15 Приложения на ОДУ

Основните приложения на ОДУ са свързани с математическите модели на различни еволюционни процеси, изучавани в природните науки. Състоянието на даден еволюционен процес се задава с един или няколко параметъра $(x, y, \dots)$, които се променят в течение на времето t, т.е. параметрите са функции на времето $(x = x(t), y = y(t), \dots)$. В разглежданите по-долу математически модели, тези функции се получават като решения на ОДУ (или системи от ОДУ), в които участват производните $\frac{dx}{dt}, \frac{dy}{dt}, \dots$.

Ще разгледаме някои най-често срещани приложения на ОДУ в химията и фармакокинетиката.

1. Приложения на ОДУ в химията

Реакция от първи порядък $\quad X \xrightarrow{-k} X$

Свързана е със закона за радиоактивния разпад и закона за разтваряне на лекарствено вещество в таблетки.

Нека x е количеството (или концентрацията) на разпадащо се вещество и скоростта на разпадане е пропорционална (с коефициент k) на количеството на веществото x. Тогава процесът на разпадане се описва достатъчно точно със следната начална задача

$$\left|\begin{aligned} &\frac{dx}{dt} = -kx, \\ &x(0) = x_0, \end{aligned}\right. \tag{1}$$

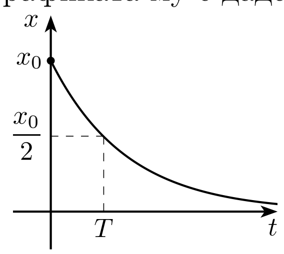
където x_0 е количеството на веществото в началния момент $t = 0$.

Уравнението може да се реши, както уравнение с отделящи се променливи или както линейно хомогенно уравнение с постоянни коефициенти. Извършете пресмятанията!

Решението на началната задача (1) е

$$x = x_0 e^{-kt}, \tag{2}$$

а графиката му е дадена на Фиг. .



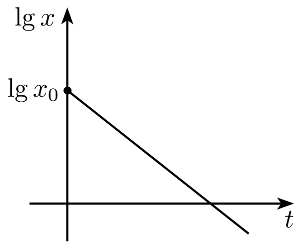
Понеже $x(t)$ много бързо клони към 0 при нарастването на t, то във връзка с решаването на някои практически задачи, графиката на решението се построява на милиметрова хартия с логаритмична скала. За целта решението се логаритмува и получаваме

$$\lg x = \lg x_0 - \frac{k}{2{,}303} t. \tag{3}$$

Проверете, като отчетете, че

$\lg e = \frac{1}{\ln 10} = \frac{1}{2{,}303}$!

Графиката на функцията от (3) е права, която е показана на Фиг .



Периодът от време T, за което разпадащото се вещество намалява количеството си наполовина се нарича **период на полуразпад** (полуразлагане). То се определя от зависимостта

$$\frac{x_0}{2} = x_0 e^{-kT}$$

и е равно на

$$T = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0{,}693}{k}. \tag{4}$$

Реакция от втори порядък $\quad A + B \xrightarrow{-k} X$

Нека след смесването на разтвори на две химически вещества A и B започва химическа реакция, при която се получава трето вещество X, наречено **продукт** на реакцията. Нека скоростта на нарастване на концентрацията x на продукта X е пропорционална (с коефициент k) на произведението на концентрациите на A и B. Нека a и b са съответно концентрациите на тези вещества в началния момент $t = 0$ и $a > b$. Тогава $x = x(t)$ е решение на следната начална задача

$$\left|\begin{aligned} &\frac{dx}{dt} = k(a - x)(b - x), \\ &x(0) = 0. \end{aligned}\right. \tag{5}$$

Уравнението е с отделящи се променливи. Решението на началната задача (5) е

$$x = \frac{ab(e^{k(a-b)t} - 1)}{ae^{k(a-b)t} - b}. \tag{6}$$

Ще отбележим, че $\lim\limits_{t\to+\infty} x(t) = b$.

<u>Паралелни реакции от първи порядък</u>

$Y \xleftarrow{k_1} X \xrightarrow{k_2} Z$

Нека вещество X с начална концентрация x_0 започва да се разлага на две вещества – Y и Z и $x = x(t)$, $y = y(t)$, $z = z(t)$ са концентрациите на тези три вещества в момент t. Нека концентрациите на y и z нарастват със скорости, които са пропорционални на x (съответно с коефициенти k_1 и k_2). Тогава концентрациите x, y и z удовлетворяват следната система от три ЛДУ от първи ред

$$\left|\begin{array}{l} \dfrac{dx}{dt} = -(k_1+k_2)x, \\ \dfrac{dy}{dt} = k_1 x, \\ \dfrac{dz}{dt} = k_2 x \end{array}\right. \tag{7}$$

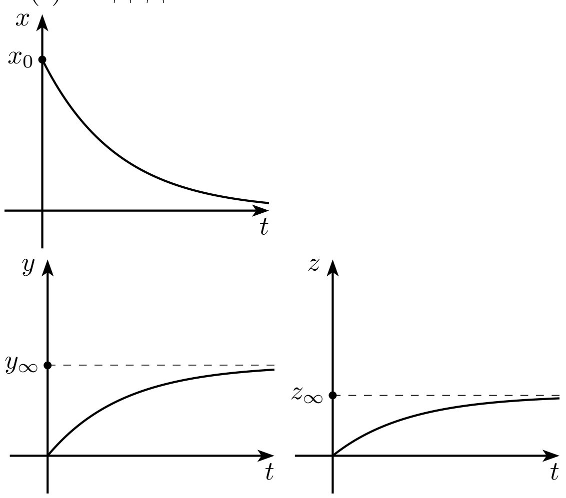
с начални условия

$$x(0) = x_0,\ y(0) = 0,\ z(0) = 0. \tag{8}$$

Като се реши първото ЛДУ уравнение в (7), се определя x. След това полученият резултат се замества във второто и третото уравнения и след интегриране се намират y и z. Окончателното решение е

$$\left|\begin{array}{l} x = x_0 e^{-(k_1+k_2)t}, \\ y = \dfrac{k_1 x_0}{k_1+k_2}(1 - e^{-(k_1+k_2)t}), \\ z = \dfrac{k_2 x_0}{k_1+k_2}(1 - e^{-(k_1+k_2)t}). \end{array}\right. \tag{9}$$

Графиките на функциите $x = x(t)$, $y = y(t)$ и $z = z(t)$ са дадени на Фиг. .



Ще отбележим, че

$$x(t) + y(t) + z(t) = x_0 \quad \forall t \geq 0$$

и

$$\lim_{t\to+\infty} x(t) = 0,$$

$$\lim_{t\to+\infty} y(t) = \frac{k_1 x_0}{k_1+k_2} = y_\infty,$$

$$\lim_{t\to+\infty} z(t) = \frac{k_2 x_0}{k_1+k_2} = z_\infty.$$

<u>Последователни реакции от първи порядък</u>

$X \xrightarrow{k_1} Y \xrightarrow{k_2} Z$

Нека вещество X с начална концентрация x_0 започва да се разлага, в резултат на което се отделя вещество Y, от което след разлагане се отделя вещество Z. Нека $x = x(t)$, $y = y(t)$, $z = z(t)$ са концентрациите на тези три вещества в момент t. Нека концентрацията y нараства със скорост, която е пропорционална на x (с коефициент k_1), а концентрацията z нараства със скорост, която е пропорционална на y (с коефициент k_2, $k_2 \neq k_1$). Тогава концентрациите x, y и z удовлетворяват следната система от три ЛДУ от първи ред

$$\left|\begin{array}{l} \dfrac{dx}{dt} = -k_1 x, \\ \dfrac{dy}{dt} = k_1 x - k_2 y, \\ \dfrac{dz}{dt} = k_2 y \end{array}\right. \tag{10}$$

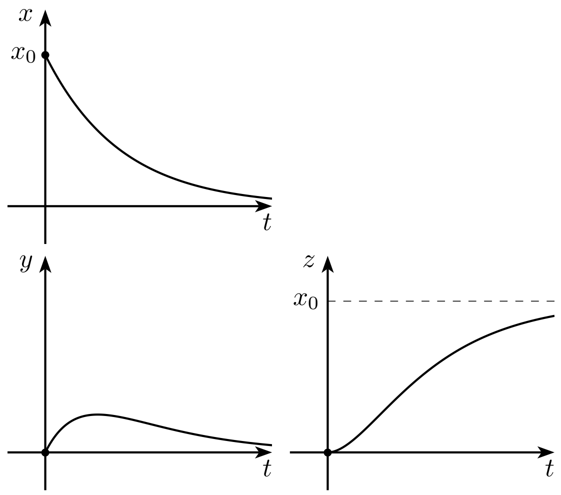
с начални условия

$$x(0) = x_0,\ y(0) = 0,\ z(0) = 0. \tag{11}$$

Като се реши първото ЛДУ уравнение в (10), се определя x. След като полученият резултат се замести във второто уравнение, се получава ЛДУ от първи ред за y. Решението y на това уравнение се замества в третото уравнение и след интегриране се получава z. Окончателното решение е

$$\left|\begin{array}{l} x = x_0 e^{-k_1 t}, \\ y = \dfrac{k_1 x_0}{k_2 - k_1}(e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}), \\ z = x_0\left(1 + \dfrac{k_1 e^{-k_2 t} - k_2 e^{-k_1 t}}{k_2 - k_1}\right). \end{array}\right. \tag{12}$$

Графиките на функциите $x = x(t)$, $y = y(t)$ и $z = z(t)$ са дадени на Фиг. .



Ще отбележим, че

$$x(t) + y(t) + z(t) = x_0 \quad \forall t \geq 0$$

и

$$\begin{aligned} &\lim_{t\to+\infty} x(t) = 0, \\ &\lim_{t\to+\infty} y(t) = 0, \\ &\lim_{t\to+\infty} z(t) = x_0. \end{aligned}$$

<u>Обратими реакции от първи порядък</u> $X \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} Y$

Нека в разтвор на две вещества X и Y с концентрации $x = x(t)$ и $y = y(t)$ се извършва обратима химична реакция, при която:

– X преминава в Y, като концентрацията y нараства със скорост, пропорционална на x (с коефициент k_1);

– Y преминава в X, като концентрацията x нараства със скорост, пропорционална на y (с коефициент k_2).

Тогава концентрациите x и y удовлетворяват следната система от две ЛДУ от първи ред

$$\left| \begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -k_1 x + k_2 y, \\ \frac{dy}{dt} &= k_1 x - k_2 y \end{aligned} \right. \tag{13}$$

с начални условия

$$x(0) = x_0,\ y(0) = y_0. \tag{14}$$

където x_0 и y_0 са началните концентрации на X и Y и $x_0 + y_0 = s_0$.

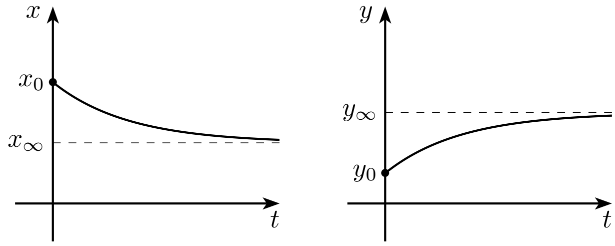
Понеже $\dfrac{dx}{dt} + \dfrac{dy}{dt} = 0$, то

$$x(t) + y(t) = x_0 + y_0 = s_0 \quad \forall t \geq 0. \tag{15}$$

Като се замести $y = s_0 - x$ в първото уравнение на (13) се получава ЛДУ за x. Решението на това уравнение се замества в (15) и се определя y. Окончателното решение е

$$\left| \begin{aligned} x &= (x_0 - \frac{k_2 s_0}{k_1 + k_2})e^{-(k_1+k_2)t} + \frac{k_2 s_0}{k_1 + k_2}, \\ y &= (\frac{k_2 s_0}{k_1 + k_2} - x_0)e^{-(k_1+k_2)t} + \frac{k_1 s_0}{k_1 + k_2}. \end{aligned} \right. \tag{16}$$

Графиките на функциите $x = x(t)$ и $y = y(t)$ са дадени на Фиг. .



Ще отбележим, че

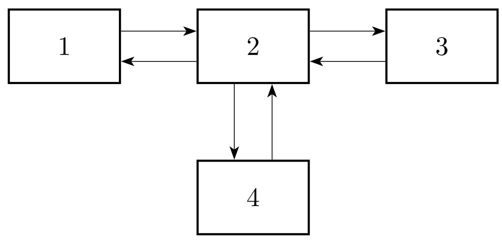
$$\begin{aligned} \lim_{t\to+\infty} x(t) &= \frac{k_2 s_0}{k_1 + k_2} = x_\infty, \\ \lim_{t\to+\infty} y(t) &= \frac{k_1 s_0}{k_1 + k_2} = y_\infty. \end{aligned}$$

2. Приложение на ОДУ във фармакокинетиката

Основно предназначение на разглежданите по-долу математически модели е с тяхна помощ да се предсказва концентрацията на дадено лекарство и неговите активни метаболити в различни части на човешкото тяло в течение на времето.

Въпреки че практически всички процеси, които се срещат във фармакокинетиката, са извънредно сложни и много малко от тях са изучени в пълнота, доста полезен при тяхното изучаване е, така нареченият, **компартментен модел**.

За получаване на математическото описание си представяме човешкото тяло и негова отделна част във вида на няколко взаимосвързани **компартменти** (участъци, секции, части).



Компартментите могат да съответстват на реални физиологични обекти като: кръв, тънки черва, черен дроб, далак, бъбрек и т.н. Между отделните участъци съществува взаимовръзка, която се осъществява с преминаването на течност от един участък в друг. Стрелките на Фиг. показват движението на течността между тези участъци.

Нашата цел е да предсказваме какво количество от дадено лекарство ще има във всеки участък в течение на времето. Интересът е преди всичко теоретичен – искаме да получим обща представа за основните процеси. Тази представа може да се използва при организирането на експерименти, които да задълбочат нашите знания за тези процеси и тези знания да се използват по-късно в практиката.

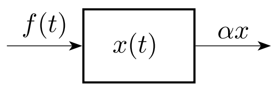
Еднокомпартментен модел

Да започнем с простата, но полезна схема на въвеждането на лекарствен препарат в кръвоносната система и неговата последваща утилизация, като при това кръвта се разглежда като единен компартмент.

Ще считаме, че:

• $x(t)$ е количеството на лекарството в кръвта в момент $t \geq t_0$;

• лекарството се въвежда в кръвта със скорост $f(t)$ и се извежда със скорост, която е пропорционална на количеството на лекарството в кръвта (с коефициент $\alpha > 0$).



Тогава

$$\frac{dx}{dt} = -\alpha x + f(t), \tag{17}$$

$$x(t_0) = x_0. \tag{18}$$

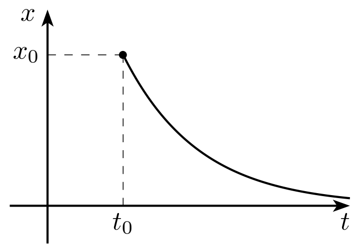
Условие (18) показва, че в началния момент t_0 количеството на лекарството в кръвта е x_0.

Уравнение (17) е линейно нехомогенно и началната задача (17)(18) има единствено решение

$$x(t) = x_0 e^{-\alpha(t-t_0)} + \int_{t_0}^{t} e^{-\alpha(t-s)} f(s)ds. \tag{19}$$

Случай 1: $f(t) \equiv 0$
(няма вливане на лекарство)

$$x(t) = x_1(t) = x_0 e^{-\alpha(t-t_0)}. \tag{20}$$



Идентификация на модела: $\alpha = ?$

Правят се две измервания на концентрацията c на лекарството в кръвта (може да се измерва лесно!). Нека в моментите t_1 и t_2 са измерени съответно концентрации c_1 и c_2. Тогава

$$\frac{c_1}{c_2} = \frac{x(t_1)}{x(t_2)} = \frac{x_0 e^{-\alpha(t_1-t_0)}}{x_0 e^{-\alpha(t_2-t_0)}} = e^{\alpha(t_2-t_1)},$$

откъдето следва, че

$$\alpha = \frac{1}{t_2 - t_1} \ln(\frac{c_1}{c_2}). \tag{21}$$

Случай 2: $x_0 = 0$
(в началния момент няма лекарство в кръвта)

$$x(t) = x_2(t) = \int_{t_0}^{t} e^{-\alpha(t-s)} f(s)ds. \tag{22}$$

Ако скоростта на вливане на лекарството и ограничена ($0 \leq f(t) \leq const.$), то неговото количество в кръвта $x_2(t)$ също е ограничено.

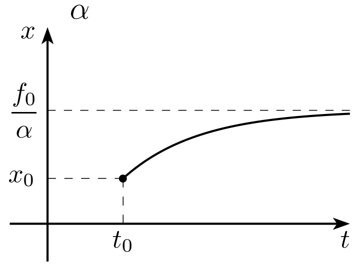
Случай 3: $f(t) \equiv f_0 = const.$
(вливане на лекарство с постоянна скорост (на система))
След интегриране в (19) се получава

$$x(t) = x_0 e^{-\alpha(t-t_0)} + \frac{f_0}{\alpha}(1 - e^{-\alpha(t-t_0)}). \tag{23}$$

Тогава

$$\lim_{t\to+\infty} x(t) = \frac{f_0}{\alpha}, \tag{24}$$

т.е. с течение на времето количеството на лекарството в кръвта се стабилизира около стойността $\frac{f_0}{\alpha}$.



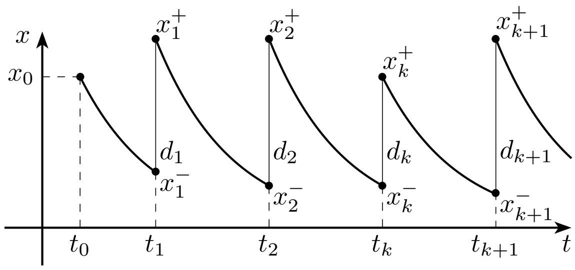
Забележка: Решението $x = \frac{f_0}{\alpha}$ се нарича **стационарно**. То може да се получи без интегриране, като в уравнението

$$\frac{dx}{dt} = -\alpha x + f_0$$

се положи $\dfrac{dx}{dt} = 0$:

$$0 = -\alpha x + f_0 \Rightarrow x = \frac{f_0}{\alpha}.$$

Случай 4: Инжектиране



Нека лекарството се вкарва в кръвта с инжектиране в моменти t_k:

$$t_0 < t_1 < \cdots < t_k < t_{k+1} < \ldots.$$

Нека в момент t_k в кръвта „мигновенно" е вкарана лекарствена доза d_k. Да означим с $x_k^- = x(t_k^-)$ и $x_k^+ = x(t_k^+)$ количеството на лекарството в кръвта съответно преди момента на инжектирането и след момента на инжектирането. Връзката между тези величини е

$$x_k^+ = x_k^- + d_k. \qquad (25)$$

В периода $t_k < t \leq t_{k+1}$ между две последователни инжектирания количеството на лекарството в кръвта се изменя съгласно уравнението $\dfrac{dx}{dt} = -\alpha x$, както в разгледания случай 1 и затова

$$x(t) = x_k^+ e^{-\alpha(t-t_k)}. \qquad (26)$$

Разгледаният модел на вкарване на лекарство чрез инжектиране се описва с **импулсно** ДУ от вида

$$\left| \begin{array}{l} \dfrac{dx}{dt} = -\alpha x, \ t \neq t_k, \\ x(t_k^+) = x(t_k^-) + d_k \end{array} \right. \qquad (27)$$

с начално условие $x(t_0) = x_0$.

Задача: Да се определят моментите на инжектиране t_k и дозите d_k така, че

$$x_{\min} \leq x(t) \leq x_{\max} \quad \forall t \geq t_0. \qquad (28)$$

Тук количествата $x_{\min}$ и $x_{\max}$ са подбрани така, че:

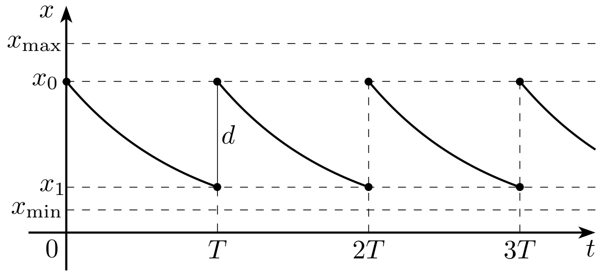
– при $x(t) < x_{\min}$ лекарството няма лечебен ефект;

– при $x(t) > x_{\max}$ лекарството има вредно въздействие.

За да опростим задачата, предполагаме, че:

$t_0 = 0, \ t_k = kT, \ k = 1, 2, \ldots$ (инжектиране през равни интервали от време);

$d_k = d, \ k = 1, 2, \ldots$ (инжектиране на равни дози).



Търсим $T-$ периодично решение на (27). Тогава

$$x_k^+ = x_0, \ x_k^- = x_1, \ k = 1, 2, \ldots$$

и от (26) и (25) следва, че

$$x_1 = x_0 e^{-\alpha T}, \ x_0 = x_1 + d. \qquad (29)$$

Система (29) има решение

$$x_0 = \frac{d}{1 - e^{-\alpha T}}, \ x_1 = \frac{d e^{-\alpha T}}{1 - e^{-\alpha T}} \cdot \qquad (30)$$

Условието (28) е изпълнено, ако

$$x_0 \leq x_{\max}, \quad x_1 \geq x_{\min}. \qquad (31)$$

Заместваме стойностите на x_0 и x_1 в (31) и след преобразуване на получените неравенства, определяме границите на възможните стойности на дозата d:

$$x_{\min}(e^{\alpha T} - 1) \leq d \leq x_{\max}(1 - e^{-\alpha T}). \qquad (32)$$

Изборът на доза d, която удовлетворява (32), може да се направи, ако

$$x_{\min}(e^{\alpha T} - 1) \leq x_{\max}(1 - e^{-\alpha T}).$$

Като решим това неравенство заключаваме, че периодът T между две инжектирания не може да е много голям, а именно:

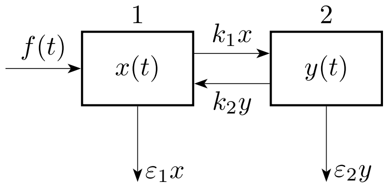
$$0 < T \leq \frac{1}{\alpha} \ln\left(\frac{x_{\max}}{x_{\min}}\right).$$

Двукомпартментен модел

Защо се налага разглеждането на многокомпартментни модели?

Какъв да е броят на компартментите?

Ще разгледаме двукомпартментния модел, показан на Фиг. .



Тук $k_1 > 0, k_2 > 0,\ \varepsilon_1 \geq 0, \varepsilon_2 \geq 0$.

– Лекарството се вкарва в компартмент 1, където неговото количество е $x(t)$.

– Лекарството има лечебен ефект в компартмент 2, където неговото количество е $y(t)$.

Математическият модел, съответстващ на горната схема, се описва със системата от две ЛДУ от първи ред

$$\left|\begin{aligned} &\frac{dx}{dt} = -k_1x + k_2y - \varepsilon_1 x + f(t), \\ &\frac{dy}{dt} = k_1x - k_2y - \varepsilon_2 y \end{aligned}\right. \tag{33}$$

с начални условия

$$x(0) = x_0 \geq 0,\ y(0) = y_0 \geq 0.$$

<u>Случай 1</u>: $f(t) \equiv 0$
(няма вливане на лекарство)

Тогава разглеждаме началната задача

$$\left|\begin{aligned} &\frac{dx}{dt} = -\alpha_1 x + k_2 y, \\ &\frac{dy}{dt} = k_1 x - \alpha_2 y, \\ &x(0) = x_0,\ y(0) = y_0, \end{aligned}\right. \tag{34}$$

където $\alpha_1 = k_1 + \varepsilon_1 \geq k_1,\ \alpha_2 = k_2 + \varepsilon_2 \geq k_2$.

Без да навлизаме в теорията на системите ЛДУ от първи ред, ще отбележим само, че решението на (34) има вида

$$\left|\begin{aligned} &x(t) = c_1 e^{-\beta_1 t} + c_2 e^{-\beta_2 t}, \\ &y(t) = d_1 e^{-\beta_1 t} + d_2 e^{-\beta_2 t}, \end{aligned}\right. \tag{35}$$

където c_1, c_2, d_1, d_2 са константи, $0 < \beta_1 < \beta_2$ и

$$\begin{aligned} \beta_1 &= \frac{1}{2}(\alpha_1 + \alpha_2 - \sqrt{(\alpha_1 - \alpha_2)^2 + 4k_1k_2}), \\ \beta_2 &= \frac{1}{2}(\alpha_1 + \alpha_2 + \sqrt{(\alpha_1 - \alpha_2)^2 + 4k_1k_2}). \end{aligned} \tag{36}$$

Освен това

$$\lim_{t\to+\infty} x(t) = 0,\ \lim_{t\to+\infty} y(t) = 0.$$

<u>Случай 2</u>: $f(t) \equiv f_0 = const.$
(вливане на лекарство с постоянна скорост (на система))

Тогава разглеждаме началната задача

$$\left|\begin{aligned} &\frac{dx}{dt} = -\alpha_1 x + k_2 y + f_0, \\ &\frac{dy}{dt} = k_1 x - \alpha_2 y, \\ &x(0) = x_0,\ y(0) = y_0, \end{aligned}\right. \tag{37}$$

Стационарното решение $x \equiv x_\infty,\ y \equiv y_\infty$ на системата в (37) се получава, като положим $\dfrac{dx}{dt} = 0,\ \dfrac{dx}{dt} = 0$ в диференциалните уравнения. Тогава $x = x_\infty$ и $y = y_\infty$ са решения на системата

$$\left|\begin{aligned} -\alpha_1 x + k_2 y &= -f_0, \\ k_1 x - \alpha_2 y &= 0, \end{aligned}\right.$$

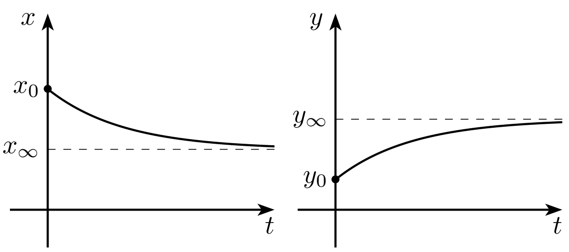
откъдето следва, че

$$x_\infty = \frac{f_0\alpha_2}{\alpha_1\alpha_2 - k_1k_2},\ y_\infty = \frac{f_0 k_1}{\alpha_1\alpha_2 - k_1k_2}. \tag{38}$$

Ще отбележим, че за всяко решение
$x = x(t),\ y = y(t)$ на началната задача (37)

$$\lim_{t\to+\infty} x(t) = x_\infty,\ \lim_{t\to+\infty} y(t) = y_\infty.$$

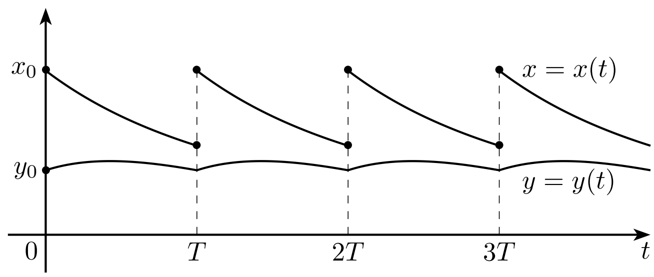
Графиките на тези функции са дадени на Фиг.



<u>Случай 3</u>: Инжектиране
Когато лекарството се вкарва в компартмент 1 (обикновено кръвта) чрез инжектиране на постоянна доза d в моментите $t_k = kT,\ k = 1, 2, \dots,$ то разглежданата схема се описва с импулсната система от ЛДУ от първи ред

$$\left|\begin{aligned} &\frac{dx}{dt} = -\alpha_1 x + k_2 y, \quad t \neq t_k, \\ &\frac{dy}{dt} = k_1 x - \alpha_2 y, \qquad t \neq t_k, \\ &x(t_k^+) = x(t_k^-) + d, \\ &y(t_k^+) = y(t_k^-). \end{aligned}\right. \tag{39}$$

Графиките на функциите $x = x(t)$ и $y = y(t)$, определящи $T-$ периодичното решение на система (39), са дадени на Фиг. 1.



Фигура 1: