САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И. П. ПАВЛОВА

Кафедра физики, математики и информатики

Математическое моделирование в биологии и медицине

Авторы

Тишков Артем Валерьевич

Король Алина Владимировна

2017

Модель Вольтерра (хищник-жертва)

Допустим, в некотором замкнутом районе живут зайцы (N_1), питающиеся бесконечным количеством растительной пищи, и рыси (N_1), питающиеся зайцами. Запишем дифференциальные уравнения, описывающие процесс изменения числа особей во времени.

При отсутствии рысей, изменение числа зайцев:

$$dN_1 = \alpha N_1 dt$$

α - коэффициент, характеризующий размножение зайцев (жертв).

При отсутствии зайцев, изменение числа рысей:

$$dN_2 = -\beta N_2 dt$$

β - коэффициент, характеризующий вымирание рысей (хищников).

Модель Вольтерра (хищник-жертва)

При совместном существовании зайцев и рысей:

$$dN_1 = \alpha N_1 dt - \varepsilon N_1 \cdot N_2 dt$$
$$dN_2 = -\beta N_2 dt + \gamma N_1 \cdot N_2 dt$$

ε - коэффициент, характеризующий убыль зайцев, вследствие их встреч с рысями.

γ - коэффициент, характеризующий прирост рысей, вследствие их встреч с зайцами.

Скорость изменения популяций

$$\frac{dN_1}{dt} = N_1' = \alpha\, N_1 - \varepsilon\, N_1 \cdot N_2 = (\alpha - \varepsilon\, N_2) N_1 \quad ,$$

$$\frac{dN_2}{dt} = N_1' = -\beta\, N_2 - \gamma\, N_1 \cdot N_2 = (-\beta + \gamma\, N_1) N_2$$

Т.е. мы имеем систему нелинейных дифференциальных уравнений.

Стационарное состояние

При неизменяющейся численности зайцев и рысей (N_1= *const* и N_2= *const*) $N'_1 = N'_2 = 0$, т.е:

$$\begin{cases} (\alpha - \varepsilon N_2)N_1 = 0 \\ (-\beta + \gamma N_1)N_2 = 0 \end{cases}$$

Решение уравнений стационарного состояния

$$N_{1\,ст} = 0\,; \quad N_{2\,ст} = \frac{\alpha}{\varepsilon}\,;$$

$$N_{2\,ст} = 0\,; \quad N_{1\,ст} = \frac{\beta}{\gamma}\,.$$

Из чего следует вывод:

Стационарные состояния не зависят от численности популяции, а определяются только коэффициентами прироста и потерь для другого вида.

Устойчивость в стационарных состояниях

$$N_1 = N_{1\,ст} + n_1 = \frac{\beta}{\gamma} + n_1$$

$$N_2 = N_{2\,ст} + n_2 = \frac{\alpha}{\varepsilon} + n_2$$

n_1 и n_2 – случайные отклонения и флуктуации

Производные (с учетом того, что то производная от стационарного состояния равна 0)

$$\begin{cases} N_1' = n_1' \\ N_2' = n_2' \end{cases}$$

Устойчивость в стационарных состояниях

Подставим производные в уравнения скорости изменения популяций

$$\begin{cases} n_1' = N_1' = \alpha\left(\dfrac{\beta}{\gamma}+n_1\right)-\varepsilon\left(\dfrac{\beta}{\gamma}+n_1\right)\left(\dfrac{\alpha}{\varepsilon}+n_2\right)=\dfrac{\alpha\beta}{\gamma}+\alpha n_1-\dfrac{\varepsilon\alpha\beta}{\varepsilon\gamma}-\dfrac{\varepsilon\alpha}{\varepsilon}n_1-\dfrac{\varepsilon\beta}{\gamma}n_2-\varepsilon n_1 n_2 \\ n_2' = N_2' = -\beta\left(\dfrac{\alpha}{\varepsilon}+n_2\right)+\gamma\left(\dfrac{\beta}{\gamma}+n_1\right)\left(\dfrac{\alpha}{\varepsilon}+n_2\right)=-\dfrac{\alpha\beta}{\varepsilon}-\beta n_2+\dfrac{\alpha\beta\gamma}{\gamma\varepsilon}+\dfrac{\alpha\gamma}{\varepsilon}n_1+\dfrac{\gamma\beta}{\gamma}n_2+\gamma n_1 n_2 \end{cases}$$

Устойчивость в стационарных состояниях

Подставим производные в уравнения скорости изменения популяций

$$\begin{cases} n_1' = N_1' = \alpha\left(\dfrac{\beta}{\gamma}+n_1\right) - \varepsilon\left(\dfrac{\beta}{\gamma}+n_1\right)\left(\dfrac{\alpha}{\varepsilon}+n_2\right) = \dfrac{\alpha\beta}{\gamma} + \alpha n_1 - \dfrac{\varepsilon\alpha\beta}{\varepsilon\gamma} - \dfrac{\varepsilon\alpha}{\varepsilon}n_1 - \dfrac{\varepsilon\beta}{\gamma}n_2 - \varepsilon n_1 n_2 \\ n_2' = N_2' = -\beta\left(\dfrac{\alpha}{\varepsilon}+n_2\right) + \gamma\left(\dfrac{\beta}{\gamma}+n_1\right)\left(\dfrac{\alpha}{\varepsilon}+n_2\right) = -\dfrac{\alpha\beta}{\varepsilon} - \beta n_2 + \dfrac{\alpha\beta\gamma}{\gamma\varepsilon} + \dfrac{\alpha\gamma}{\varepsilon}n_1 + \dfrac{\gamma\beta}{\gamma}n_2 + \gamma n_1 n_2 \end{cases}$$

Устойчивость в стационарных состояниях

Раскроем скобки, приведем подобные члены и пренебрежем членами $\varepsilon n_1 n_2$ и $\gamma n_1 n_2$ вследствие их предполагаемой малости. В результате преобразования получим:

$$n_1' = -\beta \frac{\varepsilon}{\gamma} n_2$$

$$n_2' = \alpha \frac{\gamma}{\varepsilon} n_1$$

Устойчивость в стационарных состояниях

Найдем вторую производную:

$$n_1'' = -\beta\frac{\varepsilon}{\gamma}n_2' = -\beta\frac{\varepsilon}{\gamma}\alpha\frac{\gamma}{\varepsilon}n_1 = -\alpha\beta n_1$$

$$n_2'' = \alpha\frac{\gamma}{\varepsilon}n_1' = -\alpha\frac{\gamma}{\varepsilon}\beta\frac{\varepsilon}{\gamma}n_2 = -\alpha\beta n_2$$

$$\Rightarrow \begin{cases} n_1'' + \alpha\beta n_1 = 0 \\ n_2'' + \alpha\beta n_2 = 0 \end{cases} \quad \Big| \quad \omega_0^2 = \alpha\beta$$

Устойчивость в стационарных состояниях

Окончательно получаем систему линейных дифференциальных уравнений второго порядка, описывающих консервативную колебательную систему, (т.е. идеализированную систему, в которой запас энергии в процессе колебаний остается постоянным):

$$\begin{cases} n_1'' + \omega_0^2 n_1 = 0 \\ n_2'' + \omega_0^2 n_2 = 0 \end{cases}$$

Решение системы дифференциальных уравнений

Напишем характеристическое уравнение:

$$k^2 + \alpha\beta = 0$$

$$k_{1,2} = \pm i\sqrt{\alpha\beta}$$

Зададим начальные условия:

$$t = 0, \quad n = n_{01}, \quad \varphi = 0$$

Тогда:

$$n_1 = n_{01}\cos\left(\sqrt{\alpha\beta}\cdot t\right)$$

Решение системы дифференциальных уравнений

Выражаем функцию n_2 через n_1:

$$n_2 = \frac{n_1'}{-\beta \frac{\varepsilon}{\gamma}}$$

$$n_2 = \frac{\left[n_{01} \cos\left(\sqrt{\alpha\beta} \cdot t\right)\right]'}{-\beta \frac{\varepsilon}{\gamma}}$$

$$n_2 = n_{01} \frac{\gamma}{\varepsilon} \sqrt{\frac{\alpha}{\beta}} \sin\left(\sqrt{\alpha\beta} \cdot t\right)$$

Решение системы дифференциальных уравнений

Окончательное решение системы двух дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} n_1 = n_{01}\cos\left(\sqrt{\alpha\beta}\cdot t\right) = n_{01}\sin\left(\sqrt{\alpha\beta}\cdot t - \dfrac{\pi}{2}\right) \\ n_2 = n_{02}\sin\left(\sqrt{\alpha\beta}\cdot t\right) \end{cases}$$

где n_{01}, n_{02} - амплитудные значения флуктуаций

$$n_{02} = n_{01}\frac{\gamma}{\varepsilon}\sqrt{\frac{\alpha}{\beta}}$$

Решение системы дифференциальных уравнений

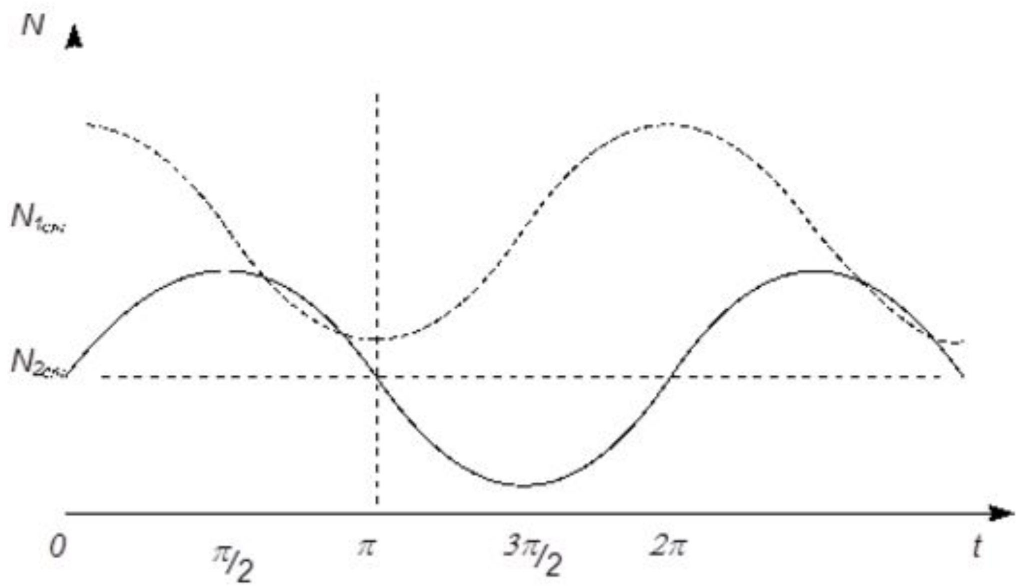
$$\begin{cases} N_1 = N_{1\,ст} + n_1 = N_{1\,ст} + n_{01}\sin\left(\sqrt{\alpha\beta}\cdot t - \dfrac{\pi}{2}\right) \\ N_2 = N_{2\,ст} + n_2 = N_{2\,ст} + n_{02}\sin\left(\sqrt{\alpha\beta}\cdot t\right) \end{cases}$$

$T = \dfrac{2\pi}{\sqrt{\alpha\beta}}$ ериод колебаний

$\nu = \dfrac{\sqrt{\alpha\beta}}{2\pi}$ астота колебаний

$\omega = 2\pi\nu = \sqrt{\alpha\beta}$ руговая частота

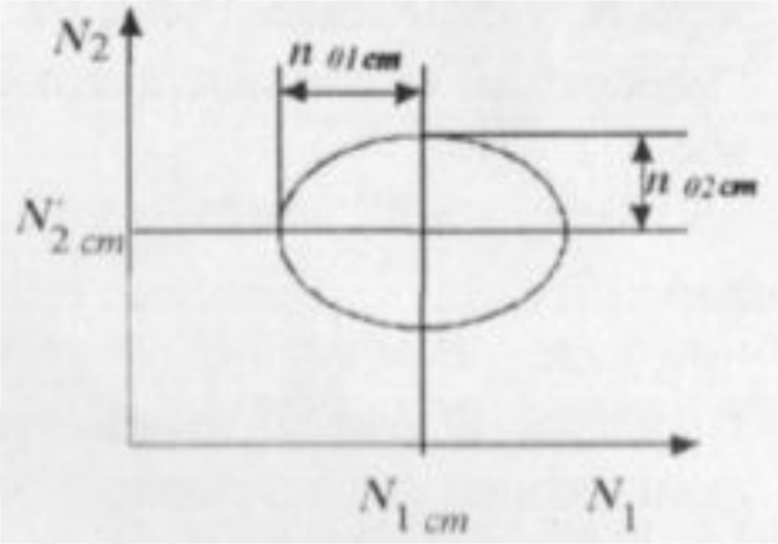
Зависимость изменения популяций от времени



Вывод. Популяции жертв и хищников испытывают периодические колебания одинаковой частоты, смещенные по фазе (причем максимум численности жертв всегда опережает максимум численности хищников).

Фазовый портрет системы

Рассмотрим график зависимости N_1 от N_2, т. е. избавимся от t.



$$N_1 = N_{1\text{ст}} + n_{01}\cos\left(\sqrt{\alpha\beta}\cdot t\right)$$

$$N_2 = N_{2\text{ст}} + n_{02}\sin\left(\sqrt{\alpha\beta}\cdot t\right)$$

$$\frac{N_1 - N_{1\text{ст}}}{n_{01}} = \cos\left(\sqrt{\alpha\beta}\cdot t\right)$$

$$\frac{N_2 - N_{2\text{ст}}}{n_{02}} = \sin\left(\sqrt{\alpha\beta}\cdot t\right)$$

Фазовый портрет системы

Произведя несложные математические преобразования, мы получили уравнение эллипса, с координатами центра ($N_{1ст}$,$N_{2ст}$).

$$\left(\frac{N_1 - N_{1\,ст}}{n_{01}}\right)^2 + \left(\frac{N_2 - N_{2\,ст}}{n_{02}}\right)^2 = 1$$

При $n_{01}=n_{02}=n$ уравнение эллипса превращается в уравнение окружности с радиусом n.

$$(N_1 - N_{1\,ст})^2 + (N_2 - N_{2\,ст})^2 = n^2$$

Решение дифференциальных уравнений

Упрощенное решение системы дифференциальных уравнений привело к тому, что модель пришлось слишком идеализировать, что плохо соответствует реальной модели.

Сделаем попытку решить систему дифференциальных уравнений другим методом. Разделим одно уравнение на другое, тогда получим

$$\frac{dN_1}{dN_2} = \frac{\alpha N_1 - \varepsilon N_1 N_2}{-\beta N_2 + \gamma N_1 N_2}$$

или, перемножив, получим выражение

$$-\beta N_2 \cdot dN_1 + \gamma N_1 N_2 \cdot dN_1 = \alpha N_1 \cdot dN_2 - \varepsilon N_1 N_2 \cdot dN_2$$

Решение дифференциальных уравнений

Разделим переменные, поделив правую и левую части уравнения на N_1N_2:

$$-\beta\frac{dN_1}{N_1}+\gamma dN_1=\alpha\frac{dN_2}{N_2}-\varepsilon dN_2$$

Проинтегрируем:

$$-\beta\int\frac{dN_1}{N_1}+\gamma\int dN_1=\alpha\int\frac{dN_2}{N_2}-\varepsilon\int dN_2$$

$$-\beta\ln N_1+\gamma N_1=\alpha\ln N_2-\varepsilon N_2+C$$

Решение дифференциальных уравнений

Преобразуем полученное выражение:

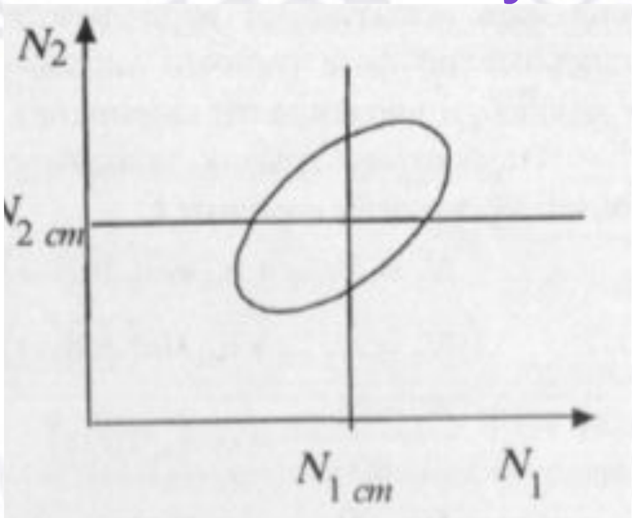
$$\gamma N_1 + \varepsilon N_2 - \ln N_1^{\beta} - \ln N_2^{\alpha} = C$$

или

$$\gamma N_1 + \varepsilon N_2 - \ln N_1^{\beta} N_2^{\alpha} = C$$

Мы получили выражение, связывающее две переменные N_1 и N_2, т.е. зависимость $N_1=f(N_1)$ в неявном виде

Графическая зависимость изменения численности популяций



Полученная замкнутая кривая не является эллипсом, хотя отдаленно и напоминает эллипс, который получается при сложении колебаний одинаковой частоты и произвольной фазы.

Графическая зависимость изменения численности популяций

Однако и здесь имеют место следующие закономерности:

1. Колебания численности популяций N_1 и N_2 , действительно имеют место.

2. Частоты этих колебаний весьма близки.

3. Сдвиг по фазе, хотя и не равен π/2 , однако он явно наблюдается.

Фармакокинетическая модель

Рассмотрим модель, описывающую кинематику распределения введенных в организм препаратов (лекарств). Будем считать, что терапевтический эффект зависит от концентрации препарата в больном органе (органе-мишени) и времени нахождения лекарства в действующей концентрации. Модель должна дать ответ о дозе лекарства, пути и периодичности введения, которое обеспечивало бы достаточный терапевтический эффект при минимальном побочном действии.

Фармакокинетическая модель

Из физиологии известно, что концентрация препарата в органе может зависеть от ряда процессов, скорости которых характеризуются константами *К*:

1) Всасывание препарата в кровяное русло при внесосудистом введении – константа – $К_{12}$.

2) Транспорт препарата из крови в органы – $К_{23}$.

3) Транспорт препарата из органа в кровь – $К_{32}$.

Схематичное изображение фармакокинетической модели

Уравнения изменения скоростей концентраций

$$\frac{dC_1}{dt} = -K_{12}C_1$$

$$\frac{dC_2}{dt} = -(K_4 + K_{23})C_2 + K_{12}C_1 + K_{32}C_3$$

$$\frac{dC_3}{dt} = -K_{32}C_1 + K_2C_3$$

Всегда решаются, т.е. интегрируются, только дифференциальные уравнения первой степени, к которым и стараются свести путем преобразований и упрощений системы из нескольких уравнений.

Упрощение системы

Допустим, что препарат непрерывно со скоростью Q поступает в кровь, тогда изменение его количества в крови:

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

где *k* – константа удаления препарата из крови

Дифференциальное уравнение и его частное решение

Предположим, что в момент $t=0$, масса препарата в крови $m=0$.

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

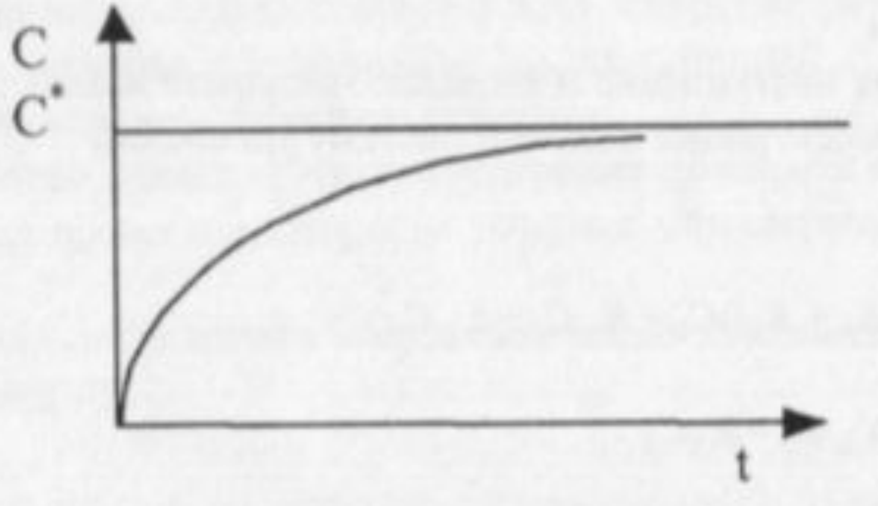
$$-\frac{1}{k}\ln(Q-km)\Big|_0^m = t\Big|_0^t$$

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

Зависимость концентрации препарата от времени

Для получения зависимости *C(t)* разделим обе части уравнения на объем *V*, в котором распределяется препарат.

$$C(t)=\frac{Q}{Vk}\left(1-e^{-kt}\right)$$



При $t\to\infty \quad C(\infty)=\frac{Q}{Vk}=C^{*}$

Скорость введения препарата

Для достижения в крови некоторой постоянной концентрации препарата *C** его следует вводить со скоростью $Q = C^*Vk$

Время достижения уровня *C** будет также будет зависеть от константы скорости выведения препарата *k*. Таким образом, лечебная концентрация препарата в крови устанавливается не мгновенно, как хотелось бы в лечебных целях, а по прошествии некоторого времени.

Нагрузочная доза препарата

Для более быстрого достижения уровня *C** сочетать непрерывное введение препарата с начальным разовым введением некоторой нагрузочной дозы m_n.

Нагрузочная доза препарата в крови будет уменьшаться по закону $dm_n = -km_n dt$ которого следует закон изменения количества препарата со временем: $m(t) = m_n \cdot e^{-kt}$

Уравнения изменения концентрации

$$C(t) = \frac{Q}{Vk}(1 - e^{-kt}) + \frac{m_n}{V}e^{-kt}$$

или

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

Из последнего уравнения видно, что конечный уровень концентрации препарата, т. е. при $t \to \infty$ о-прежнему равен C^* и не зависит от нагрузочной дозы.

Нагрузочная доза препарата

Скорость достижения уровня C^* зависит от величины $(Q/k - m_n)$, т.е. нагрузочная доза для мгновенного достижения уровня C^* может быть получена из равенства $Q/k - m_n = 0$. Она равна $m^* = \frac{Q}{k} = C^*V$

Таким образом для мгновенного создания в крови желаемой концентрации C^* необходимо ввести нагрузочную дозу m^* и вести инфузию со скоростью $Q=C^*Vk$.

Выводы

Этот теоретический вывод был подтвержден экспериментально, что и является решающей проверкой правильности модели.

Более сложные модели можно построить путем суммирования блоков, если мы будем оставаться в рамках линейного приближения, т.е. описывать ситуацию линейными дифференциальными уравнениями.