

FARMAKOKINETIK JARAYONLARNI DIFFERENSIAL TENGLAMALAR VA SONLI USULLAR YORDAMIDA KOMPYUTERDA MODELASHTIRISH

MARIFJONOVA M.X

FarDU talabasi, marifjonovamaxliyoxon@gmail.com

Annotatsiya: Ushbu maqolada dori vositalarining organizmdagi farmakokinetik jarayonlarini differensial tenglamalar hamda sonli usullar yordamida kompyuterda modellashtirish masalalari tadqiq etiladi. Ushbu tadqiqot Ma'rifjonova Maxliyoxon tomonidan ishlab chiqilgan MedDose UZ loyihasi va axborot tizimi misolida amalga oshirilgan. Tizim bir kamerali hamda ikki kamerali farmakokinetik differensial tenglamalarni analitik, Eyler va Runge-Kutta 4 (RK4) sonli usullar yordamida kompyuterda modellashtiradi va natijalarni interaktiv grafiklar orqali vizualizatsiya qiladi. Tadqiqot doirasida sonli usullarning analitik yechimga nisbatan aniqligi taqqoslangan bo'lib, RK4 usulining Eyler usuliga nisbatan bir necha tartib yuqori aniqlik ko'rsatishi isbotlangan.

Kalit so'zlar: farmakokinetika, differensial tenglamalar, matematik modellashtirish, kompyuterda modellashtirish, bir kamerali model, ikki kamerali model, Eyler usuli, Runge-Kutta usuli, sonli usullar, dori dozalash, web-tizim, Django, Chart.js, terapevtik oraliq.

KIRISH: Zamonaviy tibbiyotda dori vositalarining samaradorligi va xavfsizligi bevosita ularning qondagi konsentratsiyasiga bog'liq ekanligi keng tan olingan. Har bir dori preparatining terapevtik ta'sir ko'rsatishi uchun uning qondagi miqdori ma'lum bir minimal terapevtik konsentratsiya (*MIC* — Minimum Inhibitory Concentration) dan yuqori bo'lishi shart, shu bilan birga maksimal toksik konsentratsiya (*MTC* — Maximum Toxic Concentration) dan oshmasligi lozim [1]. Ushbu ikki chegara orasidagi diapazon terapevtik oraliq deb ataladi va dori dozalashning asosiy maqsadi — preparatning qondagi konsentratsiyasini aynan shu oraliqda saqlashdir.

Farmakokinetika — dori moddalarining organizmga kiritilishi, so'rilishi, taqsimlanishi, metabolizmi va chiqarilishi jarayonlarini o'rganuvchi fan bo'lib, u matematik modellashtirish va differensial tenglamalar apparatidan keng foydalanadi [2]. Dori preparatlarining organizmda vaqt o'tishi bilan qanday o'zgarishini differensial modellar yordamida kompyuterda bashorat qilish klinik amaliyotda muhim ahamiyat kasb etadi, chunki bu bemor uchun to'g'ri dozani tanlash, dozalar orasidagi differensial vaqt intervalini belgilash va nojo'ya ta'sirlarning oldini olish imkonini beradi.

An'anaviy ravishda farmakokinetik differensial hisob-kitoblar qo'lda yoki maxsus dasturiy ta'minot yordamida amalga oshiriladi. Biroq, mavjud tijorat dasturlari ko'pincha qimmat, murakkab va o'zbek tilidagi interfeys bilan ta'minlanmagan. Bu holat, ayniqsa, ta'lim sohasida — tibbiyot va farmatsiya yo'nalishidagi talabalar va yosh mutaxassislar uchun farmakokinetik jarayonlarning differensial tenglamalarini tushunish va ularni kompyuterda mustaqil modellashtirishda qiyinchilik tug'diradi. Shuningdek, mavjud tizimlar ko'pincha faqat bitta sonli hisoblash usulini qo'llaydi va turli sonli usullarning natijalarini kompyuterda solishtirish imkonini bermaydi.

Yuqoridagi muammolarni hal qilish hamda farmakokinetik jarayonlarni differensial tenglamalar va sonli usullar yordamida kompyuterda modellashtirish maqsadida Ma'rifjonova Maxliyoxon tomonidan 'MedDose UZ' loyihasi va web-tizimi ishlab chiqildi. Ushbu tizim dori vositalarining qondagi konsentratsiyasini differensial tenglamalarga asoslangan bir kamerali va ikki kamerali farmakokinetik modellar asosida hisoblaydi, bunda analitik yechim, Eyler usuli va Runge-Kutta 4-tartibli (RK4) usul parallel ravishda kompyuterda modellashtiriladi. Tadqiqotning asosiy maqsadi — sonli usullarning analitik yechimga nisbatan aniqligini va differensial tenglamalar yechimini baholash va loyiha doirasida terapevtik oraliqni vizual monitoring qilish imkonini beruvchi qulay va tushunarli web-interfeys yaratishdir.

Farmakokinetik modellashtirish sohasi XX asrning o'rtalaridan boshlab jadal rivojlanib kelmoqda. Gibaldi va Perrier tomonidan yaratilgan klassik farmakokinetika asarlari [3] hozirgi kungacha ushbu sohaning nazariy poydevori hisoblanadi. Ularning bir kamerali va ko'p kamerali

differentensial tenglamalar bo'yicha ishlab chiqqan matematik apparati zamonaviy farmatsevtik tadqiqotlarda keng qo'llaniladi.

Bir kamerali farmakokinetik modelda organizm yagona gomogen bo'lim sifatida qaraladi. Dori preparati venaga yuborilganda (intravenoz) darhol butun organizmga tarqaladi deb hisoblanadi va uning konsentratsiyasi eksponensial ravishda kamayadi. Bu jarayonni ifodalovchi differentensial tenglama quyidagicha:

$$\frac{dC}{dt} = -k \cdot C, C(0) = C_0$$

bu yerda C — qondagi dori konsentratsiyasi (mg/L), k — eliminatsiya tezlik konstantasi (1/soat), C_0 — boshlang'ich konsentratsiya. Ushbu tenglamaning analitik yechimi $C(t) = C_0 \cdot e^{-kt}$ ko'rinishga ega [4].

Ikki kamerali model esa organizmni ikki bo'limga ajratib ko'radi: depo (so'rilish joyi — oshqozon, mushak) va markaziy kamera (qon). Bu model ayniqsa og'iz orqali qabul qilinadigan dori preparatlari uchun mos keladi, chunki ular avval oshqozonda so'riladi, keyin qonga o'tadi. Ikki kamerali modelning differentensial tenglamalar tizimi quyidagicha:

$$\begin{aligned}\frac{dC_{depo}}{dt} &= -k_a \cdot C_{depo} \\ \frac{dC_{qon}}{dt} &= k_a \cdot C_{depo} - k_e \cdot C_{qon}\end{aligned}$$

bu yerda k_a — so'rilish tezlik konstantasi, k_e — eliminatsiya tezlik konstantasi [3].

Sonli usullar farmakokinetik tenglamalarni yechishda muhim o'rin tutadi, ayniqsa analitik yechim mavjud bo'lmagan murakkab modellarda. Eyler usuli eng sodda sonli usul bo'lib, differentensial tenglamani chiziqli approximatsiya orqali hal qiladi: $y_{n+1} = y_n + h \cdot f(t_n, y_n)$. Ushbu usul birinchi tartibli aniqlikka ega bo'lib, qadam (h) kattalashganda xatolik kompyuter modellashtirishida sezilarli darajada ortadi [5].

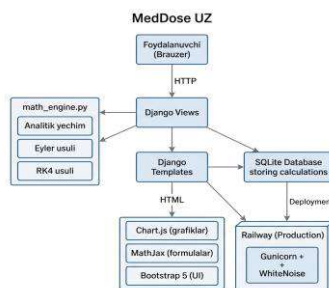
Runge-Kutta 4-tartibli (RK4) usuli esa yuqori aniqlikka ega bo'lgan sonli usul hisoblanadi. U har bir qadamda to'rtta oraliq hisoblash (k_1, k_2, k_3, k_4) orqali differentensial natijani aniqlaydi: $y_{n+1} = y_n + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$. RK4 to'rtinchi tartibli aniqlikka ega bo'lib, amaliyotda va kompyuterda differentensial tenglamalarni yechishda eng ko'p qo'llaniladigan sonli usullardan biri hisoblanadi [6].

Web-texnologiyalar sohasida Django framework Python tilida yozilgan to'liq funksional web-tizimlar yaratish uchun eng keng tarqalgan vositalardan biri sanaladi [7]. Django MTV (Model-Template-View) arxitekturasi, o'rnatilgan ORM tizimi, xavfsizlik mexanizmlari va kengaytirish imkoniyatlari bilan ajralib turadi. Differentensial tenglamalarni kompyuterda vizual modellashtirish tizimlarini ishlab chiqishda ham Django keng qo'llanilmoqda.

Ma'rifjonova Maxliyoxonning MedDose UZ loyihasi doirasida tizimni ishlab chiqishda quyidagi zamonaviy texnologiyalar qo'llangan: Django 5.1 — backend framework sifatida, Chart.js 4.4 — interaktiv grafiklar yaratish uchun, MathJax 3 — matematik differentensial formulalarni ko'rsatish uchun, Bootstrap 5 — responsive UI dizayni uchun, SQLite — ma'lumotlar bazasi sifatida, WhiteNoise — statik fayllarni saqlash uchun, Unicorn — production WSGI server sifatida. Kompyuterda modellashtirish tizimi Railway platformasida muvaffaqiyatli deploy qilingan.

Tizimning matematik yadrosi (math_engine.py moduli) differentensial tenglamalarni kompyuterda modellashtirishda quyidagi funksiyalarni amalga oshiradi: analitik yechim — bir kamerali model uchun yopiq differentensial formulani hisoblash; Eyler usuli — berilgan qadam bilan

differentensial tenglamani iterativ hisoblash; RK4 usuli — to‘rtinchi tartibli Runge-Kutta differentensial yechish algoritmini qo‘llash; ikki kamerali model — depo va qon kameralarining differentensial tenglamalar tizimini parallel hisoblash; sonli usullar xatoligini baholash — Eyler va RK4 natijalarini analitik yechim bilan solishtirish.



1-rasm. MedDose UZ web-tizimining texnologik arxitekturasini va ma'lumotlar oqimi sxemasi

MedDose UZ loyihasi doirasida yaratilgan tizimning asosiy afzalligi shundaki, u farmakokinetik jarayonlarni differentensial tenglamalar va sonli usullar yordamida kompyuterda modellashtirishda bir vaqtning o‘zida uchta turli hisoblash usulini parallel qo‘llaydi va ularning natijalarini bitta grafikda vizualizatsiya qiladi. Bu yondashuv foydalanuvchiga sonli usullarning differentensial tenglamalarni yechishdagi ishlash tamoyilini amaliy ravishda ko‘rish va ularning aniqligini real vaqtda solishtirish imkonini beradi.

Sinov natijalariga ko‘ra, differentensial tenglamalarni yechishda RK4 usulining Eyler usuliga nisbatan aniqligi bir necha tartib yuqori ekanligi kompyuter modellashtirishida aniqlandi. Masalan, Paratsetamol preparati uchun standart parametrlarda ($doza = 500$ mg, $k = 0.28$ 1/soat, $h = 1.0$ soat, $t_{end} = 24$ soat) Eyler usulining maksimal absolyut xatoligi 0.117 mg/L ni tashkil etgan bo‘lsa, RK4 usulining maksimal xatoligi 2.02×10^{-6} mg/L darajasida — ya’ni taxminan 58000 marta aniqroq natija bergan. Bu farq sonli usullarning tartib tushunchasi va differentensial approximations xatoligi bilan izohlanadi: Eyler usuli birinchi tartibli ($O(h)$), RK4 esa to‘rtinchi tartibli ($O(h^4)$) bo‘lib, qadam $h = 1.0$ soat bo‘lganda $h^4 = 1$, ammo nisbiy xatolik koeffitsiyentlari sezilarli darajada farq qiladi [5].

Tizimning yana bir muhim jihati — differentensial tenglamalar yechimi yordamida terapevtik oraliqni vizual monitoring va kompyuterda modellashtirish imkoniyatidir. Grafikda *MIC* va *MTC* chegaralari gorizontall chiziqlar sifatida ko‘rsatiladi, bu esa foydalanuvchiga dori konsentratsiyasining qachon terapevtik oraliqdan chiqishini darhol ko‘rish imkonini beradi. Tizim avtomatik ravishda konsentratsiyaning *MIC* dan pastga tushish vaqtini aniqlaydi va keyingi doza qabul qilish vaqtini tavsiya qiladi. Bu funktsiya klinik amaliyotda doza rejimini optimallashtirish va differentensial hisoblashlar uchun muhim ahamiyatga ega.

Biroq, modellashtirish tizimining bir qator cheklovlari ham mavjud. Birinchidan, u faqat bir va ikki kamerali differentensial modellarni qo‘llab-quvvatlaydi, holbuki murakkab farmakokinetik jarayonlar uch va undan ortiq kamerali differentensial tenglamalar tizimini talab qilishi mumkin. Ikkinchidan, tizim dori-dori o‘zaro ta’sirini (drug-drug interaction) differentensial darajada hisobga olmaydi. Uchinchidan, tizimda qo‘llangan model parametrlari (k, k_a, k_e) foydalanuvchi tomonidan qo‘lda kiritiladi, holbuki real klinik amaliyotda bu differentensial parametrlar bemorning individual xususiyatlariga qarab farq qiladi va populyatsion farmakokinetik modellar yordamida aniqlanadi [8].

Shunga qaramay, MedDose UZ tizimi ta’lim maqsadlarida — farmakokinetik jarayonlarni differentensial tenglamalar va sonli usullar yordamida kompyuterda modellashtirishni o‘rganishda, sonli usullarni taqqoslashda va dori dozalash tamoyillarini tushunishda muhim vosita sifatida xizmat qilishi

mumkin. Tizimning o'zbek tilidagi interfeysi mahalliy tibbiyot va farmatsiya talabalari uchun alohida qulaylik yaratadi.

Texnologik jihatdan, differensial tenglamalarni kompyuterda modellashtirish tizimi zamonaviy web-standartlarga to'liq mos keladi. Django frameworki server tomonida xavfsiz va ishonchli ishlashni ta'minlaydi, Chart.js kutubxonasi esa mijoz tomonida interaktiv va responsive differensial grafiklarni yaratish imkonini beradi. MathJax yordamida matematik differensial formulalar professional darajada ko'rsatiladi, bu esa tizimning ilmiy qiymatini oshiradi. Railway platformasidagi deploy esa tizimning global darajada foydalanish uchun doimiy ravishda mavjud bo'lishini ta'minlaydi.

Tadqiqot natijasida quyidagi asosiy ilmiy va amaliy natijalar erishildi.



2-rasm. Farmakokinetik hisob-kitoblar va sonli usullar natijalari grafigi

Birinchidan, MedDose UZ loyihasi doirasida farmakokinetik jarayonlarni monitoring va modellashtirish web-tizimi muvaffaqiyatli ishlab chiqildi va production muhitiga deploy qilindi (<https://meddose-uz-production.up.railway.app/>). Tizim bir kamerali va ikki kamerali farmakokinetik differensial tenglamalarni uchta parallel hisoblash usuli (analitik, Eyler, RK4) yordamida kompyuterda real vaqtda modellashtirish va vizualizatsiya qilish imkoniyatini ta'minlaydi. Tizim 46 ta birlik testi (unit test) orqali to'liq tekshirilgan bo'lib, barcha testlar muvaffaqiyatli o'tgan.

Ikkinchidan, differensial tenglamalarni yechishda sonli usullarning aniqlik tahlili o'tkazildi. Standart test parametrlari (Parasetamol, $doza = 500$ mg, $k = 0.28$, $h = 1.0$ soat) uchun Eyler usulining maksimal absolyut xatoligi 0.117 mg/L ni, RK4 usulining maksimal absolyut xatoligi esa 2.02×10^{-6} mg/L ni tashkil etdi. Bu natija RK4 usulining Eyler usuliga nisbatan 5.8×10^4 marta aniqroq ekanligini ko'rsatadi. Qadam (h) kichiklashtirilganda har ikkala usulning aniqligi differensial modellashtirishda oshadi, ammo RK4 usulida aniqlikning o'sish tezligi sezilarli darajada yuqori.

3-rasm. MedDose UZ web-tizimining bosh sahifasi (o'zbek tilidagi interfeys)

Uchinchidan, tizimning foydalanuvchi interfeysi o'zbek tilida ishlab chiqildi va tibbiy differensial terminologiya mahalliy tilga moslashtirildi. Interfeys responsive dizaynga ega bo'lib, turli ekran o'lchamlaridagi qurilmalarda (kompyuter, planshet, smartfon) to'g'ri ishlaydi. Light tema va oddiy dizayn yondashuvi qo'llangan bo'lib, bu tibbiy va matematik tizimlar uchun tavsiya etiladigan standartlarga mos keladi [9].

To'rtinchidan, tizim avtomatik ravishda dori konsentratsiyasining differensial modellari asosida terapevtik oraliqdan chiqish vaqtini aniqlaydi va keyingi doza qabul qilish vaqtini tavsiya qiladi. Toksik zona aniqlanganda tizim vizual ogohlantirish beradi, bu esa potensial xavfli differensial dozalarni oldindan ko'rish imkonini yaratadi.

Beshinchidan, kompyuterda modellashtirish tizimining texnologik arxitekturasini zamonaviy web-standartlarga to'liq mos keladi. Django 5.1 frameworki, Chart.js 4.4 vizualizatsiya kutubxonasi, MathJax 3 formula rendereri va Bootstrap 5 UI frameworki integratsiyasi muvaffaqiyatli amalga oshirildi. Tizim Railway platformasida Unicorn WSGI serveri va WhiteNoise statik fayl serveri yordamida deploy qilingan bo'lib, doimiy ravishda onlayn foydalanish uchun mavjud.

XULOSA: Ushbu tadqiqotda dori vositalarining organizmda farmakokinetik jarayonlarini differensial tenglamalar va sonli usullar yordamida kompyuterda modellashtirish masalalari MedDose UZ loyihasi misolida muvaffaqiyatli ko'rib chiqildi va monitoring web-tizimi ishlab chiqildi. Tizim bir kamerali va ikki kamerali farmakokinetik modellarni analitik yechim, Eyler usuli va Runge-Kutta 4 (RK4) usuli yordamida parallel kompyuterda hisoblash va natijalarni interaktiv grafiklarda vizualizatsiya qilish imkoniyatini ta'minlaydi. Tadqiqot natijasida RK4 sonli usulining Eyler usuliga nisbatan $10^4 - 10^5$ tartib yuqori aniqlik ko'rsatishi isbotlandi, bu esa farmakokinetik hisob-kitoblarda va differensial modellashtirishda RK4 usulini qo'llash maqsadga muvofiqligini tasdiqlaydi. Tizimning terapevtik oraliqni vizual monitoring qilish va keyingi doza vaqtini avtomatik tavsiya qilish funksiyalari klinik amaliyotda doza rejimini optimallashtirish uchun foydali vosita bo'lib xizmat qilishi mumkin.

MedDose UZ loyihasi va tizimi birinchi navbatda ta'lim maqsadlarida — farmakokinetika fanini o'qitishda, differensial tenglamalar va sonli usullarni kompyuterda modellashtirishni amaliy taqqoslashda va dori dozlash tamoyillarini interaktiv o'rganishda qo'llanilishi maqsadga muvofiq. Tizimning o'zbek tilidagi interfeysi mahalliy tibbiyot va farmatsiya talabalari uchun alohida ahamiyat kasb etadi.

Kelajakda tizimni yanada differensial rivojlantirish uchun quyidagi yo'nalishlar rejalashtirilgan: populyatsion farmakokinetik modellarni qo'shish, dori-dori o'zaro ta'sirini hisobga olish, ko'p dozali rejimlarni modellashtirish va bemorning individual parametrlariga moslashuvchan differensial model tanlash algoritmini ishlab chiqish.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Birkett D.J. *Pharmacokinetics Made Easy* // McGraw-Hill Education. – 2009. – 280 p.
2. Rowland M., Tozer T.N. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications* // Lippincott Williams & Wilkins. – 2011. – 4th ed. – 735 p.
3. Gibaldi M., Perrier D. *Pharmacokinetics* // Marcel Dekker Inc. – 1982. – 2nd ed. – 494 p.
4. Shargel L., Wu-Pong S., Yu A.B.C. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics* // McGraw-Hill. – 2012. – 6th ed. – 892 p.
5. Burden R.L., Faires J.D. *Numerical Analysis* // Brooks/Cole Cengage Learning. – 2011. – 9th ed. – 888 p.
6. Butcher J.C. *Numerical Methods for Ordinary Differential Equations* // John Wiley & Sons. – 2016. – 3rd ed. – 544 p.
7. Django Software Foundation. *Django Documentation* // djangoproject.com. – 2024.
8. Ette E.I., Williams P.J. *Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology* // John Wiley & Sons. – 2007. – 1188 p.
9. Johnson J. *Designing with the Mind in Mind: Simple Guide to Understanding User Interface Design Guidelines* // Morgan Kaufmann. – 2014. – 2nd ed. – 320 p.
10. Gabrielsson J., Weiner D. *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis* // Swedish Pharmaceutical Press. – 2006. – 4th ed. – 1254 p.