

Самоорганизация. Синергетика. Возникновение самопроизвольно (то есть без каких-либо периодических внешних воздействий, а только за счет собственных свойств системы) колебаний в системе “хищник-жертва” является классическим примером самоорганизации. Первые исследования явления самоорганизации были проведены И.Р. Пригожиным и его коллегами в 1960-е годы.

Здесь мы видим проявление динамической упорядоченности, свойственной сложным открытым системам, далеким от равновесия. В таких системах (физических, химических, биологических, экологических) при определенных условиях могут возникнуть процессы самоорганизации во времени и в пространстве.

Направление в науке, связанное с изучением общих закономерностей образования упорядоченных временных и пространственных макроструктур, называется *синергетикой*.

Термин «синергетика» происходит от греческого *synergetikos* – совместное, согласованное, кооперативное действие. Синергетика возникла в начале 70-х гг. 20-го века. Этот термин ввел Г. Хакен для объединения самых различных процессов самоорганизации в макроскопических системах благодаря взаимодействию большого числа элементарных подсистем.

Возникновение самопроизвольно пространственно-временной упорядоченности на макроскопическом уровне возможно только при совокупном, кооперативном взаимодействии большого числа объектов в сложных открытых системах.

Основой синергетики служит единство явлений и моделей, с которыми приходится сталкиваться при исследовании процессов возникновения *порядка из хаоса* (так называемых диссипативных структур). Примером самоорганизации в физических явлениях являются ячейки Бенара, в химии – реакция Белоусова–Жаботинского, в биофизике – распространение нервного импульса, в кардиологии – возникновение фибрилляции желудочков сердца, в экологии – организация сообществ, в космологии – спиральные галактики.

§ 33. Фармакокинетическая модель

Для описания кинетики изменения концентрации введенного в организм лекарственного препарата предлагается так называемая фармакокинетическая модель.

Поставим перед собой конкретную цель, а именно найти законы изменения концентрации лекарственного препарата при различных способах и параметрах его введения и выведения.

В реальности ввод и вывод лекарства сопровождается большим числом разнообразных процессов. Это процессы всасывания в кровеносное русло при внекапиллярном введении, перенос лекарства из крови к органам, удаление препарата из крови почками и др.

Основные допущения:

1. Не будем рассматривать систему органов, через которые последовательно проходит лекарство. Исключим многостадийность процессов ввода, переноса, вывода лекарственного вещества.
2. Не будем учитывать молекулярные механизмы процессов (например, проницаемость вещества, химические превращения).
3. Процессы ввода и вывода сведем к скорости.

Рассмотрим законы изменения $c(t)$ при различных способах введения лекарства.

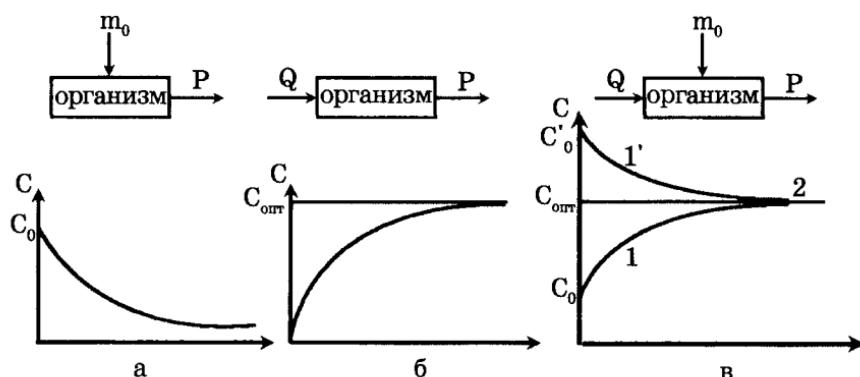


Рис. 8.5. Фармакокинетические модели для различных способов введения лекарственного препарата: однократное (а), непрерывное (б) и комбинированное (в) и графики соответствующих им временных зависимостей концентрации лекарственного препарата в организме

1-й способ. Однократное введение лекарственного препарата – инъекция (рис. 8.5, а) (это соответствует случаю, когда пациенту “сделали укол”).

Представим себе организм как систему объемом V , после введения в которую лекарственного препарата массой m_0 , начинается его удаление из организма. Распределение препарата по объему предполагается равномерным. Скорость удаления препарата из организма прямо пропорциональна его массе в организме:

$$p = -km,$$

k – коэффициент удаления препарата из организма.

Скорость изменения массы лекарственного вещества в организме

$\frac{dm}{dt}$ равна скорости его выведения p :

$$\frac{dm}{dt} = p$$

и, следовательно,

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

Решение этого дифференциального уравнения, с учетом начального условия, что при $t = 0$ масса введенного лекарственного $m = m_0$,

$$m = m_0 \cdot e^{-kt}.$$

Концентрация лекарственного препарата в организме (например, в крови), $c = m/V$:

$$c = \frac{m_0}{V} \cdot e^{-kt},$$

или

$$c = c_0 \cdot e^{-kt},$$

где V – объем крови, c_0 – начальная концентрация.

Концентрация лекарственного препарата в крови будет непрерывно снижаться по убывающему экспоненциальному закону (рис. 8.5, а). Таким образом, при однократном способе введения лекарства не удается поддерживать в крови его постоянную концентрацию.

2-й способ. Непрерывное введение препарата с постоянной скоростью – инфузия (рис. 8.5, б) (это соответствует случаю, когда пациенту поставили капельницу).

В этом случае изменение массы лекарственного препарата в организме $\frac{dm}{dt}$ определяется не только скоростью его удаления

р, но и скоростью введения Q – количеством лекарственного вещества, вводимого в организм за единицу времени:

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

Решим это дифференциальное уравнение с учетом, что при $t = 0$ масса $m = 0$:

$$\int_0^m \frac{dm}{Q - km} = \int_0^t dt.$$

Введем новую переменную

$$U = Q - km, \quad dU = -kdm, \quad dm = -dU/k,$$

$$\int \frac{dm}{Q - km} = -\frac{1}{k} \int \frac{dU}{U}.$$

Тогда получаем

$$-\frac{1}{k} \ln(Q - km) \Big|_0^m = t \Big|_0^t$$

$$\ln \frac{Q - km}{Q} = -kt$$

и, наконец,

$$m = \frac{Q}{k} (1 - e^{-kt}).$$

Концентрация лекарства в крови

$$c = \frac{Q}{kV} (1 - e^{-kt}).$$

В начальный момент времени, при $t = 0$, $c = 0$.

При $t \rightarrow \infty$ величина $e^{-kt} \rightarrow 0$ и $c \rightarrow \frac{Q}{kV}$.

Через некоторое время после начала введения лекарства устанавливается постоянная концентрация

$$c = \frac{Q}{kV}.$$

Подобрав скорость введения лекарства $Q = kVc_{\text{опт}}$, добьемся того, что через некоторое время установится оптимальная концентрация $c_{\text{опт}}$, необходимая для терапевтического эффекта. При непрерывном способе введения лекарства удается достичнуть заданного результата $c = c_{\text{опт}}$ только через некоторое время (рис. 8.5, б). Оптимальная концентрация может быть установлена в организме мгновенно при сочетании первого и второго способов.

3-й способ. Сочетание непрерывного введения лекарственно-го препарата (2-й способ) с введением нагрузочной дозы (1-й спо-соб) (рис. 8.5, в)

При этом фармакокинетическая модель примет вид:

$$c = \frac{Q}{kV} - \frac{1}{V} \left(\frac{Q}{k} - m_0 \right) e^{-kt}.$$

График этой зависимости в общем виде представлен на рис. 8.5, в, кривые 1 и 1'.

Если выбрать соответствующие скорость введения лекарства

$$Q = kVc_{\text{опт}}$$

и нагрузочную дозу

$$m_0 = \frac{Q}{k} = Vc_{\text{опт}},$$

постоянная концентрация $c = c_{\text{опт}}$ устанавливается мгновенно (прямая линия 2, рис. 8.5, в)

Таким образом, фармакокинетическая модель позволяет в пределах выше указанных допущений найти закон изменения концентрации препарата во времени при различных способах его введения в организм, рассчитать оптимальное соотношение между параметрами ввода и вывода препарата для обеспечения необходимого терапевтического эффекта.

Контрольные вопросы, задачи, задания

1. Через какое время после инъекции в крови останется 10 % первоначальной массы лекарственного препарата, если константа выведения $k = 0,3$ (1/час)?

2. Константы выведения двух разных лекарственных препаратов различаются в два раза. Нарисуйте качественно графики изменения массы лекарства в крови при инъекциях для этих двух случаев. Во сколько раз различаются скорости выведения при $t = 0$?

3. Через некоторое время после того, как пациенту поставили капельницу (когда концентрация препарата вышла на стационарный уровень), ему сделали инъекцию. Нарисуйте качественно график изменения массы препарата во времени.

ТИПОВЫЕ ТЕСТЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

8.1. В модели хищник-жертва показано, что численность популяций хищников и жертв совершают гармонические колебания. Однаковы ли частоты и фазы этих колебаний?

- а. частоты одинаковы
б. частоты разные

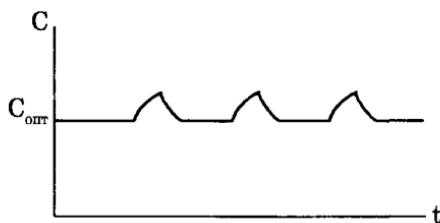
в. фазы одинаковы
г. фазы разные

1. ав 2. бв 3. аг 4. бг

8.2. Какая модель является адекватной для исследований электрогенеза в клетках?

- | | |
|-------------------|--------------------------------|
| 1. липосома | 2. бислойная липидная мембрана |
| 3. аксон кальмара | 4. модель Франка |

8.3. В фармакокинетической модели зависимость концентрации лекарственного препарата в крови от времени представлена на графике:



Каковы режимы введения лекарственного препарата?

- | | | |
|----------------------|---------------|------------------|
| 1. нагрузочная доза, | 2. инфузия, | 3. периодическая |
| инфузия и | периодическая | инъекция и |
| периодическая | инъекция | нагрузочная |
| инъекция | | доза |