

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кафедра медичної і біологічної фізики та інформатики



Методичні рекомендації
з дисципліни «Комп'ютерне моделювання у фармації»
Для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти
Спеціальності І8 «Фармація, промислова фармація»
Спеціалізація І8.01 «Фармація»

Київ 2025



**НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Методичні рекомендації з дисципліни «Комп'ютерне моделювання у фармації» для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти Спеціальності І8 «Фармація, промислова фармація»
Спеціалізація І8.01 «Фармація» рекомендовано до друку на засіданні Вченої ради Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Протокол від

Підготовлено авторським колективом кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Стучинська Н.В., д.пед.н., професорка, завідувачка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Чалий К.О., д.фіз-мат.н., професор, кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Кучеренко І.І., PhD, начальник відділу навчально-методичної роботи, ліцензування та акредитації, доцентка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Микитенко П.В. д.пед.н., доцент кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Кривенко І.П., к.пед.н., доцентка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Андрійчук М.Д., викладач кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Колпакова С.В., викладач кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Анотація

Методичні рекомендації «Комп'ютерне моделювання у фармації» призначені для студентів спеціальності І8 "Фармація, промислова фармація" і мають на меті сформувати у майбутніх магістрів практичні навички використання сучасних комп'ютерних технологій для моделювання біомедичних та фармацевтичних процесів. У матеріалах подано теоретичні основи математичного моделювання, приклади реалізації моделей відповідно до освітньої програми, а також завдання для самостійної роботи із застосуванням програмних засобів (Python, Mathcad тощо). Рекомендації сприяють розвитку аналітичного мислення, інтеграції знань з медицина, фармації та інформаційних технологій, необхідних для прийняття рішень у фармацевтичній практиці.

ЗМІСТ

Модуль 1. Комп'ютерне моделювання, як метод дослідження у фармації. Інтеграція математичних, статистичних і інтелектуальних методів із застосуванням систем комп'ютерної математики (СКМ) для аналізу, оптимізації та моделювання кінетичних і фармацевтичних процесів..... 5

Змістовий модуль 1. Комп'ютерне моделювання фармацевтичних, біомедичних і хімічних процесів із використанням СКМ: математичні методи у фармакокінетичному моделюванні.....5

Тема 1. Огляд програмних ресурсів для комп'ютерного моделювання у фармації. Системи комп'ютерної математики (СКМ). Основні етапи розв'язування задач фармації з використанням математичних методів та комп'ютерного моделювання.....5

Тема 2. Моделювання фармацевтичних, медико-біологічних та хімічних процесів на основі диференціальних рівнянь. Фармакокінетичне моделювання біохімічних реакцій. Моделювання ферментативних реакцій. Моделювання кінетики розпаду речовин. 14

Тема 3. Дослідження моделей багатокомпонентних хімічних сумішей з використанням системи лінійних алгебраїчних рівнянь. Застосування конструкції Given—Find; реалізація методу Крамера; та метод Гауса в системі Mathcad. Матричний метод розв'язку системи лінійних алгебраїчних рівнянь..... 24

Змістовий модуль 2. Побудова математичних моделей з використанням диференціальні рівнянь для моделювання біологічнихта фармацевтичних процесів. Задачі оптимального керування..... 32

Тема 4. Комп'ютерне моделювання розвитку популяцій в екосистемах у контексті фармацевтичних досліджень. Дослідження впливу фармацевтичних факторів (антибіотики) на динаміку популяції бактерій. 32

Тема 5. Моделювання епідемічного процесу з використанням СКМ. Математичні моделі (компаратментна модель SIR та SEIR), для контролю інфекційних захворювань. Розв'язання системи диференціальних рівнянь, що описують динаміку захворювання. Визначте максимальної кількості інфікованих, тривалість епідемії та інших характеристик епідемії..... 39

Тема. 6 Моделювання ефективності рекламних кампаній фармацевтичних продуктів за допомогою логістичної кривої: оптимізація стратегій та підвищення конкурентоспроможності. 47

Тема 7. Основні положення створення моделі оптимального керування, їх застосування у фармації. Моделювання задач про оптимальний план виробництва фармацевтичної продукції. Моделювання задач оптимального транспортування фармацевтичної продукції..... 56

Змістовий модуль 3. Методи статистичного аналізу у фармацевтиці: контроль якості, порівняльне дослідження препаратів та прогнозування результатів..... 63

Тема 8. Розв'язання фармацевтичних задач з застосуванням методів статистичного аналізу. Вибір оптимальних методів якісного і кількісного аналізу речовин при розробці фармацевтичних препаратів. Перевірка ефективності, лікарських засобів. Критерії перевірки статистичних гіпотез для контролю якості фармацевтичних препаратів..... 63

Тема 9. Параметричні і непараметричні методи для порівняльного аналізу двох чи більше фармацевтичних препаратів за кількісною ознакою. Застосування дисперсійного, кореляційного та регресійного аналізу експериментальних даних у фармації. Моделі дослідження фармацевтичного ринку. Апроксимація та прогнозування у фармації.... 78

Змістовий модуль 4. Інструменти комп'ютерного моделювання та штучного інтелекту у фармацевтичному дослідженні: прогнозування ефективності та імітаційні моделі лікування..... 88

Тема 10. Системи штучного інтелекту у фармації в дослідженні та відкритті лікарських засобів, розробці прогнозних математичних моделей для оцінки ефективності та безпеки ліків, та оптимізації дозування. Розробка персоналізованих ліків..... 95

Тема 11. Імітаційні моделі у фармації для вивчення дії лікарських засобів та оцінки стратегій лікування. Огляд моделей, що імітують лікування пацієнтів. Симуляції сценаріїв захворювань та лікування.....107

Тема 12. Контроль засвоєння змістових модулів дисципліни..... 118

Перелік питань до кінцевого контролю..... 118

Посилання на тест до підсумкового контролю 120

Модуль 1. Комп'ютерне моделювання, як метод дослідження у фармації. Інтеграція математичних, статистичних і інтелектуальних методів із застосуванням систем комп'ютерної математики (СКМ) для аналізу, оптимізації та моделювання кінетичних і фармацевтичних процесів

Змістовий модуль 1. Комп'ютерне моделювання фармацевтичних, біомедичних і хімічних процесів із використанням СКМ: математичні методи у фармакокінетичному моделюванні

Тема 1. Огляд програмних ресурсів для комп'ютерного моделювання у фармації. Системи комп'ютерної математики (СКМ). Основні етапи розв'язування задач фармації з використанням математичних методів та комп'ютерного моделювання

Стучинська Н.В., д.пед.н., професорка, завідувачка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Кучеренко І.І., PhD, начальник відділу навчально-методичної роботи, ліцензування та акредитації, доцентка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Кривенко І.П., к.пед.н., доцентка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Андрійчук М.Д., викладач кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Комп'ютерне моделювання є невід'ємною частиною сучасної фармацевтики, оскільки дозволяє значно прискорити процес розробки нових лікарських засобів, оптимізувати технологічні процеси та покращити ефективність лікування. Використання систем комп'ютерної математики (СКМ) для вирішення фармацевтичних задач відкриває нові можливості для моделювання складних біохімічних процесів, фармакокінетики, а також для прогнозування взаємодії лікарських засобів із біомолекулярними мішенями. Програмні ресурси, такі як MathCAD, Maple, Mathematica та MATLAB, дозволяють фармацевтам і дослідникам проводити чисельні обчислення, аналізувати дані та моделювати різноманітні фармацевтичні процеси. Враховуючи значну роль математичних і комп'ютерних методів у фармацевтичних науках, важливо вивчити основи та можливості застосування цих технологій для досягнення точних і науково обґрунтованих результатів.

Основні завдання теми практичного заняття.

- ✓ Окреслити основні етапи комп'ютерного моделювання:
- Постановка задачі та визначення цілей моделювання.
- Створення математичної моделі для опису процесів або явищ.

- Вибір програмного забезпечення та налаштування параметрів для розв'язку.
- Виконання чисельного розв'язку та аналіз результатів.
- Верифікація та валідація моделі.
- ✓ Ознайомитись з основними програмними ресурсами для комп'ютерного моделювання у фармації (MathCAD, Maple, Mathematica, MATLAB тощо).
- ✓ Показати на конкретних прикладах, як застосовуються ці етапи у фармацевтичних дослідженнях. Провести практичні заняття з використанням Mathcad, Maple, Mathematica, MATLAB для розв'язання конкретних фармацевтичних задач.

Короткі теоретичні відомості

Комп'ютерне моделювання у фармації – це використання комп'ютерних технологій для створення моделей фармацевтичних процесів і задач, які дозволяють прогнозувати поведінку фармацевтичних препаратів в організмі; оптимізувати процеси розробки і виробництва ліків; економити час і ресурси на експериментальних дослідженнях.

Модель - це штучно створений людиною об'єкт будь-якої природи, за допомогою якого відтворюють й імітують поведінку та основні властивості досліджуваного об'єкта для їх вивчення і дослідження. Метод дослідження об'єктів, заснований на побудові та вивченні моделей, теорій їх використання, отримав назву *моделювання*. Модель завжди простіша порівняно з реальним об'єктом, тому що відтворює тільки ті його властивості, які є предметом вивчення. Існує багато різних моделей, що відрізняються одна від одної складністю, розмаїттям завдань і цілей моделювання, галузями застосування.

Виділяють чотири типи моделей, які застосовують у медицині та фармації:

- ✓ *біологічні:* використовують під час вивчення загальних біологічних закономірностей, методів лікування, впливу фармакологічних препаратів тощо (лабораторні тварини, культури клітин та ін.);
- ✓ *фізичні:* це фізичні пристрої, що мають подібну до досліджуваного об'єкта фізичну природу. Фізична модель може реалізуватися у вигляді механічного або електронного пристрою. До фізичних моделей відносять технічні пристрої, що замінюють органи і системи живого організму (штучне серце, легені та ін.), електронні схеми, що імітують процеси в біологічній тканині. Фізичне моделювання є традиційним у медицині і лікувальній практиці;
- ✓ *кібернетичні:* це різні системи, за допомогою яких моделюють інформаційні процеси. До них належать «чорна скринька», інформаційні моделі та ін. Модель «чорної скриньки» широко застосовують при медико-біологічному моделюванні;

- ✓ *математичні*: це моделі, отримані за допомогою математичного апарату (наприклад, сукупність формул і рівнян, які описують властивості досліджуваного об'єкта).

Математичне моделювання тією чи іншою мірою застосовують всі природничі та суспільні науки, що використовують математичний апарат для одержання спрощеного опису реальності за допомогою математичних понять.

Основні етапи розв'язування задач у фармації з використанням математичних методів та комп'ютерного моделювання.

- ✓ *Формулювання проблеми*: визначення мети та завдань моделювання; опис об'єкта дослідження.
- ✓ *Розробка математичної моделі*: створення математичного опису процесу або системи; вибір відповідних математичних методів.
- ✓ *Вибір та налаштування програмного забезпечення*: Вибір інструменту (Mathcad, Maple, Mathematica, MATLAB) залежно від задачі; налаштування параметрів програмного забезпечення; проведення розрахунків та симуляцій; порівняння результатів моделювання з експериментальними даними.
- ✓ *Документування та представлення результатів*: оформлення результатів у вигляді звітів, графіків, таблиць.

Огляд програмних ресурсів для комп'ютерного моделювання у фармації.

- **Mathcad**: програма для технічних обчислень та документування. Включає числові та символічні обчислення, графічне представлення даних.

- **Maple**: потужний інструмент для символічних і числових обчислень.

Використовується для аналізу та візуалізації математичних моделей.

- **Mathematica**: система для числових і символічних обчислень, моделювання та симуляцій. Має широкі можливості для графічного представлення даних.
- **MATLAB**: платформа для числового моделювання і технічних обчислень. Включає інструменти для обробки даних, візуалізації і моделювання систем.

СКМ – це програмні комплекси, які забезпечують автоматизацію математичних розрахунків та аналізу даних. Вони застосовуються для: проведення складних математичних розрахунків; симуляції фармацевтичних процесів; візуалізації результатів досліджень. На сьогоднішній день до універсальних СКМ можна віднести відомі програмні продукти, розроблені великими фірмами, такими як РТС, MathWorks, Waterloo Maple, Wolfram. Найбільшу популярність мають системи Mathcad, Maple, Mathematica, MATLAB. Саме вони все частіше використовуються для розв'язання навчальних, інженерних, науково-дослідницьких задач у різних галузях природничих наук.

Основи роботи з програмою Mathcad

Після запуску системи Mathcad 15 у верхній частині екрана з'являється декілька панелей, за допомогою яких здійснюється взаємний діалог «користувач-система» (рис. 1).

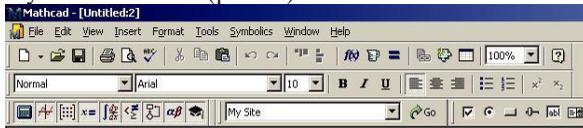


Рис. 1. Структура головного меню системи Mathcad.

Робота в середовищі системи Mathcad здійснюється шляхом формування за допомогою засобів інтерфейсу відповідних математичних конструкцій та їх обчислень за певними командами. За умовчанням пакет встановлює автоматичний режим обчислень, тобто після формування будь-якого обчислюваного виразу та подання відповідної команди зразу здійснюються обчислення. Конструкції можна формувати у будь-якому місці робочого поля документа, але всі обчислення проводяться у послідовності «зліва-направо» та «зверху-вниз». Особливістю роботи в системі Mathcad є те, що будь-який вираз у процесі його набору приймає на екрані звичну для сприйняття форму. Це є однією з причин її широкої популярності. Опишемо декілька головних команд:

« \Rightarrow » – («звичайний» знак рівності). Команда, що повертає результат чисельного розв'язання;

« \rightarrow » – команда на проведення символічних (аналітичних) обчислень;

« \equiv » – («жирний» знак рівності). Пов'яже ліву та праву частини рівнянь у розв'язуючих блоках.

« \leftarrow » – оператор привласнювання чисельного значення змінній (оператор локального визначення);

« \Leftarrow » – оператор глобального визначення змінної;

« \leftarrow » – оператор привласнювання значення змінній у програмних блоках.

Усі команди та оператори можна вводити або безпосереднім набором з клавіатури або натисненням відповідної кнопки на панелі інструментів. Окрім математичних конструкцій, у робочому полі можна створювати також графічні та текстові зони, вставляти об'єкти, створені за допомогою інших програмних продуктів. Готовий документ можна записати у вигляді файлу. Якщо цей файл буде використовуватися для подальших обчислень, йому необхідно привласнити розширення «.xmcd» або «.mcd». При цьому є можливість запису файлу в форматі різних версій системи. Можна також записувати документ у форматах «.rtf», «.htm», але після цього його не можна використовувати для проведення обчислень.

Будь-яка змінна повинна бути визначена до того, як в документі зустрічається та обчислювальна конструкція, в якій зустрічається ця змінна. Паралельно з проведенням обчислень система Mathcad автоматично діагностує стан поточного документа, виявляючи різні синтаксичні помилки або так звані аварійні ситуації – неможливість проведення обчислень з якихось причин (наприклад, такою аварійною

ситуацією може бути спроба ділення на нуль). У таких випадках некоректно визначені конструкції або їх певні елементи на екрані набувають червоного кольору і безпосередньо в тому місці, де вони розташовані, з'являється діагностичне повідомлення з вказівкою конкретної причини неможливості подальшого проведення розрахунків.

Практична частина заняття.

Обчислення математичних виразів в MathCad

Демонстраційний приклад 1.

Визначити довжину кола L , якщо формула має вид: $L = 2\pi R$. В системі MathCad розрахунок матиме вигляд, зображений на рис. 2.

Обчислення простих математичних виразів:

Визначити довжину кола L .

I. Задати значення змінної радіуса кола R : $R := 1$

II. Вводимо розрахункову формулу: $L := 2\pi R$

III. Вводимо L та натискає знак рівності "=", отримуємо відповідь: $L = 6.283$

Рис. 2. Обчислення довжини кола.

Як бачимо з рисунку, що обчислення здійснюється в три етапи. На першому етапі необхідно задати значення змінної радіуса кола R . На другому етапі необхідно ввести розрахункову формулу, де іменовану константу π вводимо завдяки панелі «Грецькі символи». На останньому кроці необхідно набрати L та натиснути знак рівності «=» і MathCad обчислить вираз.

Завдання 1. Обчислити значення виразів. Виконати самостійно.

Виконати самостійно:

I. Присвоїти значення змінним:

$a := 1$ $b := 3$ $p := \pi$

II. провести розрахунки за формулами:

$c := \frac{a+b}{2}$ $d := \frac{a-b}{2}$ $g := \sin\left(\frac{p}{2}\right)$

III. знайти значення виразів:

$F := \frac{c^2 + d^2 + g}{\sqrt{3}}$

IV. орієнтовано знайденими значеннями виразів зйти значення виразу F:

Рис. 3. Обчислення значення виразів.

Побудова графіків у Mathcad.

Візуалізація результатів можливе виявлення їх відношення з навколишніми даними та проведення наступного більш детального аналізу. Відомі три способи представлення функцій: у вигляді формули, таблиці та графіки. Завдання графіка у вибраній позиції документа починається з вибору за допомогою меню Вставити→Графік чи за допомогою панелі інструментів Графіки (рис. 4.).

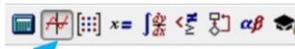


Рис. 4. Панель (Graph) Графіки

При побудові графіків в декартовій системі на екрані з'являється заготовка графіка у вигляді прямокутника з полем графіка. У виділеному нижньому затушованому квадратику заготовки графіка необхідно помістити значення аргумента, а у лівому затушованому квадратику – функцію, яка повинна бути зображена.

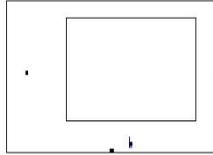


Рис. 5. Заготовка графіка

Демонстраційний приклад 2.

Побудуємо графіки функцій. Розташуємо лінії графіків в одній області побудови.

$$f_1(x) := e^{-x^2} \quad f_2(x) := \sin\left(3x - \frac{\pi}{8}\right) + 0.95 \quad f_3(x) := \frac{x^2}{6}$$

Приклади побудови графіків функцій наведено на рис. 6.

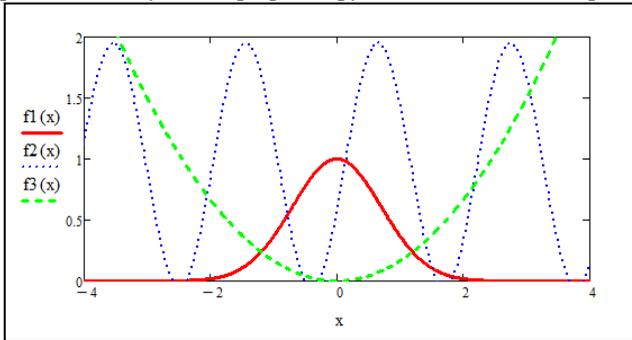


Рис. 6. – Побудова графіків функцій.

Для побудови двох графіків на одній шкалі необхідно після зазначення першого графіка у лівому затушованому квадратику поставити кому і тоді курсор опуститься під графік, де можна буде задати другий графік. Таким чином, можна побудувати більше ніж два графіки. Але треба пам'ятати, що при побудові декількох графіків на одній шкалі всі вони повинні залежати від однієї змінної, що відкладається нижньому затушованому квадратику.

Завдання 2. Виконати самостійно.

Записати функції: $f(x) := \sin(x)$ та $f(x) := \cos(x)$

Побудувати графіки функції, розташували їх на одній шкалі.

Основні підходи до розв'язування алгебраїчних рівнянь у Mathcad.

Вирішення багатьох фармацевтичних задач потребує знаходження розв'язку лінійних, або нелінійних рівнянь. *Розв'язати рівняння* – означає знайти його корені, тобто такі значення невідомої x , за яких рівняння перетворюється на тотожність. У загальному випадку корені рівняння можуть бути як дійсними так і комплексними числами. Програма *Mathcad* має кілька вбудованих функцій для пошуку розв'язку рівнянь і системи рівнянь. Серед них такі функції:

- **root**(вираз, змінна) - знаходить корінь нелінійного рівняння однієї змінної;
- **Конструкція Given**
рівняння 1
рівняння 2

...

Find(змінна1, змінна2) - використовується для розв'язування систем нелінійних або лінійних рівнянь.

- **lsolve**(матриця_A, вектор_b) - розв'язує лінійні системи рівнянь у матричній формі.
- **minerr**() та інші - ці функції використовуються для наближеного розв'язання рівнянь або знаходження оптимальних значень, особливо при обробці експериментальних даних.

Функція *Find* дозволяє розв'язувати системи лінійних та нелінійних рівнянь методом ітерацій. Функції *lsolve* та *Find* дозволяють одержати розв'язок символьним методом.

Функція *Minerr* так само як і функція *Find* розв'язує лінійні та нелінійні алгебраїчні рівняння. Відмінність полягає в тому, що функція може видати розв'язок, не досягнувши потрібної точності ітерацій. Це дозволяє одержати наближений розв'язок у випадку, коли функція *Find* не видає розв'язок. Але слід пам'ятати, що при використанні функції *Minerr* необхідно перевіряти правильність одержаних результатів.

Демонстраційний приклад 3. Нехай необхідно розв'язати таку систему рівнянь:

$$2x - 3y + z = 1.5$$

$$-x + 1.5y + 3z = -3$$

$$7x + 5y - 1.6z = 7$$

Розв'язок системи рівнянь завдяки функції Isolve

$$\text{Origin} := 1$$

$$A := \begin{pmatrix} 2 & -3 & 1 \\ -1 & 1.5 & 3 \\ 7 & 5 & -1.6 \end{pmatrix} \quad B := \begin{pmatrix} 1.5 \\ -3 \\ 7 \end{pmatrix}$$

$$\text{Isolve}(A, B) = \begin{pmatrix} 0.924 \\ -0.099 \\ -0.643 \end{pmatrix}$$

Рис. 7. Розв'язок системи рівнянь в системі MathCAD завдяки функції Isolve.

Демонстраційний приклад 4.

$$x := 1 \quad y := 1 \quad z := 1$$

Given

$$2 \cdot x - 3 \cdot y + z = 1.5$$

$$-x + 1.5 \cdot y + 3 \cdot z = -3$$

$$7 \cdot x + 5 \cdot y - 1.6 \cdot z = 7$$

$$\text{Find}(x, y, z) = \begin{pmatrix} 0.924 \\ -0.099 \\ -0.643 \end{pmatrix}$$

Рис.8. Розв'язок системи за допомогою функції Find.

Питання для контролю.

1. Що Ви розумієте під поняттям «Модель»?
2. Які типи моделей, застосовують у медицині та фармації?
3. Що таке математична модель?
4. Які основні етапи математичного моделювання?
5. Математична модель другого типу складності це....
6. Як називаються моделі призначені для вивчення загальних біологічних закономірностей, дії різних препаратів, методів лікування?
7. Що таке системи комп'ютерної математики (СКМ)? Які їх основні функції?
8. Які є найпопулярніші СКМ і чим вони відрізняються одна від одної?
9. які основні можливості та інструменти надає MathCAD для математичного моделювання?
10. Які математичні методи найчастіше використовуються для моделювання у фармації?

Тема 2. Моделювання фармацевтичних, медико-біологічних та хімічних процесів на основі диференційних рівнянь. Фармакокінетичне моделювання біохімічних реакцій. Моделювання ферментативних реакцій. Моделювання кінетики розпаду речовин.

Стучинська Н.В., д.пед.н., професорка, завідувачка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Чалий К.О., д.фіз-мат.н., професор, кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Кривенко І.П., к.пед.н., доцент кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Андрійчук М.Д., викладач кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Фармакокінетичне моделювання біохімічних реакцій з використанням диференційних рівнянь дозволяє: аналізувати взаємодію лікарських засобів на молекулярному рівні; прогнозувати динаміку концентрацій ліків у різних тканинах та органах.

Ферментативні реакції відіграють важливу роль у багатьох біологічних процесах. Моделювання цих реакцій на основі диференційних рівнянь дає можливість: розуміти механізми каталітичної активності ферментів; визначати кінетичні параметри ферментативних реакцій, такі як константи швидкості реакцій; оптимізувати умови проведення ферментативних реакцій у біотехнології та фармацевтичному виробництві.

Моделювання кінетики розпаду речовин є важливим для оцінки стабільності лікарських препаратів і хімічних речовин. Це дозволяє: прогнозувати термін придатності лікарських засобів; аналізувати вплив умов зберігання на стабільність препаратів; розробляти ефективні методи захисту хімічних речовин від розпаду.

Моделювання динаміки популяцій у екосистемах за допомогою диференційних рівнянь допомагає: розуміти складні взаємодії між різними видами у екосистемах; прогнозувати зміни чисельності популяцій під впливом різних факторів, таких як кліматичні зміни та антропогенний вплив.

Основні завдання теми практичного заняття.

- ✓ Ознайомлення з основами диференційних рівнянь:
- визначити, що таке диференційне рівняння та його значення у моделюванні процесів;
- пояснити основні види диференційних рівнянь.
- ✓ Визначити основні параметри фармакокінетики:
- абсорбція, розподіл, метаболізм; розглянути моделі одно- і багатокамерних систем у фармакокінетиці; проаналізувати приклади

використання диференційних рівнянь у фармакокінетичних дослідженнях.

- ✓ Ознайомитися з основними кінетичними моделями ферментативних реакцій (Міхаеліса-Ментен, інгібіція, активація).
- ✓ Розглянути практичні приклади моделювання ферментативних реакцій.
- ✓ Визначити основні моделі кінетики розпаду речовин (першого, другого порядків).
- ✓ Розглянути приклади застосування моделей кінетики розпаду у фармацевтиці та хімії.
- ✓ Дослідження моделювання динаміки популяцій у екосистемах.
- ✓ Розглянути принципи побудови диференційних рівнянь для моделювання взаємодій між видами.
- ✓ Проаналізувати приклади використання моделей динаміки популяцій у екосистемах.
- ✓ Провести практичні заняття з моделювання фармацевтичних, медико-біологічних та хімічних процесів.
- ✓ Навчитися використовувати програмне забезпечення для аналізу та візуалізації результатів моделювання.
- ✓ Розвивати навички інтерпретації результатів моделювання.

Ці цілі допоможуть студентам не лише оволодіти теоретичними знаннями, а й отримати практичні навички, необхідні для успішного застосування диференційних рівнянь у моделюванні фармацевтичних, медико-біологічних та хімічних процесів.

Короткі теоретичні відомості

Застосування диференційних рівнянь для моделювання фармацевтичних, медико-біологічних та хімічних процесів є актуальним і перспективним напрямом наукових досліджень. Це дозволяє отримати глибоке розуміння механізмів, що лежать в основі цих процесів, оптимізувати умови їх проведення та розробляти нові ефективні методи лікування і збереження навколишнього середовища. Таким чином, розвиток математичних моделей і їх застосування в різних галузях науки сприяє прогресу в медицині, фармації, біології та екології, що має важливе значення для суспільства в цілому.

Диференційне рівняння. Диференційні рівняння (ДР) є математичними рівняннями, що описують залежність між функцією та її похідними. Вони використовуються для моделювання динамічних систем, де змінні величини залежать від часу або інших змінних. Основні види ДР включають звичайні диференційні рівняння (ОДР) та диференційні рівняння в часткових похідних.

Фармакокінетика. Галузь фармакології, що вивчає абсорбцію (А), розподіл (D), метаболізм (M) та екскрецію (E) лікарських засобів в організмі. Моделі фармакокінетики зазвичай представлені у вигляді

систем диференційних рівнянь, що описують концентрацію препарату у різних відділах організму з плином часу.

Модель одно- і багатокамерних систем. Математичні моделі, що описують поведінку лікарських засобів у різних відділах (камерах) організму. Однокамерна модель: описує організм як одну єдину камеру, де ліки миттєво змішуються і розподіляються рівномірно. Багатокамерна модель: розподіляє організм на декілька камер (центральна, периферійна), що дозволяє точніше моделювати складні процеси абсорбції, розподілу та екскреції ліків.

Ферментативна кінетика. Ферментативна кінетика вивчає швидкість біохімічних реакцій, каталізованих ферментами. Основною моделлю є рівняння Міхаеліса-Ментен, яке описує залежність швидкості реакції від концентрації субстрату. Інші важливі моделі включають інгібіцію та активацію ферментів. Модель Міхаеліса-Ментен є однією з основних та найпоширеніших моделей у біохімічних та фармацевтичних дослідженнях. Вона описує залежність швидкості утворення продукту P ферментативних реакцій, $V=dP/dt$, від концентрацій реагентів, зокрема концентрації субстрату S . Модель Міхаеліса-Ментен передбачає опис утворення комплексу між ферментом і субстратом, який є першим кроком у реакції. Модель включає константу K_M , відому як константа Міхаеліса-Ментен, яка визначає афінність (спорідненість) ферменту до субстрату і характеризує, як швидко утворюється субстрат-ферментний комплекс при певних концентраціях субстрату. K_M , як і S , має розмірність моль/л. Також модель включає значення максимальної швидкості реакції V_{max} , яка може спостерігатися за умови що фермент повністю насичений субстратом. Математично модель Міхаеліса-Ментен виражається наступним рівнянням :

$$V = \frac{V_{max} \cdot S}{K_M + S}$$

Якщо побудувати графік залежності швидкості реакції V від концентрації субстрату S , то він матиме гіперболічну форму. На початку, при низьких концентраціях субстрату, швидкість реакції зростає пропорційно концентрації субстрату, але з часом досягає насичення (максимальної швидкості), коли всі ферменти насичені субстратом і не можуть каталізувати реакцію швидше. Гіперболічна залежність швидкості реакції від концентрації субстрату є характерною ознакою кінетики Міхаеліса-Ментен, і вона використовується для опису ферментативних реакцій, де ферменти зв'язані з субстратами в тимчасових комплексах і каталізують їхнє перетворення. Модель Міхаеліса-Ментен допомагає визначити оптимальні умови для реакцій, включаючи визначення оптимальної концентрації субстрату та оцінку ефективності ферментів.

Інгібіція та активація ферментів. Моделі, що описують вплив інгібіторів та активаторів на швидкість ферментативних реакцій.

Кінетика розпаду речовин. Моделі, що описують швидкість розпаду хімічних речовин. Включають реакції першого та другого порядків. Реакції першого порядку: швидкість пропорційна концентрації. Реакції другого порядку: швидкість пропорційна квадрату концентрації або добутку концентрацій двох реагентів.

Стабільність лікарських засобів. Властивість лікарського препарату зберігати свою активність і властивості протягом певного часу.

Числові методи. Методи, що використовуються для наближеного розв'язання диференціальних рівнянь, коли аналітичні методи є складними або неможливими.

Символічні методи. Методи, що дозволяють отримувати аналітичні розв'язки диференціальних рівнянь у символічному вигляді.

Візуалізація даних. Процес представлення результатів розрахунків у графічній формі, що дозволяє краще розуміти і аналізувати поведінку моделей.

Ці поняття є основою для розуміння моделювання фармацевтичних, медико-біологічних та хімічних процесів і допоможуть студентам засвоїти принципи та методи, необхідні для проведення відповідних досліджень та аналізу.

Практична частина заняття.

Демонстраційний приклад 1. Знайти зменшення маси лікувального препарату в організмі людини, якщо через 1 годину після введення 10 мг препарату його маса зменшилась вдвічі. Вхідні дані: $m(0)$ – маса лікувального препарату в момент введення; $m(t)$ – маса лікувального препарату в момент часу t ; $m'(t)$ – швидкість його розчинення. Тоді математична модель задачі буде рівняння: $m'(t) = -kt$, де k – коефіцієнт виведення препарату. Розв'язком даного диференціального рівняння є множина функції $m(t) = -\frac{kt^2}{2} + C$.

Виконаємо реалізацію математичної моделі в Mathcad 15.

Вхідні дані:	
$m0 := 10$	маса лікувально препарату в момент введення;
$m1 := \frac{m0}{2}$	маса лікувально препарату через годину після введення;
$t := 1$	час, коли маса препарату зменшилась в два рази.
$\frac{m(t)}{m0} := m0 \cdot e^{-k \cdot t}$	математична модель задачі.

Рис. 1. Приклад введення даних в Mathcad 15.

Приклад реалізації математичної моделі та графічна візуалізація задачі в Mathcad 15 наведено на рис 2. Для візуалізації результатів використовуємо вбудовані інструменти графічного відображення Mathcad. Побудуємо будуємо графік зміни маси препарату в залежності від часу.

Також виведемо числові значення зменшення маси лікувально препарату в організмі людини з часом.

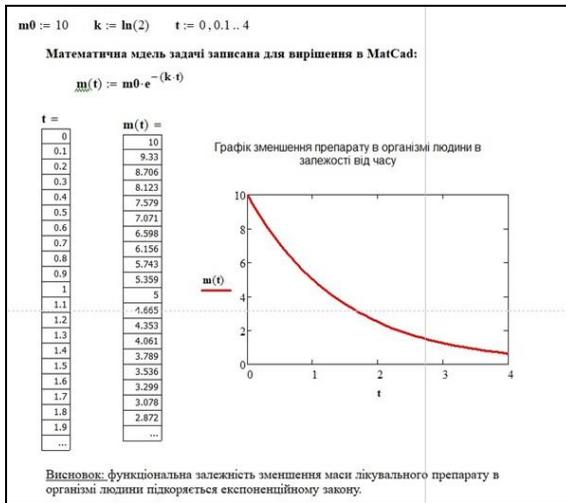


Рис. 2. Результати реалізації математичної моделі зміни маси $m(t)$ лікувального препарату в організмі в залежності від часу (t).

Демонстраційний приклад 2.

Модель внутрішньовенозного вливання за допомогою крапельниці. На практиці часто доводиться мати справу з проблемою підтримки постійної концентрації лікарського препарату. Для цього використовують, як правило, внутрішньовенне вливання за допомогою крапельниці, яке дозволяє неперервно вводити лікарський препарат із сталою швидкістю Q . Швидкість виведення, як і в попередньому випадку прямо пропорційна до маси препарату в крові.

Диференціальне рівняння даної фармакокінетичної моделі має вигляд:

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

Це неоднорідне лінійне рівняння, розв'язок якого відображає наближення концентрації препарату до стаціонарного значення:

$$m(t) = \frac{Q}{k} + \left(m_0 - \frac{Q}{k}\right) \cdot e^{-kt}$$

Інструменти Mathcad дозволяють виконати моделювання в чіткій та інтуїтивно зрозумілій формі. Нижче наведено результати комп'ютерного моделювання та графічна візуалізація в системі Mathcad (рис 2).

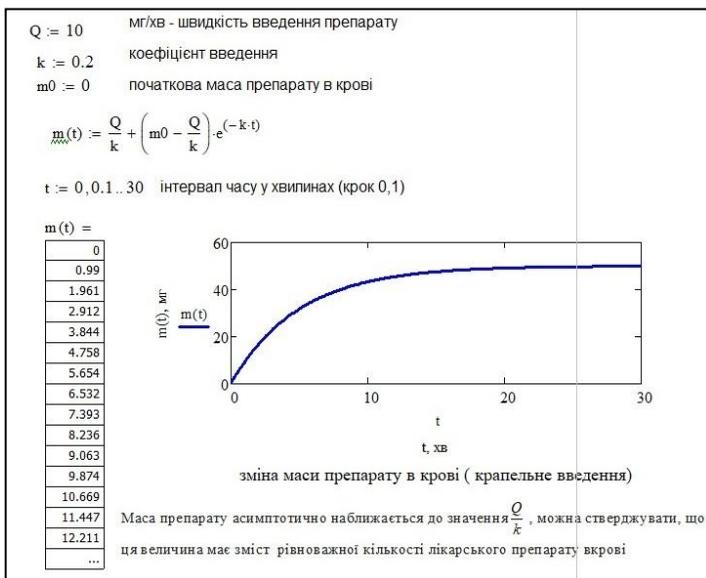


Рис. 2. Модель внутрішньовенозного вливання за допомогою крапельниці.

Така модель важлива при визначенні режимів інфузійної терапії, щоб уникнути токсичних концентрацій або, навпаки, недостатнього дозування.

Демонстраційний приклад 3.

Ферментативні реакції. Модель Міхаеліса-Ментен описує залежність швидкості утворення продукту P ферментативних реакцій, $V = dP/dt$, від концентрацій реагентів, зокрема концентрації субстрату S . Модель Міхаеліса-Ментен передбачає опис утворення комплексу між ферментом і субстратом, який є першим кроком у реакції. Модель включає константу K_M , відому як константа Міхаеліса-Ментен, яка визначає афінність (спорідненість) ферменту до субстрату і характеризує, як швидко утворюється субстрат-ферментний комплекс при певних концентраціях субстрату. K_M , як і S , має розмірність моль/л. Також модель включає значення максимальної швидкості реакції V_{max} , яка може спостерігатися за умови що фермент повністю насичений субстратом. Математично модель Міхаеліса-Ментен виражається наступним рівнянням :

$$V = \frac{V_{max} \cdot S}{K_M + S}$$

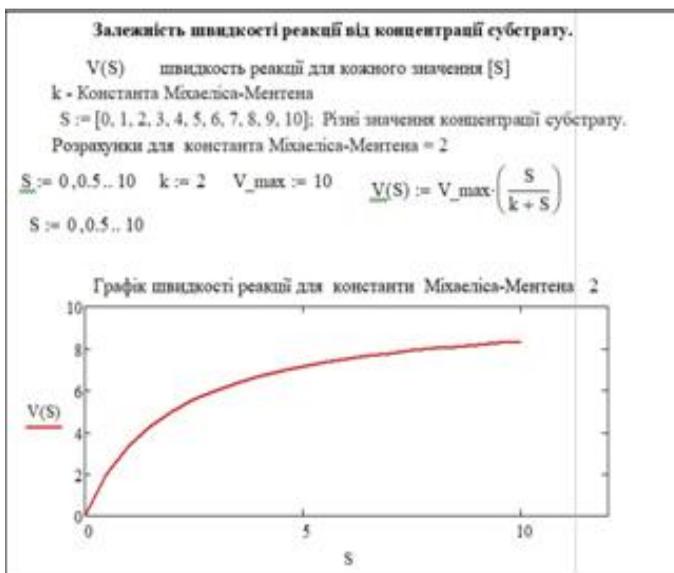


Рис. 4. Результати реалізації моделі Міхаеліса-Ментен в Mathcad15

Проаналізувавши графік, можемо зробити висновки, він матиме гіперболічну форму. На початку, при низьких концентраціях субстрату, швидкість реакції зростає пропорційно концентрації субстрату, але з часом досягає насичення (максимальної швидкості), коли всі ферменти насичені субстратом і не можуть каталізувати реакцію швидше. Гіперболічна залежність швидкості реакції від концентрації субстрату є характерною ознакою кінетики Міхаеліса-Ментен. Модель Міхаеліса-Ментен допомагає визначити оптимальні умови для реакцій, включаючи визначення оптимальної концентрації субстрату та оцінку ефективності ферментів. Інструменти візуалізації Mathcad також дозволяють побудувати поверхню у тривимірному просторі в координатах V , S , K_M .

```

VS,k - Швидкість реакції в залежності від двох змінних S та k
V_max - Максимальна швидкість реакції
k - константа Міхаеліса-Ментен змінюється від 1 до 10
S - Значення концентрації субстрату змінюється від 0 до 10 з кроком 0,5

n := 10      V_max := 10      m := 8      S := 0..n
k := 1..m    xS := 0.5 · S    yk := 0.1 · k

VS,k := V_max ·  $\left( \frac{x_S}{y_k + x_S} \right)$ 

```

Рис. 5. Реалізації моделі Міхаеліса-Ментен для побудови поверхні у 3D (Mathcad15).

На рис. 6 представлена поверхня у 3D, що є графіком функції $V(S, K_M)$ відповідно до моделі Міхаеліса-Ментен, і яка ілюструє зміну швидкості реакції V в залежності від двох змінних S та K_M . У наведеному на рис. 2 прикладі значення констант Міхаеліса-Ментен K_M варіюються в інтервалі від 0,2 до 8.

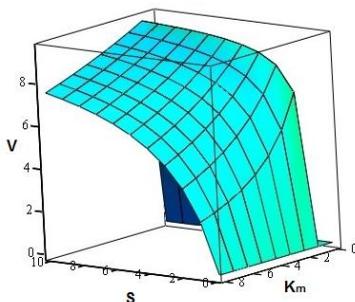


Рис. 6. Візуалізація результатів моделі 3D-поверхня, яка ілюструє зміну швидкості реакції V в залежності від двох змінних S та K_M . Значення константи K_M варіюються в інтервалі від 1 до 8.

Завдання 1. Виконати самостійно.

Однокамерна лінійна фармакокінетична модель із всмоктуванням описує процеси, що відбуваються при внутрішньом'язовому та пероральному введенні препарату. Процес зміни маси (концентрації) препарату описується рівнянням:

$$\frac{dm}{dt} = -km + \frac{dM}{dt}$$

Зміна маси (концентрації) препарату визначається двома доданками. Один із цих доданків характеризує процес виведення препарату з організму і є таким самим, як у попередніх рівняннях; інший - характеризує надходження препарату з депо (ділянка м'язової тканини, таблетка). Таким чином, отримаємо рівняння:

$$\frac{dm}{dt} = -km + rM_0 e^{-rt} \quad (5)$$

r - константа, яка характеризує швидкість всмоктування, M_0 - початкова маса препарату у депо, k - постійна елімінації. Враховуючи, що $m=0$, при $t=0$ тоді:

$$m(t) = \frac{M_0 r}{r - k} (e^{-kt} - e^{-rt}) \quad (6)$$

Модель реалізувати в системі Mathcad.

Висновки до теми. Математичне моделювання фармакокінетичних та фармакодинамічних процесів є потужним інструментом для дослідження та управління біологічними системами. Воно дозволяє:

- ✓ формалізувати та аналізувати складні біомедичні процеси на основі кількісних даних;
- ✓ приймати обґрунтовані рішення в медицині та фармації, знижуючи ризики та підвищуючи ефективність лікування;
- ✓ оцінювати ефективність терапевтичних чи профілактичних стратегій ще на етапі планування;
- ✓ проводити віртуальні експерименти для оптимізації дозування, графіків введення та взаємодій між препаратами;

Таким чином, використання математичних моделей у фармакокінетиці та фармакодинаміці значно підвищує рівень доказовості, точності та передбачуваності у прийнятті клінічних рішень.

Питання для контролю.

1. Які рівняння називають диференційними?
2. Що таке фармакокінетика і як вона використовується у моделюванні біохімічних реакцій?
3. Які програмні засоби використовуються для фармакокінетичного моделювання?
4. Що таке ферментативні реакції і яка їхня роль у біохімічних процесах?
5. Що таке кінетика розпаду речовин і як вона описується математично?
6. Що демонструє однокамерна лінійна фармакокінетична модель із всмоктуванням?
7. Яку модель демонструє наведена формула: $m(t) = \frac{Q}{k} + (m_0 - \frac{Q}{k}) \cdot e^{-kt}$?
8. Які методи розв'язування диференційних рівнянь ви знаєте?
9. Який процес описує модель Міхаеліса-Ментен?
10. Як називається галузь фармакології, що вивчає абсорбцію, розподіл, метаболізм та екскрецію лікарських засобів в організмі?

Посилання на тест Тема 2.

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeWl56mGCUQzgI8n_3ry6gh6Q8Eb3sOBbWDE_hcEm3FcEbLKg/viewform?usp=header

QR код до тестування. Тема 2



Література.

1. Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна, Сергій Олексійович Костерін, та Сергій Олександрович Карахім. Біохімічна кінетика: монографія. Київ: Наукова думка, 2021р., 310 с. ISSN 978-966-00-1779-5
2. Чалий О.В., Стучинська Н.В, Меленєвська А.В. Вища математика: Навч. посібник для студ. мед. та фарм. навч. закладів. – К.: Техніка, 2001. – 204 с.
3. Шуаїбов О.К., Грицак Р.В. Біомедична інженерія. Вступ до спеціальності.: Навчальний посібник. – Ужгород: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Видавництво «Говерла», 2019 р. ISBN 978-617-7333-75-2
4. Sundararaj, V. (2019). *Mathematical Modeling and Simulation in Chemical Engineering*. CRC Press.
5. Бугаєва Л.М., Безносик Ю.О., Статюха Г.О. Системний аналіз хіміко-технологічних комплексів. Навчальний посібник, гриф МОН, Київ, Політехніка, 2013. – 132 с.
https://ela.kpi.ua/bitstream/123456789/18101/1/Systemnyi_analiz.pdf
6. Кінетичне моделювання біохімічних реакцій із застосуванням аналітичного інструментарію Mathcad К.О. Чалий, І.П. Кривенко, М.Д. Андрійчук. *Медична наука України (МДУ)*, 2024. 20 (2), 68-78
<https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2024.09>
7. Булах І.Є., Войтенко Л.П., Кривенко І.П. Комп'ютерне моделювання у фармації: навчальний посібник. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина». 2017. 208 с.

Тема 3. Дослідження моделей багатокомпонентних хімічних сумішей з використанням системи лінійних алгебраїчних рівнянь. Застосування конструкції *Given—Find*; реалізація методу Крамера; та метод Гауса в системі *Mathcad*. Матричний метод розв'язку системи лінійних алгебраїчних рівнянь

Стучинська Н.В., д.пед.н., професорка, завідувачка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Кучеренко І.І., PhD, начальник відділу навчально-методичної роботи, ліцензування та акредитації, доцентка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Андрійчук М.Д., викладач кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

У сучасній хімії та фармації моделювання багатокомпонентних хімічних сумішей є важливим інструментом для аналізу складних систем та прогнозування результатів хімічних реакцій. Одним із базових математичних апаратів, який дозволяє описувати кількісні взаємозв'язки між компонентами таких сумішей, є система лінійних алгебраїчних рівнянь (СЛАР). Розв'язання СЛАР дозволяє визначити концентрації, маси або об'єми речовин, що входять до складу хімічної системи, з урахуванням законів збереження маси та речовини.

Застосування конструкції *Given—Find* у системі комп'ютерної математики *Mathcad* забезпечує зручне формулювання задачі у вигляді математичної моделі, що сприяє розвитку аналітичного мислення та навичок математичного опису хімічних процесів. Реалізація *методу Крамера*, *методу Гауса* та *матричного методу* в *Mathcad* дає змогу студентам не лише засвоїти класичні підходи до розв'язання СЛАР, а й порівняти ефективність різних методів з точки зору точності та обчислювальної складності.

Таким чином, вивчення даної теми є актуальним для формування у студентів фундаментальних знань з прикладної математики, а також навичок використання сучасних цифрових інструментів для аналізу й розв'язання прикладних задач у галузі хімії, біотехнології та фармації. Це, у свою чергу, підвищує якість професійної підготовки майбутніх фахівців.

Основні завдання теми практичного заняття

- ✓ Засвоїти математичні основи моделювання багатокомпонентних систем, зокрема систем лінійних алгебраїчних рівнянь (СЛАР), як інструменту для опису складу фармацевтичної продукції.
- ✓ Навчитися формулювати практичні фармацевтичні задачі (розрахунок кількісного складу лікарських засобів, співвідношення компонентів у рецептурах тощо) у вигляді СЛАР.

- ✓ Застосувати конструкцію *Given—Find* у середовищі Mathcad для математичної постановки задачі.
- ✓ Опанувати та реалізувати основні чисельні методи розв’язання СЛАР у Mathcad:
 - метод Крамера;
 - метод Гауса;
 - матричний метод з використанням оберненої матриці.
- ✓ Розв’язати прикладні задачі з фармацевтичної практики, зокрема:
 - розрахунок маси діючих речовин і допоміжних компонентів;
 - підбір пропорцій у складі комбінованих лікарських засобів.
- ✓ Порівняти ефективність різних методів розв’язання СЛАР і зробити висновки щодо їх доцільності в конкретних фармацевтичних задачах.
- ✓ Розвивати практичні навички використання програмного забезпечення Mathcad у професійній діяльності майбутнього провізора.

Короткі теоретичні відомості.

В Mathcad матрицею A розміром $R \times C$ вважається сукупність даних, які розташовані у вигляді таблиці з рядків та стовпців. Індекси матриці розташовують після імені нижче назви. Перший індекс визначає рядок, другий – стовпець. $A \rightarrow (a_{i,j}) (i=1,2,\dots,R, j=1,2,\dots,C)$.

У середовищі Mathcad допустимі одномірні масиви - вектори й двомірні масиви - матриці. Вектор є матрицею, в якій кількість стовпців становить 1.

Введення індексованих змінних

Вбудовані засоби Mathcad, які призначені для роботи з матрицями, зібрані на панелі Matrix.

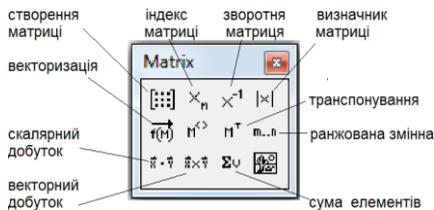


Рис. 1. Панель інструментів матриці (Matrix).

Початковий індекс матриць та векторів задається системною змінною **ORIGIN**. За замовчуванням значення початкового індексу дорівнює 0. В системі індекс масивів може приймати не тільки натуральні, а й цілі значення, тобто бути від’ємним. Змінити значення початкового індексу можна безпосередньо в тексті документу або у вікні системних змінних.

Після введення значень у полі документа на місці знаходження курсоравідображається структура матриці, яка створюється. На місці маркерів необхідно ввести потрібні значення.

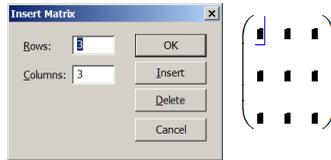


Рис.2. Визначення матриць

Система лінійних алгебраїчних рівнянь (СЛАР) має вигляд:

$$\begin{cases} a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1N}x_N = b_1M \\ a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2N}x_N = b_2M \\ \dots \dots \dots \dots \dots \dots \dots \dots \dots \\ a_{N1}x_1 + a_{N2}x_2 + \dots + a_{NN}x_N = b_NM \end{cases}$$

Розв'язком системи лінійних алгебраїчних рівнянь є будь-яка сукупність дійсних чисел, яка при підстановці в кожне рівняння системи перетворює його в тотожність. Якщо система має хоча б один розв'язок, то вона називається *сумісною*, і *несумісною*, якщо не має жодного.

Сумісна система називається визначеною, якщо вона має єдиний розв'язок, і невизначеною, якщо вона має безліч розв'язків. В останньому випадку кожен її розв'язок називають частковим розв'язком системи. Сукупність усіх часткових розв'язків називають загальним розв'язком системи.

В програмі MathCad системи рівнянь розв'язуються за допомогою функцій: *lsolve*; *Find*; *Minerr*, або *методом оберненої матриці*.

Функція *lsolve* дозволяє розв'язувати системи алгебраїчних рівнянь матричним методом.

Функція *Find* дозволяє розв'язувати системи лінійних та нелінійних рівнянь методом ітерацій.

Функція *Minerr* так само як і функція *Find* розв'язує лінійні та нелінійні алгебраїчні рівняння. Відмінність полягає в тому, що функція може видати розв'язок, не досягнувши потрібної точності ітерацій. Це дозволяє одержати наближений розв'язок у випадку, коли функція *Find* не видає розв'язок. Але слід пам'ятати, що при використанні функції *Minerr* необхідно перевіряти правильність одержаних результатів.

Функції *lsolve* та *Find* дозволяють одержати розв'язок символьним методом. Функція *lsolve* має вигляд: *lsolve(A,B)*, де *A* – матриця коефіцієнтів системи лінійних рівнянь; *B* – вектор правих частин системи рівнянь.

Технологія розв'язку системи рівнянь:

- позначення матриці коефіцієнтів системи лінійних рівнянь;
- утворення вектора правих частин системи рівнянь;
- введення функції *lsolve*;
- одержання розв'язку шляхом натиснення на клавішу дорівнює.

Розв'язок системи лінійних рівнянь матричним методом можна одержати, не використовуючи функцію *lsolve*. Для цього досить ввести вираз $A^{-1} \cdot B$

Розв'язок системи рівнянь завдяки функції *lsolve* та за допомогою матричного представлення можна одержати, використовуючи символні обчислення. Для цього служить знак « \rightarrow », Розв'язок одержуємо при натисканні клавіші Enter.

Для застосування вищевказаних методів, необхідно вміти створювати в системі Mathcad числої і символні масиви.

Масиви можуть бути одномірні й двовимірні. Двовимірні масиви (матриці) розглядаються як сукупність одномірних масивів однакової довжини. Одномірні масиви можуть бути векторами-рядками й векторами-стовпцями. Масив задається ім'ям, звертання до елементів масиву виконується за допомогою індексованих змінних. Створення й відображення масивів Найпростіший спосіб створення масиву чисел складається в завданні масиву з порожніх полів і їхньому наступному заповненні. Шаблон масиву задається в діалоговому вікні, яке можна відкрити командою Insert→Matrix, комбінацією клавіш Ctrl+M або кнопкою із зображенням шаблону матриці в набірній панелі. Кожна із цих дій викликає появу діалогового вікна, у якому треба вказати розмір матриці, тобто кількість її рядків і стовпців. Для векторів один із цих параметрів повинен дорівнювати одиниці. Якщо задано один рядок, то одержимо вектор-рядок, якщо ж у поле Columns задати 1, то одержимо вектор-стовпець. Потім у порожні поля вводяться значення. Потрібне поле вибирається за допомогою миші, або для переміщення між полями використовується клавіша Tab. Якщо існує формула для обчислення елементів масиву, то при його формуванні використовуюся дискретні змінні, що дозволяють визначити всі значення. Крім того, можна сформуванати масив, задаючи значення окремим його елементам.

Нумерація елементів в одномірному масиві починається зі значення, обумовленого системної змінної ORIGIN (за замовчуванням – з нуля).

Технологію метода розглянемо на прикладах.

Демонстраційний приклад 1. Розв'язати систему лінійних рівнянь:

$$2x - 3y + z = 1.5$$

$$-x + 1.5y + 3z = -3$$

$$7x + 5y - 1.6z = 7$$

Продемонструємо розв’язок системи в Mathcad за допомогою функції *lsolve* (рис.3).

Origin := 1

$$A := \begin{pmatrix} 2 & -3 & 1 \\ -1 & 1.5 & 3 \\ 7 & 5 & -1.6 \end{pmatrix} \quad B := \begin{pmatrix} 1.5 \\ -3 \\ 7 \end{pmatrix}$$

$$\text{lsolve}(A, B) = \begin{pmatrix} 0.924 \\ -0.099 \\ -0.643 \end{pmatrix}$$

Рис. 3. Розв’язок системи рівнянь в системі MathCAD з використанням функції *lsolve*.

Функція **Find** дозволяє розв’язувати системи лінійних та нелінійних рівнянь методом ітерацій.

X := 1 y := 1 z := 1

Given

$$2 \cdot X - 3 \cdot y + z = 1.5$$

$$-X + 1.5 \cdot y + 3 \cdot z = -3$$

$$7 \cdot X + 5y - 1.6 \cdot z = 7$$

$$\text{Find}(x, y, z) = \begin{pmatrix} 0.924 \\ -0.099 \\ -0.643 \end{pmatrix}$$

Рис.4. Розв’язок системи за допомогою функції *Find*.

Функція *Minerr* так само як і функція *Find* розв’язує лінійні та нелінійні алгебраїчні рівняння.

X := 1 y := 1 z := 1

Given

$$2 \cdot X - 3 \cdot y + z = 1.5$$

$$-X + 1.5 \cdot y + 3 \cdot z = -3$$

$$7 \cdot X + 5y - 1.6 \cdot z = 7$$

$$\text{Minerr}(x, y, z) = \begin{pmatrix} 0.924 \\ -0.099 \\ -0.643 \end{pmatrix}$$

Рис.5. Розв’язок системи за допомогою функції *Minerr*.

Розглянемо розв’язок матричним методом використовуючи вираз $A^{-1} \cdot B$ (рис.6.)

Origin := 1

$$A := \begin{pmatrix} 2 & -3 & 1 \\ -1 & 1.5 & 3 \\ 7 & 5 & -1.6 \end{pmatrix} \quad B := \begin{pmatrix} 1.5 \\ -3 \\ 7 \end{pmatrix}$$

Знаходимо обернену матрицю

$$A^{-1} = \begin{pmatrix} 0.16 & -1.843 \times 10^{-3} & 0.097 \\ -0.179 & 0.094 & 0.065 \\ 0.143 & 0.286 & 0 \end{pmatrix}$$

Знаходимо визначник матриці

$$|A| = -108.5$$

$$X := A^{-1} \cdot B$$

$$X = \begin{pmatrix} 0.924 \\ -0.099 \\ -0.643 \end{pmatrix}$$

Рис.6. Розв’язок системи методом оберненої матриці.

Демонстраційний приклад 3. Перевірка правильності формування рецептури. Перевірка маси компонентів, що входять до складу медичної мазі.

Мазь містить три компоненти:

- основа — вазелін (V),
- активна речовина — саліцилова кислота (S),
- емульгатор (E).

У трьох зразках мазі з різними пропорціями компонентів були отримані такі загальні маси сумішей:

- ✓ Зразок 1: V = 30 г, S = 5 г, E = 2 г → загальна маса = 37 г
- ✓ Зразок 2: V = 20 г, S = 10 г, E = 4 г → загальна маса = 34 г
- ✓ Зразок 3: V = 25 г, S = 7 г, E = 3 г → загальна маса = 35 г

Завдання 1: перевірити правильність формування рецептури шляхом побудови СЛАР, у якій коефіцієнти відповідають питомій масі кожного компонента (якщо сумарна маса не збігається — виявити похибку).

Нехай:

- x — питомий коефіцієнт маси вазеліну
- y — питомий коефіцієнт маси саліцилової кислоти
- z — питомий коефіцієнт маси емульгатора

Маса мазі має дорівнювати сумі мас кожного компонента помноженої на питомий коефіцієнт (x, y, z).

Складемо математичну модель (СЛАР). Розв’язок математичної моделі виконаємо в Mathcad15.

Нижче на рисунку представлено рішення СЛАР двома методами за допомогою констукції *Given – Find* та методом оберненої матриці.

Given

$x := 1 \quad y := 1 \quad z := 1$

$30 \cdot x + 5 \cdot y + 2 \cdot z = 37$

$20 \cdot x + 10 \cdot y + 4 \cdot z = 34$

$25 \cdot x + 7 \cdot y + 3 \cdot z = 35$

Find(x, y, z) = $\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}$

Знайдені значення свідчать про коректність рецептури, оскільки маса компонентів дійсно дорівнює сумарній масі мазі. Якщо значення сильно відрізняються від 1 — це сигнал про помилку в рецептурі або вимірюваннях.

ORIGIN = 1

$A := \begin{pmatrix} 30 & 5 & 2 \\ 20 & 10 & 4 \\ 25 & 7 & 3 \end{pmatrix} \quad B := \begin{pmatrix} 37 \\ 34 \\ 35 \end{pmatrix}$

$|A| = 40$

$A^{-1} \cdot B$ $x = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}$

Рис.6. Розв’язок СЛАР за допомогою констукції *Given – Find* та методом оберненої матриці.

Завдання1. Виконати самостійно.

Складіть математичну модель наступної задачі та розв’яжіть її засобами MathCAD.

Для виробництва лікарських засобів **A**, **B** та **C** використовуються компоненти (сировина) **1**, **2** та **3**. Запас цих компонентів в кілограмах складає Z_1 , Z_2 і Z_3 відповідно. Для виготовлення однієї одиниці лікарського засобу **A** необхідні a_1 мг компоненту **1**, a_2 мг компоненту **2** й a_3 мг компоненту **3**. Аналогічні величини відомі для препаратів **B** та **C**: b_1 , b_2 , b_3 й c_1 , c_2 , c_3 . Необхідно визначити, скільки лікарського засобу кожного виду можна виготовити, якщо використати усі запаси сировини, що є у наявності. Дані до задачі наведені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Сировина	Витрати сировини (мг) на одиницю лікарського засобу			Запаси сировини (кг)
	Лік. засіб <i>A</i>	Лік. засіб <i>B</i>	Лік. засіб <i>C</i>	
Z_1	1	2	3	9
Z_2	3	2	1	12
Z_3	2	3	1	9

Питання для контролю.

1. Що таке багатокомпонентні хімічні суміші і які задачі виникають при їх дослідженні?
2. Які основні принципи побудови математичних моделей для аналізу таких сумішей?
3. Що таке конструкція Given—Find у системі Mathcad і як вона використовується для розв'язку задач?
4. Які переваги та обмеження використання конструкції Given—Find при моделюванні хімічних сумішей?
5. Що таке метод Крамера і як він використовується для розв'язання СЛАР?
6. Що таке метод Гауса і як він використовується для розв'язання СЛАР?
7. Що таке матричний метод розв'язку СЛАР і як він використовується у моделюванні хімічних процесів?
8. Як матричний метод реалізується в системі Mathcad?
9. Як перевірити правильність розв'язку СЛАР, отриманого у Mathcad?
10. В яких випадках доцільно використовувати метод Крамера, а в яких метод Гауса?

Посилання на тест. Тема 3

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSct3LK8G5_z0TQ8x9pzbDeODZ_L_umWD8iz3FvLYPoBXwJnIQ/viewform?usp=header

QR код до тестування. Тема 3



Література

1. Комп'ютерне моделювання у фармації: навч. посіб./І.Є. Булах, Л.П. Войтенко, І.П. Кривенко.— К.: ВСВ «Медицина», 2016. — 208 с.
2. Чалий О.В., Стучинська Н.В, Меленєвська А.В. Вища математика: Навч. посібник для студ. мед. та фарм. навч. закладів. – К.: Техніка, 2001. – 204 с.
3. Андрійчук М.Д. Використання MATHCAD для ефективного управління ресурсами на фармацевтичному виробництві. Тези одинадцяті міжнародної науково-технічної конференції. – Харків: НТУ "ХПІ", (09 – 12 травня 2024 року) – 176 с.,

Змістовий модуль 2. Побудова математичних моделей з використанням диференціальних рівнянь для моделювання біологічних фармацевтичних процесів. Задачі оптимального керування.

Тема 4. Комп'ютерне моделювання розвитку популяцій в екосистемах у контексті фармацевтичних досліджень. Аналіз впливу фармацевтичних факторів (антибіотиків) на розвиток бактеріальних популяцій.

Стучинська Н.В., д.пед.н., професорка, завідувачка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Микитенко П.В., д.пед.н., доцент кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Андрійчук М.Д., викладач кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Моделювання розвитку популяцій є важливим інструментом для дослідження біологічних, фармацевтичних та екологічних систем. У фармації ці моделі дозволяють оцінювати динаміку поширення мікроорганізмів, ефективність антибактеріальних препаратів, планувати стратегії вакцинації або попередження епідемій. Комп'ютерне моделювання дає змогу візуалізувати складні процеси та проводити численні сценарії без ризику для здоров'я людини.

Основні завдання теми практичного заняття

- ✓ Ознайомити студентів з основними типами моделей популяційної динаміки.
- ✓ Навчити формулювати математичні моделі розвитку популяцій.
- ✓ Реалізувати моделі у системі Mathcad.
- ✓ Навчитися інтерпретувати результати моделювання.

Короткі теоретичні відомості

Моделі розвитку популяцій - це математичні описи динаміки чисельності живих організмів у часі. У фармації ці моделі застосовуються для аналізу:

- ✓ росту бактерій (вірусів);
- ✓ дії антибіотиків;
- ✓ еволюції резистентності;
- ✓ планування дозувань лікарських засобів;
- ✓ Моделювання популяційного ефекту дії антибіотиків при різних дозуваннях.
- ✓ Оцінка ефективності нових препаратів через комп'ютерне тестування на віртуальних популяціях.

Основні типи моделей розвитку популяцій:

- ✓ *Модель експоненційного зростання:*

$$\frac{dN}{dt} = r \cdot N$$

N - чисельність популяції;
 r - коефіцієнт росту.

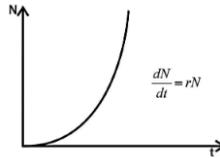


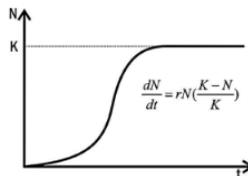
Рис.1. Експоненційне зростання чисельності популяції

Легко зрозуміти, з ростом часу чисельність популяції зростає все швидше і досить скоро спрямовується до нескінченності. Природно, ніяке місцепребуття не витримає існування популяції з нескінченною чисельністю. Тим не менш, існує цілий ряд процесів популяційного зростання, яке в певному часовому проміжку може бути описане за допомогою експоненційної моделі. Наприклад модель застосовується на початкових стадіях розвитку популяцій (наприклад, бактерій в інкубаторі без обмежень ресурсів).

Природно, експоненційний ріст популяції не може бути вічним. Рано чи пізно ресурс вичерпається, і зростання популяції загальмується. Найпростіше описати повільне гальмування. Проста модель, що описує динаміку, називається логістичною і запропонована (для опису зростання чисельності популяції людини) французьким математиком Ферхюльстом ще в 1845 році. У 1925 році аналогічна закономірність була наново відкрита американським екологом Р. Перлем, який припустив, що вона носить загальний характер. В логістичну модель вводиться змінна K — ємність середовища, рівноважна чисельність популяції, при якій вона споживає всі наявні ресурси.

✓ *Модель логістичного зростання (Ферхюльста):*

$$\frac{dN}{dt} = r \cdot N \left(1 - \frac{N}{K}\right)$$



В логістичну модель вводиться змінна K - ємність середовища (максимальна чисельність, яку середовище може підтримувати). Модель описує стабілізацію чисельності популяції, коли ресурси обмежені. У фармацевтиці застосовується для опису дії бактеріостатиків.

✓ *Модель з впливом препарату:*

$$\frac{dN}{dt} = r \cdot N \left(1 - \frac{N}{K}\right) - \eta \cdot N$$

η — коефіцієнт дії препарату (інгібітор росту).

Це розширення логістичної моделі, яке враховує вплив ліків (антибіотиків) на популяцію.

✓ *Модель Лотки–Вольтерри (хижак–жертва):*

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta xy$$

$$\frac{dy}{dt} = \delta xy - \gamma y$$

x — популяція «жертви» (наприклад, бактерії);

y — популяція «хижака» (наприклад, фагоцити або лікарський засіб).

$\alpha, \beta, \gamma, \delta$, — константи взаємодії.

Математична модель динаміки популяції, описує взаємодію між двома видами: хижаком і жертвою. Її можна використовувати для моделювання взаємодії між різними бактеріальними популяціями. Актуальна для оцінки ефективності імунної відповіді або комбінованої терапії.

Практична частина заняття.

Демонстраційний приклад 1.

Зміна кількості бактерій у популяції може бути описана диференціальним рівнянням Ферхюльста:

$$\frac{dB}{dt} = a \cdot B - c \cdot B^2,$$

де a - коефіцієнт росту, c - коефіцієнт, що обмежує ріст через виснаження ресурсів.

Вхідні параметри: початкова кількість бактерій $B=30$; коефіцієнт росту $a=2,8$; , що обмежує ріст через виснаження ресурсів $= 0,003$. Модель динаміки росту популяції бактерій реалізовано в MathCAD(рис.3).

Чисельний розв'язок диференційного рівняння методом Ейлера.

$f(B) := a \cdot B - c \cdot B^2$ Зміна кількості бактерій у популяції може бути описана диференціальним рівнянням Ферхюльста:

$p := 0$ початок спостереження

$k := 10$ кінець спостереження

$step := 0.01$ крок

$N := \frac{k - p}{step} \rightarrow 1000.0$ Обчислюємо кількість кроків

$i := 0..N$

$B_{i+1} := B_i + step \cdot f(B_i)$

Рис. 3. Модель динаміки росту популяції бактерій методом Ейлера.

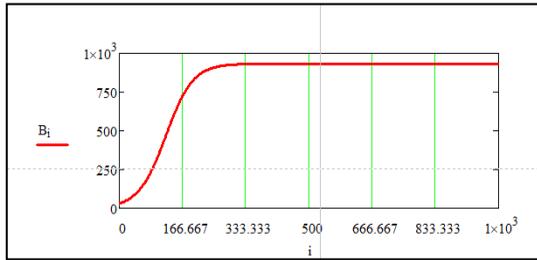


Рис. 4. Візуалізація моделі логістичного зростання (Ферхюльста).

Демонстраційний приклад 2.

Модель Лотки-Вольтерри (Lotka–Volterra).

Модель хижак-жертва модель розмноження мікроорганізмів, які продукують отруту, що негативно впливає на їх виживання.

$$\frac{dN}{dt} = kN - k_1NZ$$

$$\frac{dZ}{dt} = k_2N$$

Деякі мікроорганізми розмножуються пропорційно їх наявній кількості (коефіцієнт пропорційності k), але одночасно виробляють продукти життєдіяльності, які є отрутою для самих мікроорганізмів. Швидкість винищення внаслідок дії отрути пропорційна кількості отрути та поточній чисельності мікроорганізмів з коефіцієнтом k_1 . Швидкість утворення отрути пропорційна наявній кількості мікроорганізмів (з коефіцієнтом k_2). Нехай початкова чисельність колонії мікроорганізмів складає N_0 , при цьому до початку розмноження кількість отрути Z дорівнює нулю.

Скласти відповідну систему диференціальних рівнянь та розв'язати її, представивши графічно динаміку зміни чисельності живих мікроорганізмів у часі та кількості отрути в системі.

Прийняти $k = 0,1$; $k_1 = 0,0001$; $k_2 = 0,01$; $N_0 = 2000$. Складемо систему диференціальних рівнянь відповідно з умовами задачі.

$$\frac{dN}{dt} = kN - k_1NZ$$

$$\frac{dZ}{dt} = k_2N$$

Змінена чисельності мікроорганізмів у часі визначається прибутком kN за рахунок розмноження та винищення k_1NZ внаслідок отруєння. Для візуалізації результатів обчислень будуюмо графік зміни чисельності живих організмів.

Приклад реалізації задачі в Mathcad за допомогою роботи вбудованої функції *rkfixed*, (метод Рунге-Кутта з фіксованим кроком), наведено на рис 5.

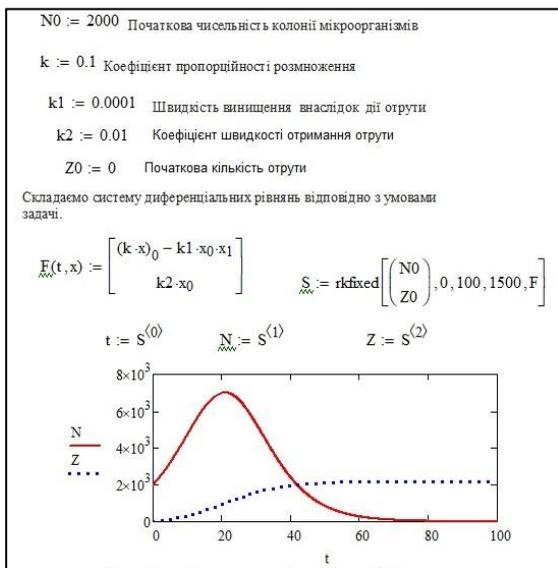


Рис. 5. Модель Лотки-Вольтерри (Lotka–Volterra).

Аналіз графічного результату показує, що кількість мікроорганізмів спочатку зростає у часі і в певний момент досягає свого максимального значення, після чого колонія вимирає повністю. Крива $Z(t)$ є типовою кривою з перегином: швидкість накопичення отрути спочатку відносно невелика, але вона швидко зростає з часом, доки не досягне максимуму. Звичайно, при повному винищенні мікроорганізмів кількість отрути стабілізується та стає сталою.

Модель застосовується для моделювання взаємодій між мікроорганізмами.

Завдання 1. Виконати самостійно.

Створіть модель розвитку популяції на основі диференційного рівняння Ферхюльста: $\frac{dB}{dt} = a \cdot B - c \cdot B^2$.

де a – коефіцієнт, що залежить від середнього періоду генерації, c – коефіцієнт смертності, $B=B(t)$ – кількість бактерій у популяції в момент часу t . Таким чином, похідну $\frac{dB}{dt}$ можна трактувати як швидкість зміни числа бактерій у популяції. Доданок $-c \cdot B^2$ описує конкуренцію в екологічній ніші, що займає популяція.

Дано вхідні дані задачі:

коефіцієнт середнього періоду генерації $a=4$,

коефіцієнт смертності $c=0,0035$,

початковий розмір популяції 40.

Отримайте значення розміру популяції в кожен день спостереження протягом 12 місяців. Побудуйте графік розв'язку. Визначте день, в який популяція досягне граничного (максимального) розміру.

Завдання 2. Виконати самостійно.

Зростання кількості бактерій у популяції описується рівнянням:

$$f(t) = \frac{a}{1 + b \cdot e^{-at}},$$

де f – кількість бактерій у популяції (в тисячах), t – час розвитку популяції (дні), a – гранична кількість бактерій у популяції (в тисячах), b – параметр, пов'язаний зі швидкістю розмноження бактерій. Визначте, через скільки днів популяція буде нараховувати 1100 бактерій, за таких значень параметрів: $a = 1,2$, $b = 15,33$. Створіть графічну візуалізацію моделі.

Питання для контролю

1. Яке основне рівняння описує експоненційне зростання популяції? У яких умовах воно застосовується?
2. Що таке ємність середовища K у логістичній моделі, і який її біологічний сенс у фармацевтичному контексті?
3. Опишіть, як реалізується логістична модель з інгібітором у системі Mathcad. Які кроки необхідно виконати?
4. Що таке параметр чутливості моделі? Як він допомагає в оптимізації дозування лікарського засобу?
5. Які переваги надає комп'ютерне моделювання популяцій у фармації порівняно з лабораторними експериментами?
6. Що таке динаміка популяцій і як вона вивчається за допомогою математичних моделей?
7. Які моделі використовуються для опису динаміки популяцій у екосистемах?
8. Які методи розв'язування диференціальних рівнянь застосовуються у моделюванні екосистем?
9. Що описує Логістична модель?
10. Яку вбудовану функцію можна застосувати для моделювання розмноження мікроорганізмів, які продукують отруту, що негативно впливає на їх виживання.

Література

1. Комп'ютерне моделювання у фармації: навч. посіб./І.Є. Булах, Л.П. Войтенко, І.П. Кривенко.— К.: ВСВ «Медицина», 2016. — 208 с.
2. Чалий О.В., Стучинська Н.В, Меленєвська А.В. Вища математика: Навч.посібник для студ. мед. та фарм. навч. закладів. – К.: Техніка, 2001. – 204 с.

3. Андрійчук М.Д. Використання MATHCAD для ефективного управління ресурсами на фармацевтичному виробництві. Тези одинадцятої міжнародної науково-технічної конференції. – Харків: НТУ "ХПІ", (09 – 12 травня 2024 року) – 176 с.,
4. Кінетичне моделювання біохімічних реакцій із застосуванням аналітичного інструментарію Mathcad К.О. Чалий, І.П. Кривенко, М.Д. Андрійчук. *Медична наука України (МДУ)*, 2024. 20 (2), 68-78
<https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2024.09>
5. Стучинська, Н., Андрійчук, М., & Микитенко, П. (2025). Значення математичних моделей SIR та SEIR у формуванні професійних компетентностей майбутніх магістрів фармації. *Медицина та фармація: освітні дискурси*, (1), 131–138. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2025-1-21>

Посилання на тест. Тема 4

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfXvnXG4WBDVQy7YK0IjjPPWOJO8RpstzJOOmrwMZqrqKV4Ew/viewform?usp=header>

QR код до тестування. Тема 4



Тема 5. Моделювання епідемічного процесу з використанням СКМ. Математичні моделі (компартментна модель SIR та SEIR), для контролю інфекційних захворювань. Розв'язання системи диференціальних рівнянь, що описують динаміку захворювання. Визначте максимальної кількості інфікованих, тривалість епідемії та інших характеристик епідемії

Стучинська Н.В., д.пед.н., професорка, завідувачка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Микитенко П.В., д.пед.н., доцент кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Кучеренко І.І., PhD, начальник відділу навчально-методичної роботи, ліцензування та акредитації, доцентка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Андрійчук М.Д., викладач кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Технології математичного і комп'ютерного моделювання епідемії дозволяють завчасно оцінювати масштаби і наслідки епідемії. Компартментні Моделі SIR та SEIR є важливими інструментами для моделювання та прогнозування динаміки інфекційних захворювань. Їх використання в освітньому процесі дозволяє не лише поглибити знання студентів у галузі епідеміології, але й сформувати у них практичні навички аналізу та прийняття рішень[1]. Моделювання епідемічного процесу за допомогою компартментних моделей дозволяє прогнозувати перебіг епідемії та розробляти стратегії для її контролю, такі як вакцинація, ізоляція інфікованих або інші заходи охорони здоров'я.

Застосування систем комп'ютерної математики (СКМ) для реалізації цих моделей дозволяє ефективно аналізувати динаміку поширення хвороб, виявляти критичні точки розвитку епідемії, визначати максимальну кількість інфікованих, тривалість епідемії та інші її характеристики. Це особливо актуально у фармації, де математичне моделювання сприяє розробці стратегій профілактики, оптимізації використання лікарських засобів та підвищенню готовності до епідемічних загроз.

Основні завдання теми практичного заняття

- ✓ Розуміння структури моделей SIR і SEIR, ролі параметрів (β , γ , σ тощо) та принципів побудови диференціальних рівнянь.
- ✓ Формулювання математичної моделі для обраного епідемічного сценарію (наприклад, модель SIR з початковими умовами).
- ✓ Реалізація моделі в середовищі СКМ (MathCAD): введення рівнянь, початкових умов, параметрів та побудова чисельного розв'язку.
- ✓ Побудова графіків динаміки поширення інфекції: залежність кількості здорових, інфікованих та одужалих осіб від часу.

- ✓ Визначення ключових характеристик епідемії:
 - максимальна кількість інфікованих,
 - тривалість епідемії,
 - момент настання піку захворюваності.
- ✓ Порівняння динаміки при зміні параметрів моделі (наприклад проведення вакцинації).
- ✓ Формулювання висновків про ефективність використання комп'ютерного моделювання для прогнозування епідемічних процесів у фармації та охороні здоров'я.

Короткі теоретичні відомості

Теоретичні основи епідеміологічних моделей SIR, було закладено англійськими математиками В. Кермаком та А Маккендріком. Модель Кермака-Маккендріка поділяє людей на три групи: тих, хто може захворіти, хворих і тих, хто одужав або має імунітет. В подальшому такі моделі отримали назву *SIR-моделі (Susceptible Infected Recovered)*. В *SIR-модель* Кермака-Маккендріка є три припущення [2]:

1. Хвороба поширюється у закритому середовищі; тобто немає еміграції чи імміграції, народжуваності чи смертності серед населення, так що загальна кількість населення залишається сталою.

2. Кількість сприйнятливих осіб, що заражена інфікованою особою за одиницю часу t , пропорційна загальній кількості сприйнятливих з коефіцієнтом пропорційності (коефіцієнтом передачі) β , відповідно загальна кількість новоінфікованих осіб протягом часу t дорівнює $\beta S(t)I(t)$.

3. Кількість осіб, що одужали за одиницю часу t становить $\gamma I(t)$, де γ – коефіцієнт відновлення, і вважаємо, що особи, що одужали, набувають постійний імунітет.

SIR модель: Модель, яка розділяє популяцію на три компартменти: сприйнятливі (S), інфіковані (I) та одужалі (R). SIR-моделі отримали таку назву від англомовної абрєвіатури SIR - Susceptible-Infected-Recovered, від розбиття всієї популяції на три частини: S (susceptible) – вразливі, тобто без імунітету до хвороби; I (infectious) – ті, що заразилися і розповсюджують інфекцію, і R (recovered) – ті, хто одужав і/або має імунітет.

SEIR модель: Розширена версія SIR моделі, яка включає додатковий компартмент: експоновані (E), тобто ті, хто піддався інфекції, але ще не інфіковані.

Сприйнятливі (S): Особи, які можуть бути інфіковані.

Експоновані (E): Особи, які піддалися інфекції, але ще не є заразними.

Інфіковані (I): Особи, які є носіями інфекції і можуть передавати її іншим.

Одужалі (R): Особи, які перенесли інфекцію і отримали імунітет або померли.

Коефіцієнт передачі інфекції (β). Відображає швидкість передачі інфекції від інфікованих до сприйнятливих осіб.

Коефіцієнт одужання (γ). Відображає швидкість одужання інфікованих осіб.

Коефіцієнт інкубації (σ): Відображає швидкість переходу з компартменту експонованих (E) до інфікованих (I).

Метод Ейлера: Проста чисельна методика для розв'язання звичайних диференціальних рівнянь.

Метод Рунге-Кутта: Більш точний чисельний метод для розв'язання диференціальних рівнянь, часто використовуваний у моделюванні.

Розглянемо модель необмеженої епідемії. Нехай маємо N здорових людей, і в момент часу $t=0$ у цю групу попадає одна захворіла людина (джерело інфекції). Припустимо, що ніякого видалення захворілих із групи не відбувається. Будемо вважати також, що людина стає джерелом інфекції відразу ж після того, як вона сама заразиться. Позначимо число захворілих у момент часу t через $x(t)$, а число здорових – через $y(t)$ (очевидно, що $x(t)+y(t)=N+1$ у будь-який момент часу). При $t=0$ виконується умова $x(0)=1$. Розглянемо інтервал часу $t+dt$, де dt – малий проміжок часу. Необхідно визначити, скільки нових хворих з'явиться за цей проміжок часу. Можна припустити, що їх число буде пропорційно величині dt , а також числу зустрічей здорових і захворілих людей, тобто добутку величин $x \cdot y$: $dx = \alpha \cdot x \cdot y \cdot dt$, де α – коефіцієнт пропорційності (коефіцієнт передачі інфекції).

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x \cdot [N+1-x]$$

Практична частина заняття.

Демонстраційний приклад 1. Математичне моделювання епідемій базується на системах диференціальних рівнянь, які описують динаміку поширення інфекційних захворювань у популяції. Класичними прикладами є моделі типу SIR (сприйнятливі – інфіковані – вилікувані).

Розглянемо приклад використання SIR-моделі необмеженої епідемії.

Побудуємо математичну модель з наступними параметрами:

- ✓ початкова кількість інфікованих осіб 500;
- ✓ початкова кількість сприйнятливих до інфекції осіб 300000;
- ✓ осіб, несприйнятливих до інфекції (з імунітетом) на початку епідемії 0;
- ✓ коефіцієнт захворюваності $\alpha = 1 \cdot 10^{-5}$;
- ✓ коефіцієнт одужання $\beta = 0,4$.

Введемо відповідні позначення:

- ✓ інфіковані особи (ті, що захворіли), чисельністю $x(t)$;
- ✓ сприйнятливі особи, тобто особи, що є здоровими, але можуть заразитися при контакті з інфікованими особами складають $y(t)$;
- ✓ особи набувають імунітет позначається $z(t)$.

В результаті отримуємо систему рівнянь (математична модель задачі):

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \alpha \cdot x(t) \cdot y(t) - \beta \cdot x(t) \\ \frac{dy}{dt} = -\alpha \cdot x(t) \cdot y(t) \\ \frac{dz}{dt} = \beta \cdot x(t) \end{cases}$$

Для вирішення задачі чисельного інтегрування системи диференціальних рівнянь у Mathcad 15 оберемо функцію *Radau*. Реалізація моделі в Mathcad 15 наведено на рис. 1.

Математична модель необмеженої епідемії (без вакцинації)

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \alpha \cdot x(t) \cdot y(t) - \beta \cdot x(t) \\ \frac{dy}{dt} = -\alpha \cdot x(t) \cdot y(t) \\ \frac{dz}{dt} = \beta \cdot x(t) \end{cases}$$

Вводимо значення параметрів і початкові значення функцій:

$\alpha := 1 \cdot 10^{-5}$ Коєф. захворюваності $\beta := 0.4$ Коєф. одужання

$x_поч := 5 \cdot 10^2$ початкова кількість інфікованих.

$y_поч := 300 \cdot 10^3$ сприятливі до інфекції

$z_поч := 0$ початк. кі-сть не сприятливі до інфекції

період := 10 період дослідження 10 місяців

крок := $\frac{1}{30}$ $N := \frac{\text{період}}{\text{крок}} \rightarrow 300$

ORIGIN := 1

$s_1 := x_поч$ $s_2 := y_поч$ $s_3 := z_поч$

Вводимо вектор **s**, перша компонента якого відповідає функції **x**, друга - функції **y**, третя - функції **z**

$$f(t, s) := \begin{pmatrix} \alpha \cdot s_1 \cdot s_2 - \beta \cdot s_1 \\ -\alpha \cdot s_1 \cdot s_2 \\ \beta \cdot s_1 \end{pmatrix}$$

створюємо вектор правих частин диференціальних рівнянь

$s := \text{Radau}(s, 0, \text{період}, N, f)$

Рис 1. Розв'язок системи диференціальних рівнянь в математичній моделі епідемії методом Рунге-Кутта (функція *Radau*).

	1	2	3	4
1	0	900	$3 \cdot 10^5$	0
2	0.033	943.262	$2.999 \cdot 10^5$	6.964
3	0.067	984.61	$2.999 \cdot 10^5$	14.538
4	0.1	648.412	$2.998 \cdot 10^5$	22.84
5	0.133	707.066	$2.998 \cdot 10^5$	31.871
6	0.167	771.01	$2.997 \cdot 10^5$	41.719
7	0.2	846.711	$2.996 \cdot 10^5$	52.457
8	0.233	916.693	$2.995 \cdot 10^5$	64.166
9	0.267	999.594	$2.994 \cdot 10^5$	76.932
10	0.3	1.091 $\cdot 10^3$	$2.993 \cdot 10^5$	90.852
11	0.333	1.188 $\cdot 10^3$	$2.992 \cdot 10^5$	106.029
12	0.367	1.295 $\cdot 10^3$	$2.991 \cdot 10^5$	122.574
13	0.4	1.412 $\cdot 10^3$	$2.989 \cdot 10^5$	140.614
14	0.433	1.539 $\cdot 10^3$	$2.988 \cdot 10^5$	160.279
15	0.467	1.678 $\cdot 10^3$	$2.986 \cdot 10^5$	181.714
16	0.5	1.829 $\cdot 10^3$	$2.985 \cdot 10^5$	205.082

$t := s^{(1)}$ $x := s^{(2)}$ $y := s^{(3)}$ $z := s^{(4)}$

Рис 2. Визначення параметрів епідемії методом Рунге-Кута (функція *Radau*)

Для візуалізація параметрів розвитку епідемії знайдемо окремо зміни всіх трьох компартментів: сприйнятливі(y), інфіковані (x) та одужалі (z), і побудуємо графік зміни цих параметрів з часом.

$x := u^{(3)}$		$y := u^{(2)}$		$z := u^{(1)}$	
	1		1		1
1	...	1	3.195	1	0
2	945.262	2	2.999-10 ⁵	2	6.964
3	594.61	3	2.999-10 ⁵	3	14.508
4	948.412	4	2.999-10 ⁵	4	22.84
5	797.066	5	2.998-10 ⁵	5	31.071
6	771.01	6	2.997-10 ⁵	6	41.719
7	840.711	7	2.996-10 ⁵	7	52.497
8	916.993	8	2.995-10 ⁵	8	64.166
9	995.504	9	2.994-10 ⁵	9	76.932
10	1.09-10 ³	10	2.993-10 ⁵	10	90.822
11	1.189-10 ³	11	2.992-10 ⁵	11	106.029
12	1.299-10 ³	12	2.991-10 ⁵	12	122.574
13	1.412-10 ³	13	2.989-10 ⁵	13	140.614
14	1.539-10 ³	14	2.988-10 ⁵	14	160.279
15	1.678-10 ³	15	2.986-10 ⁵	15	181.714
16	...	16	2.983-10 ⁵	16	...
		17	2.983-10 ⁵		
		18	...		

Рис 3. Визначення зміни всіх трьох компартментів: сприйнятливі(y), інфіковані (x) та одужалі (z)

На рис.4 наведено графік який ілюструє динаміку епідемії за заданими параметрами.

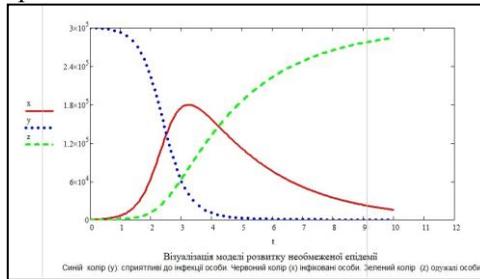


Рис.4. Візуалізація динаміки епідемії SIR-моделі за заданими параметрами.

Аналізуючи отриманий графік, можемо спостерігати, як змінюється кількість осіб у трьох групах протягом заданого періоду часу. Пік захворюваності може бути досягнути після 3-х місяців (~90-98 день) від початку епідемії для заданих параметрів становитиме 170000 осіб. Орієнтовно на 76 день кількість захворілих буде дорівнювати кількості здорових (сприятливих) і становитиме приблизно 130000 осіб. На 89-92 день від початку епідемії кількість сприятливих зрівняється з кількістю осіб, що набули імунітету і становитиме орієнтовно 60000 осіб.

Демонстраційний приклад 2.

Розглянемо приклад моделювання - SIR модель поширення епідемії, яка враховує фактор вакцинації. Проаналізуємо, як вакцинація вплине на динаміку сприйнятливих осіб.

Запишемо деякі припущення:

Якщо відбувається вакцинація, особи, що є сприйнятливими до інфекції, набувають штучного імунітету зі швидкістю $\gamma \cdot y(t)$. Складаємо систему диференціальних рівнянь.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \alpha \cdot x(t) \cdot y(t) - \beta \cdot x(t) \\ \frac{dy}{dt} = -\alpha \cdot x(t) \cdot y(t) - \gamma \cdot y(t) \\ \frac{dz}{dt} = \beta \cdot x(t) + \gamma \cdot y(t) \end{cases}$$

Виконаємо моделювання з наступними параметри:

- ✓ початкова кількість інфікованих осіб 1000,
- ✓ початкова кількість сприйнятливих до інфекції осіб 200000,
- ✓ несприйнятливих до інфекції осіб (з імунитетом) на початку епідемії 0 осіб,
- ✓ коефіцієнт захворюваності $\alpha = 1 \cdot 10^{-5}$,
- ✓ коефіцієнт одужання $\beta = 0,3$.
- ✓ З початку епідемії починається вакцинація, тобто особи, сприйнятливі до інфекції, набувають штучного імунітету із коефіцієнтом швидкості $\gamma = 0,3$.

Математична модель з вакцинацією

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \alpha \cdot x(t) \cdot y(t) - \beta \cdot x(t) \\ \frac{dy}{dt} = -\alpha \cdot x(t) \cdot y(t) - \gamma \cdot y(t) \\ \frac{dz}{dt} = \beta \cdot x(t) + \gamma \cdot y(t) \end{cases}$$

Вводимо значення параметрів і початкові значення функцій:

$\alpha := 1 \cdot 10^{-5}$ Коэф. захворюваності $\beta := 0.3$ Коэф. одужання

$x_поч := 1 \cdot 10^3$ початкова кількість інфікованих.

$y_поч := 200 \cdot 10^3$ сприйнятливі до інфекції $\gamma := 0.3$ коэф. утворення штучного імунітету за рахунок вакцинації

$z_поч := 0$ початк. кі-сть не сприйнятливі до інфекції

період := 12 період дослідження 12 місяців

крок := $\frac{1}{30}$ $N := \frac{\text{період}}{\text{крок}} \rightarrow 360$

ORIGIN := 1

$s_1 := x_поч$ $s_2 := y_поч$ $s_3 := z_поч$ Вводимо вектор s, перша компонента якого відповідає функції x, друга - функції y, третя - функції z

$$f(t, s) := \begin{pmatrix} \alpha \cdot s_1 \cdot s_2 - \beta \cdot s_1 \\ -\alpha \cdot s_1 \cdot s_2 - \gamma \cdot s_2 \\ \beta \cdot s_1 + \gamma \cdot s_2 \end{pmatrix}$$

створюємо вектор правих частин диференційних рівнянь

$s := \text{Radau}(s, 0, \text{період}, N, f)$

Рис.5. Приклад SIR-моделі розвитку епідемії з урахуванням вакцинації в Mathcad 15.

На рис.6 наведено графік який ілюструє динаміку поширення епідемії, з урахуванням вакцинації. Коефіцієнт утворення штучного імунітету за рахунок вакцинації $\gamma = 0,3$.

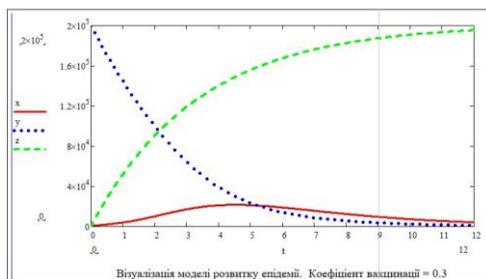


Рис.6. Візуалізація динаміки епідемії SIR-моделі з урахуванням вакцинації $\gamma = 0,3$.

Проаналізувавши графік, спостерігаємо, із введенням коефіцієнта вакцинації γ , значно знижується крива (червоний колір), що відображує кількість захворілих. Крива імунних осіб (зелений колір) зростає більш стрімко.

Завдання2. Виконати самостійно.

Виконайте моделювання з наступними параметри:

- ✓ початкова кількість інфікованих осіб 1000,
- ✓ початкова кількість сприйнятливих до інфекції осіб 200000,
- ✓ несприйнятливих до інфекції осіб (з імунітетом) на початку епідемії 0 осіб,
- ✓ коефіцієнт захворюваності $\alpha = 1 \cdot 10^{-5}$,
- ✓ коефіцієнт одужання $\beta = 0,3$.
- ✓ З початку епідемії починається вакцинація, тобто особи, сприйнятливі до інфекції, набувають штучного імунітету із коефіцієнтом швидкості $\gamma = 0,5$; $\gamma = 0,9$; $\gamma = 0,95$.

Побудуйте графіки. Проаналізуйте отримані результати. Зробіть висновки.

На практичному заняття ми виконали компютерне моделювання розвитку епідемії. Проаналізували результати моделювання епідемічного процесу за допомогою SIR-моделі. Математична модель була реалізована в Mathcad 15[2].

Питання для контролю:

1. Що таке епідемічний процес?
2. Що таке «Пік захворюваності» і коли він настає?
3. Які типи моделей використовуються для моделювання епідемічних процесів?
4. Які основні цілі моделювання епідемії?
5. Що таке компартментна модель в епідеміології?
6. Що означають складові моделі SIR (Susceptible, Infected, Recovered)?

7. Що означають складові моделі SEIR (Susceptible, Exposed, Infected, Recovered)?
8. Які дані необхідні для побудови моделей SIR та SEIR?
9. Як здійснюється реалізація моделей SIR та SEIR у Mathcad, MATLAB, Mathematica або інших СКМ?
10. Які методи чисельного інтегрування найчастіше використовуються для розв'язання системи диференціальних рівнянь у моделюванні епідемій?

Література

1. Цвик, В., & Крикун, І. (2021). SIR-модель розвитку епідемій. *Прикладні аспекти сучасних міждисциплінарних досліджень*, (Грудень), 153–156.
2. Стучинська, Н., Андрійчук, М., & Микитенко, П. (2025). Значення математичних моделей SIR та SEIR у формуванні професійних компетентностей майбутніх магістрів фармації. *Медицина та фармація: освітні дискурси*, (1), 131–138. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2025-1-21>
3. Чалий О.В., Стучинська Н.В, Меленєвська А.В. Вища математика: Навч. посібник для студ. мед. та фарм. навч. закладів. – К.: Техніка, 2001. – 204 с.
4. Chumachenko, D. (n.d.). *Імітаційне моделювання епідемічних процесів: прикладні аспекти* (Монографія). Харків: National Aerospace University – Kharkiv Aviation Institute.

Посилання на тест. Тема 5

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSedNjpwL8ufaUnpFmO28Zp8Bmd2Omh0dsnfzHCEpcm7IwoEg/viewform?usp=header>

QR код до тестування. Тема 5



Тема 6. Основні положення створення моделі оптимального керування, їх застосування у фармації. Моделювання задач про оптимальний план виробництва фармацевтичної продукції. Моделювання задач оптимального транспортування фармацевтичної продукції.

Стучинська Н.В., д.пед.н., професорка, завідувачка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Микитенко П.В., д.пед.н., доцент кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Андрійчук М.Д., викладач кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Фармацевтична галузь, будучи однією з важливих складових системи охорони здоров'я, є водночас однією з найбільш технологічних та наукоємних галузей промисловості України. Реалізуючи забезпечення населення лікарськими засобами, необхідними для раціональної фармакотерапії та фармацевтичної опіки, сучасна фармацевтична промисловість стикається з великою кількістю викликів, серед яких: виклики воєнного стану, висока конкуренція, суворе регулювання, потреба в інноваціях та дотриманні високих стандартів якості та конкурентоспроможності продукції. За таких умов зростає важливість оптимізації усіх ланок функціонування галузі: від процесів виробництва та постачання лікарських засобів і виробів медичного призначення до їх застосування для належного лікарського забезпечення населення. Математичне та комп'ютерне моделювання є інструментами, які мають високий потенціал для раціоналізації управління процесами розроблення нових препаратів та доведення фармацевтичних засобів і виробів медичного призначення від виробничої до споживчої сфери, забезпечення раціонального використання ресурсів і дотримання високих стандартів Належної аптечної практики (Good Pharmacy Practice, GPP) водночас[1].

Одним з найважливіших напрямків математичного моделювання у фармації є створення оптимальних моделей для планування виробництва, розподілу ресурсів і транспортування продукції. Ці моделі дозволяють знаходити найкращі варіанти рішень за наявних обмежень (наприклад, обмеженість сировини, виробничих потужностей, транспортних засобів тощо), що в результаті підвищує ефективність роботи підприємств і задовольняє потреби охорони здоров'я.

У кожній конкретній виробничій чи логістичній ситуації математичний аналіз забезпечує вибір оптимального підходу з урахуванням як економічної складової, так і якості медичної допомоги (вибору ефективного методу опіки, який можна оцінювати за різними критеріями: показники здоров'я, збільшення тривалості життя, покращення його якості тощо). Економічна складова потребує більш точного прогнозування попиту, планування виробничих потужностей та логістичних процесів, зменшення ризиків при

виробництві та постачанні фармацевтичної продукції. Моделювання задач виробництва та транспортування є визначальним для забезпечення критичного рівня запасів, зменшення часу доставки та уникнення затримок, що є важливим для фармацевтичної продукції, яка часто вимагає особливих умов зберігання та транспортування і має обмежений термін придатності. Таким чином, розроблення та використання методів математичного моделювання дає змогу фармацевтичним компаніям приймати обґрунтовані рішення, які мінімізують витрати, оптимізують продуктивність і покращують якість фармацевтичної опіки. Керування, що базується на математичних моделях, є визначальним для підвищення ефективності виробництва, швидшого адаптування до змін ринкових умов, реалізації ефективної та надійної медичної допомоги.

Основні завдання теми практичного заняття

- ✓ Ознайомитися з теоретичними основами математичного моделювання систем оптимального керування, зокрема в контексті фармацевтичного виробництва та логістики.
- ✓ Розглянути типові моделі оптимального керування, які застосовуються у фармації:
 - моделі оптимального планування виробництва;
 - моделі оптимального транспортування продукції.
- ✓ Побудувати математичну модель задачі оптимального керування (визначення цільової функції, змінних керування, системи обмежень).
- ✓ Навчитися застосовувати методи розв'язання задач оптимізації, зокрема:
 - методи лінійного програмування (наприклад, симплекс-метод);
 - методи розв'язання транспортних задач (метод північно-західного кута, метод потенціалів);
 - чисельні методи та комп'ютерні засоби (Excel Solver, Python, MathCAD).
- ✓ Розв'язати прикладну задачу оптимального виробництва та транспортування з використанням СКМ.
- ✓ Проаналізувати отримані результати, зробити висновки щодо ефективності обраного варіанту керування.

Досягнення цих цілей допоможе студентам не тільки засвоїти теоретичні знання, але й отримати практичні навички, необхідні для роботи в сучасній фармацевтичній промисловості.

Основні поняття теми.

Оптимальне керування: процес прийняття рішень з метою досягнення найкращих можливих результатів у певних умовах.

Математичне моделювання: використання математичних структур, таких як рівняння, нерівності та функції, для представлення реальних систем і процесів.

Оптимізація: процес пошуку найкращого рішення з можливих, враховуючи певні обмеження та критерії.

Транспортна логістика: управління процесом транспортування товарів від виробника до кінцевого споживача.

Короткі теоретичні відомості

Історія оптимізації як науки має глибокі корені, що сягають ще давніх часів, коли людство зіткнулося з необхідністю ефективного використання обмежених ресурсів. Математичне програмування – розділ прикладної математики, що вивчає багатомірні екстремальні задачі з обмеженнями. Перші дослідження у галузі вивчення цих задач здійснено французьким математиком Ж. Лагранжем (1736-1813), присвячено пошукові екстремуму функції багатьох змінних, які задовольняють накладені на них відповідні обмеження [2].

Однак, сучасне математичне програмування передусім розглядає властивості та розв'язки математичних моделей економічних процесів. Математична модель виробничої задачі може бути застосована для різних задач, де виникає проблема вибору найкращого (оптимального) варіанта. Слово «оптимальний» походить від латинського *optimus*, що значить – найкращий, досконалий. Щоб знайти оптимальний серед множини різних варіантів, доводиться розв'язувати задачі на знаходження максимуму чи мінімуму певних показників, тобто розв'язувати задачі, що об'єднуються єдиним терміном «екстремальні задачі» або «задачі на *extremum*» [3].

Постановка задачі оптимізації та основні поняття.

Оптимізація полягає в послідовному виконанні декількох прогонів моделі з різними значеннями параметрів і знаходженні оптимальних результатів, при яких цільова функція досягає свого *екстремуму*. Структура оптимізаційної моделі складається з трьох основних елементів: *цільової функції, обмежень та її змінних*. [4].

Математичний опис мети, досягнення якої вимагається при розв'язуванні реальної задачі називається *цільовою функцією Z*, яку часто називають також критерієм якості або критерієм ефективності. Обмеження, що відтворюють, як правило, нестачу відповідних ресурсів або умови, за яких відбувається певний процес, визначають деяку множину *X* значень величин, від яких залежить цільова функція і які задовольняють всі умови задачі. Ця множина значень утворює допустиму множину задачі. Екстремальна задача в математичному поданні є задачею відшукування *екстремуму* (мінімуму чи максимуму) деякої *функції Z* на деякій множині *X*. Серед екстремальних задач виділяють *задачі мінімізації і задачі максимізації*.

Задача мінімізації (максимізації) записується у вигляді:

$$Z \rightarrow \min (\max), x \in X$$

де функція *Z* – цільова функція, *X* – допустима множина.

При розв'язанні оптимізаційних задач важливо знаходження не локальних екстремумів, а глобального максимуму чи глобального мінімуму (найбільшого або найменшого значень) функції на множині *X*. У випадку, коли цільова функція, яка оптимізується й обмеження лінійні,

завдання оптимізації вирішується методами лінійного програмування й зазвичай називається *задачею лінійного програмування*. Задача лінійного програмування полягає в знаходженні n змінних x_1, x_2, \dots, x_n , які мінімізують (або максимізують) дану лінійну цільову функцію:

$$Z = f(x_1, x_2, \dots, x_n) = c_1x_1 + c_2x_2 + \dots + c_nx_n$$

при лінійних обмеженнях-рівностях:

$$a_{i1}x_1 + a_{i2}x_2 + \dots + a_{in}x_n = A_i, \text{ де } i = 1, 2, \dots, k$$

і лінійних обмеженнях - нерівностях:

$$A_{j1}x_1 + A_{j2}x_2 + \dots + A_{jn}x_n \geq B, \text{ де } j = 1, 2, \dots, m.$$

Допустимим розв'язком задачі лінійного програмування є впорядкована множина чисел (x_1, x_2, \dots, x_n) , що задовольняють обмеженням. Це точка в n -мірному просторі. Найчастіше оптимальний розв'язок, якщо він існує, є єдиним. Однак можливі випадки, коли оптимальних розв'язків безліч.

Практична частина заняття

Демонстраційний приклад 1.

Фармацевтичне підприємство повинно виготовити 100 одиниць ліків трьох видів (x_1, x_2, x_3) , але не менше 20 одиниць кожного виду.

На виготовлення однієї одиниці ліків x_1, x_2, x_3 відповідно витрачається 4 кг, 3,4 кг, і 2 кг сировини типу А, а її запаси складають 340 кг, а також на виготовлення цих ліків витрачається сировина типу В відповідно по 4,75 кг, 11 кг, і 2 кг і її запаси складають 700 кг.

Прибуток, що дає реалізація кожної одиниці ліків складає 40, 30 і 20 грн.

Визначити скільки одиниць ліків кожного типу x_1, x_2, x_3 необхідно виготовити для отримання максимального прибутку при умові встановлених запасів сировини («А» та «В»).

Для вирішення задачі необхідно:

1. скласти цільову функцію;
2. математично прописати обмеження (наприклад $x_1 \geq 20$ і т.д.)
3. скласти систему лінійних рівнянь по затратам сировини
4. скласти рівняння для загальної кількості ліків;
5. задати максимальне значення цільовій функції;
6. визначити яку кількість ліків кожного типу доцільно виготовляти;
7. визначити прибуток;
8. зробити перевірку.

Сформулюємо математичну модель задачі, яка складається з цільової функції та системи нерівностей, описують існуючі обмеження. Цільова функція, визначає максимальний прибуток від реалізації фармацевтичної продукції: $f(x_1, x_2, x_3) := 40 \cdot x_1 + 30 \cdot x_2 + 20 \cdot x_3$

Продемонструємо розв'язок задачі оптимізації виготовлення ліків в програмі MathCad (Рис. 1).

$f(x1, x2, x3) := 40 \cdot x1 + 30 \cdot x2 + 20 \cdot x3$ f - Цільова функція
 $x1 := 1$ $x2 := 1$ $x3 := 1$
Given
 $x1 \geq 20$ $x2 \geq 20$ $x3 \geq 20$
 $4 \cdot x1 + 3.4 \cdot x2 + 2 \cdot x3 \leq 340$ Пропишемо обмеження
 $4.75 \cdot x1 + 11 \cdot x2 + 2 \cdot x3 \leq 700$
 $x1 + x2 + x3 = 100$ Функція *Maximize* визначає максимальний
 прибуток від реалізації ліків $x1, x1, x3$

$\begin{pmatrix} x1 \\ x2 \\ x3 \end{pmatrix} := \text{Maximize}(f, x1, x2, x3)$ +

Знаходимо оптимальну кількість одиниць ліків, яка задовільняє обмеженням та дає максимальний прибуток від реалізації

$\begin{pmatrix} x1 \\ x2 \\ x3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 56 \\ 20 \\ 24 \end{pmatrix}$

$f(x1, x2, x3) = 3.32 \times 10^3$

Рис. 1 – Моделювання оптимізаційної задачі в MathCad

Проаналізуємо розв’язок оптимізаційної задачі: Цільова функція показала, що при виготовленні ліків $x1 = 56$; $x2 = 20$ $x3 = 24$ ми отримаємо максимальний прибуток в розмірі 3320 грошових одиниць.

Демонстраційний приклад 2.

Пропонується типова транспортна задача, в якій потрібно мінімізувати вартість транспортування товару з кількох складів до кількох споживачів з урахуванням обмежень на кількість товару на складах і потребу споживачів. Розв’язання такої задачі зазвичай здійснюється методом лінійного програмування або через спеціальні методи розв’язку транспортних задач, як, наприклад, метод північно-західного кута або метод потенціалів. Для розв’язання необхідно скористатись методом потенціалів (метод оптимізації). Цей метод ґрунтується на коригуванні значень транспортних маршрутів таким чином, щоб зменшити загальні витрати.

Маємо такі умови задачі: на трьох складах зберігаються $a1=100$, $a2=200$, $a3=120$ одиниць фармацевтичної продукції одного найменування. Потрібно доставити її трьом споживачам, замовлення яких складають $b1=200$, $b2=110$, $b3=80$ одиниць. Вартість перевезень одиниці продукції зі складу одному споживачу вказані в транспортній таблиці 1.

Таблиця 1 – Вартість перевезень продукції

	b1=200	b2=110	b3=80
a1=100	4	2	6
a2=200	7	5	3
a3=120	1	7	6

Необхідно побудувати план перевезень, який забезпечить мінімальну вартість доставки. Для цього, окрім значень b_1, b_2, b_3 , потрібно ввести ще один, фіктивний, пункт призначення b_4 , якому присвоємо фіктивну заявку, що є різницею запасів на складах і потребу вказаної в заявках. Вартість перевезень із всіх пунктів відправки в фіктивний пункт призначення b_4 будемо вважати рівною нулю. Введенням фіктивного пункту призначення з його заявкою вирівнює баланс транспортної задачі (Табл. 2) і тепер її можливо вирішувати як звичайну транспортну задачу з правильним балансом (кількість перевезеного вантажу позначимо символами $x_1 \dots x_n$ відповідно).

Таблиця 2 – Вирівняли балансу транспортної задачі

	$b_1 = 200$	$b_2 = 110$	$b_3 = 80$	$b_4 = 30$
$a_1 = 100$	4 x_1	2 x_2	6 x_3	0 x_4
$a_2 = 200$	7 x_5	5 x_6	3 x_7	0 x_8
$a_3 = 120$	1 x_9	7 x_{10}	6 x_{11}	0 x_{12}

Сформулюємо математичну модель задачі та продемонструємо розв'язок транспортної задачі в програмі MathCad.

ORIGIN := 1
 $i := 1..12$ $x_i := 1$
 Запишемо цільову функцію, яка визначає загальну вартість перевезення
 $F(x) := 4 \cdot x_1 + 2 \cdot x_2 + 6 \cdot x_3 + 0 \cdot x_4 + 7 \cdot x_5 + 5 \cdot x_6 + 3 \cdot x_7 + 0 \cdot x_8 + 1 \cdot x_9 + 7 \cdot x_{10} + 6 \cdot x_{11} + 0 \cdot x_{12}$
Given
 $x_1 + x_2 + x_3 + x_4 = 100$ Запишемо обмеження:
 $x_5 + x_6 + x_7 + x_8 = 200$
 $x_9 + x_{10} + x_{11} + x_{12} = 120$
 по кількості заявок на отримання ліків (складемо систему рівнянь, права частина заявки).
 $x_1 + x_5 + x_9 = 200$
 $x_2 + x_6 + x_{10} = 110$
 $x_3 + x_7 + x_{11} = 80$
 $x_4 + x_8 + x_{12} = 30$
 Обмеження по кількості доставки має бути більше нуля
 $x_1 \geq 0$ $x_2 \geq 0$ $x_3 \geq 0$ $x_4 \geq 0$
 $x_5 \geq 0$ $x_6 \geq 0$ $x_7 \geq 0$ $x_8 \geq 0$
 $x_9 \geq 0$ $x_{10} \geq 0$ $x_{11} \geq 0$ $x_{12} \geq 0$

	1
1	0
2	100
3	0
4	0
5	80
6	10
7	80
8	30
9	120
10	0
11	0
12	0

Minimize(F, x) =
 Скористаємось вбудованою функцією Minimize, для знаходження значень $x_1 \dots x_{12}$ при яких $F(x)$ (вартість перевезень) буде мінімальною.
 кількість перевезеного товару, при мінімальній вартості транспортування
 $x_1 := 0$ $x_2 := 100$ $x_3 := 0$ $x_4 := 0$
 $x_5 := 80$ $x_6 := 10$ $x_7 := 80$ $x_8 := 30$
 $x_9 := 120$ $x_{10} := 0$ $x_{11} := 0$ $x_{12} := 0$
 Мінімальна вартість перевезень:
 $F(x) = 1.17 \times 10^3$

Рис. 2 – Моделювання транспортної задачі в MathCad

Аналізуючи отримані дані можна зробити висновок, що для мінімізації вартості перевезень зі складу a_1 доцільно перевозити лише споживачу b_2 (100). А зі складу a_2 споживачу b_1 (80), споживачу b_2 (10) і споживачу b_3 (80). Зі складу a_3 лише споживачу b_1 (120). Таким чином всі

потреби споживачів задовольнили. На складі a_2 є залишок 30 одиниць продукції. Мінімальна вартість перевезень становить 1170 грошових одиниць.

Для візуалізації результатів моделювання складемо план перевезень (Табл. 3).

Таблиця 3 – Оптимальний план перевезень

	$b_1=200$	$b_2=110$	$b_3=80$	$b_4=30$
$a_1=100$	4 $x_1=0$	2 $x_2=100$	6 $x_3=0$	0 $x_4=0$
$a_2=200$	7 $x_5=80$	5 $x_6=10$	3 $x_7=80$	0 $x_8=30$
$a_3=120$	1 $x_9=120$	7 $x_{10}=0$	6 $x_{11}=0$	0 $x_{12}=0$

Транспортна задача є класичним прикладом задачі оптимізації, яка має безліч практичних застосувань, зокрема в логістиці, постачанні товарів, управлінні запасами та розподілі ресурсів. Розв'язання таких задач допомагають знайти оптимальні маршрути для мінімізації витрат, що є важливим для зниження загальних операційних витрат підприємств.

Завдання1. Виконати самостійно.

Фармацевтичне підприємство виробляє три лікарські засоби. Потрібно визначити, скільки одиниць кожного виробити, щоб:

- максимізувати прибуток;
- не перевищити наявні ресурси (сировина, обладнання)

Цільова функція: $Z = 10x_1 + 12x_2 + 8x_3 \rightarrow \max$

(де x_1, x_2, x_3 – кількість одиниць продукції відповідного типу)

Обмеження:

$$\begin{cases} 5x_1 + 3x_2 + 2x_3 \leq 100 & \text{(обмеження по сировині)} \\ 2x_1 + 4x_2 + x_3 \leq 80 & \text{(обмеження по обладнанню)} \\ x_1, x_2, x_3 \geq 0 & \text{(невід'ємність)} \end{cases}$$

Виконати розв'язок задачі (комп'ютерне моделювання) оптимізації виготовлення ліків скориставшись СКМ (наприклад MathCad). Зробити висновки.

Завдання2. Виконати самостійно.

Для виробництва ліків двох типів (x_1 і x_2) фармацевтичне підприємство використовує три види сировини (А, В, С). Норми витрати сировини кожного виду на виготовлення ліків А і В наведені в таблиці. Вказаний прибуток від реалізації однієї одиниці ліків кожного виду і загальна кількість сировини. Таблиця 4.

Таблиця 4 – Умови до самостійної роботи (завдання 20).

Види сировини	Норми сировини на одиницю ліків		Запаси сировини
	x_1	x_2	
А	12	4	300
В	4	4	120

С	3	12	252
Прибуток від однієї одиниці ліків	30	40	

Скласти план випуску ліків з максимальним прибутком.

Для вирішення задачі необхідно:

1. скласти цільову функцію;
2. математично прописати обмеження (наприклад $x_1 \geq 0$ і т.д.)
3. скласти систему лінійних рівнянь по затратам сировини (наприклад $x_1 \cdot 12 + x_2 \cdot 4 \leq 300$ і т.д.);
4. задати максимальне значення цільовій функції;
5. визначити скільки одиниць ліків x_1 та x_2 доцільно виготовляти;
6. визначити прибуток;
7. зробити перевірку.

Математичне та комп'ютерне моделювання є незамінним інструментом у фармацевції, оскільки дозволяє значно підвищити ефективність виробничих та логістичних процесів. Це дозволяє студентам та фахівцям розвивати навички аналізу, прогнозування та прийняття рішень у фармацевтичній практиці. Використання сучасних методів оптимізації сприяє покращенню якості лікарських засобів, зменшенню витрат і забезпеченню стабільного постачання препаратів на ринок[1].

Питання для контролю:

1. Які задачі у фармацевції можуть бути розв'язані за допомогою моделей оптимального керування?
2. Які основні етапи створення моделі оптимального планування виробництва фармацевтичної продукції?
3. Що називають об'єктом оптимізації?
4. Які фактори необхідно враховувати при моделюванні планування виробництва фармацевтичної продукції?
5. Як оптимізувати використання ресурсів у виробничому процесі за допомогою моделювання?
6. Назвіть основні етапи постановки задачі оптимізації.
7. Опишіть методику розв'язання оптимізаційних задач в системі MathCad.
8. Що таке задача оптимального транспортування і як вона застосовується у фармацевтичній галузі?
9. Які математичні формулювання використовуються для опису задач оптимального планування та транспортування?
10. Які критерії ефективності використовуються при оцінці результатів моделювання?

Література

1. Стучинська Н.В, Андрійчук М.Д., Микитенко П.В. Оптимізація виробничих та логістичних задач у фармації засобами математичного та комп'ютерного моделювання. *Вісник Національного технічного університету «ХПІ». Серія: Математичне моделювання в техніці та технологіях, №1 (8)'2025.*
2. Буреннікова Н. В., Зелінська О. В, Ушкаленко І. М., Буренніков Ю. Ю. Оптимізаційні методи та моделі: навчальний посібник. – *Вінниця : ВНТУ, 2019. – 121 с.*
3. Жалдак М.І., Триус Ю.В. Основи теорії і методів оптимізації: Навчальний посібник. – *Черкаси: Брама-Україна, 2005. – 608 с.*
4. Тараненко Ю., Федоренко І. Імітаційне моделювання логістичних процесів // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка: Економіка. – 2016. – № 8(185). – С. 38 – 44.*
5. Стучинська Н.В., Андрійчук М.Д. Формування фахово спрямованих предметних компетентностей магістрів фармації засобами моделювання ефективності реклами фармацевтичної продукції. *Медицина та фармація: освітні дискурси. 2024. (2). С. 35–42.*
6. Чалий О.В., Стучинська Н.В, Меленєвська А.В. Вища математика: Навч.посібник для студ. мед. та фарм. навч. закладів. – *К.: Техніка, 2001. – 204 с.*
7. Булах І.Є., Войтенко Л.П., Кривенко І.П. Комп'ютерне моделювання у фармації: навчальний посібник. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина». 2017. 208 с.

Посилання на тест. Тема 6:

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSe695n8jCsPtNJEqywWgziaXzfBkGc-SfTziwDLQXPg59bXNw/viewform?usp=header>

QR код до тестування. Тема 6



Тема 7. Моделювання ефективності рекламних кампаній фармацевтичних продуктів за допомогою логістичної кривої: оптимізація стратегій та підвищення конкурентоспроможності.

Стучинська Н.В., д.пед.н., професорка, завідувачка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Андрійчук М.Д., викладач кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Фармацевтична галузь постійно змінюється та розвивається, вимагаючи від фахівців не лише глибоких теоретичних знань, але й практичних й різнопланових умінь та навичок для успішної реалізації їхньої професійної діяльності. Зростання конкуренції та швидкі технологічні зміни створюють перед фармацевтичними компаніями завдання ефективного просування своєї продукції на ринку. Для підвищення рівня продажів лікарських засобів, з урахуванням можливостей фірми та специфіки ринку, необхідно використовувати гнучкі інструменти, спрямовані на швидке надання споживачам інформації про препарати та підкреслення їхніх переваг. Одним із таких інструментів є реклама, яка відіграє вирішальну роль у формуванні споживчих переваг[1].

Рекламні витрати, як і будь-які інші статті витрат, враховуються у сукупних витратах фірми, проте вони мають властивість бути повністю регульованими і практично не залежать від обсягу виробництва. Ефективна стратегія управління рекламними витратами дозволяє фірмі за короткий час, навіть при невеликих витратах, значно збільшити обсяг продажів без змін у виробничому процесі. Це підкреслює важливість ретельного планування та реалізації рекламних кампаній, що сприяє зміцненню позицій компанії на ринку та підвищенню її конкурентоспроможності.

Основні завдання теми практичного заняття

- ✓ Ознайомлення з логістичною функцією (логістичною кривою) як інструментом моделювання ефективності рекламної кампанії.
- ✓ Формалізація процесу впливу реклами на попит фармацевтичного продукту за допомогою математичної моделі на основі логістичної функції.
- ✓ Навчитися використовувати логістичну модель для оцінки ключових параметрів кампанії, таких як:
 - початковий рівень попиту;
 - швидкість зростання ефекту;
 - момент насичення (ринкового плато).
- ✓ Провести побудову логістичної кривої за заданими даними про ефективність рекламної кампанії з використанням сучасних засобів комп'ютерної математики (наприклад, Python, MathCAD тощо).

- ✓ Проаналізувати вплив зміни параметрів моделі на результативність рекламної кампанії фармацевтичного продукту.
- ✓ Розвивати навички критичного мислення і прийняття рішень на основі результатів моделювання.

Короткі теоретичні відомості

При вивченні деяких фізичних процесів можна спостерігати явище, при якому фізична величина, що характеризує стан об'єкту, неоднозначно залежить від фізичної величини, що характеризує зовнішні умови. Це явище німецький фізик Е. Варбург (1846-1931) в 1880 р. назвав гістерезисом. Явище гістерезису обумовлене тим, що для зміни стану явища чи об'єкта дослідження при зміні зовнішніх умов завжди потрібний певний час; іншими словами, має місце певна інерційність – відставання показників від причин, що їх викликали. Графік такої залежності, показаний на рис. 1, отримав назву петлі гістерезису.

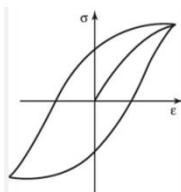


Рис. 1. Графічне зображення петлі гістерезису

Аналіз наукової літератури засвідчує, що явище гістерезису притаманне не тільки фізичним явищам і процесам, а має місце в багатьох галузях знань: в соціальних процесах, економіці, описі роботи різних механізмів, освіті при планування навчального процесу, ефективності реклами тощо. У контексті економічних та маркетингових явищ та процесів гістерезис може виникати через різноманітні причини. Наприклад, в ринкових процесах гістерезис може виникати через часові затримки у реакції споживачів на зміни цін або на рекламні кампанії. В цих випадках найбільш вдалим методом апроксимації петлі гістерезису буде використання S-подібних (логістичних) кривих [2].

Логістичними кривими адекватно описується чимало процесів у різних наукових галузях: динаміка поширення епідемій, процеси розвитку чисельності популяції в замкненому середовищі, деякі моделі поширення інформації, ефективність реклами тощо. Такий підхід є корисним для прогнозування результатів рекламних кампаній, оцінювання впливу змін цінової політики та інших маркетингових стратегій, дослідження динаміки попиту на окремі продукти з плином часу. Графік типової логістичної кривої подано на рис. 2.

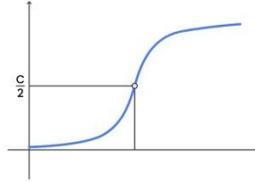


Рис. 2. Графічне зображення типової логістичної кривої

Логістична крива є математичною моделлю, яка може використовуватися для опису росту або поширення нового продукту на ринку. Ця крива відображає початкове швидке зростання попиту на продукт, за яким слідує повільне зниження темпів росту до моменту досягнення насичення ринку. Математично логістична крива може бути виражена формулою:
$$P(t) = \frac{L}{1 + e^{-k(t-t_0)}}$$

$P(t)$ - кількість продукту на час; L - максимальний потенціал продажів (насичення ринку); k - коефіцієнт росту; t_0 - час початку росту; t - час;

Використання рівняння логістичної кривої дозволяє зрозуміти динаміку змін у системі залежно від зростання затрат та визначити оптимальні стратегії розвитку. Використання програм СКМ, таких як MatCAD, дає змогу проводити аналіз та прогнозування за допомогою наукових та практичних методів, що є важливим аспектом сучасної фармацевтичної діяльності.

Демонстраційний приклад 1. Припустимо, що фармацевтична фірма розпочала рекламну кампанію нового препарату. За даними маркетологів маємо певну кількість потенційних покупців ($N=300000$). До початку рекламної компанії кількість покупців, які мали інформацію про препарат дорівнювала ($x_0=100\text{чол.}$). Подальша інформація розповсюджувалась в процесі спілкування з певним коефіцієнтом (k). Визначити через який час новий препарат стане загальновідомим, тобто коли кількість осіб, які знають про препарат, дорівнюватиме загальній кількості потенційних покупців (N). Якщо позначити $x=x(t)$ кількість покупців, що знають про новий препарат на момент часу t , тоді $(N-x)$ це кількість покупців, що на момент часу t ще не поінформовані про нього. Швидкість зростання кількості покупців, що знають про новий товар, похідна $\frac{dx}{dt}$ пропорційна

кількості зустрічей між поінформованими та непоінформованими покупцями $x \cdot (N-x)$.

Математична модель задачі буде диференціальне рівняння:
$$\frac{dx}{dt} = k \cdot x \cdot (N-x)$$

Продемонструємо розв'язок задачі динаміки поширення інформації про препарат в програмі MatCAD. Ми сформулюємо математичну модель для розв'язання її методом Рунге-Кутта. Одним із переваг MathCAD є те, що він має вбудовані функції для чисельного розв'язання диференціальних

рівнянь, включаючи функцію Radau для методу Рунге-Кутта. Це дає змогу легко виконувати обчислення без необхідності встановлювати додаткові пакети чи здійснювати додаткові налаштування (рис. 3).

$N := 300 \cdot 10^3$	Кількість потенційних покупців;	$x := 100$	кількість проінформованих покупців	$k := 2 \cdot 10^{-6}$	коефіцієнт спілкування
$D(t, x) := k \cdot x \cdot (N - x)$	Диференційне рівняння (математична модель)				
$P := 0$	Початок інтервалу інтегрування	$W := 36$	проміжок часу 36 місяців		
$n := W \cdot 30 \rightarrow 1080$	кількість точок встановимо такою, щоб отримати значення функції кожної доби				
$s := \text{Radau}(x, P, W, n, D)$	Функція для отримання чисельного розв'язку диференційного рівняння				

Рис.3. Розв'язок задачі за допомогою функції Radau в MathCAD.

Для більш точного визначення часу, коли новий препарат стане загальновідомим, скористаємося масивами значень часу t та кількості покупців x . В масиві значень x , за допомогою полоси прокрутки відшукаємо значення що відповідає кількості потенційних покупців $N = 3 \cdot 10^5$. Як бачимо, кількість потенційних покупців буде поінформована

на 840 день. В місяцях це відбудеться приблизно через 28 місяців. Дані розрахунки наведені на рисунку 4.

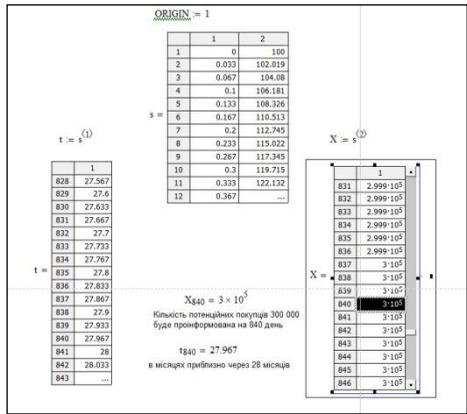


Рис.4. Визначення часу коли новий препарат стане загальновідомим. Візуалізацію нашої моделі виконаємо інструментами MathCAD.

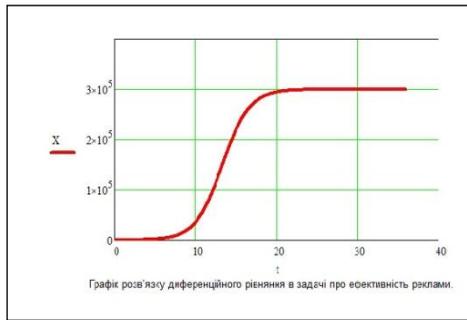


Рис.5. Логістична крива. Динаміка поширення інформації про препарат виконано в MathCAD.

З діаграми можна зрозуміти, що максимальна кількість покупців, поінформованих стосовно нового фармацевтичного препарату, досягає максимально можливого значення (тобто загальної кількості потенційних покупців $N=300\,000$) десь між 20-м та 30-м місяцями від початку рекламної кампанії. Це і є час, коли новий препарат стане загальновідомим. За допомогою цієї інформації можна оптимізувати рекламну кампанію, визначити оптимальний час завершення рекламних заходів або змінити стратегію просування продукту.

Завдання 1. Виконати самостійно. Фармацевтична фірма виготовила новий препарат, про який населенню мало відомо. Кількість потенційних покупців складає $N=200\,000$. До початку рекламної кампанії кількість покупців, які мали інформацію про препарат дорівнювала ($x_0=50$).

Подальша інформація розповсюджувалась в процесі спілкування з певним коефіцієнтом ($k=0,003$). Визначити через який час новий препарат стане загальновідомим, тобто коли кількість осіб, які знають про препарат, дорівнюватиме N . Якщо позначити $x=x(t)$ кількість покупців, що знають про новий препарат на момент часу t , тоді $(N-x)$ це кількість покупців, що на момент часу t ще не поінформовані про нього. Швидкість зростання кількості покупців, що знають про новий товар, похідна $\frac{dx}{dt}$ пропорційна

кількості зустрічей між поінформованими та непоінформованими покупцями $x \cdot (N-x)$.

Математична модель задачі буде диференціальне рівняння: $\frac{dx}{dt} = k \cdot x \cdot (N-x)$

Динаміку поширення інформації про препарат моделювати в MathCAD. Побудувати графік логістичної кривої.

Визначити через який час новий препарат стане загальновідомим, тобто коли кількість осіб, які знають про препарат, дорівнюватиме N .

Завдання 2. Виконати самостіно. Припустимо, що у нас є дані про обсяги продажу нового фармацевтичного препарату (наведені в табл. 1).

Таблиця 1. Дані продаж фармацевтичного препарату протягом 7 місяців

Місяць (t)	1	2	3	4	5	6	7
Продажі (P(t))	100	250	500	800	1100	1350	1500

Бажана кількість продажів за місяць $N=1700$, коефіцієнт росту; $k=0,3$, а час початку росту; $t_0 = 1$ (перший місяць). Тоді формула для логістичної кривої набуде вигляду: Визначити через який час продажі препарату дорівнюватиме N .

$$P(t) = \frac{1700}{1 + e^{-0,3(t-1)}} \text{ (математична модель)}$$

Моделювати в MathCAD динаміку продажів препарату.

Побудувати графік логістичної кривої.

Практичне заняття підтверджує, що моделювання ефективності реклами фармацевтичної продукції є актуальною темою. Цей підхід дозволяє не лише аналізувати ефективність рекламних стратегій, але й розвивати у студентів необхідні навички для професійного використання таких інструментів у майбутній кар'єрі.

Питання для контролю:

1. Які процеси описує явище гістерезису?
2. Логістичними кривими адекватно описується чимало процесів перелічіть їх?
3. Який загальний вигляд математичної моделі логістичної функції?
4. Що означає параметр L у логістичній моделі?
5. Яку роль відіграє параметр k у логістичній моделі?

6. Які етапи проходить рекламна кампанія фармацевтичного продукту згідно з логістичною моделлю?
7. Як визначити момент насичення ринку фармацевтичного продукту за логістичною кривою?
8. Що таке точка перегину логістичної кривої, і як вона інтерпретується в контексті маркетингу?
9. Як логістичне моделювання може допомогти оптимізувати витрати на рекламу?
10. Як логістичне моделювання може підвищити конкурентоспроможність фармацевтичної компанії?

Література

1. Стучинська, Н. В., & Андрійчук, М. Д. (2024). Формування фахово спрямованих предметних компетентностей магістрів фармації засобами моделювання ефективності реклами фармацевтичної продукції. *Медицина та фармація: освітні дискурси*, (2), 35–42. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-2-7>
2. Геометричні характеристики s-подібних (логістичних) кривих, що застосовуються при моделюванні явища гістерезису, С.В. Гадецька та В. ю. Дубницький та Ю.І. Кушнерук та Л.Д. Філатова та О.І. Ходирев, Системи обробки інформації, 2021. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:239247764>
3. Планування маркетингової політики фармацевтичного підприємства. Формування асортиментної політики. Управління товарними запасами. Персональний продаж та стимулювання збуту лікарських засобів. Навчальний посібник для керівників фармацевтів/провізорів-інтернів на базах стажування / І. В. Бушуєва, Н.М. Борисенко. Т. Г. Литвиненкова – ЗДМУ. – 2022.

Посилання на тест. Тема 7:

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeLTAnfsP2XU8yJqVvBX1dnpN2ViK49BKlfcfd29YdbiSm4rQ/viewform?usp=header>

QR код до тестування. Тема 7



Змістовий модуль 3. Методи статистичного аналізу у фармацевтиці: контроль якості, порівняльне дослідження препаратів та прогнозування результатів.

Тема 8. Розв'язання фармацевтичних задач з застосуванням методів статистичного аналізу. Вибір оптимальних методів якісного і кількісного аналізу речовин при розробці фармацевтичних препаратів. Перевірка ефективності, лікарських засобів. Критерії перевірки статистичних гіпотез для контролю якості фармацевтичних препаратів

Стучинська Н.В., д.пед.н., професорка, завідувачка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Микитенко П.В., д.пед.н., доцент кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Андрійчук М.Д., викладач кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Колпакова С.В., викладач кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

У сучасній фармації застосування статистичних методів набуває дедалі більшого значення на всіх етапах розробки, виробництва та контролю якості лікарських засобів. Надійність і достовірність результатів фармацевтичних досліджень значною мірою залежить від коректного вибору методів статистичного аналізу, що дає змогу здійснювати обґрунтовані рішення під час розробки та оцінки ефективності нових препаратів.

Особливого значення набуває використання статистичних критеріїв для перевірки гіпотез щодо якості лікарських засобів, що дозволяє об'єктивно контролювати відповідність продукції встановленим стандартам.

Практичне володіння інструментами статистичного аналізу формує у майбутніх фахівців здатність критично оцінювати експериментальні дані, проводити валідацію методик аналізу та приймати рішення щодо ефективності та доцільності застосування лікарських засобів.

Статистика – це наука, яка вивчає статистичні методи збирання, опрацювання, подання, аналізу та інтерпретації даних. Загалом, проведення статистичного аналізу дозволяє добувати інформацію з даних і оцінювати якість цієї інформації.

Основні завдання теми практичного заняття

- ✓ Ознайомлення з основними статистичними методами, які застосовуються у фармацевтичних дослідженнях для аналізу експериментальних даних.
- ✓ Застосування методів описової статистики для систематизації, представлення та первинної обробки експериментальних даних.

- ✓ Проведення розрахунків основних параметрів варіаційного ряду (середнє арифметичне, дисперсія, стандартне відхилення, похибка середнього та ін.) для аналізу якості результатів.
- ✓ Розуміння принципів і застосування критеріїв перевірки статистичних гіпотез, зокрема t-критерію Стьюдента, критерію Фішера, χ^2 -критерію та ін., для оцінки достовірності відмінностей між серіями препаратів.
- ✓ Розв'язання практичних задач, пов'язаних із валідацією аналітичних методів, перевіркою стабільності складу препарату та оцінкою відповідності нормативній документації.
- ✓ Формування аналітичного мислення у студентів, здатності до об'єктивної оцінки експериментальних даних та прийняття рішень на основі статистичних доказів.

Короткі теоретичні відомості

Статистика – це наука, яка вивчає статистичні методи збирання, опрацювання, подання, аналізу та інтерпретації даних. Загалом, проведення статистичного аналізу дозволяє добувати інформацію з даних і оцінювати якість цієї інформації.

При проведенні медичних досліджень здійснюється накопичення та аналіз отриманих результатів. До головних понять та методів, що використовуються в біостатистиці, відносяться такі:

Параметр – властивості, що піддаються оцінюванню в якісній або кількісній формі.

Кількісні змінні визначають вимірювані чи обчислювані величини, які безпосередньо представляють обсяг певної ознаки або кількість її елементарних одиниць.

Якісні змінні вказують, до якої з декількох нечислових категорій належить об'єкт, вони реєструють певну ознаку, якою володіє об'єкт.

Випадкова величина – числові змінні, що в результаті експерименту, який може бути повторений за незмінних умов велику кількість разів, можуть набути значень x_1, x_2, \dots, x_n .

Дискретна випадкова величина – величина, що може набувати лише окремі, ізольовані одне від одного значення.

Неперервна випадкова величина – величина, що може набувати довільного значення у певному інтервалі (будь-які числа).

Генеральна сукупність – сукупність, що складається з усіх одиниць спостереження, які можуть бути до неї віднесені відповідно до мети дослідження.

Вибірка – частина генеральної сукупності, за властивостями якої судять про генеральну сукупність. Вимоги до вибіркової сукупності: однорідність та

репрезентативність (здатність вибірки відтворювати генеральну сукупність).

Варіаційний ряд – ряд чисел, що представляють всі значення, які приймає змінна, що зустрічається з відповідною частотою.

Частота (p) – абсолютна чисельність окремих змінних у сукупності, що вказує на поширеність цієї змінної у варіаційному ряді (статистична функція: FREQUENCY).

Мода – значення, яке зустрічається з найбільшою частотою (статистична функція: MODE).

Медіана – значення, що поділяє розподіл на дві рівні частини, центральне або середнє значення серії спостережень, упорядкованих за зростанням або спаданням.

Математичне сподівання – сума всіх можливих значень змінної, помножених на їхні ймовірності.

$$M(X) = \sum_{i=1}^n x_i \times p_i, \quad (1)$$

Середньоарифметична величина – сума всіх фіксованих значень, поділена на кількість елементів.

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{n}, \quad (2)$$

Середнє квадратичне відхилення (σ) – величина, яка характеризує ступінь розсіювання варіаційного ряду навколо середньої величини.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - x_{\text{сеп}})^2}{n-1}}, \quad (3)$$

Дисперсія – міра відхилення значень випадкової величини від центру розподілу.

$$D(X) = \sigma^2, \quad (4)$$

Коефіцієнт варіації – величина, необхідна для порівняння ступеня розмаїтості ознак, виражених у різноманітних одиницях.

$$C_v = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100, \quad (5)$$

Помилка репрезентативності – відхилення вибіркової сукупності за певними характеристиками від генеральної сукупності.

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \quad (6)$$

Довірчий інтервал – інтервал, у межах якого з заданою довірчою ймовірністю можна очікувати значення оцінюючої випадкової величини.

$$X_n = \bar{x} \pm tm, \quad (7)$$

При малій вибірці ($n < 30$) t оцінюється за таблицею Ст'юдента. Для великої вибірки ($n > 30$) $t = 2$ ($P = 95\%$) та $t = 3$ ($P = 99\%$).

Статистичні гіпотези – це припущення, що відносяться до виду розподілу випадкової величини або окремих його параметрів. Для оцінювання параметрів по емпіричним законам сформулюється нульова гіпотеза про «відсутність розбіжностей» (H_0 : якщо ймовірності випадкового попадання деяких вибірок у кожен з t категорій є рівними між собою і $p_{1i} = p_{2i}$ (p_n – ймовірність події) то статистично значущих відмінностей не спостерігається) та альтернативна (H_1 : $p_{1i} \neq p_{2i}$ хоча б для однієї розглянутої категорії, виявлено статистично значущі відмінності).

Нульова гіпотеза є прикладом статистичного висновку, якщо нульова гіпотеза відхиляється, то висновок полягає в тому, що в сукупності, яка розглядається є розбіжності та приймається альтернативна гіпотеза. Ймовірність з якою може бути відхилена нульова гіпотеза, коли вона є вірною, називається рівнем значущості (для медико-біологічних досліджень достатнім є рівень значущості $\alpha = 0,05$). Ймовірність прийняття правильності рішення називається довірчою ймовірністю (для медико-біологічних досліджень $p = 0,95$).

Перевірка гіпотез, як правило, зводиться до оцінювання параметрів закону розподілу, до обчислення характеристик за даними спостережень. Такі характеристики називаються критеріями перевірки ($T_{\text{емп}}$). Потім за таблицею точок критичних областей, для певного розподілу для числа ступенів вільності ν на рівні значущості α знаходять критичне значення величини ($T_{\text{кр}}$). Чим менший рівень значущості, тим менша ймовірність відхилення гіпотези коли вона є вірною:

- якщо $T_{\text{емп}} > T_{\text{кр}}$ то гіпотеза відхиляється;
- якщо $T_{\text{емп}} < T_{\text{кр}}$ то гіпотеза приймається.

Етапи перевірки статистичних гіпотез:

1. Визначення статистичної моделі, що буде використовуватися.
2. Встановлення набору передумов відносно закону розподілу випадкової величини й її параметрів.
3. Формулювання нульової (H_0) та альтернативної (H_1) гіпотези.
4. Обрання критерію, який підходить до висуненої статистичної моделі.
5. Обрання рівня значущості α в залежності від надійності висновків, що вимагаються.
6. Визначення критичної області для перевірки H_0 .

7. Розрахунок значення вибраного статистичного критерію для існуючих даних.
8. Порівняння розрахованого значення критерію ($T_{\text{емп}}$) з критичним ($T_{\text{кр}}$), а потім вирішують приймати чи відкинути H_0 .

Основи роботи з програмою STATISTICA

Перед початком роботи: побудовою графіків, діаграм, розрахунку статистичних характеристик та критеріїв у програмі *STATISTICA*, необхідно створити таблицю відповідної розмірності натиснувши *File/New*. Вказати кількість стовпчиків (Number of variables) та рядків (Number of cases), а також обрати формат даних який буде вводиться в таблицю (Рис. 1). Після чого натиснути на заголовок стовпчика (наприклад, Var1), перейменувати його (Рис. 2) та внести дані до таблиці.

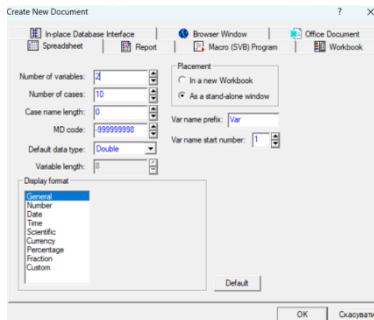


Рис. 1. Вікно створення нової таблиці

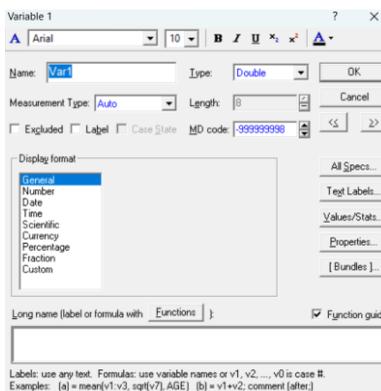


Рис. 2. Вікно налаштування стовпців таблиці

Для побудови діаграм різних типів потрібно скористатись вкладкою на панелі інструментів *Graphs* (Рис. 3) та обрати відповідний тип діаграми.

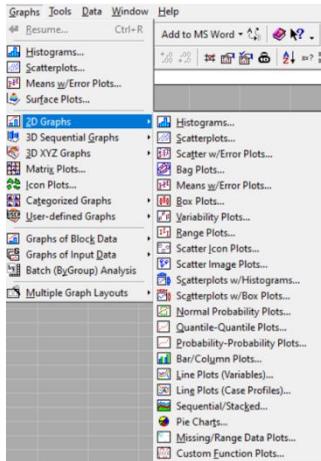


Рис. 3. Пункт меню *Graphs*

Обравши тип діаграми необхідно вказати змінні Var1 та Var2 для побудови наприклад, графіка залежності (Рис. 4) чи стовпчикової діаграми (Рис. 5).

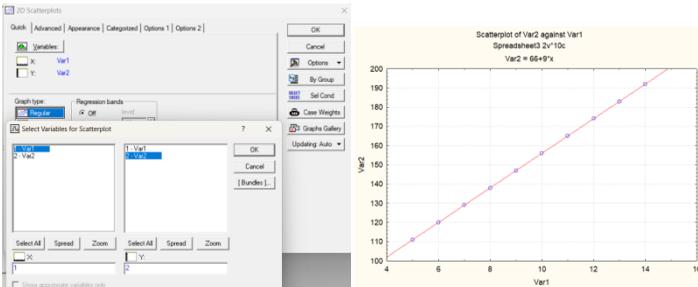


Рис. 4. Побудова 2D Scatterplots

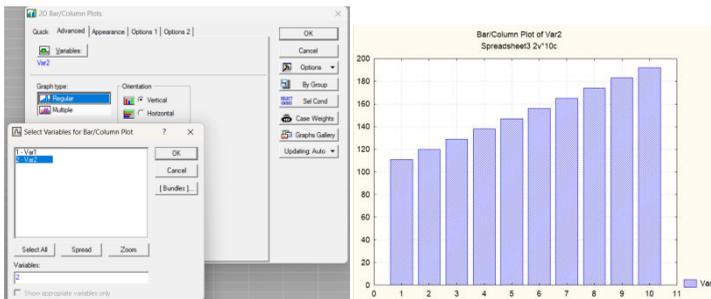


Рис. 5. Побудова 2D Bar/Column Plots

Для того щоб розрахувати основні статистичні характеристики в програмі STATISTICA необхідно скористатись вкладкою на панелі

інструментів *Statistics* (Рис. 6) та обрати в пункті *Basic Statistics/Tables* опцію *Descriptive statistics*.

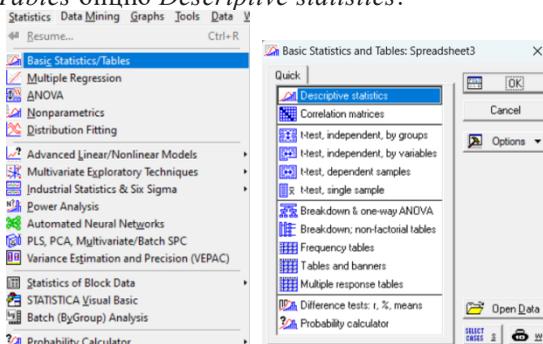


Рис. 6. Пункт меню *Statistics*

Далі необхідно обрати колонки таблиці Var1 чи Var2 для яких будуть розраховуватись статистичні характеристики та натиснути на кнопку *Summary* (Рис. 7). Після чого з'явиться таблиця з необхідними розрахованими показниками (Рис. 8).

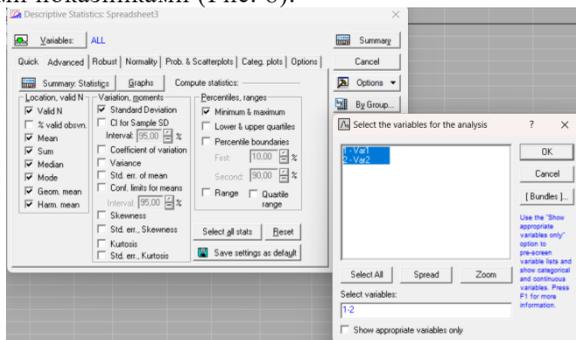


Рис. 7. Налаштування розрахування статистичних характеристик

Descriptive Statistics (Spreadsheet3)											
Variable	Valid N	Mean	Geometric Mean	Harmonic Mean	Median	Mode	Frequency of Mode	Sum	Minimum	Maximum	Std.Dev.
Var1	10	9.5000	9.0369	8.5600	9.5000	Multiple	1	95.0000	5.0000	14.0000	3.02765
Var2	10	151.5000	149.2520	146.9849	151.5000	Multiple	1	1515.0000	111.0000	192.0000	27.24885

Рис. 8. Результат виконання *Descriptive statistics*

Також, у програмі STATISTICA є можливість розрахунку параметричного критерію Ст'юдента, для цього потрібно скористатись пунктом *Basic Statistics/Tables* (Рис. 9). Критерій Ст'юдента використовується для оцінювання вірогідності статистичної різниці між двома вибірками. При великій кількості спостережень ($n > 30$) різниця між показниками є вірогідною.

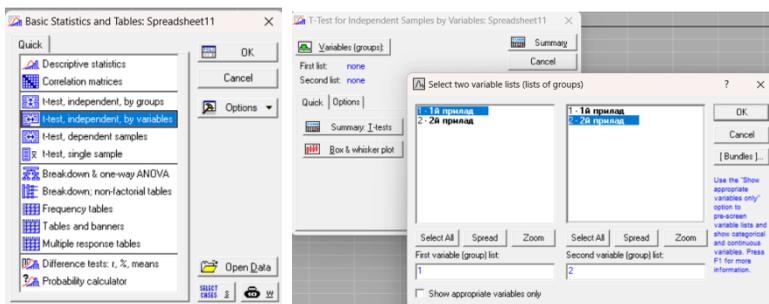


Рис. 9. Розрахунок критерію Ст'юдента

Після обчислення $t_{емп}$ його порівнюють з $t_{кр}$:

- Якщо $t_{емп} < t_{кр}$ на рівні 95 %, то вибіркова різниця ненадійна, тобто відмінності у вибірках випадкові.
- Якщо $t_{кр} 95\% \leq t_{емп} \leq t_{кр} 99\%$, то вибіркова різниця надійна з імовірністю 95%.
- Якщо $t_{емп} \leq t_{кр}$ на рівні 99,9%, то вибіркова різниця надійна з імовірністю 99,9%.

Зокрема, якщо ймовірність помилково відхилити нульову гіпотезу про рівність середніх значень $p \geq 0,05$, то приймається H_0 , якщо $p < 0,05$ гіпотеза H_0 відхиляється (Рис. 10).

T-test for Independent Samples (Spreadsheet11)												
Note: Variables were treated as independent samples												
Group 1 vs. Group 2		Mean	Mean	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std.Dev.	Std.Dev.	F-ratio	p
Group 1	Group 2	Group 1	Group 2				Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	Variances	Variances
1й прилад vs. 2й прилад		25.90000	26.80000	-1,54602	18	0,139501	10	10	1,197219	1,398412	1,364341	0,650991

Рис. 10. Результати розрахунку критерію Ст'юдента

Практична частина заняття.

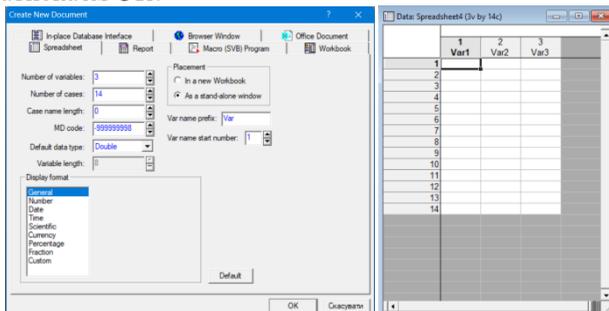
Демонстраційний приклад 1. Для підвищення ефективності продажів в аптеці А було організовано акцію. Маємо дані про щоденний товарообіг аптеки за 14 днів акції та напередодні акції. Потрібно зробити порівняльний аналіз товарообігу аптеки на передодні та під час проведення акції на основі показників, представлених у Таблиці 1.

Таблиця 1

День	Щоденний товарообіг аптеки до акції, тис. гр.	Щоденний товарообіг аптеки під час акції, тис. гр.
1	1217,35	1480,30
2	1345,25	1390,56
3	1378,98	1456,78
4	1267,20	1500,50
5	1201,45	1578,30
6	1297,80	1756,98
7	1457,30	1878,90

8	1345,25	1816,36
9	1378,98	1890,00
10	1267,20	1900,40
11	1201,45	1687,20
12	1297,80	1720,00
13	1398,70	1756,90
14	1450,30	1838,40

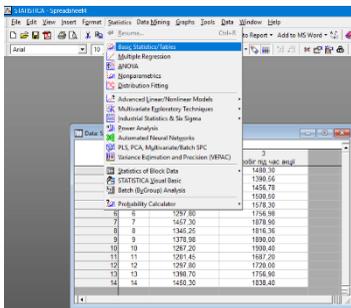
- ✓ Створити таблицю (3 стовпці і 14 рядків). Для цього у програмі STATISTICA обрати **File** → **New**. У вікні **Create New Document** задати необхідну кількість стовпців (*Number of variables*) і рядків (*Number of cases*) і натискаємо **OK**.

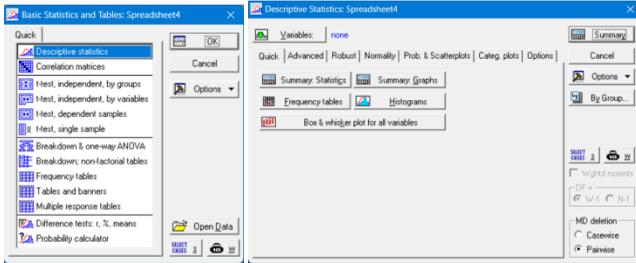


- ✓ Перейменувати змінні: **Var 1** в «День», **Var 2** в «Товарообіг до акції», **Var 3** в «Товарообіг під час акції». Заповнити таблицю.

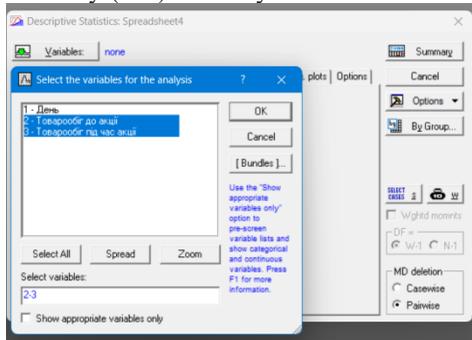
	1	2	3
	День	Товарообіг до акції	Товарообіг під час акції
1	1	1217,35	1480,30
2	2	1345,25	1390,56
3	3	1378,98	1456,78
4	4	1267,20	1500,50
5	5	1201,45	1678,30
6	6	1297,80	1756,98
7	7	1457,30	1878,90
8	8	1345,25	1816,36
9	9	1378,98	1890,00
10	10	1267,20	1900,40
11	11	1201,45	1687,20
12	12	1297,80	1720,00
13	13	1398,70	1756,90
14	14	1450,30	1838,40

- ✓ Обираємо меню **Statistics** → **Basic Statistics/Tables** → **Descriptive Statistics** → **OK**.

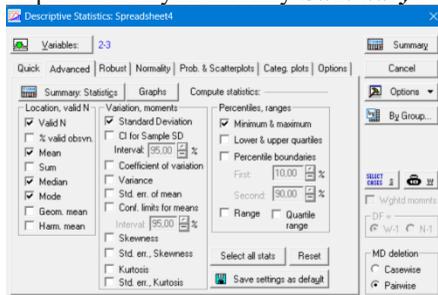




- ✓ Обрати змінні для аналізу (2-3) натиснувши **Variables**.



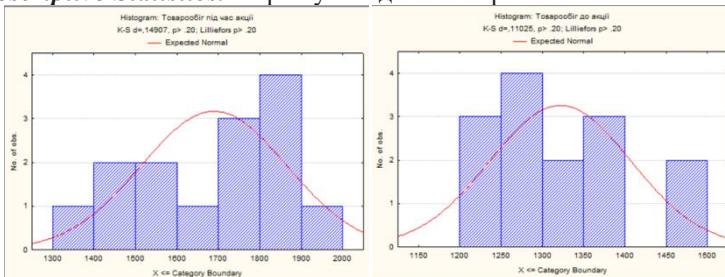
- ✓ Обрати обчислювальні процедури:
Valid N – кількість спостережень, **Mean** – середнє значення, **Median** – медіану, **Mode** – моду, **Standard Deviation** – стандартне відхилення, **Minimum&maximum** – мінімальне та максимальне значення, натиснувши на вкладку **Advanced**.
- ✓ Після вибору параметрів натиснути кнопку **Summary**.



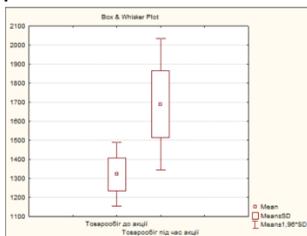
- ✓ Отримоємо таблицю результатів:

		Descriptive Statistics (Spreadsheet4)						
Variable		Valid N	Mean	Median	Mode	Minimum	Maximum	Std. Dev.
Descript1	Товарообіг до ауді	11	1321.786	1321.525	Multiple	2	1201.450	85.6726
Descript2	Товарообіг від час ауді	11	1689.399	1738.450	Multiple	1	1390.560	1900.400

- ✓ Побудувати діаграму розподілу частот значень товарообігу аптеки до і під час акції, натиснувши на кнопку **Histograms** вікна **Descriptive Statistics**. Отримуємо дві гістограми.



- ✓ Побудувати діаграму розмаху натиснувши на кнопку **Box&whisker plot for all variables**.



Діаграма розмаху показує розподіл числових даних на основі ключових статистичних показників (мінімум, максимум, медіана, дисперсія (довжина ящика та розмах вусів)).

Frequency table: Товарообіг під час акції (Spreadsheet4)						Frequency table: Товарообіг до акції (Spreadsheet4)					
Category	Count	Cumulative Count	Percent of Valid	Cumul % of Valid	% of all Cases	Category	Count	Cumulative Count	Percent of Valid	Cumul % of Valid	% of all Cases
1300.000<=x<=1400.000	1	1	7.14286	7.1429	7.14286	1150.000<=x<=1200.000	0	0	0.00000	0.0000	0.00000
1400.000<=x<=1500.000	2	3	14.28571	21.4286	14.28571	1200.000<=x<=1250.000	3	3	28.57143	21.4286	21.42857
1500.000<=x<=1600.000	2	5	14.28571	35.7143	14.28571	1250.000<=x<=1300.000	4	7	28.57143	50.0000	28.57143
1600.000<=x<=1700.000	1	6	7.14286	42.8571	7.14286	1300.000<=x<=1350.000	2	9	14.28571	64.2857	14.28571
1700.000<=x<=1800.000	3	9	21.42857	64.2857	21.42857	1350.000<=x<=1400.000	3	12	21.42857	85.7143	21.42857
1800.000<=x<=1900.000	4	13	28.57143	92.8571	28.57143	1400.000<=x<=1450.000	0	12	0.00000	85.7143	0.00000
1900.000<=x<=2000.000	1	14	7.14286	100.0000	7.14286	1450.000<=x<=1500.000	2	14	14.28571	100.0000	14.28571
Missing	0	14	0.00000	0.00000	100.0000	Missing	0	14	0.00000	0.00000	100.0000

- ✓ Зробити групування товарообігу аптеки до та під час проведення акції за трьома групами, натиснувши **Frequency tables** у вікні **Descriptive Statistics**.

Category (категорія) - *інтервали* товарообігу, в яких згруповано дані.

Count (кількість) - *кількість випадків* (наприклад, днів, транзакцій або інших одиниць обліку), для яких товарообіг потрапив у відповідний інтервал.

Cumulative Count (сукупна кількість) - *наростаюча кількість випадків*, починаючи з першого інтервалу і до поточного.

Percent of Valid (відсоток дійсних значень) - *відсоток випадків у поточному інтервалі від загальної кількості дійсних (непропущених) значень*.

Cumul % of Valid (сукупний відсоток дійсних значень) - *наростаючий відсоток дійсних значень*, починаючи з першого інтервалу і до поточного.

% of all Cases (відсоток від усіх випадків) - *відсоток випадків у поточному інтервалі* від загальної кількості всіх спостережень (включаючи пропущені, якщо вони є). У цьому випадку пропущених значень немає («Missing» = 0), тому цей стовпець збігається з «% of Valid».

Cumulative % of All (сукупний відсоток від усіх) - *наростаючий відсоток від усіх спостережень*, починаючи з першого інтервалу і до поточного.

Завдання 1. Виконати самостійно. Маркетинговий аналіз асортименту лікарських засобів (рослинних) седативної дії. При проведенні кон'юнктури ринку седативних лікарських засобів були визначені показники, що характеризують пропозиції та товарний асортимент на фармацевтичному ринку (Таблиця 2).

- Створити таблиці в програмі STATISTICA, що містять дані про кон'юнктуру ринку седативних рослинних лікарських засобів.
- Інтерпретувати дані у вигляді діаграм.

Таблиця 2

Показник	Дані (%)
Структура ринку седативних лікарських засобів на основі трави меліси	Україна: 28,6 Польща: 14,3 Угорщина: 4,7 Словенія: 9,5 Чехія: 19,0 Німеччина: 14,5 Швейцарія: 4,7 Іспанія: 4,7
Структура ринку седативних лікарських засобів на основі шишок хмелю звичайного	Україна: 76 Польща: 5 Чехія: 12 Німеччина: 7
Структура ринку седативних лікарських засобів на основі суцвіть лаванди	Україна: 18 Польща: 15 Австрія: 22 США: 25
Розподіл за лікарськими формами	Таблетки: 26 Краплі: 13 Капсули: 29 Збір: 6,4 Настоянки: 9,6 Розчин: 16

Завдання 2. Виконати самостійно. Під час контролю якості лікарської форми – таблеток гліборалу (глібенкламід), які мають містити декларовану дозу – 5 мг фармакологічної активної речовини, таблетки проаналізували на однорідність дозування (тобто на вміст фармакологічної активної речовини окремо в кожній таблетці). У десяти аналізах знайшли масу гліборалу, мг: 4,96; 4,98; 4,99; 5,00; 5,01; 5,02; 5,03; 5,05. Розрахуйте довірчий інтервал та знайдіть основні статистичні показники визначення маси фармакологічної активної речовини – гліборалу – при довірчій імовірності $P = 0,95$. Обґрунтуйте отримані результати.

Завдання 3. Виконати самостійно. Отримані такі результати визначення втрати в масі (y %) при висушуванні для субстанції глюкози: 9,29; 9,78; 9,99; 10,05; 10,11; 9,76; 9,12; 10,27. Розрахуйте довірчий інтервал і знайдіть основні статистичні показники втрати в масі в разі висушування для субстанції глюкози при довірчій ймовірності $P = 0,95$. Обґрунтуйте отримані результати.

Завдання 4. Виконати самостійно. Під час аналізу лікарського препарату на вміст хімічних компонентів передбачається, що один з приладів має систематичну помилку. Для перевірки цього припущення визначили вміст хімічного компонента в 10 лікарських препаратах двома різними приладами. Результати вимірювання представлено в таблиці 3. З'ясуйте, чи дозволяють ці результати стверджувати, що другий прилад дає завищені результати. Для обрахунку використайте критерій Ст'юдента.

Таблиця 1

1й прилад	2й прилад
25	27
26	28
25	26
28	26
24	25
27	26

25	25
27	28
26	29
26	28

Завдання 5. Виконати самостійно. У ході дослідження вивчали вплив препарату А на вміст речовини В (у ммоль/г) у тканині С у десятих пацієнтів після пройденого курсу лікування. Результати дослідження вмісту речовини В (у ммоль/г) до та після лікування пацієнтів наведені в таблиці 4. Зробіть висновок про ефективність препарату А. Для обрахунку використайте критерій Ст'юдента.

Таблиця 2

До лікування	Після лікування
12	8
13	8
14	9
15	10
14	77
13	9
13	9
10	11
11	8
16	6

Питання для контролю:

1. Що таке статистична гіпотеза? Яка різниця між нульовою та альтернативною гіпотезою?
2. Які основні критерії використовуються для перевірки гіпотез щодо середнього значення при нормальному розподілі?
3. У чому полягає відмінність між параметричними і непараметричними методами статистичного аналізу?

4. Які статистичні методи доцільно використовувати для оцінки ефективності лікарського засобу при порівнянні з плацебо?
6. Як у програмі **Statistica** виконати перевірку нормальності розподілу вибірки?
7. Як у Statistica побудувати графік контрольних меж для контролю якості серії препаратів?
8. У чому полягає значення довірчого інтервалу при інтерпретації результатів аналізу?
9. Як визначити оптимальний метод кількісного аналізу речовини, використовуючи кореляційно-регресійний аналіз?
10. Які критерії дозволяють зробити висновок про те, що новий фармацевтичний препарат статистично достовірно ефективніший за існуючий?

Література

1. Булах І.С., Войтенко Л.П., Кривенко І.П. Комп'ютерне моделювання у фармації: навчальний посібник. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина». 2017. 208 с.
2. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Є., Парій В.Д. та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Навчальний посібник. Київ: Вістка, 2018. 208 с.
3. Руденко В.М. Математична статистика. Навчальний посібник. Київ: Центр учбової літератури, 2012. 304 с.
4. Чалий О.В., Стучинська Н.Ф., Меленевська А.В. Вища математика: Навч.посібник для студ. мед. та фарм. Навч. закладів. Київ: Техніка, 2001. 204 с.
5. Стучинська Н.В., Чалий О.В., та ін. Збірник тестових завдань з медичної інформатики. Київ: Видавництво «Книга-плюс». 2024. 112 с.

Посилання на тест. Тема 8:

<https://docs.google.com/forms/d/1tgnIa8vF-jSzzZS-EkxV4ifVaR-KXYRf2ROj2l37O4U/edit>

QR код до тестування. Тема 8:



Тема 9. Параметричні і непараметричні методи для порівняльного аналізу двох чи більше фармацевтичних препаратів за кількісною ознакою. Застосування дисперсійного, кореляційного та регресійного аналізу експериментальних даних у фармації. Моделі дослідження фармацевтичного ринку. Апроксимація та прогнозування у фармації

Стучинська Н.В., д.пед.н., професорка,
завідувачка кафедри медичної і біологічної
фізики та інформатики

Микитенко П.В., д.пед.н., доцент кафедри
медичної і біологічної фізики та інформатики

Андрійчук М.Д., викладач кафедри медичної і
біологічної фізики та інформатики

Колпакова С.В., викладач кафедри медичної і
біологічної фізики та інформатики

У сучасній фармації точність оцінки ефективності та якості лікарських засобів має ключове значення для безпеки пацієнтів і успішного виходу препаратів на ринок. Застосування параметричних і непараметричних методів аналізу дозволяє обґрунтовано порівнювати фармацевтичні засоби за кількісними показниками. Дисперсійний, кореляційний та регресійний аналіз є важливими інструментами для інтерпретації експериментальних даних, а моделі апроксимації та прогнозування сприяють прийняттю рішень у фармацевтичному маркетингу. Використання статистичних методів у програмному середовищі Statistica підвищує якість аналітичної роботи майбутніх фахівців.

Основні завдання теми практичного заняття

- ✓ Провести порівняльний аналіз ефективності двох фармацевтичних препаратів за кількісною ознакою (наприклад, зниження рівня глюкози в крові) з використанням:
 - t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок.
 - Непараметричного критерію Манна–Уїтні.
- ✓ Виконати перевірку нормальності розподілу даних за допомогою тесту Шапіро–Уїлка або Колмогорова–Смирнова.
- ✓ Побудувати діаграму розподілу та інтерпретувати її у програмі **Statistica**.
- ✓ Провести кореляційний аналіз між двома показниками. Обчислити коефіцієнт кореляції Пірсона.
- ✓ Побудувати лінійну регресійну модель. Інтерпретувати коефіцієнти регресії.
- ✓ Провести перевірку гіпотез щодо значущості регресійної моделі.

Короткі теоретичні відомості

Параметричними називаються методи порівняння середніх величин генеральної сукупності, що потребують кількісних вимірювань за шкалою інтервалів і нормального розподілу вибірки.

Розрахунок F-критерію (критерій Фішера)

Для порівняння двох вибірок з n_1 та n_2 , та з дисперсією σ_1^2 і σ_2^2 відповідно, використовується формула:

$$F_{\text{емп}} = \frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2}, \quad (1)$$

Після обчислення $F_{\text{емп}}$ за таблицею критичних точок Фішера необхідно знайти $F_{\text{кр}}$, із ступенями вільності $n_1 - 1$ та $n_2 - 1$. Якщо $F_{\text{емп}} > F_{\text{кр}}$ тоді роблять висновок, що вибірки статистично відрізняються.

Для порівняння показників контрольної та експериментальної груп за параметричними критеріями (критерій Ст'юдента: *t-value*; критерій Фішера: *F-ratio Variances*), які передбачають, що дані підпорядковуються нормальному закону розподілу у програмі *STATISTICA* можна скористатись пунктом *Basic Statistics/Tables* та обрати *t-test, independent, by variables* (Рис. 11).

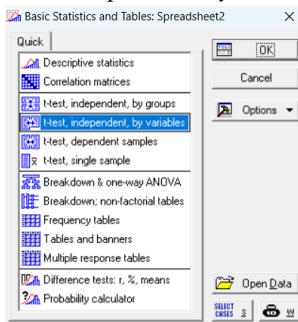


Рис. 11. Діалогове вікно *Basic Statistics/Tables*

Далі слід вказати змінні Var1 та Var2 з попередньо введеної таблиці (Рис. 12) та натиснути *Summary: T-test*. Після цього з'явиться таблиця з результатами розрахунків (Рис. 13). Якщо значення в таблиці відображаються червоним кольором, то це свідчить про те, що відмінність середніх є статистично значима.

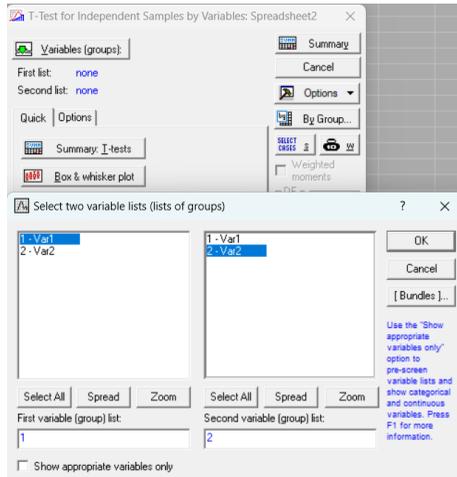


Рис. 12. Налаштування розрахунків *t-test, independent, by variables*

T-test for Independent Samples (Spreadsheet2)		Note: Variables were treated as independent samples									
Group 1 vs. Group 2	Mean	Mean	t-value	df	p	Valid N Group 1	Valid N Group 2	Std. Dev. Group 1	Std. Dev. Group 2	F-ratio Variances	p Variances
Var1 vs. Var2	13.70000	22.00000	-6.51440	18	0.000004	10	10	3.164034	2.494438	1.608929	0.489745

Рис. 13. Таблиця результатів розрахунку

Якщо ймовірність помилково відхилити нульову гіпотезу про рівність середніх значень $p \geq 0,05$, то приймається H_0 , якщо $p < 0,05$ гіпотеза H_0 відхиляється. А якщо ймовірність помилки для F-критерію $p \text{ Variance} \geq 0,05$, то приймається гіпотеза про рівність дисперсій.

Непараметричними називаються методи, при яких не береться до уваги параметр і не робиться припущення щодо закону розподілу. Використовуються ці методи коли необхідно здійснити оцінювання одночасно у двох чи більше сукупностях, незалежно від типу поділу ознак.

Розрахунок критерію відповідності - χ^2 (критерій Пірсона)

Для встановлення статистично значущих відмінностей в двох вибірках та перевірки статистичних гіпотез застосовують критерій відповідності - χ^2 , якщо:

- вибірки випадкові;
- вибірки незалежні і члени кожної з них незалежні між собою;
- шкала вимірювання є шкалою найменувань C категоріями.

За допомогою критерію - χ^2 можна визначити, чи з однаковою частотою зустрічаються різні значення ознаки в емпіричному та теоретичному розподілі розподілах.

Розраховується критерій відповідності - χ^2 для двох і більше вибірок (Таблиця 3) за формулою:

$$\chi^2 = \sum \frac{(p - p_2)^2}{p_2}, \quad (5)$$

де p – емпірична частота, p_2 – теоретична частота.

$$p_2 = \frac{n_{i+}n_{j}}{N}, \quad (6)$$

де N – об’єм вибірки, n_i та n_j – кількість спостережень, що попадають у категорію C_i та C_j .

Таблиця 3

C_i	C_j				Σ
	1	2	...	n_{j}	
1	p_{11}	p_{21}	...	p_{i1}	
2	p_{12}	p_{22}	...	p_{i1}	
...	
n_i	p_{1j}	p_{1j}	...	p_{ij}	
Σ					N

Після визначення емпіричного значення його порівнюють з табличним, враховуючи кількість ступенів вільності $v = (C_i - 1)(C_j - 1)$, де C_i і C_j – число категорій:

- Якщо $\chi^2_{\text{емп}} > \chi^2_{\text{кр}}$ то H_0 гіпотеза відхиляється;
- Якщо $\chi^2_{\text{емп}} < \chi^2_{\text{кр}}$ то H_0 гіпотеза приймається.

Для того щоб використати критерій χ^2 (Chi-square) у програмі *STATISTICA* необхідно створити і заповнити таблицю, а потім скористатись пунктом меню Basic Statistics/Tables та обрати *Nonparametric/2x2 table* (Рис. 14).

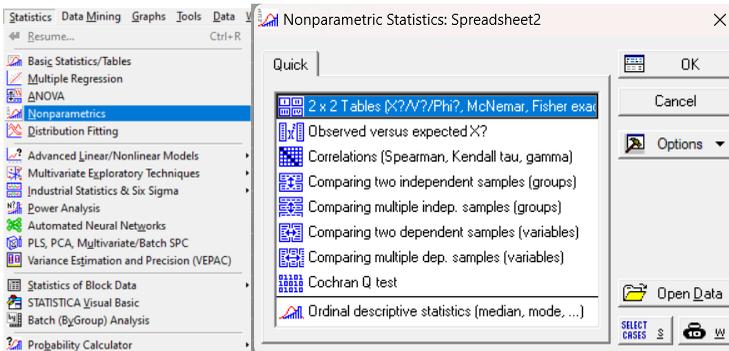


Рис. 14. Застосування критерію χ^2

Після чого у діалоговому вікні потрібно записати повторно числові дані (Рис. 15) та натиснути кнопку *Summary*. В підсумку отримуємо таблицю з результатами розрахунків (Рис. 16). Якщо $\chi^2_{\text{емп}} < \chi^2_{\text{кр}}$ та $p \geq 0,05$ то приймається нульова гіпотеза.

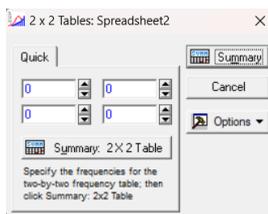


Рис. 15. Введення числових даних

2 x 2 Table (Spreadsheet2)			
	Column 1	Column 2	Row Totals
Frequencies, row 1	39	60	99
Percent of total	17,181%	26,432%	43,612%
Frequencies, row 2	52	76	128
Percent of total	22,907%	33,480%	56,388%
Column totals	91	136	227
Percent of total	40,088%	59,912%	
Chi-square (df=1)	,04	p= ,8511	
V-square (df=1)	,04	p= ,8515	
Yates corrected Chi-square	,00	p= ,9592	
Phi-square	,00016		
Fisher exact p, one-tailed		p= ,4801	
two-tailed		p= ,8919	
McNemar Chi-square (A/D)	11,27	p= ,0008	
Chi-square (B/C)	,44	p= ,5083	

Рис. 16. Таблиця результатів розрахунку
Кореляційний аналіз двох випадкових ознак

Кореляційний аналіз – метод, що дозволяє виявити залежність між кількома випадковими величинами. *Кореляційна залежність* – статистичний взаємозв'язок двох або декількох випадкових величин, при цьому зміни однієї або декількох величин, призводить до зміни іншої. Число за значенням та величиною якого характеризують напрямок і силу зв'язку між змінними називається – *коефіцієнт кореляції* (значення коефіцієнта кореляції може змінюватися від - 1 до + 1). Знак коефіцієнта кореляції вказує на напрям взаємозв'язку між двома змінними (прямий чи зворотній), в свою чергу абсолютне значення коефіцієнта кореляції характеризує силу та щільність взаємозв'язку, що розглядається. Кореляційна залежність може бути (Рис. 17):

- *Позитивна* – зростання однієї змінної супроводжується підвищенням значень іншої.
- *Негативна* – зростання однієї змінної супроводжується зниженням значень іншої.
- *Нульова* – відсутність зв'язку змінних.

Користуючись загальною класифікацією кореляційної залежності, можна виділити наступні ступені зв'язків, якщо:

- $0,9 < r < 1$ – дуже сильний;
- $0,7 < r < 0,89$ – сильний;
- $0,5 < r < 0,69$ – середній;

- $0,3 < r < 0,49$ – слабкий;
- $0 < r < 0,29$ – дуже слабкий;

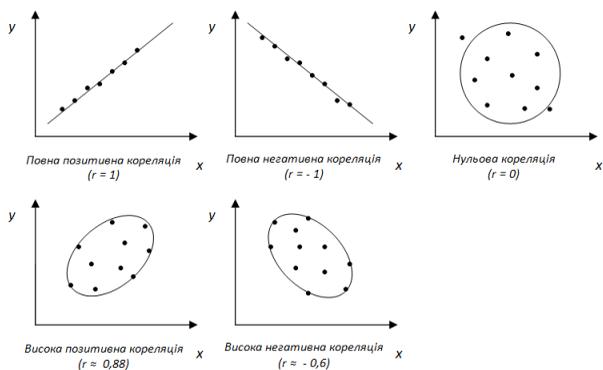


Рис. 17. Приклади діаграм розсіювання з різними значеннями коефіцієнту кореляції (r)

Коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона використовується з метою вимірювання ступеня лінійної залежності між двома змінними X та Y . Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена дозволяє визначити силу й напрямок кореляційного зв'язку між двома ознаками. На відміну від коефіцієнта Пірсона, цей коефіцієнт кореляції працює не з вихідними значеннями змінних, а з їх рангами.

У програмі STATISTICA для здійснення кореляційного аналізу потрібно скористатись Basic Statistics/Tables та обрати *Correlation matrices* (Рис. 18). Після встановлення змінних, натиснувши кнопку *Summary* отримаємо таблицю з результатами розрахунків (Рис. 19), а обравши *Graphs* отримаємо графік залежності.

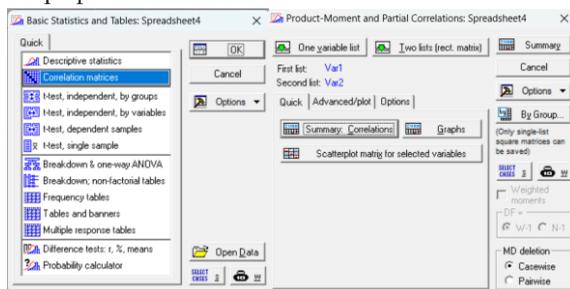


Рис. 18. Здійснення кореляційного аналізу

Correlations (Spreadsheet4)				
Marked correlations are significant at p < ,05000				
N=10 (Casewise deletion of missing data)				
Variable	Means	Std.Dev.	Var1	Var2
Var1	5.50000	3.027650	1.000000	-0.353094
Var2	22.00000	2.494438	-0.353094	1.000000

Рис. 19. Результати кореляційного аналізу

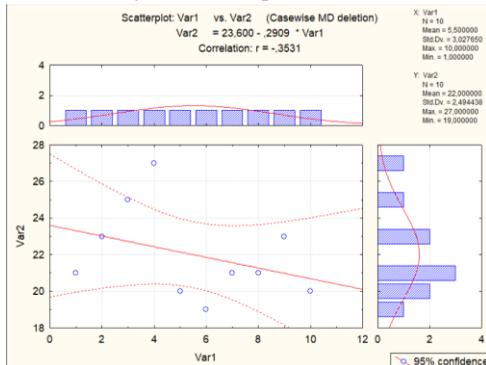


Рис. 20. Побудова діаграми розсіювання

Регресійний аналіз – це статистичний метод, за допомогою якого можна перевірити гіпотезу про те, що змінна залежить від однієї або декількох інших змінних. Використання регресійного аналізу може дати оцінку величини впливу зміни однієї змінної на іншу.

Завдання регресійного аналізу:

- Визначення ступеня детермінованості варіації критеріальної (залежної) змінної пре дикторами (незалежними змінними).
- Прогнозування значення залежної змінної за допомогою незалежної.
- Визначення внеску окремих незалежних змінних у варіацію залежної.

Регресійний аналіз заснований на функціональному співвідношенні між змінними і передбачає лінійний зв'язок. Лінійну регресію можна зобразити рівнянням прямої лінії та рівнянням:

$$Y = \alpha + \beta X \quad (13)$$

де Y – значення залежної змінної, яка оцінюється або прогнозується; β – кутовий коефіцієнт регресії; X – значення незалежної змінної, яка використовується для визначення залежної змінної; α – вільний член рівняння.

Здійснити регресійний аналіз у програмі STATISTICA можна за допомогою побудови *2D Scatterplots* (Рис. 21, Рис. 22). Або за допомогою команди *Multiple Regression* (Рис. 23, Рис. 24).

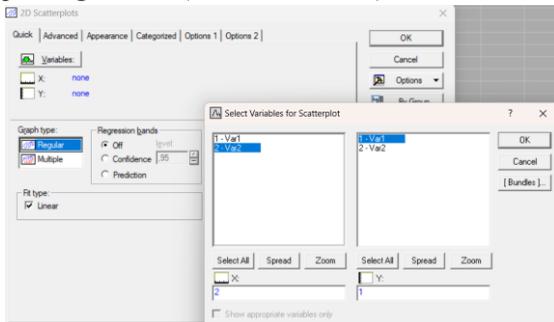


Рис. 21. Побудова графіка *2D Scatterplots*

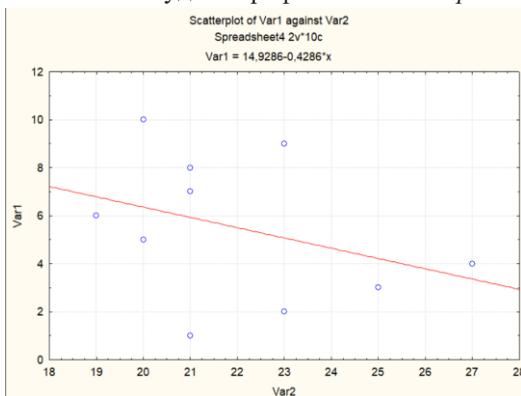


Рис. 22. Рівняння регресії

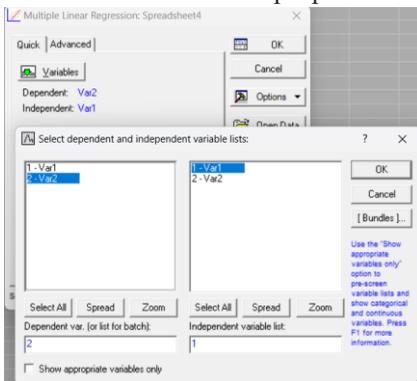


Рис. 23. Виконання команди *Multiple Regression*

Regression Summary for Dependent Variable: Var1 (Spreadsheet4)						
R= .35309393 R ² = .12467532 Adjusted R ² = .01525974						
F(1,8)=1.1395 p<.31692 Std.Error of estimate: 3.0045						
	Beta	Std. Err. of Beta	B	Std. Err. of B	t(8)	p-level
N=10						
Intercept			14.92857	8.883687	1.68045	0.131380
Var2	-0.353094	0.330780	-0.42857	0.401488	-1.06746	0.316916

Рис. 24. Результати розрахунку коефіцієнтів регресії

Поняття апроксимації статистичних даних

Апроксимацією називається процес підбору емпіричної формули $\varphi(x)$ для встановленої з досвіду функціональної залежності $y = f(x)$. Емпіричні формули використовують для аналітичного подання експериментальних даних.

Сформулюємо задачу функціональної апроксимації для випадку однієї незалежної змінної. Нехай є деякі дані, отримані практичним шляхом (під час експерименту, спостереження тощо), які можна представити парами чисел $(x; y)$. На основі цих даних потрібно підібрати функцію $y = \varphi(x)$, яка щонайкраще згладжувала б експериментальну залежність між змінними x і y й по можливості точно відбивала загальну тенденцію залежності між ними.

Звичайно задача апроксимації розпадається на дві частини. Спочатку встановлюють вид залежності $y = f(x)$ і, відповідно, вид емпіричної формули (лінійна, квадратична, логарифмічна тощо). Після цього визначаються чисельні значення невідомих параметрів обраної емпіричної формули, для яких наближення до заданої функції виявляється найкращим. При відсутності теоретичних міркувань при підборі виду формули, зазвичай вибирають функціональну залежність з числа відомих, порівнюючи їхні графіки із графіком заданої функції. Після вибору виду формули визначають її параметри. Для найкращого вибору параметрів задають міру наближення апроксимації експериментальних даних.

Апроксимуючу функцію в STATISTICA можна підібрати шляхом побудови діаграми *2D Scatterplots* обравши певний тип графіка з переліку *Fit* (Рис. 25). Після відповідних налаштувань на діаграмі буде відображено апроксимуючу функцію (Рис. 26).

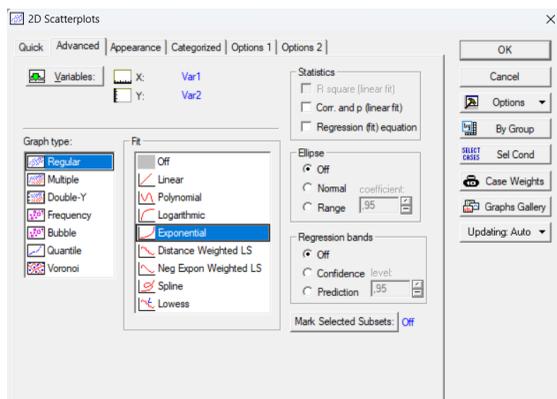


Рис. 25. Діалогове вікно побудови діаграми 2D Scatterplots

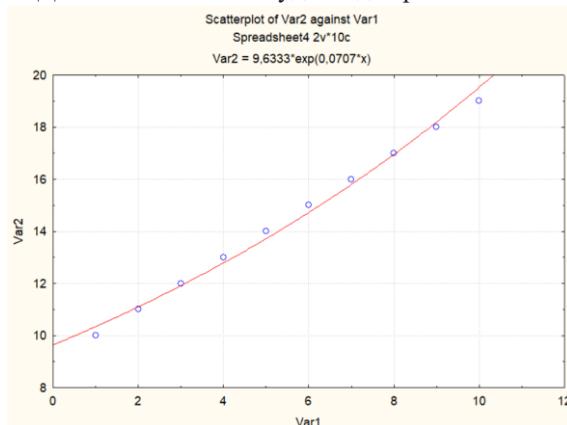


Рис. 26. Діаграма 2D Scatterplots та апроксимуюча функція

Практична частина заняття

Демонстраційний приклад 1.

Під час дослідження впливу лікарського препарату А на ЧСС брали участь експериментальна та контрольна групи, результати вимірювання ЧСС представлено в табл. 2. Зробіть висновок про достовірність відмінностей в КГ і ЕГ.

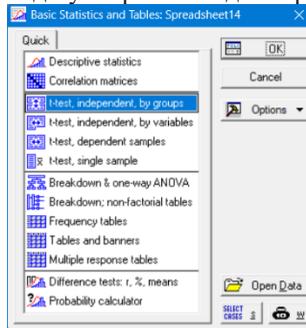
Таблиця 4

КГ	70	80	65	90	83	94	86	69	73	79
ЕГ	94	89	70	96	98	88	90	79	85	95

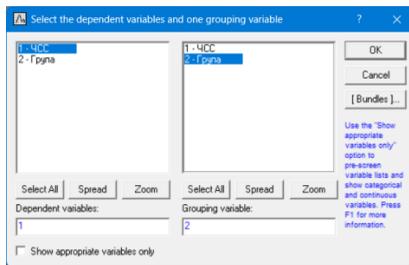
Розв'язок задачі:

1. Створити Таблицю 2 у програмі STATISTICA.

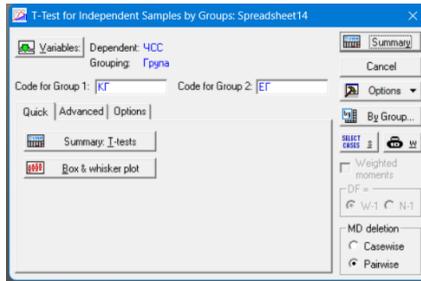
2. Для порівняння середніх значень кількісної змінної (ЧСС) між двома незалежними групами (КГ) і (ЕГ), використати незалежний *t*-тест (**Independent *t*-test**). Перед застосуванням *t*-тесту бажано перевірити дані на нормальність розподілу та рівність дисперсій груп.



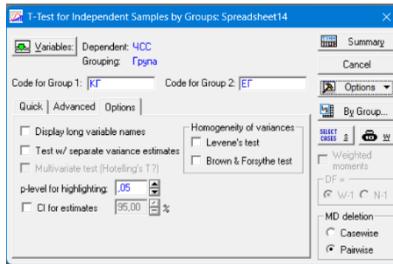
2.1. Перевірка на нормальність розподілу.



2.2. Вказати коди груп



2.3. Перевірка опції p-level (рівень значущості):
Confidence level (рівень довіри)- за замовчуванням це 95% - (alpha = 0,05) → **Summary**.



2.4. Аналіз основних результатів *t*-тесту:

Variable	Mean КГ	Mean ЕГ	t-value	df	p	Valid N КГ	Valid N ЕГ	Std Dev КГ	Std Dev ЕГ	F-ratio Variances	p Variances
ЧСС	78,90000	88,40000	-2,33379	18	0,031400	10	10	9,573691	6,604908	1,237845	0,755784

Mean КГ (середнє значення контрольної групи) – 78,90000

Mean ЕГ (середнє значення експериментальної групи) – 88,40000

t-value: - 2,33379

df (*degrees of freedom* - ступені вільності) - 18

p – 0,031400

Результати тесту Левена на рівність дисперсій (**F-ratio for Variances**):

F-ratio: 1,237845

p Variances: 0,755784

2.5. Аналіз.

1) Порівняння середніх значень.

Середня частота серцевих скорочень у контрольній групі (КГ) становить 78,9.

Середня частота серцевих скорочень в експериментальній групі (ЕГ) становить 88,4.

Середнє значення ЧСС в експериментальній групі на 9,5 одиниць вище, ніж у контрольній групі ($88,4 - 78,9 = 9,5$).

2) T-тест.

Отримане значення t -статистики становить $-2,33379$. Знак t -статистики залежить від порядку, в якому ви вказали групи, і сам по собі не є ключовим для висновку про значущість різниці.

Кількість ступенів вільності становить 18. P -значення (p): 0,031400.

3) Інтерпретація p -значення.

Потрібно порівняти p -значення з обраним рівнем значущості (α), який найчастіше становить 0,05. У цьому випадку p -значення (0,031400) є меншим за 0,05.

4) Висновок щодо t -тесту:

Оскільки p -значення (0,031400) $<$ 0,05, то відхиляємо нульову гіпотезу про відсутність статистично значущої різниці між середніми значеннями частоти серцевих скорочень у контрольній та експериментальній групах.

Таким чином, на основі цих даних можна зробити висновок, що існує статистично значуща різниця в середній частоті серцевих скорочень між групами.

2.6. Тест Левена на рівність дисперсій.

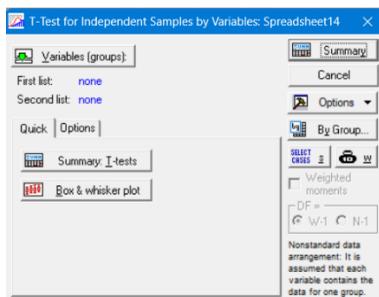
Тест Левена використовується для перевірки припущення t -тесту про рівність дисперсій у двох групах.

Отримане p -значення для тесту Левена становить 0,755784.

Оскільки це p -значення є значно більшим за 0,05, то не відхиляємо нульову гіпотезу про рівність дисперсій. Це означає, що немає статистично значущих доказів того, що дисперсії в обох групах є різними. Тому можемо покладатися на результати стандартного t -тесту для незалежних вибірок, який передбачає рівність дисперсій.

Результати t -тесту показують, що існує статистично значуща різниця між середніми значеннями частоти серцевих скорочень у контрольній (КГ) та експериментальній (ЕГ) групах.

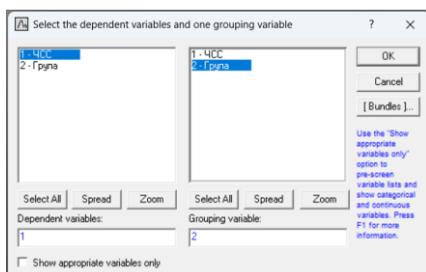
Середня ЧСС в ЕГ статистично значущо вища, ніж у КГ.



Тест Левена підтверджує, що припущення про рівність дисперсій не порушено.

3. Побудова порівняльних діаграм.

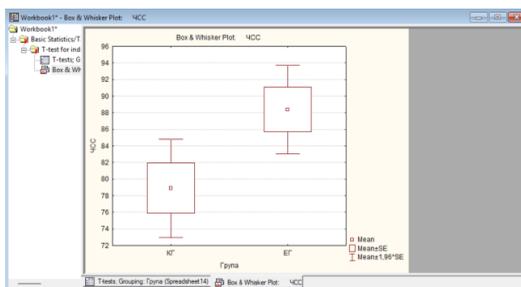
Обираєм змінні.



Натискаєм **Summary T-tests** і отримуємо результат по двом групам.

Variable	Mean	Mean	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std Dev.	Std Dev.	F-ratio	p
	КТ	ЕТ				КТ	ЕТ	КТ	ЕТ	Variances	Variances
ЧСС	10.50000	89.40000	-2.33379	10	0.031460	10	10	9.573691	8.604908	1.237945	0.305793

Натискаєм **Box & Whisker Plot** для побудови графіка «Ящик з вусами».



Графік «ящик з вусами» є одним з найкращих способів порівняти розподіли двох або більше груп. Він показує медіану, квартилі, діапазон та наявність викидів.

На основі наданого графіка «Ящик з вусами» (Box & Whisker Plot) для порівняння частоти серцевих скорочень (ЧСС) у двох групах (КГ та ЕГ), можна зробити наступні висновки:

Порівняння центральної тенденції.

Середнє значення ЧСС у групі «ЕГ» (приблизно 88) є візуально вищим, ніж середнє значення ЧСС у групі «КГ» (приблизно 79). Це вказує на те, що в середньому учасники групи «ЕГ» мали вищу частоту серцевих скорочень.

Порівняння діапазону значень.

Загальний діапазон значень ЧСС (від нижнього «вуса» до верхнього) також є більшим для групи ЕГ, ніж для групи КГ.

На основі цього графіка можна зробити висновок, що частота серцевих скорочень у групі «ЕГ» має тенденцію бути вищою та більш варіабельною порівняно з групою «КГ».

Завдання 1. Виконати самостійно. Оцінити ставлення пацієнтів щодо участі в проєкті, присвяченому здоровому способу життя та правильному харчуванню до й після перегляду рекламного вебінару. Відомо, що до початку трансляції 74 учасники не виявили бажання брати участь у проєкті, 26 – погодилися, після трансляції – 68 учасників будуть брати участь, 32 – ні.

Таблиця 5

Варіанти відповідей	До трансляції	Після трансляції
Так	26	68
Ні	74	32

Завдання 2. Виконати самостійно. Під час епідемії грипу вивчалася ефективність вакцинації проти цього захворювання. Отримані результати подано в таблиці 3. Оцініть ефективність вакцинації від грипу. Використайте критерій Пірсона.

Таблиця 6

	Захворіло	Не захворіло
Зі щепленням	25	205
Без щеплення	78	135

Завдання 3. Виконати самостійно. На основі вибіркової сукупності даних знайдіть коефіцієнти кореляції між діастолічним, систолічним артеріальним тиском і частотою пульсу. Результати спостережень представлено в таблиці.

Таблиця 7

Номер спостереження	Діастолічний тиск	Систолічний тиск	Частота пульсу
1	90	145	105
2	95	155	108
3	75	125	80
4	80	130	100
5	65	100	62
6	72	115	75
7	82	128	80
8	95	160	102
9	70	123	73
10	78	128	85
11	100	168	98
12	95	150	92
13	68	111	65
14	60	95	55

Завдання 4. Виконати самостійно. Відомо, що з підвищенням температури розчинність солей у воді зростає. Розрахувати коефіцієнти регресії та спрогнозувати розчинність солі при 35 та 55 °С, якщо відомі експериментальні дані про розчинність солі при температурах.

Таблиця 8

Температура, °С	Розчинність, г/л
10	45
20	50
30	62
40	67
50	75
60	86
70	92
80	103

Питання для контролю:

1. У чому полягає різниця між параметричними і непараметричними методами аналізу?
2. Для яких типів даних доцільно використовувати непараметричні методи?
3. Який статистичний тест доцільно застосувати для порівняння середніх значень ефективності двох препаратів за незалежними вибірками?
4. Який критерій застосовується для порівняння більше двох груп за кількісним показником?
5. Яка мета однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) у фармацевтичних дослідженнях?
6. Що показує коефіцієнт кореляції Пірсона? Як його інтерпретувати?
7. Що таке апроксимація і як її застосовують у фармацевтичних дослідженнях?
8. Які критерії дозволяють оцінити точність побудованої моделі прогнозу?

Посилання на тест. Тема 9:

https://docs.google.com/forms/d/1usb9gUOF_9xdip2jWqNavjWamqZdRp12SeFrz-VZ-Wk/edit

QR код до тестування. Тема 9:



Література

1. Булах І.Є., Войтенко Л.П., Кривенко І.П. Комп'ютерне моделювання у фармації: навчальний посібник. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина». 2017. 208 с.
2. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Є., Парій В.Д. та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics). Навчальний посібник. Київ: Вістка, 2018. 208 с.
3. Руденко В.М. Математична статистика. Навчальний посібник. Київ: Центр учбової літератури, 2012. 304 с.
4. Чалий О.В., Стучинська Н.Ф., Меленевська А.В. Вища математика: Навч.посібник для студ. мед. та фарм. навч. закладів. Київ: Техніка, 2001. 204 с.
5. Стучинська Н.В., Чалий О.В., та ін. Збірник тестових завдань з медичної інформатики. Київ: Видавництво «Книга-плюс». 2024. 112 с.

Змістовий модуль 4. Інструменти комп'ютерного моделювання та штучного інтелекту у фармацевтичному дослідженні.

Тема 10. Системи штучного інтелекту у фармації в дослідженні та відкритті лікарських засобів, розробці прогностичних математичних моделей для оцінки ефективності та безпеки ліків, та оптимізації дозування. Розробка персоналізованих ліків.

Стучинська Н.В., д.пед.н., професорка, завідувачка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Чалий К.О., д.фіз-мат.н., професор, кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Кривенко І.П., к.пед.н., доцентка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Технології штучного інтелекту (ШІ) прискорюють розробку нових ліків, дозволяючи генерувати молекули із заданими властивостями та проводити швидкісний віртуальний скринінг. Це суттєво скорочує тривалість та вартість доклінічної фази досліджень.

Використання імітаційних моделей для оптимізації режимів дозування дозволяє: розраховувати індивідуальне дозування на основі фізіологічних параметрів пацієнта, його генотипу та супутньої терапії; моделювати довгострокову відповідь на лікування та адаптувати схеми терапії; мінімізувати ризик недостатнього або надлишкового дозування, підвищуючи безпеку лікування.

Сучасні мультимодальні моделі (LMM) здатні одночасно обробляти інформацію з різних джерел (текст, зображення, хімічні формули, геномні послідовності), що відкриває нові можливості для досліджень.

Інтеграція LMM у фармацевтичну галузь дозволяє:

- комплексно аналізувати дані з різних джерел для отримання цілісної картини про захворювання та дію ліків;
- автоматизувати аналіз наукової літератури, патентів та звітів клінічних досліджень для швидкого виявлення ключових висновків;
- створювати інтелектуальні системи підтримки прийняття рішень для лікарів та фармацевтів, що надають рекомендації на основі найактуальніших даних;
- покращувати комунікацію з пацієнтами через розробку «розумних» чат-ботів, що надають персоналізовану інформацію про ліки.

Вивчення інструментів ШІ є важливим і надзвичайно затребуваним у підготовки сучасних фахівців у фармації.

Основні завдання теми практичного заняття.

- ✓ Ознайомлення з ключовими концепціями штучного інтелекту (ШІ) у фармації:

- визначити поняття ШІ, машинного (ML) та глибокого навчання (DL), пояснити їх взаємозв'язок та роль у сучасній фармації;
- пояснити роль нейронних мереж як основи для сучасних ШІ-моделей;
- класифікувати основні типи машинного навчання (контрольоване, неконтрольоване, з підкріпленням) та навести приклади їх застосування.
 - ✓ Вивчення принципів та можливостей генеративного ШІ:
 - визначити поняття генеративного ШІ, генеративних мовних (GLM) та великих мультимодальних моделей (LMM);
 - пояснити принцип роботи генеративних моделей та їх здатність створювати новий контент (текст, структури молекул, зображення);
 - проаналізувати приклади відомих моделей (GPT, LaMDA, Gemini тощо) та їхні базові функції.
 - ✓ Розвиток практичних навичок роботи з інструментами ШІ:
 - навчитися формулювати ефективні запити (промпти) до великих мовних моделей (напр., Gemini, ChatGPT) для вирішення аналітичних та обчислювальних завдань у фармації;
 - ознайомитися з базовими принципами роботи платформ для створення чат-ботів та розробити чат-бот для вирішення завдань аптечної практики (консультування, організація роботи);
 - розвивати навички критичної оцінки та інтерпретації результатів, отриманих від ШІ-систем (аналіз даних, статистичні розрахунки, згенерований контент).
 - ✓ Ознайомлення з етичними та регуляторними аспектами застосування ШІ:
 - обговорити потенційні переваги, ризики та етичні виклики використання ШІ в охороні здоров'я на основі керівних документів (напр., ВООЗ).

Зазначені цілі допоможуть студентам не лише оволодіти теоретичними знаннями, а й отримати практичні навички, необхідні для успішного застосування інструментів ШІ для вирішення професійних завдань [1].

Короткі теоретичні відомості [2, 3]

Штучний інтелект (ШІ) – широкий термін, що охоплює різні технології та методи, спрямовані на створення систем, здатних виконувати завдання, які зазвичай вимагають людського інтелекту.

Складовими ШІ є машинне (ML) та глибоке навчання (DL). *Машинне навчання* (*Machine Learning*) – це галузь ШІ, що займається розробкою алгоритмів та моделей, які дозволяють комп'ютерам навчатися на даних та виконувати завдання без явного програмування. Алгоритми ML аналізують дані, виявляють закономірності та приймають рішення або роблять прогнози на основі отриманих знань. Основними типами

алгоритмів ML є контрольоване та неконтрольоване навчання, та навчання з підкріпленням.

У *контрольованому навчанні (Supervised Learning)* алгоритм навчається на відмічених даних, де кожен приклад має відповідну правильну відповідь (мітку). Це означає, що вхідні дані вже були класифіковані або марковані людиною, і алгоритм вчиться роботи прогнози на основі цих маркованих даних. Одне з найпоширеніших застосувань керованого навчання – класифікація. При класифікації алгоритм навчається передбачати, до якої категорії належить точка вхідних даних. Метою контрольованого навчання є тренування системи передбачати мітки для нових, не бачених раніше прикладів. Приклади алгоритмів контрольованого навчання: лінійна регресія, логістична регресія, дерева рішень, опорні вектори, наївний класифікатор Басса, K-найближчих сусідів тощо.

У *неконтрольованому навчанні (Unsupervised Learning)* алгоритм навчається на невідмічених даних, виявляючи приховані структури, закономірності або групи в даних. Тобто алгоритм вчиться самостійно виявляти закономірності та структури у даних. Приклади алгоритмів неконтрольованого навчання: кластеризація (k-середніх, ієрархічна), зменшення розмірності (метод основних компонент, автокодувальники). Алгоритми кластеризації групують схожі точки даних разом на основі їхніх характеристик, не маючи попереднього знання про мітки даних. Алгоритми зменшення розмірності використовуються для зменшення кількості ознак у наборі даних із збереженням якомога більшої кількості вихідної інформації.

У *навчанні з підкріпленням (Reinforcement Learning)* алгоритм навчається при взаємодії з середовищем отримувати винагороду за правильні дії та зауваження за неправильні. Приклад застосування навчання з підкріпленням: чат-боти, які навчаються від діалогу до діалогу.

Глибоке навчання (Deep Learning) підгалузь ML, що базується на штучних нейронних мережах з багатьма шарами (глибокими нейронними мережами). DL реалізує підхід до аналізу даних, який використовує багатопшарові структури для обробки складних моделей і виявлення закономірностей. DL використовує так звані глибокі або багатопшарові нейронні мережі, й імітує роботу людського мозку. Ці нейронні мережі навчаються приймати рішення на великих обсягах даних. Алгоритми DL розпізнають і класифікують явища, виявляють закономірності та взаємозв'язки, оцінюють можливості, роблять оцінки, прогнози і, як наслідок, формують рішення.

Архітектури DL застосовують в таких галузях як комп'ютерне бачення, розпізнавання мовлення, обробка природної мови, машинний переклад, біоінформатика, розробка ліків, аналіз медичних зображень тощо.

Типи DL:

- *контрольоване* – алгоритм знаходиться під «наглядом», людина-оператор подає алгоритму дані, щоб допомогти йому вчитися;
- *неконтрольоване* – алгоритм сам намагається виявити менш очевидні закономірності в даних;
- *навчання з підкріпленням* – алгоритм навчається, взаємодіючи з навколишнім середовищем і отримуючи позитивну або негативну винагороду.

Генеративний ШІ (Generative AI) – це галузь ШІ, яка зосереджується на створених моделях, здатних генерувати новий контент, подібний до того, на якому вони були навчені. Цей контент може бути різноманітним: текст, зображення, аудіо, відео, 3D-моделі тощо. В основі генеративного ШІ лежать складні алгоритми ML, такі як глибокі нейронні мережі, які навчаються на величезних обсягах даних. Ці моделі вивчають закономірності та структуру в даних, щоб потім створити новий контент, який є правдоподібним та відповідає заданим параметрам. Розглянемо найбільш поширені приклади генеративного ШІ:

- *мовні моделі (наприклад, GPT-4)* – здатні генерувати текст, відповідати на запитання, перекладати мови, писати код та виконувати інші завдання, пов’язані з обробкою природної мови;
- *моделі генерації зображення* – створюють зображення за текстовим описом або на основі іншого зображення;
- *моделі генерації музики* – створюють музичні композиції різних жанрів та стилів.

Генеративні мовні моделі (Generative Language Models, GLM) тип ШІ, який спеціалізується на розумінні та створенні тексту, подібного до людської мови. Вони навчаються на величезних обсягах текстових даних, щоб зрозуміти структуру, граматику, семантику та стилістику мови. GLM використовує складні алгоритми та нейронні мережі для аналізу та обробки тексту. Цей процес дозволяє їм генерувати зв’язковий та осмислений текст на різні теми. Розглянемо деякі приклади GLM:

- *GPT (Generative Pre-trained Transformer)* – сімейство моделей від OpenAI, що включає GPT-3.5 та GPT-4;
- *LaMDA (Language Model for Dialogue Applications)* – модель від Google, спеціально розроблена для ведення природних діалогів.
- *Gemini* – найновіше сімейство мультимодальних моделей від Google, здатних обробляти та генерувати не лише текст, а й зображення, аудіо та відео.

Великі мультимодальні моделі (Large multi-modal models, LMM) особливий клас моделей генеративного ШІ, які здатні працювати одночасно з різними типами даних (модальністю) для досягнення кращого розуміння та інтерпретації інформації. Наприклад, одночасно можуть аналізувати текст і зображення, що відкриває нові можливості для розуміння та генерації контенту. Одним з найбільш відомих прикладів

LMM є GPT-4, розроблений OpenAI, який може працювати з текстом і зображеннями.

Розглянемо основні застосування ШІ у фармації.

Застосування ШІ у розробці нових ліків:

- віртуальне моделювання та скринінг – ШІ може аналізувати великі обсяги даних про структуру молекул і біологічні мішені для прогнозування ефективності та безпеки нових препаратів;

- дизайн ліків – завдяки методам ML та DL, ШІ може створювати нові молекули із заданими властивостями, що може прискорити процес виявлення нових препаратів.

Застосування ШІ у клінічних випробуваннях:

- підбір учасників – алгоритми ШІ можуть аналізувати медичні записи та інші дані для вибору відповідних кандидатів для клінічних випробувань, що підвищує ефективність і зменшує витрати на дослідження;

- моніторинг і аналіз даних – ШІ може автоматично збирати та аналізувати дані з клінічних випробувань у режимі реального часу, дозволяючи швидко виявляти тенденції та потенційні проблеми.

Застосування ШІ у персоналізованій медицині:

- підбір препаратів – використовуючи аналіз генетичних, фенотипових та інших даних, ШІ може рекомендувати індивідуальні лікувальні стратегії для пацієнтів, що підвищує ефективність лікування;

- передбачення побічних ефектів – ШІ може прогнозувати ймовірність побічних ефектів від певних препаратів для конкретних пацієнтів, що дозволяє уникнути небажаних реакцій.

Застосування ШІ в аптечній діяльності:

- автоматизація процесів – ШІ може допомагати автоматизувати рутинні завдання в аптеках, такі як обробка рецептів, що підвищує ефективність і знижує ризик помилок;

- консультації пацієнтів – чатботи та інші інструменти на основі ШІ можуть надавати пацієнтам інформацію про ліки, їх застосування та побічні ефекти;

- оптимізація запасів – алгоритми ШІ можуть передбачати попит на ліки, що дозволяє ефективніше керувати запасами і зменшити втрати через прострочення терміну придатності.

Розглянуті базові поняття ШІ є основою для розуміння його потенціалу та застосувань у сучасній фармації і допоможуть студентам засвоїти ключові концепції та принципи, необхідні для проведення відповідних досліджень та аналізу.

Практична частина заняття.

Демонстраційний приклад 1. *Створення чат-бота для організації робочих процесів фармацевта, зокрема, створення чат-боту для*

консультування пацієнтів щодо роботи аптечного закладу, акційних пропозицій та можливості замовлення ліків онлайн.

Розробіть чат-бот для покращення організації робочих процесів в аптеці, орієнтованого на консультування пацієнтів. Основні функції чат-бота повинні включати:

1. *Консультування пацієнтів* – чат-бот повинен надавати пацієнтам інформацію про роботу аптеки, години роботи, контактні дані, а також наявні акційні пропозиції.

2. *Онлайн замовлення ліків* – чат-бот повинен допомагати пацієнтам у замовленні ліків онлайн. Для цього він повинен збирати інформацію про назву препарату, наявність рецепта, контактні дані пацієнта, зокрема номер телефону.

3. *Інформаційна підтримка* – забезпечте пацієнтів детальною інформацією щодо доступних лікарських засобів, умов їхнього зберігання, дозування та можливих побічних ефектів.

Опис виконання роботи [3, 4]

Крок 1. Створення чат-бота (рис. 1).

На першому етапі необхідно створити чат-бот. Почніть із вибору імені для бота. Ім'я має бути унікальним і складатися з 4–20 символів, які можуть включати літери, цифри, тире, крапки та підкреслення. Додатково, за бажанням, можна завантажити зображення для бота та надати короткий опис його функціональних можливостей. Цей опис буде відображено користувачам, які взаємодітимуть із ботом, і він допоможе краще зрозуміти його призначення. Виберіть базову модель для роботи чат-бота (наприклад, GPT, Claude, Gemini тощо) та задайте вітальне повідомлення, яке бот надсилатиме користувачам під час початкової взаємодії.

Крок 2. Встановлення налаштувань для чат-бота (рис. 2).

Крок 3. Тестування чат-бота (рис. 3).

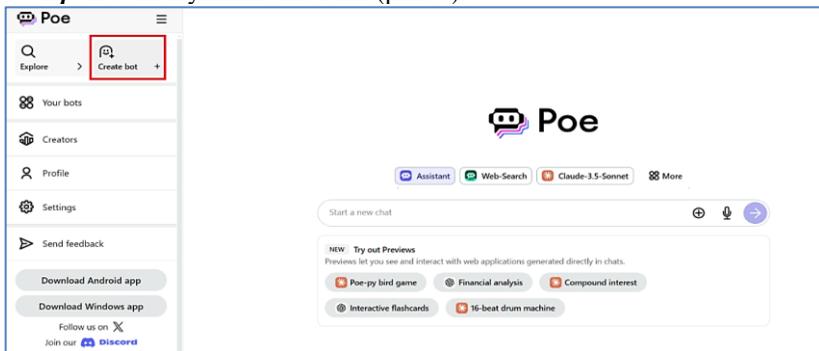


Рис. 1. Створення чат-бота

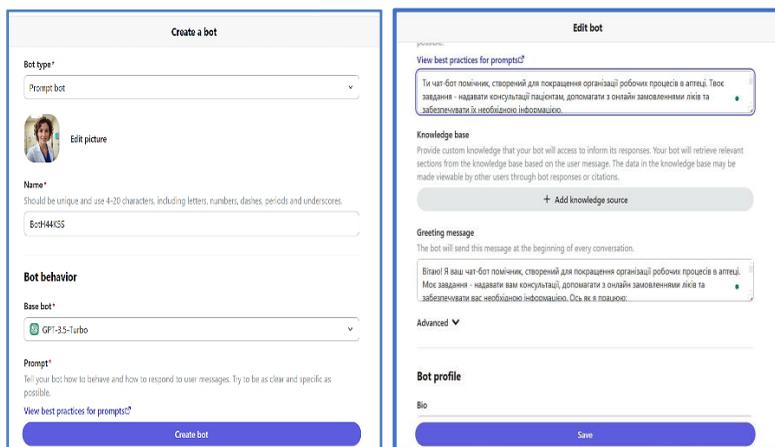


Рис. 2. Встановлення налаштувань для чат-бота

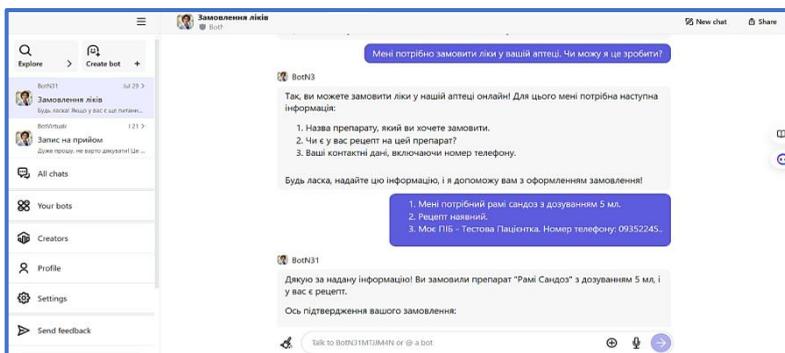


Рис. 3. Тестування чат-бота (фрагмент)

На другому етапі виконується конфігурація чат-бота відповідно до його функціонального призначення. До налаштувань входять: вибір мовних параметрів, визначення типу відповіді (коротка, розгорнута, уточнювальна тощо) та встановлення правил поведінки бота в різних сценаріях. Також можна налаштувати механізми збору зворотного зв'язку від користувачів для подальшого вдосконалення роботи бота. На третьому етапі проводиться тестування чат-бота. Це включає перевірку його роботи у стандартних і нетипових ситуаціях, оцінку відповідності відповідей заявленим функціональним можливостям. На цьому етапі важливо ідентифікувати можливі недоліки в роботі бота та усунути їх перед впровадженням.

Демонстраційний приклад 2. *Віртуальний скринінг та драг-дизайн, пошук потенційного інгібітору для білкової мішені.*

Проведіть симуляцію взаємодії лікарського засобу Занамівір (Zanamivir) з його біологічною мішенню – нейрамінідазою вірусу грипу. Оцініть, наскільки успішною є ця взаємодія, та проаналізуйте, чи підтверджують дані комп'ютерного моделювання його статус як ефективного та перспективного противірусного препарату.

Опис виконання роботи

Скористаємося наступними інструментами:

Protein Data Bank (PDB) – всесвітня база даних тривимірних структур білків.

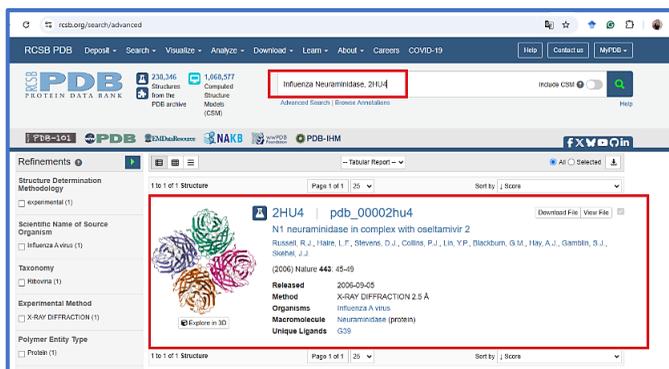
PubChem – база даних хімічних сполук.

SwissDock – веб-сервер для молекулярного докінгу.

Крок 1. *Вибір та завантаження мішені.*

Перейдіть на сайт Protein Data Bank (rcsb.org).

Уявімо, що ми розробляємо ліки проти грипу. Ключовою мішенню вірусу грипу є білок нейрамінідаза. Введіть у пошук «Influenza Neuraminidase» (наприклад, з PDB ID: 2HU4).



Вивчіть 3D-структуру білка. Зверніть увагу на його активний сайт, де вже є відомий інгібітор (озельтамівір).

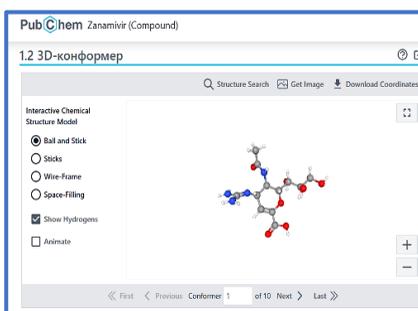
Завантажте структуру білка у форматі .pdb.

Крок 2. *Вибір молекули-кандидата.*

Перейдіть на сайт PubChem.

Знайдемо для порівняння іншу сполуку. Наприклад, введіть у пошук «Zanamivir» (ще один інгібітор нейрамінідази).

Завантажте 3D-структуру цієї молекули у форматі .mol2 або .sdf.



Крок 3. Проведення молекулярного докінгу.

Відкрийте веб-сервер SwissDock.

У відповідні поля завантажить файл білка-мішені (.pdb) та файл молекули-кандидата (.mol2).

Вкажіть свою електронну пошту, щоб отримати результати. Запустіть розрахунок (Start Docking). Процес може зайняти від 15 хвилин.

Крок 4. Аналіз результатів.

Ви отримаєте лист із посиланням на результати. Система покаже різні варіанти (кластери) приєднання вашої молекули до білка.

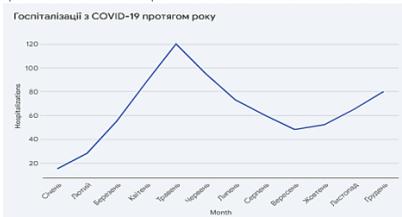
Ключовий показник – енергія зв'язування (FullFitness або Gibbs Free Energy, ΔG). Вона виражається в ккал/моль. Чим більш негативне це значення, тим сильніше та стабільніше молекула зв'язується з мішенню.

Проаналізуйте, чи потрапила молекула в активний сайт білка. Порівняйте отриману енергію зв'язування з енергією для відомих ліків.

Виконати наступні завдання самостійно.

Завдання 1. Під час пандемії COVID-19 у відділенні інфекційних захворювань лікарні було зібрано дані щодо кількості госпіталізованих пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19. Ці дані представлені у вигляді графіка, де по осі X відмічені місяці, а по осі Y – кількість госпіталізованих пацієнтів. Створіть відповідний промт для Gemini або GPT, який дозволить проаналізувати графік та визначити основні тенденції захворювання COVID-19 протягом року:

- коли спостерігалися піки захворюваності;
- коли захворюваність була найнижчою;
- чи були періоди стабілізації або зменшення кількості випадків?



Завдання 2. Під час дослідження ефективності препарату для зниження артеріального тиску у пацієнтів з гіпертонією були отримані наступні значення систолічного тиску (мм рт. ст.) після місячного лікування: 120, 120, 123, 124, 125, 127, 135, 136, 137. Створіть відповідний промт для ChatGPT або Gemini, який дозволить розрахувати середнє арифметичне, моду, медіану, стандартне відхилення, похибку репрезентативності, довірчий інтервал. Крім того, у прості зазначте, що потрібно наведи формули, використані для кожного обчислення та побудувати гістограму. Оцініть правильність розрахунків.

Завдання 3. Проведіть симуляцію взаємодії антибіотика Триметоприм (Trimethoprim) з його біологічною мішенню в бактеріях – ферментом дигідрофолатредуктазою (DHFR) зі *Staphylococcus aureus*. Оцініть ефективність зв'язування та поясніть, як блокування цього ферменту призводить до зупинки росту бактерій.

Рекомендовано застосувати інструменти такі, як Protein Data Bank (PDB), PubChem, SwissDock. Мішенню для Триметоприму є бактеріальний фермент дигідрофолатредуктаза. Введіть у пошук PDB ID: 2W9S. Вивчіть 3D-структуру ферменту. Його функція життєво необхідна для синтезу нуклеїнових кислот бактерії. Завантажте структуру білка у форматі .pdb. Після цього перейдіть на сайт PubChem. Знайдіть молекулу антибіотика, ввівши у пошук «Trimethoprim». Завантажте 3D-структуру цієї молекули у форматі .mol2. У веб-сервер SwissDock завантажте файл білка-мішені (2W9S.pdb) та файл молекули-кандидата (Trimethoprim.mol2). Отримавши результати, знайдіть кластер з найкращим (найбільш негативним) значенням енергії зв'язування (ΔG). Сформулюйте висновок. Як саме, на основі вашої симуляції, Триметоприм реалізує свою антибактеріальну дію? Чому блокування цього конкретного ферменту є ефективною стратегією боротьби з бактеріальною інфекцією?

Висновки до теми. Системи штучного інтелекту відіграють важливу роль у трансформації сучасної фармації, забезпечуючи нові підходи до дослідження, відкриття, оптимізації та персоналізації лікарських засобів. Впровадження інструментів ШІ дозволяє:

- ✓ прискорити процес відкриття нових ліків за рахунок використання методів генеративного моделювання та віртуального скринінгу потенційних молекул, що суттєво знижує витрати часу і ресурсів на ранніх етапах розробки;

- ✓ розробляти персоналізовані схеми лікування, адаптуючи дозування та терапевтичні стратегії на основі багатовимірного аналізу даних, що знижує ризик побічних ефектів і підвищує ефективність лікування;

- ✓ забезпечити мультимодальну обробку даних за допомогою великих мовних та мультимодальних моделей (GLM, LMM), що дозволяє

інтегрувати інформацію з текстів, зображень, хімічних структур, геномних даних для формування комплексного уявлення про механізми дії ліків;

✓ створювати системи підтримки клінічних рішень та фармацевтичного консультування, включно з чат-ботами, здатними надавати персоналізовану інформацію;

✓ формувати цифрову компетентність майбутніх фахівців, розвиваючи навички роботи з ШІ-інструментами, критичної оцінки результатів, етичного та відповідального використання новітніх технологій у професійній діяльності.

Таким чином, вивчення та практичне опанування інструментів штучного інтелекту є вагомим компонентом підготовки сучасного фахівця у галузі фармації.

Питання для контролю.

1. Що таке штучний інтелект (ШІ), і які основні його складові?
2. Чим відрізняються контрольоване, неконтрольоване навчання та навчання з підкріпленням у контексті машинного навчання?
3. Що таке глибоке навчання та які його види? Які сфери застосування глибокого навчання особливо важливі для медицини та фармації?
4. Що таке генеративний штучний інтелект (Generative AI) і які типи контенту він може створювати? Назвіть приклади моделей генеративного ШІ.
5. Які характеристики притаманні генеративним мовним моделям (Generative Language Models, GLM), і чим вони корисні для обробки природної мови?
6. Що таке великі мультимодальні моделі (LMM), і яку перевагу вони мають порівняно з традиційними мовними моделями?
7. Як ШІ застосовується на етапі розробки нових лікарських засобів? Назвіть приклади завдань, які він вирішує.
8. У чому полягає роль ШІ у клінічних випробуваннях і як це впливає на якість та швидкість досліджень?
9. Які приклади використання ШІ в аптечній практиці ви можете назвати?
10. Охарактеризуйте переваги застосування чат-боту для аптечного закладу.

Посилання на тест Тема 10:

<https://forms.gle/usrNwsgwbQfajgS6>

QR код до тестування. Тема 10



Література.

8. Комп'ютерне моделювання у фармації: *навчальний посібник* (ВНЗ IV р. а.) / І.Є. Булах, Л.П. Войтенко, І.П. Кривенко. - 2-е вид., випр., Видавництво «Медицина», рекомендований МОЗ України, 2017 р., 208 с.

9. Чалий К.О., Кривенко І.П. *Методичні рекомендації з дисципліни «Комп'ютерне моделювання у фармації»*, розроблені за грантовою програмою проєкту USAID «Підтримка реформи охорони здоров'я» з розвитку цифрових компетентностей працівників охорони здоров'я та здобувачів медичної та фармацевтичної освіти, виконаної в рамках контракту No72012118C00001. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. Київ, 2024. URL: <https://nmuofficial.com/grantova-diyalnist/realizatsiya-grantovogo-proektu-usaid-pidtrymka-reformy-ohorony-zdorov-ya/metodychni-materialy/>

10. Кривенко І.П., Чалий К.О. Особливості інтеграції мультимодальних моделей штучного інтелекту у системах підтримки прийняття клінічних рішень. *Наукові інновації та передові технології*. 2025. № 1(41). С. 872–885. DOI: 10.52058/2786-5274-2025-1(41)-872-885.

11. Чалий К.О., Кривенко І.П. Медичні чат-боти на основі штучного інтелекту: аспекти формування професійної компетентності. *Перспективи та інновації науки*. 2025. № 1(47) С. 1261–1273. DOI: 10.52058/2786-4952-2025-1(47)-1261-1273.

12. Шуаїбов О.К., Грицак Р.В. Біомедична інженерія. Вступ до спеціальності.: Навчальний посібник. – Ужгород: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Видавництво «Говерла», 2019 р. ISBN 978-617-7333-75-2

13. Sundararaj, V. (2019). *Mathematical Modeling and Simulation in Chemical Engineering*. CRC Press.

Бугаєва Л.М., Безносик Ю.О., Статюха Г.О. Системний аналіз хіміко-технологічних комплексів. Навчальний посібник, гриф МОН, Київ, Політехніка, 2013. – 132 с.

https://ela.kpi.ua/bitstream/123456789/18101/1/Systemnyi_analiz.pdf

Тема 11. Імітаційні моделі у фармації для вивчення дії лікарських засобів та оцінки стратегій лікування. Огляд моделей, що імітують лікування пацієнтів. Симуляції сценаріїв захворювань та лікування.

Кривенко І.П., к.пед.н., доцентка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики

Імітаційне моделювання є важливим інструментом сучасної фармації для дослідження складних біологічних систем. Імітаційне моделювання дозволяє відтворювати фізіологічні процеси, розвиток захворювань та дію ліків на комп'ютері (*in silico*). Це дає можливість глибоко проаналізувати механізми дії ліків, знизити вартість і тривалість досліджень та є етичною альтернативою експериментам на тваринах і людях.

Використання віртуальних пацієнтів (моделей, що імітують організм пацієнта), дозволяє: прогнозувати індивідуальну реакцію на лікарський засіб з урахуванням унікальних фізіологічних характеристик; тестувати різноманітні терапевтичні стратегії (моно- та комбіновану терапію) без ризику для здоров'я; оцінювати довгострокові наслідки лікування та оптимізувати схеми для досягнення максимальної ефективності та мінімальних побічних ефектів.

Особливе місце серед імітаційних підходів посідають фізіологічно обґрунтовані *фармакокінетичні моделі*. Ці складні системи імітують анатомію та фізіологію людини, включаючи різні органи, тканини та кровообіг, щоб детально прогнозувати абсорбцію, розподіл, метаболізм та виведення лікарських засобів.

Застосування симуляцій у фармації та клінічній практиці уможлиблює:

- проведення «віртуальних клінічних випробувань» для оптимізації дизайну реальних досліджень, визначення дозування та прогнозування результатів;
- моделювання дії ліків у особливих групах пацієнтів (діти, вагітні, люди похилого віку, пацієнти з нирковою/печінковою недостатністю), для яких проведення традиційних випробувань є складним або неетичним;
- передбачення та кількісну оцінку міжлікарських взаємодій, допомагаючи уникнути небезпечних комбінацій препаратів.

Опанування імітаційного моделювання є вагомим складовим етапом підготовки сучасного фахівця у галузі фармації, що дозволяє приймати обґрунтовані рішення щодо розробки та застосування лікарських засобів.

Основні завдання теми практичного заняття.

- ✓ Ознайомлення з основами імітаційного моделювання у фармації:
 - визначити поняття імітаційної моделі та її роль як інструменту *in silico* досліджень у циклі розробки та застосування ліків;

- класифікувати основні типи моделей, що використовуються у фармації (напр., компартментні, фізіологічно обґрунтовані (РВРК), агентно-орієнтовані);
 - пояснити концепцію «віртуального пацієнта» та його значення для прогнозування індивідуальної відповіді на лікування та розвитку персоналізованої медицини.
- ✓ Вивчення принципів симуляції сценаріїв захворювань та лікування:
- проаналізувати, як моделюється природний перебіг захворювання для створення контрольного (базового) сценарію;
 - розглянути підходи до імітації фармакокінетики (PK) та фармакодинаміки (PD) лікарських засобів у віртуальному середовищі;
 - пояснити методологію порівняння різних стратегій лікування (зміна дози, комбінована терапія, вибір препарату) в рамках однієї моделі.
- ✓ Розвиток практичних навичок роботи з імітаційними моделями:
- навчитися використовувати навчальне програмне забезпечення або онлайн-симулятори для моделювання фармакокінетичних профілів;
 - виконати симуляцію сценарію лікування для «віртуального пацієнта» зі стандартними та зміненими фізіологічними параметрами (напр., нормальна та порушена функція нирок);
 - розвивати навички аналізу та інтерпретації результатів симуляції (напр., графіків «концентрація-час», показників ефективності) та формулювати висновки щодо оптимальної терапевтичної стратегії.

Зазначені завдання допоможуть студентам сформувати системне розуміння імітаційних підходів та отримати практичні навички, необхідні для оцінки та оптимізації терапевтичних стратегій у їхній майбутній професійній діяльності [1].

Короткі теоретичні відомості [2]

1. Класифікація імітаційних моделей у фармації.

Імітаційні моделі можна класифікувати за їхнім призначенням та рівнем складності.

А. *Фармакокінетичні моделі* – описують кількісні процеси, які відбуваються з препаратом в організмі: Absorption (всмоктування), Distribution (розподіл), Metabolism (метаболізм) та Excretion (виведення) – ADME. Вони відповідають на питання: «Як організм впливає на ліки?».

Компартментні моделі – спрощені моделі, де організм представлений у вигляді одного або декількох умовних «відсіків» (компартментів), між якими розподіляється препарат. Вони є відносно

простими у розробці та широко використовуються для опису профілю «концентрація-час».

Фізіологічно обґрунтовані фармакокінетичні моделі – найбільш складні та точні механістичні моделі. Вони відтворюють реальну анатомію та фізіологію людини, моделюючи окремі органи та тканини (легені, печінка, нирки, мозок тощо), з'єднані системою кровообігу. Ці моделі дозволяють прогнозувати концентрації ліків у конкретних органах та враховувати вплив віку, генетики, захворювань та міжлікарських взаємодій.

В. Фармакодинамічні моделі – описують зв'язок між концентрацією препарату та його терапевтичним або токсичним ефектом. Вони відповідають на питання: «Як ліки впливають на організм?».

Моделі прямої дії (концентрація-ефект) – найпростіші моделі, що напряму пов'язують концентрацію ліків у плазмі з інтенсивністю ефекту (напр., зниження артеріального тиску).

Механізм-орієнтовані моделі – більш складні моделі, що симулюють біохімічні процеси, які лежать в основі дії ліків. Наприклад, вони можуть моделювати зв'язування з рецептором, інгібування ферменту або цілі сигнальні каскади всередині клітини.

С. Інтегровані фармакокінетико-фармакодинамічні моделі – поєднують обидва підходи. Такі моделі дозволяють простежити весь шлях препарату: від моменту введення до зміни концентрації в організмі з часом і до розвитку відповідного клінічного ефекту. Це дає повне розуміння профілю дії ліків.

2. Концепція «Віртуального пацієнта» та симуляція сценаріїв.

Віртуальні пацієнти – комп'ютерні симуляції, що імітують фізіологію та реакції реальних людей. Вони можуть бути:

Індивідуальними – побудовані на основі даних конкретної людини (вік, вага, стать, генетичні особливості, супутні хвороби).

Популяційними – відображають усереднені характеристики певної групи пацієнтів (напр., діти, вагітні, пацієнти з нирковою недостатністю).

Симуляція сценарію – це запуск моделі «віртуального пацієнта» для перевірки гіпотези, наприклад: «Що станеться, якщо пацієнту з порушеною функцією печінки призначити стандартну дозу препарату А?».

3. Ключові напрями застосування імітаційного моделювання.

А. На етапі розробки лікарських засобів – здійснюється відбір найперспективніших молекул та прогнозування їхніх ADME-властивостей. Крім того, передбачено моделювання результатів клінічних досліджень для оптимізації їх дизайну, вибору доз та визначення критеріїв включення пацієнтів.

В. У клінічній практиці та регуляторці – підбір оптимальної дози та схеми лікування для конкретного пацієнта, особливо для груп ризику. Важливим аспектом є оцінка ризиків при одночасному прийомі кількох препаратів та підтримка прийняття клінічних та регуляторних рішень.

С. У навчанні та тренуванні – навчання студентів-медиків та фармацевтів приймати клінічні рішення в безпечному віртуальному середовищі, використовуючи манекени та віртуальні сценарії.

4. Програмне забезпечення для імітаційного моделювання.

Для створення та аналізу моделей використовується спеціалізоване програмне забезпечення:

- для фармакокінетичного та фармакодинамічного моделювання – Phoenix WinNonlin, NONMEM, R тощо;
- для симуляції клінічних випробувань – Trial Simulator тощо;
- інтегровані платформи з ШІ – IBM Watson Health тощо.

Практична частина заняття.

Демонстраційний приклад 1. *Робота із симулятором віртуального пацієнта [2].*

Опис кейсу. 61-річного чоловіка знайшли непритомним у своєму кабінеті. Він прийшов до тями та був відправлений до відділення надзвичайних ситуацій. Пацієнт може повільно ходити без допомоги. Він скаржиться, що знепритомнів і упав на роботі, а зараз почуває себе слабким і у цілому йому недобре. Вчора ввечері він працював понаднормовано і сьогодні пропустив обід, оскільки поспішав в обмежений час виконати свій проєкт на роботі. Вага пацієнта 83 кг, зріст 185 см, індекс маси тіла 24,3.

Опитайте пацієнта щодо його самопочуття, проведіть йому фізикальний огляд, виміряйте артеріальний тиск, ЕКГ, рівень глюкози у крові, насичення O₂, пульс, частоту дихання, температуру, виконайте потрібні лабораторні аналізи, проаналізуйте рентген. На основі проведеного дослідження встановіть діагноз та призначте відповідне лікування. Пересвідчіться, що стан пацієнта покращився.

Опис виконання роботи [2]

Крок 1. *Проведення опитування пацієнта та фізикального огляду.*

1.1. Для зручності можна обрати у налаштуваннях українську мову інтерфейсу. У переліку пацієнтів оберіть пацієнта Віктора Дженсена. Налаштуйте зручний перегляд віртуального пацієнта, наприклад, обравши варіант *Natural* у розділі *Перегляди*.



1.2. Перейдіть до розділу *Діалоги* → *Захворювання*. Кліком миші активуйте список запитань для пацієнта. Відповіді пацієнта будуть відображатися у діалогах та з супроводжуватимуться аудіо-зв'язком. Доцільно задати питання із переліку: «Як Ви почуваетесь зараз?», «Чи є у Вас проблеми зі здоров'ям?», «Чи відчуваєте Ви біль зараз», «Чи набирали або скидали Ви вагу останнім часом», «Чи є у Вас якесь захворювання?», «Чи є у Вас алергія», «Чи приймаєте Ви якісь лікарські препарати?»

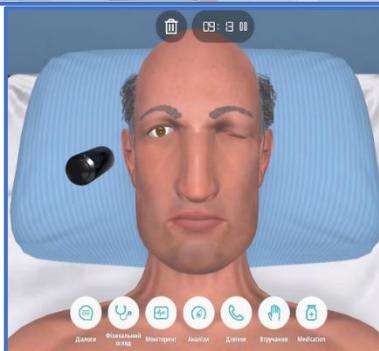


1.3. Перейдіть до розділу *Фізикальний огляд* → *А. Дихання* → *Огляд дихальних шляхів*. В окремому вікні Ви можете проаналізувати це дослідження та встановити, що відхилень від норми не спостерігається.

1.4. Після цього виконайте наступну послідовність дій: *Фізикальний огляд* → *В. Дихання* → *Аускультация легень*. Для виконання цього обстеження буде додано інструмент *Стетоскоп*, за допомогою якого можна прослухати легені віртуального пацієнта.



1.5. Перевірте, чи наявні у пацієнта порушення функцій. Для цього активуйте послідовність таких команд: *Фізикальний огляд* → *D. Порушення функцій* → *Зіничний рефлекс на світло*. Для виконання цього обстеження буде додано інструмент «*Офтальмоскоп*».



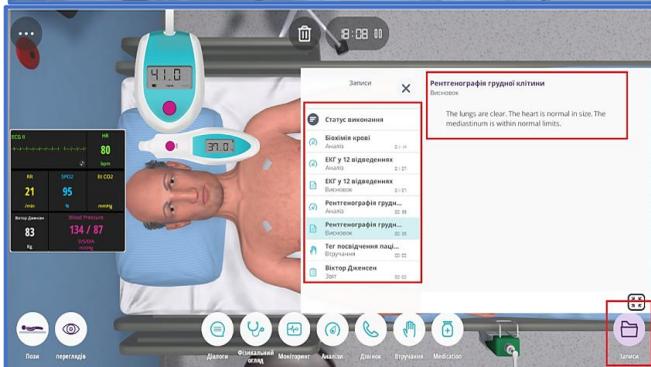
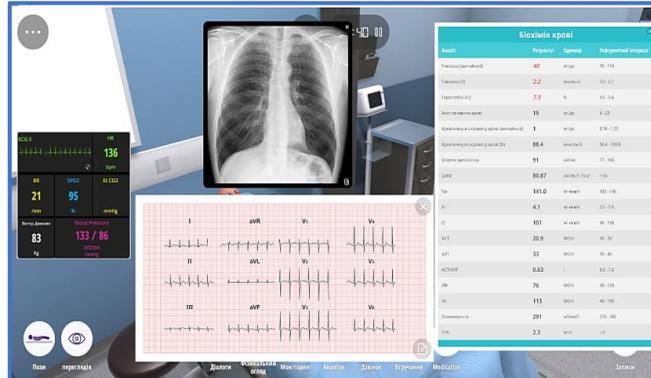
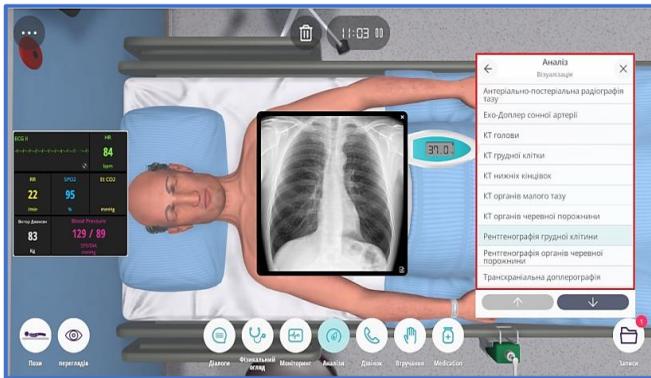
Крок 2. *Проведення моніторингу життєво-важливих показників пацієнта та аналізів.*

2.1. Активуйте розділ *Моніторинг* та увімкніть такі категорії, як *артеріальний тиск*, *ЕКГ-монітор*, *рівень глюкози в крові*, *насичення O₂*, *пульс*, *частота дихання*, *температура*.



2.2. Перейдіть до розділу *Аналізи* та оберіть *категорію Лабораторні аналізи* → *Біохімія крові*. Додатково виконайте пацієнту рентген. Для цього оберіть *категорію Візуалізація* → *Рентген легень*. Крім того, активуйте *категорію Електрофізіологія* → *12-Lead ECG*. Результати досліджень будуть відображені на екрані та зберігатимуться у звітах (окрема опція – *Записи – Medical Records*). Проаналізуємо біохімію крові. Автоматично у системі окремо відображаються показники, які відмінні від норми (глюкоза та гемоглобін). На основі проведених результатів дослідження можемо діагностувати у пацієнта гіпоглікемію.



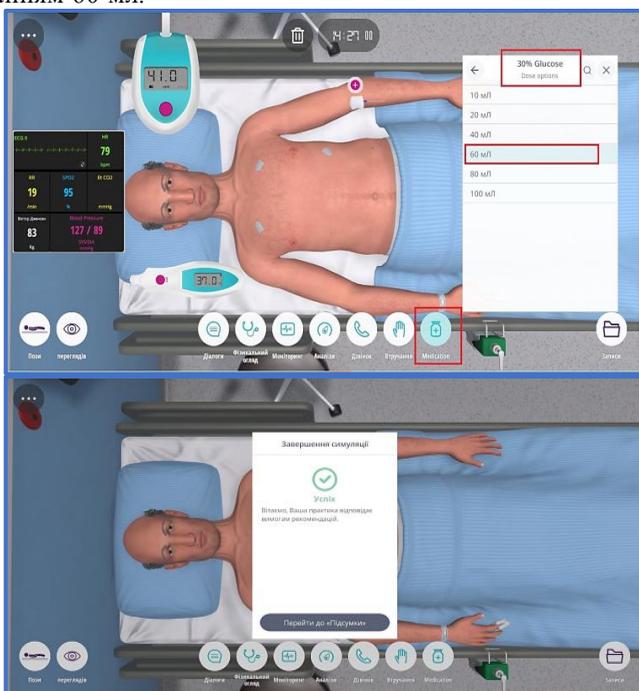


Крок 3. Призначення лікування.

1.1. Перейдіть до розділу *Втручання* та активуйте команду *Катетери та трубки*.



1.2. У розділі *Ліки* оберіть лікарський засіб – *30% Glucose* з дозуванням 60 мл.



Висновки до теми.

Імітаційне моделювання та симуляції сценаріїв є фундаментальними інструментами в сучасній фармації, що дозволяють перейти від теоретичних знань до практичного прогнозування дії ліків. Впровадження імітаційних моделей дозволяє:

- ✓ оптимізувати терапевтичні стратегії за допомогою «віртуальних пацієнтів», тестуючи різні схеми дозування для окремих осіб та

- особливих популяцій (дітей, літніх людей, пацієнтів з коморбідністю) у безпечному цифровому середовищі;
- ✓ *моделювати* складні фізіологічні процеси за допомогою фізіологічно обґрунтованих моделей, що дозволяє точно прогнозувати розподіл ліків у тканинах та органах, а також оцінювати ризики міжлікарських взаємодій;
 - ✓ *проводити* «віртуальні клінічні випробування» для оптимізації дизайну реальних досліджень;
 - ✓ *формувати* у майбутніх фармацевтів навички системного аналізу, навчаючи їх використовувати симуляційне програмне забезпечення, критично інтерпретувати результати моделювання та приймати обґрунтовані клінічні рішення.

Таким чином, вивчення та практичне застосування імітаційних моделей є вагомим компонентом підготовки компетентного фахівця у галузі фармації.

Питання для контролю.

1. Що таке імітаційне моделювання у фармації (*in silico* дослідження) та яка його головна мета?
2. Які чотири основні процеси (ADME) описують фармакокінетичні (PK) моделі?
3. На яке головне питання відповідають фармакодинамічні (PD) моделі і що вони описують?
4. Поясніть ключову різницю між компартментними та фізіологічно обґрунтованими (PBPK) моделями.
5. У чому полягає перевага інтегрованих фармакокінетико-фармакодинамічних (PK/PD) моделей порівняно з окремими PK або PD моделями?
6. Що таке «віртуальний пацієнт» і чим індивідуальна модель віртуального пацієнта відрізняється від популяційної?
7. Що означає термін «симуляція сценарію» у контексті роботи з віртуальними пацієнтами?
8. Назвіть два ключові напрями застосування імітаційних моделей на етапі розробки нових лікарських засобів.
9. Як імітаційні моделі допомагають оптимізувати лікування для особливих груп ризику (напр., дітей, пацієнтів з органною недостатністю)?
10. У чому полягає відмінність між моделями прямої дії (концентрація-ефект) та механізм-орієнтованими моделями у фармакодинаміці?

Посилання на тест Тема 11:

<https://forms.gle/8wWmDB7keXUWC274A>

QR код до тестування. Тема 11



Література.

1. Комп'ютерне моделювання у фармації: *навчальний посібник* (ВНЗ IV р. а.) / І.Є. Булах, Л.П. Войтенко, І.П. Кривенко. - 2-е вид., випр., Видавництво «Медицина», рекомендований МОЗ України, 2017 р., 208 с.
2. Чалий К.О., Кривенко І.П. *Методичні рекомендації з дисципліни «Комп'ютерне моделювання у фармації»*, розроблені за грантовою програмою проекту USAID «Підтримка реформи охорони здоров'я» з розвитку цифрових компетентностей працівників охорони здоров'я та здобувачів медичної та фармацевтичної освіти, виконаної в рамках контракту №72012118C00001. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. Київ, 2024. URL: <https://nmuofficial.com/grantova-diyalnist/realizatsiya-grantovogo-proektu-usaid-pidtrymka-reformy-ohorony-zdorov-ya/metodychni-materialy/>
3. Шуаїбов О.К., Грицак Р.В. Біомедична інженерія. Вступ до спеціальності.: Навчальний посібник. – Ужгород: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Видавництво «Говерла», 2019 р. ISBN 978-617-7333-75-2
4. Sundararaj, V. (2019). *Mathematical Modeling and Simulation in Chemical Engineering*. CRC Press.
5. Бугасва Л.М., Безносик Ю.О., Статюха Г.О. Системний аналіз хіміко-технологічних комплексів. Навчальний посібник, гриф МОН, Київ, Політехніка, 2013. – 132 с. https://ela.kpi.ua/bitstream/123456789/18101/1/Systemnyi_analiz.pdf

Перелік питань до кінцевого контролю.

1. Що Ви розумієте під поняттям «Модель»?
2. Які типи моделей, застосовують у медицині та фармації?
3. Які основні етапи математичного моделювання?
4. Математична модель другого типу складності це...
5. Що таке системи комп'ютерної математики (СКМ)? Які їх основні функції?
6. Які основні можливості та інструменти надає MathCAD для математичного моделювання?
7. Які математичні методи найчастіше використовуються для моделювання у фармації?
8. Які рівняння називають диференційними?
9. Що таке фармакокінетика і як вона використовується у моделюванні біохімічних реакцій?
10. Які програмні засоби використовуються для фармакокінетичного моделювання?
11. Що таке ферментативні реакції і яка їхня роль у біохімічних процесах?
12. Що демонструє однокамерна лінійна фармакокінетична модель із всмоктуванням?
13. Яку модель демонструє наведена формула: $m(t) = \frac{Q}{k} + (m_0 - \frac{Q}{k}) \cdot e^{-kt}$?
14. Які методи розв'язування диференційних рівнянь ви знаєте?
15. Який процес описує модель Міхаеліса-Ментен?
16. Що таке конструкція Given—Find у системі Mathcad і як вона використовується для розв'язку задач?
17. Які переваги та обмеження використання конструкції Given—Find при моделюванні хімічних сумішей?
18. Що таке метод Крамера і як він використовується для розв'язання СЛАР?
19. Що таке метод Гауса і як він використовується для розв'язання СЛАР?
20. Що таке матричний метод розв'язку СЛАР і як він використовується у моделюванні хімічних процесів?
21. В яких випадках доцільно використовувати метод Крамера, а в яких метод Гауса?
22. Яке основне рівняння описує експоненційне зростання популяції? У яких умовах воно застосовується?
23. Що таке ємність середовища K у логістичній моделі, і який її біологічний сенс у фармацевтичному контексті?
24. Які переваги надає комп'ютерне моделювання популяцій у фармації порівняно з лабораторними експериментами?
25. Які моделі використовуються для опису динаміки популяцій у екосистемах?

26. Які методи розв'язування диференційних рівнянь застосовуються у моделюванні екосистем?
27. Яку вбудовану функцію можна застосувати для моделювання розмноження мікроорганізмів, які продукують отруту, що негативно впливає на їх виживання.
28. Що таке епідемічний процес?
29. Що таке «Пік захворюваності» і коли він настає?
30. Які типи моделей використовуються для моделювання епідемічних процесів?
31. Які основні цілі моделювання епідемій?
32. Що таке компартментна модель в епідеміології?
33. Що означають складові моделі SIR (Susceptible, Infected, Recovered)?
34. Що означають складові моделі SEIR (Susceptible, Exposed, Infected, Recovered)?
35. Що таке статистична гіпотеза? Яка різниця між нульовою та альтернативною гіпотезою?
36. Які основні критерії використовуються для перевірки гіпотез щодо середнього значення при нормальному розподілі?
37. У чому полягає відмінність між параметричними і непараметричними методами статистичного аналізу?
38. Як у Statistica побудувати графік контрольних меж для контролю якості серії препаратів?
39. У чому полягає значення довірчого інтервалу при інтерпретації результатів аналізу?
40. Як визначити оптимальний метод кількісного аналізу речовини, використовуючи кореляційно-регресійний аналіз?
41. Які критерії дозволяють зробити висновок про те, що новий фармацевтичний препарат статистично достовірно ефективніший за існуючий?
42. У чому полягає різниця між параметричними і непараметричними методами аналізу?
43. Який статистичний тест доцільно застосувати для порівняння середніх значень ефективності двох препаратів за незалежними вибірками?
44. Який критерій застосовується для порівняння більше двох груп за кількісним показником?
45. Яка мета однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) у фармацевтичних дослідженнях?
46. Що показує коефіцієнт кореляції Пірсона? Як його інтерпретувати?
47. Що таке апроксимація і як її застосовують у фармацевтичних дослідженнях?
48. Які критерії дозволяють оцінити точність побудованої моделі прогнозу?

49. Що таке штучний інтелект (ШІ), і які основні його складові?
50. Чим відрізняються контрольоване, неконтрольоване навчання та навчання з підкріпленням у контексті машинного навчання?
51. Що таке генеративний штучний інтелект (Generative AI) і які типи контенту він може створювати? Назвіть приклади моделей генеративного ШІ.
52. Які характеристики притаманні генеративним мовним моделям (Generative Language Models, GLM), і чим вони корисні для обробки природної мови?
53. Що таке великі мультимодальні моделі (LMM), і яку перевагу вони мають порівняно з традиційними мовними моделями?
54. Як ШІ застосовується на етапі розробки нових лікарських засобів? Назвіть приклади завдань, які він вирішує.
55. У чому полягає роль ШІ у клінічних випробуваннях і як це впливає на якість та швидкість досліджень?
56. Які приклади використання ШІ в аптечній практиці ви можете назвати?
57. Охарактеризуйте переваги застосування чат-боту для аптечного закладу.
58. Що таке імітаційне моделювання у фармації (*in silico* дослідження) та яка його головна мета?
59. Які чотири основні процеси (ADME) описують фармакокінетичні (PK) моделі?
60. Що таке «віртуальний пацієнт» і чим індивідуальна модель віртуального пацієнта відрізняється від популяційної?

Посилання на підсумковий тест з контролю змістових модулів:
https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfm_OGcJLy5jJKyRVeoT1PfXPCaCYpRD6NLZ-uJgfJOeNaAZA/viewform?usp=header

QR код до тестування. Тема 11

