

DOI: 10.18372/2310-5461.68.20442  
 УДК 615.32:66.011:519.87(045)

**В. Л. Чумак**, д-р. хім. наук, проф.  
 Державний університет «Київський авіаційний інститут»  
<https://orcid.org/0000-0002-1574-2862s>  
 e-mail: vitalii.chumak@npp.kai.edu.ua;

**М. Р. Максимюк**, канд. хім. наук, доц.  
 Державний університет «Київський авіаційний інститут»  
<https://orcid.org/0000-0002-6953-8437>  
 e-mail: mariia.maksymiuk@npp.kai.edu.ua;

**В. Н. Руденко**, д-р техн. наук, проф.  
 Державний університет «Київський авіаційний інститут»  
<https://orcid.org/0000-0002-4052-6053>  
 e-mail: vira.rudenko@npp.kai.edu.ua;

**О. Л. Матвєєва**, канд. хім. наук, доц.  
 Державний університет «Київський авіаційний інститут»  
<https://orcid.org/0000-0001-7450-0479>  
 e-mail: olena.matvieieva@npp.kai.edu.ua;

**І. Н. Трофімов**, канд. хім. наук, доц.  
 Державний університет «Київський авіаційний інститут»  
<https://orcid.org/0000-0001-5539-1166>,  
 e-mail: ihor.trofimov@npp.kai.edu.ua

## ВИКОРИСТАННЯ РІВНЯНЬ ШИДЛОВСКОГО, ЛЕНГМЮРА, МИХАЕЛІСА-МЕНТЕН ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

### Вступ

Сьогодні розроблено багато складних математичних моделей у фізиці, хімії, науках про довкілля та інших напрямків з вивчення явищ природи і суспільства. Наслідком складності моделі або проведення експериментальних дослідів без аналізу та врахування специфічної залежності математичних описів явищ є збільшення невизначеності як у структурі, так і в оцінці параметрів моделі. Таким чином, ідентифікація та представлення невизначеності в оцінці параметрів математичних моделей визнається важливим компонентом у застосуванні математичних моделей для практичних цілей [1–3].

Звичайно, оцінка параметрів математичної моделі виконується з застосуванням методу найменших квадратів.

Класичний метод визначення найкращих коефіцієнтів рівнянь при наявності експериментальних даних є метод найменших квадратів (МНК), що базується на знаходженні мінімуму функцій цілі:

$$F_{\text{цілі}} = \sum_{i=1}^n (y_{i,\text{розрахункове}} - y_{i,\text{екс}})^2, \quad (1)$$

де  $y_{i,\text{розрахункове}}$  – теоретичне рівняння, що містить невідомі коефіцієнти,  $y_{i,\text{екс}}$  – експериментальні дані.

Для простих унімодальних цільових функцій, що залежать від двох невідомих коефіцієнтів, залежність функцій цілі має наступний вигляд (рис. 1) у тривимірному просторі:

Одна з передумов застосування методу найменших квадратів до оцінювання параметрів лінійних багатофакторних моделей – відсутність лінійних зв'язків між незалежними змінними моделі. Якщо такі зв'язки існують, то це явище називають мультиколінеарністю [4, 5].

Суть мультиколінеарності полягає в тому, що в багатофакторній регресійній моделі дві або більше незалежних змінних пов'язані між собою лінійною залежністю або, іншими словами, мають високий ступінь кореляції:

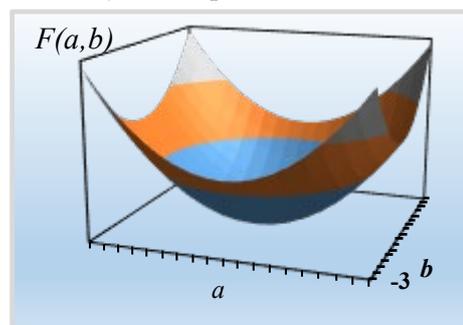


Рис. 1. Приклад вигляду функцій цілі у випадку знаходження коефіцієнтів рівняння  $y = b + ax$

Визначення параметрів математичної моделі (невдомих коефіцієнтів рівнянь) з застосуванням методу найменших квадратів може супроводжуватись певними труднощами, наприклад, використання МНК при наявності мультиколінеарності характеризується складністю оцінки коефіцієнтів рівняння. У класичній множинній регресії, мультиколінеарність — це ситуація, коли два або більше незалежних параметри мають високий ступінь кореляції, тобто існує щільна лінійна залежність між ними. Це робить оцінку кожного окремого параметра нестійкою та неоднозначною. Наявність мультиколінеарності створює певні проблеми при розробці моделей. Насамперед, оцінювання за звичайним МНК стає надзвичайно чутливий до похибок вимірювань і похибок обчислень. При цьому МНК-оцінки можуть мати значне зміщення відносно дійсних оцінок узагальненої моделі, а в деяких випадках можуть стати взагалі беззмістовними.

Дослідник не має достатньо «інформації», щоб сказати, який саме набір параметрів правильний, тобто виникає невизначеність через мультиколінеарність.

Подібна ситуація може спостерігатись у випадку визначення коефіцієнтів рівняння регресії для одного незалежного параметра, тобто в деяких випадках при апроксимації функції одного незалежного параметра, може виникнути ефект, подібний до мультиколінеарності, але це не класична мультиколінеарність.

### Постановка проблеми

Однозначна оцінка кожного окремого параметра фундаментальних рівнянь, що описують фізико-хімічні процеси та явища, має велике значення, так як дозволяють робити висновки при впровадженні різних хіміко-технологічних та фармацевтичних технологій. При проведенні фізико-хімічних досліджень з метою однозначності оцінки кожного окремого параметра рівняння потрібно враховувати умови виникнення структурної неідентифікованості [6–10]. Структурна неідентифікованість параметрів — це така властивість математичної моделі, коли навіть за ідеальних (безпомилкових) даних неможливо однозначно визначити значення деяких параметрів моделі, оскільки сама структура рівняння не дозволяє розрізнити їхній вплив на вихідну змінну. Відсутність математичного аналізу фундаментальних рівнянь з метою виявлення структурної неідентифікованості параметрів, що описують певні властивості явища при проведенні фізико-хімічних досліджень та наступна обробка даних експерименту може давати неправильні результати з оцінки кожного окремого коефіцієнта рівняння.

Прикладом повної, абсолютної структурної неідентифікованості параметрів є неможливість однозначного знаходження коефіцієнтів  $a$  та  $b$  при використанні МНК при обробці експериментальних даних, що описуються рівнянням  $y = \frac{a}{b}x$ , так як при використанні МНК однозначно можна знайти тільки величину  $constant = a/b$ .

У статистиці та економетриці таку ситуацію зазвичай називають проблемою ідентифікації параметрів або неідентифікованістю.

Виникає структурна неідентифікованість — це ситуація, коли навіть з ідеально точними даними неможливо однозначно оцінити параметри математичної моделі, бо сама форма моделі не дозволяє цього зробити.

Точніше, це структурна неідентифікованість — коли з наявних даних неможливо окремо визначити значення коефіцієнтів, наприклад,  $a$  та  $b$ , бо вони входять у рівняння лише у вигляді відношення.

Ще іноді в прикладних задачах можна зустріти такі визначення як «мультиплікативна невизначеність параметрів», «погана параметрична ідентифікованість», «повна колінеарність між параметрами». Це явище також називається мультиплікативною неідентифікованістю параметрів або корельованістю параметрів моделі, коли різні комбінації коефіцієнтів можуть давати однаковий значення  $y$ , що унеможливує їхню окрему статистичну оцінку. У такій ситуації класичні методи регресійного аналізу (наприклад, метод найменших квадратів) не здатні коректно розділити внесок кожного з параметрів — ідентифікованим є лише їхній добуток.

Це аналог проблеми колінеарності параметрів і визначення коефіцієнтів рівнянь за певних умов створює ситуації подібні наявності неповної не-класичної мультиколінеарності, наприклад, при використанні МНК для оцінки коефіцієнтів  $a$  та  $b$  рівнянь:

$$y = a \ln(1 + bx), \quad y = \frac{abx}{1 + bx}. \quad (2)$$

Для випадків коли  $bx \ll 1$ :

$$y = a \ln(1 + bx) = a \left( bx - \frac{(bx)^2}{2} + \frac{(bx)^3}{3} + \dots \right) \approx abx, \quad (3)$$

$$y = \frac{abx}{1 + bx} \approx abx \quad (4)$$

або  $x \ll 1/b$

$$y = \frac{ax}{b + x} \approx \frac{a}{b}x. \quad (5)$$

У такому випадку параметри  $a$  і  $b$  неідентифіковані: змінюючи один, ви можете "компенсувати" це зміною іншого, тобто неможливо точно оцінити їх окремо.

Таким чином, наявність такої ситуації створює для дослідника проблему неоднозначності оцінки кожного окремого параметра рівняння.

#### Аналіз останніх досліджень та публікацій

Аналіз останніх досліджень і публікацій свідчить, що більшість публікацій присвячена розгляду проблеми мультиколінеарності та методів вирішення наявності кореляції незалежних параметрів у рівняннях множинної регресії та побудові економетричної моделі множинної регресії, наприклад у роботах [4, 5]. Розгляду питань пов'язаних з поганою параметричною ідентифікованістю (структурної неідентифікованості) у науковій літературі приділялось значно менше уваги [6–10].

Таке явище як структурна неідентифікованість виникає при розрахунках коефіцієнтів фундаментальних рівнянь, що описують процеси та явища в хімії. Так, рівняння вигляду (рівн. 1–4) описують різні явища фізико-хімічної природи такі як поверхневий натяг, адсорбцію, кінетику ферментативних реакцій.

Метою даної роботи є експериментальне дослідження умов дослідів при наявності поганої параметричної ідентифікованості коефіцієнтів фундаментальних рівнянь, що описують різні явища фізико-хімічної природи, такі як поверхневий натяг, адсорбцію, кінетику ферментативних реакцій.

#### Виклад основного матеріалу. Аналіз результатів експерименту та математичних моделей з опису кінетики ферментативних реакцій, явищ адсорбції та поверхневого натягу

##### 1. Ферментативний синтез

Ферментативний синтез – це використання ферментів (білків-катализаторів) для перетворення вихідних речовин (субстратів) на бажані лікарські сполуки. Він може бути альтернативою чи доповненням до класичного органічного синтезу.

Основним рівнянням кінетики ферментативного каталізу є рівняння Міхаеліса-Ментен, яке визначає кінетику ферментативних реакцій, допомагає у розробці ліків (наприклад, при інгібуванні ферментів), використовується для моделювання біохімічних шляхів отримання ліків.

Рівняння Міхаеліса-Ментен та його похідні відіграють величезну роль у розробці та тестуванні ліків, особливо тих, які взаємодіють з ферментами (інгібітори, активатори, тощо). Рівняння Міхаеліса-Ментен – це основний інструмент для розуміння ферментативних реакцій, і воно критично важливе у розробці лікарських препаратів, особливо коли мішенню є ферменти або транспортні білки.

Рівняння Міхаеліса-Ментен визначає динаміку ферментативних реакцій, допомагає у розробці ліків (наприклад, при інгібуванні ферментів), використовується для моделювання біохімічних шляхів.

Дослідження залежності швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату за незмінної концентрації ферменту довели, що зі збільшенням концентрації субстрату швидкість реакції спочатку збільшується, а потім перестає змінюватися, що підтверджує рівняння Міхаеліса-Ментен, оскільки залежність швидкості реакції від концентрації субстрату описується таким рівнянням:

$$V = \frac{V_{\max} S}{k_m + S}, \quad (6)$$

де  $k_m$  – константа Міхаеліса,  $V_{\max}$  – максимальна швидкість,  $S$  – концентрація субстрату.

Константу Міхаеліса та максимальну швидкість звичайно оцінюють за графіком (рис.2).

Рівняння (6) можна подати у вигляді:

$$y = \frac{ax}{b + x}.$$

Знаючи  $k_m$  та  $V_{\max}$ , можна змоделювати реакцію ферменту із субстратом, визначити, за яких умов фермент насичується, розрахувати ефективність інгібіторів, налаштувати дозування ліків, якщо вони впливають на цей фермент

Значення  $k_m$  та  $V_{\max}$  розраховують за експериментальними даними з залежності швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату перетворюючи рівняння Міхаеліса-Ментен до лінійного вигляду [11]:

$$\frac{1}{V} = \frac{1}{V_{\max}} + \frac{k_m}{V_{\max}} \frac{1}{S}.$$

Константа Міхаеліса служить мірою спорідненості між субстратом і ферментом: чим менша, тим більша їх здатність до утворення фермент-субстратного комплексу.

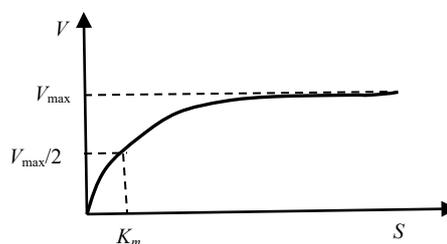


Рис. 2. Залежність швидкості реакції від концентрації субстрату

Знаючи величини  $m$  та  $V_{\max}$ , можна змоделювати реакцію ферменту із субстратом, визначити, за яких умов фермент насичується, розрахувати ефективність інгібіторів, налаштувати дозування ліків, якщо вони впливають на цей фермент.

Значення  $m$  та  $V_{\max}$  розраховують за експериментальними даними з залежності швидкості ферментативної реакції від концентрації

Розрахунок  $k_m$  та  $V_{\max}$  за рівнянням (6) у випадку якщо  $S \ll k_m$  за експериментальними даними супроводжується невизначеністю, так як рівняння (1) трансформується до лінійного вигляду:

$$V = \frac{V_{\max}}{k_m} S = const * S.$$

Для розрахунків коефіцієнтів рівнянь за експериментальними даними звичайно використовують метод найменших квадратів, мінімізуючи функцію цілі:

$$F(k_m, V_{\max}) = \sum_{i=1}^n \left( \frac{V_{\max} S_{i,екс}}{k_m + S_{i,екс}} - V_{i,екс} \right)^2.$$

Для ілюстрації наявності явища структурної неідентифікованості та його впливу на неоднозначність розрахованих величин  $k_m$  та  $V_{\max}$  змодельовано кінетику ферментативного каталізу якщо  $S \ll k_m$ . Розрахунки проведемо у середовищі MS Excel з використанням мови програмування Visual Basic for Applications/

Для прикладу візьмемо наступні значення:

$$K_m = 500 \mu\text{M}$$

$$V_{\max} = 100 \mu\text{M/хв}$$

та розрахуємо за рівнянням (6) значення величин швидкостей ферментативної реакції враховуючи можливу експериментальну похибку визначення швидкості  $\pm 1\%$  за рівнянням:

$$V_{екс} = V_{розр} + 0,01V_{розр} (2Rnd - 1),$$

де величина  $2Rnd - 1$  приймає випадкові значення від -1 до +1.

$Rnd$  – оператор мови програмування Visual Basic for Applications (генератор випадкових чисел від 0 до 1).

Для проведення розрахунків складено програму мовою Visual Basic for Applications:

```
Sub МИХАЄЛИС_МЕНТЕН()
Dim N As Integer, I As Integer
Dim Vmax As Double, Km As Double, S As Double, V As Double
N = Worksheets("Лист11").Cells(4, 4)
Vmax = Cells(36, 2).Value
Km = Cells(35, 2).Value
For I = 1 To N
S = Cells(I, 1).Value
V = Vmax * S / (Km + S)
Randomize ' Initialize random-number generator.
V = V + 0.01 * V * (2 * Rnd - 1)
Worksheets("Лист11").Cells(I, 2) = V
Next I
End Sub
```

Використання програми надає можливість визначити змодельовані і «експериментальні» дані (табл. 1).

Таблиця 1

Змодельовані «експериментальні» дані з кінетики ферментативної реакції

V, $\mu\text{M/хв}$	0	0,198	0,3988	0,5983	0,7986
S, $\mu\text{M}$	0	1	2	3	4
V, $\mu\text{M/хв}$	0,9870	1,196	1,370	1,563	1,754
S, $\mu\text{M}$	5	6	7	8	9

«Експериментальні» дані добре описуються лінійною залежністю (рис.1), так як коефіцієнт детермінації  $R^2 = 1$ .

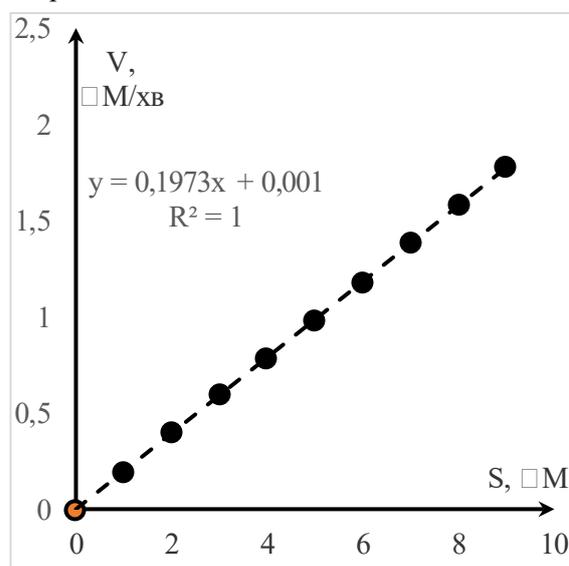


Рис. 3. Залежність швидкості ферментативної реакції від концентрації субстрату

Подальша обробка «експериментальних» даних з метою мінімізації функцію цілі (рівняння 1) та, відповідно, розрахунок величин  $k_m$  та  $V_{\max}$  на основі «експериментальних» даних було проведено з використанням надбудови MS Excel «Пошук рішення» з використанням програми:

```
Function Fmeta(Vmax, Km, NT)
Dim x As Double, I As Integer
Dim N As Integer
Dim V As Double, S As Double, z As Double, y As Double
As Double
N = NT
x = 0
V = 0
S = 0
For I = 1 To N
x = Cells(I, 1).Value
z = Vmax * x / (Km + x)
y = Cells(I, 2).Value
V = z - y
S = S + V ^ 2
```

```
Next I
Fmeta = S
End Function
```

де  $NT$ -кількість експериментальних значень незалежної змінної (у даному прикладі концентрації субстрату), а у теоретичне рівняння, що містить невідомі коефіцієнти.

В результаті отримали значення  $k_m = 2061$ ,  $V_{\max} = 406$ , які значно відрізняються від значень математичної моделі.

Використання програми *Function Fmeta(Vmax, Km, NT)* надало можливість побудувати просторовий графік залежності функції цілі від величин  $k_m$  та  $V_{\max}$  (рис. 4)

Як видно з графіка функція цілі має вигляд каньйону (яру), що свідчить про наявність структурної неідентифікованості і, відповідно, приводить до великих похибок при розрахунках коефіцієнтів рівняння Міхаеліса–Ментен.

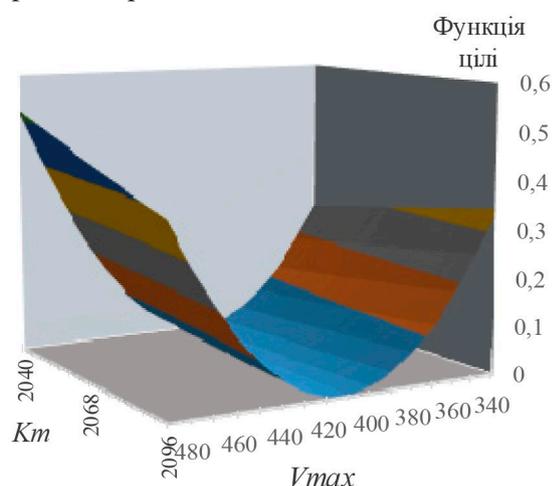


Рис. 4. Залежність функції цілі від значень коефіцієнтів рівняння Міхаеліса–Ментен

### Адсорбція

Адсорбція лікарських речовин має важливе фармакологічне, терапевтичне та токсикологічне значення, оскільки впливає на ефективність дії препарату, його розподіл в організмі, тривалість ефекту і взаємодію з іншими речовинами. Лікарські речовини можуть адсорбуватися на поверхні тканин, забезпечуючи тривалу місцеву дію. Це використовується у мазях, гелях, пластирах, очних і носових краплях, інгаляційних препаратах.

Активоване вугілля, смектит, полісорб тощо, використовуються як антидоти – вони адсорбують токсичні речовини та ліки у шлунково-кишковому тракті і виводять їх.

Ентеросорбенти – адсорбенти токсинів і лікарські речовини використовуються при передозуванні, отруєннях, кишкових інфекціях. Наприклад, активоване вугілля знижує всмоктування парацетамолу при отруєнні.

Деякі таблетки покривають адсорбційним або гідрофобним шаром, щоб контролювати час розчинення, місце дії (наприклад, кишкова оболонка), запобігання подразненню шлунку.

Основним рівнянням, яке описує адсорбцію речовин, є рівняння Ленгмюра [11]:

$$a = a_{\infty} \frac{Kc}{1 + Kc}, \quad (6)$$

де  $a$  – величина адсорбції,  $a_{\infty}$  – величина граничної адсорбції,  $K$  – константа Ленгмюра,  $c$  – концентрація адсорбтиву.

Константи рівняння Ленгмюра мають певний фізичний зміст. Граничне значення адсорбції  $a_{\infty}$  є кількістю адсорбтиву, адсорбованого одиницею маси (або одиницею площі) адсорбенту, що відповідає повному заповненню всіх активних центрів. Величина  $K$  є оберненою до концентрації, за якої адсорбція дорівнює половині граничного значення  $a = a_{\infty}/2$ .

Виробництво ліків за допомогою ферментів – це важливий напрямок у фармацевтичній промисловості, який відноситься до біотехнології та біокаталізу. Ферменти тут відіграють ключову роль, оскільки дозволяють проводити реакції з високою селективністю, ефективністю та екологічною чистотою. Для випадків коли  $Kc \ll 1$   $a = a_{\infty}Kc$  і тому повинна виникати структурна неідентифікованість, яка ускладнює або унеможлиблює визначення коефіцієнтів рівняння Ленгмюра.

З метою виявлення структурної неідентифікованості нами проведено експериментальні дослідження процесу адсорбції натрій додецилсульфату (лаурилсульфату натрію) на межі поділу фаз гексанол-1 – активоване вугілля марки *Norit SA 4 PAH*

Натрій додецилсульфат – це аніоноактивна поверхнево-активна речовина (ПАР), яка використовується як піноутворювач, миючий засіб та емульгатор у шампунях, зубних пастах та косметичці, а також у промисловості. У наукових дослідженнях він застосовується для денатурації білків та нейтралізації їх заряду при гелевому електрофорезі. В якості сорбенту використали вугілля активоване *NORIT SA 4 PAH* виготовленого у Голландії. Сертифікат якості наведено у табл. 2.

Експериментальні величини процесу адсорбції натрій додецилсульфату на межі поділу фаз гексанол-1 – активоване вугілля марки *Norit SA 4 PAH* приведенні в табл. 3.

Таблиця 2

**Сертифікат якості на вугілля активоване  
NORIT SA 4 PAH**

Найменування	Вугілля активоване NORIT SA 4 PAH
Виробник	Голландія
Технічна документація	НТД
Почали виготовляти	з 2000 р.
Остання партія в Україні	21.01.2008
Партія	02017.8
Гарантійний термін	Не визначений

Таблиця 3

**Величини адсорбції при різних концентраціях  
натрій додецилсульфату**

$C \cdot 10^4, \text{кмоль/м}^3$	0	1,21	2,43
$a \cdot 10^4, \text{кмоль/кг}$	0	1,63	3,28
$C \cdot 10^4, \text{кмоль/м}^3$	3,64	5,43	7,83
$a \cdot 10^4, \text{кмоль/кг}$	4,91	6,88	9,92

Відповідно до рівняння (6) першою ознакою наявності структурної неідентифікованості може бути лінійна залежність  $a = f(C)$ . Отримана за експериментальними даними залежність (рис. 5) свідчить про наявність лінійної залежності з коефіцієнтом достовірності апроксимації (коефіцієнт детермінації)  $R^2 = 0,998$ . Таке значення коефіцієнта детермінації свідчить, що апроксимація вважається достовірною.

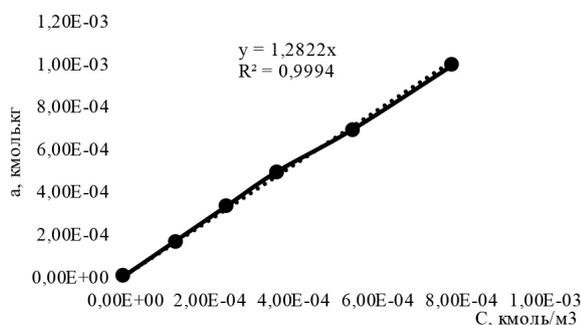


Рис. 5. Залежність величини адсорбції від концентрації додецилсульфату на межі поділу фаз гексанол-1 – активоване вугілля марки Norit SA 4 PAH

Використовуючи створену програму *Function Fmeta* у якості шаблону змінивши вираз для оператора  $y$  в програмі була побудована поверхня функції цілі (рис. 6).

Як видно з графіка функція цілі має вигляд каньйону, що свідчить про наявність структурної неідентифікованості і, відповідно, приводить до великих похибок при розрахунках коефіцієнтів рівняння Ленгмюра.

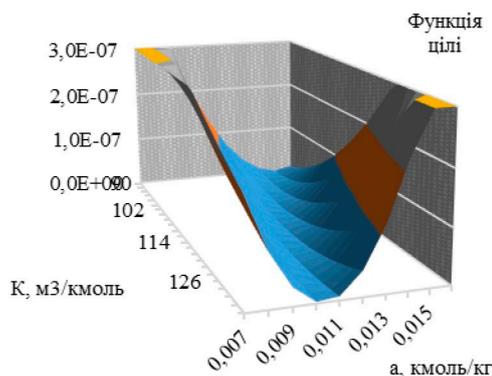


Рис. 6. Залежність функції цілі від значень коефіцієнтів рівняння Ленгмюра

**3. Поверхневий натяг**

Поверхневий натяг розчинів лікарських речовин має практичне і фармакологічне значення, оскільки він впливає на всмоктування, розповсюдження, дію і стабільність препаратів.

Зниження поверхневого натягу (ПН) сприяє кращому змочуванню слизових оболонок, шкіри, ран, покращенню змочування і проникнення лікарських речовин. Це особливо важливо при розробці аерозолів, очних крапель, назальних спреїв, дерматологічних мазей, розчинів для ран.

Наприклад, розчини з нижчим ПН краще проникають у глибокі шари шкіри або слизових – це підвищує біодоступність препарату.

У фармацевтичній технології ПН критично важливий для стабільності емульсій (наприклад, жиророзчинних вітамінів), піноутворення (наприклад, у пінних антисептиках), стабільності мікро- та нанодисперсних систем.

Сурфактанти (поверхнево-активні речовини) можуть бути активною частиною ліків. Наприклад, сурфактант легень (суміш фосфоліпідів) вводиться новонародженим з синдромом дихальної недостатності. Зниження ПН у бронхах або мокроті (муколітики) допомагає полегшити відходження слизу.

Поверхневий натяг лікарських розчинів — це не просто фізико-хімічна властивість, а важливий фактор, що визначає ефективність доставки, біодоступність, локальну дію ліків.

Основним рівнянням, яке описує поверхневий натяг розчинів, є рівняння Шишковського[11]:

$$\sigma_0 - \sigma = RT\Gamma_\infty \ln(1 + KC). \tag{7}$$

Рівняння (7) можна подати у вигляді:

$$y = a \ln(1 + bx), \tag{8}$$

де  $y = \sigma_0 - \sigma$ ,  $a = RT\Gamma_\infty$ ,  $b = K$ ,  $x = C$ .

Для випадків коли  $bx \ll 1$  виникає структурна неідентифікованість-складність визначення коефіцієнтів  $a$  і  $b$  у рівнянні (8) так як за даних умов  $y \approx abx$ .

Для вивчення умов виникнення структурної неідентифікованості при визначенні коефіцієнтів рівняння Шишковського були проведені дослідження з вимірювання поверхневого натягу розчинів різних концентраціях Неоолу АФ 9–12 (табл. 4).

Таблиця 4

**Величини адсорбції при різних концентраціях Неоолу АФ 9-12**

$C$ , моль/л $10^5$	0,00	1,24	2,13	3,16	4,11	5,32	6,23
$\sigma$ , Дж/м <sup>2</sup> $10^3$	72,00	69,69	68,01	65,94	63,71	61,09	58,80
$C$ , моль/л $10^5$	7,10	8,24	9,41	10,40	11,20	12,10	13,20
$\sigma$ , Дж/м <sup>2</sup> $10^3$	56,34	54,28	52,27	50,40	48,25	46,57	44,80

Відповідно до рівняння (2) першою признакою наявності структурної неідентифікованості може бути лінійна залежність  $\sigma_0 - \sigma = f(C)$ . Отримана за експериментальними даними залежність (рис. 7), що описується лінією тренду  $y = 2,0962x$ , свідчить про наявність лінійної залежності з коефіцієнтом достовірності апроксимації (коефіцієнт детермінації)  $R^2 = 0,998$ . Таке значення коефіцієнта детермінації підтверджує, що лінійна апроксимація вважається достовірною.

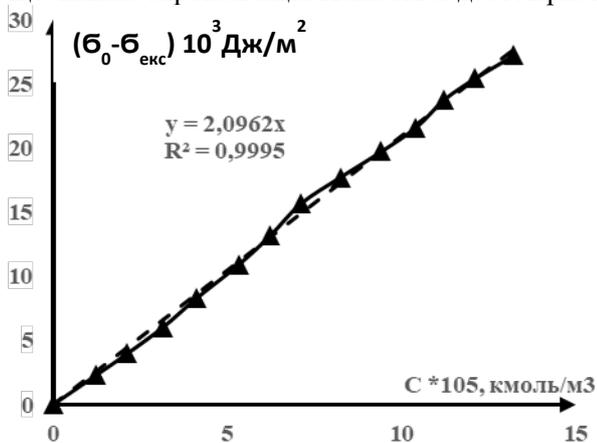


Рис.7. Залежність різниці між значеннями поверхневого натягу води і розчинів від концентрації Неоолу АФ 9-12 у розчині

Використовуючи програму *Function Fmeta* у якості шаблону змінивши вираз для оператора  $u$  в програмі була побудована поверхня функції цілі (рис. 8).

Як видно з графіка функція цілі має вигляд каньйону, що свідчить про наявність структурної неідентифікованості і, відповідно, приводить до великих похибок при розрахунках коефіцієнтів рівняння Шишковського.

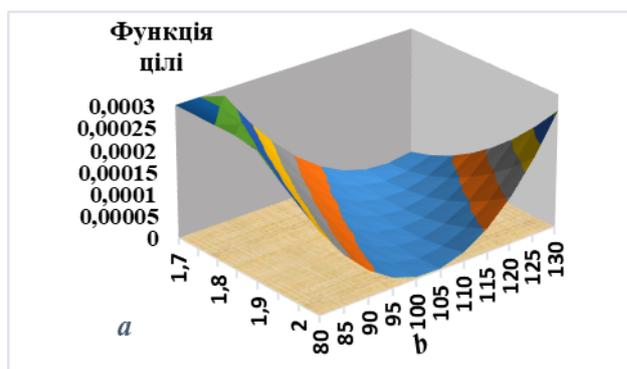


Рис. 8. Залежність функції цілі від значень коефіцієнтів рівняння Шишковського

Використання можливості надбудови «Пошук рішення» середовища MS Excel для розрахунків для визначення коефіцієнтів рівняння Шишковського показало наявність різних комбінацій значень коефіцієнтів. Така ситуація унеможливає визначення достовірних значень коефіцієнтів рівняння Шишковського.

### Висновки

Проведений аналіз використання фундаментальних рівнянь Шидловського, Ленгмюра, Михаеліса–Ментен свідчить, що при плануванні та проведенні експериментальних досліджень з метою визначення характеристик лікарських речовин потрібно детально проаналізувати та спланувати умови проведення експерименту з метою уникнення при обробці експериментальних даних появи структурної неідентифікованості параметрів математичної моделі.

При використанні математичної моделі опису кінетики ферментативного каталізу при незначних концентраціях субстрату існує проблема наявності структурної неідентифікованості параметрів математичної моделі. З метою виключення структурної неідентифікованості параметрів математичної моделі кінетики ферментативного каталізу експериментальні дослідження потрібно проводити при концентраціях субстрату сумірних з константою Михаеліса.

Результати математичного моделювання кінетики ферментативного каталізу показали значні похибки при розрахунках коефіцієнтів рівняння Михаеліса–Ментен,

Для використання математичної моделі опису поверхневих явищ та адсорбції з розчинів при використанні експериментальних даних дослідження потрібно проводити у широкому інтервалі концентрацій розчинів.

### ЛІТЕРАТУРА

- [1] Walter E., Pronzato L. Numerical study of parameter identifiability for nonlinear models. *Theoretical and Experimental Chemistry*. 1987. Vol. 23, no. 4. P. 481–487. DOI: 10.1007/BF00534579.

- [2] Saltelli A., Annoni P., Azzini I., Campolongo F., Ratto M., Tarantola S. Recognizing structural non-identifiability: When experiments do not provide information about important parameters in risk models. *Risk Analysis*. 2019. Vol. 39, no. 9. P. 2058–2074. DOI: 10.1111/risa.13386.
- [3] Jacquéz J. A., Greif P. Numerical parameter identifiability and estimability: Integrating identifiability, estimation, and experimental design. *Mathematical Biosciences*. 1985. Vol. 77, no. 1–2. P. 201–227. DOI: 10.1016/0025-5564(85)90098-7.
- [4] Бегун С., Сахарук М. Мультиколінеарність та її вплив на оцінку параметрів моделі. *Молодий вчений*. 2020. № 4 (80). С. 272–276. DOI: 10.32839/2304-5809/2020-4-80-56.
- [5] Глушак О. М., Семеняка С. О. Передумови побудови багатофакторної економетричної моделі: дослідження на мультиколінеарність. *Фізико-математична освіта*. 2018. Вип. 1 (15). С. 171–175. DOI: 10.31110/2413-1571-2018-015-1-031.
- [6] Raue A., Kreutz C., Maiwald T., Bachmann J., Schilling M., Klingmüller U., Timmer J. Structural and practical identifiability analysis of partially observed dynamical models by exploiting the profile likelihood. *Bioinformatics*. 2009. Vol. 25, no. 15. P. 1923–1929. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp358.
- [7] Miao H., Xia X., Perelson A. S., Wu H. On identifiability of nonlinear ODE models and applications in viral dynamics. *SIAM Review*. 2011. Vol. 53, no. 1. P. 3–39. DOI: 10.1137/090757009.
- [8] Vajda S., Rabitz H., Walter E., Lecourtier Y. Qualitative and quantitative identifiability analysis of nonlinear chemical kinetic models. *Chemical Engineering Communications*. 1989. Vol. 83, no. 1. P. 191–219. DOI: <https://doi.org/10.1080/00986448908940662>.
- [9] Simpson M. J., Baker R. E., Vittadello S. T., Maclaren O. J. Parameter identifiability and model selection for sigmoid population growth models. *Journal of Theoretical Biology*. 2021. Vol. 535. Article 110998. DOI: 10.1016/j.jtbi.2021.110998.
- [10] Meshkat N., Sullivant S., Eisenberg M. Structural identifiability of models characterizing saturable binding: Comparison of pseudo-steady-state and non-pseudo-steady-state model formulations. *Mathematical Biosciences*. 2009. Vol. 222, no. 2. P. 61–75. DOI: 10.1016/j.mbs.2009.08.006.
- [11] Чумак В. Л., Іванов С. В., Максимюк М. Р. Основи наукових досліджень : підручник. 2-ге вид., виправл. Київ : НАУ, 2012. 360 с. ISBN 978-966-598-806-9.
- [12] Чумак В. Л., Іванов С. В., Максимюк М. Р. Колоїдна хімія : підручник. Київ : НАУ, 2015. 456 с. ISBN 979-966-598-905-9.

**Чумак В. Л., Максимюк М. Р., Руденко В. Н., Матвєєва О. Л., Трофімов І. Н.  
ВИКОРИСТАННЯ РІВНЯНЬ ШИДЛОВСЬКОГО, ЛЕНГМЮРА, МИХАЕЛІСА-МЕНТЕН  
ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИК ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН**

У роботі на основі експериментальних та змодельованих даних розглянути питання достовірності визначення коефіцієнтів рівнянь Шидловського, Ленгмюра, Михаеліса-Ментен для характеристик лікарських речовин при малих значеннях незалежних змінних.

Виявлені та пояснені проблеми визначення коефіцієнтів Шидловського, Ленгмюра, Михаеліса-Ментен за різних умов проведення експериментальних дослідів. Представлені результати математичного моделювання кінетики ферментативного каталізу та пропозиції щодо вибору концентраційного інтервалу субстрату.

Встановлено, що для малих значеннях незалежних змінних рівнянь Шидловського, Ленгмюра, Михаеліса-Ментен при визначенні визначення коефіцієнтів потрібно враховувати наявність кореляції між ними. Доведено, що для малих значеннях незалежних змінних рівнянь Шидловського, Ленгмюра, Михаеліса-Ментен виникає структурна неідентифікованість параметрів математичних моделей.

Проведений аналіз форми поверхні функцій цілі досліджених математичних моделей свідчить про наявність каньйону з майже плоским дном, що ускладнює розрахунки достовірних параметрів математичних моделей

Отримані експериментальні результати з вимірювань поверхневого натягу та адсорбції підтверджують можливість виникнення структурної неідентифікованості параметрів математичних моделей.

Подальші дослідження будуть спрямовані на дослідження та аналіз методів отримання достовірних величин параметрів математичних моделей, що може стати важливим кроком при плануванні умов проведення експериментальних дослідів у хімії та хімічної технології фармацевтичних препаратів.

**Ключові слова:** адсорбція; ферментативні реакції; поверхневий натяг; математична модель; структурна неідентифікованість параметрів.

**Chumak V., Maksymuk M., Rudenko V., Matveeva O., Trofimov I.**  
**USE OF SHYDLOVSKY, LANGMUR, MICHAELIS-MENTHEN EQUATIONS**  
**FOR CHARACTERISTICS OF MEDICINAL SUBSTANCES**

*In the work based on experimental and simulated data, the issue of the reliability of determining the coefficients of the Shydlovsky, Langmuir, Michaelis-Menten equations for the characteristics of medicinal substances at small values of independent variables is considered.*

*The problem of determining the coefficients of Shydlovsky, Langmuir, Michaelis-Menten under different conditions of experimental experiments is identified and explained. The results of mathematical modeling of the kinetics of enzymatic catalysis and proposals for the choice of the substrate concentration interval are presented.*

*It is established that for small values of independent variables of the equations of Shidlovsky, Langmuir, Michaelis-Menten, when determining the coefficients, it is necessary to take into account the presence of correlation between them. It is proved that for small values of independent variables of the equations of Shidlovsky, Langmuir, Michaelis-Menten, structural non-identity of parameters of mathematical models occurs.*

*The analysis of the shape of the surface of the objective functions of the studied mathematical models indicates the presence of a canyon with an almost flat bottom, which complicates the calculations of reliable parameters of mathematical models*

*The obtained experimental results from measurements of surface tension and adsorption confirm the possibility of structural non-identity of parameters of mathematical models.*

*Further research will be aimed at studying and analyzing methods for obtaining reliable values of parameters of mathematical models, which can be an important step in planning the conditions for conducting experimental experiments in chemistry and chemical technology of pharmaceuticals.*

**Keywords:** adsorption; enzymatic reactions; surface tension; mathematical model; structural parameter non-identifiability.

Стаття надійшла до редакції 09.10.2025 р.  
Прийнято до друку 10.12.2025 р.