УДК 532.516

В.В. АКИМЕНКО, Ю.В. ЗАГОРОДНИЙ

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ СИСТЕМЫ МОНОЦИКЛИЧЕСКОЙ АГРЕГАЦИИ КЛЕТОК

Ключевые слова: *биологические системы, моноциклические агрегации клеток, плотность клеток, начально-краевая задача, система уравнений переноса, аналитическое решение, численное моделирование*.

ВВЕДЕНИЕ

В основу моделирования жизненного цикла моноциклической агрегации клеток как биологической системы положены начально-краевые задачи для систем уравнений гиперболического типа, описывающих процессы переноса [1–6]. Данные модели относятся к задачам биокинетики и описывают процессы эволюции биологических клеток как процесс их переноса через стадии рождения, деления, старения и умирания (по параметру возраста) [7–10].

В настоящей статье рассмотрена математическая модель задачи эволюции моноциклической агрегации биологических клеток. На основе теории уравнений в частных производных найдено точное аналитическое решение системы уравнений переноса и исследованы его свойства гладкости для заданного класса входных параметров модели. Полученные результаты позволяют исследовать различные сценарии развития биологических моноциклических агрегаций клеток, соответствующие различным природным условиям, разрабатывать эффективные методы моделирования данного типа биологических процессов и формулировать задачи оптимального управления системой. Проведенные в статье численные исследования динамики моноциклической агрегации для двух различных классов входных параметров выявляют возможность использования полученных аналитических зависимостей в прикладных биологических исследованиях при недостаточно гладких априорных данных о поведении биологической системы.

МОДЕЛЬ МОНОЦИКЛИЧЕСКОЙ АГРЕГАЦИИ КЛЕТОК

Введем функцию $h(\tau, t)$ плотности распределения клеток моноциклической агрегации по параметру биологического возраста $\tau \in [0, \tau_{\max}]$ на интервале времени $t \in [0, T]$, $\tau^{\max} > 0$, $T > 0$, с областью определения $\Omega = \{(\tau, t) : 0 \le \tau \le \tau_{\max},\ 0 \le t \le T\}$.

Рассмотрим модель биологической системы, для которой первая группа моноциклической агрегации клеток делится на μ дочерних клеток ($\mu \in N$, $\mu \ge 2$) только при достижении биологического возраста $\tau = \tau_d$, оставшаяся часть клеток продолжает свое существование не поделившись. Возраст клеток первой группы не превышает величины τ_d. Представим их относительную плотность распределения по возрасту функцией $h_0(\tau, t)$ с областью определения $\Omega_0 = \{(\tau, t) : 0 \le \tau \le \tau_d$, $0 \le t \le T\}$. Плотность второй группы клеток, возраст которых старше τ_d, определяется функцией $h_1(\tau, t)$, заданной в области $\Omega_1 = \{(\tau, t) : \tau_d \le \tau \le \tau_{\max}, 0 \le t \le T\}$. При этом $\Omega = \Omega_0 \cup \Omega_1$.

Для функции плотности распределения клеток моноциклической агрегации $h(\tau, t)$ рассмотрим начально-краевую задачу для системы уравнений переноса (гиперболического типа) [1, 2]:

$$\frac{\partial h_0}{\partial t} = -l_0 \frac{\partial h_0}{\partial \tau} - s_0(\tau, t) h_0 \text{ для } 0 \le \tau \le \tau_d,\ t > 0, \tag{1}$$

$$h_0(0, t) = \mu \theta_0(t) h_0(\tau_d, t), \tag{2}$$

$$h_0(\tau, 0) = \varphi_0(\tau), \tag{3}$$

$$\frac{\partial h_1}{\partial t} = -l_1 \frac{\partial h_1}{\partial \tau} - s_1(\tau, t) h_1 \text{ для } \tau_d < \tau \le \tau_{\max},\quad t > 0, \tag{4}$$

$$h_1(\tau_d, t) = (1 - \theta_0(t)) h_0(\tau_d, t), \tag{5}$$

$$h_1(\tau, 0) = \varphi_1(\tau), \tag{6}$$

$$h(t, \tau) = \begin{cases} h_0(t, \tau); & 0 \le \tau \le \tau_d; \quad t > 0, \\ h_1(t, \tau); & \tau_d < \tau \le \tau_{\max}; \quad t > 0, \end{cases} \tag{7}$$

где $\theta_0(t)$ — доля клеток, которые делятся в возрасте $\tau = \tau_d$; $s_0(\tau, t)$, $s_1(\tau, t)$ — темпы смертности репродукционных и вегетативных клеток соответственно; $l_0 = \text{const}$, $l_1 = \text{const}$ — постоянные скорости «взросления» клеток (движения по параметру τ); $\mu = \text{const}$ — коэффициент воспроизводства потомства при делении клетки; $\varphi_0(\tau)$, $\varphi_1(\tau)$ — начальные распределения по возрасту репродукционных и вегетативных клеток соответственно. Не нарушая общности постановки задачи, будем предполагать, что существует целое число N, которое определяет конечное время моделирования процесса T. На параметры модели (1)–(7) накладываются следующие ограничения:

$$0 < \tilde{l}_0 \le l_i,\ \ s_i(\tau, t) \ge 0,\ \ 0 < \tilde{\theta}_0 \le \theta_0(t) \le \tilde{\theta}_1 < 1\ \ (i = \overline{0,1}),\ \ T = (N+1)\tau_d / l_0, \tag{8}$$

где $\tilde{l}_0, \tilde{\theta}_0, \tilde{\theta}_1$ — известные положительные константы.

АНАЛИТИЧЕСКОЕ РЕШЕНИЕ НАЧАЛЬНО-КРАЕВОЙ ЗАДАЧИ ДЛЯ СИСТЕМЫ (1)–(8)

Рассмотрим следующую теорему.

Теорема 1. Пусть коэффициенты задачи (1)–(8) удовлетворяют условиям

$$\varphi_0, \varphi_1 \in C^1([0, \tau_{\max}]),\ \theta_0 \in C^1([0, T]),\ s_0, s_1 \in C^1(\Omega),\ \varphi_0(0) = \mu \theta_0(0) \varphi_0(\tau_d), \tag{9}$$

$$l_0 \frac{\partial \varphi_0(0)}{\partial \tau} = \left(s_0(\tau_d, 0) - s_0(0, 0) - \frac{1}{\theta_0(0)} \frac{\partial \theta_0(0)}{\partial t} \right) \varphi_0(0) + l_0 \mu \theta_0(0) \frac{\partial \varphi_0(\tau_d)}{\partial \tau}, \tag{10}$$

$$l_1 \frac{\partial \varphi_1(\tau_d)}{\partial \tau} = \frac{\partial \theta_0(0)}{\partial t} \varphi_0(\tau_d) + (1 - \theta_0(0)) \left(s_0(\tau_d, 0) \varphi_0(\tau_d) + l_0 \frac{\partial \varphi_0(\tau_d)}{\partial \tau} \right) -$$

$$- \varphi_1(\tau_d) s_1(\tau_d, 0). \tag{11}$$

Тогда классическое решение (7) задачи (1)–(8) существует, единственно, при этом $h_0(\tau, t) \in C^1(\Omega_0)$, $h_1(\tau, t) \in C^1(\Omega_1)$:

$$h_0(\tau, t) = \begin{cases} \theta_0(t)^{-\tau/\tau_d}\, \Psi_n(\tau, t) & \text{для } (\tau, t) \in \Omega_{02_n}, \\ \theta_0(t)^{-\tau/\tau_d}\, \Psi_{n+1}(\tau, t) & \text{для } (\tau, t) \in \Omega_{01_n}, \end{cases} \tag{12}$$

где

$$\Psi_n(\tau,t)=\mu^n\theta_0(0)^{\tau_n^*/\tau_d}\varphi_0(\tau_n^*)\times$$

$$\times\exp\left(-\sum_{k=0}^{n}\int\limits_{(t-(\tau+k\tau_d)/l_0)\chi(n-k)}^{t-\chi(k)(\tau+(k-1)\tau_d)/l_0}\alpha_0(\tau+k\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)d\xi\right), \qquad (13)$$

$$\tau_n^*=\tau+n\tau_d-l_0t,$$

$$\alpha_0(\tau,t)=s_0(\tau,t)-\frac{\tau}{\theta_0(t)\tau_d}\frac{\partial\theta_0}{\partial t}-\frac{l_0}{\tau_d}\ln(\theta_0(t))\ (n=0,1,2,\ldots,N); \qquad (14)$$

$$h_1(\tau,t)=\begin{cases}\varphi_1(\tau-l_1t)\exp\left(-\int\limits_0^t s_1(\tau-l_1(t-\xi),\xi)d\xi\right) & \text{для } (\tau,t)\in\Omega_{12},\\ (1-\theta_0(t^*(\tau,t)))h_0(\tau_d,t^*(\tau,t))\exp\left(-\int\limits_{t^*}^t s_1(\tau-l_1(t-\xi),\xi)d\xi\right) & \\ & \text{для } (\tau,t)\in\Omega_{11},\end{cases} \qquad (15)$$

$$t^*(\tau,t)=(\tau_d-\tau)/l_1+t, \qquad (16)$$

где $\chi(k)=\begin{cases}1 & \text{для } k>0,\\ 0 & \text{для } k\le 0\end{cases}$ является функцией Хевисайда, множества

$$\Omega_{01_n}=\{(\tau,t)\,|\,n\tau_d\le l_0t\le(n+1)\tau_d,\ 0\le\tau\le tl_0-n\tau_d\},$$

$$\Omega_{02_n}=\{(\tau,t)\,|\,n\tau_d\le l_0t\le(n+1)\tau_d,\ tl_0-n\tau_d\le\tau\le\tau_d\}$$

определены для каждого $n=0,1,2,\ldots,N$, $\Omega_0=\bigcup\limits_{n=0}^{N}(\Omega_{01_n}\cup\Omega_{02_n})$, $\Omega_{11}=\{(\tau,t)\,|\,0\le$ $\le t\le T,\ \tau_d\le\tau\le\tau_d+l_1t\}$, $\Omega_{12}=\{(\tau,t)\,|\,0\le t\le T,\ \tau_d+l_1t\le\tau\le\tau_{\max}\}$, $\Omega_1=\Omega_{11}\cup\Omega_{12}$.

Доказательство. Из свойств решений начально-краевых задач для уравнений переноса (гиперболического типа) [5, 6] следует, что при положительных начальных условиях (3), (6) таких, что

$$\varphi_1(\tau_d)=(1-\theta_0(0))\varphi_0(\tau_d), \qquad (17)$$

решения (12) и (15) задачи (1)–(8) остаются положительными всюду при $t>0$ и ограниченными на произвольном интервале времени $t\in[0,T]$. Представим сначала функцию $\Psi_n(\tau,t)$ из (13) в виде

$$\Psi_n(\tau,t)=\Psi_n^0(\tau,t)\varphi_0(\tau+n\tau_d-l_0t),$$

где

$$\Psi_n^0(\tau,t)=\mu^n\theta_0(0)^{(\tau+n\tau_d-l_0t)/\tau_d}\times$$

$$\times\exp\left(-\sum_{k=0}^{n}\int\limits_{(t-(\tau+k\tau_d)/l_0)\chi(n-k)}^{t-\chi(k)(\tau+(k-1)\tau_d)/l_0}\alpha_0(\tau+k\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)d\xi\right),$$

$$\alpha_0(\tau+k\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)=s_0(\tau+k\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)-$$

$$-\left(k+\frac{\tau-l_0(t-\xi)}{\tau_d}\right)\frac{1}{\theta_0(\xi)}\frac{\partial\theta_0(\xi)}{\partial\xi}-\frac{l_0}{\tau_d}\ln(\theta_0(\xi)).$$

Найдем частные производные функции $\Psi_n(\tau,t)$ во внутренних точках областей Ω_{01_n}, Ω_{02_n}:

$$\frac{\partial\Psi_n(\tau,t)}{\partial t}=\frac{\partial\Psi_n^0(\tau,t)}{\partial t}\varphi_0(\tau+n\tau_d-l_0t)+\Psi_n^0(\tau,t)\frac{\partial\varphi_0(\tau+n\tau_d-l_0t)}{\partial t}=$$

$$=\frac{\partial\Psi_n^0(\tau,t)}{\partial t}\varphi_0(\tau+n\tau_d-l_0t)-l_0\Psi_n^0(\tau,t)\frac{\partial\varphi_0(\tau+n\tau_d-l_0t)}{\partial\tau},$$

$$\frac{\partial\Psi_n^0}{\partial t}=\Psi_n^0\left(-\frac{l_0}{\tau_d}\ln\theta_0(0)-\sum_{k=0}^{n}\int\limits_{(t-(\tau+k\tau_d)/l_0)\chi(n-k)}^{t-\chi(k)(\tau+(k-1)\tau_d)/l_0}\frac{\partial\alpha_0(\tau+k\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)}{\partial t}d\xi-\right.$$

$$-\sum_{k=0}^{n}\alpha_0((1-\chi(k))\tau+(k-\chi(k)(k-1))\tau_d,t-\chi(k)(\tau+(k-1)\tau_d)/l_0)+$$

$$\left.+\sum_{k=0}^{n}\chi(n-k)\alpha_0(0,t-(\tau+k\tau_d)/l_0)\right),$$

$$\frac{\partial\Psi_n^0}{\partial\tau}=\Psi_n^0\left(\frac{1}{\tau_d}\ln\theta_0(0)-\sum_{k=0}^{n}\int\limits_{(t-(\tau+k\tau_d)/l_0)\chi(n-k)}^{t-\chi(k)(\tau+(k-1)\tau_d)/l_0}\frac{\partial\alpha_0(\tau+k\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)}{\partial\tau}d\xi+\right.$$

$$\left.+\frac{1}{l_0}\sum_{k=0}^{n}\chi(k)\alpha_0(\tau_d,t-(\tau+(k-1)\tau_d)/l_0)-\frac{1}{l_0}\sum_{k=0}^{n}\chi(n-k)\alpha_0(0,t-(\tau+k\tau_d)/l_0)\right).$$

Сравнение этих производных дает следующее тождество:

$$\frac{\partial\Psi_n^0}{\partial t}=-l_0\frac{\partial\Psi_n^0}{\partial\tau}-\alpha_0(\tau,t)\Psi_n^0(\tau,t).$$

Тогда можно записать

$$\frac{\partial\Psi_n(\tau,t)}{\partial t}=-l_0\frac{\partial\Psi_n^0(\tau,t)}{\partial\tau}\varphi_0(\tau+n\tau_d-l_0t)-l_0\Psi_n^0(\tau,t)\frac{\partial\varphi_0(\tau+n\tau_d-l_0t)}{\partial\tau}-$$

$$-\alpha_0(\tau,t)\Psi_n(\tau,t)=-l_0\frac{\partial\Psi_n(\tau,t)}{\partial\tau}-\alpha_0(\tau,t)\Psi_n(\tau,t).$$

Представим функцию $h_0(\tau,t)$ из (12) в виде

$$h_0(\tau,t)=\begin{cases}P_n(\tau,t) & \text{для } (\tau,t)\in\Omega_{02_n},\\ P_{n+1}(\tau,t) & \text{для } (\tau,t)\in\Omega_{01_n},\end{cases}$$

где $P_n(\tau,t)=\theta_0(t)^{-\tau/\tau_d}\Psi_n(\tau,t)$. Получим выражение

$$\frac{\partial P_n(\tau,t)}{\partial t}=\left(-\frac{\tau}{\tau_d}\frac{1}{\theta_0(t)}\frac{\partial\theta_0(t)}{\partial t}\right)P_n(\tau,t)+\theta_0(t)^{-\tau/\tau_d}\frac{\partial\Psi_n(\tau,t)}{\partial t}=$$

$$=\left(-\frac{\tau}{\tau_d}\frac{1}{\theta_0(t)}\frac{\partial\theta_0(t)}{\partial t}\right)P_n(\tau,t)-l_0\theta_0(t)^{-\tau/\tau_d}\frac{\partial\Psi_n(\tau,t)}{\partial\tau}-\alpha_0(\tau,t)P_n(\tau,t)=$$

$$=\frac{l_0}{\tau_d}\ln\theta_0(t)P_n(\tau,t)-l_0\theta_0(t)^{-\tau/\tau_d}\frac{\partial\Psi_n(\tau,t)}{\partial\tau}-s_0(\tau,t)P_n(\tau,t),$$

$$\frac{\partial P_n(\tau,t)}{\partial \tau}=-\frac{1}{\tau_d}\ln\theta_0(t)P_n(\tau,t)+\theta_0(t)^{-\tau/\tau_d}\,\frac{\partial \Psi_n(\tau,t)}{\partial \tau},$$

что приводит к уравнению (1) для функции $P_n(\tau,t)$:

$$\frac{\partial P_n(\tau,t)}{\partial t}=-l_0\frac{\partial P_n(\tau,t)}{\partial \tau}-s_0(\tau,t)P_n(\tau,t),\ n=0,1,2,\ldots,N,$$

а значит, и для функции $h_0(\tau,t)$. Таким образом, $h_0(\tau,t)$ из (12) является непрерывно дифференцируемой функцией — классическим решением уравнения (1) во внутренних точках областей Ω_{01_n}, Ω_{02_n}.

Покажем, что функция $h_0(\tau,t)$ из (12) удовлетворяет начальным и граничным условиям (2) и (3). При $t=0$ справедливы следующие равенства:

$$\Psi_0(\tau,0)=\varphi_0(\tau),\ \Psi_1(\tau,0)=\mu\theta_0(0)\varphi_0(\tau+\tau_d),$$

$$h_0(\tau,0)=\begin{cases}\varphi_0(\tau) & \text{для } 0\le\tau\le\tau_d,\\ \mu\theta_0(0)\varphi_0(\tau_d) & \text{для } 0\le\tau\le 0,\end{cases}$$

что соответствует (3) при условии теоремы 1, когда $\varphi_0(0)=\mu\theta_0(0)\varphi_0(\tau_d)$. Проверим непрерывность функции $h_0(\tau,t)$ на границе раздела областей Ω_{01_n}, Ω_{02_n} — множестве значений $\bar\tau=l_0t-n\tau_d$ и $\bar t=\dfrac{\tau+n\tau_d}{l_0}$:

$$\lim_{\tau\to\bar\tau+0}h_0(\tau,t)=\theta_0(t)^{tl_0/\tau_d-n}\,\Psi_n(\bar\tau,t),$$

$$\lim_{\tau\to\bar\tau-0}h_0(\tau,t)=\theta_0(t)^{tl_0/\tau_d-n}\,\Psi_{n+1}(\bar\tau,t),$$

$$\lim_{t\to\bar t+0}h_0(\tau,t)=\theta_0(\bar t)^{\tau/\tau_d}\,\Psi_{n+1}(\tau,\bar t),$$

$$\lim_{t\to\bar t-0}h_0(\tau,t)=\theta_0(\bar t)^{\tau/\tau_d}\,\Psi_n(\tau,\bar t),$$

$$\Psi_n(\bar\tau,t)=\mu^n\varphi_0(0)\exp\left(-\sum_{k=0}^{n}\int\limits_{((n-k)\tau_d/l_0)\chi(n-k)}^{t-\chi(k)(t-(n-k+1)\tau_d/l_0)}\alpha_0((k-n)\tau_d+l_0\xi,\xi)d\xi\right),$$

$$\Psi_n(\tau,\bar t)=\mu^n\varphi_0(0)\exp\left(-\sum_{k=0}^{n}\int\limits_{((n-k)\tau_d/l_0)\chi(n-k)}^{(\tau+n\tau_d)/l_0-\chi(k)(\tau+(k-1)\tau_d)/l_0}\alpha_0((k-n)\tau_d+l_0\xi,\xi)d\xi\right),$$

$$\Psi_{n+1}(\bar\tau,t)=\mu^{n+1}\theta_0(0)\varphi_0(\tau_d)\exp\left(-\sum_{k=0}^{n+1}\int\limits_{((n-k)\tau_d/l_0)\chi(n-k+1)}^{t-\chi(k)(t-(n-k+1)\tau_d/l_0)}\alpha_0((k-n)\tau_d+l_0\xi,\xi)d\xi\right)=$$

$$=\mu^{n+1}\theta_0(0)\varphi_0(\tau_d)\exp\left(-\sum_{k=0}^{n}\int\limits_{\chi(n-k)(n-k)\tau_d/l_0}^{t-\chi(k)(t-(n-k+1)\tau_d/l_0)}\alpha_0((k-n)\tau_d+l_0\xi,\xi)d\xi\right),$$

$$\Psi_{n+1}(\tau,\bar t)=\mu^{n+1}\theta_0(0)\varphi_0(\tau_d)\exp\left(-\sum_{k=0}^{n+1}\int\limits_{((n-k)\tau_d/l_0)\chi(n-k+1)}^{(\tau+n\tau_d)/l_0-\chi(k)(\tau+(k-1)\tau_d/l_0)}\alpha_0((k-n)\tau_d+l_0\xi,\xi)d\xi\right)=$$

$$=\mu^{n+1}\theta_0(0)\varphi_0(\tau_d)\exp\left(-\sum_{k=0}^{n}\int\limits_{\chi(n-k)(n-k)\tau_d/l_0}^{(\tau+n\tau_d)/l_0-\chi(k)(\tau+(k-1)\tau_d/l_0)}\alpha_0((k-n)\tau_d+l_0\xi,\xi)d\xi\right).$$

Отсюда вытекает непрерывность функции $h_0(\tau,t)$ в Ω_0 при условии $\varphi_0(0)=$ $=\mu\theta_0(0)\varphi_0(\tau_d)$. Рассмотрим значения функции $h_0(\tau,t)$ в граничных точках $\tau=0$ и $\tau=\tau_d$:

$$h_0(0,t)=\Psi_{n+1}(0,t)=\mu^{n+1}\theta_0(0)^{((n+1)\tau_d-l_0t)/\tau_d}\,\varphi_0((n+1)\tau_d-l_0t)\times$$

$$\times\exp\left(-\sum_{k=0}^{n+1}\int\limits_{(t-k\tau_d/l_0)\chi(n-k+1)}^{t-\chi(k)(k-1)\tau_d/l_0}\alpha_0(k\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)d\xi\right)=$$

$$=\mu^{n+1}\theta_0(0)^{((n+1)\tau_d-l_0t)/\tau_d}\,\varphi_0((n+1)\tau_d-l_0t)\times$$

$$\times\exp\left(-\sum_{k=1}^{n+1}\int\limits_{(t-k\tau_d/l_0)\chi(n-k+1)}^{t-\chi(k)(k-1)\tau_d/l_0}\alpha_0(k\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)d\xi\right);$$

$$h_0(\tau_d,t)=\theta_0(t)\Psi_n(\tau_d,t)=\mu^n\theta_0(t)\theta_0(0)^{((n+1)\tau_d-l_0t)/\tau_d}\,\varphi_0((n+1)\tau_d-l_0t)\times$$

$$\times\exp\left(-\sum_{k=0}^{n}\int\limits_{(t-(k+1)\tau_d/l_0)\chi(n-k)}^{t-\chi(k)k\tau_d/l_0}\alpha_0((k+1)\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)d\xi\right),$$

откуда следует $\dfrac{h_0(0,t)}{h_0(\tau_d,t)}=\mu\theta_0(t)$, что отвечает условию (2). Выразим из $\bar\tau(t)=tl_0-n\tau_d$ функцию $\bar t(\tau)=\dfrac{\tau+n\tau_d}{l_0}$. Тогда из условия $0\le\bar\tau(t)\le\tau_d$ получаем ограничения $n\dfrac{\tau_d}{l_0}\le\bar t(\tau)\le(n+1)\dfrac{\tau_d}{l_0}$. Покажем непрерывную дифференцируемость функции $h_0(\tau,t)$ по аргументу t на границе раздела областей Ω_{01_n}, Ω_{02_n} — множестве значений $t=\bar t(\tau)=\dfrac{\tau+n\tau_d}{l_0}$:

$$\lim_{t\to\bar t-0}\frac{\partial h_0(\tau,t)}{\partial t}=\frac{\partial P_n(\tau,\bar t)}{\partial t}=\left(-\frac{\tau}{\tau_d}\frac{1}{\theta_0(\bar t)}\frac{\partial\theta_0(\bar t)}{\partial t}\right)P_n(\tau,\bar t)+\theta_0(\bar t)^{-\tau/\tau_d}\frac{\partial\Psi_n(\tau,\bar t)}{\partial t},$$

$$\lim_{t\to\bar t+0}\frac{\partial h_0(\tau,t)}{\partial t}=\frac{\partial P_{n+1}(\bar\tau,t)}{\partial t}=$$

$$=\left(-\frac{\tau}{\tau_d}\frac{1}{\theta_0(\bar t)}\frac{\partial\theta_0(\bar t)}{\partial t}\right)P_{n+1}(\tau,\bar t)+\theta_0(\bar t)^{-\tau/\tau_d}\frac{\partial\Psi_{n+1}(\tau,\bar t)}{\partial t}.$$

Из условия непрерывности функции $h_0(\tau,t)$ в точках прямой $\bar t(\tau)=\dfrac{\tau+n\tau_d}{l_0}$ следует, что $P_n(\tau,\bar t)=P_{n+1}(\tau,\bar t)$. Тогда условие непрерывной дифференцируемости $h_0(\tau,t)$ по аргументу t имеет вид

$$\frac{\partial\Psi_n(\tau,\bar t)}{\partial t}=\frac{\partial\Psi_{n+1}(\tau,\bar t)}{\partial t}.$$

Найдем частные производные:

$$\frac{\partial\Psi_n(\tau,\bar t)}{\partial t}=\frac{\partial\Psi_n^0(\tau,\bar t)}{\partial t}\varphi_0(0)-l_0\Psi_n^0(\tau,\bar t)\frac{\partial\varphi_0(0)}{\partial\tau}=$$

$$=-\frac{l_0}{\tau_d}\ln\theta_0(0)-\sum_{k=0}^{n}\int\limits_{\chi(n-k)(n-k)\tau_d/l_0}^{t-\chi(k)(t+(k-n-1)\tau_d/l_0)}\frac{\partial\alpha_0((k-n)\tau_d+l_0\xi,\xi)}{\partial t}d\xi-$$

$$-\sum_{k=0}^{n}\alpha_0((1-\chi(k))l_0t+(k-n-\chi(k)(k-n-1))\tau_d,\ t-\chi(k)(t+(k-n-1)\tau_d/l_0))+$$

$$+\sum_{k=0}^{n}\chi(n-k)\alpha_0(0,(n-k)\tau_d/l_0)\Psi_n^0(\bar{\tau},t)\varphi_0(0)-$$

$$-l_0\mu^n\exp\left(-\sum_{k=0}^{n}\int\limits_{\chi(n-k)(n-k)\tau_d/l_0}^{t-\chi(k)(t+(k-n-1)\tau_d/l_0)}\alpha_0((k-n)\tau_d+l_0\xi,\xi)d\xi\right)\frac{\partial\varphi_0(0)}{\partial\tau};$$

$$\frac{\partial\Psi_{n+1}(\bar{\tau},t)}{\partial t}=\frac{\partial\Psi_{n+1}^0(\bar{\tau},t)}{\partial t}\varphi_0(\tau_d)-l_0\Psi_{n+1}^0(\bar{\tau},t)\frac{\partial\varphi_0(\tau_d)}{\partial\tau}=$$

$$=-\frac{l_0}{\tau_d}\ln\theta_0(0)-\sum_{k=0}^{n+1}\int\limits_{\chi(n-k+1)(n-k)\tau_d/l_0}^{t-\chi(k)(t+(k-n-1)\tau_d/l_0)}\frac{\partial\alpha_0((k-n)\tau_d+l_0\xi,\xi)}{\partial t}d\xi-$$

$$-\sum_{k=0}^{n+1}\alpha_0((1-\chi(k))l_0t+(k-n-\chi(k)(k-n-1))\tau_d,\ t-\chi(k)(t+(k-n-1)\tau_d/l_0))+$$

$$+\sum_{k=0}^{n+1}\chi(n-k+1)\alpha_0(0,(n-k)\tau_d/l_0)\Psi_{n+1}^0(\bar{\tau},t)\varphi_0(\tau_d)-$$

$$-l_0\mu^{n+1}\theta_0(0)\exp\left(-\sum_{k=0}^{n+1}\int\limits_{\chi(n-k+1)(n-k)\tau_d/l_0}^{t-\chi(k)(t+(k-n-1)\tau_d/l_0)}\alpha_0((k-n)\tau_d+l_0\xi,\xi)d\xi\right)\frac{\partial\varphi_0(\tau_d)}{\partial\tau}.$$

Подставив эти выражения в условие непрерывной дифференцируемости, получим выражение

$$l_0\mu^n\exp\left(-\sum_{k=0}^{n}\int\limits_{\chi(n-k)(n-k)\tau_d/l_0}^{t-\chi(k)(t+(k-n-1)\tau_d/l_0)}\alpha_0((k-n)\tau_d+l_0\xi,\xi)d\xi\right)\frac{d\varphi_0(0)}{d\tau}=$$

$$=(\alpha_0(\tau_d,0)-\alpha_0(0,0))\mu^n\varphi_0(0)\exp\left(-\sum_{k=0}^{n}\int\limits_{((n-k)\tau_d/l_0)\chi(n-k)}^{t-\chi(k)(t-(n-k+1)\tau_d/l_0)}\alpha_0((k-n)\tau_d+l_0\xi,\xi)d\xi\right)+$$

$$+l_0\mu^{n+1}\theta_0(0)\exp\left(-\sum_{k=0}^{n+1}\int\limits_{\chi(n-k+1)(n-k)\tau_d/l_0}^{t-\chi(k)(t+(k-n-1)\tau_d/l_0)}\alpha_0((k-n)\tau_d+l_0\xi,\xi)d\xi\right)\frac{d\varphi_0(\tau_d)}{d\tau}.$$

Отсюда получаем уравнение

$$l_0\frac{d\varphi_0(0)}{d\tau}=(\alpha_0(\tau_d,0)-\alpha_0(0,0))\varphi_0(0)+l_0\mu\theta_0(0)\frac{d\varphi_0(\tau_d)}{d\tau}.$$

Подставив в это уравнение выражения

$$\alpha_0(\tau_d,0)=s_0(\tau_d,0)-\frac{1}{\theta_0(0)}\frac{\partial\theta_0(0)}{\partial t}-\frac{l_0}{\tau_d}\ln(\theta_0(0)),$$

$$\alpha_0(0,0)=s_0(0,0)-\frac{l_0}{\tau_d}\ln(\theta_0(0)),$$

получим условие (10) теоремы 1

$$l_0 \frac{d\varphi_0(0)}{\partial d\tau} = \left(s_0(\tau_d, 0) - s_0(0,0) - \frac{1}{\theta_0(0)} \frac{d\theta_0(0)}{dt} \right) \varphi_0(0) + l_0 \mu \theta_0(0) \frac{d\varphi_0(\tau_d)}{d\tau},$$

из которого следует непрерывная дифференцируемость $h_0(\tau, t)$ в точках прямой $\bar{\tau} = tl_0 - n\tau_d$. Покажем непрерывную дифференцируемость $h_0(\tau, t)$ по аргументу τ в точках прямой $\bar{\tau} = tl_0 - n\tau_d$:

$$\lim_{\tau \to \bar{\tau}+0} \frac{\partial h_0(\tau, t)}{\partial \tau} = \frac{\partial P_n(\bar{\tau}, t)}{\partial \tau} = -\frac{1}{\tau_d} \ln \theta_0(t) P_n(\bar{\tau}, t) + \theta_0(t)^{n - tl_0/\tau_d} \frac{\partial \Psi_n(\bar{\tau}, t)}{\partial \tau},$$

$$\lim_{\tau \to \bar{\tau}-0} \frac{\partial h_0(\tau, t)}{\partial \tau} = \frac{\partial P_{n+1}(\bar{\tau}, t)}{\partial \tau} = -\frac{1}{\tau_d} \ln \theta_0(t) P_{n+1}(\bar{\tau}, t) + \theta_0(t)^{n - tl_0/\tau_d} \frac{\partial \Psi_{n+1}(\bar{\tau}, t)}{\partial \tau}.$$

Тогда непрерывная дифференцируемость $h_0(\tau, t)$ по аргументу τ в точках прямой $\bar{\tau} = tl_0 - n\tau_d$ следует из условий, полученных при доказательстве непрерывной дифференцируемости по t:

$$P_n(\bar{\tau}, t) = P_{n+1}(\bar{\tau}, t),$$

$$\frac{\partial \Psi_n(\bar{\tau}, t)}{\partial \tau} = \frac{\partial \Psi_{n+1}(\bar{\tau}, t)}{\partial \tau}.$$

Отсюда окончательно вытекает, что $h_0(\tau, t) \in C^1(\Omega_0)$ — классическое решение задачи (1)–(3).

Покажем непрерывность функции $h_1(\tau, t)$ (см. (15)) в Ω_1. Представим ее в виде

$$h_1(\tau, t) = \begin{cases} Q_1(\tau, t) & \text{для } (\tau, t) \in \Omega_{12}, \\ Q_2(\tau, t) & \text{для } (\tau, t) \in \Omega_{11}, \end{cases}$$

$$Q_1(\tau, t) = \varphi_1(\tau - l_1 t) \exp\left(-\int_0^t s_1(\tau - l_1(t - \xi), \xi) d\xi \right),$$

$$Q_2(\tau, t) = (1 - \theta_0(t^*(\tau, t))) h_0(\tau_d, t^*(\tau, t)) \exp\left(-\int_{t^*}^t s_1(\tau - l_1(t - \xi), \xi) d\xi \right),$$

$$t^*(\tau, t) = (\tau_d - \tau) / l_1 + t.$$

Зададим производную функции $Q_1(\tau, t)$ по аргументам τ и t:

$$Q_{1t}(\tau, t) = \left(-l_1 \frac{d\varphi_1(\tau - l_1 t)}{d\tau} + \varphi_1(\tau - l_1 t) \left(-s_1(\tau, t) + l_1 \int_0^t \frac{\partial s_1(\tau - l_1(t - \xi), \xi)}{\partial \tau} d\xi \right) \right) \times$$

$$\times \exp\left(-\int_0^t s_1(\tau - l_1(t - \xi), \xi) d\xi \right),$$

$$Q_{1\tau}(\tau, t) = \left(\frac{d\varphi_1(\tau - l_1 t)}{d\tau} + \varphi_1(\tau - l_1 t) \left(-\int_0^t \frac{\partial s_1(\tau - l_1(t - \xi), \xi)}{\partial \tau} d\xi \right) \right) \times$$

$$\times \exp\left(-\int_0^t s_1(\tau - l_1(t - \xi), \xi) d\xi \right).$$

Запишем производную функции $Q_2(\tau,t)$ по аргументам τ и t:

$$Q_{2t}(\tau,t)=\left(-\frac{\partial\theta_0(t^*(\tau,t))}{\partial t^*(\tau,t)}\frac{1}{(1-\theta_0(t^*(\tau,t)))}+\frac{1}{h_0(\tau_d,t^*(\tau,t))}\frac{\partial h_0(\tau_d,t^*(\tau,t))}{\partial t^*(\tau,t)}+\right.$$

$$\left.+\left(-s_1(\tau,t)+s_1(\tau_d,t^*(\tau,t))+l_1\int_0^t\frac{\partial s_1(\tau-l_1(t-\xi),\xi)}{\partial\tau}d\xi\right)\right)Q_2(\tau,t),$$

$$Q_{2\tau}(\tau,t)=\left(\frac{1}{l_1}\frac{\partial\theta_0(t^*(\tau,t))}{\partial t^*(\tau,t)}\frac{1}{(1-\theta_0(t^*(\tau,t)))}-\frac{1}{l_1h_0(\tau_d,t^*(\tau,t))}\frac{\partial h_0(\tau_d,t^*(\tau,t))}{\partial t^*(\tau,t)}+\right.$$

$$\left.+\left(-\frac{1}{l_1}s_1(\tau_d,t^*(\tau,t))-\int_0^t\frac{\partial s_1(\tau-l_1(t-\xi),\xi)}{\partial\tau}d\xi)\right)\right)Q_2(\tau,t).$$

Подставим $Q_1(\tau,t)$ в уравнение (4) и начальное условие (6). При $t\ge 0$, $\tau_d+l_1t\le\tau\le\tau_{\max}$ имеем тождества

$$Q_{1t}(\tau,t)=-l_1Q_{1\tau}(\tau,t)-s_1(\tau,t)Q_1(\tau,t),$$

$$Q_1(\tau,0)=\varphi_1(\tau-0)\exp(-0)=\varphi_1(\tau).$$

При условии $t\ge 0$, $\tau_d\le\tau\le\tau_d+l_1t$ получаем равенство

$$Q_{2t}(\tau,t)=-l_1Q_{2\tau}(\tau,t)-s_1(\tau,t)Q_2(\tau,t).$$

Из граничного условия (5) следует тождество

$$h_1(\tau_d,t)=Q_2(\tau_d,t)=(1-\theta_0(t))h_0(\tau_d,t)\exp(-0)=(1-\theta_0(t))h_0(\tau_d,t).$$

Определим $\bar\tau=l_1t+\tau_d$, тогда $\tau^*(\bar\tau,t)=0$. При выполнении условий теоремы 1 функция $h_1(\tau,t)$ из (15) удовлетворяет условию непрерывной дифференцируемости во внутренних точках множеств Ω_{11} и Ω_{12}.

В граничной области раздела Ω_{11} и Ω_{12} в точках $\tau=\bar\tau$ функция $h_1(\tau,t)$ удовлетворяет предельным соотношениям

$$\lim_{\tau\to\bar\tau+0}h_1(\tau,t)=Q_1(\bar\tau,t)=\varphi_1(\tau_d)\exp\left(-\int_0^t s_1(\tau_d+l_1\xi,\xi)d\xi\right),$$

$$\lim_{\tau\to\bar\tau-0}h_1(\tau,t)=Q_2(\bar\tau,t)=(1-\theta_0(0))h_0(\tau_d,0)\exp\left(-\int_0^t s_1(\tau_d+l_1\xi,\xi)d\xi\right).$$

Из условия $\varphi_1(\tau_d)=(1-\theta_0(0))\varphi_0(\tau_d)$ следует непрерывность функции $h_1(\tau,t)$ в точках $\tau=\bar\tau$. Аналогично из условия (15) получаем непрерывность функции $h_1(\tau,t)$ в точках $t=t^*$.

Частная производная $h_{1t}(\tau,t)$ в граничных точках $\tau=\bar\tau$ удовлетворяет следующим предельным соотношениям:

$$\lim_{\tau\to\bar\tau+0}h_{1t}(\tau,t)=Q_{1t}(\bar\tau,t)=$$

$$=\left(-l_1\frac{d\varphi_1(\tau_d)}{d\tau}+\varphi_1(\tau_d)\left(-s_1(\bar\tau,t)+l_1\int_0^t\frac{\partial s_1(\tau_d+l_1\xi,\xi)}{\partial\tau}d\xi\right)\right)\times$$

$$\times \exp\left(-\int_0^t s_1(\tau_d + l_1\xi, \xi)d\xi\right),$$

$$\lim_{\tau\to\bar\tau-0} h_{1t}(\tau,t) = Q_{2t}(\bar\tau,t) = \left(-\frac{\partial\theta_0(0)}{\partial t}\frac{1}{(1-\theta_0(0))} + \frac{1}{h_0(\tau_d,0)}\frac{\partial h_0(\tau_d,0)}{\partial t} +\right.$$

$$\left.+\left(-s_1(\bar\tau,t) + l_1\int_0^t \frac{\partial s_1(\tau_d + l_1\xi,\xi)}{\partial\tau}d\xi\right)\right)Q_2(\bar\tau,t) =$$

$$= \left(-\frac{\partial\theta_0(0)}{\partial t}h_0(\tau_d,0) + (1-\theta_0(0))\frac{\partial h_0(\tau_d,0)}{\partial t} +\right.$$

$$\left.+h_0(\tau_d,0)(1-\theta_0(0))\left(-s_1(\bar\tau,t) + l_1\int_0^t \frac{\partial s_1(\tau_d + l_1\xi,\xi)}{\partial\tau}d\xi\right)\right)\exp\left(-\int_0^t s_1(\tau_d + l_1\xi,\xi)d\xi\right) =$$

$$= \left(-\frac{\partial\theta_0(0)}{\partial t}\varphi_0(\tau_d) + (1-\theta_0(0))\frac{\partial h_0(\tau_d,0)}{\partial t} +\right.$$

$$\left.+\varphi_1(\tau_d)\left(-s_1(\bar\tau,t) + l_1\int_0^t \frac{\partial s_1(\tau_d + l_1\xi,\xi)}{\partial\tau}d\xi\right)\right)\exp\left(-\int_0^t s_1(\tau_d + l_1\xi,\xi)d\xi\right).$$

Из условия

$$l_1\frac{\partial\varphi_1(\tau_d)}{\partial\tau} = \frac{\partial\theta_0(0)}{\partial t}\varphi_0(\tau_d) - (1-\theta_0(0))\frac{\partial h_0(\tau_d,0)}{\partial t} - \varphi_1(\tau_d)s_1(\tau_d,0)$$

следует непрерывность производной $h_{1t}(\tau,t)$ в граничных точках $\tau=\bar\tau$. Аналогично получаем непрерывность частной производной $h_{1t}(\tau,t)$ в граничных точках $t=t^*$. Из выражений

$$\frac{\partial h_0(\tau_d,0)}{\partial t} = \left(-\frac{1}{\theta_0(0)}\frac{\partial\theta_0(0)}{\partial t}\right)h_0(\tau_d,0) + \theta_0(0)^{-1}\frac{\partial\Psi_n(\tau_d,0)}{\partial t},$$

$$\frac{\partial\Psi_n(\tau_d,0)}{\partial t} = \frac{\partial\Psi_n^0(\tau_d,0)}{\partial t}\varphi_0(\tau_d) - l_0\Psi_n^0(\tau_d,0)\frac{d\varphi_0(\tau_d)}{d\tau},$$

$$\frac{\partial\Psi_n^0(\tau_d,0)}{\partial t} = \Psi_n^0(\tau_d,0)\left(-\frac{l_0}{\tau_d}\ln\theta_0(0) - \alpha_0(\tau_d,0)\right),$$

$$\Psi_n^0(\tau_d,0) = \theta_0(0),$$

$$\frac{\partial h_0(\tau_d,0)}{\partial t} = \theta_0(0)^{-1}\left(-\frac{\partial\theta_0(0)}{\partial t} + \frac{\partial\Psi_n^0(\tau_d,0)}{\partial t}\right)\varphi_0(\tau_d) - l_0\frac{d\varphi_0(\tau_d)}{d\tau} =$$

$$= \left(-\theta_0(0)^{-1}\frac{\partial\theta_0(0)}{\partial t} - \frac{l_0}{\tau_d}\ln\theta_0(0) - \alpha_0(\tau_d,0)\right)\varphi_0(\tau_d) - l_0\frac{d\varphi_0(\tau_d)}{d\tau}$$

при $\alpha_0(\tau_d,0) = s_0(\tau_d,0) - \frac{1}{\theta_0(0)}\frac{\partial\theta_0(0)}{\partial t} - \frac{l_0}{\tau_d}\ln(\theta_0(0))$ следуют соотношения

$$\frac{\partial h_0(\tau_d,0)}{\partial t}=\theta_0(0)^{-1}\left(-\frac{d\theta_0(0)}{dt}+\frac{\partial\Psi_n^0(\tau_d,0)}{\partial t}\right)\varphi_0(\tau_d)-l_0\frac{d\varphi_0(\tau_d)}{d\tau}=$$

$$=\left(-\theta_0(0)^{-1}\frac{d\theta_0(0)}{dt}-\frac{l_0}{\tau_d}\ln\theta_0(0)-\alpha_0(\tau_d,0)\right)\varphi_0(\tau_d)-l_0\frac{d\varphi_0(\tau_d)}{d\tau}=$$

$$=-s_0(\tau_d,0)\varphi_0(\tau_d)-l_0\frac{d\varphi_0(\tau_d)}{d\tau}.$$

Тогда условие непрерывной дифференцируемости $h_1(\tau,t)$ по τ в граничной области раздела Ω_{11} и Ω_{12} — в точках $\tau=\bar{\tau}$ принимает вид

$$l_1\frac{d\varphi_1(\tau_d)}{d\tau}=\frac{d\theta_0(0)}{dt}\varphi_0(\tau_d)+(1-\theta_0(0))\left(s_0(\tau_d,0)\varphi_0(\tau_d)+l_0\frac{d\varphi_0(\tau_d)}{d\tau}\right)-$$

$$-\varphi_1(\tau_d)s_1(\tau_d,0).$$

Частная производная $h_{1\tau}(\tau,t)$ удовлетворяет предельным соотношениям

$$\lim_{\tau\to\bar{\tau}+0}h_{1\tau}(\tau,t)=Q_{1\tau}(\bar{\tau},t)=$$

$$=\left(\frac{d\varphi_1(\tau_d)}{d\tau}+\varphi_1(\tau_d)\left(-\int_0^t\frac{\partial s_1(\tau_d+l_1\xi,\xi)}{\partial\tau}d\xi\right)\right)\exp\left(-\int_0^t s_1(\tau_d+l_1\xi,\xi)d\xi\right),$$

$$\lim_{\tau\to\bar{\tau}-0}h_{1\tau}(\tau,t)=Q_{2\tau}(\bar{\tau},t)=\frac{1}{l_1}\left(\frac{d\theta_0(0)}{dt}h_0(\tau_d,0)-(1-\theta_0(0))\frac{\partial h_0(\tau_d,0)}{\partial t}+\right.$$

$$\left.+l_1h_0(\tau_d,0)(1-\theta_0(0))\left(-\frac{1}{l_1}s_1(\tau_d,0)-\int_0^t\frac{\partial s_1(\tau-l_1(t-\xi),\xi)}{\partial\tau}d\xi\right)\right)\times$$

$$\times\exp\left(-\int_0^t s_1(\tau_d+l_1\xi,\xi)d\xi\right).$$

Отсюда следует непрерывность частной производной $h_{1\tau}(\tau,t)$ в граничных точках $\tau=\bar{\tau}$ при тех же условиях, при которых непрерывной является частная производная $h_{1t}(\tau,t)$. Аналогично получаем непрерывность частной производной $h_{1\tau}(\tau,t)$ в граничных точках $t=t^*$.

Теорема доказана.

Замечание. При исследовании прикладных биологических систем условия (10), (11) могут оказаться затруднительными в практических расчетах ввиду использования сложных и громоздких математических операций. При нарушении условия (10) решение (12) теряет свойство непрерывной дифференцируемости в области Ω_0 на границе раздела областей Ω_{01_n}, Ω_{02_n} — в точках $\tau=l_0t-n\tau_d$, а при нарушении условия (11) решение (15) теряет свойство непрерывной дифференцируемости в области Ω_1 на границе раздела областей Ω_{11} и Ω_{12} — в точках $\tau=l_1t+\tau_d$. Однако использование в данной ситуации результатов теоремы 1 — аналитического решения задачи (1)–(8) возможно во внутренних точках областей Ω_{01_n}, Ω_{02_n}, Ω_{11}, Ω_{12}, что часто имеет практическую значимость и определяет основные закономерности динамики биологических систем. Рассмотрим далее примеры использования результатов теоремы для различных типов входных параметров задачи, удовлетворяющих и не удовлетворяющих дополнительным условиям сопряжения и гладкости (10), (11).

ЧИСЛЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОВЕДЕНИЯ СИСТЕМЫ МОНОЦИКЛИЧЕСКОЙ АГРЕГАЦИИ КЛЕТОК ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЬНЫХ СЦЕНАРИЕВ

Рассмотрим результаты компьютерного моделирования динамики развития моноциклической агрегации на основе модели (1)–(8) для тестовых параметров системы. Введем интегральную функцию вида

$$H(t)=\int_0^{\tau_{\max}} h(\tau,t)d\tau.$$

Определим следующий вид для функций смертности и доли делящихся клеток:

$$\theta_0(t,u(t))=q_0\exp(-\beta t),\ s_0(\tau,t)=d_0+d_1\tau+d_2t,\ s_1(\tau,t)=c_0+c_1\tau+c_2t,$$

где $q_0>0$, $\beta>0$, $\mu\in N$, $\mu>2$. Для данных функций имеем

$$\alpha_0(\tau,t)=d_0+d_1\tau+d_2t-\frac{l_0}{\tau_d}\ln q_0+\beta\left(\frac{\tau}{\tau_d}+\frac{tl_0}{\tau_d}\right),$$

$$\alpha_0(\tau+k\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)=-\frac{l_0}{\tau_d}\ln q_0+d_0+d_2\xi+d_1(\tau+k\tau_d-l_0t+l_0\xi)+$$
$$+\beta\left(\frac{\tau+l_0(2\xi-t)}{\tau_d}+k\right).$$

Тогда получаем соотношение

$$\int\alpha_0(\tau+k\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)d\xi=-\frac{l_0\xi}{\tau_d}\ln q_0+d_0\xi+\frac{d_2}{2}\xi^2+$$
$$+d_1\xi(\tau+k\tau_d-l_0t+l_0\xi)-l_0\int d_1\xi d\xi+\beta\left(\frac{\tau\xi}{\tau_d}+k\xi+\frac{l_0(\xi^2-\xi t)}{\tau_d}\right).$$

При $n=0$ имеем

$$\Psi_0(\tau,t)=\theta_0(0)^{(\tau-l_0t)/\tau_d}\varphi_0(\tau-l_0t)\exp(-A_0),$$

$$A_0=\int_0^t\alpha_0(\tau-l_0(t-\xi),\xi)d\xi=-\frac{l_0t}{\tau_d}\ln q_0+d_0t+\frac{d_2}{2}t^2+d_1t\tau-\frac{l_0d_1}{2}t^2+\beta\frac{\tau t}{\tau_d}.$$

При этом справедливы соотношения

$$\theta_0(t,u(t))^{-\tau/\tau_d}\theta_0(0,u(0))^{(\tau+k\tau_d-l_0t)/\tau_d}=\exp\left(\left(k-\frac{l_0t}{\tau_d}\right)\ln q_0+\frac{\tau}{\tau_d}\beta t\right),$$

$$\theta_0(t,u(t))^{-\tau/\tau_d}\Psi_0(\tau,t)=\varphi_0(\tau-l_0t)\exp\left(-(d_0+d_1\tau)t+\frac{(l_0d_1-d_2)t^2}{2}\right).$$

При $n=1$ имеем

$$\Psi_1(\tau,t)=\mu\theta_0(0)^{(\tau+\tau_d-l_0t)/\tau_d}\varphi_0(\tau+\tau_d-l_0t)\exp(-A_1),$$

$$A_1=\int_{t-\tau/l_0}^{t}\alpha_0(\tau-l_0(t-\xi),\xi)d\xi+\int_0^{t-\tau/l_0}\alpha_0(\tau+\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)d\xi.$$

Тогда получаем соотношение

$$\theta_0(t,u(t))^{-\tau/\tau_d}\,\Psi_1(\tau,t)=\varphi_0(\tau+\tau_d-l_0t)\times$$

$$\times\exp\left(\ln\mu q_0-d_0t+\frac{(l_0d_1-d_2)t^2}{2}-d_1t\tau-\beta\left(t-\frac{\tau}{l_0}\right)-d_1\left(t-\frac{\tau}{l_0}\right)\tau_d+u\left(t-\frac{\tau}{l_0}\right)\right).$$

При $n>1$ имеем

$$\Psi_n(\tau,t)=\mu^n\theta_0(0)^{(\tau+n\tau_d-l_0t)/\tau_d}\,\varphi_0(\tau+n\tau_d-l_0t)\exp(-A_n),$$

$$A_n=\sum_{k=0}^{n}\int\limits_{(t-(\tau+k\tau_d)/l_0)\chi(n-k)}^{t-\chi(k)(\tau+(k-1)\tau_d)/l_0}\alpha_0(\tau+k\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)d\xi=$$

$$=\int\limits_{t-\tau/l_0}^{t}\alpha_0(\tau-l_0(t-\xi),\xi)d\xi+\sum_{k=1}^{n-1}\int\limits_{t-(\tau+k\tau_d)/l_0}^{t-(\tau+(k-1)\tau_d)/l_0}\alpha_0(\tau+k\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)d\xi+$$

$$+\int\limits_{0}^{t-(\tau+(n-1)\tau_d)/l_0}\alpha_0(\tau+n\tau_d-l_0(t-\xi),\xi)d\xi.$$

Тогда после преобразований получаем соотношение

$$\theta_0(t,u(t))^{-\tau/\tau_d}\,\Psi_n(\tau,t)=\varphi_0(\tau+n\tau_d-l_0t)\exp\left(n\ln\mu q_0-d_0t+\frac{d_1l_0-d_2}{2}t^2-\right.$$

$$\left.-d_1t\tau-d_1t\tau_dn+\frac{d_1\tau\tau_dn}{l_0}+\frac{d_1n(n-1)}{2l_0}\tau_d^2+\beta\left(\frac{n\tau}{l_0}-nt+\frac{\tau_dn(n-1)}{2l_0}\right)\right).$$

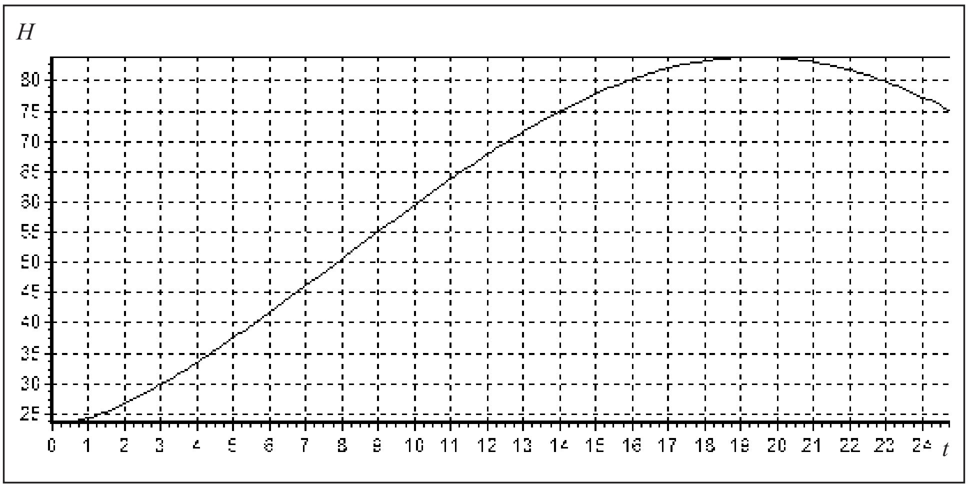

Рис. 1. График функции $H(t)$ для варианта А

Найдем теперь функцию

$$h_1(\tau,t)=\begin{cases}Q_1(\tau,t) & \text{для } t\ge 0,\ \tau_d+l_1t\le\tau\le\tau_{\max},\\ Q_2(\tau,t) & \text{для } t\ge 0,\ \tau_d\le\tau\le\tau_d+l_1t,\end{cases}$$

где

$$Q_1(\tau,t)=\varphi_1(\tau-l_1 t)\exp\left(-\int_0^t s_1(\tau-l_1(t-\xi),\xi)d\xi\right)=$$

$$=\varphi_1(\tau-l_1 t)\exp\left(\frac{c_1 l_1-c_2}{2}t^2-(c_0+c_1\tau)t\right),$$

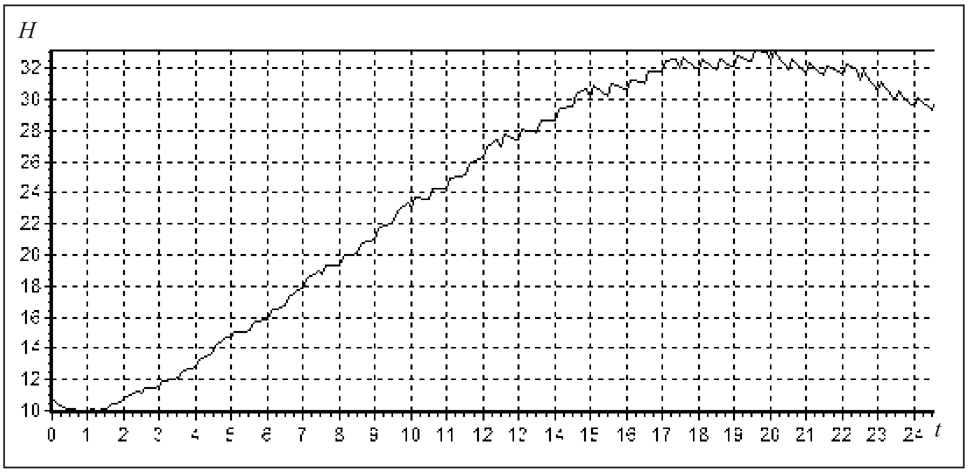

Рис. 2. График функции $H(t)$ для варианта B

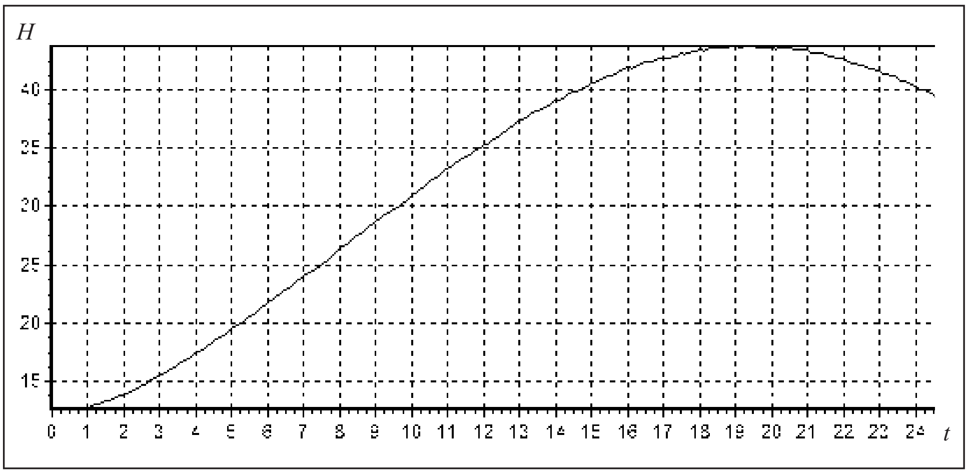

Рис. 3. График функции $H(t)$ для варианта C

$$Q_2(\tau,t)=(1-\theta_0(t^*(\tau,t)))h_0(\tau_d,t^*(\tau,t))\exp\left(-\int_{t^*}^t s_1(\tau-l_1(t-\xi),\xi)d\xi\right)=$$

$$=(1-q_0\exp(-\beta t^*))h_0(\tau_d,t^*)\exp\left(\left(c_0+\frac{c_2}{2}\frac{\tau_d-\tau}{l_1}+c_2 t+c_1\tau_d-\frac{c_1(\tau_d-\tau)}{2}\right)\frac{\tau_d-\tau}{l_1}\right)$$

,

$$t^*(\tau,t)=(\tau_d-\tau)/l_1+t.$$

Зададим значения параметров модели (1)–(8) $T=\tau_{\max}=25$, $\tau_d=2$, $\mu=2$, $q_0=0{,}75$, $\beta=0{,}02$, $l_0=l_1=0{,}8$, $s_0(\tau,t)=0{,}02$, $s_1(\tau,t)=0{,}02+0{,}12\tau$ и рассмотрим

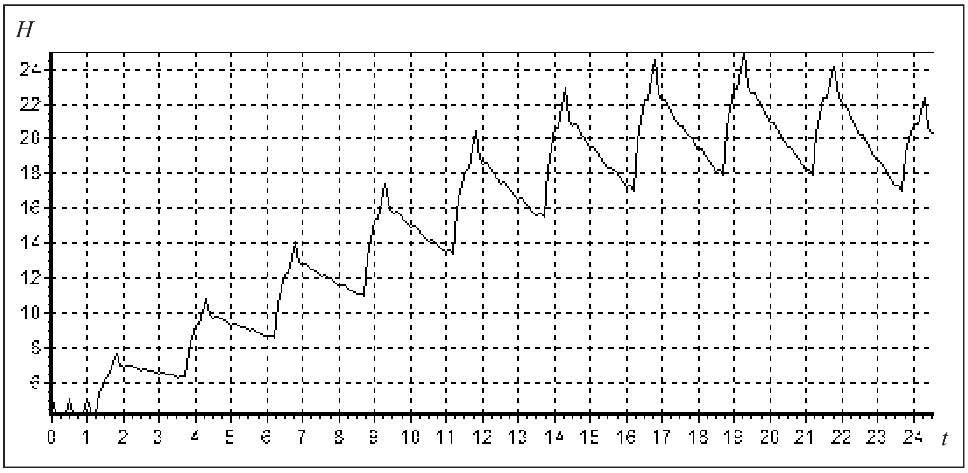

Рис. 4. График функции $H(t)$ для варианта D

различные сценарии развития системы.

Рассмотрим случай, характерный для начальных условий вида

$$\varphi_0(\tau) = (N_0 + k_0\tau)\exp(-a_p\tau^2 - b_p\tau),$$

$$\varphi_1(\tau) = M_0 \exp(-c_p\tau).$$

Для справедливости условия $\varphi_1(\tau_d) = (1-\theta_0(0))\varphi_0(\tau_d)$ (см. (17)) необходимо, чтобы выполнилось равенство

$$M_0 = (1-q_0)(N_0 + k_0\tau)\exp(-a_p\tau_d^2 - (b_p - c_p)\tau_d).$$

Условие непрерывности функции $h_0(\tau, t)$ имеет вид

$$b_p = \frac{1}{\tau_d}\ln\left(\frac{\mu q_0(N_0 + k_0\tau_d)}{N_0}\right) - a_p\tau_d.$$

Для непрерывной дифференцируемости функции $h_0(\tau, t)$ на границе $\bar{\tau} = l_0 t - n\tau_d$ условие (10) принимает вид

$$a_p = \frac{d_1}{2l_0} + \frac{\beta}{2l_0\tau_d} + \frac{k_0}{2(N_0 + k_0\tau_d)\tau_d} - \frac{k_0}{2N_0\tau_d}.$$

Условие (11) непрерывной дифференцируемости функции $h_1(\tau, t)$ на границе $\bar{\tau} = l_1 t + \tau_d$ преобразуется к виду

$$c_p = \frac{\beta q_0}{l_1(1-q_0)} - \frac{1}{l_1}\left(d_0 + d_1\tau_d + \frac{l_0 k_0}{N_0 + k_0\tau_d} - l_0(2a_p\tau_d + b_p)\right).$$

Графики численного моделирования для данного сценария развития биологической системы представлены на рис. 1–4.

Рассмотрим вариант A, для которого $N_0 = 10$ и $k_0 = 0$. При условиях $a_p = \dfrac{\beta}{2l_0\tau_d}$ и $b_p = \dfrac{1}{\tau_d}\ln(\mu q_0) - \dfrac{\beta}{2l_0}$ получим не только непрерывность функции $h_0(\tau, t)$, но и тождество $\Psi_n(\tau, t) \equiv \Psi_{n+1}(\tau, t)$. График динамики интегральной функции $H(t)$ для сценария A представлен на рис. 1. Этот вариант может служить описанием здорового безстрессового роста числа клеток в организме или числа особей моноциклической популяции, например одноклеточных организмов.

Рассмотрим варианты B и C, для которых $N_0 = 5$ и $k_0 = 0{,}2$. Единственное их отличие состоит в том, что для варианта B не выполняется условие непрерывности функции $h_0(\tau, t)$. Различие сценариев отражено на рис. 2 и 3. Варианты B и C могут служить описанием динамики агрегации клеток в организме или динамики развития моноциклической популяции одноклеточных организмов при стрессовых воздействиях окружающей среды.

Рассмотрим теперь разрывное начальное условие вида

$$\varphi_0(\tau) = \begin{cases} N_0, & \tau_0 \le \tau \le \tau_1, \\ 0, & 0 \le \tau < \tau_0,\ \tau_1 < \tau \le \tau_d; \end{cases}$$

$$\varphi_1(\tau) \equiv 0 .$$

При этом $0 < \tau_0 < \tau_1 < \tau_d$.

Сценарий данного варианта представлен на рис. 4 (вариант D). На графике наблюдается резкая волнообразность функции плотности клеток. Этот вариант может служить описанием динамики агрегации клеток в условиях «негладкого» развития, когда нормальный рост невозможен ввиду влияния стрессовых факторов среды.

Таким образом, с помощью модели (1)–(6) можно исследовать различные сценарии развития плотности особей моноциклических агрегаций. Решение данной системы представлено в уравнениях (12)–(16), откуда вытекают условия его принадлежности классу непрерывно-дифференцируемых функций.

Авторы благодарны профессору А.Г. Наконечному за обсуждение материала статьи и ценные замечания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Загородній Ю.В. Моделі імітації росту та розвитку рослин у сприятливих і небезпечних умовах інфекційних захворювань // Вісник КНУ імені Тараса Шевченка. — 2006. — № 7. — С. 10–15.
2. Акименко В.В., Наконечный А.Г. Модели оптимального управления процессами межрегиональной миграции в условиях рисков // Кибернетика и системный анализ. — 2006. — № 3, С. 107–122.
3. Акименко В.В. Моделирование двухмерных процессов переноса при помощи нелинейных монотонных схем второго порядка // Там же. — 2003. — № 6. — С. 75–93.
4. Акименко В.В. Нелинейные монотонные схемы повышенного порядка точности для уравнений переноса // Журн. вычисл. математики и мат. физики. — 1999. — **39**, № 5. — С. 805–816.
5. Марчук Г.И. Дымников В.П. Залесный В.Б. Математические модели в геофизической гидродинамике и численные методы их реализации. — Л.: Гидрометеоиздат, 1987. — 296 с.
6. Тихонов А.Н., Самарский А.А. Уравнения математической физики. — М.: Наука. — 2004. — 798 с.
7. Клюшин Д.А., Ляшко Н.И., Онопчук Ю.М. Математическое моделирование и оптимизация внутриопухольного распределения лекарств // Кибернетика и системный анализ. — 2007. — № 6. — С. 147–154.
8. Динамическая теория биологических популяций / Под ред. Р.А. Полуэктова. — М.: Наука, 1974. — 456 с.
9. Торнли Дж. Математические модели физиологии растений. — К.: Наук. думка, 1982. — 312 с.
10. Мусієнко М.М. Фізіологія рослин. — К.: Фітосоціоцентр, 2001. — 392 с.

Поступила 22.10.2009