

механических величин. Канд. дисс. Черкасы, ЧГТУ, 2008. – 174с.

9. Патент України №56930. Н04R 17/00. Бюл. 2. 2011. Спосіб створення акустичних коливань за допомогою п'єзоелемента. / Шарапов В.М.

10. Патент України № 56932. Н04R 17/00. Бюл. №2, 2011. Електроакустичний перетворювач. / Шарапов В.М., Согула Ж.В., Черноший І.В., Куницька Л.Г., Базіло К.В.

11. Котельников В.А. Основы радиотехники. М.: Гостехиздат, 1950.

Надійшла 7.11.2011 р.

Рецензент: д.т.н. Шарапов В.М.

УДК 621

В.П. МАРЦЕНЮК, І.Б. МЕЛЕНЧУК

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

УМОВИ СТІЙКОСТІ У ЛІНІЙНІЙ ФІЗІОЛОГІЧНООБГРУНТОВАНІЙ ФАРМАКОКІНЕТИЧНІЙ МОДЕЛІ НАНОЧАСТИНОК

У роботі досліджено стійкість фармакокінетичної моделі введення наночастинок, яка представлена у вигляді лінійної системи диференціальних рівнянь. Наведено реальний приклад дослідження моделі для наночастинок QD 705.

In this work investigated the stability of the pharmacokinetic model of nanoparticles containing such the linearity system of differential equations. Given actual example of investigation of model for nanoparticle QD 705.

Ключові слова: фармакокінетична модель, наночастинок, стійкість, стани рівноваги.

Вступ. Інтенсивність ефекту лікарського препарату залежить від його концентрації в місці дії, а саме в певному органі чи тканині організму людини. Та не завжди можливо визначити концентрацію препарату в місці дії. Описати всі деталі процесу розподілу препарату в організмі, у всіх органах і тканинах практично неможливо, або дуже складно. Проте це не завжди є необхідним. У багатьох випадках достатньо формально представити організм у вигляді перфузійної фармакокінетичної моделі, що складається з одного або більше компартментів, визначити зв'язки між цими компартментами і скласти баланс між ними [1– 4]. Вміст лікарського засобу в довільний момент часу визначається вихідним об'ємом потоку венозної крові з того чи іншого органу або тканини організму людини. Потік препарату з крові в тканину може складати будь-яку частину від загальної його кількості, яка міститься в артеріальній крові, залежно від співвідношення швидкостей надходження речовини з кров'ю і його дифузії в клітини тканин.

При цьому з'являється можливість скласти достатньо спрощені математичні моделі кінетики препарату, до складу яких входить лише обмежене число вимірюваних параметрів [3, 4]. Такий спрощений підхід до математичного моделювання дозволяє складати досить точні математичні прогнози отримання бажаного рівня концентрації препарату в певному органі, ґрунтуючись на використанні добре розробленого математичного апарату і теорії оптимізації.

У роботі [1] розроблено фармакокінетичну модель введення наночастинок. Розглянемо модель, яка є лінійною системою диференціальних рівнянь. Метою даної роботи є встановлення станів рівноваги в такій моделі і вивчення їх стійкості.

Дослідження стійкості системи

Розглядаємо систему:

$$\frac{dC_{blood}(t)}{dt} = \left(\frac{Q_c b_w^{0,75}}{V_{blood} b_w} \right) \left(\frac{Q_m C_m(t)}{P_m} + \frac{Q_{liv} C_{liv}(t)}{P_{liv}} + \frac{Q_{kid} C_{kid}(t)}{P_{kid}} + \frac{Q_{spl} C_{spl}(t)}{P_{spl}} \right) -$$

$$- Q_c b_w^{0,75} \frac{C_{blood}(t)}{V_{blood} b_w} (Q_m + Q_{liv} + Q_{kid} + Q_{spl})$$

$$\frac{dC_{liv}(t)}{dt} = \frac{Q_{liv} Q_c b_w^{0,75}}{V_{liv} b_w} \left(C_{blood}(t) - \frac{C_{liv}(t)}{P_{liv}} \right) - \frac{C_{liv}(t) k_f}{P_{liv}}$$

$$\frac{dC_{spl}(t)}{dt} = \frac{Q_{spl} Q_c b_w^{0,75}}{V_{spl} b_w} \left(C_{blood}(t) - \frac{C_{spl}(t)}{P_{spl}} \right)$$

$$\frac{dC_m(t)}{dt} = \frac{Q_m Q_c b_w^{0,75}}{V_m b_w} \left(C_{blood}(t) - \frac{C_m(t)}{P_m} \right)$$

$$\frac{dC_{kid}(t)}{dt} = \frac{Q_{kid} Q_c b_w^{0,75}}{V_{kid} b_w} \left(C_{blood}(t) - \frac{C_{kid}(t)}{P_{kid}} \right) - \frac{C_{kid}(t) k_e}{P_{kid}}$$

де $C(t)$ – концентрація лікарського препарату за певний проміжок часу у визначеному органі чи тканині (ммоль/л), V – об’єм органа чи тканини (л), Q – об’ємна швидкість потоку крові з лікарським препаратом до органу чи тканини (л/хв.), P – коефіцієнт розподілу препарату органом чи тканиною (мг/г), C_{blood} – сумарна концентрація наночастинок у венозній та артеріальній крові, Q_c – стала серцевого викиду, b_w – середнє значення ваги тіла. В цих рівняннях коефіцієнти k_f і k_e визначаються як сталі метаболізму для печінки і нирок відповідно.

Стационарні стани.

Прирівнюючи до нуля праві частини рівнянь (1)– (5), отримуємо єдиний стаціонарний стан системи:

$$E_0 = (C_{blood} = 0, C_{liv} = 0, C_{spl} = 0, C_m = 0, C_{kid} = 0)$$

Даний стаціонарний стан має таке біологічне трактування:

E_0 – стан відсутності наночастинок в організмі.

Дослідження стійкості E_0 .

Теорема 1. Якщо параметри моделі (1)– (5) такі, що виконуються нерівності:

$$a_3 a_2 > a_4 a_1, \tag{6}$$

$$a_3 a_2 a_1 > a_4 a_1^2 + a_3 a_0^2, \tag{7}$$

де

$$\begin{aligned} a_0 &= Q_c^4 Q_m Q_{spl} Q_{kid} Q_{liv} V_{kid} P_{kid} + Q_c^4 Q_m Q_{spl} Q_{kid} Q_{liv} V_m P_m + Q_c^4 Q_m Q_{spl} Q_{kid} Q_{liv} V_{spl} P_{spl} + \\ &+ Q_c^4 Q_m Q_{spl} Q_{kid} Q_{liv} V_{liv} P_{liv} + V_{blood} Q_c^4 Q_m Q_{spl} Q_{kid} Q_{liv}, \\ a_1 &= Q_c^3 Q_m Q_{spl} Q_{liv} b_w^{1/4} V_{kid} P_{kid} V_{liv} P_{liv} + Q_c^3 Q_{kid} Q_{spl} Q_{liv} b_w^{1/4} V_m P_m V_{liv} P_{liv} + \\ &+ V_{blood} Q_c^3 Q_{kid} Q_{spl} Q_{liv} b_w^{1/4} V_m P_m + Q_c^3 Q_m Q_{kid} Q_{liv} b_w^{1/4} V_{spl} P_{spl} V_{liv} P_{liv} + \\ &+ Q_c^3 Q_m Q_{spl} Q_{liv} b_w^{1/4} V_{kid} P_{kid} V_{spl} P_{spl} + Q_c^3 Q_m Q_{kid} Q_{liv} b_w^{1/4} V_{spl} P_{spl} V_m P_m + \\ &+ Q_c^3 Q_m Q_{spl} Q_{kid} b_w^{1/4} V_{liv} P_{liv} V_{spl} P_{spl} + Q_c^3 Q_m Q_{spl} Q_{liv} b_w^{1/4} V_{kid} P_{kid} V_m P_m + \\ &+ Q_c^3 Q_{liv} Q_{spl} Q_{kid} b_w^{1/4} V_m P_m V_{kid} P_{kid} + Q_c^3 Q_{spl} Q_{kid} Q_{liv} b_w^{1/4} V_{spl} P_{spl} V_m P_m + \\ &+ V_{blood} Q_c^3 Q_m Q_{spl} Q_{liv} b_w^{1/4} V_{kid} P_{kid} + Q_c^3 Q_m Q_{kid} Q_{liv} b_w^{1/4} V_{spl} P_{spl} V_{kid} P_{kid} + \\ &+ Q_c^3 Q_m Q_{spl} Q_{kid} b_w^{1/4} V_{liv} P_{liv} V_m P_m + Q_c^3 Q_m Q_{kid} Q_{spl} b_w^{1/4} V_{liv} P_{liv} V_{kid} P_{kid} + \\ &+ V_{blood} Q_c^3 Q_m Q_{liv} Q_{kid} b_w^{1/4} V_{spl} P_{spl} + V_{blood} Q_c^3 Q_m Q_{kid} Q_{spl} b_w^{1/4} V_{liv} P_{liv} \\ a_2 &= Q_c^2 Q_m Q_{liv} \sqrt{b_w V_{spl} P_{spl} V_m P_m V_{kid} P_{kid}} + Q_c^2 Q_{spl} Q_{liv} \sqrt{b_w V_{liv} P_{liv} V_m P_m V_{kid} P_{kid}} + \\ &+ Q_c^2 Q_{kid} Q_{liv} \sqrt{b_w V_{spl} P_{spl} V_m P_m V_{kid} P_{kid}} + Q_c^2 Q_{kid} Q_{liv} \sqrt{b_w V_{liv} P_{liv} V_{spl} P_{spl} V_m P_m} + \\ &+ V_{blood} Q_c^2 Q_{kid} Q_{liv} \sqrt{b_w V_{spl} P_{spl} V_m P_m} + V_{blood} Q_c^2 Q_{spl} Q_{liv} \sqrt{b_w V_m P_m V_{kid} P_{kid}} + \\ &+ Q_c^2 Q_m Q_{liv} Q_{kid} \sqrt{b_w V_{liv} P_{liv} V_{spl} P_{spl} V_m P_m} + Q_c^2 Q_{spl} Q_{liv} \sqrt{b_w V_{spl} P_{spl} V_m P_m V_{kid} P_{kid}} + \\ &+ Q_c^2 Q_m Q_{spl} \sqrt{b_w V_{liv} P_{liv} V_{spl} P_{spl} V_{kid} P_{kid}} + Q_c^2 Q_{spl} Q_{kid} \sqrt{b_w V_{spl} P_{spl} V_m P_m V_{liv} P_{liv}} + \\ &+ Q_c^2 Q_m Q_{liv} \sqrt{b_w V_{liv} P_{liv} V_{spl} P_{spl} V_{kid} P_{kid}} + Q_c^2 Q_{spl} Q_{kid} \sqrt{b_w V_{kid} P_{kid} V_m P_m V_{liv} P_{liv}} + \\ &+ Q_c^2 Q_m Q_{kid} \sqrt{b_w V_{liv} P_{liv} V_{spl} P_{spl} V_{kid} P_{kid}} + Q_c^2 Q_{spl} Q_m \sqrt{b_w V_{kid} P_{kid} V_m P_m V_{liv} P_{liv}} + \\ &+ V_{blood} Q_c^2 Q_m Q_{liv} \sqrt{b_w V_{spl} P_{spl} V_{kid} P_{kid}} + V_{blood} Q_c^2 Q_{spl} Q_{kid} \sqrt{b_w V_m P_m V_{liv} P_{liv}} + \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & +V_{blood}Q_c^2Q_mQ_{kid}\sqrt{b_w}V_{spl}P_{spl}V_{liv}P_{liv}+V_{blood}Q_c^2Q_{spl}Q_m\sqrt{b_w}V_{kid}P_{kid}V_{liv}P_{liv} \\
 a_3 = & Q_cQ_{kid}b_w^{3/4}V_{liv}P_{liv}V_{spl}P_{spl}V_mP_mV_{kid}P_{kid}+V_{blood}b_w^{3/4}Q_cQ_{liv}V_{spl}P_{spl}V_mP_mV_{kid}P_{kid}+ \\
 & +Q_cQ_{liv}b_w^{3/4}V_{liv}P_{liv}V_{spl}P_{spl}V_mP_mV_{kid}P_{kid}+V_{blood}b_w^{3/4}V_{liv}P_{liv}Q_cQ_{spl}V_mP_mV_{kid}P_{kid}+ \\
 & +Q_cQ_{spl}b_w^{3/4}V_{liv}P_{liv}V_{spl}P_{spl}V_mP_mV_{kid}P_{kid}+V_{blood}b_w^{3/4}P_{liv}V_{spl}Q_cQ_mV_{kid}P_{kid}+ \\
 & +V_{blood}b_w^{3/4}V_{liv}P_{liv}V_{spl}P_{spl}V_mP_mQ_cQ_{kid}+Q_cQ_m b_w^{3/4}V_{liv}P_{liv}V_{spl}P_{spl}V_mP_mV_{kid}P_{kid} \\
 a_4 = & V_{blood}b_wV_{liv}P_{liv}V_{spl}P_{spl}V_mP_mV_{kid}P_{kid}
 \end{aligned}$$

то E_0 є локально стійким станом рівноваги системи.

Доведення. Якобіан системи (1)– (5) в точці $E = (C_{blood}, C_{liv}, C_{spl}, C_m, C_{kid})$ має вигляд:

$$DF(E) = \begin{bmatrix}
 \frac{Q_c(Q_m + Q_{liv} + Q_{kid} + Q_{spl})}{V_{blood}b_w^{1/4}} & \frac{Q_cQ_{liv}}{V_{blood}b_w^{1/4}P_{liv}} & \frac{Q_cQ_{spl}}{V_{blood}b_w^{1/4}P_{spl}} & \frac{Q_cQ_m}{V_{blood}b_w^{1/4}P_m} & \frac{Q_cQ_{kid}}{V_{blood}b_w^{1/4}P_{kid}} \\
 \frac{Q_cQ_{liv}}{V_{liv}b_w^{1/4}} & -\frac{Q_cQ_{liv}}{V_{liv}b_w^{1/4}P_{liv}} - \frac{k_f}{P_{liv}} & 0 & 0 & 0 \\
 \frac{Q_cQ_{spl}}{V_{spl}b_w^{1/4}} & 0 & -\frac{Q_cQ_{spl}}{V_{spl}b_w^{1/4}P_{spl}} & 0 & 0 \\
 \frac{Q_cQ_m}{V_m b_w^{1/4}} & 0 & 0 & -\frac{Q_cQ_m}{V_m b_w^{1/4}P_m} & 0 \\
 \frac{Q_cQ_{kid}}{V_{kid}b_w^{1/4}} & 0 & 0 & 0 & -\frac{Q_cQ_{kid}}{V_{kid}b_w^{1/4}P_{kid}} - \frac{k_e}{P_{kid}}
 \end{bmatrix}$$

Звідси:

$$DF(E_0) = \begin{bmatrix}
 \frac{Q_c(Q_m + Q_{liv} + Q_{kid} + Q_{spl})}{V_{blood}b_w^{1/4}} & \frac{Q_cQ_{liv}}{V_{blood}b_w^{1/4}P_{liv}} & \frac{Q_cQ_{spl}}{V_{blood}b_w^{1/4}P_{spl}} & \frac{Q_cQ_m}{V_{blood}b_w^{1/4}P_m} & \frac{Q_cQ_{kid}}{V_{blood}b_w^{1/4}P_{kid}} \\
 \frac{Q_cQ_{liv}}{V_{liv}b_w^{1/4}} & -\frac{Q_cQ_{liv}}{V_{liv}b_w^{1/4}P_{liv}} & 0 & 0 & 0 \\
 \frac{Q_cQ_{spl}}{V_{spl}b_w^{1/4}} & 0 & -\frac{Q_cQ_{spl}}{V_{spl}b_w^{1/4}P_{spl}} & 0 & 0 \\
 \frac{Q_cQ_m}{V_m b_w^{1/4}} & 0 & 0 & -\frac{Q_cQ_m}{V_m b_w^{1/4}P_m} & 0 \\
 \frac{Q_cQ_{kid}}{V_{kid}b_w^{1/4}} & 0 & 0 & 0 & -\frac{Q_cQ_{kid}}{V_{kid}b_w^{1/4}P_{kid}}
 \end{bmatrix}$$

Власними значеннями $DF(E_0)$ є 0 та корені поліному 4-го порядку, який можна представити у вигляді:

$$A(Z) = a_4Z^4 + a_3Z^3 + a_2Z^2 + a_1Z + a_0,$$

де коефіцієнти полінома a_0, a_1, a_2, a_3, a_4 наведені у формулюванні теореми.

Згідно критерію Рауса-Гурвіца для того, щоб дійсні частини коренів поліному $A(Z)$ були недодатними, необхідно і достатньо, щоб виконувалися умови:

$$a_i > 0, \quad i = \overline{0,4}, \tag{9}$$

та умови (6), (7). Зауважимо, що умови (9) виконуються в силу додатності параметрів моделі.

Теорему доведено.

Приклад. Розглянемо модель (1)– (5) із значеннями параметрів, встановленими в роботі [1].

$$Q_c = 9,025;$$

$$b_w = 35,8 \text{ г};$$

- для об'ємних швидкостей кровотоку, виміряних у відсоткових одиницях серцевого викиду:

$$Q_{liv} = 0,161;$$

$$Q_{kid} = 0,091;$$

$$Q_{spl} = 0,01125;$$

$$Q_m = 1 - (Q_{liv} + Q_{kid} + Q_{spl}) = 0,73675;$$

- для об'ємів компартментів, виміряних у відсоткових одиницях від ваги тіла:

$$V_{blood} = 0,085;$$

$$V_{liv} = 0,0549;$$

$$V_{spl} = 0,005;$$

$$V_{kid} = 0,0167;$$

$$V_m = 1 - (V_{liv} + V_{kid} + V_{spl} + V_{blood}) = 0,8384;$$

- для коефіцієнтів розподілу (взяті початкові значення з роботи [1]):

$$P_{liv} = 1,38;$$

$$P_{spl} = 1,43;$$

$$P_m = 1,55;$$

$$P_{kid} = 1,96;$$

Маємо Якобіан в точці E_0 :

$$DF(E_0) = \begin{bmatrix} -43,408 & 5,064 & 0,34 & 20,63 & 2,015 \\ 10,82 & -7,84 & 0 & 0 & 0 \\ 8,302 & 0 & -5,805 & 0 & 0 \\ 3,24 & 0 & 0 & -2,09 & 0 \\ 20,106 & 0 & 0 & 0 & -10,26 \end{bmatrix},$$

власними значеннями якого є:

-47,47; 0; -9,7; -6,599; -5,68; що відповідає стійкості стану рівноваги E_0 .

З іншої сторони, умови Теорема 1 також мають місце. А саме:

$$a_0 = 1,209$$

$$a_1 = 0,546$$

$$a_2 = 0,084$$

$$a_3 = 0,005$$

$$a_4 = 0,00007$$

і умови $a_3 a_2 > a_4 a_1$ та $a_3 a_2 a_1 > a_4 a_1^2 + a_3 a_0^2$ також виконуються.

Отже, E_0 – стійкий стан рівноваги в моделі введення наночастинки QD 705.

Нижче наведено результати чисельного інтегрування системи (1)– (5), які підтверджують існування єдиного стану рівноваги E_0 .

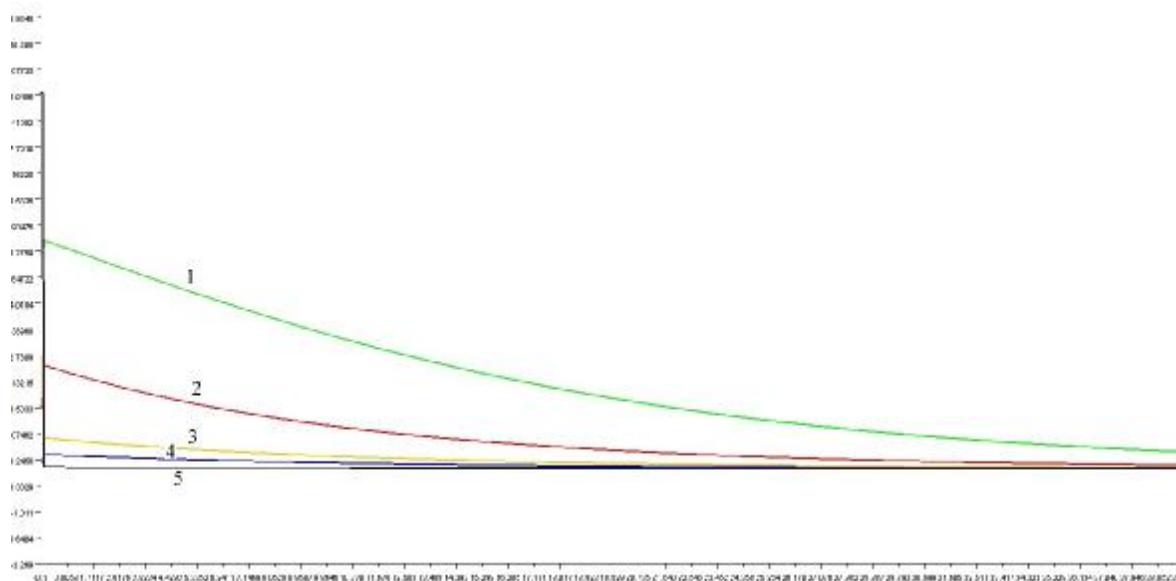


Рис. 1. Чисельне інтегрування системи (1)– (5)

На даному рисунку показано зміни концентрації наночастинок QD 705 з часом: 1 – концентрація наночастинок в селезінці, 2 – в нирках, 3 – в печінці, 4 – в м'язовій тканині, 5 – в крові в (в мг/г).

Висновки. Отже, в роботі досліджено стійкість фармакокінетичної моделі введення наночастинок, яка є лінійною системою диференціальних рівнянь. Встановлено єдиний стан рівноваги, що відповідає повному виведенню наночастинок з організму. Отримано достатні умови стійкості рівноважних станів.

Література

1. Raymond S.H. Yang, Louis W. Chang, Chang Shi Yang and els. Pharmacokinetics and Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling of Nanoparticles / Journal of Nanoscience and Nanotechnology / NO.10, 2010, p. 8482– 8490.
2. Марценюк В.П., Андрущак І.Є. Фармакокінетична модель керування патологічним процесом // Вісник Київського університету. Серія : фізико-математичні науки. – 2009. – № 2. – С. 113– 118.
3. Gearhart, J.M., Jepson, G.W., Clewell, H.J., Andersen, M.E., and Conolly, R.B. Physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic model for the inhibition of acetylcholinesterase by diisopropylfluorophosphate. Toxicol. Appl. 1990. Pharmacol. 106, 295– 310.
4. Reddy M.B., Yang R.S.H., Clewell H.J., III, and Andersen M.E. Physiologically Based Pharmacokinetics : Science and Applications, John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey (2005), p. 420.

Надійшла 23.11.2011 р.

Рецензент: д.мед.н Гудима А.Б.

УДК 621.382

Л.Б. ЛІЩИНСЬКА, М.В. БАРАБАН, О.О. ЛАЗАРСЬВ, М.А. ФІЛІНЮК
Вінницький національний технічний університет

ІНДУКТИВНИЙ ГЕНЕРАТОРНИЙ ДАТЧИК НА ОСНОВІ КОМБІНОВАНОГО ДИНАМІЧНОГО НЕГАТРОНА

В статті на основі розробленої математичної моделі генераторного датчика, який використовує двохзатворний польовий транзистор, досліджено його чутливість та температурну стабільність в діапазоні частот та перетворюючого іммітансу.

In the article sensitivity and temperature stability at the frequency range and immittance converter of generator sensor based on the two gate field-effect transistor was investigated.

Ключові слова: генераторний датчик, двохзатворний польовий транзистор, чутливість.

Вступ

Індуктивні генераторні датчики використовуються в якості перетворювачів неелектричної величини в електричну. Вони знаходять застосування при створенні газових аналізаторів [1], датчиків освітлення [2], медичних датчиків [3] та ін. Їх найважливішим параметром є чутливість. Збільшення чутливості можна досягти за рахунок використання в них негatronів, що працюють в автогенераторному режимі [4]. Саме таким негatronом є двохзатворний польовий транзистор навантажений індуктивністю [5], однак при цьому можливо погіршення стабільності датчика. Виходячи з цього актуальною являються задача дослідження чутливості та температурної стабільності генераторного датчика на основі такого комбінованого динамічного негatronа.

Ціллю роботи є покращення метрологічних характеристик інтегрального індуктивного генераторного датчика шляхом дослідження його чутливості та температурної стабільності в діапазоні зміни величини індуктивності первинного вимірювального перетворювача (ПВП) з ціллю визначення умов отримання максимальної чутливості при задовільній температурній стабільності.

Розробка математичної моделі

Високочастотна схема комбінованого транзисторного негatronа представлена на рис. 1 [5].

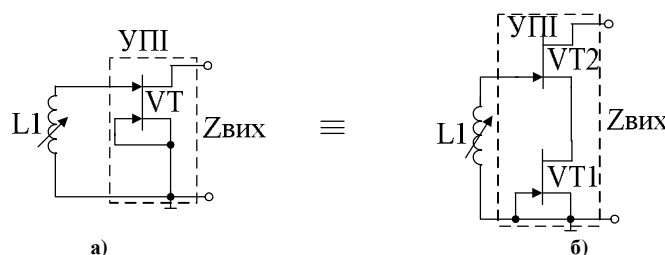


Рис. 1. Високочастотна схема комбінованого транзисторного негatronа на основі двохзатворного польового транзистора (а) та його еквівалентне представлення в вигляді 2-, однозатворних польових транзисторів (б)

Матриця опору першого польового транзистора VT1 (рис. 1 б) рівна [6]: