

ПОВЕДЕНИЕ ТРАЕКТОРИЙ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ КЛЕТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИОННОЙ СИСТЕМЫ

Ткачева О.С.¹

(ФГБУН Институт проблем управления
им. В.А. Трапезникова РАН, Москва,
МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва)

Исследуется математическая модель развития «in vitro» клеточной популяционной системы, включающая два типа клеток: здоровых и больных, например раковых. Модель позволяет описывать различные сценарии поведения клеток, в том числе процесс перерождения здоровых клеток в больные. Модель представлена системой ОДУ второго порядка. Биологический смысл системы накладывает определенные ограничения на фазовые переменные системы и ее параметры. Так, фазовые переменные, отражающие популяции клеток, должны быть неотрицательными, так что в качестве фазового пространства системы следует рассматривать неотрицательный квадрант. Параметры системы также имеют ограничения, вытекающие из их биологического смысла. Анализ этих ограничений приведен в статье. В работе проведен полный анализ положений равновесия. В частности, указаны условия на параметры, когда система имеет одно, два, три или четыре положения равновесия в неотрицательном квадранте. Описано условие перехода положения равновесия из состояния, находящегося внутри положительной области, на координатную ось. Рассмотрены условия устойчивости положений равновесия в некоторых случаях. Построены фазовые портреты системы при различных параметрах, иллюстрирующие случаи разного количества положений равновесия. Для системы с помощью метода локализации инвариантных компактов найдены границы для ограниченных траекторий, определены условия, когда в полученном локализирующем множестве не существует цикл.

Ключевые слова: модель развития клеточной популяции, положение равновесия, локализирующее множество.

1. Введение

В настоящее время математические модели являются эффективным инструментом изучения биологических систем, которое, как правило, предвдваряет натурный эксперимент [2, 3, 11, 12, 16, 20, 25]. С помощью математических моделей можно описать целый класс биологических процессов [11, 12, 16, 20], обладающих

¹ Ольга Сергеевна Ткачева, н.с., ст. преподаватель кафедры (HolgaTkc@yandex.ru).

сходными свойствами, или изоморфных явлений. В частности, в конце 20 века было показано, что с помощью одной математической модели можно описать процессы самоорганизации самой разной природы: от образования скоплений галактик до образования пятен планктона в океане [12].

Математические модели активно используются в глобальных проектах, таких как расшифровка пространственной структуры сложных биомакромолекул, планирование мероприятий по предотвращению распространения эпидемий, прогнозирования течения различных болезней, таких как лейкемия, рак желудка, ВИЧ, энцефалит [14, 18, 19, 21, 22, 25]. Математическое моделирование используется для анализа экологических последствий работы промышленных объектов [10, 11].

Важнейшим этапом исследования математических моделей является их качественный анализ, при котором изучаются общие свойства решений, характерная динамика и т.п. [17]. Качественный анализ позволяет разработать эффективные методы наблюдения и управления системой [17]. Например, одним из эффективных методов управления биологическими процессами можно назвать метод АКАР, рассмотренный в работе [10] на примере различных моделей развития популяций на основе системы Лотки – Вольтерра. Основная идея данного подхода заключается в использовании для управления движением системы ее естественных аттракторов, к которым стремится изображающая точка системы [10, 11]. Стандартной частью качественного анализа автономных систем дифференциальных уравнений являются поиск положений равновесия, анализ их на устойчивость, а также обнаружение циклов, аттракторов, репеллеров [8, 15, 16, 20, 25].

Одним из методов качественного анализа динамических систем является постановка и решение задач локализации. Итогом решения такой задачи будут границы областей в фазовом пространстве, в которых сосредоточена сложная динамика системы (в частности, имеющиеся циклы, аттракторы, инвариантные торы) [6, 25]. Локализирующее множество обладает свойством инвариантности (либо положительной инвариантности, называ-

емой еще полуинвариантностью) по отношению к рассматриваемой системе. Уточним, что инвариантные компактные множества автономной системы дифференциальных уравнений – это ограниченные замкнутые подмножества фазового пространства, которые вместе с любой своей точкой содержат всю траекторию, проходящую через эту точку. Примерами инвариантных компактных множеств являются положения равновесия, сепаратрисы, периодические траектории, хаотические аттракторы и др. Локализирующие множества можно рассматривать как оценки амплитуд колебательных процессов [6, 7, 8].

С точки зрения биологических процессов, локализирующие множества позволяют выделить области стабильного сосуществования биологических популяций. Имеющиеся в системе параметры, на которые можно влиять, можно рассматривать как управляющие. Изменяя эти параметры, можно формировать нужные стабильные режимы сосуществования популяций.

В работе исследуется математическая модель развития клеточной популяции «in vitro», учитывающая взаимодействие клеток и их конкуренцию за ресурсы. Математическая модель была получена в работе [2]. Культивирование клеток находит практическое применение в клеточной трансплантологии, и представляет важным предсказать возможное поведение системы на некотором отрезке времени, так как на такое культивирование тратятся временные и материальные ресурсы [2, 4, 17]. В реальных случаях при необходимости проведения такой трансплантации клеток пациенту время является крайне важным ресурсом. Математическое моделирование позволяет сэкономить его [11].

Исследование положений равновесия рассматриваемой системы было начато в [3], где в простых случаях был изучен их возможный характер в зависимости от параметров. В [4] исследовано нулевое положение равновесия. Уточнены условия устойчивости с учетом того, что динамическая система в силу ее биологического содержания должна рассматриваться в первом квадранте плоскости. Проведено исследование нулевого положения равновесия в критических случаях, в которых метод исследова-

ния устойчивости по линейному приближению не работает.

Настоящая статья организована следующим образом. В первом разделе описана математическая модель развития клеточной популяции. Во втором разделе дан подробный анализ положений равновесия. Полученные результаты иллюстрируются примерами. В третьем разделе для системы построено локализирующее множество, также получены условия, при выполнении которых в системе не существует цикла.

2. Математическая модель

Модель развития «in vitro» клеточной популяционной системы, состоящей из двух типов клеток [2], описывается следующей системой дифференциальных уравнений:

$$(1) \quad \begin{cases} \dot{x} = h_{01}x + h_{02}x^2 + h_{03}xy, \\ \dot{y} = h_{11}x + h_{12}y + h_{13}xy + h_{14}x^2 + h_{15}y^2. \end{cases}$$

Здесь x – нормированная численность клеток первого типа (здоровых), а y – нормированная численность клеток второго типа (больных). Коэффициенты h_{ij} задаются следующими соотношениями:

$$(2) \quad \begin{aligned} h_{01} &= (1 - A^0)(1 - 2\gamma^0)\alpha_0 - A^0, \\ h_{02} &= -\beta_{00}(1 - A^0)(1 - 2\gamma^0)\alpha_0, \\ h_{03} &= -\beta_{01}(1 - A^0)(1 - 2\gamma^0)\alpha_0, \\ h_{11} &= 2\alpha_0\gamma^0(1 - A^0), \\ h_{12} &= \mu(1 - A^1)\alpha_1 - A^1, \\ h_{13} &= -\mu\beta_{10}(1 - A^1) - 2\beta_{01}\gamma^0(1 - A^0), \\ h_{14} &= -2\beta_{00}(1 - A^0)\gamma_0, \\ h_{15} &= -\mu\beta_{11}(1 - A^0). \end{aligned}$$

Параметры системы имеют следующие ограничения: $A^0, A^1, \gamma^0, \alpha_0, \alpha_1 \in [0, 1]$, $\mu \geq 0$, $\beta_{00}, \beta_{01}, \beta_{10}, \beta_{11} \geq 0$. Все параметры модели, относящиеся к популяции клеток первого типа – нормальным клеткам, имеют индекс 0, а к клеткам второго типа (аномальным) – индекс 1.

Уточним биологический смысл параметров: A^0, A^1 представляют собой доли клеток в популяциях, погибающих на нормированных временных интервалах T^0, T^1 соответственно;

γ^0 – доля нормальных клеток, переходящих в процессе деления на нормированном временном интервале T^0 в популяцию аномальных клеток; $\mu = T^0/T^1$ – коэффициент, учитывающий различную продолжительность среднего клеточного цикла. Из соображений биологической адекватности модели система (1) рассматривается в следующем множестве [3, 4]:

$$(3) \quad G_1 = \{x, y : x, y \geq 0, \alpha_0 - \beta_{00}x - \beta_{01}y \geq 0, \\ \alpha_1 - \beta_{10}x - \beta_{11}y \geq 0\}.$$

Все траектории, начинающиеся в множестве G_1 , не пересекают осей x и y [3].

Основное отличие модели (1) от классической модели Лотки – Вольтерра развития двухвидовой популяции «хищник – жертва» состоит в том, что здесь нет «хищников» и «жертв». Клетки обеих популяций конкурируют только за пищевые ресурсы, что выражается в наличии зависимостей долей клеток, делящихся за среднее время клеточного цикла, от нормированных численностей каждого типа клеток. Другой особенностью модели (1) является то, что клетки второго типа появляются в результате «неправильного» деления клеток первого типа. При наличии в системе клеток второго типа работают два механизма: появление новых клеток из первой популяции с частотой γ^0 и деление имеющихся клеток второго типа.

Для анализа системы, с учетом соотношений (2), запишем диапазон изменений коэффициентов $h_{i,j}$:

$$(4) \quad \begin{aligned} h_{01} &\in [-1, 1], \\ h_{02} &\in [-\beta_{00}, \beta_{00}] \\ h_{03} &\in [-\beta_{01}, \beta_{00}], \\ h_{11} &\in [0, 2], \\ h_{12} &\in [-1, \mu], \\ h_{13} &\in [-(\mu\beta_{10} + 2\beta_{01}), 0], \\ h_{14} &\in [-2\beta_{00}, 0], h_{15} \in [-\mu\beta_{11}, 0]. \end{aligned}$$

Отметим, что знаки параметров h_{01} , h_{02} и h_{03} (h_{02} и h_{03} – всегда одного знака) зависят от значения частоты γ^0 при $A^0 < 1$,

$\beta_{00} \neq 0, \beta_{01} \neq 0$:

$$(5) \quad \begin{aligned} \gamma^0 < 0,5 &: h_{01} < 0, h_{02} > 0, h_{03} > 0; \\ \gamma^0 = 0,5 &: h_{01} < 0, h_{02} = h_{03} = 0; \\ \gamma^0 > 0,5 &: h_{02} > 0, h_{03} > 0. \end{aligned}$$

При $\gamma^0 > 0,5$ параметр h_{01} может менять знак. Если

$$\gamma^0 > \frac{1}{2} \left(1 + \frac{1}{\alpha_0} \right) \quad \text{и} \quad A^0 > \frac{(1 - 2\gamma^0)\alpha_0}{((1 - 2\gamma^0)\alpha_0 + 1)},$$

то $h_{01} > 0$.

3. Положения равновесия

В данном разделе кратко опишем результаты предыдущих исследований [2, 3, 4] положений равновесия системы (1) и дополним их.

Система (1) может иметь до четырех положений равновесия в неотрицательной области. Первое положение равновесия $E_0(0,0)$ существует при любых значениях параметров, его устойчивость подробно исследована в [3, 4]. Собственные числа матрицы Якоби в положении равновесия (E_0) принимают следующие значения:

$$\lambda_1 = h_{01}, \quad \lambda_2 = h_{12}.$$

При этом $h_{01} \in [-1, (1 - 2\gamma^0)\alpha_0]$, $h_{12} \in [-1, \mu\alpha_0]$, так что собственные числа могут быть любых знаков и положение равновесия может быть как асимптотически устойчивым, так и неустойчивым [3, 13]. В [4] подробно исследован случай, когда одно из собственных чисел равно нулю.

Второе положение равновесия $E_1 = (0, -h_{12} \setminus h_{15})$ лежит на оси y . Оно принадлежит неотрицательному квадранту при $h_{12} > 0$. Устойчивость этого положения исследована в [3, 13]. Собственные числа матрицы Якоби в положении равновесия E_1 имеют следующий вид:

$$\lambda_1 = h_{01} - h_{03} \frac{h_{12}}{h_{15}}, \quad \lambda_2 = -h_{12}.$$

Так как условие попадания положения равновесия E_1 в неотрицательный квадрант имеет вид $h_{12} > 0$, то положение равновесия может быть асимптотически устойчивым (тогда это будет устойчивый узел) или неустойчивым (тогда – седловая точка) в зависимости от значения второго собственного числа. Положение равновесия будет асимптотически устойчивым, если выполнено условие

$$h_{01} > h_{03} \frac{h_{12}}{h_{15}}.$$

Положение равновесия на оси y отвечает состоянию, в котором в системе осталась только популяция больных клеток. Асимптотическая устойчивость этого положения равновесия характеризует вымирание популяции здоровых клеток, т.е. все клетки в колонии со временем оказываются больными.

Существование третьего и четвертого положений равновесия $E_2 = (x_1, y_1)$ и $E_3 = (x_2, y_2)$ определяется следующей системой уравнений [3, 13]:

$$(6) \quad \begin{cases} y = -\frac{(h_{01} + h_{02}x)}{h_{03}}, \\ \theta_1 x^2 + \theta_2 x + \theta_3 = 0. \end{cases}$$

Здесь использовались следующие обозначения:

$$\begin{aligned} \theta_1 &= h_{14} + h_{023}^2 h_{15} - h_{023} h_{13}; \\ \theta_2 &= h_{11} - h_{013} h_{13} - h_{023} h_{12} + 2h_{013} h_{023} h_{15}; \\ \theta_3 &= h_{013}^2 h_{15} - h_{013} h_{12}. \end{aligned}$$

При этом

$$\frac{h_{02}}{h_{03}} = h_{023}; \quad \frac{h_{01}}{h_{03}} = h_{013}.$$

С учетом (5):

$$(7) \quad h_{023} > 0; \quad h_{013} < 0.$$

Пусть квадратное уравнение системы (6) имеет корни $x_1, x_2 > 0$. При $y > 0$ возникает следующее условие на x_1, x_2 :

$$(8) \quad x_i \leq -\frac{h_{01}}{h_{02}}; \quad i = 1, 2.$$

Отсюда следует, что

$$(9) \quad \frac{h_{01}}{h_{02}} \geq 0.$$

При $\gamma^0 < 0,5$ условие (9) выполняется всегда (см. условие (5)). При $\gamma^0 > 0,5$ верно $h_{02} > 0$, $h_{03} > 0$, но знак h_{01} зависит от A^0 , а для выполнения условия (8) в этом случае необходимо выполнение $h_{01} < 0$, отсюда следует необходимость следующего условия на A^0 :

$$(10) \quad A^0 > \frac{(1 - 2\gamma^0)\alpha_0}{(1 - 2\gamma^0)\alpha_0 + 1}.$$

Наконец, отметим, что квадратное уравнение из (6) может иметь корни при выполнении следующего условия [3]:

$$D = \theta_2^2 - 4\theta_3\theta_1 \geq 0.$$

Это неравенство можно привести к следующему виду:

$$(11) \quad D = (h_{11} - h_{013}h_{13} - h_{12}h_{023} + 2h_{013}h_{15}h_{023}) \times \\ \times (h_{11} - h_{013}h_{13} - h_{12}h_{023} + 2h_{013}h_{15}h_{023} - \\ - 4(h_{14} + h_{13}h_{023} - h_{15}h_{023}^2)) > 0.$$

Упростим анализ квадратного уравнения, разделив его на θ_1 :

$$(12) \quad \begin{aligned} &x^2 + px + q; \\ &p = \frac{\theta_2}{\theta_1}, q = \frac{\theta_3}{\theta_1}. \end{aligned}$$

Заметим, чтобы корни имели разные знаки, необходимо $q < 0$. При этом условие $x < x_* = -h_{01}/h_{02}$ (16) будет выполнено, если в точке x_*

$$(13) \quad \begin{aligned} &(x_*)^2 + px_* + q > 0; \\ &q < 0. \end{aligned}$$

Таким образом, при одновременном выполнении условий (11) и (13) система (1) имеет одно внутреннее положение равновесия в неотрицательном квадранте.

Для того чтобы два корня были положительны, необходимо $q > 0, p < 0$ при (11). Это представимо в виде единого условия

$$(14) \quad 0 < 2\sqrt{q} < -p.$$

Итак, система (1) может иметь одно или два внутренних положений равновесия при выполнении группы условий ((8),(11), (14)) или ((13), (11)) соответственно.

Наличие внутренних положений равновесия, к тому же обладающих устойчивостью, означает наличие режима сосуществования двух типов клеток. Трансплантация такой клеточной культуры может быть опасной для пациента, поскольку в организме она может выродиться в колонию больных клеток.

Отдельно обсудим случай, когда неравенство (8) переходит в равенство:

$$x_1 = -\frac{h_{01}}{h_{02}}.$$

В этом случае $y = 0$ и вместо системы (6) имеем следующее уравнение на x :

$$h_{11}x + h_{14}x^2 = 0.$$

Отсюда

$$(15) \quad x = -\frac{h_{11}}{h_{14}}, \quad y = 0.$$

Указанный случай возможен только при выполнении следующего равенства:

$$(16) \quad -\frac{h_{01}}{h_{02}} = \frac{h_{11}}{h_{14}}.$$

В [3, 4, 13] не приводится вывод этого условия, т.е. не уточняется, что оно – частный случай системы уравнений (6), но приведено исследование устойчивости. Данное положение равновесия может быть как узлом, устойчивым или неустойчивым, так и седлом. В силу условий (4) собственные числа матрицы Якоби системы (1) в положении равновесия всегда действительные.

Имеем следующее квадратное уравнение на собственные числа λ :

$$(17) \quad \lambda^2 + \lambda(h_{14}\frac{h_{11}}{h_{13}} - h_{12} + h_{01}) + h_{03}\frac{h_{11}^2}{h_{13}} - h_{01}h_{12} = 0.$$

Проведем анализ знаков корней (17), используя теорему Виета:

- если произведение корней квадратного уравнения $h_{03}\frac{h_{11}^2}{h_{13}} - h_{01}h_{12} > 0$, то это узел, (корни квадратного уравнения одинаковых знаков) при сумме корней квадратного уравнения:

$$- h_{14}\frac{h_{11}}{h_{13}} - h_{12} + h_{01} < 0 - \text{неустойчивый узел;}$$

$$- h_{14}\frac{h_{11}}{h_{13}} - h_{12} + h_{01} > 0 - \text{асимптотически устойчивый.}$$

- $h_{03} \frac{h_{11}^2}{h_{13}} - h_{01}h_{12}$ – седло.

При асимптотической устойчивости положения равновесия (15) можно говорить о хорошем качестве клеточной популяции, т.е. здоровые клетки не перерождаются в больные.

Приведем примеры параметров системы (1), при которых система имеет различное число положений равновесия.

Система имеет четыре положения равновесия в неотрицательной четверти при следующем наборе параметров:

$$(18) \quad \begin{array}{l} \alpha^0 = 0,3 \quad \gamma^0 = 0,1 \quad A_0 = 0,3 \quad \beta_{00} = 1 \quad \beta_{01} = 1; \\ \alpha^1 = 0,8 \quad \mu = 1 \quad A^1 = 0,1 \quad \beta_{10} = 1 \quad \beta_{11} = 1. \end{array}$$

Тогда есть следующие положения равновесия: E_0 (0; 0) (неустойчивый узел), E_1 (0; 0,243) (седло), E_2 (0,156; 0,108) (седло), E_3 (0,159; 0,284) (устойчивый узел). Фазовый портрет системы изображен на рис. 1.

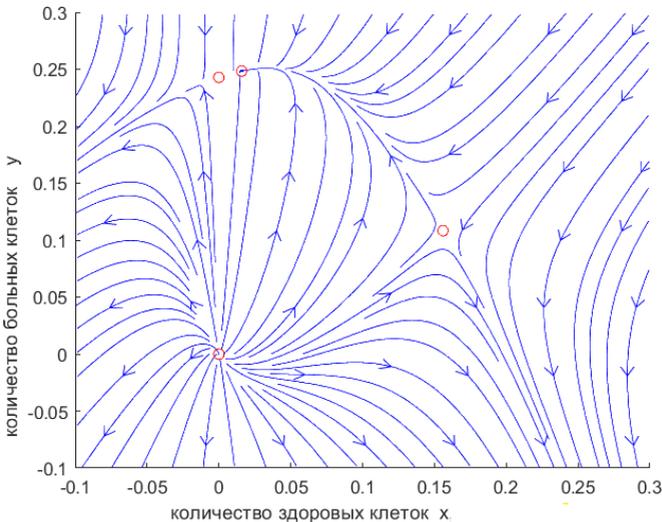


Рис. 1. Фазовый портрет системы с четырьмя точками покоя

Отметим, что реализация благоприятных сценариев развития клеточной популяции возможна в окрестности положений равно-

веса E_0 и E_3 , траектории могут стремиться к оси x . В окрестности положений равновесия E_1 и E_2 таких траекторий не наблюдается, что говорит об отсутствии благоприятных сценариев, здоровые клетки перерождаются в больные.

Система имеет два положения равновесия в неотрицательном квадранте при следующем наборе параметров:

$$(19) \quad \begin{array}{cccccc} \alpha^0 = 0,3 & \gamma^0 = 0,3 & A_0 = 0,3 & \beta_{00} = 1 & \beta_{01} = 1; \\ \alpha^1 = 0,8 & \mu = 1 & A^1 = 0,1 & \beta_{10} = 1 & \beta_{11} = 1. \end{array}$$

В этом случае есть следующие положения равновесия: $E_0 (0; 0)$ (седло), $E_1 (0; 0,243)$ (устойчивый узел). Фазовый портрет системы изображен на рис. 2. Отметим, что реализация благоприятных сценариев развития клеточной популяции невозможна в окрестности положений равновесия E_0 и E_1 , здоровые клетки перерождаются в больные.

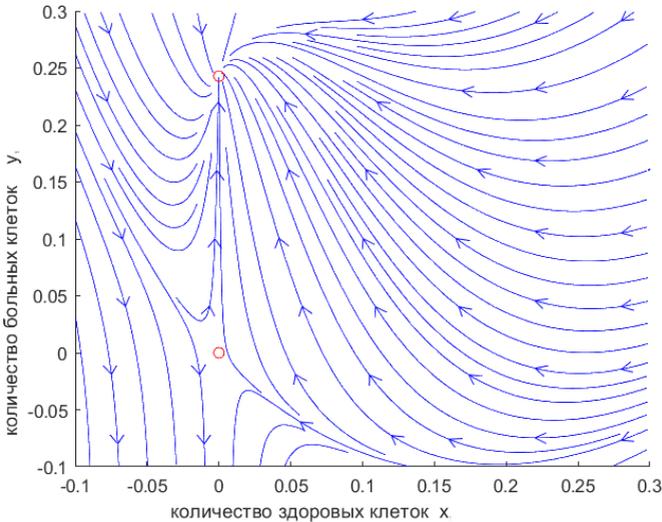


Рис. 2. Фазовый портрет системы с двумя точками покоя $E_0 (0; 0)$, $E_1 (0; 0,243)$

Система имеет два положения равновесия в неотрицательной четверти, при этом одно из положений равновесия – внутрен-

нее (в отличие от предыдущего случая) при следующем наборе параметров:

$$(20) \quad \begin{array}{l} \alpha^0 = 0,3 \quad \gamma^0 = 0,2 \quad A_0 = 0,3 \quad \beta_{00} = 1 \quad \beta_{01} = 1; \\ \alpha^1 = 0,8 \quad \mu = 0,9 \quad A^1 = 0,1 \quad \beta_{10} = 1 \quad \beta_{11} = 1. \end{array}$$

Положения равновесия в неотрицательной четверти: $E_0 (0; 0)$ (неустойчивый узел), $E_2 (0,071; 0,14)$ (неустойчивый узел). Фазовый портрет представлен на рис. 3. Отметим, что реализация благоприятных сценариев развития клеточной популяции возможна в окрестности положений равновесия E_0 и E_1 , траектории стремятся к оси x .

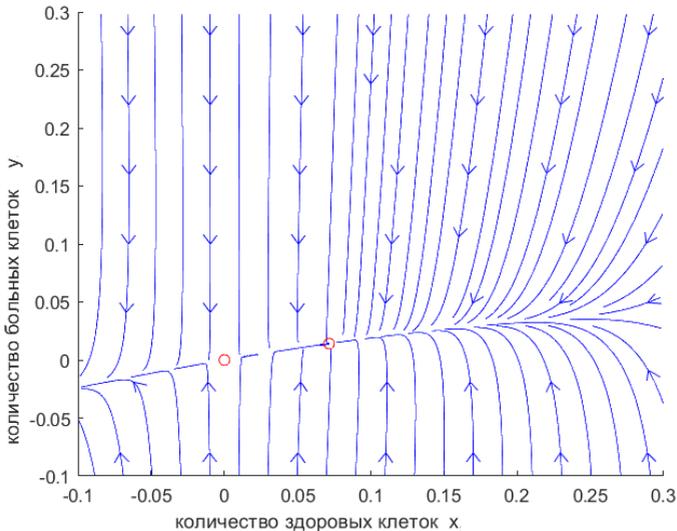


Рис. 3. Фазовый портрет системы с двумя точками покоя $E_0 (0; 0)$, $E_2 (0,071; 0,14)$

4. Построение локализирующего множества

Локализирующие множества можно строить с помощью гладких функций, называемых локализирующими функциями [7, 8, 9].

Основы метода локализирующих функций, используемого для построения локализирующих множеств, приведены в приложении 1.

Выберем функцию $\phi = Ax + By$ в качестве локализирующей. Запишем ее производную в силу системы (1):

$$\dot{\phi} = A(h_{01}x + h_{02}x^2 + h_{03}xy) + B(h_{11}x + h_{12}y + h_{13}xy + h_{14}x^2 + h_{15}y^2).$$

Тогда универсальное сечение S_ϕ будет описываться уравнением:

$$(21) \quad x(Ah_{01} + Bh_{11}) + yBh_{12} + xy(Ah_{03} + Bh_{13}) + x^2(Ah_{02} + Bh_{14}) + y^2Bh_{15} = 0.$$

Полученное универсальное сечение представляет собой кривую второго порядка. Интересен случай, когда универсальное сечение – ограниченная (компактная) кривая. Тогда экстремальные значения точно конечны и локализирующее множество нетривиально. В случае линейной локализирующей функции можно утверждать, что множество ее значений на кривой 2-го порядка ограничено только в случае эллипса. В этом случае универсальное сечение гарантированно будет иметь точные верхнюю и нижнюю грань. Тогда имеем следующие условие на параметры A и B :

$$(22) \quad (h_{13}^2 - 4h_{14}h_{15})B^2 - (4h_{02}h_{15} - 2h_{03}h_{13})AB + A^2h_{03}^2 < 0.$$

Для выполнения этого условия необходимо $A \neq 0$, $B \neq 0$ одновременно. Заметим, что умножение локализирующей функции на константу не повлияет на соответствующее локализирующее множество. Поэтому можно считать $B = 1$. Условие эллиптичности на параметр A приобретает вид:

$$(23) \quad 0 < h_{15}(h_{15}h_{02}^2 - h_{13}h_{02}h_{03} + h_{14}h_{03}^2).$$

При этом A будет лежать в следующих границах:

$$\frac{(4h_{02}h_{15} - 2h_{03}h_{13}) - \sqrt{D_1}}{2h_{03}^2} \leq A \leq \frac{(4h_{02}h_{15} - 2h_{03}h_{13}) + \sqrt{D_1}}{2h_{03}^2},$$

где

$$D_1 = (4h_{02}h_{15} - 2h_{03}h_{13})^2 - 4(h_{13}^2 - 4h_{14}h_{15})h_{03}^2.$$

Тогда можно сформулировать следующую задачу на условный экстремум для функции ϕ :

$$\phi = Ax + y \rightarrow \text{extr},$$

$$x(Ah_{01} + h_{11}) + yh_{12} + xy(Ah_{03} + h_{13}) + x^2(Ah_{02} + h_{14}) + y^2h_{15} = 0.$$

Введем следующую замену переменных:

$$X = x - \frac{2h_{12}h_{13} - 4h_{11}h_{15} + 2Ah_03h_{12} - 4Ah_01h_{15}}{2(A^2h_{03}^2 + 2Ah_03h_{13} - 4Ah_02h_{15} + h_{13}^2 - 4h_{14}h_{15})};$$

$$Y = y - \frac{h_{12}}{2h_{15}} - x \frac{h_{13} + Ah_03}{2h_{15}}.$$

Тогда задача на экстремальные значения упростится:

$$(24) \quad \begin{aligned} uX + vY + w &\rightarrow \text{extr}, \\ aX^2 + bY^2 &= r^2. \end{aligned}$$

Здесь использованы следующие обозначения:

$$u = A - \frac{(h_{13} + Ah_03)}{2h_{15}};$$

$$v = 1;$$

$$w = -A \frac{(h_{12}h_{13} - 2h_{11}h_{15} + Ah_03h_{12} - 2Ah_01h_{15})}{A^2h_{03}^2 + 2Ah_03h_{13} - 4Ah_02h_{15} + h_{13}^2 - 4h_{14}h_{15}} - \frac{h_{12}}{2h_{15}} +$$

$$+(h_{13} + Ah_03) \times$$

$$\times \frac{h_{12}h_{13} - 2h_{11}h_{15} + Ah_03h_{12} - 2Ah_01h_{15}}{2h_{15}(A^2h_{03}^2 + 2Ah_03h_{13} - 4Ah_02h_{15} + h_{13}^2 - 4h_{14}h_{15})};$$

$$a = - \frac{A^2h_{03}^2 + 2Ah_03h_{13} - 4Ah_02h_{15} + h_{13}^2 - 4h_{14}h_{15}}{4h_{15}};$$

$$b = h_{15};$$

$$r^2 = \frac{h_{12}^2}{4h_{15}} + \frac{(h_{12}h_{13} - 2h_{11}h_{15} + Ah_03h_{12} - 2Ah_01h_{15})^2}{4h_{15}(A^2h_{03}^2 + 2Ah_03h_{13} - 4Ah_02h_{15} + h_{13}^2 - 4h_{14}h_{15})} -$$

$$- \frac{h_{12}h_{13} - 2h_{11}h_{15} + Ah_03h_{12} - 2Ah_01h_{15}}{4h_{15}(A^2h_{03}^2 + 2Ah_03h_{13} - 4Ah_02h_{15} + h_{13}^2 - 4h_{14}h_{15})} \cdot$$

$$\frac{2h_{12}h_{13} - 4h_{11}h_{15} + 2Ah_03h_{12} - 4Ah_01h_{15}}{4h_{15}(A^2h_{03}^2 + 2Ah_03h_{13} - 4Ah_02h_{15} + h_{13}^2 - 4h_{14}h_{15})}.$$

Задача (24) – стандартная задача на условный экстремум [8, 9]. Решая ее, заключаем, что функция φ лежит в следующих границах:

$$(25) \quad \begin{aligned} \phi_{\text{inf}} &< Ax + y < \phi_{\text{sup}}, \\ \phi_{\text{inf}} &= -r \sqrt{\frac{u^2}{a} + \frac{v^2}{b}} + w; \\ \phi_{\text{sup}} &= r \sqrt{\frac{u^2}{a} + \frac{v^2}{b}} + w. \end{aligned}$$

В итоге мы получаем семейство локализирующих множеств Ω_ϕ [9] каждое из которых отвечает своему допустимому значению параметра A . Наилучшим локализирующим множеством является пересечение $\Omega_\phi = \bigcap_A^n \Omega_\phi(A)$. Для его описания перепишем (25):

$$\phi_{\inf}(x, y) - Ax < y < \phi_{\sup}(x, y) - Ax.$$

Тогда локализирующее множество Ω_ϕ можно описать с помощью следующего неравенства:

$$\max_A(\phi_{\inf}(x, y) - Ax) < y < \min_A(\phi_{\sup}(x, y) - Ax).$$

Учитывая, что система (1) рассматривается только в правой верхней четверти, уточним неравенство, описывающее локализирующее множество Ω_ϕ :

$$(26) \max(\max_A(\phi_{\inf}(x, y) - Ax), 0) < y < \min_A(\phi_{\sup}(x, y) - Ax), \quad x \geq 0.$$

Проиллюстрируем полученное локализирующее множество на численном примере. Заметим, что в случаях (18), (19) и (20) нарушено условие эллиптичности (23), локализирующего множества нет. Рассмотрим следующий набор параметров:

$$(27) \quad \begin{array}{l} \alpha^0 = 0,3 \quad \gamma^0 = 0,2 \quad A_0 = 0,3 \quad \beta_{00} = 1 \quad \beta_{01} = 1; \\ \alpha^1 = 0,8 \quad \mu = 0,8 \quad A^1 = 0,4 \quad \beta_{10} = 1 \quad \beta_{11} = 1. \end{array}$$

В этом случае выполнено условие (23). В неотрицательном квадранте кроме нулевого положения равновесия есть внутреннее положение равновесия E_3 (0,06; 0,04). Иллюстрация этого множества приведена на рис. 4 (закрашенная область).

Выясним, при каких условиях в системе (1) в неотрицательном квадранте не будет циклов. В этом случае характерными траекториями системы будут положения равновесия и их сепаратрисы.

Лемма 1. *Если выполнены условия на параметры:*

$$(28) \quad \begin{array}{l} 2h_{02} + h_{13} \in (0, 2\beta_{00}); \quad (h_{03} + 2h_{15}) \in (0, \beta_{00}); \\ h_{01} + h_{12} \in (0, 1 + \mu], \end{array}$$

то система (1) в неотрицательном квадранте не имеет циклов.

Доказательство леммы приведено в приложении 2.

Известно [1], что в двумерных системах внутри цикла всегда есть положение равновесия, не являющееся седлом. Отсутствие

таких положений равновесия внутри квадранта также является условием отсутствия у системы циклов. Например, в случае (19) в системе нет циклов, поскольку нет внутренних положений равновесия. В случае (20) есть внутреннее положение равновесия типа узел, так что нельзя утверждать, что цикла нет. Условия леммы 1 также не выполнены. Аналогична ситуация и в случае (18).

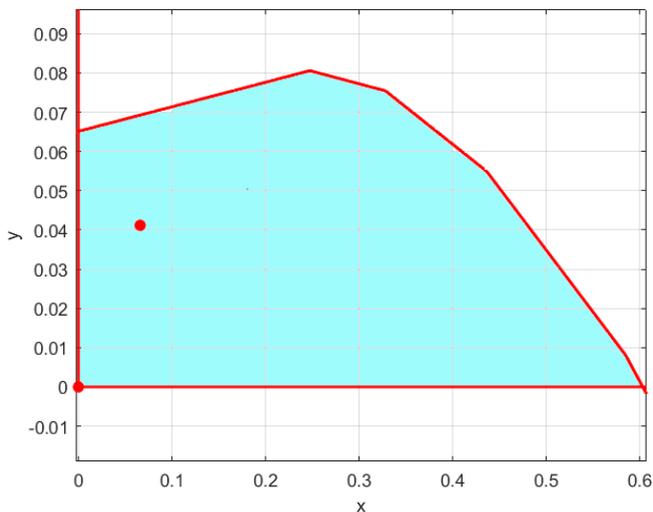


Рис. 4. Локализирующее множество в случае (27)

5. Заключение

В работе изложены результаты исследования нелинейной динамической системы второго порядка. Проведен полный анализ положений равновесия, начатый в более ранних работах. Приведены условия на параметры, когда система имеет одно, два, три или четыре положения равновесия в неотрицательном квадранте, они проиллюстрированы примерами. Описано условие перехода положения равновесия изнутри положительного квадранта на координатную ось. Рассмотрены условия устойчивости положения равновесия в некоторых случаях. Приведена биологическая интерпретация для этих случаев. Для системы построено локали-

зирующее множество, которое можно рассматривать как область, в которой сосредоточена сложная динамика система, т.е. область стабильного сосуществования клеточных популяций. Выявлены условия, когда система не имеет предельных циклов. С биологической точки зрения, наличие в рассматриваемой системе предельного цикла означает прекращение развития данной системы. Таким образом, если параметры системы удовлетворяют найденным в работе условиям, можно говорить об избежании подобного сценария развития.

Приложение 1

Построение локализирующего множества для системы второго порядка имеет свои особенности [7, 9]. В качестве локализирующей можно выбрать любую непрерывно дифференцируемую функцию, но неудачный выбор может привести либо к трудностям аналитических вычислений, либо к тривиальному результату, когда локализирующее множество совпадет со всем фазовым пространством. Общего метода выбора локализирующей функции нет, но есть некоторые приемы, работающие для систем определенного типа. Для популяционных систем хорошо работают линейные функции [8].

Рассмотрим динамическую систему вида

$$(29) \quad \dot{x} = F(x), \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n.$$

Подмножество $G \subset \mathbb{R}^n$ называют инвариантным множеством системы (29), если для любой точки $x_0 \in G$ траектория $x(t, x_0)$, проходящая через точку x_0 и определенная на максимальном интервале времени, содержится в G .

Пусть $\varphi \in C^1(\mathbb{R}^n)$ – непрерывно дифференцируемая функция и $\dot{\varphi}(x) = \varphi'(x)F(x)$ – ее производная в силу системы (29). Подмножество $S(\varphi) = \{x \in \mathbb{R}^n : \dot{\varphi}(x) = 0\}$ называют универсальным сечением [7, 8].

Теорема 2. [8] Для произвольного множества $Q \subset \mathbb{R}^n$ положим:

$$\begin{aligned} \varphi_{\inf}(Q) &= \inf\{\varphi(x) : x \in S(\varphi) \cap Q\}, \\ \varphi_{\sup}(Q) &= \sup\{\varphi(x) : x \in S(\varphi) \cap Q\}. \end{aligned}$$

Тогда все инвариантные компакты системы (29), целиком содержащиеся в множестве Q , содержатся в подмножестве $\Omega(\varphi, Q) = \{x \in \mathbb{R}^n : \varphi_{\inf}(Q) \leq \varphi(x) \leq \varphi_{\sup}(Q)\}$.

Множество $\Omega(\varphi, Q)$ называют локализирующим для системы (29), а функцию φ , порождающую это множество, – локализирующей.

Строить локализирующее множество можно с помощью последовательного применения нескольких локализирующих функций. Соответствующий процесс называется итерационной процедурой.

Теорема 3. [8] *Рассмотрим последовательность функций $\varphi_k \in C^1(\mathbb{R}^n)$, $k = 0, 1, 2, \dots$ и некоторое множество $Q \subset \mathbb{R}^n$. Положим $Q_0 = Q$, $Q_k = \Omega(\varphi, Q_{k-1})$, $k = 1, 2, \dots$, и $Q_\infty = \bigcap_{k=1}^\infty Q_k$. Тогда $Q_1 \supset Q_2 \supset \dots \supset Q_\infty$ и, кроме того, все инвариантные компактные множества, целиком лежащие в Q , также содержатся в Q_∞ .*

Приложение 2

Для доказательства леммы 1 воспользуемся теоремой Бендиксона [1]. Приведем для корректности изложения ее формулировку.

Теорема 4. *Если в некоторой односвязной области U выражение $P'_x + Q'_y$ не меняет знака и не равно нулю тождественно, то в этой области не существует замкнутых контуров, составленных из траекторий системы $\dot{x} = Q(x, y)$, $\dot{y} = P(x, y)$.*

Применим теорему 4 к системе (1). Запишем правую часть системы в терминах теоремы:

$$\begin{aligned} P(x, y) &= h_{01}x + h_{02}x^2 + h_{03}xy; \\ Q(x, y) &= h_{11}x + h_{12}y + h_{13}xy + h_{14}x^2 + h_{15}y^2. \end{aligned}$$

Отсюда следует, что

$$\begin{aligned} \omega(x, y) &= \frac{\partial}{\partial x}P(x, y) + \frac{\partial}{\partial y}Q(x, y) = \\ &= h_{01} + 2h_{02}x + h_{03}y + h_{12} + h_{13}x + 2h_{15}y = \\ &= x(2h_{02} + h_{13}) + y(h_{03} + 2h_{15}) + h_{01} + h_{12}. \end{aligned}$$

Заметим, что рассматриваемая область – это множество G (3).

Учитывая соотношения (4), заметим, что параметры функции $\omega(x, y)$ лежат в следующих пределах:

$$\begin{aligned}(2h_{02} + h_{13}) &\in [-4\beta_{00}, 2\beta_{00}]; \\ (h_{03} + 2h_{15}) &\in [-\beta_{01} - 2\mu\beta_{11}, \beta_{00}]; \\ h_{01} + h_{12} &\in [-2, 1 + \mu],\end{aligned}$$

где $\beta_{00}, \beta_{10}, \beta_{01}, \mu > 0$. Таким образом, теорема 1 доказана.

Литература

1. БАУТИН Н.Н., ЛЕОНТОВИЧ Е.А. *Методы и приемы качественного исследования динамических систем на плоскости*. – М.: Наука, 1990. – 486 с.
2. ВИНОГРАДОВА М.С. *Динамическая модель клеточной популяционной системы* // Наука и образование. Эл. журнал. МГТУ им. Н.Э. Баумана – 2013. – №12. – С. 175–192.
3. ВИНОГРАДОВА М.С. *Исследование нелинейной модели развития клеточной популяционной системы* // Наука и образование. Эл. журнал МГТУ им. Н.Э. Баумана. – 2014. – №8. – С. 123–138.
4. ВИНОГРАДОВА М.С., КАНАТНИКОВ А.Н., ТКАЧЕВА О.С. *Поведение двухкомпонентной популяционной системы в окрестности нулевого положения равновесия* // Математика и математическое моделирование. – 2017. – №6. – С. 19–31.
5. ВОРКЕЛЬ А.А., КРИЩЕНКО А.П. *Численное исследование асимптотической устойчивости положений равновесия* // Наука и образование. Эл. журнал. МГТУ им. Н.Э. Баумана. – 2017. – №3. – С. 44–63.
6. ДРУЖИНИНА О.В., СЕДОВА Н.О. *О методе локализации предельных множества динамических систем* // Материалы VI Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора А.А. Шестакова. Елецкий государственный университет им. И.А. Бунина. – Елец. – 2020. – С. 38–52.
7. КАНАТНИКОВ А.Н., КРИЩЕНКО А.П. *Качественные свойства системы Дуффинга с полиномиальной нелинейностью* // Труды МИАН. – 2020. – №308. – С. 197–209.

8. КАНАТНИКОВ А.Н., КРИШЕНКО А.П. *Функциональный метод локализации и принцип инвариантности Ла-Салля* // Математика и математическое моделирование. – 2021. – №1. – С. 1–12.
9. КАНАТНИКОВ А.Н., ФЕДОРОВА Ю.П. *Локализация инвариантных компактов двумерных непрерывных динамических системы* // Наука и образование. Эл. журнал. МГТУ им. Н.Э. Баумана. – 2013. – №7. – С. 159–174.
10. КОЛЕСНИКОВ А.А., ВЕСЕЛОВ Г.Е., ВАВИЛОВ О.Т. и др. *Современная прикладная теория управления. Ч. II: синергетический подход в теории управления* / Под ред. А.А. Колесникова. – Таганрог: Изд-во ТРТУ, 2000. – 557 с.
11. МАЛИНЕЦКИЙ Г.Г. *Математические основы синергетики*. – М.: URSS, 2017. – 322 с.
12. ПЛЮСНИНА Т.Ю., ФУРСОВА П.В., ДЬЯКОНОВА А.Н. и др. *Математические модели в биологии: учебное пособие*. Изд. 3-е доп. – М.: Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2021. – 174 с.
13. ТКАЧЕВА О.С. *Исследование модели развития клеточной популяционной системы* // Труды 19-ой Всероссийской школы-конференции молодых ученых «Управление большими системами» (УБС'2023, Воронеж). – Воронеж: ФГБОУ ВО «Воронежский государственный технический университет», 2023. – С. 55–60.
14. ТКАЧЕВА О.С., КАНАТНИКОВ А.Н. *Поведение траекторий в четырехмерной модели ВИЧ-инфекции* // Дифференциальные уравнения. – 2023. – Т. 59. – №11. – С. 1451–1461.
15. BANIYA V., KEVAL R. *The influence of vaccination on the control of JE with a standard incidence rate of mosquitoes, pigs and humans* // Journal of Applied Mathematics and Computing. – 2020. – Vol. 64. – P. 519–550.
16. DUCHESNE B., TUCKER-DROB R., WESOLEK P. *A new lattice invariant for lattices in totally disconnected locally compact groups* // Israel Journal of Mathematics. – 2020. – Vol. 240. – P. 539–565.

17. CHIBYSHEV T., KRASNOVA O., CHABINA A. et al. *Image Processing Application for Pluripotent Stem Cell Colony Migration Quantification* // Mathematics. – 2024. – Vol. 12. – Art. No. 3584 (13 p.).
18. KANATNIKOV A.N., KRISHCHENKO A.P. *Iteration procedure of localization in a chronic Leukemia model* // AIP Conf. Proc. – 2020. – Vol. 2293. – Art. No. 210004 (4 p.).
19. KRISHCHENKO A.P., STARKOV K.E. *5D model of pancreatic cancer: Key features of ultimate dynamics* // Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation. – 2021. – Vol. 103. – Art. No. 105997.
20. MUKHERJEE D. *Effect of constant immigration in plant–pathogen–herbivore interactions* // Mathematics and Computers in Simulation. – 2019. – Vol. 160. – P. 192–200.
21. STARKOV K.E., KANATNIKOV A.N. *Eradication Conditions of Infected Cell Populations in the 7-Order HIV Model with Viral Mutations and Related Results* // Mathematics. – 2021. – Vol. 9. – Art. No. 1862 (14 p.).
22. STARKOV K.E., KANATNIKOV A.N. *Cancer cell eradication in a 6D metastatic tumor model with time delay* // Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation. – 2023. – Vol. 120. – Art. No. 107164 (14 p.).
23. STARKOV K.E. *Ultimate Dynamics Analysis of the 5D Structural Leukemia Model and Partitioning of the Parameter Space* // Int. Journal of Bifurcation and Chaos. – 2022. – Vol. 32. – Art. No. 2250237.
24. STARKOV K.E., KANATNIKOV A.N., ANDRES G. *Ultimate tumor dynamics and eradication using oncolytic virotherapy* // Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation. – 2021. – Vol. 92. – Art. No. 105469.
25. VALLE P.A., CORIA L.N., SALAZAR Y. *Tumor Clearance Analysis on a Cancer Chemo-Immunotherapy Mathematical Model* // Bulletin of Mathematical Biology. – 2019. – Vol. 81. – P. 4144–4173.

BEHAVIOR OF TRAJECTORIES OF THE DEVELOPMENT MODEL OF A CELLULAR POPULATION SYSTEM

Olga Tkacheva, V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences of RAS, Moscow, Junior Researcher, BMSTU, Senior Lecturer of the Department (HolgaTkc@yandex.ru).

Abstract: The paper studies a mathematical model of the development of an «in vitro» cellular population system that includes two types of cells, healthy and diseased, such as cancer cells. The model allows one to describe various scenarios of cell behavior, including the degeneration of healthy cells into cancer cells. The model is represented by a second-order ODE system. The phase space of this system is a non-negative orthant, which must be taken into account when analyzing the behavior of this system. An analysis of constraints on the parameters of the system is presented. The paper completes the analysis of equilibrium positions, which was started in earlier works. Conditions are given for the parameters when the system has one, two, three or four equilibrium positions in a non-negative orthant. The condition for the transition of an equilibrium position from a state located inside the positive region to the coordinate axis is described. The conditions for the stability of equilibrium positions in some cases are considered. Phase portraits of the system are constructed for various parameters, illustrating cases of different numbers of equilibrium positions. For the system, using the method of localization of invariant compacts, boundaries for limited trajectories are found, conditions are determined when there is no cycle in the obtained localizing set.

Keywords: model of cell population development, equilibrium position, localizing set.

УДК 517.925

ББК 32.965.5

Статья представлена к публикации членом редакционной коллегии В.А. Уткиным.

Поступила в редакцию 07.11.2024.

Дата опубликования 31.03.2025.