'язків, розглянемо два граничних випадки, які, по суті, є межами для рішення $V(t)$. Припустимо, що організм не виробляє антитіл даної специфічності, тобто $F(t) = F^0 = 0$, для всіх $t \geq 0$

і $\rho = 0$. В цьому випадку рівняння для $V(t)$ має вигляд: $\frac{dV}{dt} = \beta V$.

Його розв'язання $V(t) = V^0 e^{\beta t}$, де V^0 — початкова концентрація антигенів (доза зараження) в момент часу $t=0$. Що стосується динаміки зараження органа, вона описується рівнянням:

$$\frac{dV}{dt} + \mu_m m = G V^0 e^{\beta t}, \text{ розв'язання якого при умові, що } m=0$$

при $t=0$ має вигляд: $m = \frac{G V^0}{\beta} (e^{\beta t} - 1)$ і при всіх $t \geq 0$

$$V = V^0 e^{\beta t}, F = 0, m = \frac{G V^0}{\beta} (e^{\beta t} - 1). \quad (20)$$

Очевидно, такий розв'язок відповідає перебігу хвороби з летальним наслідком, оскільки ніяких компенсуючих ріст антигенів немає. Розглянутий випадок є в певному розумінні межовим і на практиці такі випадки рідкісні.

Другий межовий випадок реалізується при сильно вираженій імунній відповіді, коли рівень присутніх в організмі антитіл, специфічних даному антигену, виявляється достатнім для того, щоб знищити всі прониклі в організм антигени, не включаючи в дію механізм антитілоутворень. В цьому випадку рівняння для

$$V(t) \text{ має вигляд: } \frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F) V, \text{ де } \beta < \gamma F.$$

Припускаючи дозу зараження V^0 малою, можна вважати F величиною сталою, що визначається нормальним рівнем антитіл F^* . Тоді вищенаведене рівняння переписеться у вигляді:

$$\frac{dV}{dt} = \left(\beta - \gamma F^* \right) V, \text{ і його розв'язок: } V = V^0 e^{\left(\gamma F^* - \beta \right) t}.$$

Це значить, що популяція антигенів в організмі буде експоненціально зменшуватися. В межовому випадку $\beta = 0$ отримаємо:

$$V = V^0 e^{-\gamma F^* t}.$$

Отже, ми знайшли два граничних розв'язки, які відповідають летальному завершенню і імунологічному бар'єру. При заданих значеннях коефіцієнтів моделі і початкових умовах природно, що все сімейство різноманітних динамік захворювання укладеться в заштриховану область (рис. 2).

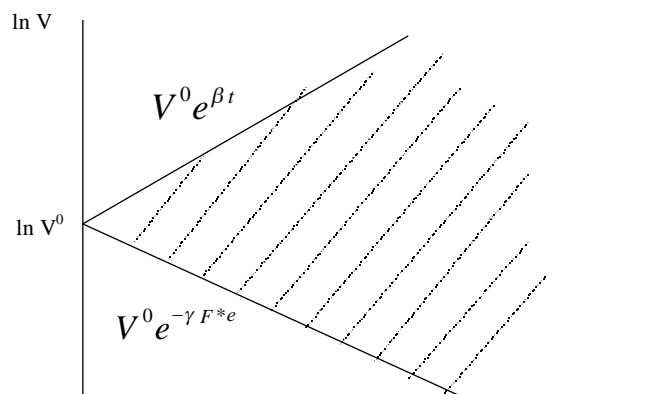


Рис. 2. Область різноманітних динамік захворювання.

Подальше завдання полягає у вивченні поведінки інших, менш тривіальних динамік захворювання.

Припустимо, що в момент часу $t=0$ відбувається зараження здорового організму початковою дозою антигенів V^0 і виконується $\beta > \gamma F^*$.

Тоді початкові умови моделі (11) мають вигляд: $V(0) = V^0, C(0) = C^*, F(0) = F^*, m(0) = 0$.

Концентрація антигенів при $t=0$ починає рости, оскільки в силу $\beta > \gamma F^*$ похідна $\frac{dV}{dt} = 0, t=0$. В момент часу $t=t_1 > 0$ $V(t)$ досягає свого максимуму, тобто $V(t) - \max$, причому $F(t_1) = \frac{\beta}{\gamma}$. При $t > t_1$ по змісту моделі $F(t)$ переходить рі-

вдень $\frac{\beta}{\gamma} i V (t)$ спадає, доки виконується $F (t) > \frac{\beta}{\gamma}$,

оскільки $\frac{dV}{dt} = 0$.

Можлива така ситуація, що $F(t) > \frac{\beta}{\gamma}$ виконується на достатньо великому інтервалі часу (t_1, t_2) і $V(t)$ на цьому інтервалі падає до малих значень (до 0). Назвемо розв'язок такого типу гострою формою хвороби (рис. 3).

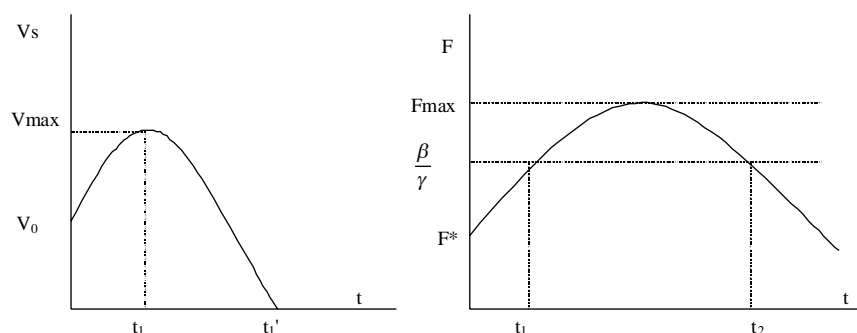


Рис. 3. Гостра форма хвороби.

Якщо ж інтервал $[t_1, t_2]$ достатньо вузький, то в точці $t = t_2$ $F(t_2) = \frac{\beta}{\gamma} i V(t)$ досягає свого мінімуму V_{min} , не встигнувши впасти до малих значень, а при $t > t_2$ $V(t)$ знову починає рости, оскільки $\frac{dV}{dt} > 0$ при $t = t_1 + \varepsilon$ внаслідок $F(t) < \frac{\beta}{\gamma}$, де ε — мала величина. В подальшому якісно процес не змінюється і

під чергування локальних максимальних і мінімальних (рис. 4). Назвемо такий розв'язок хронічною формою хвороби.

Таким чином, співвідношення між довжинами інтервалів $\Delta t = t_1' - t_1$ і $\Delta T = t_2 - t_1$ (рис. 3) визначає закінчення хвороби.

Якщо $\Delta T = \Delta t$, то маємо справу з хронічною формою (рис. 4). Зрозуміло, що чим вище буде максимальне число вироблення антитіл F_{\max} , тим більше $\Delta T = t_2 - t_1$, і отже, менша ймовірність виникнення хронічної форми.

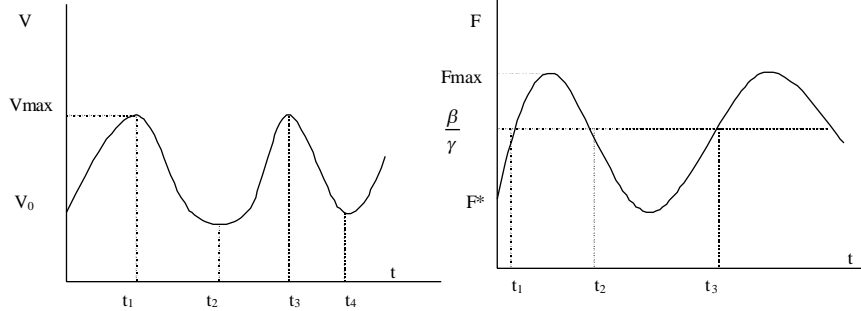


Рис. 4. Хронічна форма хвороби.

Біологічний наслідок

Хронічної форми хвороби зумовлені недостатньо ефективною реакцією імунної системи. Це слідує з того, що при слабкій реакції імунної системи (малий коефіцієнт α , велике запізнення τ , значне ушкодження органа), з однієї сторони, підвищується V_{\max} , з іншої знижується F_{\max} , в результаті чого звужується інтервал $[t_1, t_2]$.

Отже, в рамках моделі (11) закінчення хвороби залежить від того, чи може похідна антигенів $\frac{dV}{dt}$ стати від'ємною і як

довго при цьому вона не змінить знак. Очевидно, що $\frac{dV}{dt} < 0$,

якщо $V(t) > 0$ $F(t) > \frac{\beta}{\gamma}$. В нашій моделі завжди $V(t) \geq 0$ (рівність при $V^0 = 0$). Як ми і передбачаємо, що зараження організму відбувається, тобто $V^0 > 0$, то необхідною і достатньою умовою від'ємності $\frac{dV}{dt}$ є виконання нерівності $F(t) > \frac{\beta}{\gamma}$. Якщо імунологічний бар'єр не пройдено, то можливі чотири випадки.

Випадок 1. $\frac{dV}{dt} < 0$ на нескінченно великому інтервалі часу.

Розв'язання такого типу — субклінічна форма захворювання. У випадку $\beta > \gamma F^0$, $\frac{dV}{dt} > 0$, при $t \rightarrow 0$ і $V(t)$ — зростає. Припустимо, що $V(t)$ досягає максимуму в точці $t = t_1$, а потім спадає. Виділяємо другий наступний випадок.

Випадок 2. $\frac{dV}{dt} < 0$ на достатньо великому (t_1, t_2) . Це гостра форма (рис. 3).

Випадок 3. $\frac{dV}{dt} < 0$ на достатньо малому (t_1, t_2) . Це хронічна форма хвороби (рис. 4).

ОПТИМАЛЬНЕ КЕРУВАННЯ ПРОЦЕСОМ ПОШИРЕННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ

Модель процесу поширення захворювання

Позначимо через $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$ кількість людей, сприйнятливих до захворювання, інфікованих людей та тих, що одужують відповідно. Нехай функція $f(x,y)$ характеризує число зустрічей людей, що є сприйнятливими до захворювання та інфікованих людей. Ця функція приймається у вигляді $f(x,y) = \beta xy$, і при цьому передбачається, що захворювання передається тільки при зустрічі інфікованої та здорової людини, а сталий коефіцієнт β характеризує частоту зустрічей цих двох груп людей.

Функцію $f(x,y)$ можна вибрати й по-іншому, а саме, враховуючи ймовірність зустрічі інфікованої та здорової людини. Тоді

вона матиме вигляд: $f(x,y) = \frac{\beta xy}{x+y}$, де β — ймовірність того,

що людина сприйнятлива до захворювання зустріне інфіковану

людину, при цьому величина $\frac{y}{x+y}$ — є ймовірність того, що

зустрінуто ним людина належить до категорії інфікованих.

Динаміка поширення епідемії описується такою системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -f(x,y) \\ \dot{y} &= f(x,y) - \gamma y \\ \dot{z} &= \gamma y, \gamma > 0 \end{aligned} \quad (1)$$

Тут коефіцієнт $\gamma > 0$ означає відносну швидкість одужання, $x(0)$, $y(0)$, $z(0)$ — конкретні відомі значення в початковий момент часу. Добуток γy у формулах виражає число людей, що мають імунітет або одужують в результаті якогось іншого процесу, величина γ^{-1} може змінюватися від 10 днів (ангіна, застуда),

до декількох тижнів (холера, малярія) або навіть місяців та років (до 8 років СНІД).

У загальному випадку функція $f(x,y)$ володіє наступними властивостями:

$$\begin{aligned}
 f(x,y) &= 0, x=0 \text{ або } y=0, \\
 f(x,y) &> 0, x>0, y>0 \\
 f_{xx}, f_{yy} &\leq 0, x>0, y>0 \\
 f_x, f_y, f_{xy} &> 0, x>0, y>0
 \end{aligned} \tag{2}$$

Зауважимо, що $x+y+z=Const$. Якщо людям, сприйнятливим до захворювання, вводиться вакцина, перше рівняння повинне бути замінене рівнянням:

$$\dot{x} = -f(x,y) - u \tag{3}$$

Внаслідок обмежених технічних та фінансових засобів, швидкість введення вакцини обмежена, тобто функція керування задовільняє нерівність:

$$0 \leq u(t) \leq u_0, \tag{4}$$

де u_0 характеризує максимальне число людей, яким може бути введена вакцина в одиницю часу.

Ціна захворювання складається з ціни догляду за інфікованими людьми і затратами на вакцину та її введення.

Прийmemo вартість догляду за хворими рівною одиниці та запишемо загальну вартість епідемії за фіксований час T :

$$I(u) = \int_0^T (y(t) + cu(t)) dt \tag{5}$$

Переважно відносна вартість вакцинації досить мала, $c \ll 1$. Задача оптимального керування процесом поширення епідемії полягає в побудові вимірного оптимального керування $u(t), t \in [0, T]$, яке мінімізує функціонал (1.5) при обмеженнях (1.1)-(1.3).

Можна довести, що оптимальне керування $\bar{u}(t) = u_0 \chi_{[t_0, t^*]}$, $t^* \in [0, T]$, де $\chi(t)$ — характеристична функція множини.

Зауваження 1

Розглянута модель може бути розширена з урахуванням припущення, що ціна вакцинації залежить від x і при цьому $c'(x) \leq 0$, а також можна додатково припустити, що $f(x, y) = f_1(x)f_2(y)$.

Зауваження 2

Зусилля по проведенні вакцинації можуть змінюватися з часом і вихідна система диференціальних рівнянь може бути замінена наступною:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -f(x, y) - ug(x), \quad g(x) > 0, \quad g'(x) > 0, \\ \dot{y} &= f(x, y) - \gamma y, \end{aligned} \quad (6)$$

а цільовий функціонал в цьому випадку має вигляд:

$$I(u(\cdot)) = \int_0^T (y(t) + du(t) + cg(x)y(t)) dt. \quad (7)$$

Зауваження 3

В деяких випадках тільки частина інфікованих людей відповідає за перенесення хвороби, в цьому випадку в другому рівнянні замість функції f слід поставити функцію pf , де параметр p задовільняє нерівність $0 < p < 1$. У цьому випадку задача оптимального керування має вигляд:

$$\begin{aligned} \dot{y} &= pf - \gamma y, \quad 0 < p < 1, \quad \dot{x} = -f - u, \\ I(u(\cdot)) &= \int_0^T (y(t) + cu(t)) dt. \end{aligned} \quad (8)$$

Вище відмічалось, що ціна вакцинації є достатньо мала і критерієм мализни є виконання нерівності $\gamma c < I$. У цьому випадку час процесу T вважається довготривалим, якщо $y(T) < y(0)(1 - \gamma c)$ та, якщо $f(x(T), y(T)) \leq \gamma y(T)$.

Керування процесом поширення захворювання з допомогою введення карантину

При деяких важких захворюваннях контроль за процесом поширення захворювання здійснюється за допомогою ізоляції інфікованих людей. Переважно в цьому випадку число інфікованих людей набагато менше від загальної кількості населення, тобто $y \ll x, f_x \ll f_y$ та $f(x, y) > \gamma y$, до тієї пори, доки x незрівнянне з y . Припустимо, що карантин не використовується для ізоляції людей з невідомим станом, а тільки у випадку, якщо людина захворіла. Модель динаміки захворювання може бути представлена наступною системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -f(x, y) \\ \dot{y} &= f(x, y) - \gamma y - ug(y, x), \end{aligned} \tag{9}$$

де функція $g(y, x)$ володіє наступними властивостями:

$$\begin{aligned} g > 0, g_x \geq 0, g_y \geq 0, g_{xx} \geq 0, \\ g_{xy} \geq 0, -g_{yy} \geq 0, x, y \geq 0 \end{aligned} \tag{10}$$

γ^{-1} — середній час захворювання. Ціна захворювання виражається інтегралом:

$$I(u(\cdot)) = \int_0^T [y(t) + cu(t)g(x, y)] dt \tag{11}$$

Ціна догляду за інфікованою, що знаходиться на карантині, більша, ніж за інфікованою людиною, і в цьому випадку $I \approx c\gamma$.

Якщо $x \gg y$, то задача (9) — (11) може бути зведена до задачі:

$$I(u(\cdot)) = \int_0^T (y + cu) dt,$$

$$\dot{y} = -\gamma y - u, \quad y(0) = y_0, \quad 0 \leq u \leq u_0.$$

Використовуючи рівняння для спряженої функції

$$\dot{\lambda} = 1 + \gamma\lambda, \quad \lambda(T) = 0,$$

легко побачити, що в цьому випадку точка перемикання є єдиною; $t^* = 0$, якщо $c\gamma \geq 1$, $t^* = T + \gamma^{-1} \ln(1 - c\gamma)$, $y(t) > 0$.

Нехай у вихідній задачі (9) — (11) функції f та g задовільняють припущенням (10), $c\gamma \leq 1$. Тоді легко довести, що оптимальне керування в цій задачі представляється у вигляді:

$$u = u_0 \chi_{[0, t^*]}, \quad \text{де } 0 \leq t^* < T.$$

Врахування запізнення в часі при поширенні епідемії

Нехай $x(t)$ — є мірою сприйнятливої частини населення, $y(t)$ — зараженої, та $z(t)$ — несприйнятливої (наприклад, тієї, що набула імунітет) частини населення. Природно передбачити, що число знову заражених за одиницю часу людей пропорційно добутку $x(t) \cdot y(t)$. Якщо, крім того, припустити, що швидкість росту числа неприйнятних людей пропорційна числу заражених, ми прийдемо до наступної моделі:

$$\dot{x}(t) = -x(t) \cdot y(t), \quad \dot{y}(t) = x(t) \cdot y(t) - y(t), \quad \dot{z}(t) = y(t). \quad (12)$$

(для простоти ми вибрали всі константи швидкостей рівними одиниці). Цю систему можна проінтегрувати елементарними методами (поділити друге рівняння на перше і розв'язати

$$\frac{dy}{dx} = -1 + \frac{1}{x(t)}).$$

На рисунку 1 показано чисельний розв'язок з початковими умовами $x(0) = 5$, $y(0) = 0,1$, $z(0) = 0$.

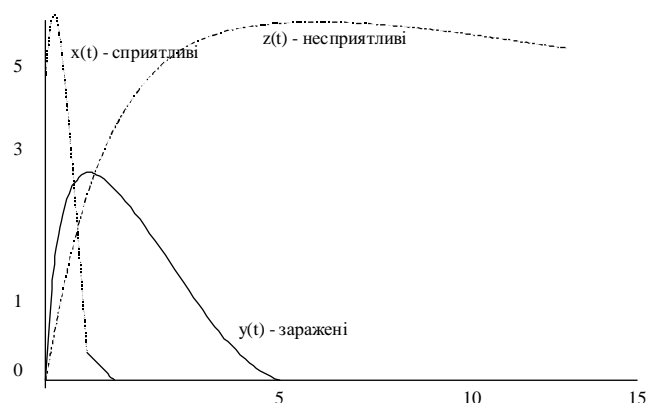


Рис. 1. Модель поширення епідемії

Видно, як спалахує і поширюється епідемія, але, нарешті, кожний набуває імунітет, і далі нічого не відбувається.

Але, якщо припустити, що набутий імунітет через певний проміжок часу τ втрачається, і люди стають знову сприйнятливими до захворювання, ми отримаємо наступну модель:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= -x(t) \cdot y(t-1) + y(t-10), \\ \dot{y}(t) &= x(t) \cdot y(t-1) - y(t), \\ \dot{z}(t) &= y(t) - y(t-10) \end{aligned} \quad (13)$$

(тут взято $\tau = 10, \tau_2 = 1$). Розв'язання системи (13) для початкових значень $x(0)=5, y(0)=0, z(0)=1$ при $x \leq 0$ показано на рисунку 2 і описує періодичні спалахи хвороби.

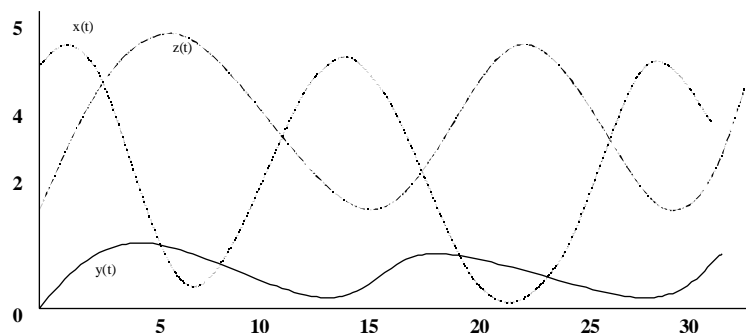


Рис. 2. Модель поширення епідемії, враховуючи запізнення в часі.

СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА КЕРУВАННЯ З ОБЕРНЕНИМ ЗВ'ЯЗКОМ

У даному розділі описано серцево-судинну систему людського організму. Вона складається з якісної моделі системи кровообігу, що ґрунтується на нелінійних диференціальних рівняннях та якісної індуктивної моделі керування центральною нервовою системою (ЦНС). На рисунку наведено спрощену схему серцево-судинної системи, якою ми будемо користуватися.

СЕРЦЕВОСУДИННА СИСТЕМА

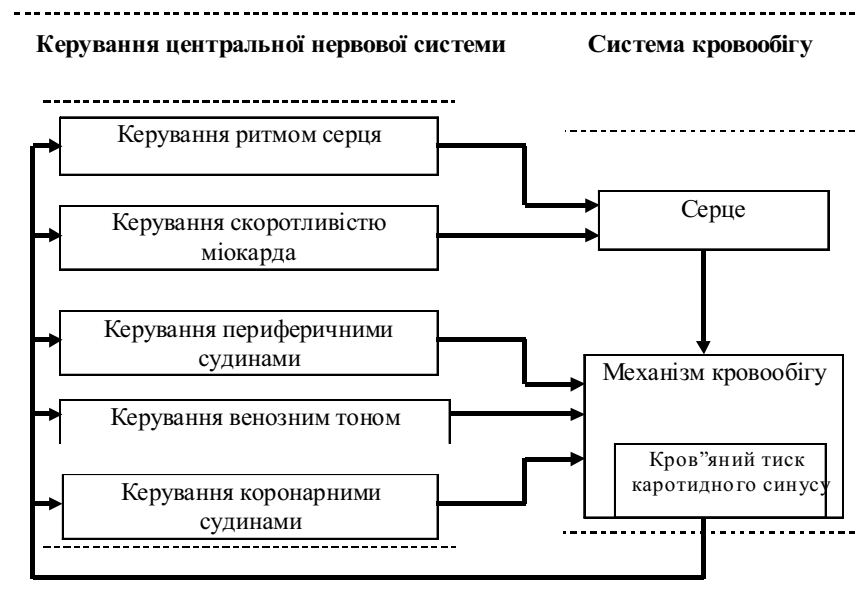


Рис. 1. Система з оберненим зв'язком.

На сьогоднішній день використовується три підходи щодо моделювання серцево-судинної системи: модель, що ґрунтується на диференціальних рівняннях; модель NARMAX (Nonlinear

AutoRegressive Moving Average with eXternal inputs) та модель FIR (Fuzzy Inductive Reasoning).

Далі найповнішою мірою опишемо модель диференціальних рівнянь. Зараз зупинимося на моделях NARMAX та FIR.

Моделі NARMAX та FIR

Вони були одержані з моделей диференціальних рівнянь. Моделі NARMAX та FIR є індуктивними. Це означає, що вони дозволяють моделювати лише конкретні об'єкти (в даному випадку організми).

Обидва підходи для моделювання системи кровообігу використовують диференціальні рівняння; центральна нервова система описується за рахунок використання так званого "якісного" моделювання.

Питання простоти моделей. Модель NARMAX є винятково простою у своїй внутрішній структурі і, таким чином, задовольняє вимоги щодо простоти. Модель FIR не така проста, але її суттєвою перевагою є незалежність від будь-яких параметрів. Таким чином, розробка моделі FIR для кожного нового пацієнта може бути виконана легко та швидко. Обидва підходи, порівняно із застосуванням диференціальних рівнянь, є більше керованими (тобто більш гнучкими при розробці кожної нової моделі).

Модель NARMAX керування центральної нервової системи. Застосувавши методологію NARMAX до даних конкретного пацієнта отримано, що керування ритмом серця (HRC), опірністю периферичних судин (PRC), скоротливістю міокарда (MCC), венозним тоном (VTC), опірністю коронарних судин (CRC) змінюється з часом за такими законами:

$$HRC(t) = 0.0346 + 7.9151 \cdot 10^{-4} * CSP(t) + 0.7612 * HRC(t-1) + 0.1133 * HRC(t-7) - 1.5930 \cdot 10^{-6} * CSP(t) * CSP(t-3),$$

$$PRC(t) = 0.0489 + 0.9851 * PRC(t-1)$$

$$- 2.0074 \cdot 10^{-6} * CSP(t-1) * CSP(t-7),$$

$$MCC(t) = 0.0177 + 0.9897 * MCC(t-1)$$

$$- 6.5093 \cdot 10^{-7} * CSP(t-1) * CSP(t-7),$$

$$VTC(t) = 0.01374 + 0.9897 * VTC(t-1)$$

$$- 5.6402 \cdot 10^{-7} * CSP(t-1) * CSP(t-7),$$

$$CRC(t) = 0.0215 - 4.6999 \cdot 10^{-5} * CSP(t-10) + 1.0015 * CRC(t-10)$$

$$+ 1.0015 * CRC(t-1) - 9.4519 \cdot 10^{-7} * CSP(t-6) * CSP(t-8)$$

$$+ 3.0283 \cdot 10^{-7} * CSP(t-10) * CSP(t-10)$$

$$- 1.0381 \cdot 10^{-4} * CSP(t-10) * CSP(t-1).$$

Тут і надалі час вимірюється в умовних одиницях, кожна з яких становить 0,12 секунди.

Модель FIR керування центральної нервової системи. Модель FIR є на порядок точнішою відносно моделі NARMAX, але навіть для пояснення порядку її використання необхідне опанування спеціальний математичний апарат. При реалізації такої моделі було використане популярне програмне забезпечення моделювання неперервних процесів.

Далі зупинимося на моделі диференціальних рівнянь.

Модель диференціальних рівнянь*Модель кровообігу*

Потік крові через складну мережу судин в системі циркуляції описується з використанням 15-ти підрозділів, розміщених у серці, грудній клітці та черевній порожнині. Кожен підрозділ є еластичним резервуаром з гідродинамічними параметрами, що представляють властивості набору кров'яних судин.

Серце, що складається з чотирьох шлуночків (правого і лівого артеріального та правого і лівого венозних), моделюється як набір чотирьох однонаправлених насосів. Тривалість систоли та діастоли кожного шлуночка описується такими рівняннями:

$$T_{AS} = 0.09 \cdot T_{TOT} + 0.1$$

$$T_{AV} = T_{AS} - 0.04$$

$$T_{VS} = 0.20 \cdot T_{TOT} + 0.16$$

де T_{AS} — це тривалість систоли передсердя, T_{AV} — час між початком систоли передсердя та початком систоли шлуночка, T_{VS} — тривалість систоли шлуночка, T_{TOT} — повний серцевий цикл.

Активний тиск кожної серцевої камери задається рівністю:

$$P(t) = E(t)[V(t) - V_u]$$

де $V(t)$ — змінний у часі об'єм кожної камери, V_u — це її об'єм в ненапруженому стані, $E(t)$ — це її змінна з часом еластичність.

У функції еластичності для чотирьох серцевих камер протягом систоли використовується напівсинусоїдальний шаблон. Протягом діастоли використовується константа. Наступне рівняння є синусоїдою для правого та лівого передсердя на проміжку серцевого циклу довжиною T_i :

$$X(t) = \begin{cases} \sin(\pi t / T_i), 0 \leq t < T_i \\ 0, T_i \leq t < T_{TOT} \end{cases}$$

Рівність

$$Y(t) = \begin{cases} 0, 0 \leq t \leq T_i \\ \sin[\pi(t - T_i) / T_{AV}], T_i \leq t < (T_i + T_{AV}) \\ 0, (T_i + T_{AV}) \leq t < T_{TOT} \end{cases}$$

є синусоїдою для правого та лівого шлуночків.

Загальний опис еластичності, тиску та об'єму правого передсердя подано наступними рівностями, де суфікс RA та RV позначає відповідно праве передсердя та шлуночок:

$$E_{RA}(t) = X(t)(E_{RAS} - E_{RAD}) + E_{RAD},$$

$$P_{RA}(t) = E_{RA}(t) \cdot [V_{RA}(t) - V_{uRA}] + P_{ITH}(t),$$

$$V_{RA}(t) = \int_0^t [F_{RA}(t) - F_{RARV}(t)] dt + V_{RA}(0).$$

Таким же чином можна записати рівняння, що описують динаміку в лівому передсерді. Еластичність, тиск і об'єм лівого шлуночка моделюється такими рівняннями:

$$E_{LV}(t) = Y(t)(E_{LVS} - E_{LVD}) + E_{LVD},$$

$$P_{LV}(t) = E_{LV}(t) \cdot [V_{LV}(t) - V_{uLV}] + P_{ITH}(t),$$

$$V_{LV}(t) = \int_0^t [F_{LALV}(t) - F_{LVA}(t)] dt + V_{LV}(0),$$

де LA та LV позначають відповідно ліве передсердя та лівий шлуночок, відповідно. Подібні рівняння можна отримати для правого шлуночка, що описуватимуть потік через легеневий клапан.

При моделюванні системних артерій використовуються інерціальні ефекти та еластичність судин.

Артеріальний підрозділ описується такими рівняннями:

$$\Delta P(t) = R \cdot F_{out}(t) + L \cdot dF_{out}(t) / dt$$

$$V(t) = \int_0^t [F_{in}(t) - F_{out}(t)] dt + V(0) \quad (*)$$

$$P(t) = [V(t) - V_u] / C + R_w \cdot dV(t) / dt + P_p(t),$$

де $\Delta P(t)$ — різниця тисків двох послідовних підрозділів, $F_{out}(t)$ — вихідний потік з підрозділу, $F_{in}(t)$ — вхідний потік в підрозділ, V_u — об'єм в ненапруженому стані, R — опір між ними, L — інерція, C — compliance, R_w — еквівалент еластичності стінок, $P_p(t)$ — внутрішньолегеневий чи внутрішньочеревний тиск, залежно від того, де підрозділ знаходиться.

Тиск легеневого артеріального підрозділу описується подібно до рівнянь (*), що моделюють тиск артеріального підрозділу, але не розглядаючи ефектів опору.

Системні вени моделюються як нелінійна колапсована система. Наступне рівняння описує венозний підрозділ:

$$P(t) = [V(t) - V_u] / C$$

Венозний колапс настає, коли об'єм підрозділу $V(t)$ стає меншим від об'єму V_u .

Взаємозв'язок між потоком крові та тиском в легенях моделюється наступними рівняннями:

$$F_{PAPV}(t) = \begin{cases} (P_{PA}(t) - P_{PV}(t)) / R_{PAPV}, & P_{PA}(t) > 7 \cdot \text{mmHg} \\ (P_{PA}(t) - 7) / R_{PAPV}, & P_{PA}(t) \leq 7 \cdot \text{mmHg} \end{cases},$$

де R_{PAPV} — це периферична опірність легеневого кровообігу.

Модель керування центральної нервової системи (ЦНС)

Випишемо рівняння математичної моделі керування ЦНС. Ця система рівнянь включає барорецептори тиску крові в каротидному синусі та дузі аорти. Вона також включає керування

ЦНС серцевого ритму; опірністю периферичних судин $Q_1(t)$;

скоротливістю міокарда $Q_2(t)$; венозним тоном $Q_3(t)$ та $Q_4(t)$;

опірністю коронарних судин $Q_5(t)$.

Модель ґрунтується на роботах Гіндмана, Лінінга та Катона.

Барорецептори каротидного синусу:

$$f_1(t) = \begin{cases} dP_{CS}(t)/dt, dP_{CS}(t)/dt \geq 0 \\ 0, dP_{CS}(t)/dt < 0 \end{cases}$$

$$\frac{df_2(t)}{dt} = \frac{f_1(t) - f_2(t)}{\tau_2}$$

$$\frac{df_3(t)}{dt} = \frac{P_{CS}(t) - f_3(t)}{\tau_1}$$

$$f_4(t) = \lambda_1 \cdot (f_1(t) + \lambda_2 \cdot f_2(t) - \lambda_3 \cdot f_3(t))$$

$$B_{CS}(t) = \begin{cases} f_4(t), f_4(t) \geq 0 \\ 0, f_4(t) < 0 \end{cases}$$

Барорецептори дуги аорти:

$$f_5(t) = \begin{cases} dP_{AA}(t)/dt, dP_{AA}(t)/dt \geq 0 \\ 0, dP_{AA}(t)/dt < 0 \end{cases}$$

$$\frac{df_6(t)}{dt} = \frac{f_5(t) - f_6(t)}{\tau_2}$$

$$\frac{df(t)}{dt} = \frac{P_{AA}(t) - f(t)}{\tau}$$

$$f(t) = \lambda_1 \cdot (f(t) + \lambda_2 \cdot f(t) - \lambda_3)$$

$$B_{AA}(t) = \begin{cases} f(t), f(t) \geq 0 \\ 0, f(t) < 0 \end{cases}$$

Барорецептори спостерігають за тиском крові каротидного синусу $P_{CS}(t)$ та дуги аорти $P_{AA}(t)$ і передають інформацію до ЦНС. Два барорецептори моделюються з використанням тієї ж блокової конфігурації, що описана в попередніх рівняннях. При цьому вихідні сигнали барорецепторів $B_{CS}(t)$ та $B_{AA}(t)$ подані як позитивна лінійна комбінація. Це є комбінацією додатної похідної тиску $(dP^+(t)/dt)$, профільшованої системою першого порядку, похідної тиску, профільшованої іншою системою першого порядку та порогового тиску λ_3 , нижче якого кровообіг припиняється. Середній внесок додатної похідної тиску на один серцевий цикл задається через λ_2 .

Лінійна комбінація вихідних сигналів барорецепторів каротидного синусу та дуги аорти $B_{CS}(t)$ та $B_{AA}(t)$ відповідно і є ефективним вхідним сигналом $B(t)$ для ЦНС. Він задається такою рівністю:

$$B(t) = \lambda_{CS} \cdot B_{AA}(t) + (1 - \lambda_{CS}) \cdot B_{AA}(t)$$

Інформація від функції вихідного сигналу ЦНС $B(t)$ до керованого ритму серця передається двома областями, що описуються рівняннями досліджуваних тисків. Далі наводяться диференціальні рівняння керування ритмом серця.

Керування ритмом серця:

$$u_1(t) = \begin{cases} \lambda_5 \cdot B(t) - \lambda_6, \lambda_5 \cdot B(t) \geq \lambda_6 \\ 0, \lambda_5 \cdot B(t) < \lambda_6 \end{cases}$$

$$\tau_3(t) = \begin{cases} \lambda_7, du_1(t)/dt \geq 0 \\ \lambda_8, du_1(t)/dt < 0 \end{cases}$$

$$\frac{du_1(t)}{dt} = \frac{u_1(t) - u_1(t)}{\tau_3}$$

$$u_3(t) = \begin{cases} \lambda_{11}, B(t) \geq \lambda_{11} \\ B(t), B(t) < \lambda_{11} \end{cases}$$

$$\frac{du_3(t)}{dt} = \frac{u_3(t) - u_3(t)}{\tau_4}$$

$$\frac{du_5(t)}{dt} = \frac{u_5(t) - u_5(t)}{\tau_5}$$

$$u_6(t) = \lambda_9 \cdot [u_2(t) + u_5(t)] + \lambda_{10}$$

$$T_{TOT}(t) = \begin{cases} 2.0, u_6(t) \geq 2.0 \\ u_6(t), 0.3 \leq u_6(t) < 2.0 \\ 0.3, u_6(t) < 0.3 \end{cases}$$

Одна область $u_2(t)$ інтегрується із системи першого порядку, що фільтрує функцію вхідного сигналу $B(t)$ коли існує кров'яний тиск. Інша область $u_5(t)$ обмежує нижню межу тиску крові. Її динаміка апроксимується системою другого порядку. Вихідним сигналом цього керування є лінійна комбінація відповідей двох областей та сталий рівень λ_{10} . Повний серцевий цикл T_{TOT} отримується, коли ми накладемо верхню і нижню межі на вихідний сигнал керування.

Керування опірністю периферичних судин:

$$S_1(t) = \begin{cases} \lambda_{12}, B(t) \geq \lambda_{14} \\ \lambda_{13}, B(t) < \lambda_{14} \end{cases}$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t) - S_2(t)}{\tau_6}$$

$$\frac{dS_3(t)}{dt} = \frac{S_1(t) - S_3(t)}{\tau_7}$$

$$Q_1(t) = (1 - \lambda_{15}) \cdot S_2(t) + \lambda_{15} \cdot S_3(t)$$

Динаміка керування опірністю периферичних судин визначається on-off-елементом, що продукує дію bang-bang $S_1(t)$. Ця відповідь розбивається на два паралельні шляхи $S_2(t)$ та $S_3(t)$, динаміка яких апроксимується системами першого порядку. Лінійна комбінація цих двох шляхів є неперервно змінною оцінкою керування опірністю периферичних судин $Q_1(t)$. Це керування змінює потік усієї периферичної крові таким чином:

$$F_{out}(t) = \Delta P(t) / (R \cdot Q_1)$$

Керування скоротливістю міокарда

Послідовний шлях, що складається з on-off-елемента та системи першого порядку, апроксимує динаміку керування скоротливістю міокарда $Q_2(t)$. Керування виконується безпосередньо над систолічною еластичністю чотирьох серцевих камер. Далі показані диференціальні рівняння, що описують модель:

$$r_1(t) = \begin{cases} \lambda_{16}, & B(t) \geq \lambda_{18} \\ \lambda_{17}, & B(t) < \lambda_{18} \end{cases}$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \frac{r(t) - Q(t)}{\tau} \quad (8)$$

Керування венозним тоном

Динаміка керування венозним тоном подібна до керування скоротливістю міокарда. Розглядаються два венозних керуван-

ня Q_3 та Q_4 :

$$h(t) = \begin{cases} \lambda_{19}, & B(t) \geq \lambda_{21} \\ \lambda_{20}, & B(t) < \lambda_{21} \end{cases}$$

$$\frac{dh(t)}{dt} = \frac{h(t) - h(t)}{\tau} \quad (9)$$

$$Q_3(t) = 1 + \lambda_{22} \cdot [h(t) - 1]$$

$$Q_4(t) = 1 + \lambda_{23} \cdot [h(t) - 1]$$

Q_3 та Q_4 змінюють венозний тиск таким чином:

$$P(t) = [V(t) - V / Q_4] \cdot Q_3 / C,$$

де Q_4 контролює ускладнення, а Q_3 — об'єм в ненапруженому стані.

Керування опірністю коронарних судин

Математична модель керування коронарною опірністю розроблена з метою покращення моделювання коронарного потоку крові. Модель розглядає on-off-елемент з мертвою зоною та гістерезисом $g_1(t)$.

Динаміка цього керування складається з комбінації двох гілок $g_2(t)$ та $g_3(t)$, кожна з яких апроксимується системою першого порядку. Константи часу τ_{10} та τ_{11} системи першого порядку подібні до тих, що були представлені в керуванні периферичною опірністю:

$$\frac{dg_2(t)}{dt} = \frac{g_1(t) - g_2(t)}{\tau_{10}}$$

$$\frac{dg_3(t)}{dt} = \frac{g_1(t) - g_3(t)}{\tau_{11}}$$

$$Q_5(t) = (1 - \lambda_{31}) \cdot g_2(t) + \lambda_{31} \cdot g_3(t)$$

При розгляді on-off-елементу із мертвою зоною та гістерезисом використовуються наступні рівняння:

$$\text{Якщо } g_1(0) = \lambda_{30}, \text{ то}$$

$$g_1(t) = \begin{cases} \lambda_{28}, B(t) \geq \lambda_{27} \\ \lambda_{29}, \lambda_{25} \leq B(t) < \lambda_{27} \\ \lambda_{30}, B(t) < \lambda_{25} \end{cases}.$$

Якщо $g_1(0) = \lambda_{28}$, то

$$g_1(t) = \begin{cases} \lambda_{28}, B(t) \geq \lambda_{26} \\ \lambda_{29}, \lambda_{24} \leq B(t) < \lambda_{26} \\ \lambda_{30}, B(t) < \lambda_{24} \end{cases}.$$

В певних випадках ефекти мертвої зони не з'являються і, таким чином, може бути корисним єдиний on-off-елемент із гістерезисом. Ми застосовуємо такі рівняння:

Якщо $g_1(0) = \lambda_{30}$, то

$$g_1(t) = \begin{cases} \lambda_{28}, B(t) \geq \lambda_{27} \\ \lambda_{30}, B(t) < \lambda_{27} \end{cases}.$$

Якщо $g_1(0) = \lambda_{28}$, то

$$g_1(t) = \begin{cases} \lambda_{28}, B(t) \geq \lambda_{24} \\ \lambda_{30}, B(t) < \lambda_{24} \end{cases}.$$

КОМПАРТМЕНТНА МОДЕЛЬ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТОКСИЧНОГО КОЛІТУ НА ОСНОВІ НЕЛІНІЙНОЇ СИСТЕМИ ІЗ ЗАПІЗНЕННЯМ

Математична модель на основі диференціальних рівнянь із запізненням

На сьогодні хронічні запальні захворювання кишечника є важливою медичною та соціальною проблемою внаслідок великого поширення, тимчасової та тривалої втрати працездатності, а також важкого і ускладненого перебігу. Серед етіологічних причин та патогенетичних механізмів розвитку захворювання розглядаються вживання неякісних і забруднених продуктів харчування, води, хімізація всіх галузей життєдіяльності людини, складна екологічна ситуація в цілому, безконтрольне вживання лікарських засобів, стрес, генетична схильність, імунні, метаболічні і мікроциркуляторні порушення, зниження резистентності гастроуденальної системи і організму в цілому.

Для запальних процесів інфекційної природи вирішальним фактором з точки зору процесу та його прогнозу є конкуренція інфекційних та імунних агентів (рис.1).

У зв'язку з цим найважливішими є питання імунітету. Тому математичні моделі, що описують запальний процес, повинні враховувати, перш за все, імунну реакцію організму.

В якості фазових координат системи виберемо:

x_1 — концентрація свинцю (мг/1 кг маси),

x_2 — концентрація антитіл *IgA* (г/л),

x_3 — концентрація антитіл *IgM* (г/л),

x_4 — концентрація антитіл *IgG* (г/л),

x_5 — показник циркулюючих імунних комплексів (в умовних одиницях),

x_6 — концентрація клітин-продуцентів *IgA* (число на слизовій оболонки кишки),

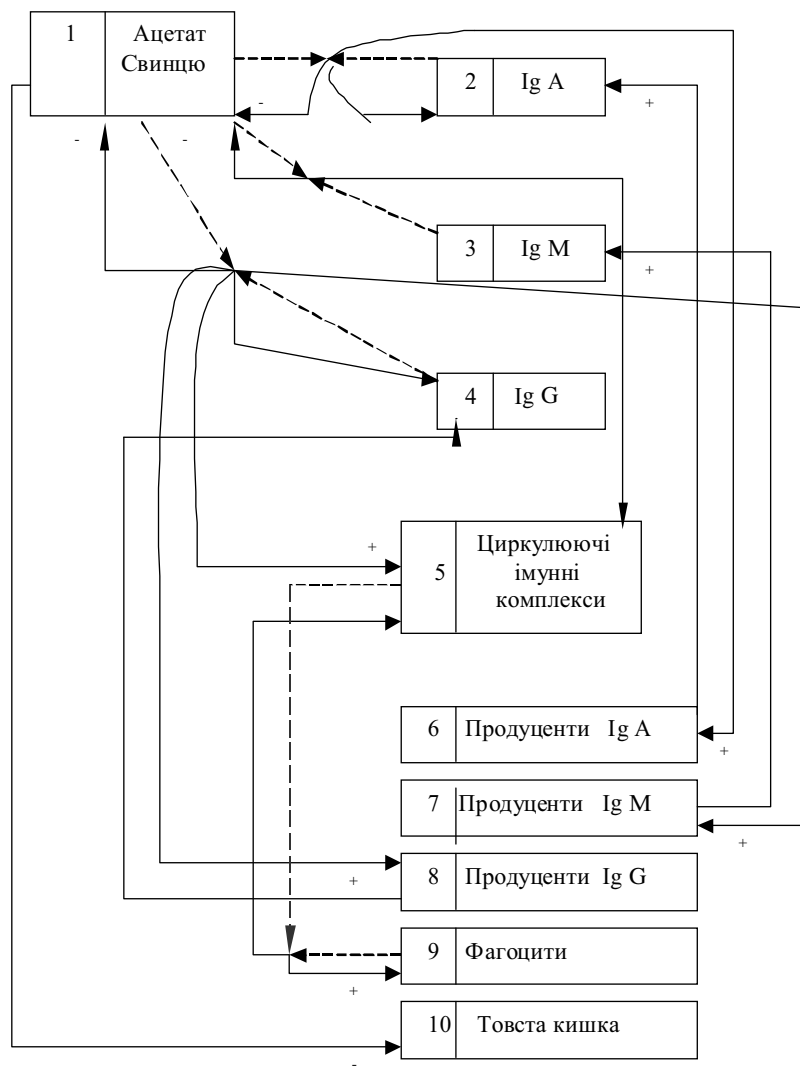


Рис.1. Блок-схема системи токсичного коліту.

x_7 — концентрація клітин-продуцентів *IgM* (число на слизовій оболонки кишки)

x_8 — концентрація клітин-продуцентів *IgG* (число на слизовій оболонки кишки)

x_9 — кількість фагоцитуючих лейкоцитів (%),

x_{10} — ступінь ушкодженості товстої кишки.

Досліджувалася товста кишка 32 білих щурів-самців. Токсичний коліт моделювали шляхом щоденного внутрішньошлункового введення ацетату свинцю у добовій дозі 50 мг/кг протягом 3-х місяців. В якості одиниці часу розглядатимемо 1 добу. Використовувалася модель на основі рівнянь з післядією:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \begin{cases} v_1 - k_{1,2}x_1(t)x_2(t) - k_{1,3}x_1(t)x_3(t) - k_{1,4}x_1(t)x_4(t), t \notin [i, t + 3,472 \cdot 10^{-4}], i = \overline{0,30} \\ - k_{1,2}x_1(t)x_2(t) - k_{1,3}x_1(t)x_3(t) - k_{1,4}x_1(t)x_4(t), t \in [i, t + 3,472 \cdot 10^{-4}], i = \overline{0,30} \end{cases} \quad (1)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = k_{2,6}x_6(t) - k_2x_2(t) - k_{2,1} \cdot k_{1,2}x_1(t)x_2(t). \quad (2)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = k_{3,7}x_7(t) - k_3x_3(t) - k_{3,1} \cdot k_{1,3}x_1(t)x_3(t). \quad (3)$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt} = k_{4,8}x_8(t) - k_4x_4(t) - k_{4,1} \cdot k_{1,4}x_1(t)x_4(t). \quad (4)$$

$$\frac{dx_5(t)}{dt} = k_{5,1,3}x_1(t)x_3(t) + k_{5,1,4}x_1(t)x_4(t) - k_5x_5(t). \quad (5)$$

$$\frac{dx_6(t)}{dt} = \xi(x_{10}(t))k_{6,1,2}x_1(t - \tau_6)x_2(t - \tau_6) - k_6(x_6(t) - x_6^0). \quad (6)$$

$$\frac{dx_7(t)}{dt} = \xi(x_{10}(t))k_{7,1,3}x_1(t - \tau_7)x_3(t - \tau_7) - k_7(x_7(t) - x_7^0). \quad (7)$$

$$\frac{dx_8(t)}{dt} = \xi(x_{10}(t))k_{8,1,4}x_1(t - \tau_8)x_4(t - \tau_8) - k_8(x_8(t) - x_8^0). \quad (8)$$

Тут $\xi(\cdot): \mathbb{R}^1 \rightarrow [0,1]$ — неперервна незростаюча функція, що характеризує порушення нормального функціонування імунної системи через значне ушкодження товстої кишки; τ_6, τ_7, τ_8 — проміжки часу, протягом якого здійснюється формування каскаду плазматичних клітин.

$$\frac{dx_9(t)}{dt} = k_{9,5}x_9(t)x_5(t) - k_9x_9(t). \quad (9)$$

$$\frac{dx_{10}(t)}{dt} = k_{10,1}x_1(t) - k_{10}x_{10}(t). \quad (10)$$

Покладемо

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & m \leq 0.1, \\ (1-m)\frac{10}{9}, & 0.1 \leq m \leq 1. \end{cases}$$

Такий вигляд функції $\xi(m)$ вказує на сповільнення процесу утворення плазматичних клітин, коли товста кишка послаблена токсичним колітом.

Програмна реалізація системи токсичного коліту як підкласу класу *DelaySystemSolution*

В якості базового класу для побудови класу *ToxicColitis* вибрано клас *DelaySystemSolution*. Ієрархію класів даного проекту показано на рис. 2.

Успадковано усі властивості та методи *DelaySystemSolution*. Внесено наступні зміни:

- додано елементи класу, що відповідатимуть параметрам моделі;
- переозначено метод обчислення правих частин рівнянь FCN;

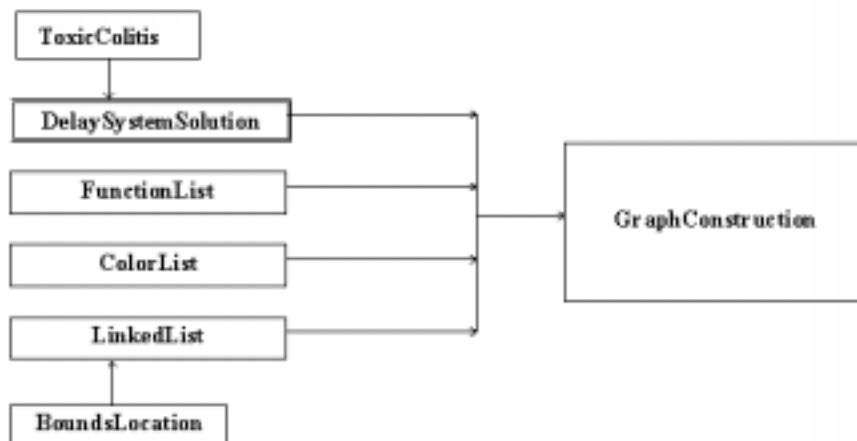


Рис. 2. Схема класів проекту розв'язку задач (1)-(10).

— створено новий конструктор для ToxicColitis із врахуванням нових параметрів моделі;

— у класі-аплеті GraphConstruction тепер замість класу DelaySystemSolution робиться виклик конструктора класу ToxicColitis.

Порядок розробки проекту компартментної моделі експериментального токсичного коліту

1. Створіть новий каталог для збереження усіх файлів проекту.
2. Розмістіть у каталозі файли Java- класів.
3. Створіть текстовий файл вигляду:

```

<html>
<head>
<title>Модель токсичного коліту</title>
</head>
<body>
<hr>
<applet
  code=GraphConstruction.class
  id=GraphConstruction
  
```

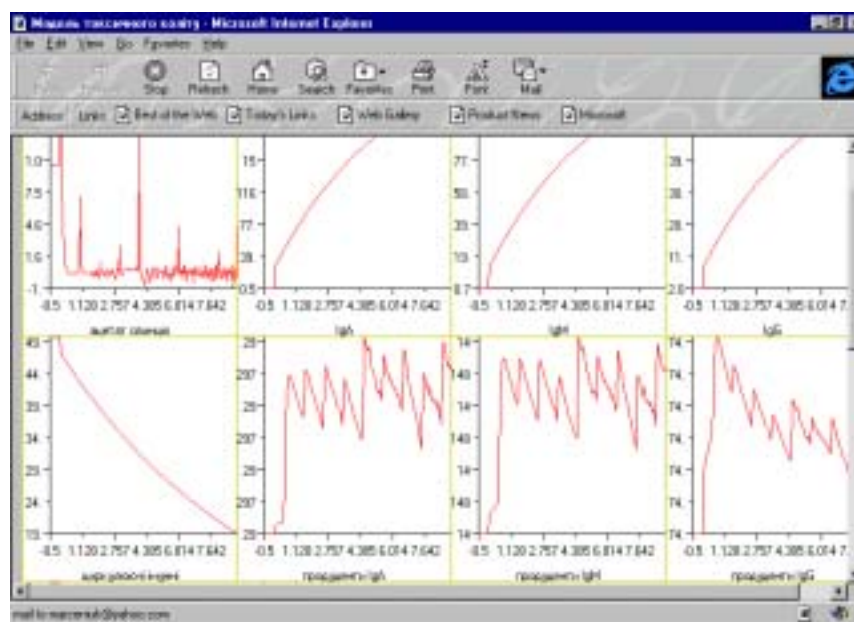
```
width=900
height=1500 >
<param name=x0 value=0>
<param name=x1 value=9.0>
<param name=Scale value=30>
<param name=Legend value=true>
<param name=Captions value=true>
<param name=GraphWidth value=400>
<param name=GraphHeight value=300>
<param name=GraphCount value=10>
<param name=PunctureLine value=true>
<param name=Delay value=.5>
<param name=Hmax value=.2>
<param name=Beta value=2.>
<param name=v_1 value=.001>
<param name=k_1_2 value=.23>
<param name=k_1_3 value=.23>
<param name=k_1_4 value=.23>
<param name=k_2_6 value=.17>
<param name=k_2 value=.17>
<param name=k_2_1 value=10.>
<param name=k_3_7 value=.17>
<param name=k_3 value=.17>
<param name=k_3_1 value=10.>
<param name=k_4_8 value=.17>
<param name=k_4 value=.17>
<param name=k_4_1 value=10.>
<param name=k_5_1_3 value=.9>
<param name=k_5_1_4 value=.9>
<param name=k_5 value=.1>
<param name=k_6_1_2 value=10000.>
<param name=k_6 value=.5>
<param name=k_7_1_3 value=10000.>
<param name=k_7 value=.5>
<param name=k_8_1_4 value=10000.>
<param name=k_8 value=.5>
<param name=k_9_5 value=.01>
```

```

<param name=k_9 value=1.>
<param name=k_10_1 value=300.>
<param name=k_10 value=.12>
<param name=dTau_6 value=.5>
<param name=dTau_7 value=.5>
<param name=dTau_8 value=.5>
</applet>
</body>
</html>
    
```

4. Збережіть проект, надавши йому розширення .html.
5. Запустіть програму Web-броузер, встановлену в системі.

На рисунку 2 показано результати виконання програми для заданих значень параметрів та запізнень в системі (10).



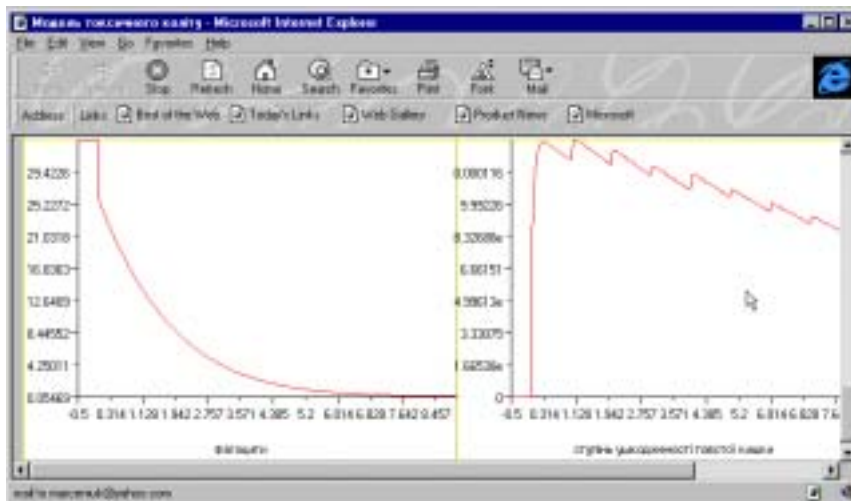


Рис. 3. Результати моделювання системи токсичного коліту.

Література

1. Argyris J., Faust G., Haase M., An Exploration of Chaos, North-Holland, 1994.
2. Bellman R., Jacques J., Kalaba R. Some mathematical aspects of chemotherapy, I: one-organ models, Bull.Math.Biophys., (1960), 181-198.
3. Cowin S.C. (1999); Bone poroelasticity, Durvey article, J. Biomechanics 32, 217-238.
4. Cowin S.C., Hegedus D.H. (1976); Bone remodeling I: Theory of adaptive elasticity, J.Elast. 6(3), 313-326.
5. Faust G. (1999); Bone remodeling: An approach of phase transition in saturated porous solids, CD-ROM of the ECCM'99, European Conference on Computational Mechanics, Aug.31 – Sept. 3, 1999, Munich.
6. Guide to Medical Informatics, the Internet and Telemedicine, by Enrico Coiera. August 1997, Chapman & Hall
7. Medical Informatics : Computer Applications in Health Care, by Edward H. Shortliffe, Leslie E. Perreault, editors, Gio Wiederhold, Lawrence M. Fagan, associate editors. 1999.
8. V.P. Marzeniuk, Taking Into Account Delay in the Problem of Immune Protection of Organism, Nonlinear Analysis: Real World Applications, Vol 2/4 (2001), pp. 483-496.
9. Vasiliy Marzeniuk. On Stability Investigation Of Nonlinear Immune Protection System With Delay. – International Conference “Dynamical Systems Modelling And Stability Investigation”, Thesis of conference reports, Kyiv, May 25-29, 1999. – p. 99.
10. Volterra V. Sur la theorie mathmatique des phenomenes hereditaires. J.Math.Pures Appl. 7(1928), 249-298.
11. Wolff J. (1892); Das Gesetz der Transformation der Knochen, A. Hirschfeld, Berlin.
12. Амосов Н.М. Биологическая система (Энциклопедия кибернетики). — Киев, Гл. ред. УСЭ, 1974.
13. Амосов Н.М. Кибернетика биологическая (Энциклопедия кибернетики). — Киев, Гл.ред. УСЭ, 1974.
14. Амосов Н.М. Регулирующие системы организма (Энциклопедия кибернетики). — Киев, Гл. ред. УСЭ, 1974.
15. Антомонов Ю.Г. Моделирование биологических систем. Справочник. — К., Наукова думка, 1977. — 260с.
16. Бейли Н. Математика в биологии и медицине. — М.: Мир, 1970. — 328с.

17. Бублик Б.Н., Кириченко Н.Ф. Основы теории управления. — К.: 1975. — 328 с.
18. Марценюк В.П., Москаль Д.М., Дослідження характеристик стійкості в системі популяційної динаміки із запізненням. // Науковий вісник Волинського державного університету ім. Лесі Українки. Фізичні науки. — 2001. — № 7. — С. 76-81.
19. Марценюк В.П., Жулкевич І.В., Ковальчук О.Я., Про нелінійну динамічну систему реконструкції кісткової тканини. // Вісник Київського університету. Серія: фізико-математичні науки. — 2001. — Вип. № 4. — С. 292-298.
20. Марценюк В.П. Медична інформатика. Проектування та використання баз даних. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — 178с.
21. Гудима А.А., Марценюк В.П. Організація вивчення інформатики у вищому медичному навчальному закладі // Медична освіта. — 1999. — № 1. — С. 72-75.
22. Качинський А.Б., Наконечний О.Г. Стійкість екосистем та проблема нормування в екологічній безпеці України. — К.: НІСД, 1996. — 52 с.
23. Красовский Н.Н. Некоторые задачи теории устойчивости движения. — М., Физматгиз, 1959. — 212 с.
24. Марценюк В.П. Про враховування запізнення в задачі імунного захисту організму: Зб. наукових праць “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”, Випуск 4. — Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. — С. 138-143.
25. Марценюк В.П., Гудыма А.А. Исследование устойчивости процесса развития остеопороза. // Четвертая Крымская Международная Математическая школа “Метод функций Ляпунова и его приложения”: Тезисы докладов. — Крым, Алушта, 5-12 сентября 1998. — С. 46.
26. Марценюк В.П., Хусаинов Д.Я. Оптимальное управление в системах с последействием. // International Conference on Control “Automatics — 2000”. Proceedings, part 2, section 7 “Advanced Information Technologies and Systems”, Lviv, 2000. — pp.77-81.
27. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. — М.: Наука, 1980. — 264с.
28. Минцер О.А., Молотков В.Н., Угаров Б.Н. и др. Биологическая и медицинская кибернетика: Справочник. — К.: Наукова думка, 1989. — 375 с.

29. Нисевич Н.И., Марчук Г.И. Математическое моделирование вирусного гепатита. — Москва: Наука, 1981.
30. Пинни Э. Обыкновенные дифференциально-разностные уравнения: — Пер.с англ. — М.: Изд-во иностр.литературы — 1961. — 243 с.
31. Сердюк А.М., Торбін В.Ф., Полішук В.М., Сайкевич А.І., Щербатий А.А. Комп'ютерні технології в медицині та Державний реєстр. — Рівне: Вертекв, 1997. — 200 с.
32. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1989. — 304 с.
33. Хусаїнов Д.Я., Марценюк В.П., Кожаметов А.Т. Побудова квадратичних функціоналів Ляпунова-Красовського для лінійних систем із запізненням. // Вісник Київського університету. Серія: Кібернетика. —2000. — Вип. 1. — С. 67-75.
34. Чалий О.В., Дяків В.А., Хаїмзон І.І. Основи інформатики: Навчальний посібник. — К., 1993. — 143 с.
35. Э.Пинни. Обыкновенные дифференциально-разностные уравнения. — М.: Изд-во иностр.лит., 1961. — 248 с.

Додатки

Структура і склад головного меню.

Програма Mathcad — це математична система, яка дозволяє розв'язувати різноманітні математичні задачі аналітичним, графічним чи чисельним способами. Вона досить проста у вивченні і має хороший інтерфейс.

Програма Mathcad працює під операційною системою Windows 95/98 і тому її інтерфейс аналогічний до усіх Windows-додатків і виконання основних операцій при роботі з файлами подібне до виконання цих операцій у відомих користувачу додатках. Зокрема, для створення нового файлу, збереження файлу, відкриття файлу, його друку використовуються команди пункту меню **FILE** або комбінація відповідних клавіш. Пункт меню File містить такі команди:

- New (новий)- CTRL+N;
- Open (відкрити)-CTRL+O;
- Close (закрити);
- Save (зберегти)-CTRL+S;
- Save As (зберегти як);
- Send (відправити)
- Page Setup (встановлення сторінки);
- Print Preview (попередній друк або попередній перегляд);
- Print (друк) -CTRL+P;
- Exit (вийти).

Крім традиційних команд, пункт FILE передбачає можливість запису документів в особливому форматі RTF, який дозволяє зберігати багатокомпонентні дані (графіки і тексти)(**SAVE**). Команда **SEND** дозволяє відправити файл по електронній пошті. Слід також відмітити, що файли з розширенням .mcd невеликі за розмірами.

У першому рядку (рядку заголовку) головного вікна Mathcad вказано його назву. У другому розміщені пункти головного меню. В третьому та четвертому рядках розміщені панелі інструментів.

Будь-який документ в Mathcad складається із окремих блоків. Вони можуть бути різного типу: тексти (коментарі), формули, графіки, таблиці і т.д. Кожний блок займає на робочому столі певну область прямокутної форми. Розміщення блоків в документі має принципове

значення. Вони виконуються зліва направо і зверху вниз. Тому блоки не повинні взаємно перекриватися. Для конструювання блоків служать три вбудованих і систему редактора — текстовий, формульний і графічний.

Клацніть лівою кнопкою мишки по пункті **View** (Вид) — з'явиться спадне меню. Тепер клацніть лівою кнопкою по пункті **ToolBars** (Панелі інструментів) в спадному меню — з'явиться впливаюче меню. Доцільно, щоб в ньому перед першими трьома пунктами — **Standart**, **Formatting**, **Math** (Стандартні, Форматування, Математика) — стояли галочки. Це означає, що відповідні панелі інструментів будуть знаходитися в головному вікні. Інші панелі інструментів можуть бути викликані і переміщені в будь-яке місце екрану.

Для полегшення введення математичних виразів на панелі інструментів доцільно клацнути правою кнопкою мишки на кнопках із зображенням потрібної панелі: калькулятора, знаків арифметичних дій, знаків інтеграла та диференціала **Math** (Математика). Вони з'являться на робочому столі. Потрібно їх розмістити в зручному місці. Далі треба клацнути мишкою по потрібній кнопці. На місці розміщення курсора з'явиться відповідний шаблон оператора або функція, який потрібно заповнити.

Наприклад, для обчислення визначеного інтеграла в аналітичному вигляді можна клацнути мишкою по кнопці з його зображенням і заповнити шаблон так, як в прикладі. Потім клацнути мишкою по кнопці із зображенням стрілки вправо.

$$\int_a^b x^n dx \rightarrow b^n \cdot \frac{b}{(n+1)} - a \cdot \frac{a^n}{(n+1)}$$

Будь-який документ в Mathcad складається з окремих блоків. Вони можуть бути різного типу: тексти, формули, графіки, таблиці і т.д. Кожний блок займає на робочому листі певну прямокутну область. Розміщення блоків в документі, крім текстового, має принципове значення. Вони виконуються зліва направо і зверху вниз. Вказаний порядок виконання блоків означає, що, наприклад, при побудові графіка функції або таблиці спочатку повинні виконуватися блоки, що задають саму функцію і межі зміни аргументу, а вже потім блок, що задає виведення таблиці або побудову графіка функції.

В процесі редагування використовується курсор, який може мати наступні форми.

- Червоний хрестик — необхідний для вказування місця вводу нових блоків. Курсор має такий вигляд тільки поза простором блоків і може переміщуватися по робочому листі документа з допомогою клавіш керування курсором або встановлюватися мишкою.
- Червона вертикальна риска (текстовий маркер вводу/знищення/виділення) — вказує на місце вводу, знищення і вставки символів в текстовому блоці.
- Синій куток (маркер вводу/знищення/виділення елементів в обчислювальних блоках і шаблонах) — служить для вказування місця вводу, знищення і виділення потрібних символів в обчислювальному блоці. Вид маркера вводу залежить від направлення вводу, натиснення клавіші **Ins** або клавіш переміщення курсору.

Математична область — це область, що містить математичний вираз або графік. Вона є працюючою; це означає, що будь-які зміни, зроблені в ній, відобразяться на всіх інших математичних областях, що розміщені нижче в робочому документі.

Текстова область — це прямокутна область, зарезервована для розміщення тексту. Вона може мати довільні розміри і розміщуватися в будь-якому місці робочого документа. Текстові області використовують, як правило, для коротких пояснень. Щоб створити таку область, достатньо ввести символ подвійних лапок (" "). У прямокутнику, що з'явився, вводять текст.

Функція — вираз, згідно з яким проводяться деякі обчислення з його аргументами і визначається його числове значення.

Функції в Mathcad можуть бути вбудованими і визначені самим користувачем.

Для того, щоб визначити функцію, потрібно:

- ввести в робочий документ ім'я функції і ліву круглу дужку;
- ввести список аргументів, відокремлених один від одного комами, і закінчити його правою круглою дужкою;
- ввести двокрапку, що приведе до появи знаку присвоєння := і наступного за ним поля вводу;
- надрукувати в полі вводу (в правій частині) вираз, який відповідає даній функції.

Всі змінні, які використовуються у виразі, що записаний у полі вводу, повинні бути визначені наперед або входити в список аргументів. У протилежному випадку змінні, що не мають значення, будуть виділені червоним кольором.

Основні оператори Mathcad

Система Mathcad включає в себе ряд різних операторів. Розглянемо деякі клавіші, які використовуються для запису цих операторів:

Арифметичні оператори	Клавіші	Позначення
Додавання	+	$A+B$
Віднімання	-	$A-B$
Ділення	/	$\frac{A}{B}$
Множення	*	$A \times B$
Піднесення до степеня	^	A^n
Корінь квадратний	\	\sqrt{A}
Корінь n-го степеня	Ctrl+\	$\sqrt[n]{A}$
Нижній індекс	[A_n
Верхній індекс	Ctrl+6	B^n

Для переходу між чисельником та знаменником дроби використовують клавішу управління курсором ($\uparrow\downarrow$), а для виділення виразу або цілого дроби синім кутиком — клавішу пробілу.

Інші оператори доцільно вводити, використовуючи панелі інструментів. Тобто, для введення операторів математичного аналізу (похідні, інтеграли, границі) використовують **View (Вид) — Toolbar (Панелі інструментів) — Math (Математика) — Calculus (Обчислення)**;

для введення логічних операторів — **View (Вид) — Toolbar (Панелі інструментів) — Math (Математика) — Evaluation (Порівняння)**;

для роботи з матрицями та векторами — **View (Вид) — Toolbar (Панелі інструментів) — Math (Математика) — Matrix (Матриці)**;

для введення арифметичних дій — **View (Вид) — Toolbar (Панелі інструментів) — Math (Математика) — Arithmetic (Арифметика)**;

для введення грецьких літер **View (Вид) — Toolbar (Панелі інструментів) — Math (Математика)- Greek (Грецькі)** (рис. 1)



Рис. 1. Панелі інструментів Mathcad.

Перенесення, копіювання, вставка і знищення фрагментів

Пункт меню Cut (Вирізати) або натискування комбінації клавіш CTRL+L переносять (вирізають) виділений фрагмент документа в буфер обміну даних. Виділити об'єкт можна суцільним або пунктирним прямокутником. Для виділення суцільним прямокутником необхідно ввести в об'єкт графічний курсор і двічі клацнути лівою кнопкою мишки. Для перенесення виділеного об'єкта в буфер можна використовувати і натискування клавіш F3. Об'єкт або групу об'єктів можна виділити і пунктирним прямокутником. Підведіть курсор до об'єкта, клацніть лівою кнопкою мишки, і, не відпускаючи, переміщуйте мишку по діагоналі. На екрані з'явиться прямокутник із пунктирних ліній, розміри якого задаються переміщенням мишки. Як тільки в цей прямокутник попадає хоча б частина якого-небудь об'єкта, цей об'єкт буде обведений прямокутником із пунктирних ліній. Коли ліва клавіша буде відпущена, основний прямокутник зникне, але всі виділені об'єкти залишаться. Група виділених об'єктів поводить себе як єдиний блок, який можна перетягувати при натисненій лівій клавіші мишки. Для перенесення достатньо утримувати курсором край мишки край виділення будь-якого блоку і досягти, щоб курсор перетворився в зображення долоні. Це буде означати можливість переміщення блоків. Нагадаємо: якщо

курсор набуває вигляду двосторонніх стрілок, значить можна розтягнути виділений блок.

Пункт PASTE або натискування комбінації клавіш CTRL+V переносить зображення об'єкта із буфера обміну у вікно і розміщує їх у місці розташування графічного курсора. При застосуванні операції Paste вміст буфера обміну зберігається і команду можна виконувати неодноразово.

Пункт DELETE (Знищити) або комбінація клавіш CTRL+D служить для знищення виділеного об'єкта.

Панелі інструментів

Пункт Toolbars (Панелі інструментів) викликає впливаюче меню. Воно містить цілий набір пунктів, які викликають або знищують відповідні панелі. Всі пункти працюють як перемикачі. Виклик тих чи інших панелей інструментів часто полегшує розв'язання тих чи інших математичних задач:

- Standard (Стандартна панель) — показує або приховує стандартну панель.
- Formatting (Панель форматування) — показує або приховує панель форматування.
- Math (Панель математики) — показує або приховує панель математики.
- Arithmetic (Панель арифметики) — показує або приховує панель арифметики.
- Evaluation (Панель обчислення) — показує або приховує панель різних знаків обчислення.
- Graph (показує або приховує панель побудови різних графіків).
- Matrix (Панель матриці) — показує або приховує панель операторів матриці.
- Calculus (Матаналіз) — показує або приховує панель операторів математичного аналізу.
- Greek (Панель грецьких букв) — показує або приховує панель грецьких букв та ін.

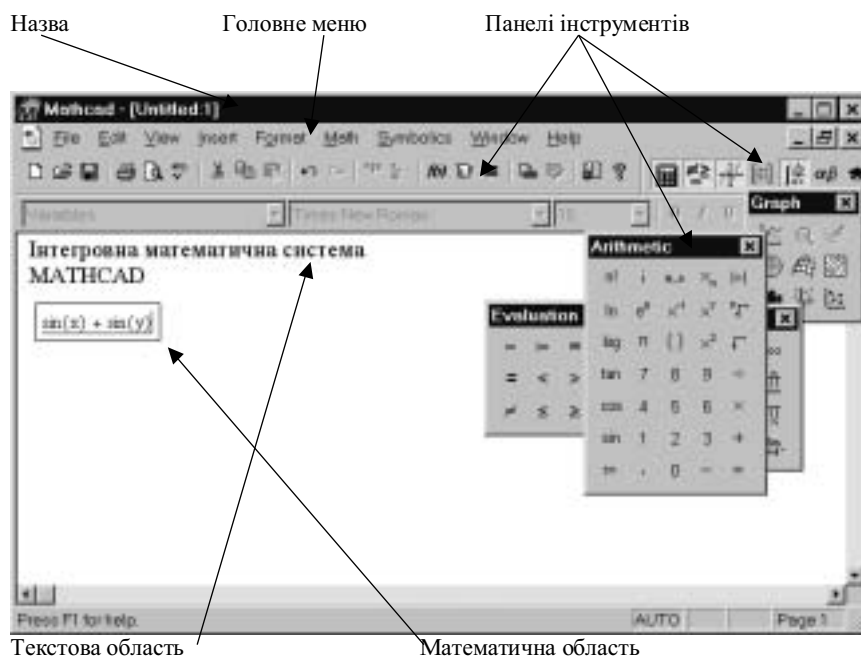


Рис.2. Головне вікно системи Mathcad.

Аналітичні обчислення математичних виразів

З допомогою пункту Symbolics (Символи) — Evaluate (Обчислити) — Symbolically(Символічні) забезпечується робота з математичними виразами, які містять вбудовані в систему функції. Математичні вирази можуть представлятися в різному вигляді: поліноміальному, дробово-раціональному, у вигляді сум і добутків, похідних та інтегралів та ін. Цей пункт використовується для виконання різних чисельних розрахунків і сприяє представленню виразу в найбільш простому вигляді.

Для виконання аналітичних операцій необхідно попередньо виділити вираз. З цією метою слід виділити змінну, відносно якої виконується та чи інша символічна операція. Вираз в такому випадку виділяється автоматично (рис.3).

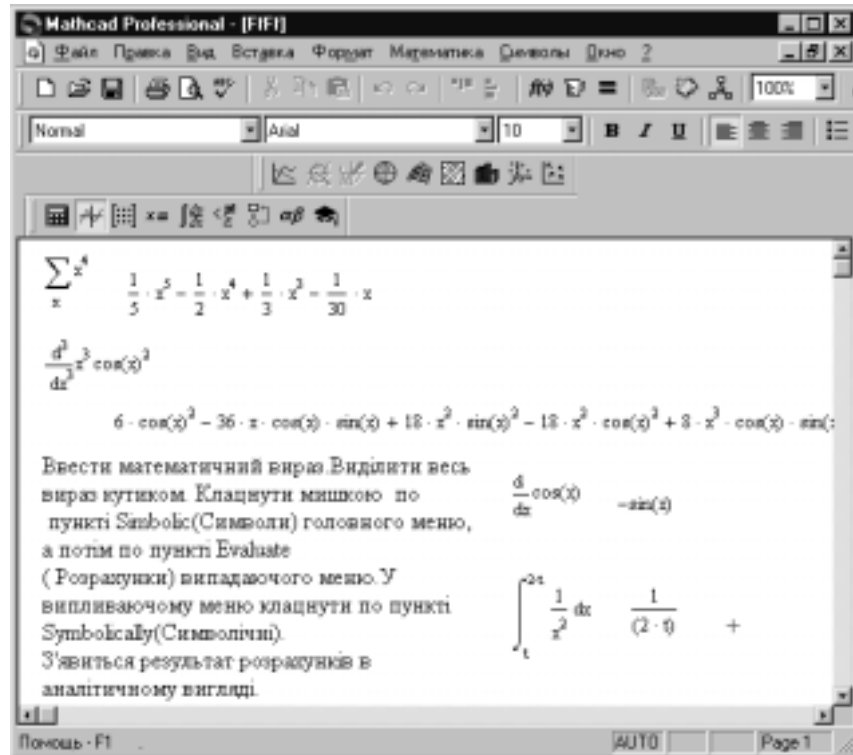


Рис.3. Аналітичні обчислення математичних виразів.

Спрощення математичних виразів

Пункт **Symbolic — Simplify (Спростити)** дозволяє спрощувати математичні вирази, що містять алгебраїчні і тригонометричні функції, а також вирази із степеневими многочленами (поліномами). З допомогою цього пункту можна спростити складні і погано впорядковані алгебраїчні вирази. Для цього, клацніть мишкою по пункті **Symbolics - Evaluation Style**. З'явиться одноіменне діалогове вікно. У розділі **Show evaluation steps** (показувати кроки обчислення) вибрати пункт **Horizontally** (горизонтально). Клацніть по кнопці **OK**. Виведення результатів буде проводитися справа від введеного виразу. Введіть вираз.

Виділіть весь вираз маркером вводу — кутиком. Далі клацніть **Symbolics** — **Simplify**. З'явиться результат обчислення в аналітичному вигляді.

Якщо система не знаходить розв'язання у замкнутому вигляді, то повторюється виділений вираз або повідомляється про помилку (рис.4).

Розклад математичних виразів

Дія пункту Symbolics — Expand (Розширити) певною мірою протилежна дії пункту Simplify (Спростити). Вираз, що буде перетворюватися, розширюється з допомогою відомих співвідношень, наприклад, алгебраїчних розкладів многочленів, добутків кутів та ін. За допомогою пункту Expand більш складні функції перетворюються через більш прості, алгебраїчні вирази, представлені у стислому вигляді, зводяться до розгорнутих і т.д. (рис. 4).



Рис.4. Спрощення математичних виразів та розклад математичних виразів.

Зведення подібних членів

Пункт Symbolics — Collect (Зібрати) використовується для забезпечення заміни вказаного виразу виразом, скомплектованим за базисом вказаної змінної, якщо таке представлення можливе. В тому випадку, коли комплектування за базисом вказаної змінної неможливе, система видає повідомлення про це. Воно виводиться в окремому невеликому інформаційному віконці (рис. 5, 6).

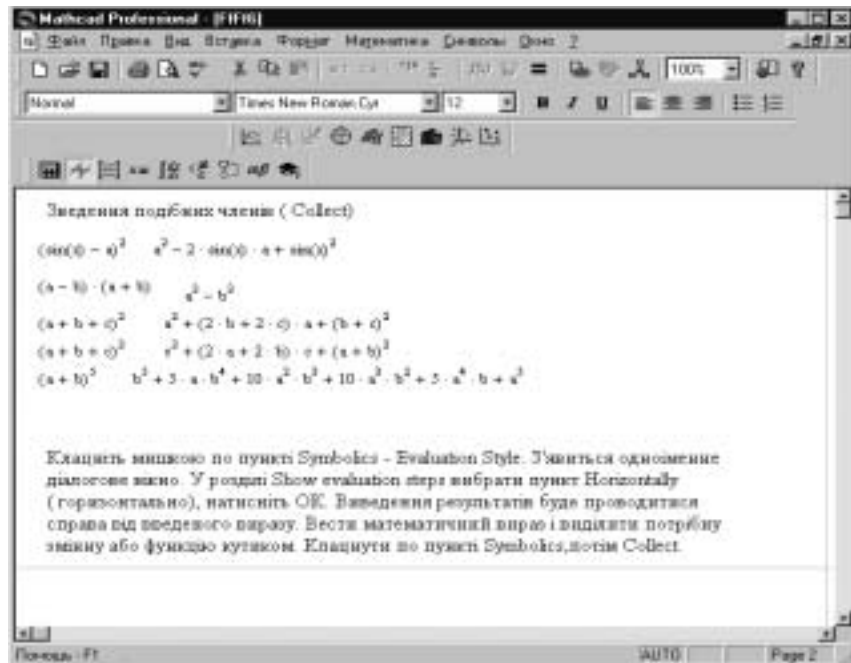


Рис. 5. Зведення подібних членів.

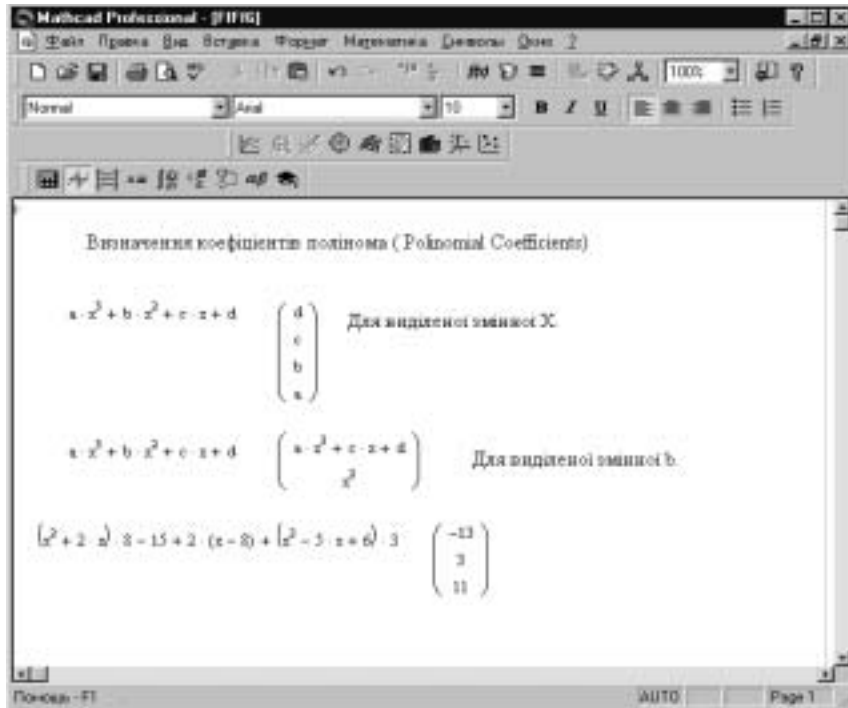


Рис. 6. Визначення коефіцієнтів полінома.

Диференціювання математичних виразів

Пункт **Symbolics — Variable — Differentiate** (Символи — Змінні — Диференціювати) дозволяє диференціювати вирази відносно виділеної змінної. Він повертає символічне значення похідної виразу за тією змінною, яка виділена курсором. Для обчислення похідної вищого порядку необхідно повторити обчислення необхідне число раз (рис. 7).

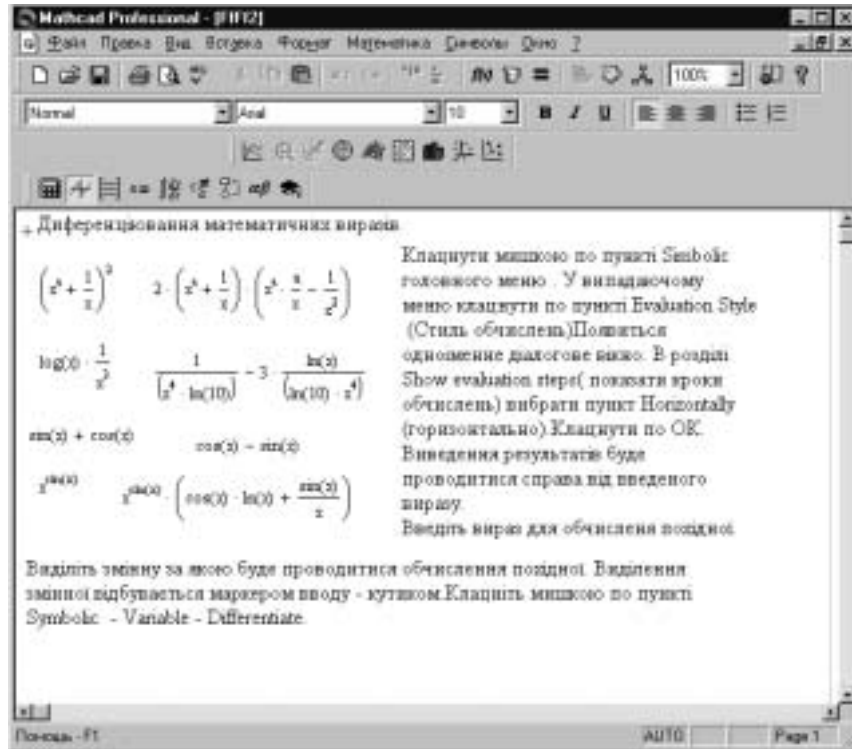


Рис. 7. Диференціювання математичних виразів.

Визначення коефіцієнтів полінома

Пункт **Symbolics — Polynomial Coefficients** (Поліноміальні коефіцієнти) служить для визначення коефіцієнтів полінома. Цей пункт використовується в тому випадку, коли вихідний вираз — поліном (степеневий многочлен) — може бути представлений таким відносно віділеної змінної.

Результатом є вектор з коефіцієнтами полінома. Операція корисна при розв'язанні задач поліноміальної апроксимації та регресії.

Інтегрування математичних виразів

Пункт Symbolics — Variable — Integrate (Інтегрувати) призначений для інтегрування виразу по виділеній змінній. За допомогою цього пункту забезпечується обчислення інтегралів (або знаходження первісних) для аналітично заданих виразів. Він повертає символічне значення невизначеного інтеграла за вказаною курсором змінною. Як і в операції диференціювання, в склад вихідних виразів та результатів символічного інтегрування можуть входити вбудовані в систему спеціальні математичні функції (рис. 8).

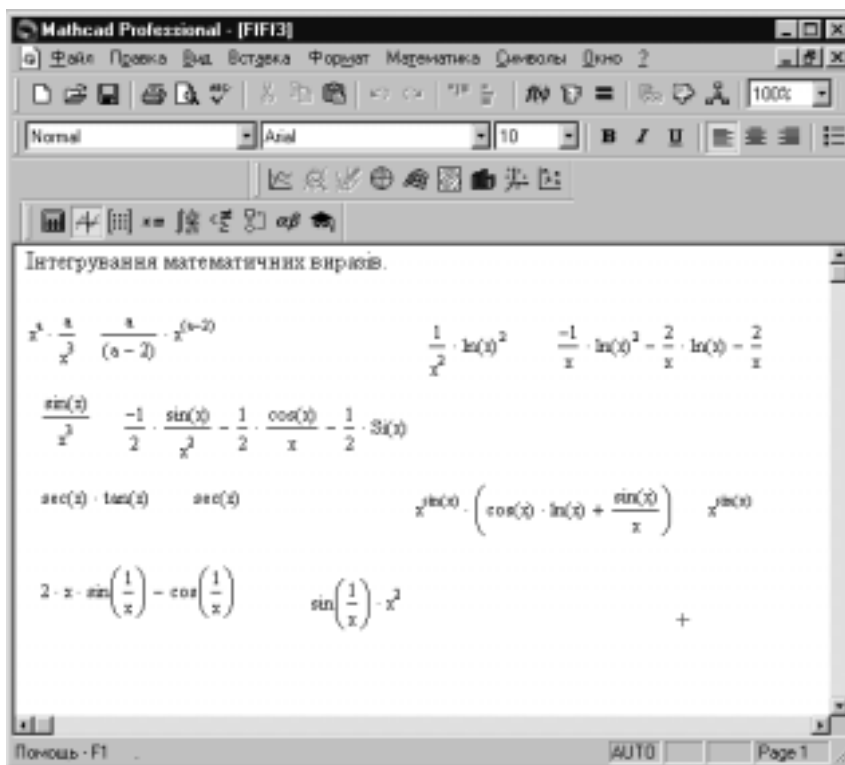


Рис. 8. Інтегрування математичних виразів.

Розклад математичних виразів в ряд Тейлора

Пункт **Symbolics — Variable — Expand to Series** (Розкласти в ряд) призначений для знаходження декількох членів розкладу виразу в ряд Тейлора відносно виділеної змінної. Число членів ряду визначається заданою точністю апроксимації n . Показник степеня останнього члена ряду менший заданої точності апроксимації n . За припущенням, порядок апроксимації прийнятий рівним 6.

Щоб розкласти вираз в ряд Тейлора, клацніть мишкою по пункті **Symbolics-Evaluation Style**. З'явиться одноіменне діалогове вікно. У розділі **Show evaluation steps** (показувати кроки обчислення) вибрати пункт **Horizontally** (горизонтально). Клацніть по кнопці **OK**. Виведення результатів буде проводитися справа від введеного виразу. Введіть вираз. Виділіть змінну, по якій буде відбуватися розклад в ряд. Виділення змінної відбувається маркером вводу — кутиком. Далі клацніть **Symbolics — Variable — Expand to Series** (рис.9).

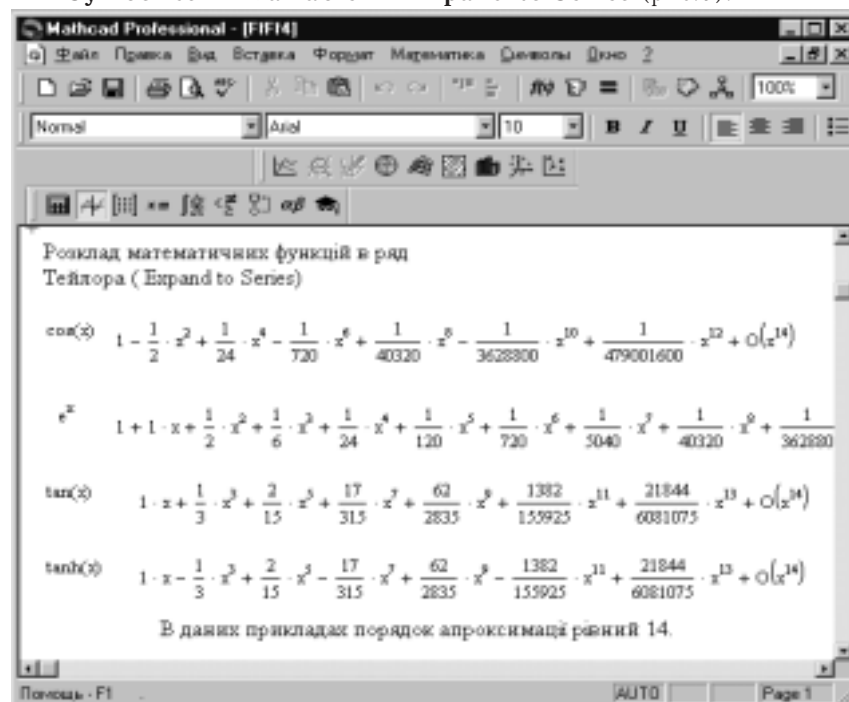


Рис. 9. Розклад математичних функцій в ряд Тейлора.

Розв'язання рівнянь

Пункт Symbolics — Variable — Solve (Розв'язати) дозволяє розв'язувати рівняння відносно виділеної змінної, тобто здійснювати пошук такого значення змінної, при якому вихідний вираз стає рівним нулю. Даний пункт вертає символічне значення виділеної змінної x при $F(x)=0$. Це дуже зручно для розв'язання алгебраїчних рівнянь, наприклад, квадратних і кубічних або обчислення коренів полінома (рис. 10).

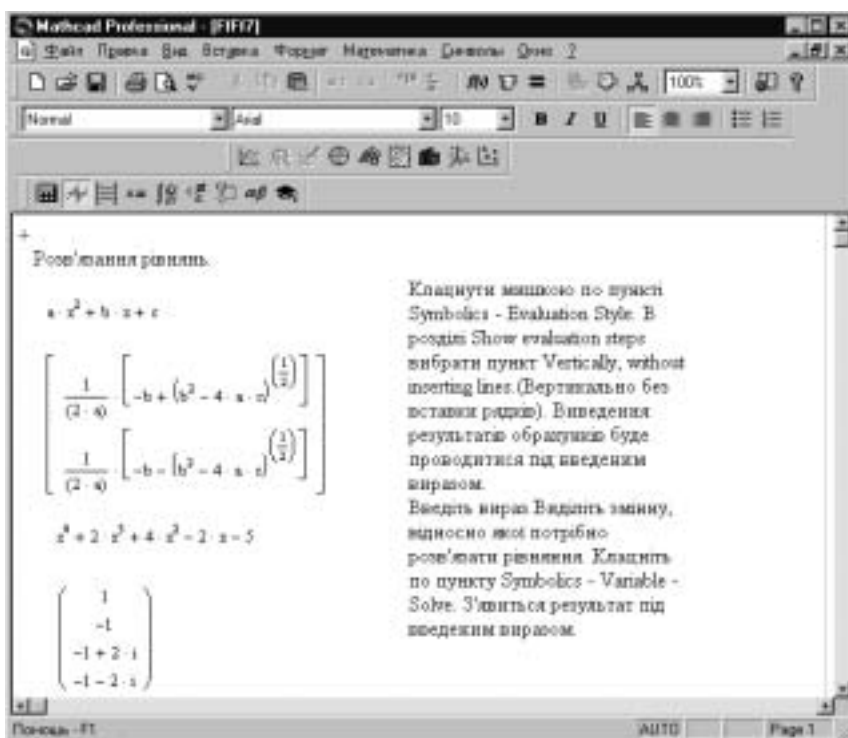


Рис. 10. Розв'язання рівнянь.

Підстановка математичних виразів.

Пункт Symbolics — Variable — Substitute (Замінити) дозволяє виділену змінну замінити введеним виразом. Він повертає новий вираз, отриманий шляхом підстановки, на місце вказаної змінної де-

якого іншого виразу. Останній повинен бути підготовлений і скопійований (пункти Cut та Copy) в буфер обміну. Поруч з отриманими результатами в символному вигляді ця команда дозволяє знайти і числове значення функції виділеної змінної шляхом заміни її числовим значенням (рис. 11).

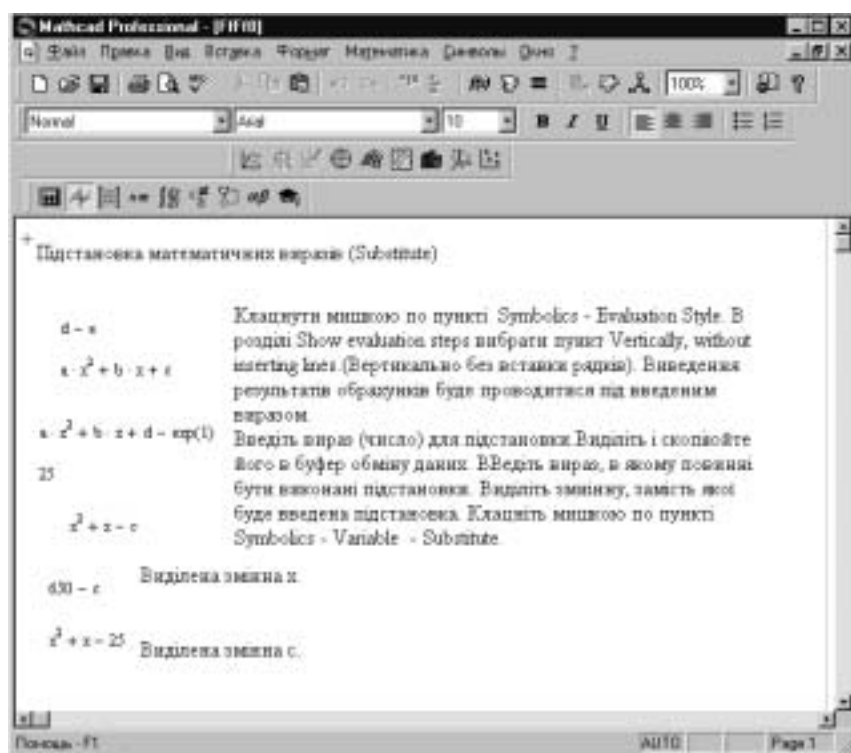


Рис. 11. Підстановка математичних виразів.

Основні операції з матрицями

За допомогою пункту Symbolics — Matrix (Матриці) викликається меню з рядом пунктів, призначених для роботи з матрицями. Вони забезпечують проведення в символному вигляді трьох найбільш поширених матричних операцій — транспонування і обернення матриць, а також обчислення їх детермінанта:

- **Transpose** (Транспонувати) — перестановка рядків і стовпців матриці. Матриця, що буде транспонуватися, повинна бути виділена.
- **Invert** (Обернути) — обернення матриці, що означає створення такої матриці A^{-1} , для якої добуток її на вихідну матрицю A дає одиницю, тобто матрицю з діагональними елементами, рівними 1, і решта — нульовими. Обернення допустиме для квадратних матриць з розміром $n \times n$, де $n > 1$ — число рядків і стовпців. Таку ж розмірність має і обернена матриця.
- **Determinant** (Знайти визначник) .

Пункт **Insert — Matrix** або натискання клавіш **Ctrl+M** забезпечує виклик діалогового вікна **Insert Matrix** (Вставити матрицю) для створення або модифікації матриці або вектора. Матриця характеризується числом рядків (**Rows**) і числом стовпців (**Columns**) Елементами матриці можуть бути числа, константи, змінні і навіть математичні вирази. Відповідно матриці можуть бути чисельними і символьними. У віконці діалогового вікна потрібно вказати число рядків і стовпців. Якщо натиснути клавішу **Enter** або натиснути мишкою по кнопці **Insert** (Вставити), в місці розміщення вказівника з'явиться шаблон матриці або вектора (вектор має один із параметрів розмірності рівний 1). Поки здійснюється введення елементів матриці або вектора, незаповнені мітки відображаються без будь-яких коментарів. Проте, якщо закінчити введення до повного заповнення всіх міток, система видасть повідомлення про помилку. Незаповнені мітки зафарбуються у червоний колір.

Якщо клацнути по кнопці **Insert** при вже виведеному шаблоні матриці, то матриця розшириться і її розмір збільшиться. Кнопка **Delete** (Знищити) дозволяє забрати розширення матриці, викресливши з неї рядок або стовпець.

Кожний елемент матриці характеризується індексованою змінною, і його положення в матриці позначається двома індексами: один вказує номер рядка, другий — номер стовпця. Для набору індексованої змінної спочатку потрібно ввести її ім'я, а потім натисненням клавіші “[“ перейти до набору індексів. В першу чергу вказується індекс рядка, а потім, через кому, індекс стовпця. Вироджена в один рядок або в один стовпець матриця є вектором. Його елементи — індексовані змінні з одним індексом. Нижня межа індексів задається значенням системної змінної **ORIGIN**. Звичайно її значення буває рівним 0 або 1 (рис.12).

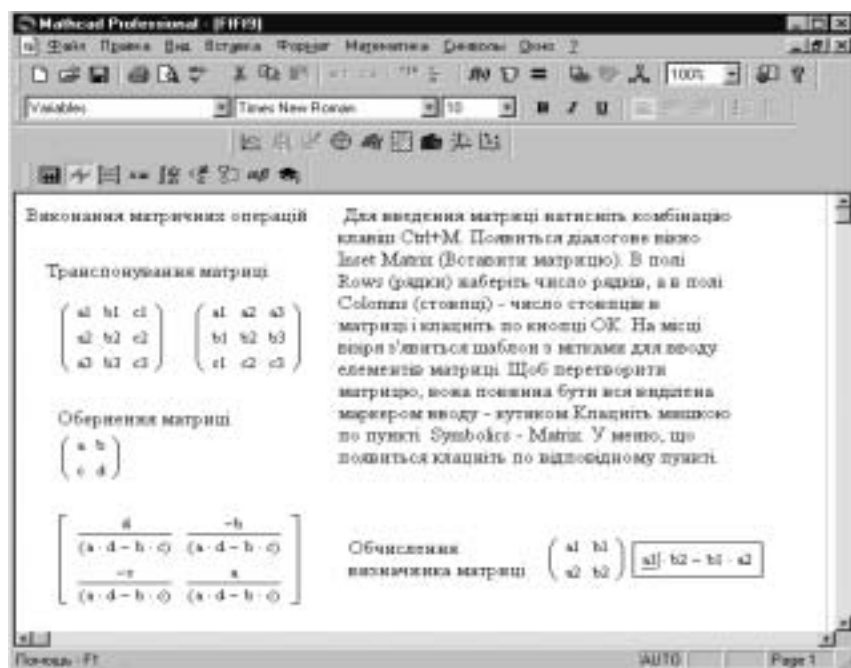


Рис. 12. Виконання матричних операцій.

Розв'язання диференціальних рівнянь з допомогою програми Mathcad

Оскільки Mathcad напряду не розв'язує диференціальних рівнянь в аналітичному вигляді, то для цих цілей використовують пряме і обернене перетворення Лапласа. Пряме перетворює диференціальне рівняння у відповідне алгебраїчне, яке може бути розв'язане аналітично. Обернене ж перетворює аналітичне розв'язання алгебраїчного рівняння в аналогічне розв'язання диференціального з врахуванням початкових умов.

Перетворення Лапласа зв'язує однозначну функцію $F(s)$ комплексної змінної s (зображення) із відповідною функцією $f(t)$ дійсної змінної t (оригінал). Ця відповідність, по суті, взаємно однозначна для більшості практичних цілей. Перетворення Лапласа характерне тим, що багатьом співвідношенням і операціям над оригіналами $f(t)$ відповідають більш прості співвідношення і дії над їх зображеннями $F(s)$. Так, диференціювання оригінала замінюється на множення у відповідному зображенні (рис.13, 14)

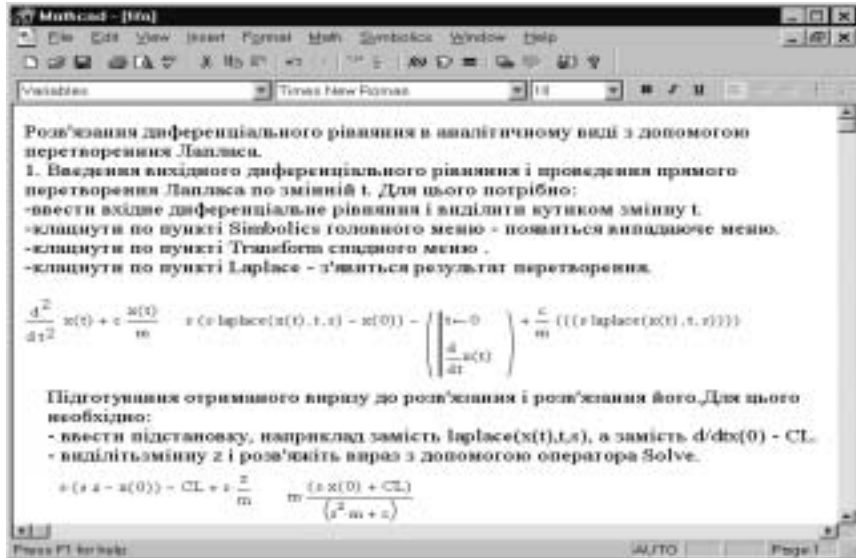


Рис. 13. Розв'язання диференціальних рівнянь з допомогою перетворення Лапласа.

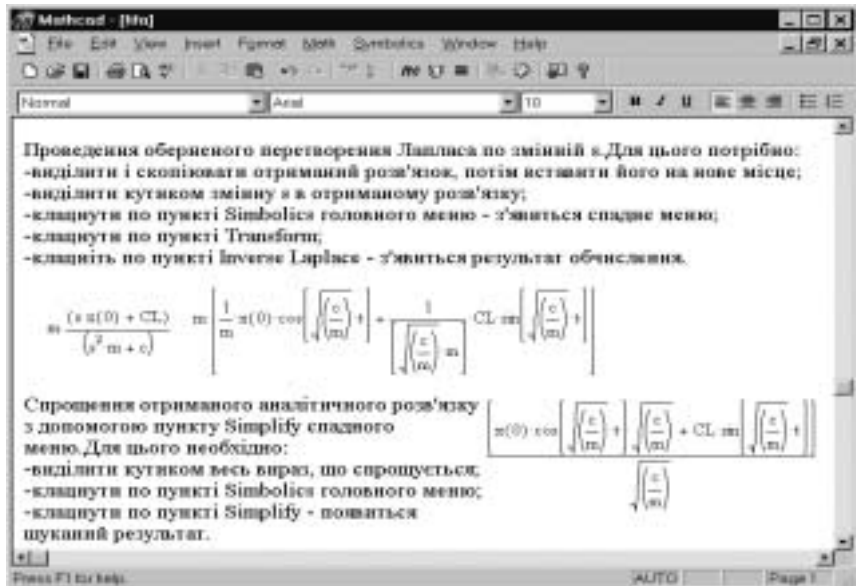


Рис. 14. Розв'язання диференціальних рівнянь з допомогою перетворення Лапласа.

Побудова графіків за допомогою програми Mathcad

Побудова двовірного графіка

Вибір пункту Insert — X-Y Plot (Вставка — Двовірний графік) або View -Toolbars-Graph — X-Y Plot (Вид — Панелі інструментів — Графік — Двовірний) створюють шаблон двовірного графіка в декартовій системі координат. Графіки в системі Mathcad можуть мати різні розміри. Для найбільш поширених графіків в декартовій системі і в полярній системах координат Mathcad передбачає спрощений і дуже зручний спосіб їх побудови без попереднього задання функції. Щоб побудувати двохмірні графіки деякої функції $f(x)$, потрібно вивести їх шаблон. Потім в мітці, що знаходиться поруч з віссю ординат, вкажіть ім'я функції, а в мітці, що знаходиться поруч з віссю абсцис, аргумент функції — незалежну змінну x .

Можна побудувати декілька залежностей на одному графіку. Для цього введіть відповідні функції у мітці біля вертикальної осі (осі ординат); щоб розділити опис функцій, вводьте їх через коми. Графіки будуть побудовані лініями різного типу та кольору.

Графіки в Mathcad будуються за векторами і матрицями. Кожному елементу матриці відповідає окрема точка. Кожна точка двовірного графіка характеризується своїми координатами x і $y=f(x)$, де x — абсциса точки, а y — її ордината.

Крайні мітки служать для вказування граничних значень абсцис і ординат, тобто вони задають масштаби графіка. Якщо залишити ці мітки незаповненими, то масштаби по осях координат будуть встановлюватися автоматично. Рекомендується спочатку використовувати автоматичне масштабування і лише потім змінювати масштаби на більш підходячі. Щоб відбулася побудова графіка в автоматичному режимі обчислень, достатньо вивести курсор за межі графічного об'єкта.

Графіки можна переміщати по робочому полі документа. Для цього потрібно виділити графік (він обводиться суцільною лінією), клацнувши по ньому лівою кнопкою мишки. З'явиться рамка, яка охоплює весь графік. Потім необхідно помістити курсор мишки на рамку; коли з'явиться зображення кисті руки, потрібно, натиснувши ліву кнопку миші, і утримуючи її, переміщувати разом з мишкою і сам графік.

Для зміни розмірів рисунка потрібно точно підвести графічний курсор до спеціальних міток на рамці, що виділяє рисунок. Зображен-

ня курсора при цьому замінюється на двосторонню стрілку. Натиснувши ліву клавішу мишки, можна захопити відповідну сторону або кут шаблону рисунка і, не відпускаючи клавішу, почати розтягувати або стискати рамку шаблону. Змінювати графік можна в вертикальному, горизонтальному і діагональному напрямках.

При будь-якому виділенні графіка натиснення клавіші F3 переносить графік в буфер обміну даних. Перемістивши курсор в нове місце і натиснувши клавішу F4, можна вставити графік на це місце (рис. 15).

Побудова графіка поверхні

Пункт Surface (Графік поверхні) створює шаблон для побудови тримірного графіка. Пред тим як будувати графік поверхні $Z(X,Y)$, необхідно її попередньо представити у вигляді матриці M ординати Z . В шаблоні в нижньому лівому куті знаходиться мітка для введення матриці M . Наочність представлення тримірних поверхонь залежить від багатьох факторів: масштабу побудови, кутів повороту фігури відносно осей і т.д. Оскільки графік будується на основі матриці, що містить тільки координати висот фігури, то істинні масштаби по осях X та Y невідомі і на рисунках не представляються (рис. 16).

Формування дискретних змінних

В Mathcad можна сформуванати заданий діапазон дискретних значень із заданим кроком для багаторазових обчислень функцій та виразів, а також для спрощення побудови відповідних графіків. Ці змінні записуються в такому вигляді:

$N:=N1..NN$ $N:=N1,N2..NN$. Наприклад, $N:=3..56$ (крок 1)

$N:=2,5..32$ (крок 3).

Змінні, що пробігають весь діапазон дискретних значень використовуються для багаторазового обчислення виразу з рядом змінних значень. Проведемо ряд обчислень з використанням таких змінних. Для цього на робочому столі слід виконати такі дії:

- Поставити червоний хрестик за допомогою мишки в потрібне місце.
- Ввести ім'я дискретного аргументу, наприклад, n .



Рис. 15. Побудова двовимірного графіка.

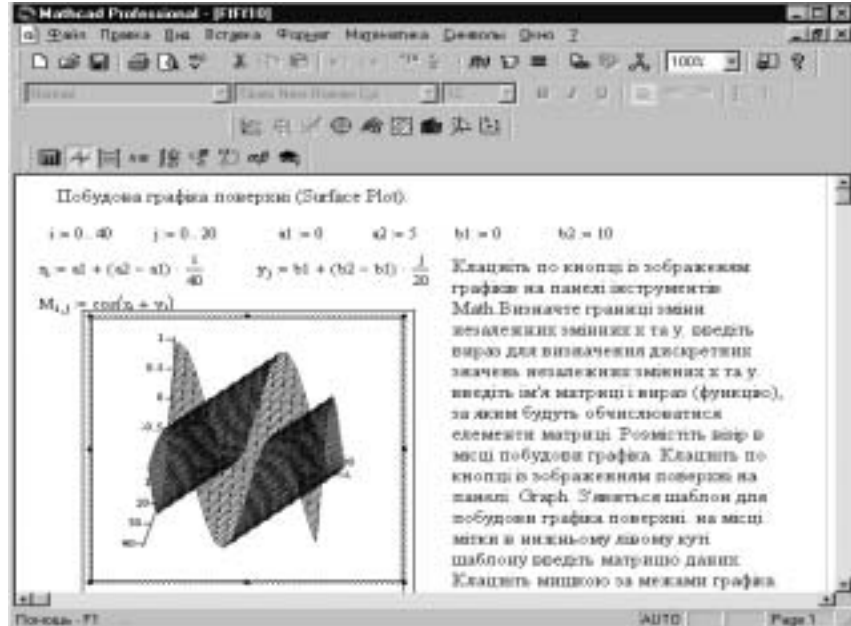


Рис. 16. Побудова тримірного графіка.

- Клацнути по клавіші := , і з'явиться знак присвоєння := . Далі, ввести початкове значення змінної, клацнути по клавіші ; і ввести кінцеве значення змінної. Наприклад, $n:=2..70$.
- Вивести маркер (синя лінія) за межі математичної області, клацнувши мишкою в порожній області.
- Поставити червоний хрестик в місце введення функції або виразу (ні в якому випадку не вище визначеної змінної).
- Ввести потрібну функцію або вираз, наприклад, n^2+2 , і натиснути клавішу = або F9.
- З'явиться результат розрахунку.

Для введення функцій або виразів можна використовувати панель інструментів Arithmetic, яку можна викликати клацнувши на панелі інструментів Math. Наприклад,

$n:=1..7$ $\sin((n 10))=$	$\cos(n^2)=$	$n!=$	$n+n/10=$	$(n+1)^2=$	$n^3=$
-0.544	0.54	1	11	4	1
0.913	-0.654	2	7	9	8
-0.988	-0.911	6	6.333	16	27
0.745	-0.958	24	6.5	25	64
-0.262	0.991	120	7	36	125
-0.305	-0.128	720	7.667	49	216
0.774	0.301	5.04. 10^3	8.429	64	343

Створення функцій користувача

Для створення функцій користувача необхідно:

- визначити ім'я функції;
- ввести в круглих дужках список аргументів через коми;
- ввести знак двокрапки, який призведе до появи знаку присвоєння;
- ввести формулу чи вираз, яка визначає в загальному вигляді створену функцію.

Для використання створеної функції достатньо набрати її ім'я з конкретними значеннями аргументів і знак рівності для її обчислення.

Наприклад, створимо функцію для розрахунку коефіцієнту варіації V , який є відношенням середнього квадратичного відхилення G до математичного сподівання M і виражається в відсотках.

$V=(G/M)*100$. (Підраховують коефіцієнт варіації випадкових значень систолічного артеріального тиску в деяких групах пацієнтів).

Дано функції ім'я varr і список аргументів у вигляді (a,b) . Наберемо на робочому листі $\text{Varr}(a,b):=a*b/100$.

Обчислимо значення цієї функції для конкретних значень аргументів: $\text{Varr}(14,8,130)=11,4$.

Вбудовані функції Mathcad

Пункт **Insert (Вставити) — Function(Функцію)** викликає діалогове вікно із списком функцій для їх вставки в попередньо вказане місце.



Це пов'язано з тим, що система має понад 250 вбудованих функцій і запам'ятати їх всіх досить складно. Діалогове вікно Insert Function виконує наступні дії:

- виводить повний перелік вбудованих в ядро системи функцій;
- коротко пояснює призначення кожної з них;
- дозволяє коректно ввести шаблон із іменем функції в місце розміщення курсора, встановленого в математичному виразі;

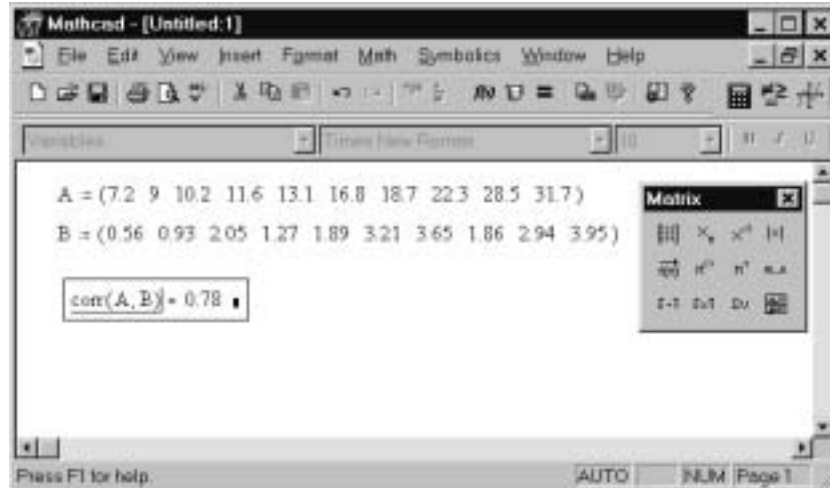
- запис кожної функції дається в повній синтаксичній формі. Це виключає досить часті помилки в формулах, викликані неточністю запису функцій.

Спочатку виділіть клацанням мишки потрібну категорію функції (Function category) в лівому списку діалогового вікна, а потім — її ім'я (Function name) в правому списку. Далі, натисніть клавішу Insert (Вставити). В місці, де стояв червоний хрестик, на робочому столі з'явиться шаблон, який потрібно заповнити. Часто для виконання функції вимагається попередня підготовка вихідної інформації.

Для прикладу, встановимо коефіцієнт кореляції між абсолютною кількістю лейкоцитів і моноцитів в крові здорових людей за такими даними:

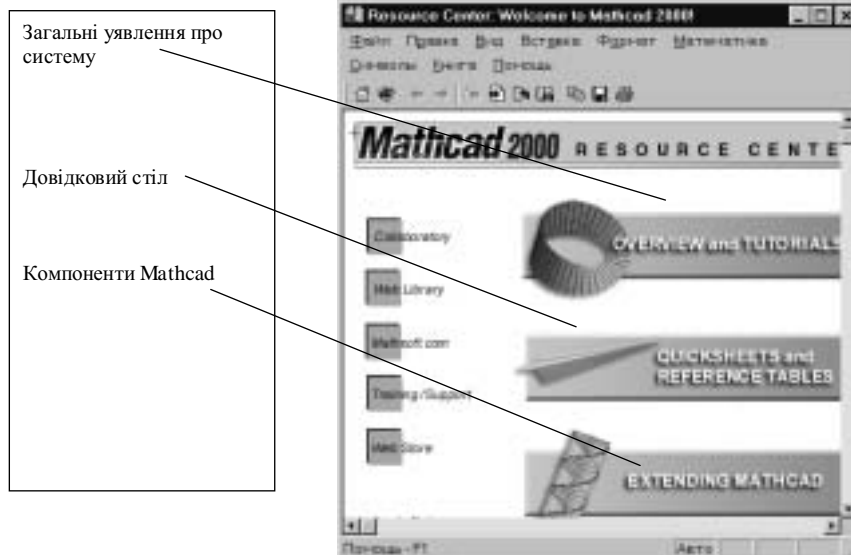
Дослідження	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Лейкоцити										
тис.	7,2	9,0	10,2	11,6	13,1	16,8	18,7	22,3	28,5	31,7
Моноцити										
тис.	0,56	0,93	2,05	1,27	1,89	3,21	3,65	1,86	2,94	3,95

Для цього вводимо дані у вигляді матриць і, використовуючи пункт меню Insert — Function. Далі — Statistics — Corr, отримуємо:

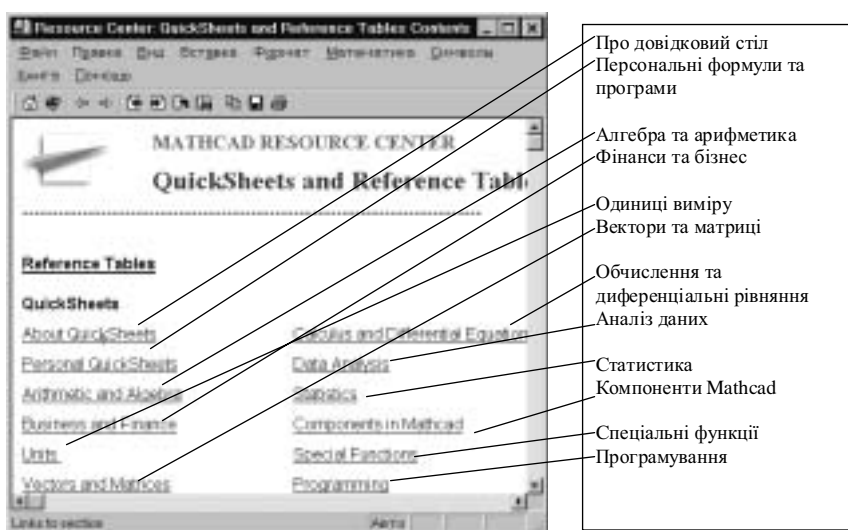


Довідкова система програми MATHCAD

Програма Mathcad має дуже зручну довідкову систему RESOURCE CENTRE, яка дозволяє користуватися вже готовими шаблонами для виконання різних математичних розрахунків. І щоб скористатися нею потрібно натиснути ? - Resource Centre або по клавіші із зображенням розгорнутої книги. З'явиться вікно



У ньому вибираємо пункт Quicksheets and reference table. На екрані з'явиться перелік пунктів, які можна вибрати у відповідності до задачі, яку потрібно розв'язати. Сюди входять такі розділи:



Кожен із цих розділів містить ряд підпунктів, які вказують на розв'язання конкретної задачі з цього розділу. Пункт **Matrices and Vectors** дозволяє виконувати всі операції над матрицями та векторами шляхом заміни готової матриці власною.

Наприклад, для знаходження оберненої матриці, транспонованої, визначника, найбільшого та найменшого елемента матриці вибирають пункт **Operation on a square matrix**, і у жовтому полі вводять нову матрицю.

Для роботи з математичними моделями найчастіше використовується пункт **Calculus and Differential Equation**. Він дозволяє знаходити:

- похідну функції в точці;
- визначений інтеграл;
- похідну функції;
- невизначений інтеграл;
- розклад функції в ряд;
- границю функції;
- довжину кривої на інтервалі;

- розв'язання диференціального рівняння;
- розв'язання системи диференціальних рівнянь I-го порядку;
- розв'язання системи диференціальних рівнянь вищих порядків;
- похідну функції в декількох точках та ін.

Розглянемо для прикладу знаходження невизначеного інтегралу

з підінтегральною функцією $y = x^4 \cos(x)$. Вибираємо пункт **Symbolic integration of a function**. У жовтому полі замість запропонованої підінтегральної функції вносимо дану і одразу ж отримуємо результат.

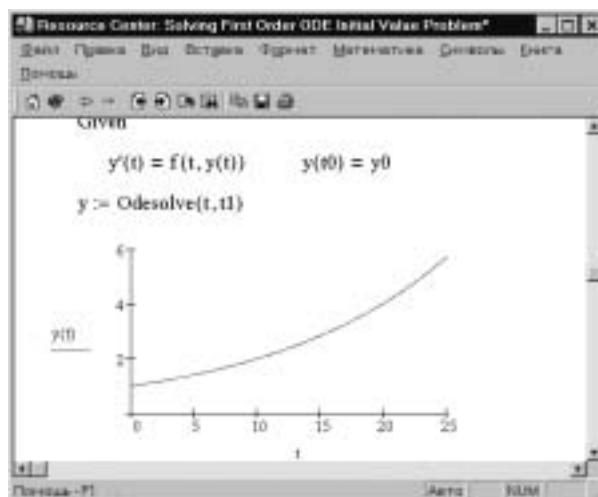
Особливо цікавим є підпункт **Exponential Growth and Decay**, який є математичною моделлю росту популяції та радіоактивного розпаду.

Наступний приклад. Записати закон розмноження бактерій та графічно розв'язати рівняння.

Таке рівняння має вигляд: $\frac{dN}{dt} = kN$, k — коефіцієнт розмно-

ження, прийmemo рівним 0,07.

Далі вибираємо пункт Calculus and differential equation — **Solving first order ODE initial Value Problem**. У запис рівняння вносимо зміни (в правій частині буде добуток 0,07*y) і отримуємо графік. Очевидно, що це є зростаюча експотенціальна функція.



Для розв'язання цього рівняння була використана вбудована в систему функція розв'язання диференціальних рівнянь Rkfixed (y,x1,x2n,F)

Розв'язання системи диференціальних рівнянь

Складемо математичну модель поширення епідемії та покажемо її графічний розв'язок.

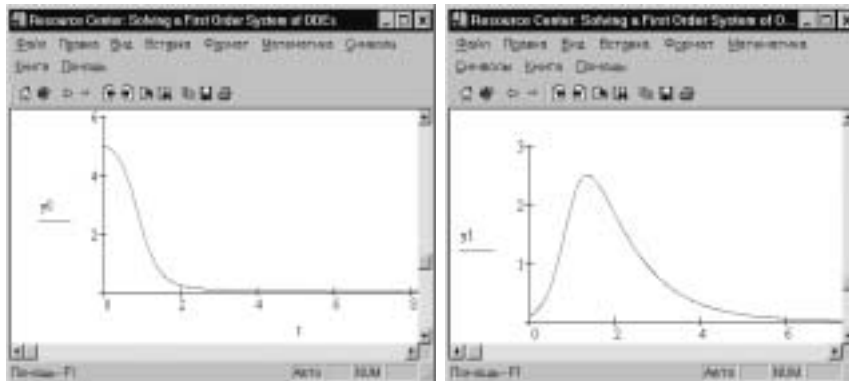
Нехай $y_0(x)$ — є мірою сприйнятливої частини населення, $y_1(x)$ — зараженої і $y_2(x)$ — несприйнятливої. Природно передбачити, що число знову заражених за одиницю часу людей пропорційне добутку $y_0(x) y_1(x)$. Якщо, крім того припустити, що швидкість росту числа несприйнятливих людей пропорційна числу заражених, ми прийдемо до наступної моделі:

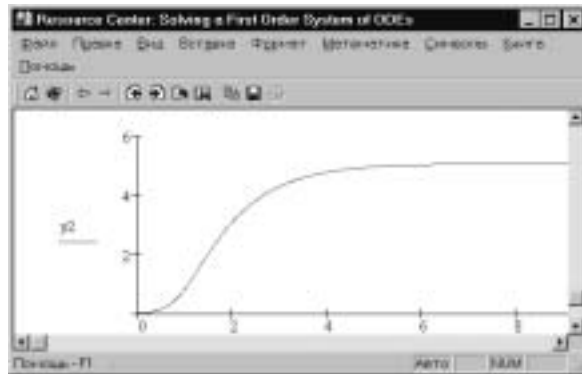
$y_0'(x) = -y_0(x) y_1(x)$; $y_1'(x) = y_0(x) y_1(x) - y_1(x)$; $y_2'(x) = y_1(x)$. Приймемо такі початкові умови:

$$y_0(x) = 5, y_1(x) = 0,1, y_2(x) = 0.$$

Далі виберемо у Reference table пункт **Calculus and difference equatio — Solving First order System of ODE's**. У жовтому полі для функції $D(t,Y)$ вносимо зміни, які задовільняють нашу систему рівнянь і введемо початкові значення в полі Y_0 .

Отримаємо розв'язок системи диференціальних рівнянь, тобто знайшли $y_0(x)$, $y_1(x)$, $y_2(x)$.





На рисунках видно, як спалахує і розширюється епідемія, але в кінці кінців кожен мешканець набуває імунітет і далі нічого не відбувається.

```
unit BoneTissueSystem;

interface

uses
  Windows, Messages, SysUtils, Classes, Graphics, Controls, Forms, Dialogs,
  Buttons, comctrls, stdctrls, dbtables, dbgrids, chart, Series,
  TeEngine, Math, menus, db, RungeKuttaSolution, ExtCtrls, TeeProcs, Grids;

type
  TCoefficients2 = record
    a, b: real;
  end;

  TCoefficients3 = record
    a, b, c: real;
  end;

  TCoefficients4 = record
    a, b, c, d: real;
  end;

  TMainForm = class (TForm)
    PageControl1: TPageControl;
    TabSheet1: TTabSheet;
    DBGrid1: TDBGrid;
    TabSheet2: TTabSheet;
    Chart1: TChart;
    Series1: TFastLineSeries;
    Series2: TPointSeries;
    Series3: TFastLineSeries;
    Series4: TFastLineSeries;
    Series5: TFastLineSeries;
    Chart3: TChart;
    H_1_L1L4MenData: TPointSeries;
    H_1_L1L4MenMeanValue: TFastLineSeries;
    H_1_L1L4MenSmoothed: TFastLineSeries;
    H_1_L1L4MenSimulation: TFastLineSeries;
    MainMenu1: TMainMenu;
    Axis1: TMenuItem;
    ShowAxis1: TMenuItem;
    ShowWomenChartAxis1: TMenuItem;
    Men1: TMenuItem;
    Series6: TMenuItem;
    Series31: TMenuItem;
    Series41: TMenuItem;
    Series51: TMenuItem;
    HL1L4Data1: TMenuItem;
    HL1L4MeanValue1: TMenuItem;
    HL1L4Smoothed1: TMenuItem;
    HL1L4Simulation1: TMenuItem;
    N1: TMenuItem;
    ShowHeightLegend1: TMenuItem;
    TabSheet3: TTabSheet;
    Label1: TLabel;
    Label2: TLabel;
    Label3: TLabel;
    Label4: TLabel;
  end;
```

```

Label5: TLabel;
Label6: TLabel;
alphaLabel: TLabel;
betaLabel: TLabel;
gammaLabel: TLabel;
deltaLabel: TLabel;
ethaLabel: TLabel;
muLabel: TLabel;
Label7: TLabel;
nuLabel: TLabel;
procedure FormCreate(Sender: TObject);
procedure SeriesClick(Sender: TChartSeries; ValueIndex: Integer;
Button: TMouseButton; Shift: TShiftState; X, Y: Integer);
procedure Chart3Db1Click(Sender: TObject);
procedure ShowAxis1Click(Sender: TObject);
procedure Series6Click(Sender: TObject);
procedure Series31Click(Sender: TObject);
procedure Series41Click(Sender: TObject);
procedure Series51Click(Sender: TObject);
procedure HL1L4Data1Click(Sender: TObject);
procedure HL1L4MeanValue1Click(Sender: TObject);
procedure HL1L4Smoothed1Click(Sender: TObject);
procedure HL1L4Simulation1Click(Sender: TObject);
procedure N1Click(Sender: TObject);
procedure ShowHeightLegend1Click(Sender: TObject);
function CreateLeftSideSeriesDensity(SeriesDensity: TChartSeries): TChartSeries;
function CreateLeftSideSeriesHeight(Series: TChartSeries): TChartSeries;
function InverseSeries(Series: TChartSeries): TChartSeries;
function DivideTwoSerieses(SeriesHeight, SeriesBMD: TChartSeries): TChartSeries;
function SquaredSeries(Series: TChartSeries): TChartSeries;
procedure Chart1Db1Click(Sender: TObject);
procedure Series11Click(Sender: TObject);
private
{ Private declarations }
public
{ Public declarations }
end;

TBoneTissueSystem = class(TSpeedButton)
private
{ Private declarations }
FDataLink: TDataLink;
FQueryAge: TDataSource;
function GetQueryAge: TDataSource;
procedure SetQueryAge(Value: TDataSource);
protected
{ Protected declarations }
property DataLink: TDataLink read FDataLink;
public
{ Public declarations }
constructor Create(AOwner: TComponent); override;
destructor Destroy; override;
procedure Click; override;
published
{ Published declarations }
property QueryAge: TDataSource read GetQueryAge write SetQueryAge;
end;

```

```

procedure Register;

implementation

{$R *.DFM}

function TBoneTissueSystem.GetQueryAge: TDataSource;
begin
  Result := FDataLink.DataSource;
end;

procedure TBoneTissueSystem.SetQueryAge(Value: TDataSource);
begin
  if Value = FDataLink.DataSource then Exit;

  FDataLink.DataSource := Value;
  if Value <> nil then Value.FreeNotification(Self);

end;

function Determinant2(a11,a21,a12,a22: real): real;
begin
  {*****}
  Result := a11*a22 - a21*a12;
end;

function Determinant3(a11,a21,a31,a12,a22,a32,a13,a23,a33: real): real;
begin
  {*****}
  Result := a11*a22*a33 + a21*a13*a32 + a31*a12*a23 - a31*a22*a13 - a11*a23*a32 -
a21*a12*a33;
end;

function Determinant4(a11,a21,a31,a41,a12,a22,a32,a42,a13,a23,a33,a43,a14,a24,a34,a44: real):
real;
var det1, det2, det3, det4: real;
begin
  det1 := Determinant3(a22,a32,a42,a23,a33,a43,a24,a34,a44);
  det2 := Determinant3(a21,a31,a41,a23,a33,a43,a24,a34,a44);
  det3 := Determinant3(a21,a31,a41,a22,a32,a42,a24,a34,a44);
  det4 := Determinant3(a21,a31,a41,a22,a32,a42,a23,a33,a43);
  Result := a11*det1 - a12*det2 + a13*det3 - a14*det4;
end;

function Sxy(Series_x: TChartSeries; Series_y: TChartSeries): real;
var i: integer;
begin
  {*****}
  Result := 0;
  for i:=0 to Series_x.YValues.Count - 1 do
  begin
    Result := Result + Series_x.YValue[i] * Series_y.YValue[i];
  end;
end;

function Sx (Series_x: TChartSeries): real;
var i: integer;
begin

```



```

{ ***** }
Result := 0;
for i:=0 to Series_x.YValues.Count - 1 do
begin
  Result := Result + Series_x.YValue[i];
end;
end;

function Sx2(Series_x: TChartSeries): real;
var i: integer;
begin
{ ***** }
Result := 0;
for i:=0 to Series_x.YValues.Count - 1 do
begin
  Result := Result + IntPower(Series_x.YValue[i],2);
end;
end;

function TMainForm.CreateLeftSideSeriesDensity(SeriesDensity: TChartSeries): TChartSeries;
var i: integer;
    upper_bound: integer;
begin
{ ***** }
Result := TChartSeries.Create(Self);
Result.Assign(SeriesDensity);
upper_bound := SeriesDensity.YValues.Count - 2;
for i:=0 to upper_bound do
begin
  if i=0 then Result.YValue[i] := (SeriesDensity.YValue[i+1] - SeriesDensity.YValue[i]) /
(SeriesDensity.YValue[i] * (SeriesDensity.XValue[i+1] - SeriesDensity.XValue[i]))
  else
  if i=upper_bound then Result.YValue[i] := (SeriesDensity.YValue[i] - SeriesDensity.YValue[i-1]) /
(SeriesDensity.YValue[i] * (SeriesDensity.XValue[i] - SeriesDensity.XValue[i-1]))
  else Result.YValue[i] := (SeriesDensity.YValue[i+1] - SeriesDensity.YValue[i-1]) /
(SeriesDensity.YValue[i] * (SeriesDensity.XValue[i+1] - SeriesDensity.XValue[i-1]))
end;
end;

function TMainForm.CreateLeftSideSeriesHeight(Series: TChartSeries): TChartSeries;
var i: integer;
    upper_bound: integer;
begin
{ ***** }
Result := TChartSeries.Create(Self);
Result.Assign(Series);
upper_bound := Series.YValues.Count - 2;
for i:=0 to upper_bound do
begin
  if i=0 then Result.YValue[i] := (Series.YValue[i+1] - Series.YValue[i]) / (Series.YValue[i] *
(Series.XValue[i+1] - Series.XValue[i]))
  else
  if i=upper_bound then Result.YValue[i] := (Series.YValue[i] - Series.YValue[i-1]) /
(Series.YValue[i] * (Series.XValue[i] - Series.XValue[i-1]))
  else Result.YValue[i] := (Series.YValue[i+1] - Series.YValue[i-1]) / (Series.YValue[i] *
(Series.XValue[i+1] - Series.XValue[i-1]))
end;
end;

```

```

function TMainForm.InverseSeries(Series: TChartSeries): TChartSeries;
var i, upper_bound: integer;
begin
Result := TChartSeries.Create(Self);
Result.Assign(Series);
upper_bound := Series.YValues.Count - 1;
for i:=0 to upper_bound do
begin
if Series.YValue[i] <> 0 then Result.YValue[i] := 1.0 / Series.YValue[i]
else ShowMessage('There is zero element in Height series');
end;
end;

function TMainForm.DivideTwoSerieses(SeriesHeight, SeriesBMD: TChartSeries): TChartSeries;
var i: integer;
begin
{*****}
Result := TChartSeries.Create(Self);
Result.Assign(SeriesHeight);
for i:=0 to SeriesHeight.YValues.Count - 2 do
begin
Result.YValue[i] := SeriesHeight.YValue[i]/SeriesBMD.YValue[i];
end;
end;

function TMainForm.SquaredSeries(Series: TChartSeries): TChartSeries;
var i: integer;
begin
{*****}
Result := TChartSeries.Create(Self);
Result.Assign(Series);
for i:=0 to Series.YValues.Count - 1 do
begin
Result.YValue[i] := Series.YValue[i] * Series.YValue[i];
end;
end;

function Coefficients_of_Regression2(LeftSideSeries, Series1: TChartSeries): TCoefficients2;
var
n: integer;
_Sx2, _Sxy, _Sx, _Sxz, _Sy2, _Sy, _Syz, _Sz: real;
begin
{*****}
n := Series1.YValues.Count;
_Sx2 := Sx2(Series1);
_Sxy := Sxy(Series1, LeftSideSeries);
_Sx := Sx(Series1);
_Sy := Sx(LeftSideSeries);
Result.a := (n * _Sxy - _Sx * _Sy) / (n * _Sx2 - _Sx * _Sx);
Result.b := (_Sx2 * _Sy - _Sx * _Sxy) / (n * _Sx2 - _Sx * _Sx);
end;

function Coefficients_of_Regression3(LeftSideSeries, Series1, Series2: TChartSeries):
TCoefficients3;
var
n: integer;
_Sx2, _Sxy, _Sx, _Sxz, _Sy2, _Sy, _Syz, _Sz: real;
begin

```

```

{*****}
n := Series1.YValues.Count;
_Sx2 := Sx2(Series1);
_Sxy := Sxy(Series1, Series2);
_Sx := Sx(Series1);
_Sxz := Sxy(Series1, LeftSideSeries);
_Sy2 := Sx2(Series2);
_Sy := Sx(Series2);
_Syz := Sxy(Series2, LeftSideSeries);
_Sz := Sx(LeftSideSeries);
Result.a :=
Determinant3(_Sxz,_Syz,_Sz,_Sxy,_Sy2,_Sy,_Sx,_Sy,n)/Determinant3(_Sx2,_Sxy,_Sx,_Sxy,_Sy
2,_Sy,_Sx,_Sy,n);
Result.b :=
Determinant3(_Sx2,_Sxy,_Sx,_Sxz,_Syz,_Sz,_Sx,_Sy,n)/Determinant3(_Sx2,_Sxy,_Sx,_Sxy,_Sy
2,_Sy,_Sx,_Sy,n);
Result.c :=
Determinant3(_Sx2,_Sxy,_Sx,_Sxy,_Sy2,_Sy,_Sxz,_Syz,_Sz)/Determinant3(_Sx2,_Sxy,_Sx,_Sx
y,_Sy2,_Sy,_Sx,_Sy,n);
end;

function Coefficients_of_Regression4(LeftSideSeries, Series1, Series2, Series3: TChartSeries);
TCoefficients4;
var
  n: integer;
  _Sx2, _Sxy, _Sxz, _Sx, _Sxw, _Sy2, _Syz, _Sy, _Syw, _Sz2, _Sz, _Szw, _Sw: real;
begin
{*****}
n := Series1.YValues.Count;
_Sx2 := Sx2(Series1);
_Sxy := Sxy(Series1, Series2);
_Sxz := Sxy(Series1, Series3);
_Sx := Sx(Series1);
_Sxw := Sxy(Series1, LeftSideSeries);
_Sy2 := Sx2(Series2);
_Syz := Sxy(Series2, Series3);
_Sy := Sx(Series2);
_Syw := Sxy(Series2, LeftSideSeries);
_Sz2 := Sx2(Series3);
_Sz := Sx(Series3);
_Szw := Sxy(Series3, LeftSideSeries);
_Sw := Sx(LeftSideSeries);
Result.a :=
Determinant4(_Sxw,_Syw,_Szw,_Sw,_Sxy,_Sy2,_Syz,_Sy,_Sxz,_Syz,_Sz2,_Sz,_Sx,_Sy,_Sz,n) /
Determinant4(_Sx2,_Sxy,_Sxz,_Sx,_Sxy,_Sy2,_Syz,_Sy,_Sxz,_Syz,_Sz2,_Sz,_Sx,_Sy,_Sz,n);
Result.b :=
Determinant4(_Sx2,_Sxy,_Sxz,_Sx,_Sxw,_Syw,_Szw,_Sw,_Sxz,_Syz,_Sz2,_Sz,_Sx,_Sy,_Sz,n) /
Determinant4(_Sx2,_Sxy,_Sxz,_Sx,_Sxy,_Sy2,_Syz,_Sy,_Sxz,_Syz,_Sz2,_Sz,_Sx,_Sy,_Sz,n);
Result.c :=
Determinant4(_Sx2,_Sxy,_Sxz,_Sx,_Sxy,_Sy2,_Syz,_Sy,_Sxw,_Syw,_Szw,_Sw,_Sx,_Sy,_Sz,n) /
Determinant4(_Sx2,_Sxy,_Sxz,_Sx,_Sxy,_Sy2,_Syz,_Sy,_Sxz,_Syz,_Sz2,_Sz,_Sx,_Sy,_Sz,n);
Result.d :=
Determinant4(_Sx2,_Sxy,_Sxz,_Sx,_Sxy,_Sy2,_Syz,_Sy,_Sxz,_Syz,_Sz2,_Sz,_Sxw,_Syw,_Szw,
_Sw) /
Determinant4(_Sx2,_Sxy,_Sxz,_Sx,_Sxy,_Sy2,_Syz,_Sy,_Sxz,_Syz,_Sz2,_Sz,_Sx,_Sy,_Sz,n);
end;

procedure TBoneTissueSystem.Click;
var MainForm: TMainForm;

```



```

Series4.AddXY(age, sum_BMD / counter, ", clRed);
H_1_L1L4MenMeanValue.AddXY(age, sum_Height / counter, ", clRed);
end;
{*****}
QueryAge.DataSet.First;
for i := 0 to Series4.Count - 8 do
begin
  XValue := Series4.XValues[i];
  a1 := Series4.YValues[i];
  a2 := Series4.YValues[i+1];
  a3 := Series4.YValues[i+2];
  a4 := Series4.YValues[i+3];
  a5 := Series4.YValues[i+4];
  a6 := Series4.YValues[i+5];
  a7 := Series4.YValues[i+6];
  a8 := Series4.YValues[i+7];
  Series5.AddXY(XValue, (a1 + a2 + a3 + a4 + a5 + a6 + a7 + a8)/8, ",clRed);
  a1 := H_1_L1L4MenMeanValue.YValues[i];
  a2 := H_1_L1L4MenMeanValue.YValues[i+1];
  a3 := H_1_L1L4MenMeanValue.YValues[i+2];
  a4 := H_1_L1L4MenMeanValue.YValues[i+3];
  a5 := H_1_L1L4MenMeanValue.YValues[i+4];
  a6 := H_1_L1L4MenMeanValue.YValues[i+5];
  a7 := H_1_L1L4MenMeanValue.YValues[i+6];
  a8 := H_1_L1L4MenMeanValue.YValues[i+7];
  H_1_L1L4MenSmoothed.AddXY(XValue, (a1 + a2 + a3 + a4 + a5 + a6 + a7 + a8)/8, ",clRed);
end;
{*****}

{*****}
QueryAge.DataSet.First;
while not QueryAge.DataSet.Eof do
begin
  Series2.AddXY( QueryAge.DataSet.FieldValues['VIK'],
QueryAge.DataSet.FieldValues['BMDL1L4'], ",clBLUE);
  H_1_L1L4MenData.AddXY( QueryAge.DataSet.FieldValues['VIK'], 1.0 /
QueryAge.DataSet.FieldValues['HL1L4'], ",clBLUE);
  QueryAge.DataSet.Next;
end;
{*****}
{*****}
LeftSideSeriesDensity := TChartSeries.Create(Self);
LeftSideSeriesDensity.Assign(CreateLeftSideSeriesDensity(Series5));
Coefficients3 := Coefficients_of_Regression3(LeftSideSeriesDensity, H_1_L1L4MenSmoothed,
DivideTwoSerieses(H_1_L1L4MenSmoothed, Series5));
alpha := Coefficients3.c;
nu := Coefficients3.a;
gamma := Coefficients3.b;
{*****}
{*****}
LeftSideSeriesHeight := TChartSeries.Create(Self);
LeftSideSeriesHeight.Assign(CreateLeftSideSeriesHeight(H_1_L1L4MenSmoothed));
Coefficients2 := Coefficients_of_Regression2(LeftSideSeriesHeight, DivideTwoSerieses(Series5,
H_1_L1L4MenSmoothed));
delta := Coefficients2.b;
mu := Coefficients2.a;
{*****}
n := round(Series2.MinXValue);
x0 := Series5.YValues.First;

```

```

x := Series2.YValues[0];

with TabSheet3 do
begin
  alphaLabel.Caption := FloatToStr(alpha);
  betaLabel.Caption := FloatToStr(beta);
  nuLabel.Caption := FloatToStr(nu);
  gammaLabel.Caption := FloatToStr(gamma);
  deltaLabel.Caption := FloatToStr(delta);
  ethaLabel.Caption := FloatToStr(etha);
  muLabel.Caption := FloatToStr(mu);
end;
//*****
///////////////////////////////////////////////////////////////////
OrdinarySystem := TOrdinarySystemSolution.Create(alpha, nu, gamma, delta, mu, 2, n, 80, 0.5,
0.1);
///////////////////////////////////////////////////////////////////
for i := 0 to points_number - 1 do
begin
  Series3.AddXY(OrdinarySystem.solution_storage[i].x, OrdinarySystem.solution_storage[i].y[1],
  cBlue);

  H_1_L1L4MenSimulation.AddXY(OrdinarySystem.solution_storage[i].x, OrdinarySystem.solutio
n_storage[i].y[2], cBlue);
end;
///////////////////////////////////////////////////////////////////
end;
{*****}
MainForm.Show;
end;

procedure TMainForm.Chart1DbClick(Sender: TObject);
begin
  Chart1.UndoZoom;
end;

procedure TMainForm.FormCreate(Sender: TObject);
begin
  { Connection to Database - дуже би хотілося }
  { with Database1 do
  begin
    LoginPrompt := False;
    Params.Clear;
    Connected := True;
  end; }
  { End of connection to database }
  Width := Screen.Width;
  Height := Screen.Height;
end;

procedure TMainForm.ShowAxis1Click(Sender: TObject);
begin
  Chart1.AxisVisible := not Chart1.AxisVisible;
end;

procedure TMainForm.SeriesClick(Sender: TChartSeries; ValueIndex: Integer;
  Button: TMouseButton; Shift: TShiftState; X, Y: Integer);
begin
  Sender.Active := not Sender.Active;
end;

```

```
procedure TMainForm.Series11Click(Sender: TObject);
begin
Series1.Active := not Series1.Active;
(Sender as TMenuItem).Checked := not (Sender as TMenuItem).Checked;
end;

procedure TMainForm.Series6Click(Sender: TObject);
begin
Series2.Active := not Series2.Active;
(Sender as TMenuItem).Checked := not (Sender as TMenuItem).Checked;
end;

procedure TMainForm.Series31Click(Sender: TObject);
begin
Series3.Active := not Series3.Active;
(Sender as TMenuItem).Checked := not (Sender as TMenuItem).Checked;
end;

procedure TMainForm.Series41Click(Sender: TObject);
begin
Series4.Active := not Series4.Active;
(Sender as TMenuItem).Checked := not (Sender as TMenuItem).Checked;
end;

procedure TMainForm.Series51Click(Sender: TObject);
begin
Series5.Active := not Series5.Active;
(Sender as TMenuItem).Checked := not (Sender as TMenuItem).Checked;
end;

procedure TMainForm.Chart3Db1Click(Sender: TObject);
begin
Chart3.UndoZoom;
end;

procedure TMainForm.N1Click(Sender: TObject);
begin
Chart1.Legend.Visible := not Chart1.Legend.Visible;
(Sender as TMenuItem).Checked := not (Sender as TMenuItem).Checked;
end;

procedure TMainForm.ShowHeightLegend1Click(Sender: TObject);
begin
Chart3.Legend.Visible := not Chart3.Legend.Visible;
(Sender as TMenuItem).Checked := not (Sender as TMenuItem).Checked;
end;

procedure TMainForm.HL1L4Data1Click(Sender: TObject);
begin
H_1_L1L4MenData.Active := not H_1_L1L4MenData.Active;
(Sender as TMenuItem).Checked := not (Sender as TMenuItem).Checked;
end;

procedure TMainForm.HL1L4MeanValue1Click(Sender: TObject);
begin
H_1_L1L4MenMeanValue.Active := not H_1_L1L4MenMeanValue.Active;
(Sender as TMenuItem).Checked := not (Sender as TMenuItem).Checked;
end;
```

```
procedure TMainForm.HL1L4Smoothed1Click(Sender: TObject);
begin
    H_1_L1L4MenSmoothed.Active := not H_1_L1L4MenSmoothed.Active;
    (Sender as TMenuItem).Checked := not (Sender as TMenuItem).Checked;
end;

procedure TMainForm.HL1L4Simulation1Click(Sender: TObject);
begin
    H_1_L1L4MenSimulation.Active := not H_1_L1L4MenSimulation.Active;
    (Sender as TMenuItem).Checked := not (Sender as TMenuItem).Checked;
end;

procedure Register;
begin
    RegisterComponents('MedInfTraining', [TBoneTissueSystem]);
end;

constructor TBoneTissueSystem.Create(AOwner: TComponent);
begin
    inherited Create(AOwner);

    FDataLink := TDataLink.Create;
end;

destructor TBoneTissueSystem.Destroy;
begin
    FDataLink.Free;
    inherited Destroy;
end;

end.
```


Навчальний посібник

Марценюк Василь Петрович
Кравець Наталія Орестівна

Медична інформатика. Методи системного аналізу

Літературний редактор	<i>Людмила Лабівська</i>
Технічний редактор	<i>Світлана Сисюк</i>
Коректор	<i>Лариса Марчишин</i>
Оформлення обкладинки	<i>Павло Кушик</i>
Комп'ютерна верстка	<i>Ірина Славінська</i>

Підписано до друку 09.08.2002. Формат 60x84/16.
Папір офсетний № 1. Гарнітура Antiqua. Друк офсетний.
Ум. др. арк. 8,83. Обл.-вид. арк. 8,21.
Наклад 1000. Зам. № 191.

Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної верстки
видавництва "Укрмедкнига" Тернопільської державної медичної академії
ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Надруковано у друкарні видавництва "Укрмедкнига" Тернопільської
державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до державного
реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 348 від 02.03.2001 р.