

Н. В. СТУЧИНСЬКА, Г. В. ХРАПІЙЧУК

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ МАТЕМАТИЧНОГО ТА КОМП'ЮТЕРНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ

В роботі проведено аналіз можливостей використання методів математичного та комп'ютерного моделювання для опису процесів, що відбуваються в організмі при різних способах введення лікарських засобів (ЛЗ). Автори детально розглядають фармакокінетичні моделі, що адекватно описують найбільш уживані у медичній практиці способи введення лікарських засобів – однокамерну лінійну модель, однокамерну лінійну модель з депо. Розглядають етапи створення відповідних моделей за допомогою диференціальних рівнянь, методи їх розв'язання, аналізують отримані результати та ілюструють їх графіками. Ці фармакокінетичні моделі дають змогу достатньо добре описати процеси, що відбуваються при одноразовій ін'єкції в кров, інфузії, пероральному і внутрішньом'язовому введенні лікарських препаратів. Водночас розуміння сутності цих процесів є базовим для створення інноваційних методів, здатних забезпечити ефективний фармацевтичний супровід в умовах сучасного технологічного прогресу. Автори обґрунтовують доцільність використання систем комп'ютерної математики (на прикладі MathCad) для аналізу фармакокінетичних моделей. Широкі можливості програми MathCad дають змогу оперативно змінювати вихідні параметри (сталу елімінації, коефіцієнти розчинення і всмоктування, швидкість інфузії тощо), моделюючи різні сценарії розподілу та зміни концентрації лікарського препарату в організмі при різних способах його введення. У статті автори демонструють спектр можливостей застосування методів комп'ютерного моделювання при підготовці майбутніх фахівців галузі охорони здоров'я. Показано, що вміння застосовувати методи моделювання для розв'язання практичних завдань у сучасній медицині є важливою складовою професійної компетентності сучасного лікаря та фармацевта. На прикладі однокамерних фармакокінетичних моделей продемонстровано методикою синергетичного поєднання фундаментальних (біофізики, математики, комп'ютерного моделювання) та фахових клінічних дисциплін. Натреновані до автоматизму вміння моделювати і аналізувати подібні процеси складають основу дослідницької компетентності і дають змогу виконувати проекти з трансдермального (підшкірного) введення ЛЗ чи інших новаторських технологій, основами яких майбутні лікарі мають оволодіти в процесі навчання в медичних університетах. Розроблена дидактична система орієнтована на вивчення математичних та комп'ютерних методів моделювання та їх широке використання у наукових дослідженнях і професійних кейсах.

Ключові слова: дидактика навчання, моделювання, біофізика, медична фізика, фармакокінетичні моделі, цифрові компетенції.

N. V. STUCHYNSKA, H. V. KHRAPICHUK

USING MATHEMATICAL AND COMPUTER MODELING METHODS TO STUDY PHARMACOKINETIC PROCESSES

This paper analyzes the possibilities of using mathematical and computer modeling methods to describe the processes occurring in the body during various drug administration routes. The authors provide a detailed examination of pharmacokinetic models that adequately describe the most commonly used drug administration methods in medical practice – namely, the one-compartment linear model and the one-compartment linear model with a depot. The stages of creating the corresponding models using differential equations are discussed, along with the methods of their solutions, an analysis of the obtained results, and graphical illustrations. These pharmacokinetic models allow for a sufficiently good description of the processes that occur during a single injection into the bloodstream, infusion, oral, and intramuscular drug administration. At the same time, understanding the essence of these processes is fundamental to the development of innovative methods capable of providing effective pharmaceutical support in the context of modern technological progress. The authors justify the feasibility of using computer mathematics systems (using MathCad as an example) to analyze pharmacokinetic models. The broad capabilities of the MathCad program for the operational modification of input parameters (elimination constant, absorption and distribution coefficients, infusion rate, etc.) allow for modeling various scenarios of distribution and changes in the concentration of the drug in the body with different administration routes. The article justifies the feasibility and demonstrates the range of possibilities for using computer modeling in the training of future specialists in the field of healthcare. It shows that the ability to apply modeling methods to solve practical problems in modern medicine is an important component of the professional competence of today's physicians and pharmacists. Using one-compartment pharmacokinetic models as an example, the methodology of synergistic integration of fundamental (biophysics, mathematics, computer modeling) and specialized clinical disciplines is demonstrated. The skills to model and analyze such processes, trained to the level of automation, form the foundation of research competence and enable the execution of projects involving transdermal (subcutaneous) administration of drugs or other innovative technologies, which future physicians must master during their education in medical universities. The developed didactic system is focused on studying mathematical and computer modeling methods and their extensive use in scientific research and professional case.

Key words: didactics of teaching, modeling, biophysics, medical physics, pharmacokinetic models, digital competencies of a physician.

Вступ. Методи математичного та комп'ютерного моделювання набувають все ширшого використання у різних сферах системи охорони здоров'я: фармації, діагностиці, лікуванні, прогнозуванні явищ і процесів епідеміологічного, здоров'язбережувального характеру тощо. На основі моделювання формуються практично всі наукові дослідження, як теоретичні (де використовуються різноманітні знакові та абстрактні моделі), так і експериментальні. Поняття «моделі» слугує універсальним методом інтеграції різних наукових галузей. Американський науковець, математик і педагог *Стівен Кранц* вважає, що моделі виступають конструкціями нашого мислення, які відтворюють різні аспекти реального світу [1]. У медико-біологічних дослідженнях метод моделювання відіграє особливу роль, оскільки без його застосування практично неможливо отримати уявлення про поведінку таких складних систем, якими є *живі організми*. Розуміння закономірностей фізичних процесів в організмі людини сприяє професійному розвитку в процесі навчання майбутніх медиків. Початкові теоретичні уявлення щодо будь-якої моделі формуються, насамперед, на основі *експериментальних досліджень* природних процесів і покликані сприяти правильному розумінню та прогнозуванню їх динаміки.

Фармакокінетичні моделі дають змогу досліджувати процеси, що відбуваються в організмі при введенні лікарських засобів. Традиційними і найбільш часто вживаними методами є такі, що описуються за допомогою *лінійних однокамерних моделей*: одноразова ін'єкція в кров, крапельниці (*інфузія*), пероральне і внутрішньом'яз-

зове введення лікарських препаратів. Водночас, стрімко розвиваються і набувають все ширшого застосування новітні методи: використання ліпідних наночастинок (LNPs), екзосом, трансдермальне введення ліків за допомогою спеціальних патчів з мікроголками тощо. Комп'ютерне моделювання сприяє глибинному розумінню сутності фармакокінетичних процесів і може стати основою для створення інноваційних методів, здатних забезпечити ефективний фармацевтичний супровід в умовах сучасного технологічного прогресу. Використання систем комп'ютерної математики (наприклад MathCad 15) дає змогу оперативно змінювати вихідні параметри (сталу елімінації, коефіцієнти розчинення і всмоктування, швидкість інфузії, кількість і діаметр мікроголок тощо), створюючи різні сценарії розподілу та зміни концентрації лікарського препарату в організмі.

Використанню моделей у навчальних технологіях вищої медичної освіти, зокрема в курсах вищої математики, медичній та біологічній фізиці, присвячені наукові праці *Е. Личковського, Н. Подопрігора, П. Свердана, Н. Стучинської, В. Тіманюка, О. Чалого, Л. Ісичко, С. Стадніченко* та інших [2 – 4].

Мета: вивчити можливості використання методів математичного та комп'ютерного моделювання для дослідження фармакокінетичних процесів.

Виклад основного матеріалу. Моделювання є ефективним методом пізнання і дає змогу вирішувати велику кількість задач медичного характеру. У медичній і біологічній фізиці, біології та медицині часто використовують моделі, які за природою можна розділити на три типи: фізичні, математичні та біологічні (приклади наведені у табл. 1).

Таблиця 1 – Типи та приклади моделей

Типи моделей		
Фізичні (аналогові)	Математичні	Біологічні (предметні)
Використовуються для проведення досліджень біооб'єктів, що мають подібні властивості до фізичних систем неживої природи.	Реальні процеси описуються за допомогою математичних рівнянь, функцій, графіків та таблиць, що ілюструють різні властивості відповідного процесу, об'єкта або явища.	Зручні біологічні об'єкти, що використовуються для вивчення загальних закономірностей на зручних біологічних об'єктах.
Приклади: а) для вивчення електричних властивостей біологічних тканин застосовують <i>схеми Фріке – Морзе</i> або <i>Швана</i> – комбінація ємнісних і активних опорів; б) для дослідження кровоносної системи використовують <i>моделі Франка</i> – поєднання еластичного резервуару і жорсткої трубки.	Приклади: а) моделі розвитку популяцій; б) поширення епідемії; в) реакції імунної системи; г) фармакокінетичні процеси.	Приклади: а) закономірності виникнення та поширення потенціалу дії у хребетних вивчили на гігантському аксоні кальмара; б) особливості скорочення міокарда досліджують на основі папілярного м'яза.

Дидактично значущим прикладом у курсі медичної та біологічної фізики є математичні концепції введення лікарських препаратів в організм людини. Використовуючи числові та наочні комп'ютерні моделі, студенти можуть самостійно досліджувати різні залежності та сценарії розвитку фармакокінетичних процесів, змінювати їх швидкість, конфігурацію та параметри системи, а також теоретично створювати об'єкти з новими властивостями. Термін «фармакокінетичні» вживають для узагальнення фізіологічних процесів, які визначають рух лікарської речовини в організмі після її введення.

Дослідження, здійснені на основі фармакокінетичних моделей, допомагають глибше розкрити властивості та закономірності процесів, що відбуваються в організмі під дією лікарських препаратів [5, 6]. Використання методів комп'ютерного моделювання та *стимуляційного навчання* є обов'язковою частиною сучасного освітнього процесу в медичних вишах [7, 8, 9]. Тому важливо дотримуватися певних *дидактичних принципів* для ефективного використання цих інструментів [10].

Досвід показує, що найскладнішим студентів та науковців є етап створення моделі. Для цього потрібні навички аналізу та синтезу, уміння співвідносити вихідні поняття з вибраними математичними чи фізичними аналогами, виокремлювати суттєві закономірності та характеристики, а також вміння користуватися науковою термінологією та іншими інструментами математики та фізики. Студентам нефізичних спеціальностей (медикам, біологам, хімікам) складно дається абстрагування від неістотних деталей, виокремлення ключових рис, спільних для різних явищ і процесів, уміння формалізувати та наочно представляти складні природні процеси, розуміти спрощення, використані в моделі. Складнощі також виникають при аналізі отриманих результатів та їх інтерпретації.

Зміна маси (доза) лікарських засобів в організмі залежить від багатьох процесів, але, зробивши певні припущення (абстрагуючись від багато стадійності методики введення, переносу та виведення препарату, ігноруючи механізми молекулярних процесів), можна отримати прості та наочні моделі, які адекватно описують цей

складний процес. Зокрема у фармакокінетиці для спрощення використовують однокамерну модель. «Камерою» (*compartment*) умовно означають все тіло, де ліки рівномірно розподіляються, тобто це не анатомічна структура, а *математична абстракція*. Модель такого типу дає досить точне уявлення для багатьох препаратів з простою кінетикою, коли після введення настає миттєве й рівномірне розподілення, а потім відбувається виведення (елімінація) препарату через печінку або нирки.

Для глибокого вивчення фармакокінетики ліків використовують двокамерну чи багатокамерну лінійні моделі. В двокамерній моделі препарат спочатку швидко перерозподіляється між центральною і периферійною камерами (наприклад, кров і м'язи), потім повільно елімінує.

Розглянемо закономірності зміни маси лікарського засобу $m(t)$ в організмі при трьох основних способах його введення: 1 – однократна *ін'єкція* в кровоносне русло, 2 – *інфузія* (за допомогою крапельниці), 3 – внутрішньом'язове та пероральне. Опис цих лінійних фармакокінетичних моделей наведено нижче в табл. 2.

Таблиця 2 – Лінійні фармакокінетичні моделі

Назва моделі	Однокамерна фармакокінетична модель однократного внутрішньовенного введення	Однокамерна фармакокінетична модель з постійною швидкістю інфузії	Однокамерна фармакокінетична модель із депо
Спосіб введення ліків	вся доза відразу (болюсно) потрапляє в кровотік при одноразовій ін'єкції	внутрішньовенне вливання за допомогою крапельниці (інфузивно)	внутрішньом'язове та пероральне введення
Досліджуваний процес	процес зменшення маси лікарського препарату – швидкість виведення (елімінації)	безперервно вводиться лікарський препарат із сталою швидкістю Q	процес виведення препарату з організму та одночасне надходження препарату з депо (з м'язової тканини або таблетки)
Диференціальне рівняння	$\frac{dm}{dt} = -km,$ k – стала елімінації	$\frac{dm}{dt} = Q - km$	$\frac{dm}{dt} = -km + rM_0e^{-rt}$
Частинний розв'язок	при $t = 0$ маса препарату дорівнювала $m = m_0$: $m(t) = m_0 e^{-k \cdot t}$	при $t = 0, m = m_0$: $m = e^{-kt} \left(\frac{Q}{k} e^{kt} + m_0 \frac{Q}{k} \right)$ або $m(t) = \frac{Q}{k} - \left(\frac{Q}{k} - m_0 \right) e^{-kt}$	при $t = 0, m = m_0$: $m(t) = \frac{M_0 r}{r - k} (e^{-kt} - e^{-rt}),$ M_0 – початкова маса препарату в депо; r – константа всмоктування
Графік зміни маси ЛЗ з часом			

Однокамерні лінійні моделі адекватно описують процеси, які відбуваються при введенні багатьох лікарських препаратів. Припускається, що організм є системою із сталим об'ємом V , циркуляція крові в якому практично відразу забезпечує рівномірний розподіл дози (маси) чи концентрації $c_0 = m_0 / V$. Швидкість виведення (елімінація) *лікарських засобів (ЛЗ)* лінійно залежить від його маси m у певний момент часу t ; процес елімінації на короткому проміжку часу здійснюється зі сталою швидкістю. Такі спрощення є загальними і часто використовуються при складанні *диференціальних рівнянь*. Їхне розуміння необхідне для успішної формалізації багатьох фізичних, біологічних, медичних, хімічних та інших процесів.

Розглянемо зміст сталої елімінації. За допомогою цього параметру здійснюється опис експоненціального зменшення маси ліків в плазмі крові з часом. Формула, що пов'язує сталу елімінації і період напіввиведення $t_{1/2}$ має вигляд $k = \ln 2 / t_{1/2}$. Тобто більше значення k означає, що препарат швидше виводиться з організму.

В табл. 2 графічно подано частинні розв'язки рівняння однокамерної лінійної фармакокінетичної моделі при однократному введенні різних лікарських речовин відразу в кровотік, тобто внутрішньовенно, з урахуванням умови, що їх сталі елімінації різні ($k_1 > k_2$) при однаковій початковій масі m_0 . Графічно показана зміна маси з часом при різних значеннях сталої елімінації (крива 1 відповідає меншому значенню k_1 , крива 2 – більшому зна-

ченню k_2). Програма в Mathcad дозволяє наочно демонструвати отримані результати для різних значень параметрів k , Q , r та m_0 , що входять у розв'язки диференціальних рівнянь з табл. 2. Це забезпечує зручний і зрозумілий спосіб вивчення впливу цих величин на результати, що сприяє глибшому засвоєнню матеріалу та посилює мотивацію вивчати дисципліну.

Студенти можуть змодельовати різні ситуації, змінюючи значення m_0 та параметру k (наприклад, $0,1-0,5 \text{ год}^{-1}$). Обчислення демонструють можливість представлення результатів як у графічному, так і в табличному форматах (рис. 1). Здобувачі освіти самостійно або спираючись на підтримку викладача мають зробити висновок, що стала елімінації є важливою суб'єктивною характеристикою організму, оскільки вона є величиною, оберненою до проміжку часу τ ($k = 1/\tau$), за який маса препарату в крові зменшується в $e \approx 2,7$ рази.

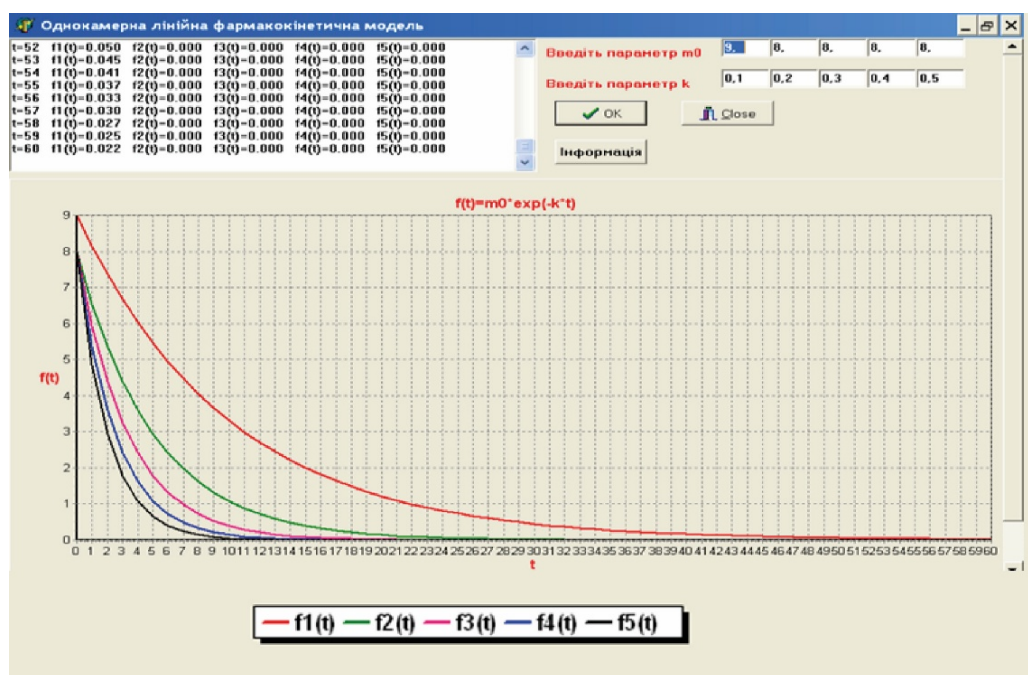


Рис. 1 – Зміна маси лікарського препарату з часом при різних значеннях сталої елімінації k та початкової маси m_0 при однократній ін'єкції у вену.

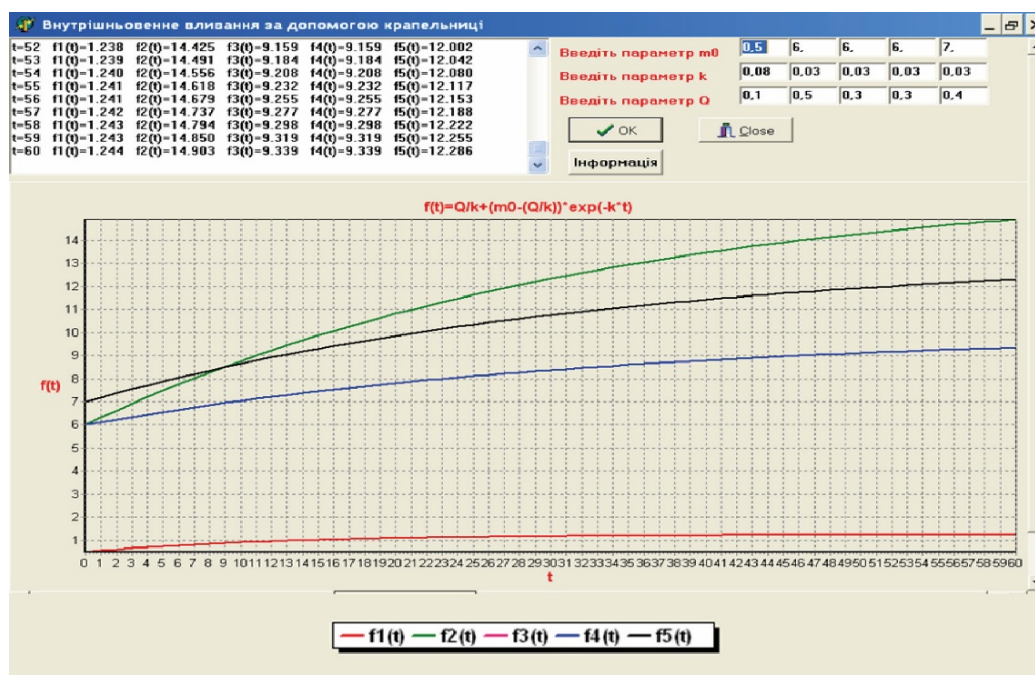


Рис. 2 – Зміна маси лікарського препарату з часом при інфузивному введенні.

Рівняння, яке описує введення лікарського препарату за допомогою крапельниці (інфузії) в іншій фармакокінетичній моделі, містить три константи: k , Q та m_0 , різні значення яких студенти можуть підібрати самостійно, скориставшись допомогою систем штучного інтелекту або довідковими даними для конкретних ЛЗ. Швидкість виведення Q прямо пропорційна до маси ЛЗ, наявної в крові в даний момент часу. Препарати, такі як глюкоза, часто вводять за допомогою крапельниці і їх нормальна концентрація в крові відрізняється від нуля, то логічно вважати, що при $t = 0$, $m = m_0$.

Велику увагу приділяємо аналізу графіків частинних розв'язків диференціального рівняння (рис. 2), використовуючи значення параметрів, максимально близькі до реальних. З фахової точки зору корисно досліджувати, як змінюється характер залежності $m(t)$ при зміні k , Q та m_0 в рамках цієї (другої) фармакокінетичної моделі. З графіка видно, що при $t \rightarrow \infty$ маса лікарського препарату асимптотично наближається до значення Q/k . Цій величині традиційно присвоюють зміст рівноважної кількості препарату в організмі. Цілком зрозуміло, що варто прагнути щоб рівноважна кількість препарату в організмі була близькою до оптимальної, тобто такою, що забезпечує максимальний лікувальний ефект. Зв'язок між швидкістю введення Q препарату та оптимальною концентрацією не є очевидною істиною для студентів. Вони мають самостійно дійти висновку, що для досягнення оптимальної (такої, що дає бажаний лікувальний ефект) концентрації швидкість введення повинна бути рівною $Q = km_{\text{опт}} = kc_{\text{опт}} \cdot V$. Так формується розуміння важливого у практичній діяльності аспекту: при неправильно підібраній швидкості введення препарату для інфузії лікувальний результат суттєво знижується, а інколи може навіть спричинити шкоду.

Третя однокамерна лінійна фармакокінетична модель описує внутрішньом'язове та пероральне введення ліків. Зміна дози препарату при такому способі введення визначається двома доданками. Один із цих доданків описує процес виведення препарату з організму, інший – відображає надходження препарату з депо (наприклад, з м'язової тканини або таблетки) [2]. Щоб записати другий доданок, нагадаємо, що процес розчинення речовини з таблетки описується наступним рівнянням:

$$M(t) = M_0 e^{-r \cdot t}.$$

де M_0 – початкова маса препарату в депо, r – константа, яка характеризує швидкість всмоктування. Характер впливу швидкості всмоктування ліків на процес їх виведення з організму відображений на графіку залежності $m(t)$, що наведений в табл. 2 для третьої моделі: крива 1 відповідає значенню r_1 , крива 2 – r_2 , тоді як $r_2 > r_1$.

Результати комп'ютерного обчислення залежності $m(t)$ при різних значеннях сталої елімінації k , початкової маси M_0 та швидкості всмоктування r подані на рис. 3.

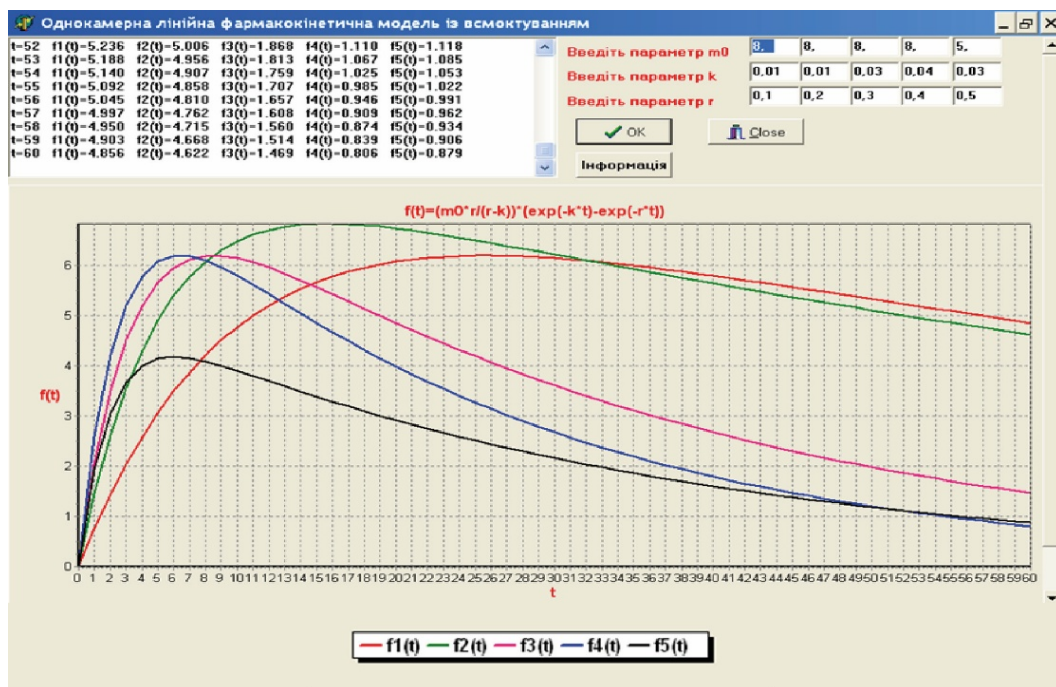


Рис. 3 – Зміна маси ліків з часом за однокамерною лінійною фармакокінетичною моделлю з депо.

Аналізуючи особливості графіка до третьої фармакокінетичної моделі, важливо звернути увагу студентів на те, що максимальна концентрація лікарського препарату досягається у момент часу

$$t_{\max} = \frac{\ln \frac{r}{k}}{r - k}.$$

Тоді, варіюючи параметри $t_{\max}$ від r і k , здобувачі освіти інтерпретують змодельовані ситуації та визначають тривалості періоду, протягом якого концентрація є оптимальною та забезпечує лікувальний ефект, що є важливим для їхньої професійної діяльності.

Підвищений інтерес у студентів викликає дослідження залежності $m(t)$ при різних значеннях константи r , яка описує швидкість всмоктування лікарських речовин. Це дає змогу будувати моделі з параметрами, які адекватно відображають процеси, що відбуваються при вживанні ЛЗ, у яких діючий компонент є одним і тим самим, але варіюються коефіцієнти всмоктування і виведення. Студенти самостійно підбирають значення цих констант для препаратів звичайних, пролонгованих чи швидкодіючих, наприклад, «шипучих таблеток» – ліків із добавкою бікарбонату натрію.

Комп'ютерне моделювання дає студентам можливість активно досліджувати різні сценарії, змінювати параметри моделей та спостерігати за результатами, що сприяє глибшому засвоєнню матеріалу та розвитку аналітичних навичок. Запропонований розроблений та апробований нами підхід має кілька суттєвих переваг порівняно з традиційними методами. Студент моделює фармакокінетичний процес відповідно до інструкції, а після виконання кількох однотипних дій вже самостійно формулює операцію, яку планує виконати, що сприяє подальшому аналізу та узагальненню.

Математичне моделювання як метод дослідження має декілька переваг для наукової діяльності студентів:

- 1) воно дозволяє спостерігати за явищами, які важко виміряти, такими як дифузія через клітинну мембрану, динаміка кровообігу чи виведення лікарських препаратів з організму;
- 2) студенти можуть змінювати параметри моделей і спостерігати за результатами, що допомагає їм краще усвідомити механізми фізичних явищ в живому організмі та прогнозувати їхню динаміку;
- 3) цей метод дозволяє виконувати численні експерименти, які в реальному житті можуть вимагати значних затрат часу та матеріальних ресурсів. Він також розширює можливості використання діяльнісного підходу, який є основою сучасної теорії активного навчання і визнається багатьма педагогами та психологами одним з найбільш перспективних та універсальних в освіті. Справді, знання не можна отримати в готовому вигляді, вони засвоюються завдяки їх використанню у тих чи інших формах діяльності [11, 12], спектр яких значно розширюється при використанні методів моделювання.

Метод моделювання виступає як фундаментальна основа встановлення міжпредметних зв'язків. Практично в кожній темі медичної і біологічної фізики розглядаються різноманітні моделі [13 – 16]. Цей навчальний метод спирається на основні *функції когнітивного впливу*: *гносеологічну* (забезпечення спрощеного дослідження об'єктів, які неможливо вивчати безпосередньо); *ілюстративну* (створення наочної основи для аналізу та узагальнень); *евристичну* (отримання нових знань) та *інтегруючу* (формування цілісного уявлення про досліджуване явище). Модель надає простоту сприйняття абстрактних характеристик об'єктів і процесів від простих до комплексних, полегшуючи сприйняття їх студентами.

Завершуючи вивчення теми, пропонуємо студентам в рамках проєктних робіт описати інші способи введення лікарських препаратів. Таким чином, використання елементів моделювання при вивченні медичної і біологічної фізики сприяє виробленню інтеграційної спрямованості фізичних та математичних знань, розширює можливості застосування діяльнісного підходу в навчанні, забезпечує професійну спрямованість дисципліни, формує загальнонаукову культуру, підсилює міждисциплінарні зв'язки.

Перспективи подальших досліджень. Автори вважають перспективним розширення меж застосування математичного та комп'ютерного моделювання на фармакокінетику складніших комплексних інноваційних способів введення ЛЗ (парентеральне за допомогою комплексу мікроглоб, таргетне за допомогою спеціальних пептидів, наноструктур тощо).

Перспективним напрямком досліджень є впровадження елементів дослідження фармакокінетичних моделей в процес підготовки фахівців різних спеціальностей галузі охорони здоров'я, зокрема в практичні і лабораторні роботи з медичної і біологічної фізики. Такий вид навчальної діяльності може бути покладений в основу нових вибіркових навчальних дисциплін та спеціальних міждисциплінарних мікрокурсів.

Висновки. Таким чином, продемонстровано широкий спектр можливостей застосування методів комп'ютерного моделювання при дослідженні фармакокінетичних процесів як в наукових (прикладних і теоретичних), так і в освітніх цілях.

Показано, що уміння застосовувати методи моделювання для розв'язання практичних завдань у сучасній

медицині є важливою складовою професійної компетентності сучасного лікаря та фармацевта. На прикладі однокамерних фармакокінетичних моделей продемонстровано методологію синергетичного поєднання фундаментальних (біофізики, математики, комп'ютерного моделювання) та фахових клінічних дисциплін, що є важливим для формування цілісного уявлення про організм людини.

Базований на комп'ютерному моделюванні різновид форми реалізації діяльнісного підходу сприяє розвитку інтелектуальних здібностей студентів, покращує розуміння складних процесів, які відбуваються в організмі людини, підвищує інтерес до вивчення природничих дисциплін.

Лабораторні роботи з елементами комп'ютерного моделювання є перспективним напрямком, який потребує подальшого розвитку та впровадження в навчальний процес. Плануємо розширити межі застосування комп'ютерного моделювання на складніші фармакокінетичні процеси.

Список літератури

1. Steven G. Krantz A primer of mathematical writing. Second edition // Mathematical Association of America. – 2016. – 261. DOI: 10.48550/arXiv.1612.04888.
2. Чалий О. В., Стучинська Н. В., Меленєвська А. В. Вища математика. Навчальний посібник для студентів вищих медичних і фармацевтичних закладів. – К.: Техніка, 2001. – 204 с.
3. Чалий О. В., Цехмістер Я. Б., Агапов Б. Т., Чалий К. О., Меленєвська А. В., Мурашко М. І., Олійник О. І., Радченко Н. Ф. Медична та біологічна фізика підручник для студ. вищих мед. (фарм.) навч. закладів. – Вінниця: Нова Книга, 2017. – 528 с.
4. Stuchynska N. V. Навчання медичної і біологічної фізики засобами ІКТ: аналіз досвіду // Information Technologies and Learning Tools. – 2012. – № 32(6). DOI: 10.33407/itlt.v32i6.763.
5. Гарькава В. Ф., Бандура В. М., Гайша О. О., Ігнатова Т. В., Редькіна Є. А., Лук'янчук В. Д., Прозорова Г. О. Комп'ютерне моделювання та інформаційні технології в фармації: монографія. – Warsaw: RS Global Sp., 2021. – 43 с. DOI: 10.31435/rsglobal/029.
6. Булах Є., Войтенко Л. П., Кривенко І. П. Комп'ютерне моделювання у фармації: навч. посіб. / 2-е вид., випр. – ВСВ «Медицина», 2017. – 208 с.
7. Ковальова О. Впровадження стимуляційних технологій навчання в медичну освіту // Неперервна професійна освіта: теорія і практика. Серія: Педагогічні науки. – 2019. – Вип. 1(58). – С. 36 – 41. DOI: 10.28925/1609-8595.2019.1.3641.
8. Кулик А., Ревенко В., Кулик Я., Нікольський О. (2024). Розробка, впровадження і використання програм-симуляторів лабораторних робіт з медичної та біологічної фізики // Інформаційні технології та комп'ютерна інженерія. – 2024. – № 59(1). – С. 166 – 173. DOI: 10.31649/1999-9941-2024-59-1-166-173.
9. Kuchyn Iu., Vlasenko O., Melnyk V., Stuchynska N., Kucherenko I., Mykytenko P. Simulation training and virtual patients as a component of classroom training of future doctors under covid-19 conditions // Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland) : 1960). – 2022. – № 75. – pp. 1118 – 1123. DOI: 10.36740/WLek202205112.
10. Yuriy R., Huzchenko S., Lobach N., Karbovanets O., Bokova S., Isychk L. Modern digital learning and simulation technologies in higher medical education: definitions, innovative potential Amazonia Investiga. – 2022. – № 11(60). – С. 53 – 61. DOI: 10.34069/AI/2022.60.12.6.
11. Стучинська Н. В., Шморган А. В., Мороз Л. Ю. Інтеграція знань при вивченні природничо-наукових дисциплін у класах медичного та біологічного профілю // Вісник Чернігівського національного педагогічного університету імені ТГ Шевченка. Серія: Педагогічні науки. – Чернігів: ЧНПУ, 2010. – С. 154 – 158.
12. Stuchynska N., Ostapovych N., Belous I., Mazurenko Ju., Zakusilova T. Game-based technologies in teaching professionally oriented natural sciences to the future doctors // Nuances estudos sobre Educação. – 2020. – № 31. – pp. 1 – 16. DOI: 10.32930/nuances.v31i0.8215.
13. Стадніченко С. М. Моделювання в професійній освіті майбутніх лікарів і фармацевтів // Наукові записки. Серія: Педагогічні науки. – 2019. – № 183. – С. 158 – 162. DOI: 10.36550/2415-7988-2019-1-183-158-162.
14. Суховірська Л. П., Лунгол О. М., Задорожна О. В. Системи віртуальних лабораторних робіт з біофізики як засоби реалізації принципу професійної спрямованості навчання студентів // Інформаційні технології і засоби навчання. – 2019. – Т. 70 (2). – С. 141 – 154. DOI: 10.33407/itlt.v70i2.2657.
15. Ісичко Л. В. Дидактичні принципи фізичного моделювання як методу пізнання в курсі медичної і біологічної фізики // Сучасна медична освіта: методологія, теорія, практика. – 2020. – С. 98 – 100.
16. Alexandru Morega, Mihaela Morega, Alin Dobre. Computational Modeling in Biomedical Engineering and Medical Physics. – Elsevier Science, 2020. 314 p.

References (transliterated)

1. Steven G. Krantz. A primer of mathematical writing. Second edition. *Mathematical Association of America*. 2016, 261. DOI: 10.48550/arXiv.1612.04888.
2. Chalyy O. V., Stuchyns'ka N. V., Melenyevs'ka A. V. *Vyshha matematika. Navchal'nyy posibnyk dly studentiv vyshhykh medychnykh i farmatsevtichnykh zakladiv*. Kyiv, Tekhnika Publ., 2001, 204 p.
3. Chalyy O. V., Tsekhmister Ya. V., Agapov V. T., Chalyy K. O., Melenyevs'ka A. V., Murashko M. I., Oliynyk O. I., Radchenko N. F. *Medychna ta biologichna fizyka pidruchnyk dlya stud. vyshhykh med. (farm.) navch. Zakladiv*. Vinnytsia, Nova Knyga Publ., 2017. 528 p.
4. Stuchynska N. V. Navchannya medychnoyi i biologichnoyi fizyky zasobamy IKT: analiz dosvidu [Teaching Medical and Biological Physics Using ICT Tools: Experience Analysis]. *Information Technologies and Learning Tools*. 2012, no. 32(6). DOI: 10.33407/itlt.v32i6.763.
5. Ghar'kava V. F., Bandura V. M., Ghaysha O. O., Ighnatova T. V., Red'kina Ye. A., Luk'yanchuk V. D., Prozorova Gh. O. *Komp'yuterne modelyuvannya ta informatsiyni tekhnologiyi v farmatsiyi: monografiya* [Computer Modeling and Information Technologies in Pharmacy: Monograph]. Warsaw, RS Global Sp., 2021. 43 p. DOI: 10.31435/rsglobal/029.
6. Bulakh Ye., Voytenko L. P., Kryvenko I. P. *Komp'yuterne modelyuvannya u farmatsiyi: navch. posib. / 2-e vyd., vypr.* [Computer Modeling in Pharmacy: Textbook / 2nd edition, corrected]. J. VSV "Medytyna", 2017. 208 p.
7. Kovalyova O. Vprovadzhennya symulyatsiynykh tekhnologiy navchannya v medychnu osvitu [Implementation of Simulation-Based Learning Technologies in Medical Education]. *Neperervna profesiyina: osvita teoriya i praktyka. Seriya: Pedagogichni nauky* [Continuing Professional Education: Theory and Practice. Series: Pedagogical Sciences]. 2019, vol. 1(58), pp. 36–41. DOI: 10.28925/1609-8595.2019.1.3641.
8. Kulyk A., Revenok V., Kulyk Ya., Nikol's'kyy O. (2024). Rozrobka, vprovadzhennya i vykorystannya program-symulyatoriv laboratornykh robir z medychnoyi ta biologichnoyi fizyky [Development, Implementation, and Use of Simulator Programs for Laboratory Exercises in Medical and

- Biological Physics]. *Informatsiyni tekhnologiyi ta komp'yuterna inzheneriya* [Information Technologies and Computer Engineering]. 2024, no. 59(1), pp. 166–173. DOI: 10.31649/1999-9941-2024-59-1-166-173.
9. Kuchyn Iu., Vlasenko O., Melnyk V., Stuchynska N., Kucherenko I., Mykytenko P. Simulation training and virtual patients as a component of classroom training of future doctors under covid-19 conditions. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*. 2022, vol. 75, pp. 1118–1123. DOI: 10.36740/WLek202205112.
 10. Yuriy R., Huzchenko S., Lobach N., Karbovanets O., Bokova S., Isychk L. *Modern digital learning and simulation technologies in higher medical education: definitions, innovative potential Amazonia Investiga*. 2022, no. 11(60), pp. 53–61. DOI: 10.34069/AI/2022.60.12.6.
 11. Stuchynska N. V., Shmorghun A. V., Moroz L. Yu. Integratsiya znan' pry vyvchenni pryrodnycho-naukovykh dystsyplin u klasakh medychnogo ta biologichnogo profilu [Integration of knowledge in teaching natural science disciplines in medical and biological profile classes]. *Visnyk Chernigivskogo natsional'nogo pedagogichnogo universytetu imeni T. G. Shevchenka. Seriya: Pedagogichni nauky* [Herald of the Taras Shevchenko National Pedagogical University of Chernihiv. Series: Pedagogical Sciences]. Chernigiv, ChNPU Publ., 2010, pp. 154–158.
 12. Stuchynska N., Ostapovych N., Belous I., Mazurenko Ju., Zakusilova T. Game-based technologies in teaching professionally oriented natural sciences to the future doctors. *Nuances estudos sobre Educação*. 2020, no. 31, pp. 1–16. DOI: 10.32930/nuances.v31i0.8215.
 13. Stadnichenko S. M. Modelyuvannya v profesyniyi osviti maybutnikh likariv i farmatsevtiv [Modeling in the Professional Education of Future Doctors and Pharmacists]. *Naukovi zapysky. Seriya : Pedagogichni nauky* [Scientific Notes. Series: Pedagogical Sciences]. 2019, no. 183, pp. 158–162. DOI: 10.36550/2415-7988-2019-1-183-158-162.
 14. Sukhovir'ska L. P., Lungol O. M., Zadorozhna O. V. Systemy virtual'nykh laboratornykh robit z biofizyky yak zasoby realizatsiyi pryntsyphu profesynoyi spryamovanosti navchannya studentiv [Virtual Laboratory Systems in Biophysics as Means of Implementing the Principle of Professional Orientation in Student Education]. *Informatsiyni tekhnologiyi i zasoby navchannya* [Information Technologies and Educational Tools]. 2019, vol. 70(2), pp. 141–154. DOI: 10.33407/itlt.v70i2.2657.
 15. Isychko L. V. Dydaktychni pryntsyipy fizychnogo modelyuvannya yak metodu piznannya v kursy medychnoyi i biologichnoyi fizyky [Didactic Principles of Physical Modeling as a Method of Cognition in the Course of Medical and Biological Physics]. *Suchasna medychna osvita: metodologiya, teoriya, praktyka* [Modern Medical Education: Methodology, Theory, Practice]. 2020, pp. 98–100.
 16. Alexandru Morega, Mihaela Morega, Alin Dobre. *Computational Modeling in Biomedical Engineering and Medical Physics*. Elsevier Science, 2020. 314 p.

Надійшла (received) 25.03.2025

Відомості про авторів / Information about authors

Стучинська Наталія Василівна – доктор педагогічних наук, професор, завідувачка кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 356-60-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5583-899X>; e-mail: nvstuchynska@gmail.com.

Stuchynska Nataliia Vasyliyivna – Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical and Biological Physics and Informatics, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 356-60-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5583-899X>; e-mail: nvstuchynska@gmail.com.

Храпійчук Галина Валентинівна – кандидат фізико-математичних наук, доцент кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 297-55-76; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6978-5850>; e-mail: halynakhrapiichuk@gmail.com.

Khrapiichuk Halyna Valentynivna – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor at the Department of Medical and Biological Physics and Informatics at the Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 297-55-76; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6978-5850>; e-mail: halynakhrapiichuk@gmail.com.