



НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ



МАТЕМАТИЧНЕ ТА КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ У БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСАХ

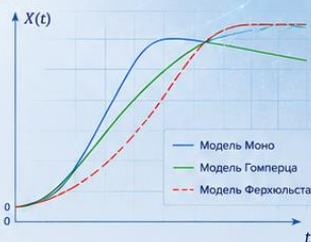
Навчальний посібник

для здобувачів
другого (магістерського) рівня
вищої освіти
за спеціальністю

G21 Біотехнології та біоінженерія

галузі знань
**G Інженерія, виробництво
та будівництво**

Освітня кваліфікація –
**магістр з біотехнологій
та біоінженерії**



Модель Моно

$$\frac{dX}{dt} = \mu_{\max} \frac{S}{K_s + S} X$$

Модель Гомперца

$$\frac{dX}{dt} = rX \ln \left(\frac{X_{\max}}{X} \right)$$

Модель Ферхюльста (логістична)

$$\frac{dX}{dt} = \mu X \left(1 - \frac{X}{X_{\max}} \right)$$

$$X(t + \Delta t) = X(t) + \frac{dX}{dt} \Delta t$$

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

Кафедра медичної і біологічної фізики та інформатики

**«МАТЕМАТИЧНЕ ТА КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ
У БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ»**

Навчальний посібник для здобувачів вищої освіти другого
(магістерського) рівня

за спеціальністю G21 Біотехнології та біоінженерія
галузі знань G Інженерія, виробництво та будівництво

Освітня кваліфікація – магістр з біотехнологій та біоінженерії

Київ 2026

Рецензенти:

Пінський Леонід Леонідович, д.мед.н, професор, заслужений діяч науки і техніки України, відмінник освіти України, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Войтович І.С., д.пед.н., професор, проректор з навчально-виховної роботи, професор кафедри цифрових технологій та методики навчання інформатики Рівненського державного гуманітарного університету.

Карташова Л.А., д.пед.н., професор, професор кафедри освіти дорослих та цифрових технологій ДЗВО УМО НАПН України.

Рекомендовано до друку Вченою радою Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
(Протокол № 1 від 25.06.2026).

Автори:

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

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

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

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

Анотація. Навчальний посібник містить теоретичні відомості, практичні завдання та рекомендації щодо застосування математичних і комп'ютерних методів моделювання у біотехнологічних дослідженнях. Видання спрямоване на формування у здобувачів вищої освіти навичок аналізу біотехнологічних процесів, побудови математичних моделей, обробки експериментальних даних та використання сучасних програмних засобів для дослідження й прогнозування біотехнологічних систем.

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА.....	6
Змістовий модуль 1. Дослідження динаміки розвитку популяцій мікроорганізмів у системах закритого і відкритого типів. Моделювання та регуляція кінетики ферментативних і мікробіологічних процесів	7
Тема 1. Роль математичного та комп'ютерного моделювання у біотехнологіях та біоінженерії. Типи моделей, які застосовують у медицині, біології та біотехнологічному виробництві. Моделювання як інструмент підтримки технологічних рішень	7
Тема 2. Математичне та комп'ютерне моделювання росту мікроорганізмів: модель Монода; Гомперца. Модель логістичного зростання Ферхюльста. Комп'ютерна реалізація моделей	14
Тема 3. Моделювання ферментативних реакцій. Модель Міхаеліса-Ментен. Оцінка впливу концентрації субстрату на швидкість реакції. Реалізація моделей в Mathcad.....	19
Тема 4. Математичне та комп'ютерне моделювання споживання субстрату та росту біомаси у біотехнологічних процесах. Комп'ютерна реалізація моделей у Mathcad.....	23
Тема 5. Розрахунок стабільності лікарського засобу при різних температурах. Прогнозування терміну придатності за рівнянням Арреніуса (на прикладі Азітроміцину)	27
Змістовий модуль 2. Математичне та комп'ютерне моделювання біотехнологічних процесів у біореакторах.....	32
Тема. 6. Модель пакетного біореактора без утворення продукту. Модель росту біомаси. Основні чисельні методи розв'язання систем ОДР (метод Ейлера, Рунге-Кутта)	32

Тема 7. Комп'ютерне моделювання роботи біореактора. Моделювання зміни біомаси, субстрату та виходу продукту. Комп'ютерна реалізація моделей в Mathcad, MS Excel та Python	377
Тема 8. Математичне та комп'ютерне моделювання біосинтезу. Стрептоміцину за моделлю Людекінга-Пірета. Комп'ютерна реалізація моделі.....	422
Тема 9. Контроль засвоєння змістового модуля 1 та 2.	466
Змістовий модуль 3. Статистичне моделювання та аналіз експериментальних даних: описова статистика, регресія, оцінка параметрів, інтерпретація результатів досліджень	51
Тема 10. Основи статистичного опису біотехнологічних даних. Статистичне моделювання та обробка експериментальних даних. Інтерпретація результатів моделювання. Візуалізація експериментальних результатів (MS Excel, Statistica, Mathcad)..	511
Тема 11. Кореляційний та регресійний аналіз біотехнологічних залежностей. Побудова лінійної та поліноміальної регресії. Прогнозування у біотехнологічному моделюванні	669
Тема 12. Оптимізація умов культивування мікроорганізмів. Пошук оптимальних значень рН, температури та концентрації поживних речовин. Визначення оптимальних параметрів за умовою максимуму виходу продукту.....	778
Тема 13. Проєктна робота	844
Тема 14. Диференційний залік.....	866

ПЕРЕДМОВА

Навчальний посібник з дисципліни «Математичне та комп'ютерне моделювання у біотехнологічних дослідженнях» для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти Спеціальності G21 Біотехнології та біоінженерія, галузі знань G Інженерія, виробництво та будівництво. Освітня кваліфікація – магістр з біотехнологій та біоінженерії.

Навчальний посібник містить методичні рекомендації для студентів щодо вивчення дисципліни «Математичне та комп'ютерне моделювання у біотехнологічних дослідженнях», теоретичні відомості про біотехнологічні процеси, практичні завдання та рекомендації щодо застосування математичних і комп'ютерних методів моделювання у біотехнологічних дослідженнях. Видання спрямоване на формування у здобувачів знань, умінь та навичок аналізу біотехнологічних процесів засобами математичного та комп'ютерного моделювання. Здобувачі вищої освіти навчаються здійснювати побудову математичних моделей, опрацьовувати результати експериментальних досліджень, працювати з базами даних, використовувати сучасні програмні засоби для дослідження й прогнозування біотехнологічних процесів та систем.

Зміст навчального посібника структурований за трьома змістовими модулями:

Змістовий модуль 1. *Дослідження динаміки розвитку популяцій в системах закритого і відкритого типу. Моделювання та регуляція кінетики ферментативних і мікробіологічних процесів.*

Змістовий модуль 2.

Математичне та комп'ютерне моделювання біотехнологічних процесів у біореакторах.

Змістовий модуль 3. *Статистичне моделювання, прогнозування та оптимізація біотехнологічних процесів. Аналіз результатів експериментальних досліджень (описова статистика, регресія, оцінка параметрів, інтерпретація результатів)*

Посібник містить теоретичні відомості до кожної з тем, практичні завдання, запитання для самоконтролю, тестові завдання. Комп'ютерна реалізація моделей здійснюється в Mathcad та Python, візуалізація експериментальних результатів за допомогою MS Excel та Statistica.

Змістовий модуль 1. Дослідження динаміки розвитку популяцій мікроорганізмів у системах закритого і відкритого типів Моделювання та регуляція кінетики ферментативних і мікробіологічних процесів

Тема 1. Роль математичного та комп'ютерного моделювання у біотехнологіях та біоінженерії. Типи моделей, які застосовують у медицині, біології та біотехнологічному виробництві. Моделювання як інструмент підтримки технологічних рішень

Актуальність. Сучасні біотехнології та біоінженерія є високотехнологічними галузями, що базуються на складних біологічних процесах, які важко досліджувати лише експериментальним шляхом. Математичне та комп'ютерне моделювання стає ключовим інструментом у наукових дослідженнях, промисловості, а відтак і у підготовці фахівців, оскільки:

- ✓ дає змогу передбачати поведінку біологічних систем без дорогих і тривалих експериментів;
- ✓ забезпечує оптимізацію виробництва біопродуктів (ферментів, вакцин, антибіотиків, гормонів);
- ✓ сприяє розвитку нових методів діагностики і терапії у медицині;
- ✓ формує у майбутніх фахівців компетентності з аналізу, прогнозування та прийняття рішень на стику біології, медицини, інженерії та ІТ.

Використання систем комп'ютерної математики (СКМ) для вирішення фармацевтичних задач відкриває нові можливості для моделювання складних біохімічних процесів. Програмні ресурси, такі як MathCAD, Maple, Mathematica та MATLAB, дають змогу дослідникам проводити обчислення, аналізувати дані, моделювати та прогнозувати різноманітні біотехнологічні процеси.

Короткі теоретичні відомості

Дослідження та проєктування біотехнологічних процесів вимагають від фахівців фундаментальних знань з хімії, біології, фізики, уміння застосовувати сучасні цифрові інструменти, які дадуть змогу здійснювати контроль за перебігом біохімічних реакцій.

Комп'ютерне моделювання поглиблює розуміння біотехнологічних процесів, які лежать в основі синтезу цільових продуктів, зокрема амінокислот, ферментів, антибіотиків.

Модель – це штучно створений людиною об'єкт будь-якої природи, за допомогою якого відтворюють й імітують поведінку та основні властивості досліджуваного об'єкта. Метод дослідження об'єктів, що базується на побудові та вивченні моделей, теорій їх використання, отримав назву *моделювання*. Модель завжди простіша за реальний об'єкт, оскільки відтворює тільки ті його властивості, які є предметом вивчення. Моделі відрізняються одна від одної складністю, розмітанням завдань, цілей використання, сфер застосування.

Виокремлюють чотири основні типи моделей, які застосовують у медицині, біології та біотехнологічному виробництві:

✓ *біологічні*: це зручні для дослідження біологічні об'єкти, які використовують для вивчення загальних біологічних закономірностей, методів лікування, впливу фармакологічних препаратів тощо. Ними можуть бути лабораторні тварини, біологічні тканини, культури клітин тощо. Прикладом є аксон кальмара, який традиційно використовують для дослідження біопотенціалів;

✓ *фізичні*: це фізичні пристрої, що мають схожі з досліджуваним об'єктом фізичні властивості. 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. Використання фізичних моделей 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 системи математичних співвідношень (наприклад, сукупність формул і рівнянь, які описують властивості досліджуваного процесу чи об'єкта).

Математичне моделювання в тій чи іншій мірі використовують практично всі природничі та суспільні науки, застосовуючи математичний апарат для спрощеного опису реальних явищ і процесів.

Фармакокінетичні моделі описують процеси всмоктування (Absorption, A), розподілу (Distribution, D), метаболізму (Metabolism, M) та виведення (Extraction, E) лікарських засобів в організмі. Сукупність цих процесів позначають аббревіатурою ADME. Фармакокінетичні моделі зазвичай представлені системами

диференціальних рівнянь, що описують зміну концентрації лікарського засобу у різних частинах організму з плином часу.

Кінетика розпаду речовин. У моделях, що описують швидкість деградації хімічних і біологічних сполук у біотехнологічних процесах, розрізняють реакції першого та другого порядків. Для реакцій першого порядку швидкість процесу пропорційна концентрації речовини. Для реакцій другого порядку – квадрату концентрації або добутку концентрацій двох реагентів.

Моделювання кінетики розпаду речовин є важливим у біотехнологічних дослідженнях для оцінки стабільності біологічно активних сполук, ферментів, метаболітів та біотехнологічних продуктів. Це дозволяє: прогнозувати стабільність біопрепаратів і продуктів біосинтезу; аналізувати вплив умов культивування та зберігання на властивості речовин; розробляти ефективні методи збереження активності біологічних компонентів і мінімізації їх деградації.

Огляд програмних ресурсів для комп'ютерного моделювання у біотехнологіях та фармації

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 PTC, 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.

✓ **Mathcad:** програма для математичних обчислень, побудови графіків, розв'язання диференціальних рівнянь, матричних та статистичних розрахунків, створення технічної документації.

✓ **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.

Mathcad забезпечує оптимізоване середовище для кінетичного моделювання біохімічних реакцій завдяки своєму ергономічному інтерфейсу, можливості працювати із символьними виразами, широкому спектру вбудованих функцій та інструментів для дослідження математичних моделей та візуалізації результатів.

Практична частина заняття

Демонстраційний приклад 1. Початкова концентрація ферменту становить $C_0=10$ мг/л, константа швидкості розпаду $k=0,2$ год⁻¹. Знайти концентрацію ферменту через 5 годин; через 10 годин; 15 годин. Математична модель, що відповідає умові задачі:

$$C(t) = C_0 e^{-k \cdot t}$$

де k – коефіцієнт розпаду.

Розглянемо практичну реалізацію математичної моделі в Mathcad 15.

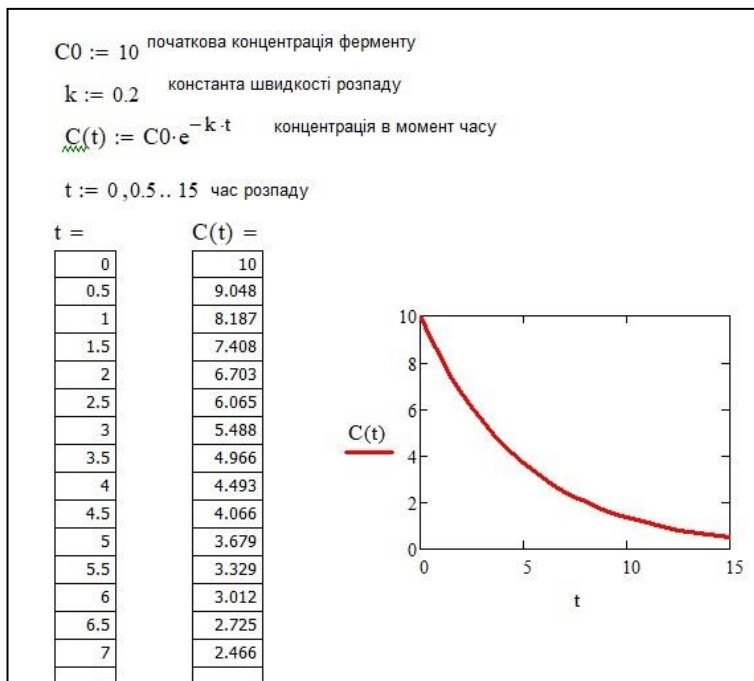


Рис. 1. Модель зміни концентрації ферменту $C(t)$ з плином часу t

Виконаємо розрахунки та графічну реалізацію аналогічного завдання за допомогою Microsoft Excel. Початкова концентрація субстрату $C_0=150$ мг/л, константа швидкості розпаду $k=0,2$ год⁻¹

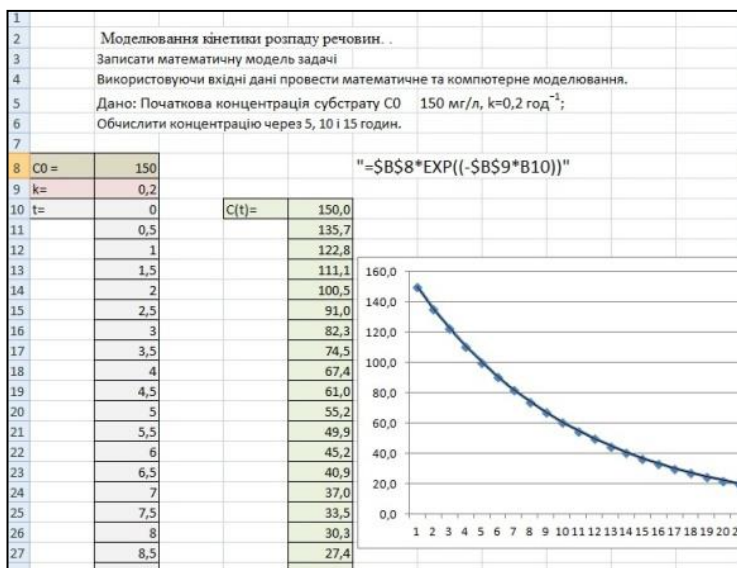


Рис. 2. Модель розпаду речовини з плином часу t

Демонстраційний приклад 2. Під час культивування мікроорганізмів у біореакторі у середовище вносять біологічно активну речовину (індуктор, регулятор росту або попередник синтезу цільового продукту), яка поступово надходить до біотехнологічної системи, де використовується клітинами мікроорганізмів. Зміна маси біологічно активної речовини з часом у біотехнологічній системі описується рівнянням:

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

де M_0 – початкова маса речовини у поживному середовищі M_0 , r – коефіцієнт надходження біологічно активної речовини із поживного середовища, k – коефіцієнт деградації k .

Виконайте розрахунки та графічну реалізацію залежності маси біологічно активної речовини від часу $m(t)$. Вважати, що $r=0,8$; $k=0,2$; $M_0=100$.

Проаналізуйте отримані результати.

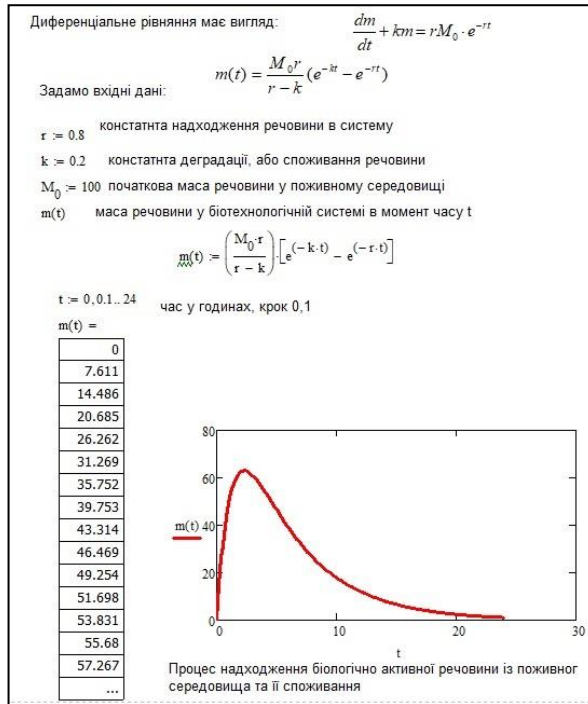


Рис. 3. Зміна маси біологічно активної речовини $m(t)$ у біотехнологічній системі з плином часу t

Завдання 1. Виконати самостійно. Антибіотик втрачає свою активність з константою $k=0,1 \text{ год}^{-1}$. За який час його концентрація зменшиться в 4 рази?

Дано: константа розпаду $k=0,1 \text{ год}^{-1}$; початкова концентрація $m_0=1\text{мг}$;
 Знайти час, за який $m(t) = m_0/4$.

Математична модель:

$$m(t) = m_0 e^{-k \cdot t}$$

Виконайте розрахунки та графічну реалізацію

Питання для контролю

1. Як Ви розумієте під поняття «модель» та «моделювання»?
2. Які типи моделей, застосовують у медицині та фармації та біотехнологіях?
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?

Література

1. Чалий О.В., Стучинська Н.В., Меленєвська А.В. Вища математика: Навч. посібник для студ. мед. та фарм. навч. закладів. Київ: Техніка, 2001. 204 с.
2. Чалий К.О., Кривенко І.П., Андрійчук М.Д. Кінетичне моделювання біохімічних реакцій із застосуванням аналітичного інструментарію Mathcad *Медицина наука України (МДУ)*. 2024. 20 (2), 68–78.
3. Галузі сучасної біотехнології : підручник для студентів спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» / Дігтяр С. В., Єлізаров М. О., Мазницька О. В. та ін. Кременчук: ПП Щербатих О.В., 2021. 126 с.

Посилання на тест з теми 1:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfSMDBE00ZHvut_JUI2SgGmdbjYBM0jLdzBYVFFFcT_lvQng/viewform?usp=dialog

QR код до теми 1.



Тема 2. Математичне та комп'ютерне моделювання росту мікроорганізмів: модель Монода; Гомперца. Модель логістичного зростання Ферхюльста. Комп'ютерна реалізація моделей

Актуальність. Математичне моделювання росту мікроорганізмів є важливим інструментом сучасних біотехнологій, біоінженерії та фармацевтичного виробництва. Процеси культивування бактерій, дріжджів та клітинних культур широко застосовуються у виробництві антибіотиків, ферментів, вакцин, біологічно активних речовин та біофармацевтичних препаратів.

Використання математичних моделей дозволяє: прогнозувати ріст мікроорганізмів; оцінювати вплив концентрації субстрату; визначати оптимальні умови культивування. Моделі Моно, Гомперца та логістична модель Ферхюльста належать до базових математичних моделей мікробіологічної кінетики та широко використовуються у біотехнологічних дослідженнях.

Основні завдання теми практичного заняття.

Здобувач вищої освіти повинен:

- ✓ знати основні математичні моделі росту мікроорганізмів;
- ✓ розуміти біологічний зміст параметрів моделей;
- ✓ вміти аналізувати кінетичні криві росту;
- ✓ будувати математичні моделі росту мікроорганізмів;
- ✓ реалізовувати моделі у Mathcad, Excel або Python;
- ✓ аналізувати результати комп'ютерного моделювання.

Короткі теоретичні відомості

Зростання біомаси мікроорганізмів може відбуватися за рахунок збільшення кількості клітин або за рахунок збільшення кількості всіх компонентів бактеріальної клітини. У біотехнологіях швидкість росту залежить від: концентрації поживних речовин; температури; pH середовища; аерації; наявності інгібіторів; умов культивування.

Криві росту мікроорганізмів зазвичай мають сигмоїдальний характер та включають: лаг-фазу; експоненціальну фазу; стаціонарну фазу; фазу відмирання.

Модель Моно описує залежність питомої швидкості росту мікроорганізмів від концентрації субстрату.

Математична модель:

$$\mu = \mu_{\max} \frac{S}{K_s + S}$$

де $\mu(S)$ – питома швидкість росту; $\mu_{\max}$ – максимальна швидкість росту; S – концентрація субстрату; K_s – константа насичення.

Практична частина заняття.

Демонстраційний приклад 1.

Дано: Концентрація субстрату: S г/л. Максимальна швидкість росту:

$\mu_{\max} = 0,8 \text{ год}^{-1}$. Константа насичення: $K_s = 2 \text{ г/л}$.

Знайти питому швидкість росту мікроорганізмів.

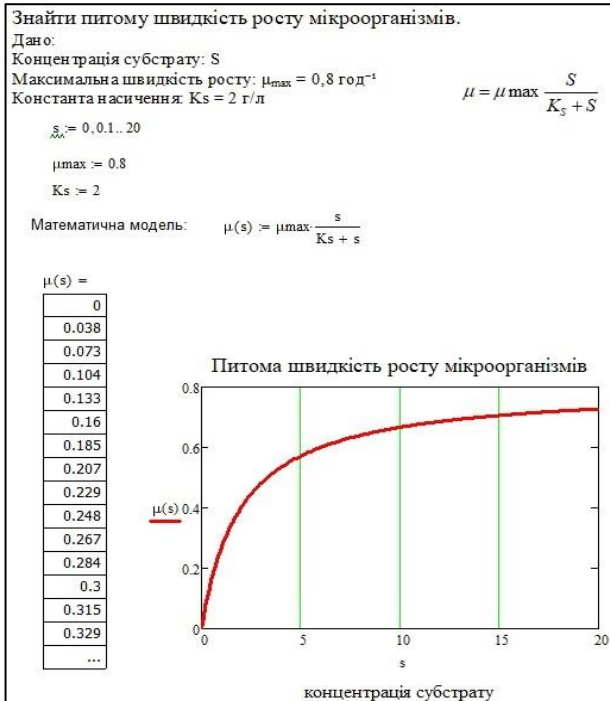


Рис. 4. Питома швидкість росту мікроорганізмів

Біологічний зміст моделі: при низьких концентраціях субстрату (S) – швидкість росту низька; при збільшенні (S) швидкість росту зростає; при великих концентраціях субстрату швидкість наближається до $\mu_{\max}$.

Демонстраційний приклад 2.

Модель Гомперца (Gompertz Model):

$$\frac{dX}{dt} = rX \ln\left(\frac{K}{X}\right)$$

де $X(t)$ – концентрація, або чисельність популяції в момент часу t ; $r > 0$ – параметр швидкості росту (інтенсивність росту); $K > 0$ – максимальна насичена концентрація (ємність середовища).

Модель можливо використовувати для опису клітинних культур, пухлин, бактеріальних колективів. продемонструємо створення моделі Гомперца, яка виконується в Mathcad.

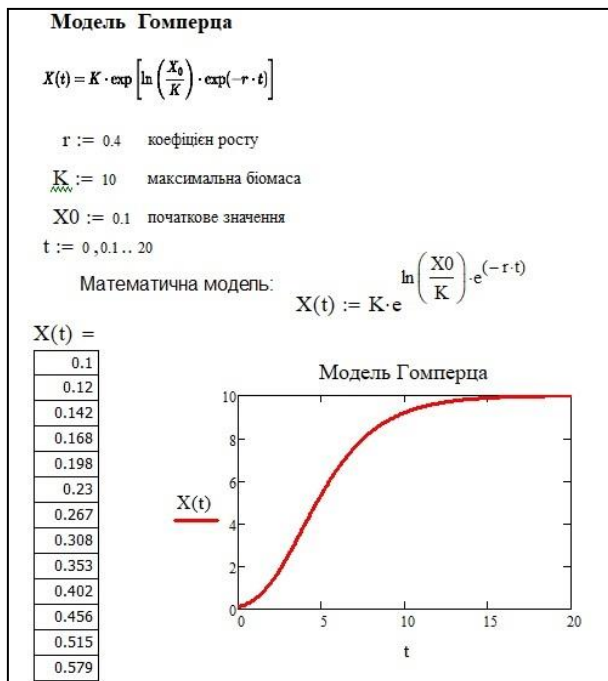


Рис. 5. Модель Гомперца. Mathcad

Особливості моделі: добре описує лаг-фазу; широко застосовується у харчовій біотехнології; використовується для прогнозування росту бактерій.

Демонстраційний приклад 3.

Модель логістичного зростання (Ферхюльста). Модель описує ріст популяції за наявності обмежених ресурсів. Диференціальне рівняння:

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

де $N(t)$ – чисельність популяції у момент часу t ; r – коефіцієнт

максимального відносного росту; K – максимальна ємність середовища.

Аналітичний розв'язок має вигляд:

$$N(t) = \frac{K}{1 + \left(\frac{K - N_0}{N_0}\right)} \cdot e^{-r \cdot t}$$

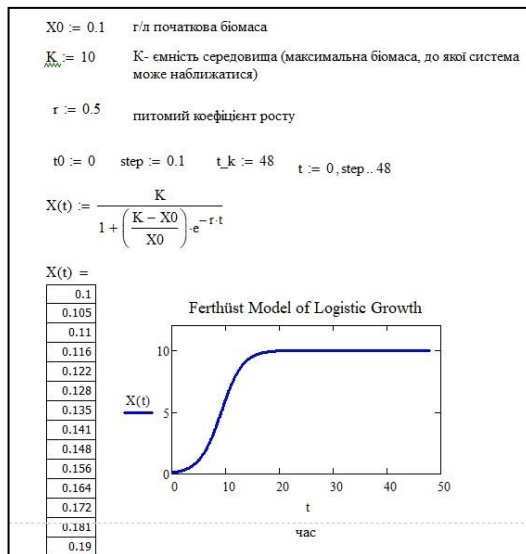


Рис. 6. Модель логістичного зростання Ферхюльста (Mathcad)

На початку ($t \approx 0-5$) ріст відбувається повільно – це *лаг-фаза* (початкова фаза адаптації популяції). Далі зростання прискорюється – *експоненційна фаза*, Потім крива згладжується і виходить на *плато*, що відповідає *насиченню популяції* при максимальній ємності середовища $K \approx 10$.

Завдання 1. Виконати самостійно. Модель Монода для росту мікроорганізмів. Дано: $\mu_{\max} = 1,2 \text{ год}^{-1}$; $K_s = 3 \text{ г/л}$; $S = 8 \text{ г/л}$. Використовуючи вхідні дані провести математичне та комп'ютерне моделювання.

Завдання 2. Виконати самостійно. На підприємстві культивують штам бактерій для виробництва ферменту. Записати математичну модель росту біомаси (рівняння *Ферхюльста*). Провести комп'ютерне моделювання (довільний вибір програмного забезпечення). Побудувати графік росту біомаси. Дано: $X0=0.1 \text{ г/л}$ початкова біомаса;

$K=10$ максимальна біомаса; $r=0.5$ питомий коефіцієнт росту. $t_0=0$; $tk=48$; $\Delta t = 0.1$.

Питання для контролю.

1. Що описує модель Моно?
2. Який фізичний зміст параметра K_s ?
3. Чому швидкість росту насичується при великих концентраціях субстрату?
4. Яке диференціальне рівняння описує логістичний ріст?
5. Що означає параметр K у моделі Ферхюльста?
6. Які особливості має модель Гомперца?
7. Чим відрізняється логістична модель від моделі Гомперца?
8. Які параметри впливають на швидкість росту мікроорганізмів?
9. У яких програмних середовищах можна реалізовувати ці моделі?
10. Яке практичне значення має моделювання росту мікроорганізмів?

Література

1. Fernández-Martínez, L. T., Javelle, A., & Hoskisson, P. A. (2024). *Microbial primer: Bacterial growth kinetics*. Microbiology, 170(2), Article 001428. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10924458>
2. Радзієвська, О., & Ковальська, І. (2026). Дослідження кінетики росту мікроорганізмів на основі математичної моделі Моно. Математичне та комп'ютерне моделювання. Серія: Фізико-математичні науки, 29, 113–121. <https://doi.org/10.32626/2308-5878.2026-29.113-121>
3. Біотехнології та біоінженерія. Вступ до фаху: навчальний посібник / О. І. Юлевич, С. І. Луговий, О. І. Каратєєва, Є. В. Баркар. Миколаїв: МНАУ, 2022. 285 с.
4. Стучинська Н.В., Микитенко П.В., Андрійчук М.Д. Комп'ютерне та математичне моделювання в біотехнологіях та біоінженерії: освітній аспект. *Медицина та фармація: освітні дискурси*. 2025. №3. С. 77–83.

Посилання на тест з теми 2:

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeMZ8ftMYESES0gpivmioK6ocSg7l2c-3DzMu7WKdz2kCqM6w/viewform?usp=publish-editor>

QR коди до теми 1.



Тема 3. Моделювання ферментативних реакцій. Модель Міхаеліса-Ментен. Оцінка впливу концентрації субстрату на швидкість реакції. Реалізація моделей в Mathcad

Актуальність. Ферментативні реакції лежать в основі більшості біохімічних і біотехнологічних процесів. Ферменти широко використовуються у фармацевтичній, харчовій, медичній та промисловій біотехнології для каталізу біохімічних реакцій, синтезу біологічно активних речовин, виробництва антибіотиків, ферментних препаратів та біопалива.

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.

- ✓ Ознайомитися з основними кінетичними моделями ферментативних реакцій (Міхаеліса-Ментен, інгібіція, активація).
- ✓ Розглянути практичні приклади моделювання ферментативних реакцій.

Короткі теоретичні відомості

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.

Практична частина заняття.

Демонстраційний приклад 1.

Математично модель Міхаеліса-Ментен: $V = \frac{V_{max} \cdot S}{K_M + S}$

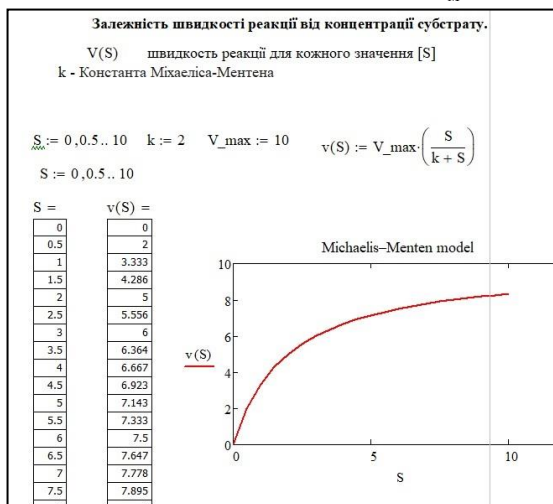


Рис. 7. Реалізація моделі Міхаеліса-Ментен в Mathcad

Проаналізувавши графік. 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. 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 .

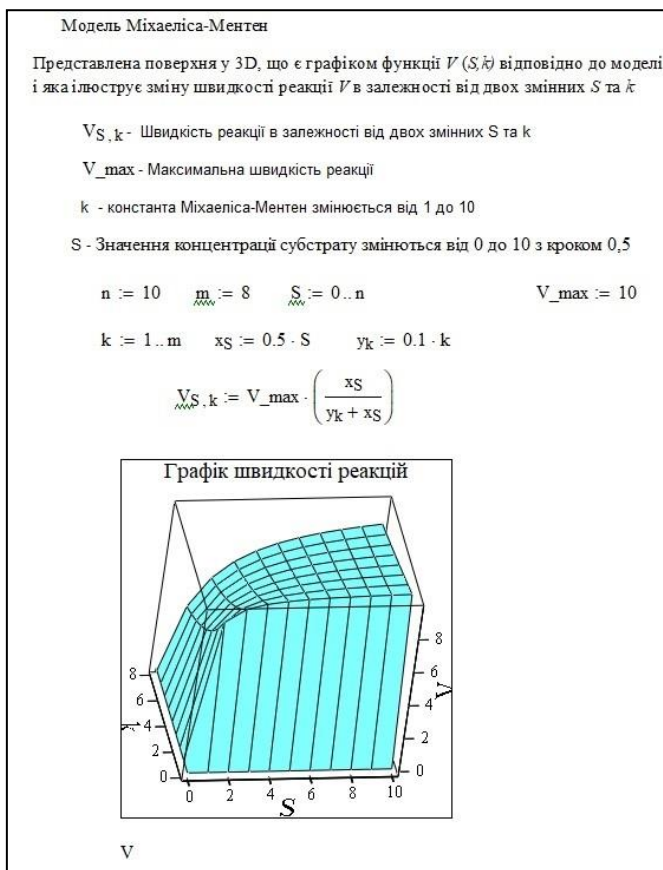


Рис. 8. Реалізації моделі Міхаеліса-Ментен 3D

На рис. 8. 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.

Завдання 1. Виконати самостійно. Створити модель Міхаеліса-Ментен. Побудувати Графік залежності швидкості реакції від концентрату субстрату. Дано: S змінюється від 0 до 10; $k = 0.5$ $V_{\max} = 8$. Зробити висновки.

Питання для контролю

1. Що таке фармакокінетика і як вона використовується у моделюванні біохімічних реакцій?
2. Які програмні засоби використовуються для фармакокінетичного моделювання?
3. Що таке ферментативні реакції і яка їхня роль у біохімічних процесах?
4. Який процес описує модель Міхаеліса-Ментен?

Література

1. Костерін С.О., Карахім С.О. Біохімічна кінетика: монографія. Київ: Наукова думка, 2021. 310 с.
2. Чалий К.О., Кривенко І.П., Андрійчук М.Д. Кінетичне моделювання біохімічних реакцій із застосуванням аналітичного інструментарію Mathcad. *Медична наука України (МДУ)*, 2024. 20 (2), 68–78.
3. Стучинська Н.В., Микитенко П.В., Андрійчук М.Д. Комп'ютерне та математичне моделювання в біотехнологіях та біоінженерії: освітній аспект. *Медицина та фармація: освітні дискурси*. 2025. №3. С. 77–83.

Посилання на тест Тема 3:

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScFB8s3WcD1shy8a1lkyGxV93RLLOE5OqGDKz-qUIHosgfxTg/viewform?usp=publish-editor>

QR код до тестування. Тема 2



Тема 4. Математичне та комп'ютерне моделювання споживання субстрату та росту біомаси у біотехнологічних процесах. Комп'ютерна реалізація моделей у Mathcad

Актуальність. Математичне моделювання росту мікроорганізмів і споживання субстрату є одним із ключових інструментів сучасної біотехнології. Такі моделі дозволяють прогнозувати поведінку біотехнологічних систем, оптимізувати режими культивування, підвищувати вихід цільового продукту та зменшувати витрати поживних середовищ.

Моделювання кінетики росту біомаси використовується:

- ✓ у виробництві антибіотиків;
- ✓ при культивуванні дріжджів;
- ✓ у ферментаційних процесах;
- ✓ у біореакторних системах;
- ✓ у харчовій та фармацевтичній біотехнології.

Однією з найпоширеніших моделей опису росту мікроорганізмів є модель Моно, яка встановлює залежність питомої швидкості росту від концентрації субстрату.

Основні завдання теми практичного заняття.

Знати:

- ✓ основні кінетичні моделі росту мікроорганізмів;
- ✓ модель Моно;
- ✓ поняття питомої швидкості росту;
- ✓ залежність росту біомаси від концентрації субстрату;
- ✓ принципи математичного моделювання біотехнологічних процесів.

Вміти:

- ✓ будувати математичні моделі росту біомаси;
- ✓ розраховувати зміну концентрації субстрату;
- ✓ реалізовувати моделі у Mathcad, або іншому програмному продукті;
- ✓ аналізувати результати моделювання.

Короткі теоретичні відомості

Модель Моно описує залежність питомої швидкості росту мікроорганізмів від концентрації субстрату. Математична модель:

$$\mu = \mu_{\max} \frac{S}{K_s + S}$$

де $\mu(S)$ – питома швидкість росту; $\mu_{\max}$ – максимальна швидкість росту; S – концентрація субстрату; K_s – константа насичення.

Рівняння росту біомаси:

$$\frac{dX}{dt} = \mu X$$

де X – концентрація біомаси; t – час.

Рівняння споживання субстрату:
$$\frac{dS}{dt} = -\frac{1}{Y_{X/S}} \mu X$$

де $Y_{X/S}$ – вихід біомаси по субстрату.

Демонстраційний приклад 1. Моделювання росту біомаси дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* та споживання глюкози у batch-біореакторі.

1. Побудувати математичну модель.
2. Розрахувати зміну концентрацій у часі.
3. Побудувати графіки $X(t)$ та $S(t)$.
4. Реалізувати модель у Mathcad.

Дано: $\mu_{\max} = 0,4 \text{ год}^{-1}$; $K_s = 2 \text{ г/л}$; $Y_{X/S} = 0,5$; $X_0 = 0,1 \text{ г/л}$; $S_0 = 20 \text{ г/л}$

Математична модель система диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= \mu \max \frac{S}{K_s + S} X \\ \frac{dS}{dt} &= -\frac{1}{Y_{X/S}} \mu \max \frac{S}{K_s + S} X \end{aligned}$$

Для чисельного розв'язання системи диференціальних рівнянь у Mathcad було використано вбудовану функцію *Odesolve*, яка призначена для комп'ютерного моделювання динамічних процесів, описаних звичайними диференціальними рівняннями. У Mathcad функція *Odesolve* реалізує сучасні чисельні методи інтегрування, зокрема методи Рунге-Кутта, що забезпечують достатню точність розрахунків для біотехнологічних моделей. У даній задачі функція використовується для моделювання росту біомаси мікроорганізмів та споживання субстрату у batch-біореакторі. Отримані результати демонструють характер росту мікроорганізмів та виснаження субстрату у процесі культивування.

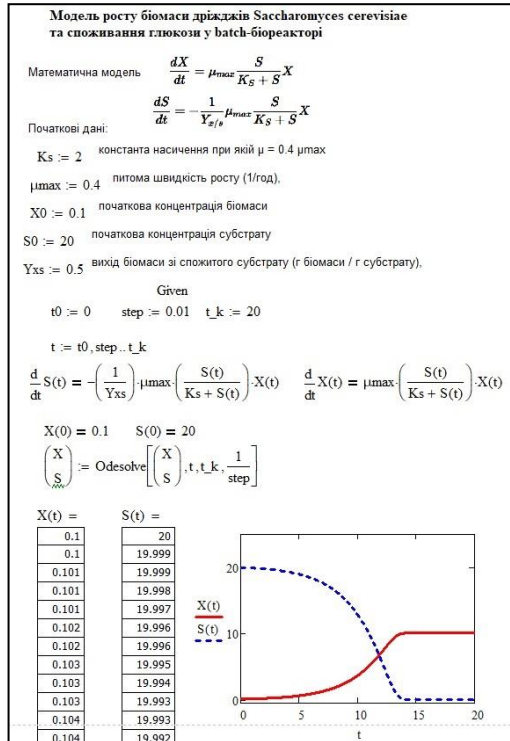


Рис. 9. Ріст біомаси дріжджів та споживання глюкози у batch-біореакторі

Завдання1. Виконати самостійно. У процесі культивування бактерій *Lactobacillus plantarum* необхідно дослідити:

- ✓ ріст біомаси мікроорганізмів;
- ✓ споживання субстрату (лактози) у batch-біореакторі.

Необхідно:

1. Побудувати математичну модель процесу.
2. Записати систему диференціальних рівнянь.
3. Виконати чисельне розв'язання системи.
4. Побудувати графіки: концентрації біомаси $X(t)$; концентрації субстрату $S(t)$.

Дано:

$\mu_{\max} = 0,55 \text{ год}^{-1}$ – максимальна питома швидкість росту;

$K_S = 1,5 \text{ г/л}$ – константа насичення;

$Y_{X/S} = 0,45 \text{ г/г}$ – вихід біомаси за субстратом;

$X_0 = 0,2$ г/л – початкова концентрація біомаси;
 $S_0 = 18$ г/л – початкова концентрація субстрату;
 $t = 0 \dots 24$ год.

Питання для контролю.

1. Від чого залежить швидкість росту біомаси у моделі Моно?
2. Що таке концентрація субстрату?
3. Який фізичний зміст константи насичення K_s ?
4. Що означає параметр $\mu_{\max}$?
5. Який вигляд має рівняння росту біомаси?
6. Який вигляд має рівняння Моно?
7. Який вигляд має рівняння споживання субстрату?
8. Чому концентрація субстрату зменшується у процесі культивування?
9. Як змінюється швидкість росту мікроорганізмів при зменшенні концентрації

Література

1. Stanbury P.F., Whitaker A., Hall, S.J. *Principles of fermentation technology* (4th ed.). Butterworth-Heinemann. 2022. <https://shop.elsevier.com/books/principles-of-fermentation-technology/stanbury/978-0-323-99273-2>
2. Kuila A., Sharma V. (Eds.). *Principles and applications of fermentation technology*. Wiley. 2021. <https://www.wiley-vch.de/en/areas-interest/natural-sciences/principles-and-applications-of-fermentation-technology-978-1-119-46026-8>
3. Андрійчук М.Д., Чалий К.О., Кривенко І.П. Математичне моделювання біотехнологічних процесів із використанням систем комп'ютерної математики. *Медична інформатика та інженерія*. 2024 №2, С. 41–50.
4. Стучинська Н.В., Микитенко П.В., Андрійчук М.Д. Комп'ютерне та математичне моделювання в біотехнологіях та біоінженерії: освітній аспект. *Медицина та фармація: освітні дискурси*. 2025. №3. С. 77–83.

Посилання на тест. Тема 4:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfGxz3JLdyC23hYySP_EveYrUM4en1H8SwoesYylih4Aa0xnA/viewform?usp=header

QR код до тестування. Тема 4



Тема 5. Розрахунок стабільності лікарського засобу при різних температурах. Прогнозування терміну придатності за рівнянням Арреніуса (на прикладі Азітроміцину)

Актуальність. Стабільність біологічно активних речовин і лікарських засобів є одним із ключових показників їх якості, безпечності та ефективності протягом усього терміну зберігання. Швидкість хімічної деградації лікарських речовин значною мірою залежить від температури навколишнього середовища, тому прогнозування змін властивостей препарату за різних умов зберігання має важливе практичне значення. Математичне моделювання кінетики розкладу лікарських речовин із використанням рівняння Арреніуса дозволяє оцінити вплив температури на швидкість деградації, прогнозувати термін придатності препарату та обґрунтовувати оптимальні умови його зберігання. Вивчення цих підходів формує навички застосування математичних моделей для аналізу процесів деградації біологічно активних сполук і прогнозування їх стабільності, що є важливим для майбутніх фахівців у галузі фармації, біотехнології та біоінженерії.

Основні завдання теми практичного заняття

- ✓ Ознайомитися з поняттям стабільності лікарських засобів та факторами, що впливають на процеси їх деградації.
- ✓ Вивчити основні закономірності кінетики хімічного розкладу лікарських речовин.
- ✓ Освоїти застосування рівняння Арреніуса для оцінки впливу температури на швидкість деградації препарату.
- ✓ Навчитися розраховувати константу швидкості реакції за різних температур.
- ✓ Набути навичок прогнозування терміну придатності лікарського засобу на основі математичної моделі.
- ✓ Інтерпретувати результати розрахунків та формулювати висновки щодо оптимальних умов зберігання препарату.

Короткі теоретичні відомості

Стабільність лікарського засобу – це здатність препарату зберігати свої фізичні, хімічні, мікробіологічні та фармакологічні властивості протягом встановленого терміну придатності. Одним із найважливіших факторів, що впливають на стабільність лікарських речовин, є температура. Підвищення температури зазвичай прискорює

хімічні реакції деградації, що призводить до зменшення концентрації діючої речовини.

Для опису процесів деградації лікарських засобів часто використовують кінетику першого порядку, за якої швидкість розпаду пропорційна поточній концентрації речовини:

$$\frac{dC}{dt} = -kC,$$

де k – константа швидкості деградації (розпаду) лікарської речовини; C – концентрація діючої речовини; t – час.

Розв'язком цього рівняння є експоненціальна залежність:

$$C(t) = C_0 e^{-kt}.$$

де C_0 – початкова концентрація препарату.

Для оцінки впливу температури на швидкість деградації використовується рівняння Арреніуса:

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_a}{RT}}$$

де k – константа швидкості реакції; A – передекспоненційний множник; E_a – енергія активації (Дж/моль); R – універсальна газова стала (8,314 Дж/(моль·К)); T – абсолютна температура (К).

Логарифмування рівняння Арреніуса дозволяє отримати лінійну залежність: $\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R} \cdot \frac{1}{T}$. На основі експериментально

визначених значень констант швидкості деградації за різних температур будують графік залежності $\ln k$ від $1/T$. За параметрами прямої визначають енергію активації та прогнозують швидкість деградації при інших температурах зберігання. Термін придатності лікарського засобу часто визначають як час, протягом якого концентрація діючої речовини зменшується не більше ніж на 10 % від початкового значення (показник t_{90}). Для реакції першого порядку його обчислюють за формулою: $t_{90} = -\frac{\ln(0,9)}{k}$, зауважимо, що

$\ln(0,9) = -0,10536$, тоді: $t_{90} \approx \frac{0,105}{k}$. Оже, число 0,105 відповідає часу, за

який концентрація діючої речовини зменшується до 90 % від початкового значення при кінетиці деградації першого порядку.

Практична частина заняття.

Демонстраційний приклад 1. Змоделювати деградацію Інсулін під час зберігання при різних температурах (20 °С, 40 °С), визначити зміну концентрації активної речовини з часом та спрогнозувати термін придатності препарату.

Припускаємо, що деградація підпорядковується кінетиці першого порядку: $\frac{dC}{dt} = -kC$ Термін придатності визначається як час, коли концентрація зменшується до 90% від початкової.

Дано:

$C_0 = 100$ щд/мл – початкова конценорація;

$E_a = 75$ кДж/моль – енергія активації;

$A = 1,0 \cdot 10^{10}$ доб⁻¹ – передекспоненційний множник;

$R = 8.314$ Дж/(моль·К) – газова стала;

$C(t)$ – конценорація інсуліну з часом;

ТС – температура за Цельсієм;

ТК= ТС+273,15 – температура за Кельвіном.

Наведемо пяснення для деяких параметрів. Молекули інсуліну постійно перебувають у тепловому русі. Але не кожне зіткнення або коливання призводить до руйнування молекули. Щоб відбулася деградація (наприклад, денатурація або окиснення), система повинна подолати певний енергетичний бар'єр. Саме цей бар'єр і називається *енергією активації* E_a . Чим більше E_a , тим повільніше відбувається деградація і чим вища температура T , тим швидше проходить деградація. Для деградації білкових препаратів E_a часто лежить в межах: 50 – 100 кДж/моль. *Частотний фактор* (передекспонційний множник) A характеризує теоретичну максимальну швидкість деградації за відсутності енергетичних обмежень. A показує, скільки таких потенційних подій може відбутися за одиницю часу.

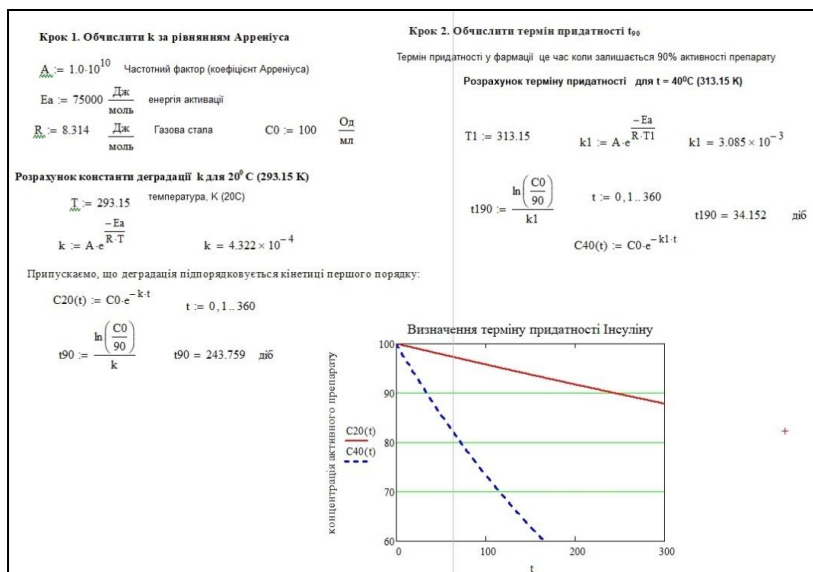


Рис. 10. Прогнозування терміну придатності інсуліну для температури зберігання (20⁰ C та 40⁰ C)

Висновок. Математичне та комп'ютерне моделювання дозволяє оцінити вплив температури на стабільність азітроміцину та прогнозувати умови його зберігання без проведення тривалих експериментальних досліджень.

Завдання1. Виконати самостійно.

Математичне та комп'ютерне моделювання стабільності азітроміцину. Дані занесені в таблицю 1.

Таблиця 1

Параметри для визначення стабільності азітроміцину

Параметр	Позначення	Значення
Початкова концентрація	(C ₀)	100 мг/мл
Частотний фактор (коефіцієнт Арреніуса)	(A)	5,0 10 ⁹ доб ⁻¹
Енергія активації	(E _a)	72 000 Дж/моль
Газова стала	(R)	8.314 Дж/(моль·K)
Температури	(T)	25 °C, 40 °C, 60 °C
Інтервал моделювання	(t)	0 –365 діб

Питання для контролю.

1. Що таке стабільність лікарського засобу та які фактори впливають на неї?
2. Чому температура є одним із найважливіших факторів, що впливають на деградацію лікарських речовин?
3. Що таке кінетика деградації першого порядку?
4. Який фізичний зміст має константа швидкості деградації k ?
5. Як змінюється швидкість деградації лікарської речовини при підвищенні температури?
6. Що таке енергія активації та яке її значення для процесів деградації лікарських засобів?
7. Що означає показник t_{90} і як він використовується для оцінки терміну придатності препарату?
8. Які переваги має математичне та комп'ютерне моделювання під час дослідження стабільності лікарських засобів?
9. Яким чином результати моделювання можуть бути використані для обґрунтування умов зберігання азітроміцину та прогнозування його терміну придатності?

Література

1. European Medicines Agency. *Stability testing of existing active substances and related finished products*. EMA. 2023. [EMA Stability Testing Guideline](#)
2. U.S. Food and Drug Administration. *Q1 Stability Testing of Drug Substances and Drug Products: Draft Guidance for Industry*. FDA. 2025. [FDA Q1 Stability Testing of Drug Substances and Drug Products](#)
3. Андрійчук М.Д., Чалий К.О., Кривенко, І.П. Математичне моделювання біотехнологічних процесів із використанням систем комп'ютерної математики. *Медицина інформатика та інженерія*. 2024. №2. С. 41–50.
4. Стучинська Н.В., Микитенко П.В., Андрійчук М.Д. Комп'ютерне та математичне моделювання в біотехнологіях та біоінженерії: освітній аспект. *Медицина та фармація: освітні дискурси*. 2025. №3. С. 77–83.

Посилання на тест. Тема 5:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSey38KOztJ2TZqjpUeKLCBWWwhEnY67YZioh_I08n9RO8tPS8w/viewform?usp=header

QR код до тестування. Тема 5.



Змістовий модуль 2. Математичне та комп'ютерне моделювання біотехнологічних процесів у біореакторах

Тема. 6. Модель пакетного біореактора без утворення продукту.

Модель росту біомаси. Основні чисельні методи розв'язання систем ОДР (метод Ейлера, Рунге-Кутта)

Актуальність. Сучасні біореактори – це складні системи з сенсорами, датчиками контролю рН, температури, з автоматизованим керуванням, яке здійснюється з використанням математичних та комп'ютерних моделей. Математичне моделювання біореакторів є важливим інструментом сучасної біотехнології, оскільки дозволяє прогнозувати ріст мікроорганізмів, аналізувати динаміку біотехнологічних процесів та оптимізувати умови культивування. Для опису зміни біомаси у часі використовують системи диференціальних рівнянь, розв'язання яких часто здійснюється чисельними методами.

Методи Ейлера та Рунге-Кутта широко застосовуються у комп'ютерному моделюванні біотехнологічних процесів, оскільки дозволяють виконувати чисельний аналіз складних динамічних систем та реалізовувати моделі у системах комп'ютерної математики, зокрема Mathcad.

Основні завдання теми практичного заняття.

- ✓ Ознайомитися з моделлю пакетного біореактора.
- ✓ Вивчити математичну модель росту біомаси.
- ✓ Навчитися записувати системи диференціальних рівнянь.
- ✓ Освоїти методи Ейлера та Рунге-Кутта для розв'язання ОДР.
- ✓ Реалізувати математичну модель у Mathcad.
- ✓ Побудувати та проаналізувати графіки росту біомаси.

Короткі теоретичні відомості

Пакетний біореактор – це система, у якій культивування мікроорганізмів відбувається без додавання поживного середовища або вилучення продуктів під час процесу.

У процесі культивування:

- ✓ біомаса зростає;
- ✓ концентрація субстрату зменшується;
- ✓ система змінюється у часі.

Чисельні методи розв'язання ОДР

Метод Ейлера є одним із найпростіших чисельних методів інтегрування диференціальних рівнянь.

Метод Рунге-Кутта забезпечує вищу точність чисельного розв'язання диференціальних рівнянь та широко використовується у комп'ютерному моделюванні біотехнологічних процесів.

Практична частина заняття.

Демонстраційний приклад 1.

У періодичному біореакторі субстрат не додається в процесі реакції, тому зміна концентрацій описується рівняннями:

$$\frac{dX}{dt} = \mu X$$

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{1}{Y_{x/s}} \frac{dX}{dt}$$

Де μ – питома швидкість росту (1/год); $Y_{x/s}$ – коефіцієнт виходу біомаси зі спожитого субстрату.

Для чисельного розв'язання системи диференціальних рівнянь у Mathcad використовується функція Odesolve, яка дозволяє отримати залежності концентрації біомаси $X(t)$ та субстрату $S(t)$ від часу. За результатами розрахунків будуються графіки зміни концентрацій та аналізується динаміка біотехнологічного процесу.

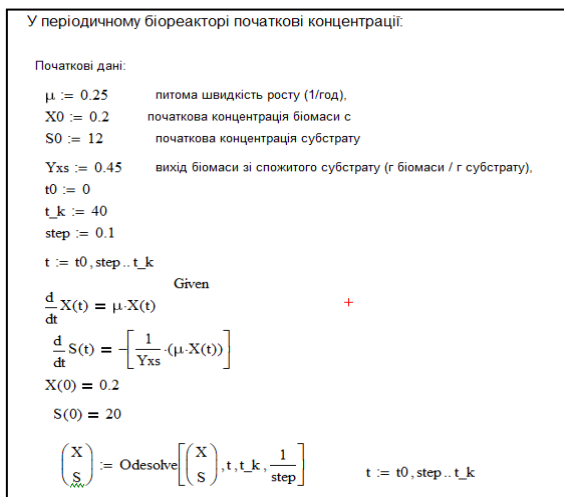


Рис. 11. Споживання субстрату $S(t)$ та ріст біомаси $X(t)$

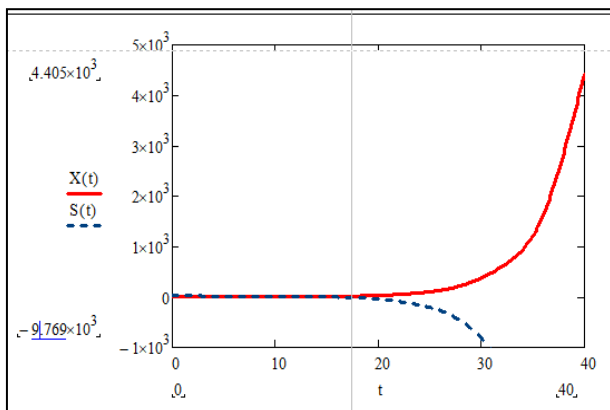


Рис. 12. Графічна модель споживання субстрату $S(t)$ та росту біомаси $X(t)$

Зі споживанням субстрату клітини ростуть – збільшується біомаса. Коли субстрат вичерпано – ріст зупиняється.

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 будуємо 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 13.

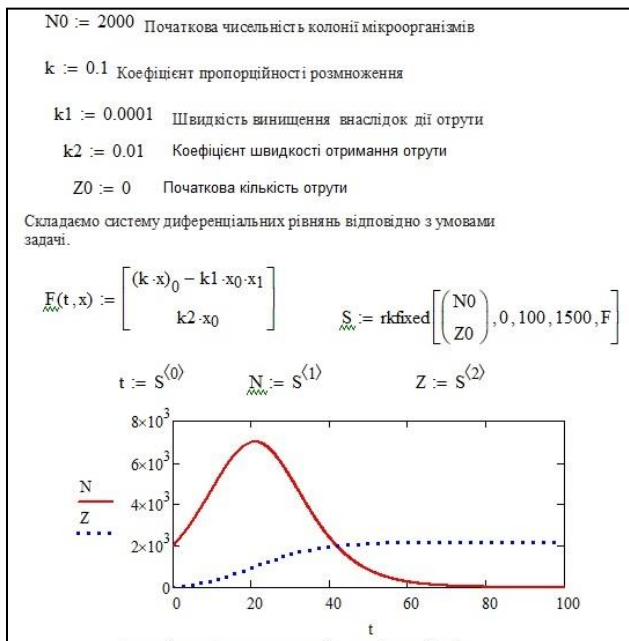


Рис. 13. Модель Лотки-Вольтерри (Lotka–Volterra)

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.

Завдання 1. Виконати самостійно. У batch-біореакторі відбувається спиртове бродіння за участю дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. У процесі культивування утворюється етанол як продукт метаболізму.

Потрібно:

Побудувати математичну модель накопичення продукту.

1. Виконати чисельне розв'язання системи у Mathcad за допомогою функції Odesolve.
2. Побудувати графіки: концентрації біомаси ($X(t)$); концентрації етанолу ($P(t)$).
3. Проаналізувати отримані результати.

Дано:

$\mu = 0,28$; питома швидкість росту;

$X_0 = 0,2$; початкова концентрація біомаси;

$P_0 = 0$; початкова концентрація продукту;

$Y_{P/X} = 0,6$ коефіцієнт утворення продукту;

$t_0 = 0$; $t_k = 35$; $\text{step} = 0,1$

Питання для контролю

1. Що таке пакетний (batch) біореактор?
2. Які особливості batch-процесу?
3. Що таке біомаса у біотехнологічному процесі?
5. Який вигляд має рівняння росту біомаси?
6. Для чого використовують чисельне моделювання у біотехнології?
7. Які можливості Mathcad використовуються для розв'язання ОДР?
8. Для чого застосовується функція Odesolve у Mathcad?
9. Який характер має графік росту біомаси у batch-біореакторі?
10. Які параметри впливають на швидкість росту біомаси?

Література

1. Stanbury P.F., Whitaker A., Hall S.J. *Principles of fermentation technology* (4th ed.). Butterworth-Heinemann. 2022. <https://shop.elsevier.com/books/principles-of-fermentation-technology/stanbury/978-0-323-99273-2>
2. Kuila A., Sharma V. (Eds.). *Principles and applications of fermentation technology*. Wiley. 2021. <https://www.wiley-vch.de/en/areas-interest/natural-sciences/principles-and-applications-of-fermentation-technology-978-1-119-46026-8>
3. Андрійчук М.Д., Чалий К.О., Кривенко, І.П. Математичне моделювання біотехнологічних процесів із використанням систем комп'ютерної математики. *Медична інформатика та інженерія*. 2024 №2. С. 41–50.

4. Стучинська Н.В., Микитенко П.В., Андрійчук М.Д. Комп'ютерне та математичне моделювання в біотехнологіях та біоінженерії: освітній аспект. *Медицина та фармація: освітні дискурси*. 2025. №3. С. 77–83.

Посилання на тест. Тема 6:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSehr7cWilBhbClygzEYxb2mF_axJBWf0AJ0izi5u_8nmOQovQ/viewform?usp=publish-editor

QR код до тестування. Тема 6.



Тема 7. Комп'ютерне моделювання роботи біореактора. Моделювання зміни біомаси, субстрату та виходу продукту. Комп'ютерна реалізація моделей в Mathcad, MS Excel та Python

Актуальність. Сучасні біореактори – це складні системи з сенсорами, датчиками контролю рН, температури, з автоматизованим керуванням, яке здійснюється з використанням математичних та комп'ютерних моделей. Математичні моделі дають можливість аналізувати ефективність біотехнологічних процесів, оптимізувати умови культивування та зменшувати витрати експериментальних досліджень. Використання систем комп'ютерної математики дозволяє виконувати чисельне розв'язання систем диференціальних рівнянь, будувати графіки зміни основних параметрів процесу та проводити комп'ютерні експерименти у біотехнологічних системах.

Основні завдання теми практичного заняття

- ✓ Ознайомитися з математичною моделлю роботи біореактора.
- ✓ Вивчити моделі росту біомаси, споживання субстрату та утворення продукту.
- ✓ Побудувати графіки зміни біомаси, субстрату та продукту у часі.
- ✓ Проаналізувати результати комп'ютерного моделювання.

Короткі теоретичні відомості

Сучасне промислове виробництво продуктів біосинтезу є єдиною біотехнологічною системою, що складається з послідовних стадій та операцій. У біореакторі під час культивування мікроорганізмів відбуваються: ріст біомаси; споживання субстрату; утворення цільового продукту. Математично для опису цих процесів використовують систему звичайних диференціальних рівнянь.

За режимом роботи ферментери поділяються на три категорії.

✓ *Періодичні (batch)* – завантажуються один раз, процес триває без додавання субстрату.

✓ *Напівперіодичні (fed-batch)* – поживний субстрат додається протягом процесу; найчастіший промисловий варіант.

✓ *Безперервні (chemostat, continuous)* – постійний приток і відтік середовища; стабільний стаціонарний режим.

Розглянемо модель реального біотехнологічного процесу. Зокрема, передбачається проведення пілотної ферментації у періодичному біореакторі об'ємом 50 л з метою отримання цільового метаболіту Р, який синтезується мікроорганізмами Х у процесі їх росту на субстраті S. За результатами попереднього калібрування визначено такі початкові параметри процесу:

- ✓ максимальна швидкість росту мікроорганізмів: $\mu_{\max} = 0,6 \text{ год}^{-1}$,
- ✓ константа насичення за субстратом: $K_s = 0,3 \text{ г/л}$,
- ✓ константа деградації біомаси: $k_d = 0,01 \text{ год}^{-1}$,
- ✓ початкова концентрація субстрату: $S(0) = 20 \text{ г/л}$,
- ✓ початкова концентрація біомаси: $X(0) = 0,1 \text{ г/л}$,
- ✓ вихід біомаси зі субстрату: $Y_{xs} = 0,45$,
- ✓ максимальна швидкість синтезу продукту: $V_{\max} = 1,5 \text{ г/(л} \cdot \text{год)}$,
- ✓ константа Міхаеліса для продукту: $K_m = 1 \text{ г/л}$,
- ✓ Ферментація проводиться протягом 40 годин.

Практична робота

Демонстраційний приклад 1.

Спрогнозувати динаміку росту біомаси (X), споживання субстрату (S) та синтезу продукту (p).

Для математичного опису процесів скористаємося відомими рівняннями Міхаеліса-Ментен та Монода. Зростання біомаси описано рівнянням Монода: $\mu = \mu_{\max} \frac{S}{K_s + S}$, утворення продукту описується

кінетикою Міхаеліса-Ментена: $V = \frac{V_{\max} \cdot S}{K_m + S}$.

Для моделювання роботи біореактора ми складемо систему диференціальних рівнянь, яка описує ріст мікроорганізмів, споживання субстрату та утворення продукту.

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = \mu(S)X - k_d X \\ \frac{dS}{dt} = -\frac{1}{Y_{X/S}} \mu(S)X - \frac{1}{Y_{P/S}} \nu(S)X \\ \frac{dP}{dt} = \nu(S)X - k_p P \end{cases}$$

де X – концентрація біомаси (клітинна маса мікроорганізмів), S – концентрація субстрату (поживної речовини), P – концентрація продукту метаболізму, $\mu(S)$ – питома швидкість росту мікроорганізмів, яка залежить від концентрації субстрату (часто описується рівнянням Міхаеліса-Ментен або Монода), $\nu(S)$ – питома швидкість синтезу продукту, $Y_{X/S}$ – вихід біомаси з субстрату (кількість біомаси, утворена з одиниці субстрату 0,45), $Y_{P/S}$ – вихід продукту з субстрату, ($Y_{P/S} = 0,25$), k_d – константа швидкості відмирання клітин (деградації біомаси), k_p – константа швидкості деградації або розпаду продукту. Константа k_p під час чисельного моделювання була прийнята рівною нулю ($k_p = 0$) і фактично не впливає на динаміку системи.

Проаналізуємо біологічний зміст рівнянь.

$$\frac{dX}{dt} = \mu(S)X - k_d X \quad \text{— біомаса зростає зі швидкістю } \mu(S)X, \text{ але}$$

зменшується через відмирання клітин $k_d X$.

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{1}{Y_{X/S}} \mu(S)X - \frac{1}{Y_{P/S}} \nu(S)X \quad \text{— субстрат витрачається на}$$

ріст мікроорганізмів та на утворення продукту.

$$\frac{dP}{dt} = \nu(S)X - k_p P \quad \text{— продукт утворюється внаслідок}$$

метаболізму $\nu(S)X$ і може руйнуватися $k_p P$.

Продемонструємо створення комп'ютерної моделі за допомогою Mathcad.

$$\begin{aligned}
 &\mu_{\max} := 0.6 \quad K_s := 0.3 \quad K_m := 1 \quad V_{\max} := 1.5 \\
 &Y_{xs} := 0.45 \quad Y_{ps} := 0.25 \quad k_d := 0.01 \quad k_p := 0.0 \\
 &\text{Початкові умови:} \quad \text{Given} \\
 &t_0 := 0 \quad t_f := 46 \quad X_0 := 0.1 \quad P_0 := 0 \quad S_0 := 20 \\
 &\frac{d}{dt} X(t) = \mu_{\max} \cdot \frac{S(t)}{(K_s + S(t))} \cdot X(t) - k_d \cdot X(t) \\
 &\frac{d}{dt} S(t) = -\left(\frac{1}{Y_{xs}}\right) \cdot \mu_{\max} \cdot \frac{S(t)}{(K_s + S(t))} \cdot X(t) - \left(\frac{1}{Y_{ps}}\right) \cdot V_{\max} \cdot \frac{S(t)}{(K_m + S(t))} \cdot X(t) \\
 &\frac{d}{dt} P(t) = V_{\max} \cdot \frac{S(t)}{(K_m + S(t))} \cdot X(t) - k_p \cdot P(t) \\
 &X(t_0) = 0.1 \quad \text{step} := 0.1 \\
 &S(t_0) = 20 \\
 &P(t_0) = 0 \quad t := t_0, \text{step}..t_f \\
 &\begin{pmatrix} X \\ S \\ P \end{pmatrix} := \text{Odesolve} \left[\begin{pmatrix} X \\ S \\ P \end{pmatrix}, t, t_f, \frac{1}{\text{step}} \right]
 \end{aligned}$$

Рис. 14. Модель виробництва біоактивних речовин у періодичному біореакторі

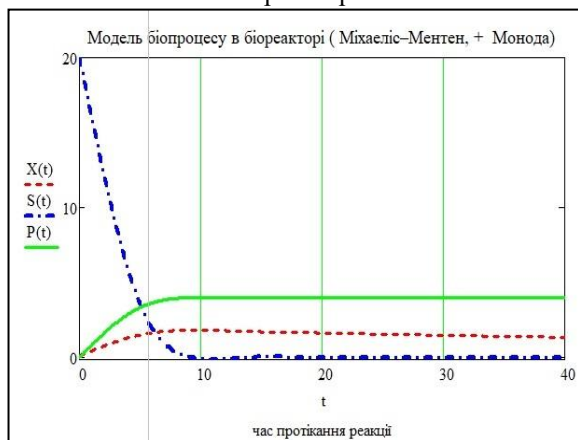


Рис. 15. Графічне відображення моделі виробництва біоактивних речовин у періодичному біореакторі

Проаналізувавши комп'ютерну модель та її графічну інтерпретацію можемо спостерігати такі динамічні зміни:

Субстрат на початку має високу концентрацію, в процесі росту клітин знижується і в стаціонарній фазі має низький рівень. Біомаса

спочатку має лаг-фазу, після чого зростання збільшується, надалі наступить стаціонарна фаза. Продукт починає зростати після росту біомаси.

Завдання 1. Виконати самостійно. У batch-біореакторі здійснюється культивування бактерій *Bacillus subtilis*.

Потрібно:

1. Побудувати математичну модель процесу.
2. Записати систему диференціальних рівнянь.
3. Реалізувати модель у Mathcad за допомогою функції Odesolve.
4. Побудувати графіки: концентрації біомаси; концентрації субстрату; концентрації продукту.
5. Проаналізувати результати моделювання.

Дано:

$\mu = 0,25$; $S_0 = 18$; $P_0 = 0$; $Y_{X/S} = 0,45$; $Y_{P/X} = 0,5$; t від 0 до 36 год.

Питання для контролю

1. Що таке біореактор?
2. Які процеси відбуваються у біореакторі?
3. Що таке біомаса?
4. Який вигляд має рівняння росту біомаси?
5. Що таке субстрат у біотехнологічному процесі?
6. Чому концентрація субстрату зменшується?
7. Що таке продукт біосинтезу?
8. Який вигляд має рівняння утворення продукту?
9. Для чого застосовується функція Odesolve у Mathcad?
10. Які графіки будують при моделюванні роботи біореактора?

Література

1. González-Cortés J.J., Cantero D., Ramírez M. (Project-Based Learning in Bioprocess Engineering: MATLAB Software as a Tool for Industrial-Scale Bioreactor Design. *Computer Applications in Engineering Education*, 2025. 33(1). <https://doi.org/10.1002/cae.22811>
2. Стучинська Н.В., Микитенко П.В., Андрійчук М.Д. Комп'ютерне та математичне моделювання в біотехнологіях та біоінженерії: освітній аспект. *Медицина та фармація: освітні дискурси*. 2025. №3. С. 77–83.
3. Андрійчук М.Д., Чалий К.О., Кривенко І.П. Математичне моделювання біотехнологічних процесів із використанням систем комп'ютерної математики. *Медична інформатика та інженерія*. 2024. №2. С. 41–50.

Посилання на тест. Тема 7:

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdN8umPRPvp0z76h2lNLV6S7U2aoN30u-CPdb0pDbTexy9nQ/viewform?usp=publish-editor>

QR код до тестування. Тема 7



Тема 8. Математичне та комп'ютерне моделювання біосинтезу. Стрептоміцину за моделлю Людекінга-Пірета. Комп'ютерна реалізація моделі

Актуальність. Значна частина біотехнологічного виробництва присвячена виробництву антибіотиків. В роботі ми розглядаємо математичне та комп'ютерне моделювання технологічних процесів виробництва антибіотиків на прикладі біосинтезу стрептоміцину. Streptomycin – це антибіотик, який природно виробляють ґрунтові бактерії *Streptomyces griseus*. На промисловому біотехнологічному виробництві Streptomycin отримують шляхом глибинного аеробного культивування бактерії *Streptomyces griseus* у ферментерах.

Короткі теоретичні відомості

Незважаючи на те, що стрептоміцин був відкритий Selman Waksman у 1943 році, до цього часу його виробництво залишається актуальним. Стрептоміцин є антибіотиком з групи аміноглікозидів. Він входить до списку основних лікарських засобів ВООЗ і залишається ефективний проти туберкульозу. Streptomycin є вторинним метаболітом. «Клітинний метаболізм у мікроорганізмів – це сукупність біохімічних реакцій для підтримки життя, і його можна розділити на 2 гілки: первинний та вторинний метаболізм: первинний метаболізм генерує енергію та синтезує клітинну біомасу, тоді як вторинний метаболізм опосередковує адаптацію мікроорганізмів до середовища існування». Отже вторинний метаболізм це: бактерія живиться, росте, а коли накопичує достатньо ресурсів, починає синтезувати речовину, що пригнічує інші мікроорганізми та дає їй конкурентну перевагу. В

цей період активуються гени, що кодують ферменти для синтезу Streptomycin.

Математичне моделювання дозволяє прогнозувати момент максимальної продуктивності та оптимізувати режим ферментації.

Продемонструємо процес моделювання на практичному прикладі виконаному в середовищі Mathcad. Ми склали систему диференціальних рівнянь на основі моделі Монода та Людекінга-Пірета. Ці рівняння є фундаментальними для опису кінетики росту мікроорганізмів та споживання субстрату. Математична модель:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= \mu_{\max} \frac{S}{K_s + S} X \text{ зростання біомаси за законом Монода;} \\ \frac{dS}{dt} &= -\frac{1}{Y_{XS}} \mu_{\max} \frac{S}{K_s + S} X \text{ споживання субстрату;} \\ \frac{dP}{dt} &= \alpha \cdot \mu_{\max} \frac{S}{K_s + S} X + \beta \cdot X \text{ накопичення продукту (стрептоміцину).}\end{aligned}$$

де $S(t)$ описує поживні речовини; $X(t)$ – біомасу *Streptomyces griseus*; $P(t)$ – накопичення *Streptomycin*.

Параметри моделі: $\mu_{\max}$ – максимальна швидкість росту стрептоміцину; K_s – константа насичення (характеризує спорідненість до субстрату); Y_{XS} – коефіцієнт виходу біомаси по субстрату; α – частка асоційованого синтезу продукту; β – константа неасоційованого (незалежного) синтезу продукту.

Демонстраційний приклад 1.

Чисельне розв'язання системи диференціальних рівнянь здійснювалось за допомогою блоку Given – Odesolve.

Given	
$\frac{d}{dt} S(t) = -\frac{1}{Y_{XS}} \mu_{\max} \frac{S(t)}{K_s + S(t)} X(t)$	споживання субстрату
$\frac{d}{dt} X(t) = \mu_{\max} \frac{S(t)}{K_s + S(t)} X(t)$	зростання біомаси ($X(t)$) за законом Монода
$\frac{d}{dt} P(t) = \alpha \left(\mu_{\max} \frac{S(t)}{K_s + S(t)} \right) X(t) + \beta X(t)$	накопичення продукту (стрептоміцину) Модель Монода + Людекінга-Пірета
Початкові значення субстрату, біомаси та продукту	
$X(0) = 0.1$	$S(0) = 20$
$P(0) = 0$	
$\begin{pmatrix} S \\ X \\ P \end{pmatrix} := \text{Odesolve} \left[\begin{pmatrix} S \\ X \\ P \end{pmatrix}, t, t_k, \frac{1}{\text{step}} \right]$	

Рис. 16. Біосинтез стрептоміцину. Блок розв'язку Given – Odesolve

Отримані результати дозволили дослідити кінетику росту біомаси, споживання субстрату та накопичення антибіотика у ферментаційному середовищі.

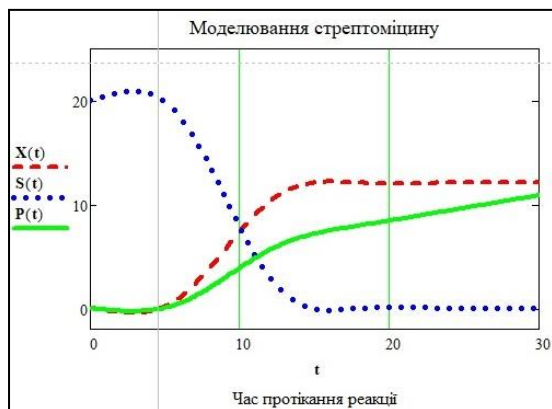


Рис. 17. Модель синтезу стрептоміцину

На початку процесу мікроорганізми активно споживають субстрат $S(t)$, тому його концентрація поступово зменшується. Одночасно відбувається зростання біомаси *Streptomyces griseus* $X(t)$, що відображається збільшенням червоної кривої. У міру виснаження поживного середовища швидкість росту знижується, і біомаса виходить на стаціонарний рівень. У цей період починається активний синтез та накопичення Streptomycin $P(t)$, концентрація якого (зелена крива) зростає. Ми спостерігаємо як спочатку культура нарощує біомасу, а після цього інтенсивно синтезує антибіотик як вторинний метаболіт.

Питання для контролю

1. Які мікроорганізми використовують для отримання стрептоміцину?
2. Що таке модель Людекінга-Пірета?
3. Для опису яких процесів застосовується модель Людекінга-Пірета?
4. Що таке продукт біосинтезу?
5. Який вигляд має рівняння утворення продукту за моделлю Людекінга-Пірета?
6. Який фізичний зміст коефіцієнта α ?
7. Який фізичний зміст коефіцієнта β ?
8. Що таке питома швидкість росту мікроорганізмів?
9. Які графіки будують при моделюванні біосинтезу стрептоміцину?
10. Як змінюється концентрація субстрату у процесі культивування?

Література

1. Seyedsayamdost M.R. Toward a global picture of bacterial secondary metabolism. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*. 2019. Vol. 46, №. 3–4. P. 301–311. <https://doi.org/10.1007/s10295-019-02161-5>.
2. Sánchez S., Guzmán-Trampe S., Ávalos M., Ruiz B., Rodríguez-Sanoja R., Jiménez-Estrada M. Microbial natural products. *Natural Products in Chemical Biology* ed. by D. S. Tan. [Wiley Online Library](https://doi.org/10.1002/9781118390186.ch3), 2012. P. 65–108. <https://doi.org/10.1002/9781118390186.ch3>.
3. Breitling R., Achcar F., Takano E. Challenges of modeling in synthetic biology of secondary metabolism. *ACS Synthetic Biology*. 2013. Vol. 2, №. 7. P. 373–378. <https://doi.org/10.1021/sb3001129>.
4. Costa R.S., Hartmann A., Vinga S. Kinetic modeling of cell metabolism for microbial production. *Journal of Biotechnology*. 2016. Vol. 219. P. 126–141. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2015.12.020>.
5. Стучинська Н.В., Микитенко П.В., Андрійчук М.Д. Комп'ютерне та математичне моделювання в біотехнологіях та біоінженерії: освітній аспект. *Медицина та фармація: освітні дискурси*. 2025. № 3. С. 77–83. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2025-3-11>.

Посилання на тест. Тема 8:

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeQgh7BYaf0Yo7ltR6o-9vRWuBZjA8Rd29in0C0iaYDffqUUw/viewform?usp=publish-editor>

QR код до тестування. Тема 8.



Тема 9. Контроль засвоєння змістового модуля 1 та 2.

Тестові завдання для контролю

1. Яка модель описує залежність швидкості росту мікроорганізмів від концентрації субстрату?

- а) Арреніуса
- б) Монода
- в) Людекінга–Пірета
- г) Ферхюльста

2. Для опису ферментативних реакцій використовується модель:

- а) Монода
- б) Арреніуса
- в) Міхаеліса–Ментен
- г) Людекінга–Пірета

3. Який параметр характеризує максимальну швидкість росту мікроорганізмів?

- а) K_s
- б) $Y_{x/s}$
- в) $\mu_{\max}$
- г) α

4. Яка функція Mathcad використовується для чисельного розв'язання систем диференціальних рівнянь?

- а) polyfit
- б) root
- в) Odesolve
- г) mean

5. Який чисельний метод є точнішим?

- а) Метод Ейлера
- б) Метод Рунге–Кутта
- в) Метод найменших квадратів
- г) Метод Монте-Карло

6. Які параметри входять до моделі Монода?

- а) $\mu_{\max}$
- б) K_s
- в) $V_{\max}$
- г) S
- д) E_a

7. Які змінні параметри можуть входити до моделі біореактора?

- а) біомаса X
- б) субстрат S
- в) продукт P
- г) температура плавлення
- д) швидкість росту μ

8. До переваг математичного моделювання належать:

- а) прогнозування процесів
- б) оптимізація параметрів
- в) зменшення кількості експериментів
- г) повна заміна лабораторних досліджень
- д) аналіз впливу параметрів

9. Для біосинтезу стрептоміцину модель Людекінга–Пірета враховує:

- а) ріст біомаси
- б) утворення продукту
- в) концентрацію субстрату
- г) атмосферний тиск
- д) коефіцієнти α та β

10. До біотехнологічних процесів належать:

- а) культивування мікроорганізмів
- б) ферментація
- в) біосинтез антибіотиків
- г) геодезичні вимірювання
- д) робота біореактора

11. Установіть відповідність між моделлю та процесом.

Модель	Процес
1. Монода	А. Ріст мікроорганізмів залежно від субстрату
2. Міхаеліса–Ментен	Б. Ферментативна реакція
3. Людекінга–Пірета	В. Утворення продукту біосинтезу
4. Ферхюльста	Г. Логістичний ріст популяції

12. Установіть відповідність між параметром та його значенням.

Параметр	Характеристика
1. $\mu_{\max}$	А. Максимальна швидкість росту
2. K_s	Б. Константа насичення
3. $Y_{X/S}$	В. Вихід біомаси із субстрату
4. α	Г. Ростозалежний синтез продукту

13. Установіть відповідність між програмним засобом та його призначенням.

Засіб	Призначення
1. Mathcad	А. Чисельне моделювання
2. Excel	Б. Табличні розрахунки та графіки
3. Statistica	В. Статистичний аналіз
4. Odesolve	Г. Розв'язання ОДР

14. Встановіть послідовність етапів математичного моделювання.

- А. Аналіз результатів
- Б. Побудова математичної моделі
- В. Чисельне розв'язання
- Г. Постановка задачі

15. Встановіть послідовність роботи в Mathcad.

- А. Побудова графіка
- Б. Введення параметрів
- В. Розрахунок моделі
- Г. Запис системи рівнянь

16. Оберіть рівняння Монода:

- а) $\frac{dP}{dt} = \alpha \cdot \mu_{\max} \frac{S}{K_s + S} X + \beta \cdot X$
- б) $\frac{dX}{dt} = \mu X$
- в) $V = \frac{V_{\max} \cdot S}{K_M + S}$
- г) $\mu = \mu_{\max} \frac{S}{K_s + S}$

17. Оберіть рівняння Міхаеліса-Ментен:

- а) $\frac{dP}{dt} = \alpha \cdot \mu_{\max} \frac{S}{K_S + S} X + \beta \cdot X$
б) $\mu = \mu_{\max} \frac{S}{K_S + S}$
в) $V = \frac{V_{\max} \cdot S}{K_M + S}$
г) $\frac{dX}{dt} = \mu X$

18. Оберіть рівняння Людекінга-Пірета

- а) $\frac{dN}{dt} = kN - k_1 N Z$
б) $\mu = \mu_{\max} \frac{S}{K_S + S}$
в) $V = \frac{V_{\max} \cdot S}{K_M + S}$
г) $\frac{dP}{dt} = \alpha \cdot \mu_{\max} \frac{S}{K_S + S} X + \beta \cdot X$

19. Якщо $\mu_{\max}=0,4 \text{ год}^{-1}$, $K_S=2$, $S=8 \text{ г/л}$, то питома швидкість росту мікроорганізмів становить:

- а) $0,16 \text{ год}^{-1}$
б) $0,20 \text{ год}^{-1}$
в) $0,32 \text{ год}^{-1}$
г) $0,40 \text{ год}^{-1}$

20. Якщо $\mu=0,32 \text{ год}^{-1}$, а концентрація біомаси $X=2 \text{ г/л}$, то швидкість росту біомаси становить:

- а) $0,32 \text{ г/(л} \cdot \text{год)}$
б) $0,64 \text{ г/(л} \cdot \text{год)}$
в) $1,28 \text{ г/(л} \cdot \text{год)}$
г) $2,32 \text{ г/(л} \cdot \text{год)}$

21. Множинний вибір. Які параметри входять до моделі Людекінга-Пірета? Поясніть фізичний зміст кожного параметра.

- а) (α)
б) (β)
в) (X)
г) (K_m)
д) (P)

22. Встановіть відповідність між параметром та одиницею вимірювання

Параметр Одиниця вимірювання

- | | |
|--------------|----------------------|
| 1. (μ) | А. год ⁻¹ |
| 2. (X) | Б. г/л |
| 3. (S) | В. г/л |
| 4. (t) | Г. год |

23. Що відбудеться зі швидкістю росту мікроорганізмів при збільшенні концентрації субстрату згідно з моделлю Монода?

- а) Зменшиться
- б) Спочатку збільшиться, а потім наблизиться до ($\mu_{\max}$)
- в) Не зміниться
- г) Стане від'ємною

24. Розташуйте етапи комп'ютерного моделювання у правильній послідовності.

- А. Аналіз результатів
- Б. Чисельне розв'язання моделі
- В. Побудова математичної моделі
- Г. Формулювання задачі
- Д. Побудова графіків

25. Якщо вихід біомаси із субстрату становить ($YX/S=0,5$), а було утворено 4 г/л біомаси, то кількість спожитого субстрату дорівнює:

- а) 1 г/л
- б) 2 г/л
- в) 4 г/л
- г) 8 г/л

Література

- 1. Seyedsayamdost M.R. Toward a global picture of bacterial secondary metabolism. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*. 2019. Vol. 46, №. 3–4. P. 301–311. <https://doi.org/10.1007/s10295-019-02161-5>.
- 2. Sánchez S., Guzmán-Trampe S., Ávalos M., Ruiz B., Rodríguez-Sanoja R., Jiménez-Estrada M. Microbial natural products. *Natural Products in Chemical Biology* ed. by D. S. Tan. [Wiley Online Library](https://doi.org/10.1002/9781118390186.ch3), 2012. P. 65–108. <https://doi.org/10.1002/9781118390186.ch3>.

3. Breitling R., Achcar F., Takano E. Challenges of modeling in synthetic biology of secondary metabolism. *ACS Synthetic Biology*. 2013. Vol. 2, №. 7. P. 373–378. <https://doi.org/10.1021/sb3001129>.
4. Costa R.S., Hartmann A., Vinga S. Kinetic modeling of cell metabolism for microbial production. *Journal of Biotechnology*. 2016. Vol. 219. P. 126–141. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2015.12.020>.
5. Стучинська Н.В., Микитенко П.В., Андрійчук М.Д. Комп'ютерне та математичне моделювання в біотехнологіях та біоінженерії: освітній аспект. *Медицина та фармація: освітні дискурси*. 2025. № 3. С. 77–83. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2025-3-11>.

Посилання на тест. Тема 9:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSe-_Jw4CSCVaOIuISr08zSg_Lzaiybb9xWHfBIFk2ZHiedRFA/viewform?usp=header

QR код до тестування. Тема 9.



Змістовий модуль 3. Статистичне моделювання та аналіз експериментальних даних: описова статистика, регресія, оцінка параметрів, інтерпретація результатів досліджень

Тема 10. Основи статистичного опису біотехнологічних даних. Статистичне моделювання та обробка експериментальних даних. Інтерпретація результатів моделювання. Візуалізація експериментальних результатів (MS Excel, Statistica, Mathcad)

Актуальність. Сучасні біотехнологічні дослідження ґрунтуються на аналізі значних обсягів експериментальних даних, отриманих під час культивування мікроорганізмів, вивчення ферментативних

процесів, біосинтезу цільових продуктів та оптимізації технологічних параметрів. Для обґрунтованої інтерпретації результатів необхідне застосування методів статистичного аналізу, які дозволяють оцінювати достовірність отриманих даних, виявляти закономірності та встановлювати залежності між досліджуваними показниками. Використання сучасних програмних засобів, таких як Excel, Statistica та Mathcad, сприяє автоматизації обробки даних, побудові математичних моделей і візуалізації результатів, що є важливою складовою професійної підготовки майбутніх біотехнологів та біоінженерів.

Основні завдання теми практичного заняття

- ✓ Ознайомлення з основними статистичними методами, які застосовуються у біотехнологічних дослідженнях.
- ✓ 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.

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

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

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{n}$$

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

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

Дисперсія – міра відхилення значень випадкової величини від центру розподілу.

$$D(X) = \sigma^2$$

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

$$C_v = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100$$

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

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

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

$$X_n = \bar{x} \pm tm$$

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 кожну 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. Після чого натиснути на заголовок стовпчика (наприклад, Var1), перейменувати його та внести дані до таблиці.

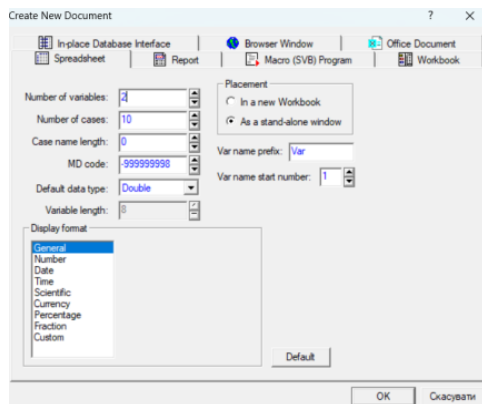


Рис. 18. Вікно створення нової таблиці

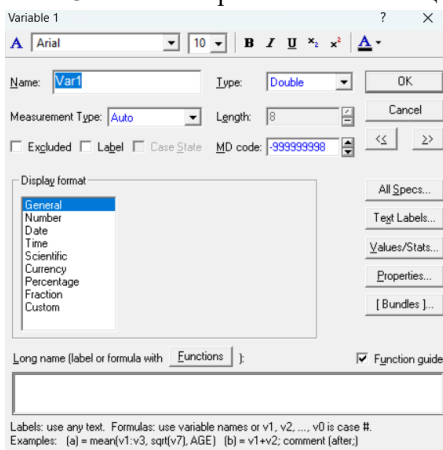


Рис. 19. Вікно налаштування стовпців таблиці

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

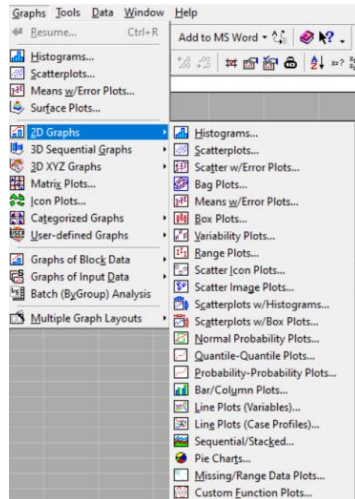


Рис. 20. Пункт меню Graphs

Обравши тип діаграми необхідно вказати змінні Var1 та Var2 для побудови наприклад, графіка залежності чи стовпчикової діаграми.

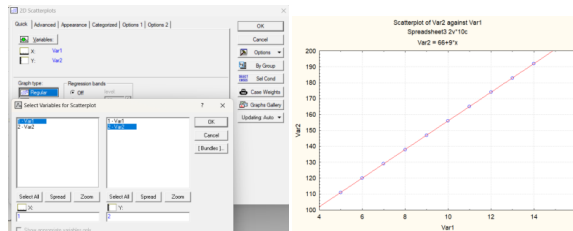


Рис. 21. Побудова 2D Scatterplots

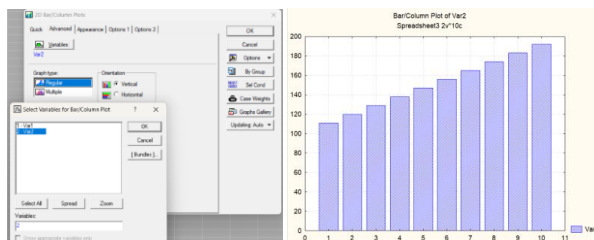


Рис. 22. Побудова 2D Bar/Column Plots

Для того щоб розрахувати основні статистичні характеристики в програмі STATISTICA необхідно скористатись вкладкою на панелі інструментів *Statistics* та обрати в пункті *Basic Statistics/Tables* опцію *Descriptive statistics*.

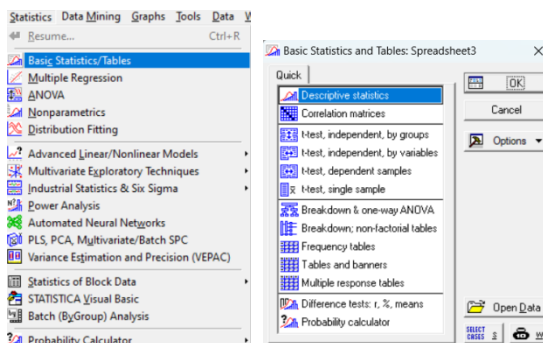


Рис. 23. Пункт меню Statistics

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

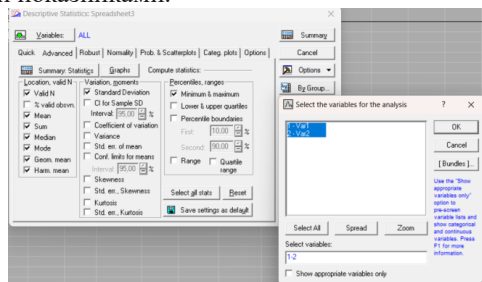


Рис. 24. Налаштування розрахування статистичних характеристик

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	95.000	5.0000	14.0000	3.02765
Var2	10	151.5000	149.2520	146.9849	151.5000	Multiple	1	1515.000	111.0000	192.0000	27.24885

Рис. 25. Результат виконання Descriptive statistics

Також, у програмі STATISTICA є можливість розрахунку параметричного критерію Ст'юдента, для цього потрібно скористатись

пунктом *Basic Statistics/Tables*. Критерій Ст'юдента використовується для оцінювання вірогідності статистичної різниці між двома вибірками. При великій кількості спостережень ($n > 30$) різниця між показниками є вірогідною.

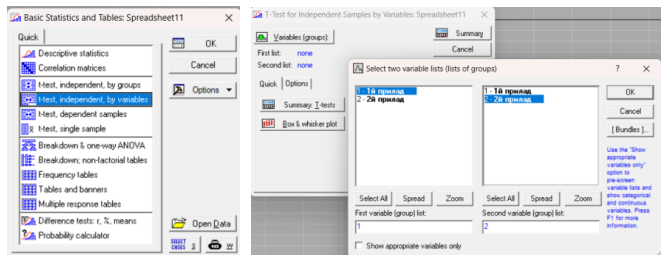


Рис. 26. Розрахунок критерію Ст'юдента

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

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

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 Group 1	Valid N Group 2	Std. Dev. Group 1	Std. Dev. Group 2	F-ratio Variances
1й прилад vs. 2й прилад	25,90000	26,80000	-1,54602	18	0,139501	10	10	1,197219	1,398412	1,364341

Рис. 27. Результати розрахунку критерію Ст'юдента

Практична частина заняття.

Демонстраційний приклад 1. Вплив оптимізації умов культивування на вихід біомаси.

Для підвищення продуктивності біотехнологічного процесу було оптимізовано склад поживного середовища для культивування мікроорганізмів. Проведено серію експериментів до та після оптимізації середовища.

У таблиці наведено дані щодо концентрації біомаси, отриманої в окремих експериментах до та після внесення змін до складу поживного середовища. Необхідно провести порівняльний статистичний аналіз

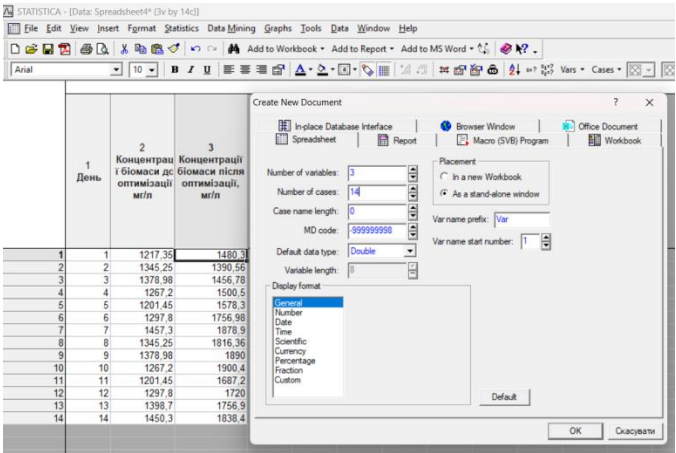
результатів культивування до та після оптимізації середовища. Дані занесені до Таблиці 2.

Таблиця 2

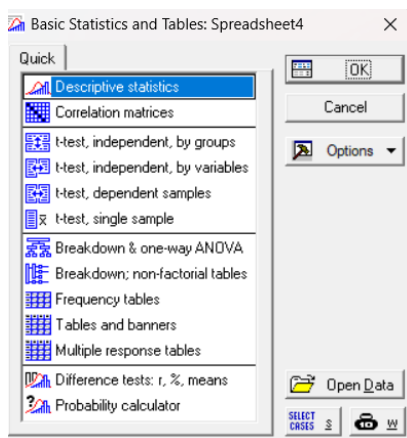
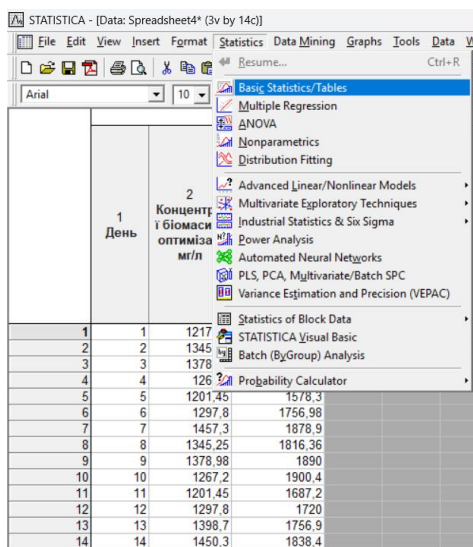
Концентрація біомаси, отримана в окремих експериментах

День	Концентрації біомаси до оптимізації, мг/л	Концентрації біомаси після оптимізації, мг/л
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

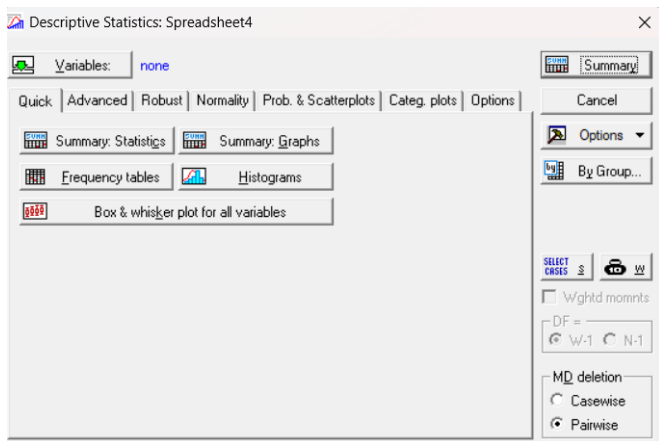
- ✓ Створити таблицю (3 стовпці і 14 рядків). Для цього у програмі STATISTICA обрати **File** → **New**. У вікні **Create New Document** задати необхідну кількість стовпців (*Number of variables*) і рядків (*Number of cases*) і натискаєм **OK**.



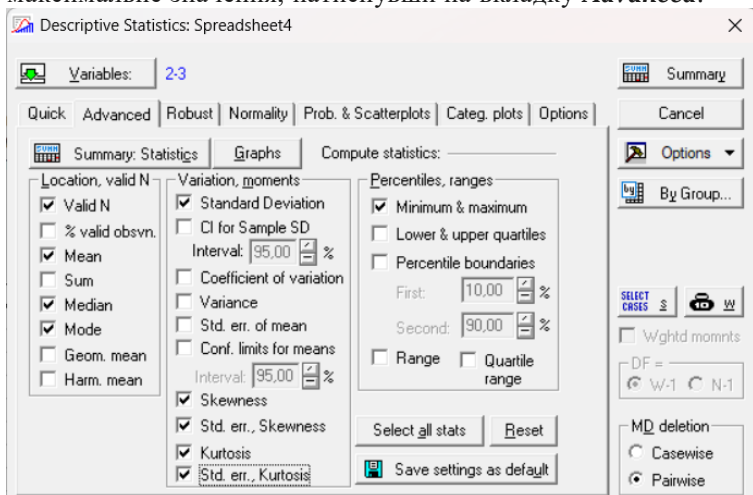
- ✓ Обираємо меню **Statistics** → **Basic Statistics/Tables** → **Descriptive Statistics** → **OK**.



- ✓ 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**.
 ✓ Отримуємо таблицю результатів:

STATISTICA - [Workbook1** - Descriptive Statistics (Spreadsheet)]

File Edit View Insert Format Statistics Data Mining Graphs Tools Data Workbook Window Help

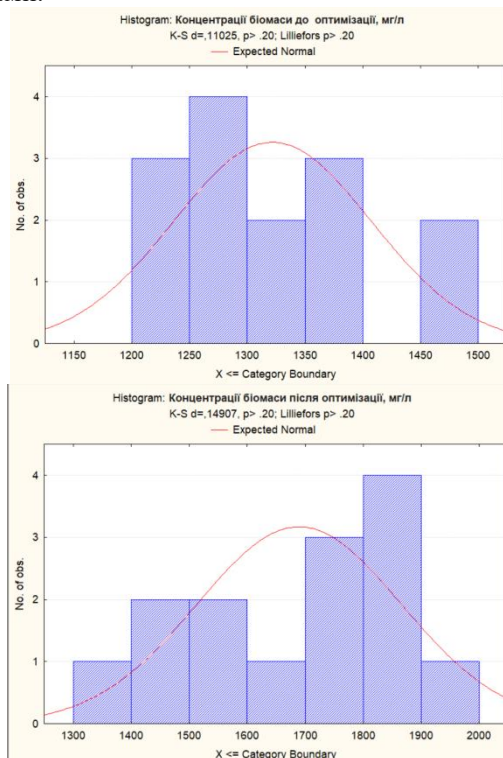
Workbook1**

Basic Statistics/T

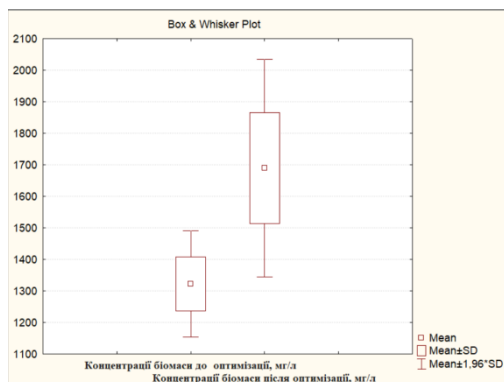
Descriptive Statistics

Variable	Valid N	Mean	Median	Mode	Frequency of Mode	Minimum	Maximum	Std. Dev.	Skewness	Std. Err. Skewness	Kurtosis	Std. Err. Kurtosis
Концентрації біомаси до оптимізації, мг/л	14	1321.786	1321.525	Multiple	2	1201.450	1457.300	85.6726	0.069779	0.597380	-1.06097	1.144050
Концентрації біомаси після оптимізації, мг/л	14	1689.399	1738.450	Multiple	1	1390.560	1900.400	176.3350	-0.429780	0.597380	-1.31867	1.154050

- ✓ Побудувати діаграму розподілу частот значень концентрації біомаси до та після оптимізації, 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)).

Висновок. У результаті статистичного аналізу експериментальних даних щодо концентрації біомаси до та після оптимізації поживного середовища було встановлено, що після внесення змін спостерігається підвищення середніх значень досліджуваного показника. Гістограми розподілу свідчать про зміщення розподілу значень у бік більших концентрацій біомаси після оптимізації умов культивування.

Діаграма розмаху (Box-and-Whisker Plot) також демонструє збільшення медіани та міжквартильного інтервалу для вибірки після оптимізації, що підтверджує загальне підвищення продуктивності біотехнологічного процесу. При цьому явних аномальних значень (викидів) у досліджуваних даних не виявлено.

Отримані результати свідчать про позитивний вплив оптимізації поживного середовища на ріст мікроорганізмів та накопичення біомаси. Використання методів описової статистики дозволило кількісно оцінити характеристики вибірок, а графічна візуалізація даних забезпечила наочне порівняння результатів експерименту до та після оптимізації технологічних умов.

Демонстраційний приклад 2. Завдання виконаємо засобами Microsoft Excel.

Під час розробки біотехнології отримання ресвератролу було запропоновано новий режим культивування продуцента. Для оцінки ефективності проведено 10 експериментів до та після оптимізації процесу.

Таблиця 3

Концентрація ресвератролу в культуральному середовищі

№ експерименту	До оптимізації, мг/л	Після оптимізації, мг/л
1	845	1012
2	892	1085
3	910	1120
4	876	1068
5	935	1184
6	887	1152
7	923	1210
8	901	1178
9	868	1095
10	914	1196

Розрахувати показники описової статистики для вибірок «До оптимізації» та «Після оптимізації»: середнє значення; медіану; стандартне відхилення; мінімум; максимум; дисперсію.

Побудувати гістограми розподілу концентрації ресвератролу для обох вибірок. Виконати порівняння результатів за допомогою парного t-критерію Ст'юдента. Сформулювати статистично обґрунтований висновок щодо ефективності оптимізації біотехнологічного процесу. Статистичні гіпотези:

H0: середня концентрація ресвератролу до та після оптимізації не відрізняється.

H1: між середніми концентраціями ресвератролу до та після оптимізації існує статистично значуща різниця.

Концентрація ресвератролу в культуральному середовищі, мг/л			
№ експерименту	До оптимізації, мг/л	Після оптимізації, мг/л	
1			
2			
3	1	845	1012
4	2	892	1085
5	3	910	1120
6	4	876	1068
7	5	935	1184
8	6	887	1152
9	7	923	1210
10	8	901	1178
11	9	868	1095
12	10	914	1196
13	Середнє	895,1	1130
14	Медіана	896,5	1136
15	Стандартне відхилення	27,2	64,6
16	Мінімум	845	1012
17	Максимум	935	1210
18	Дисперсія	741,0	4175,3
19	Парний t-критерій Стюдента	0,00000003342	
20	Інтерпретація.		
21	Оскільки		
22	$p < 0.05, p < 0.05, p < 0.05,$		
23	нульова гіпотеза відхиляється.		
24	Отже, між концентраціями ресвератролу до та після оптимізації існує статистично значуща різниця.		

Рис. 28. Статистична оцінка ефективності експериментів до та після оптимізації процесу

Висновок. Середня концентрація ресвератролу після оптимізації режиму культивування збільшилася з 895,1 мг/л до 1130,0 мг/л, тобто на: 234,9 мг/л, або на 26,2%.

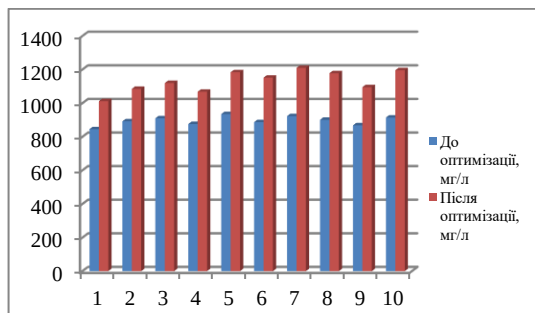


Рис. 29. Гістограми розподілу концентрації ресвератролу для обох вибірок.

Завдання 1. Виконати самостійно. Вплив оптимізації поживного середовища на накопичення біомаси бактерій. Вибір програмного забезпечення для виконання роботи студент обирають самостійно.

У процесі культивування бактерії *Bacillus subtilis* було змінено склад поживного середовища з метою підвищення виходу біомаси. Для оцінки ефективності оптимізації проведено 10 експериментів до та після внесення змін.

Таблиця 4

Концентрація біомаси		
№ експерименту	До оптимізації, г/л	Після оптимізації, г/л
1	6,8	8,5
2	7,1	8,9
3	6,9	9,2
4	7,3	9,0
5	7,0	9,4
6	6,7	8,8
7	7,4	9,5
8	7,2	9,3
9	6,8	8,7
10	7,1	9,1

- ✓ Розрахувати показники описової статистики для обох вибірок.
- ✓ Побудувати гістограми розподілу концентрації біомаси.
- ✓ Виконати порівняння вибірок за допомогою парного t-критерію Стьюдента.
- ✓ Зробити висновок щодо ефективності оптимізації поживного середовища.

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 біопрепаратів?

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?

Література

1. 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.
2. Руденко В.М. Математична статистика. Навчальний посібник. Київ: Центр учбової літератури, 2012. 304 с.
3. Чалий О.В., Стучинська Н.Ф., Меленєвська А.В. Вища математика: Навч.посібник для студ. мед. та фарм. Навч. закладів. Київ: Техніка, 2001. 204 с.
4. 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 10:

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfyt-f-F-RvlpCOqxK3JNZHcTixfwTN9i7fFqbhafFmxccFFzw/viewform?usp=publich-editor>

QR код до тестування. Тема 10:



Тема 11. Кореляційний та регресійний аналіз біотехнологічних залежностей. Побудова лінійної та поліноміальної регресії. Прогнозування у біотехнологічному моделюванні

Актуальність. У сучасній біотехнології ефективність виробничих процесів значною мірою залежить від правильного аналізу взаємозв'язків між технологічними параметрами та виходом цільового продукту. Кореляційний і регресійний аналіз є важливими інструментами математичного моделювання, які дозволяють кількісно оцінювати силу та характер залежностей між змінними, будувати математичні моделі процесів і здійснювати прогнозування результатів експериментів. Застосування лінійних і поліноміальних регресій у біотехнологічних дослідженнях сприяє оптимізації умов культивування мікроорганізмів, підвищенню продуктивності біореакторів та обґрунтованому прийняттю технологічних рішень. Тому оволодіння методами кореляційного та регресійного аналізу є важливою складовою підготовки майбутніх фахівців у галузі біотехнологій та біоінженерії.

Основні завдання теми практичного заняття

- ✓ Ознайомитися з основами кореляційного та регресійного аналізу в біотехнологічних дослідженнях.
- ✓ Навчитися оцінювати силу та напрямок зв'язку між досліджуваними показниками за допомогою коефіцієнта кореляції.
- ✓ Освоїти побудову лінійних та поліноміальних регресійних моделей.
- ✓ Навчитися визначати параметри регресійних рівнянь та оцінювати їх адекватність.
- ✓ Опанувати методи прогнозування біотехнологічних показників на основі побудованих моделей.
- ✓ Набути практичних навичок використання Excel, Statistica або Mathcad для виконання кореляційного та регресійного аналізу експериментальних даних.

Короткі теоретичні відомості

Наявність фізичного причинно-наслідкового зв'язку між випадковими величинами досліджують методами кореляційного аналізу. Статистичну залежність випадкових величин називають *кореляційною*, якщо зміна однієї з них зумовлює зміну середнього значення іншої. Параметр, за знаком та величиною якого характеризують силу зв'язку між змінними називають *коефіцієнтом*

кореляції (значення коефіцієнта кореляції може змінюватися від - 1 до + 1). Знак коефіцієнта кореляції вказує на напрям взаємозв'язку між двома змінними (прямий чи обернений), в свою чергу абсолютне значення коефіцієнта кореляції характеризує силу взаємозв'язку. Кореляційна залежність може бути лінійною та нелінійною, прямою і оберненою.

- *Позитивний коефіцієнт кореляції* – зростання однієї змінної супроводжується зростанням середнього значення іншої.

- *Негативний коефіцієнт кореляції* – зростання однієї змінної супроводжується зменшенням середнього значення іншої.

Користуючись загальноприйнятою класифікацією, розрізняють такі види тісноти кореляційного зв'язку:

$0,9 < r < 1$ – 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;

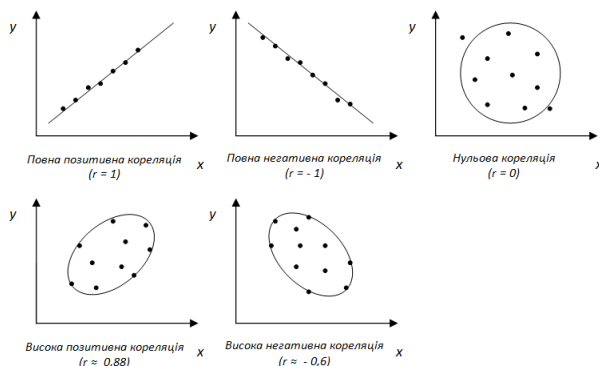


Рис. 30. Приклади діаграм розсіювання з різними значеннями коефіцієнту кореляції (r)

Коефіцієнт кореляції Пірсона визначає силу зв'язку між двома змінними X та Y і використовується лише у випадку лінійного взаємозв'язку. 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*. Після встановлення змінних, натиснувши кнопку *Summary* отримаємо таблицю з результатами розрахунків, а обравши *Graphs* отримаємо графік залежності.

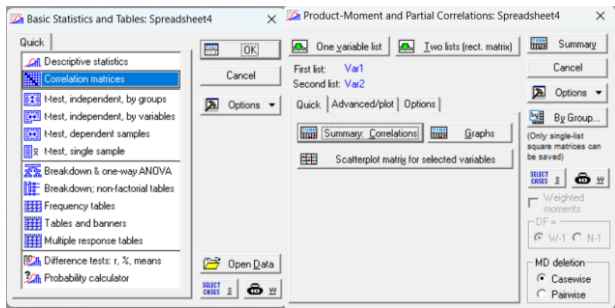


Рис. 31. Здійснення кореляційного аналізу

Correlations (Spreadsheet4)				
Marked correlations are significant at $p < .05000$				
N=10 (Casewise deletion of missing data)				
Variable	Means	Std.Dev.	Var1	Var2
Var1	5.500000	3.027650	1.000000	-0.353094
Var2	22.000000	2.494438	-0.353094	1.000000

Рис. 32. Результати кореляційного аналізу

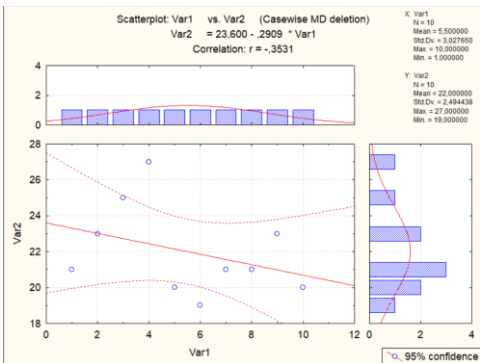


Рис. 33. Побудова діаграми розсіювання

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:

$$Y = \alpha + \beta X$$

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*). Або за допомогою команди *Multiple Regression*.

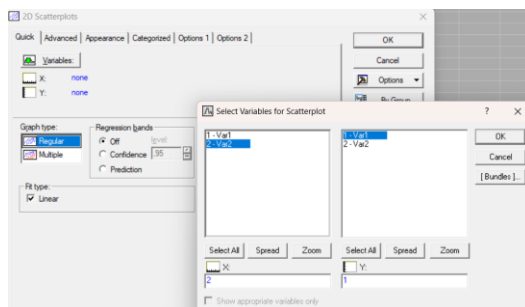


Рис. 34. Побудова графіка 2D Scatterplots

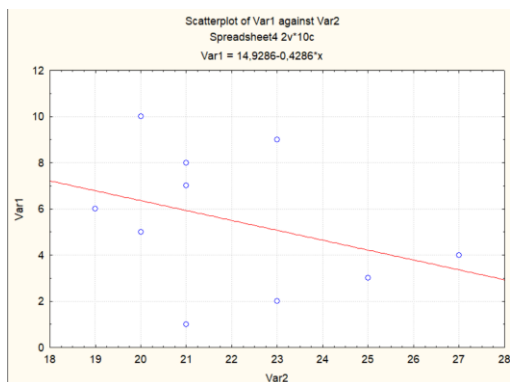


Рис. 35. Рівняння регресії

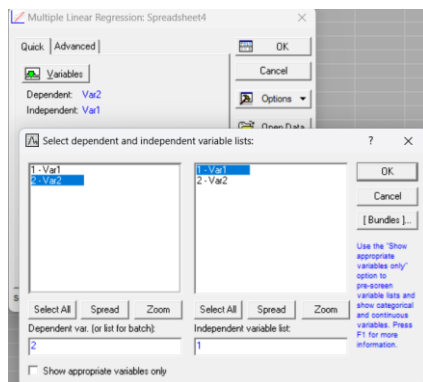


Рис. 361. Виконання команди Multiple Regression

Regression Summary for Dependent Variable: Var1 (Spreadsheet4)						
R= ,35309393 R²= ,12467532 Adjusted R²= ,01525974						
F(1,8)=1,1395 p<,31692 Std.Error of estimate: 3,0045						
N=10	Beta	Std. Err. of Beta	B	Std. Err. of B	t(8)	p-level
Intercept			14,92857	8,883687	1,68045	0,131380
Var2	-0,353094	0,330780	-0,42857	0,401488	-1,06746	0,316916

Рис. 37. 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. Після відповідних налаштувань на діаграмі буде відображено апроксимуючу функцію.

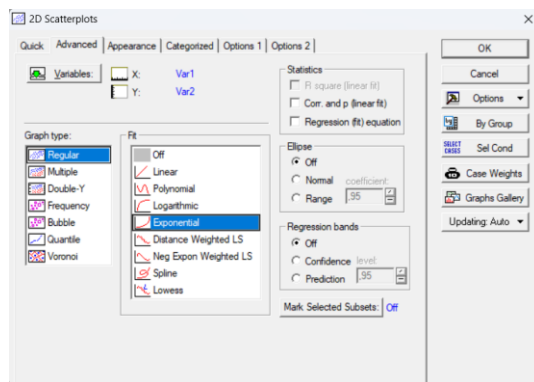


Рис. 382. Діалогове вікно побудови діаграми 2D Scatterplots

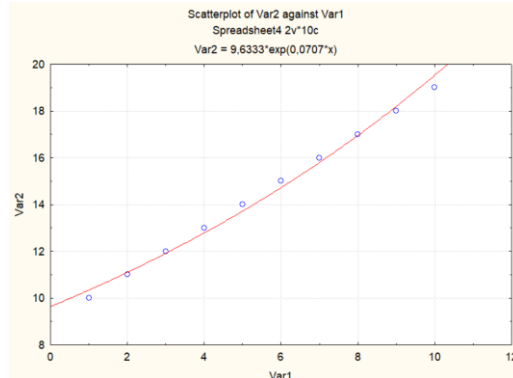


Рис. 393. Діаграма 2D Scatterplots та апроксимуюча функція

Практична частина заняття

Демонстраційний приклад 1. Аналіз кореляції між швидкістю росту культури та споживанням субстрату. Завдання виконаємо засобами Microsoft Excel.

Під час оптимізації біотехнологічного процесу дослідники вивчають, як зміна швидкості росту мікроорганізмів пов'язана зі швидкістю споживання глюкози. Були проведені 10 незалежних культивувань у лабораторному біореакторі. Для кожного експерименту виміряли: μ (1/год) – специфічна швидкість росту; q_s – швидкість споживання субстрату. Визначити Чи існує лінійний зв'язок між μ та q_s ?

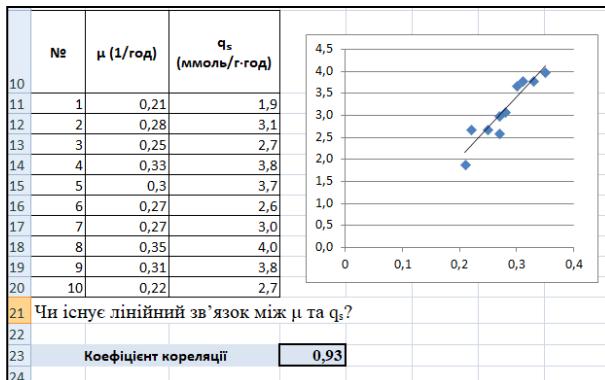


Рис. 40. Визначення лінійного зв'язку між швидкістю росту культури та споживанням субстрату

Висновки. За результатами кореляційного аналізу між питомою швидкістю росту мікроорганізмів (μ) та швидкістю споживання субстрату (q_s) отримано коефіцієнт кореляції $r = 0,93$.

Оскільки значення коефіцієнта кореляції близьке до +1, між досліджуваними показниками існує сильний прямий лінійний зв'язок. Це означає, що зі збільшенням питомої швидкості росту мікроорганізмів зростає і швидкість споживання глюкози.

Отже, між питомою швидкістю росту μ та швидкістю споживання субстрату q_s існує сильний позитивний лінійний зв'язок ($r = 0,93$), тому показник μ може бути використаний для прогнозування інтенсивності споживання субстрату в біотехнологічному процесі.

Демонстраційний приклад 2. Поліноміальна регресія (прогноз).

Вимірювали біомасу (г/л) у біореакторі в моменти часу t (години). Потрібно побудувати поліноміальну модель 2-го порядку (квадратичну) після останнього вимірювання і спрогнозувати біомасу через 5 годин.

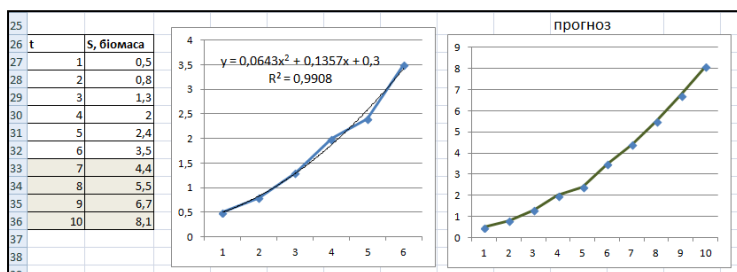


Рис. 41. Поліноміальна регресія (прогноз)

Висновки. модель показує прискорений ріст за цими даними. у реальних біотехнологічних процесах таке швидке зростання може бути нереалістичним. Тому при прогнозуванні на великі інтервали часу слід також розглядати насичувальні (логістичні) моделі.

Завдання 1. Виконати самостійно. Студенти самостійно обирають програмні засоби для виконання практичної роботи.

Під час дослідження впливу нового складу поживного середовища на накопичення біомаси бактерії *Bacillus subtilis* було сформовано дві незалежні групи культивувань: Контрольна група (КГ) – стандартне поживне середовище; Експериментальна група (ЕГ) – модифіковане поживне середовище.

Після завершення культивування визначали концентрацію біомаси (г/л). Результати експерименту наведено в таблиці.

Таблиця 5

Зробіть висновок про достовірність відмінностей в КГ і ЕГ

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

Завдання 2. Виконати самостійно. Відомо, що з підвищенням температури розчинність солей у воді зростає. Розрахувати коефіцієнти регресії та спрогнозувати розчинність солі при 60 та 70 °С, якщо відомі експериментальні дані про розчинність солі при температурах.

Таблиця 6

Температура, °С	Розчинність, г/л
10	45
20	50
30	62
40	67
50	75

Питання для контролю.

1. Що таке кореляційний аналіз і для чого він використовується в біотехнологічних дослідженнях?
2. Що характеризує коефіцієнт кореляції та в яких межах можуть змінюватися його значення?
3. Як інтерпретуються позитивна, негативна та нульова кореляція?
4. Які рівні сили кореляційного зв'язку виділяють залежно від значення коефіцієнта кореляції?
5. У чому полягає відмінність між коефіцієнтами кореляції Пірсона та Спірмена?
6. Що таке регресійний аналіз і які його основні завдання в біотехнологічному моделюванні?
7. Запишіть загальний вигляд рівняння лінійної регресії та поясніть зміст його параметрів.
8. У яких випадках доцільно використовувати поліноміальну регресію замість лінійної?
9. Що таке апроксимація експериментальних даних і з якою метою вона застосовується під час аналізу біотехнологічних процесів?
10. Яким чином кореляційний та регресійний аналіз можуть бути використані для прогнозування параметрів біотехнологічних процесів і оптимізації умов культивування мікроорганізмів?

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., Меленєвська 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 11:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScjRU0lAUle9_taVN2XM1k2olv17_8-zXO5PLRZ7PbYNpG47g/viewform?usp=dialog

QR код до тестування. Тема 11



Тема 12. Оптимізація умов культивування мікроорганізмів. Пошук оптимальних значень рН, температури та концентрації поживних речовин. Визначення оптимальних параметрів за умовою максимуму виходу продукту

Актуальність. Ефективність біотехнологічних процесів значною мірою визначається умовами культивування мікроорганізмів. Такі параметри, як рН середовища, температура та концентрація поживних речовин, безпосередньо впливають на

швидкість росту клітин, споживання субстрату та синтез цільового продукту. Використання математичного та комп'ютерного моделювання дозволяє прогнозувати вплив технологічних факторів на перебіг біопроцесу, визначати оптимальні умови культивування та мінімізувати витрати на проведення експериментів. Тому вивчення методів пошуку оптимальних параметрів за критерієм максимального виходу продукту є важливим елементом підготовки майбутніх фахівців у галузі біотехнологій та біоінженерії.

Основні завдання теми практичного заняття

- ✓ Ознайомитися з принципами оптимізації біотехнологічних процесів.
- ✓ Дослідити вплив рН, температури та концентрації поживних речовин на ріст мікроорганізмів і вихід продукту.
- ✓ Навчитися будувати математичні моделі залежності виходу продукту від технологічних параметрів.
- ✓ Освоїти методи пошуку оптимальних умов культивування.
- ✓ Визначати параметри процесу, що забезпечують максимальний вихід цільового продукту.
- ✓ Набути практичних навичок використання Excel, Mathcad або Statistica для аналізу та оптимізації біотехнологічних процесів.

Короткі теоретичні відомості

Оптимізація біотехнологічного процесу – це пошук таких умов культивування мікроорганізмів, за яких досягається максимальний вихід цільового продукту або найвища продуктивність процесу. До основних факторів, що впливають на ріст мікроорганізмів і біосинтез продуктів, належать температура, рН середовища, концентрація поживних речовин, аерація та тривалість культивування. Для більшості мікроорганізмів існують оптимальні значення температури та рН, за яких активність ферментів і швидкість метаболічних процесів є максимальними. Відхилення від оптимальних умов призводить до зниження швидкості росту клітин і виходу продукту.

У біотехнологічних дослідженнях залежність виходу продукту від технологічних параметрів часто описують за допомогою емпіричних або регресійних моделей. Для одного фактора така залежність може бути представлена квадратичним рівнянням:

$$Y=aX^2+bX+c$$

де: Y – вихід продукту; X – досліджуваний фактор (температура, рН або концентрація субстрату); a,b,c – коефіцієнти моделі.

Якщо коефіцієнт $c < 0$, функція має максимум, координати якого визначаються за формулою: $X_{opt} = -b/2a$. Отримане значення X_{opt} відповідає оптимальному значенню досліджуваного параметра.

Для оцінювання впливу декількох факторів одночасно використовують методи регресійного аналізу та математичної оптимізації. Побудовані моделі дозволяють прогнозувати результати біотехнологічного процесу без проведення великої кількості експериментів, що скорочує витрати часу та ресурсів.

У практиці біотехнологічного виробництва оптимізація параметрів культивування є важливим етапом підвищення продуктивності біореакторів, збільшення виходу цільових метаболітів та забезпечення стабільності технологічного процесу.

Практична частина заняття

Демонстраційний приклад 1. Оптимізація температури культивування для максимізації виходу біомаси.

Під час культивування бактерії *Bacillus subtilis* досліджували вплив температури на вихід біомаси. Експеримент проводили за різних температур, після чого визначали концентрацію біомаси наприкінці процесу культивування.

Таблиця 7

Залежність виходу біомаси від температури культивування

Температура, °C	Біомаса, г/л
25	4,2
28	5,8
31	7,1
34	8,0
37	8,6
40	8,1
43	7,0
46	5,4

1. Побудувати діаграму розсіювання залежності виходу біомаси від температури.
2. Виконати поліноміальну апроксимацію другого порядку.
3. Отримати рівняння регресії.
4. Визначити оптимальну температуру культивування.
5. Знайти прогнозоване максимальне значення біомаси.

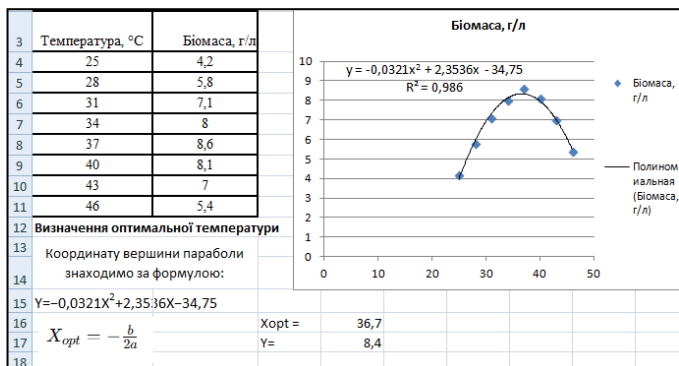


Рис. 42. Оптимізація температури культивування для максимізації виходу біомаси

Висновок. За результатами поліноміальної регресії встановлено, що залежність виходу біомаси від температури культивування має нелінійний характер і описується квадратичною моделлю:

$$Y = -0,0321 \cdot X^2 + 2,3536 \cdot X - 34,75$$

Розрахунки показали, що оптимальна температура культивування становить приблизно 36,7 °C, за якої прогнозований вихід біомаси є максимальним і становить близько 8,4 г/л. Отримані результати можуть бути використані для оптимізації технологічного режиму культивування мікроорганізмів та підвищення ефективності біотехнологічного процесу.

Завдання 1. Залежність активності амілази від рН середовища. Виконати самостійно.

Під час розробки біотехнології отримання ферменту амілази досліджували вплив кислотності середовища на вихід цільового продукту. Для цього культивування мікроорганізму проводили при різних значеннях рН, після чого визначали активність амілази в культуральній рідині.

Таблиця 8

Залежність активності амілази від рН середовища

рН	Активність амілази, од/мл
4,5	48
5,0	62

рН	Активність амілази, од/мл
5,5	78
6,0	92
6,5	105
7,0	110
7,5	107
8,0	96
8,5	82
9,0	65

1. Побудувати діаграму розсіювання залежності активності амілази від рН середовища.
2. Виконати поліноміальну апроксимацію другого порядку (квадратичну регресію).
3. Отримати рівняння регресії та відобразити його на графіку.
4. Визначити оптимальне значення рН.
5. Розрахувати максимальну прогнозовану активність ферменту.
5. Сформулювати висновок щодо оптимальних умов культивування.

Завдання 2. Прогноз динаміки накопичення продукту у ранній фазі ферментації.

На підготовчому етапі оптимізації технології синтезу вторинного метаболіту було виконано серію коротких ферментацій для визначення початкової динаміки накопичення продукту. На ранніх етапах (поки культура не вичерпала субстрат) накопичення продукту можна апроксимувати експоненційною функцією.

Таблиця 9

Динаміка накопичення продукту у ранній фазі ферментації.

Час t (год)	Продукт (г/л)
0,5	0,08
1,0	0,15
1,5	0,18
2,0	0,30
2,5	0,48
3,0	0,60

Побудувати експоненціальну модель на основі наданих даних і спрогнозувати кількість продукту на 3,5 та 4,0 годину від початку ферментації. Зробити висновки.

Питання для контролю

1. Що розуміють під оптимізацією біотехнологічного процесу?
2. Які основні фактори впливають на ріст мікроорганізмів та вихід цільового продукту?
3. Як впливає температура на метаболічну активність мікроорганізмів?
4. Яким чином концентрація поживних речовин впливає на швидкість росту клітин та продуктивність процесу?
5. Для чого використовують математичне моделювання під час оптимізації умов культивування?
6. Який вигляд має рівняння квадратичної (поліноміальної другого порядку) регресії?
7. Що таке апроксимація експериментальних даних і для чого вона застосовується?
8. Які можливості Excel або Statistica використовуються для побудови регресійних моделей?
9. Чому під час оптимізації технологічних процесів доцільно використовувати поліноміальну регресію, а не лише лінійну?

Література

1. Seyedsayamdost M. R. Toward a global picture of bacterial secondary metabolism. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*. 2019. Vol. 46, №. 3–4. P. 301–311. <https://doi.org/10.1007/s10295-019-02161-5>.
2. Sánchez S., Guzmán-Trampe S., Ávalos M., Ruiz B., Rodríguez-Sanoja R., Jiménez-Estrada M. Microbial natural products. *Natural Products in Chemical Biology* ed. by D. S. Tan. Wiley Online Library, 2012. P. 65–108. <https://doi.org/10.1002/9781118390186.ch3>.
3. Breitling R., Achcar F., Takano E. Challenges of modeling in synthetic biology of secondary metabolism. *ACS Synthetic Biology*. 2013. Vol. 2, №. 7. P. 373–378. <https://doi.org/10.1021/sb3001129>.
4. Costa R.S., Hartmann A., Vinga S. Kinetic modeling of cell metabolism for microbial production. *Journal of Biotechnology*. 2016. Vol. 219. P. 126–141. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2015.12.020>.
5. Стучинська Н.В., Микитенко П.В., Андрійчук М.Д. Комп'ютерне та математичне моделювання в біотехнологіях та біоінженерії: освітній аспект. *Медицина та фармація: освітні дискурси*. 2025. № 3. С. 77–83. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2025-3-11>.

Посилання на тест. Тема 12:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfQYJuC9zUcNy57KsptIO7fHAn_6v2WWzQTfkmA86e_gm0lgA/viewform?usp=publish-editor

QR код до тестування. Тема 12



Тема 13. Проектна робота

Формулювання задачі та побудова математичної моделі біотехнологічного процесу. Вибір об'єкта (реальний або модельний процес: ферментація, ріст культури, біореактор тощо). Побудова математичної моделі. Обґрунтування параметрів. Розробка алгоритму комп'ютерної реалізації. Побудова графіків, аналіз впливу параметрів. Інтерпретація результатів, статистична оцінка. Підготовка короткого звіту або презентації.

Актуальність. Проектна діяльність є важливою складовою підготовки сучасних фахівців у галузі біотехнологій та біоінженерії, оскільки сприяє інтеграції теоретичних знань і практичних навичок математичного та комп'ютерного моделювання. Побудова математичних моделей біотехнологічних процесів дозволяє описувати, аналізувати та прогнозувати поведінку складних біологічних систем, оцінювати вплив технологічних параметрів на перебіг процесу та знаходити оптимальні умови його реалізації. Виконання проектної роботи дає можливість студентам самостійно сформулювати наукову задачу, обрати об'єкт дослідження, розробити математичну модель, реалізувати її за допомогою сучасних програмних засобів і здійснити інтерпретацію отриманих результатів. Такий підхід сприяє формуванню дослідницьких компетентностей, навичок аналізу даних та прийняття обґрунтованих рішень у професійній діяльності біотехнолога.

Мета проектної роботи – сформувати у здобувачів вищої освіти здатність комплексно застосовувати математичні моделі, чисельні методи, комп'ютерні засоби та статистичні підходи для аналізу,

оптимізації й прогнозування біотехнологічних процесів; забезпечити міждисциплінарний зв'язок між математикою, інформатикою, біотехнологією та біоінженерією; розвивати практичні навички моделювання реальних виробничих ситуацій у біотехнології з урахуванням умов невизначеності, варіативності даних і потреб виробництва; формувати дослідницьке мислення, вміння працювати в команді та використовувати цифрові інструменти для прийняття рішень у професійній діяльності.

Теми проєктної роботи орієнтовані на виконання в малих групах (3–4 студенти). Для кожної теми доцільно передбачити:

- ✓ Формулювання мети.
- ✓ Математичну модель.
- ✓ Комп'ютерну реалізацію моделі.
- ✓ Візуалізацію та аналіз результатів.
- ✓ Короткий звіт: (презентація, доповідь).

Орієнтовні теми для групової проєктної роботи

Тема 1. Моделювання процесу росту мікроорганізмів у періодичному біореакторі: математичний опис, оптимізація параметрів, прогнозування виходу продукту.

Розробити модель росту біомаси на основі логістичної або Монода моделі, включити субстрат і продукт (наприклад, за моделлю Luedeking-Piret). Визначити оптимальні умови для максимального виходу продукту (час, концентрація субстрату тощо).

Тема 2. Порівняльний аналіз моделей росту мікроорганізмів: логістична, Гомперца, Монода.

Створити чисельні реалізації трьох моделей, провести аналіз і порівняння динаміки росту при різних параметрах. Виконати візуалізацію, інтерпретувати біотехнологічне значення відмінностей.

Тема 3. Оптимізація параметрів біореактора на основі математичного моделювання.

Розробити модель безперервного або періодичного біореактора з урахуванням динаміки субстрату, біомаси і продукту. Знайти оптимальні значення часу, коефіцієнтів розбавлення, температури, які забезпечують найвищу продуктивність.

Тема 4. Статистичне моделювання та регресійний аналіз даних біотехнологічного експерименту

Провести статистичну обробку реальних або модельних експериментальних даних (наприклад, ріст біомаси, вихід продукту). Побудувати регресійні моделі (лінійні/нелінійні), оцінити їх адекватність. Зробити візуалізацію результатів (діаграми, графіки, залишки), інтерпретувати статистичні висновки.

Тема 14. Диференційний залік

Перелік питань до кінцевого контролю.

1. Що Ви розумієте під поняттям «Модель»?
2. Які типи моделей, застосовують у медицині та біотехнологіях?
3. Які основні етапи математичного моделювання?
4. Що таке системи комп'ютерної математики (СКМ)? Які їх основні функції?
5. Які основні можливості та інструменти надає MathCAD для математичного моделювання?
6. Які математичні методи найчастіше використовуються для моделювання у фармації?
7. Які рівняння називають диференційними?
8. Що таке фармакокінетика і як вона використовується у моделюванні біохімічних реакцій?
9. Які програмні засоби використовуються для фармакокінетичного моделювання?
10. Що таке ферментативні реакції і яка їхня роль у біохімічних процесах?
11. Що демонструє однокамерна лінійна фармакокінетична модель із всмоктуванням?
12. Які методи розв'язування диференційних рівнянь ви знаєте?
13. Який процес описує модель Міхаеліса-Ментен?
14. Яке основне рівняння описує експоненційне зростання популяції? У яких умовах воно застосовується?
15. Які моделі використовуються для опису динаміки популяцій у екосистемах?
16. Що таке статистична гіпотеза? Яка різниця між нульовою та альтернативною гіпотезою?
17. Які основні критерії використовуються для перевірки гіпотез?
18. Що показує коефіцієнт кореляції Пірсона? Як його інтерпретувати?
19. Що таке апроксимація і як її застосовують у біотехнологічних дослідженнях?
20. Які критерії дозволяють оцінити точність побудованої моделі прогнозу?
21. Поясніть сутність моделей росту мікроорганізмів (Монода, Гомперца, Ферхюльста) та їх практичне значення для біотехнології.
22. Охарактеризуйте модель Міхаеліса-Ментен. Які параметри входять до рівняння та яке їх біологічне значення?

23. Поясніть принципи математичного моделювання споживання субстрату та росту біомаси у біотехнологічних процесах.
24. Які математичні моделі використовуються для опису процесів у пакетному біореакторі? Поясніть фізичний зміст основних змінних та параметрів.
25. У чому полягає відмінність між методами Ейлера та Рунге-Кутта при чисельному розв'язанні звичайних диференціальних рівнянь?
26. Поясніть сутність моделі Людекінга-Пірета та її застосування для моделювання біосинтезу продуктів мікробного походження.

Література

1. Стучинська Н.В., Чалий К.О., Кривенко І.П., Кучеренко І.І., Любчик О.К., Микитенко П.В. та ін. Збірник тестових завдань з медичної інформатики, Видавництво «Книга-плюс», 2024, 112 с.
2. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Є., Парій В.Д., Короткий О.В., Чалий О.В., Чалий К.О., Цехмістер Я.В. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics). Навчальний посібник. Київ: Вістка. 2018.
3. Біостатистичні методи аналізу інформації. Навчально-методичний посібник для самостійної підготовки до практичних занять з навчальних дисциплін «Біостатистика», «Науково-доказова практична діяльність у громадському здоров'ї» / Укл. Ю.Є. Лях, В.Г. Гур'янов, М.В. Лях, А.М. Войнаровський. Острог: Видавництво Національного університету «Острозька академія», 2020. 178 с.
4. Чалий О.В., Стучинська Н.В., Меленєвська А.В. Вища математика: Навч. посібник для студ. мед. та фарм. навч. закладів. Київ: Техніка, 2001. 204 с.
5. Стучинська Н.В., Храпійчук Г.В. Використання методів математичного та комп'ютерного моделювання для дослідження фармакокінетичних процесів. *Вісник НТУ «ХПІ»*. Серія: Математичне моделювання в техніці та технологіях. 2025 (1(8)). [https://doi.org/10.20998/2222-0631.2025.01\(8\).01](https://doi.org/10.20998/2222-0631.2025.01(8).01)
6. Стучинська Н.В., Андрійчук М.Д., Микитенко П.В. Оптимізація виробничих та логістичних задач у фармації засобами математичного та комп'ютерного моделювання. *Вісник НТУ «ХПІ» серія Математичне моделювання в техніці та технологіях*. 2025, 1(8) [https://mss.csc.knu.ua/papers/mcos/Program-Abstracts_MCOS-DSMMPh-2025\(26.06.2025-30.06.2025\).pdf](https://mss.csc.knu.ua/papers/mcos/Program-Abstracts_MCOS-DSMMPh-2025(26.06.2025-30.06.2025).pdf)
7. Чалий К.О., Кривенко І.П., Андрійчук М.Д. Кінетичне моделювання біохімічних реакцій із застосуванням аналітичного інструментарію Mathcad. *Медична наука України (МДУ)*. 2024. 20 (2), 68–78 <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2024.09>
8. Стучинська Н., Андрійчук М., Микитенко П. Значення

математичних моделей SIR та SEIR у формуванні професійних компетентностей майбутніх магістрів фармації. *Медицина та фармація: освітні дискурси*. 2025 (1). С. 131–138. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2025-1-21>

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

10. Стучинська Н.В., Кучеренко І.І., Микитенко П.В. та ін. Методичні рекомендації з дисципліни «Інформаційні технології у фармації» для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація». Київ: НМУ імені О.О. Богомольця. 2024. 128 с.

11. Sánchez S., Guzmán-Trampe S., Ávalos M., Ruiz B., Rodríguez-Sanoja R., Jiménez-Estrada M. Microbial natural products. *Natural Products in Chemical Biology* ed. by D. S. Tan. Wiley Online Library, 2012. P. 65–108. <https://doi.org/10.1002/9781118390186.ch3>.

12. Breitling R., Achcar F., Takano E. Challenges of modeling in synthetic biology of secondary metabolism. *ACS Synthetic Biology*. 2013. Vol. 2, № 7. P. 373–378. <https://doi.org/10.1021/sb3001129>.

13. Costa R.S., Hartmann A., Vinga S. Kinetic modeling of cell metabolism for microbial production. *Journal of Biotechnology*. 2016. Vol. 219. P. 126–141. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2015.12.020>.

14. Стучинська Н.В., Микитенко П.В., Андрійчук М.Д. Комп'ютерне та математичне моделювання в біотехнологіях та біоінженерії: освітній аспект. *Медицина та фармація: освітні дискурси*. 2025. № 3. С. 77–83. <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2025-3-11>.

Посилання на підсумковий тест:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSe7XdKq0pFpwhUR9NGxsRPdT4_gQ861uljb_ziDAowEOBXGCw/viewform?usp=publish-editor

QR код до тестування. Тема 14

