Редукция модели доставки лекарств при наличии быстрого связывания с белками крови

Е.А. Тропкина

Работа посвящена понижению размерности модели доставки лекарственных средств при наличии быстрого связывания с белками крови. Применяемый математический аппарат основан на геометрической теории сингулярных возмущений. Для редукции системы используется параметрический способ задания медленных инвариантных многообразий.

В работе рассматривается задача, связанная с моделированием двух лекарственных препаратов, вводимых одновременно через катетер непосредственно в кровоток (внутривенная доставка лекарств) в случае конкурентного связывания с одним и тем же белком:

$$\varepsilon\frac{dx_1}{dt} = -k_1x_1(z^* - y_1 - y_2) + k_2y_1 - \varepsilon(\alpha_1x_1 - h_1), \tag{1}$$

$$\varepsilon\frac{dx_2}{dt} = -k_3x_2(z^* - y_1 - y_2) + k_4y_2 - \varepsilon(\alpha_2x_2 - h_2), \tag{2}$$

$$\varepsilon\frac{dy_1}{dt} = k_1x_1(z^* - y_1 - y_2) - k_2y_1, \tag{3}$$

$$\varepsilon\frac{dy_2}{dt} = k_3x_2(z^* - y_1 - y_2) - k_4y_2, \tag{4}$$

где x_1, x_2 – концентрации первого и второго лекарственного средства, y_1, y_2 – концентрации белковых молекул, связанных с первым и вторым лекарством соответственно, k_1, k_2, k_3, k_4 – скорости реакций прямого и обратного связывания с белком, ε – малый положительный параметр.

Сложив выражения (1) и (3), а также (2) и (4), после замены $x_1+y_1 = z_1$, $x_2+y_2 = z_2$, придем к сингулярно возмущенной системе дифференциальных уравнений

$$\frac{dz_1}{dt} = -\alpha_1x_1 + h_1, \tag{5}$$

$$\frac{dz_2}{dt} = -\alpha_2x_2 + h_2, \tag{6}$$

$$\varepsilon\frac{dx_1}{dt} = -k_1x_1(z^* - z_1 - z_2 + x_1 + x_2) + k_2(z_1 - x_1) - \varepsilon(\alpha_1x_1 - h_1), \tag{7}$$

$$\varepsilon\frac{dx_2}{dt} = -k_3x_2(z^* - z_1 - z_2 + x_1 + x_2) + k_4(z_2 - x_2) - \varepsilon(\alpha_2x_2 - h_2). \tag{8}$$

Целью работы является понижение размерности системы (5)–(8). Для этого используется метод интегральных многообразий, причем многообразие строится в параметрическом виде

$$z_1 = z_1(x_1, x_2, \varepsilon) = z_{10}(x_1, x_2) + \varepsilon z_{11}(x_1, x_2) + O(\varepsilon^2), \tag{9}$$

$$z_2 = z_2(x_1, x_2, \varepsilon) = z_{20}(x_1, x_2) + \varepsilon z_{21}(x_1, x_2) + O(\varepsilon^2). \tag{10}$$

Здесь качестве параметров выбраны быстрые переменные x_1 и x_2.

Поиск коэффициентов разложений (9), (10) привел к следующим результатам:

$$z_{10} = x_1 + \frac{k_1k_4x_1z^*}{M},$$

$$z_{20} = x_2 + \frac{k_2k_3x_2z^*}{M},$$

$$z_{11} = \frac{1}{M^3 - Mk_2k_4z^*[k_3k_1(x_1 + x_2) + k_2k_3 + k_1k_4]}\times$$
$$\times\left[\left((k_4 + k_3x_2)^2 + k_1k_3x_1x_2 + \frac{k_2k_3k_4z^*(k_4 + k_3x_2)}{M}\right)k_1k_2k_4z^*(\alpha_1x_1 - h_1) -\right.$$
$$\left.-\left(k_2 + k_1x_1 + k_3x_2 + k_4 + \frac{k_2k_4z^*}{M}\right)k_1k_2k_3k_4x_1z^*(\alpha_2x_2 - h_2)\right],$$

$$z_{21} = -\frac{1}{M^3 - Mk_2k_4z^*[k_3k_1(x_1 + x_2) + k_2k_3 + k_1k_4]}\times$$
$$\times\left[\left(k_1x_1 + k_2 + k_4 + k_3x_2 + \frac{k_2k_4z^*}{M}\right)k_1k_2k_3k_4x_2z^*(\alpha_1x_1 - h_1) -\right.$$
$$\left.-\left((k_2 + k_1x_1)^2 + k_1k_3x_1x_2 + \frac{k_2k_4z^*(k_2 + k_z^*}{M}\right)k_2k_3k_4z^*(\alpha_2x_2 - h_2)\right].$$

Тогда вместо исходной системы (5)–(8) можно рассмотреть систему второго порядка

$$\frac{dx_1}{dt} = -\frac{k_1x_1}{\varepsilon}(z^* - z_1 - z_2 + x_1 + x_2) + \frac{k_2}{\varepsilon}(z_1 - x_1) - (\alpha_1x_1 - h_1),$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -\frac{k_3x_2}{\varepsilon}(z^* - z_1 - z_2 + x_1 + x_2) + \frac{k_4}{\varepsilon}(z_2 - x_2) - (\alpha_2x_2 - h_2).$$

где z_1 и z_2 определяются выражениями (9) и (10).

САМАРСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
Московское шоссе, 34, Самара, 443086
+7 (846) 335-18-26, +7 (846) 335-18-36 (факс)
ssau@ssau.ru, www.ssau.ru