



Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Московский государственный технический университет
имени Н. Э. Баумана (национальный
исследовательский университет)»
(МГТУ им. Н.Э. Баумана)

Факультет «Фундаментальные науки»

Кафедра «Математическое моделирование»

РАСЧЕТНО-ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

к выпускной квалификационной работе

на тему:

ИНВАРИАНТНЫЕ КОМПАКТЫ И СТАБИЛЬНОСТЬ ПОЛОЖЕНИЙ РАВНОВЕСИЯ В МОДЕЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КЛЕТОК ИММУНИТЕТА И МОЗГОВОЙ ОПУХОЛИ

Студент группы ФН12-81Б

(подпись, дата) *М.Д. Кирдин*

Руководитель ВКР

(подпись, дата) *А.П. Крищенко*

Консультант

(подпись, дата)

Консультант

(подпись, дата)

Нормоконтролер

(подпись, дата) *М.А. Велищанский*

2024г.

РЕФЕРАТ

Расчетно-пояснительная записка 55 с., 11 рис., 21 источник.

ФУНКЦИЯ ЛЯПУНОВА; ИНВАРИАНТНЫЕ КОМПАКТЫ; ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ; АТТРАКТОР.

Данная работа описывает динамику развития злокачественных глиом с учетом их взаимодействия с иммунной системой при помощи системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Предложенная математическая модель описывает взаимодействие клеток глиомы, макрофагов, активированных цитотоксичных Т-лимфоцитов (Т-киллеров), иммуноподавляющего фактора $TGF-\beta$ и иммуностимулирующего фактора $IFN-\gamma$. Динамика данной модели были исследована аналитически на предмет устойчивости с помощью методов локализации инвариантных компактов. Были найдены граничные положения равновесия, соответствующие отсутствию глиомы, а также было найдено компактное множество, содержащее аттрактор системы. При помощи численных методов было найдено и исследовано на предмет устойчивости и внутреннее положение равновесия при определенных значениях параметров.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1 ЛОКАЛИЗАЦИЯ ИНВАРИАНТНЫХ КОМПАКТОВ	7
1.1 Постановка задачи	7
1.2 Основные определения и теоремы	8
1.3 Положительная инвариантность множества D	9
1.4 Инвариантные множества внутри множества D	19
2 ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛОЖЕНИЙ РАВНОВЕСИЯ	26
2.1 Метод выбора функции Ляпунова для определенного класса систем	26
2.2 Положения равновесия на границе множества D	28
2.3 Положения равновесия внутри множества D	31
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	36
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	37
ПРИЛОЖЕНИЕ А	40

ВВЕДЕНИЕ

Глиомы — тип опухолей головного или спинного мозга, развивающихся из глиальных клеток. Глиомы делятся на доброкачественные и злокачественные по степени агрессивности. Доброкачественные опухоли растут медленно и не распространяются на другие органы, но они могут вызывать давление на мозг и нарушать его функции. Злокачественные глиомы быстро растут и могут распространяться на другие части мозга. В зависимости от структуры и мутаций, глиомы также разделяются на астроцитомы, олигодендроглиомы и глиобластомы [1].

Лечение глиом зависит от множества факторов, включая тип, размер и расположение опухоли, а также общее состояние здоровья пациента. Стандартные методы лечения включают хирургическое вмешательство, радиотерапию и химиотерапию. От 30% до 40% от всех мозговых опухолей [2] являются глиомами, поэтому последние годы значительные усилия были направлены на разработку иммунотерапии или оптимизации уже существующих методов, чтобы улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов. Для этого необходимо исследование механизмов, лежащих в основе роста и распространения раковых клеток. Данная задача может быть решена путем составления и исследования математических моделей, описывающих динамику взаимодействия раковых и иммунных клеток в различных ситуациях.

Системы дифференциальных уравнений позволяют дать количественное представление многим биологическим процессам, протекающим во время заболевания [3]. Например, взаимодействие патогена и иммунной системы с учетом воздействия терапевтических белков [4], реакция системы раково-иммунитет на химиотерапию [5–8] или взаимодействие клеток иммунитета и раковых клеток с условием поражения ВИЧ т-хелперов [9]. В частности может быть предсказана динамика развития глиом в различных сценариях [10].

Многие виды рака, включая опухоли головного и спинного мозга, подвергались системной иммунотерапии путем экзогенного введения иммунных клеток или иммунорегулирующих факторов с ограниченным успехом. Chakraborty и Hanson сформулировали задачу оптимального управления доставкой лекарств к опухоли мозга с целью минимизации плотности опухолевых клеток и снижения побочного действия лекарств с помощью метода конечных

элементов Галеркина [11]. Vandara и др. предложили математическую модель для рациональной разработки таргетных стратегий (in-silico) для эффективной транспортировки Паклитаксела, антимиотического препарата, через гематоэнцефалический барьер [12]. Kirkby и др. сформулировали модель глиобластомы, которая предсказывает эффекты эскалации дозы радиотерапии и воспроизводит чрезвычайно точные клинические данные [13]. Schmitz и др. с помощью модели клеточного автомата опухоли мозга изучали гетерогенные опухоли, содержащие как чувствительные к лечению, так и резистентные к нему клетки. Авторы исследовали моноклональные опухоли, двухпоточные с резистентной субпопуляцией и многопоточные опухоли с индуцированной мутацией и смогли представить данные о времени выживания по каждому из этих примеров [14]. Walker, Cook [15] на макроскопической модели разработали систему доставки лекарств к опухолям мозга, где авторы предположили, что лекарство доставляется как в нормальную, так и в опухолевую ткань через сосудистую систему. Посредством диффузии и конвекции препараты проникают в ткани мозга через сосудистую сеть, переносятся через гематоэнцефалический барьер и интерстициальное пространство. Оценив влияние изменения параметров на доставку лекарств, они нашли оптимальный способ конвективной доставки лекарств в центр опухоли. Kronik и др. [16] рассмотрели интерактивную динамику цитотоксических Т-лимфоцитов, клеток опухоли мозга, основного комплекса гистосовместимости (МНС) класса-I и МНС класса-II, а также цитокинов $TGF-\beta$ и $IFN-\gamma$, где они использовали компьютерное моделирование для проверки модели и поиска предполагаемых сценариев лечения. Полученные ими результаты свидетельствуют о том, что глиобластома может быть уничтожена с помощью новых стратегий с интенсивной дозировкой или путем значительного стимулирования эндогенного иммунного ответа или инфузии Т-клеток, как показано в их математической модели.

В данной работе была поставлена цель провести исследование модели, представленной в [17] при помощи методов локализации инвариантных компактов [18, 19], исследование устойчивости положений равновесия системы при помощи построения функций Ляпунова.

Нахождение инвариантных компактов позволит говорить об асимптотическом поведении траекторий системы, что на практике дает возможность

судить о дальнейшем ходе заболевания по количествам клеток глиом, макрофагов, т-киллеров, белков $TGF-\beta$, и гамма интерферонов.

1 ЛОКАЛИЗАЦИЯ ИНВАРИАНТНЫХ КОМПАКТОВ

1.1 Постановка задачи

Рассмотрим следующую пятимерную систему с неотрицательными переменными $x = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5)$ и положительными параметрами:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = r_1 x_1 \left(1 - \frac{x_1}{c_1}\right) - \frac{1}{x_4 + e_1} (\alpha_1 x_2 + \alpha_2 x_3) \frac{x_1}{x_1 + k_1}, \\ \dot{x}_2 = r_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{c_2}\right) + \frac{x_5}{k_4 + x_5} a_1 \frac{1}{x_4 + e_2} - \alpha_3 \frac{x_1}{x_1 + k_2} x_2, \\ \dot{x}_3 = a_2 \frac{x_1}{k_5 + x_4} - \mu_1 x_3 - \alpha_4 \frac{x_1}{x_1 + k_3} x_3, \\ \dot{x}_4 = s_1 + b_1 x_1 - \mu_2 x_4, \\ \dot{x}_5 = b_2 x_3 - \mu_3 x_5, \end{cases} \quad (1)$$

где $t \geq 0$ — время;

x_1 — количество клеток глиомы;

x_2 — количество макрофагов;

x_3 — количество Т-киллеров;

x_4 — количество белков $TGF\beta$;

x_5 — количество γ -интерферонов.

Также из биологических соображений будем полагать, что начальные условия имеют следующий вид:

$$x_1(0) \geq 0, x_2(0) \geq 0, x_3(0) \geq 0, x_4(0) \geq 0, x_5(0) \geq 0. \quad (2)$$

Введем следующие обозначения:

$$\mathbb{R}_{+,0}^n = \{x = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n : x_i \geq 0, i = \overline{1, n}\}, \mathbb{R}_{+,0} = \{x \in \mathbb{R} : x \geq 0\}.$$

Для системы (1) покажем, что множество $D = \mathbb{R}_{+,0}^5 = \{x \geq 0\}$ положительно инвариантно, проведем исследование инвариантности пересечений множества D с координатными плоскостями, а также систем, являющихся ограничениями (1) на инвариантные координатные плоскости. Кроме того, найдем компактное множество, содержащее аттрактор системы.

1.2 Основные определения и теоремы

Определение 1. Точка p называется Ω -предельной точкой траектории $x = x(t)$ в случае, если существует такая последовательность $\{t_n\}$, где $t_n \rightarrow +\infty$ при $n \rightarrow +\infty$, что $x(t_n) \rightarrow p$ при $n \rightarrow +\infty$. Множество всех предельных точек траектории $x = x(t)$ называется Ω -предельным множеством.

Определение 2. Множество M называется *инвариантным* для непрерывной динамической системы $\dot{x} = F(x)$, $x \in D \subset \mathbb{R}^n$, если

$$\forall x_0 \in M \quad x(0) = x_0 \implies x(t) \in M, \forall t \in \mathbb{R}.$$

т.е. для любой точки $x_0 \in M$ решение системы $x(t)$ с начальным условием $x(0) = x_0$ не выходит за пределы M для любого $t \in \mathbb{R}$.

Определение 3. Множество M называется *положительно инвариантным* для непрерывной динамической системы $\dot{x} = F(x)$, $x \in \mathbb{R}^n$, если

$$\forall x_0 \in M \quad x(0) = x_0 \implies x(t) \in M, t > 0.$$

т.е. для любой точки $x_0 \in M$ решение системы $x(t)$ с начальным условием $x(0) = x_0$ не выходит за пределы M при $t > 0$.

Теорема 1. [19, с. 20] Все инвариантные множества динамической системы $\dot{x} = F(x)$, $x \in D \subset \mathbb{R}^n$, $F \in C^1$, содержащиеся в множестве $Q \subset D$, содержатся в *локализирующем множестве*

$$\Omega(\varphi, Q) = \{x \in Q : \varphi_{\inf}(Q) \leq \varphi(x) \leq \varphi_{\sup}(Q)\},$$

где $\varphi(x)$ — гладкая на множестве D функция, называемая *локализирующей функцией*, $\dot{\varphi}(x)$ — производная $\varphi(x)$ в силу системы $\dot{x} = F(x)$,

$$\varphi_{\inf}(Q) = \inf_{S(\varphi) \cap Q} \varphi(x), \quad \varphi_{\sup}(Q) = \sup_{S(\varphi) \cap Q} \varphi(x),$$

а $S(\varphi) = \{x \in \mathbb{R}^n : \dot{\varphi}(x) = 0\}$ — *универсальное сечение* функции $\varphi(x)$.

Теорема 2. [20, с. 84] Траектория динамической системы $\dot{x} = F(x)$ с начальным значением из любого компакта фазового пространства продолжается вперед(назад) либо неограниченно, либо до границы этого компакта.

Теорема 3. [21, с. 114] Если траектория $x = x(t)$ непрерывной динамической системы $\dot{x} = F(x)$, $x \in D \subset \mathbb{R}^n$ ограничена и принадлежит D при $t \geq 0$, то ее Ω –предельное множество L^+ — непустой инвариантный компакт и $x(t)$ стремится к L^+ при $t \rightarrow +\infty$.

1.3 Положительная инвариантность множества D

Теорема 4. (Коши) Пусть функция $F(x, t)$ кусочно непрерывна по t и удовлетворяет неравенству

$$\|F(x, t) - F(y, t)\| \leq L\|x - y\|,$$

где L — постоянная, при любых x, y из ε -окрестности $O_\varepsilon = x : \|x - x_0\| < \varepsilon$ точки x_0 и любого $t \in [t_0, t_1]$. Тогда существует $\delta > 0$ для которого решение задачи Коши вида

$$\dot{x} = F(x, t), \quad x(t_0) = x_0 \in G, \quad t \geq t_0,$$

где G — область определения системы, существует и единственно при $t \in [t_0, t_0 + \delta)$.

Утверждение 1. Система (1) с начальными условиями (2) имеет, причем единственное, решение на области D .

◀ Правая часть системы — непрерывно-дифференцируемая на множестве D функция. Из этого следует, что она локально липшицева в каждой точке этого множества, т.е. для любой его точки справедлива теорема Коши. Таким образом, в каждой точке D существует, причем единственное, решение задачи Коши. ▶

Теорема 5. Множество $D = \mathbb{R}_{+,0}^5$ является положительно инвариантным для системы (1).

◀ Заметим, что граница множества D — множество точек с хотя бы одной нулевой координатой. Таким образом, достаточно показать, для траекторий системы, начинающихся на границе D , справедливо, что

$$x_i(t) \geq 0, \quad i = \overline{1, 5}, \quad t \in [0, \varepsilon), \quad \varepsilon > 0.$$

Рассмотрим случай, когда

$$x_1(0) = 0, x_2(0) \geq 0, x_3(0) \geq 0, x_4(0) \geq 0, x_5(0) \geq 0. \quad (3)$$

Для каждого такого начального условия существует $\varepsilon_1 > 0$ такое, что существует, причем единственное, решение задачи Коши:

$$x_1 = x_1(t), x_2 = x_2(t), x_3 = x_3(t), x_4 = x_4(t), x_5 = x_5(t), t \in [0, \varepsilon_1),$$

обращающее систему (1) в тождество. Рассмотрим исходную систему при $t = 0$:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(0) = 0, \\ \dot{x}_2(0) = r_2 x_2(0) \left(1 - \frac{x_2(0)}{c_2}\right) + \frac{x_5(0)}{k_4 + x_5(0)} a_1 \frac{1}{x_4(0) + e_2}, \\ \dot{x}_3(0) = -\mu_1 x_3(0), \\ \dot{x}_4(0) = s_1 - \mu_2 x_4(0), \\ \dot{x}_5(0) = b_2 x_3(0) - \mu_3 x_5(0). \end{cases}$$

Решение $x_1(t) \equiv 0$ удовлетворяет начальному условию $x_1(0) = 0$, а также удовлетворяет первому уравнению исходной системы при $t = 0$. При подстановке $x_1(t) \equiv 0$ в (1) первое уравнение становится тождеством, а сама система преобразуется к следующему виду:

$$\begin{cases} \dot{x}_2(t) = r_2 x_2(t) \left(1 - \frac{x_2(t)}{c_2}\right) + \frac{x_5(t)}{k_4 + x_5(t)} a_1 \frac{1}{x_4(t) + e_2}, \\ \dot{x}_3(t) = -\mu_1 x_3(t), \\ \dot{x}_4(t) = s_1 - \mu_2 x_4(t), \\ \dot{x}_5(t) = b_2 x_3(t) - \mu_3 x_5(t). \end{cases}$$

Определив $x_2(t), \dots, x_5(t)$ как решения системы с пониженным порядком, из единственности решения задачи Коши имеем, что

$$x_1 \equiv 0, x_2 = x_2(t), x_3 = x_3(t), x_4 = x_4(t), x_5 = x_5(t), t \in [0, \varepsilon_1),$$

является решением исходной системы с начальными условиями (3), лежащим

на плоскости $x_1 = 0$ и не покидающим области D через неё.

Для каждого из начальных условий вида

$$x_1(0) \geq 0, x_2(0) \geq 0, x_3(0) \geq 0, x_4(0) = 0, x_5(0) \geq 0,$$

имеется $\varepsilon_2 > 0$ такое, что существует единственное решение задачи Коши на полуинтервале $t \in [0, \varepsilon_2)$, обращающее систему (1) в тождество. В этом случае

$$\dot{x}_4(0) = s_1 + b_1 x_1(0) > 0,$$

т.е.

$$x_4(t) > 0, t \in (0, \varepsilon_2)$$

и траектории не выходят из D через плоскость $x_4 = 0$.

Рассмотрим случай, когда

$$x_1(0) \geq 0, x_2(0) \geq 0, x_3(0) = 0, x_4(0) \geq 0, x_5(0) \geq 0. \quad (4)$$

Для каждого такого начального условия имеется $\varepsilon_3 > 0$ такое, что существует единственное решение задачи Коши на $t \in [0, \varepsilon_3)$ обращающее систему (1) в тождество. Рассмотрим исходную систему при $t = 0$:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(0) = r_1 x_1(0) \left(1 - \frac{x_1(0)}{c_1}\right) - \frac{\alpha_1 x_2(0)}{x_4(0) + e_1} \frac{x_1(0)}{x_1(0) + k_1}, \\ \dot{x}_2(0) = r_2 x_2(0) \left(1 - \frac{x_2(0)}{c_2}\right) + \frac{x_5(0)}{k_4 + x_5(0)} \frac{a_1}{x_4(0) + e_2} - \alpha_3 \frac{x_1(0)}{x_1(0) + k_2} x_2(0), \\ \dot{x}_3(0) = a_2 \frac{x_1(0)}{k_5 + x_4(0)}, \\ \dot{x}_4(0) = s_1 + b_1 x_1(0) - \mu_2 x_4(0), \\ \dot{x}_5(0) = -\mu_3 x_5(0). \end{cases}$$

Если $x_1(0) > 0$, то и $\dot{x}_3(0) > 0$, из чего $x_1(t) > 0, t \in (0, \tilde{\varepsilon}_3), \tilde{\varepsilon}_3 \leq \varepsilon_3$ и траектория не выходит из D через плоскость $x_3 = 0$. Если же $x_1(0) = 0$, то

при $t = 0$ система примет вид:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(0) = 0, \\ \dot{x}_2(0) = r_2 x_2(0) \left(1 - \frac{x_2(0)}{c_2}\right) + \frac{x_5(0)}{k_4 + x_5(0)} a_1 \frac{1}{x_4(0) + e_2}, \\ \dot{x}_3(0) = 0, \\ \dot{x}_4(0) = s_1 + b_1 x_1(0) - \mu_2 x_4(0), \\ \dot{x}_5(0) = -\mu_3 x_5(0). \end{cases}$$

Тогда, аналогично случаю с границей $x_1 = 0$, $x_1(t) \equiv 0$. При этом решение $x_3(t) \equiv 0$ удовлетворяет начальному условию $x_3(0) = 0$ и уравнению $\dot{x}_3 \equiv 0$. При его подстановке вместе с $x_1(t) \equiv 0$ в исходную систему получим, что:

$$\begin{cases} \dot{x}_2(t) = r_2 x_2(t) \left(1 - \frac{x_2(t)}{c_2}\right) + \frac{x_5(t)}{k_4 + x_5(t)} a_1 \frac{1}{x_4(t) + e_2}, \\ \dot{x}_4(t) = s_1 - \mu_2 x_4(t), \\ \dot{x}_5(t) = -\mu_3 x_5(t). \end{cases}$$

Если определить x_2 , x_4 , x_5 как решения системы с пониженным порядком на плоскости $x_1 = x_3 = 0$, то из единственности решения следует, что

$$x_1 \equiv 0, x_2 = x_2(t), x_3 \equiv 0, x_4 = x_4(t), x_5 = x_5(t), t \in [0, \varepsilon_3],$$

является решением исходной системы для которого выполняются (4) при $x_1(0) = 0$, лежащим на плоскости $x_1 = x_3 = 0$ и не покидающим области D через границу $x_3 = 0$.

В случае если

$$x_1(0) \geq 0, x_2(0) \geq 0, x_3(0) \geq 0, x_4(0) \geq 0, x_5(0) = 0. \quad (5)$$

Для каждого такого начального условия существует $\varepsilon_4 > 0$ такое, что существует единственное решение задачи Коши при $t \in [0, \varepsilon_4)$ обращающее

систему (1) в тождество. При $t = 0$ исходная система примет вид:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(0) = r_1 x_1(0) \left(1 - \frac{x_1(0)}{c_1}\right) - \frac{1}{x_4(0) + e_1} (\alpha_1 x_2(0) + \alpha_2 x_3(0)) \frac{x_1(0)}{x_1(0) + k_1}, \\ \dot{x}_2(0) = r_2 x_2(0) \left(1 - \frac{x_2(0)}{c_2}\right) - \alpha_3 \frac{x_1(0)}{x_1(0) + k_2} x_2(0), \\ \dot{x}_3(0) = a_2 \frac{x_1(0)}{k_5 + x_4(0)} - \mu_1 x_3(0) - \alpha_4 \frac{x_1(0)}{x_1(0) + k_3} x_3(0), \\ \dot{x}_4(0) = s_1 + b_1 x_1(0) - \mu_2 x_4(0), \\ \dot{x}_5(0) = b_2 x_3(0). \end{cases}$$

В случае если $x_3(0) > 0$ получим, что $\dot{x}_5(0) > 0$, из чего

$$x_5(t) > 0, t \in (0, \tilde{\varepsilon}_4), \tilde{\varepsilon}_4 \leq \varepsilon_4$$

и траектория не выходит из D через плоскость $x_5 = 0$. При $x_3(0) = 0$, в свою очередь, система в начальный момент преобразуется к следующему виду:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(0) = r_1 x_1(0) \left(1 - \frac{x_1(0)}{c_1}\right) - \frac{\alpha_1 x_2(0)}{x_4(0) + e_1} \frac{x_1(0)}{x_1(0) + k_1}, \\ \dot{x}_2(0) = r_2 x_2(0) \left(1 - \frac{x_2(0)}{c_2}\right) - \alpha_3 \frac{x_1(0)}{x_1(0) + k_2} x_2(0), \\ \dot{x}_3(0) = a_2 \frac{x_1(0)}{k_5 + x_4(0)}, \\ \dot{x}_4(0) = s_1 + b_1 x_1(0) - \mu_2 x_4(0), \\ \dot{x}_5(0) = 0. \end{cases}$$

Здесь при $x_1(0) > 0$ имеем, что $\dot{x}_3(0) > 0$, то есть

$$\ddot{x}_5(0) = b_2 \dot{x}_3(0) - \mu_3 \dot{x}_5(0) = b_2 \dot{x}_3(0) > 0.$$

Из этого следует, что $x_5(t) > 0, t \in (0, \tilde{\varepsilon}'_4), \tilde{\varepsilon}'_4 \leq \varepsilon_4$ и траектория не выходит из D через плоскость $x_5 = 0$. При $x_1(0) = 0$ система в начальный момент

примет следующий вид:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(0) = 0, \\ \dot{x}_2(0) = r_2 x_2(0) \left(1 - \frac{x_2(0)}{c_2}\right), \\ \dot{x}_3(0) = 0, \\ \dot{x}_4(0) = s_1 - \mu_2 x_4(0), \\ \dot{x}_5(0) = 0. \end{cases}$$

Тогда решения $x_1(t) \equiv 0$, $x_3(t) \equiv 0$, $x_5(t) \equiv 0$ удовлетворяет начальным условиям (5) и уравнениям

$$\dot{x}_1(t) = 0, \dot{x}_3(t) = 0, \dot{x}_5(t) = 0.$$

При их подстановке в исходную систему получим, что:

$$\begin{cases} \dot{x}_2(t) = r_2 x_2(t) \left(1 - \frac{x_2(t)}{c_2}\right), \\ \dot{x}_4(t) = s_1 - \mu_2 x_4(t). \end{cases}$$

Если определить x_2 и x_4 как решения системы с пониженным порядком на плоскости $x_1 = x_3 = x_5 = 0$, то из единственности решения следует, что

$$x_1 \equiv 0, x_2 = x_2(t), x_3 \equiv 0, x_4 = x_4(t), x_5 \equiv 0, t \in [0, \varepsilon_4),$$

является решением исходной системы с начальными условиями (5), где

$$x_1(0) = 0, x_3(0) = 0, x_5(0) = 0,$$

которое лежит на плоскости $x_1 = x_3 = x_5 = 0$ и не покидает область D через границу $x_5 = 0$.

Рассмотрим случай, когда

$$x_1(0) \geq 0, x_2(0) = 0, x_3(0) \geq 0, x_4(0) \geq 0, x_5(0) \geq 0. \quad (6)$$

Для каждого такого начального условия также существует $\varepsilon_5 > 0$ такое, что существует единственное решение задачи Коши на полуинтервале $t \in [0, \varepsilon_5)$

обращающее систему исходную систему в тождество. В начальный момент времени (1) принимает вид:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(0) = r_1 x_1(0) \left(1 - \frac{x_1(0)}{c_1}\right) - \frac{\alpha_2 x_3(0)}{x_4(0) + e_1} \frac{x_1(0)}{x_1(0) + k_1}, \\ \dot{x}_2(0) = \frac{x_5(0)}{k_4 + x_5(0)} a_1 \frac{1}{x_4(0) + e_2}, \\ \dot{x}_3(0) = a_2 \frac{x_1(0)}{k_5 + x_4(0)} - \mu_1 x_3(0) - \alpha_4 \frac{x_1(0)}{x_1(0) + k_3} x_3(0), \\ \dot{x}_4(0) = s_1 + b_1 x_1(0) - \mu_2 x_4(0), \\ \dot{x}_5(0) = b_2 x_3(0) - \mu_3 x_5(0). \end{cases}$$

В случае, если $x_5(0) > 0$ получим, что $\dot{x}_2(0) > 0$, из чего

$$x_2(t) > 0, t \in (0, \tilde{\varepsilon}_5), \tilde{\varepsilon}_5 \leq \varepsilon_5$$

и траектория не выходит из D через плоскость $x_2 = 0$. При $x_5(0) = 0$, в свою очередь, система преобразуется к следующему виду:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(0) = r_1 x_1(0) \left(1 - \frac{x_1(0)}{c_1}\right) - \frac{\alpha_2 x_3(0)}{x_4(0) + e_1} \frac{x_1(0)}{x_1(0) + k_1}, \\ \dot{x}_2(0) = 0, \\ \dot{x}_3(0) = a_2 \frac{x_1(0)}{k_5 + x_4(0)} - \mu_1 x_3(0) - \alpha_4 \frac{x_1(0)}{x_1(0) + k_3} x_3(0), \\ \dot{x}_4(0) = s_1 + b_1 x_1(0) - \mu_2 x_4(0), \\ \dot{x}_5(0) = b_2 x_3(0). \end{cases}$$

В случае, если $x_3(0) > 0$ получим, что $\dot{x}_5(0) > 0$, из чего

$$\ddot{x}_2(0) = a_1 \frac{\dot{x}_5(0)}{k_4(x_4(0) + e_2)} > 0.$$

Тогда $x_2(t) > 0, t \in (0, \tilde{\varepsilon}'_5), \tilde{\varepsilon}'_5 \leq \varepsilon_5$ и траектория не выходит из D через плоскость $x_2 = 0$. При $x_3(0) = 0$ заметим, что $\ddot{x}_2(0) = 0$ и система в начальный

момент примет следующий вид:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(0) = r_1 x_1(0) \left(1 - \frac{x_1(0)}{c_1}\right), \\ \dot{x}_2(0) = 0, \\ \dot{x}_3(0) = a_2 \frac{x_1(0)}{k_5 + x_4(0)}, \\ \dot{x}_4(0) = s_1 + b_1 x_1(0) - \mu_2 x_4(0), \\ \dot{x}_5(0) = 0. \end{cases}$$

Здесь при $x_1(0) > 0$ имеем, что $\dot{x}_3(0) > 0$, $\ddot{x}_5(0) > 0$, то есть

$$x_3(t) > 0, t \in (0, \tilde{\varepsilon}_5''), \tilde{\varepsilon}_5'' \leq \varepsilon_5.$$

Из этого следует, что

$$\ddot{x}_2(0) = a_1 \frac{\ddot{x}_5(0)}{k_4(x_4(0) + e_2)} > 0.$$

и тогда $x_2(t) > 0, t \in (0, \tilde{\varepsilon}_5''), \tilde{\varepsilon}_5'' \leq \varepsilon_5$ и траектория не выходит из D через плоскость $x_2 = 0$. При $x_1(0) = 0$ система в начальный момент примет следующий вид:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(0) = 0, \\ \dot{x}_2(0) = 0, \\ \dot{x}_3(0) = 0, \\ \dot{x}_4(0) = s_1 - \mu_2 x_4(0), \\ \dot{x}_5(0) = 0. \end{cases}$$

Тогда решения $x_1(t) \equiv 0, x_2(t) \equiv 0, x_3(t) \equiv 0, x_5(t) \equiv 0$ удовлетворяет начальным условиям (5) и уравнениям

$$\dot{x}_1(t) = 0, \dot{x}_2(t) = 0, \dot{x}_3(t) = 0, \dot{x}_5(t) = 0.$$

При их подстановке в исходную систему получим, что:

$$\begin{cases} \dot{x}_4(t) = s_1 - \mu_2 x_4(t), \end{cases}$$

Тогда если определить x_4 как решение системы с пониженным порядком на плоскости $x_1 = x_2 = x_3 = x_5 = 0$, то из единственности решения следует, что

$$x_1 \equiv 0, x_2 \equiv 0, x_3 \equiv 0, x_4 = x_4(t), x_5 \equiv 0, t \in [0, \varepsilon_5),$$

является решением исходной системы с начальными условиями (5), где

$$x_1(0) = 0, x_2(0) = 0, x_3(0) = 0, x_5(0) = 0,$$

которое лежит на плоскости $x_1 = x_2 = x_3 = x_5 = 0$ и не покидает область D через границу $x_2 = 0$. Таким образом, траектории системы не пересекают ни одну из границ $x_i = 0$, $i \in \overline{1, 5}$. ►

Заметим, что из доказательства данной теоремы следует, что некоторые координатные плоскости положительно инвариантны относительно системы (1). Для координатных плоскостей $x_i = 0$ условие инвариантности – выполнение равенств $\dot{x}_i = 0$ для траекторий, начинающихся в них. Таким образом, плоскости

$$x_1 = 0;$$

$$x_1 = 0, x_3 = 0;$$

$$x_1 = 0, x_3 = 0, x_5 = 0,$$

а также прямая $x_1 = 0, x_2 = 0, x_3 = 0, x_5 = 0$ являются инвариантными относительно исходной системы.

Рассмотрим плоскость $x_1 = 0$. Исходная система на этом множестве принимает вид:

$$\begin{cases} \dot{x}_2 = r_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{c_2}\right) + \frac{x_5}{k_4 + x_5} a_1 \frac{1}{x_4 + e_2}, \\ \dot{x}_3 = -\mu_1 x_3, \\ \dot{x}_4 = s_1 - \mu_2 x_4, \\ \dot{x}_5 = b_2 x_3 - \mu_3 x_5. \end{cases}$$

У преобразованной системы имеется два положения равновесия:

$$P_1 \left(0, 0, \frac{s_1}{\mu_2}, 0 \right), P_2 \left(c_2, 0, \frac{s_1}{\mu_2}, 0 \right).$$

Рассмотрим плоскость $x_1 = 0, x_3 = 0$. Исходная система на этом множестве принимает вид:

$$\begin{cases} \dot{x}_2 = r_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{c_2} \right) + \frac{x_5}{k_4 + x_5} a_1 \frac{1}{x_4 + e_2}, \\ \dot{x}_4 = s_1 - \mu_2 x_4, \\ \dot{x}_5 = -\mu_3 x_5. \end{cases}$$

У данной системы также два положения равновесия:

$$P_1 \left(0, \frac{s_1}{\mu_2}, 0 \right), P_2 \left(c_2, \frac{s_1}{\mu_2}, 0 \right).$$

Рассмотрим плоскость $x_1 = 0, x_3 = 0, x_5 = 0$. Исходная система на этом множестве принимает вид:

$$\begin{cases} \dot{x}_2 = r_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{c_2} \right), \\ \dot{x}_4 = s_1 - \mu_2 x_4, \end{cases}$$

У преобразованной системы также два положения равновесия: $\left(0, \frac{s_1}{\mu_2} \right)$ и $\left(c_2, \frac{s_1}{\mu_2} \right)$.

Рассмотрим прямую $x_1 = 0, x_2 = 0, x_3 = 0, x_5 = 0$. Исходная система на этом множестве принимает вид:

$$\{\dot{x}_4 = s_1 - \mu_2 x_4,$$

У данной системы единственное положение равновесия — $x_4 = \frac{s_1}{\mu_2}$.

1.4 Инвариантные множества внутри множества D

Теорема 6. Все компактные инвариантные множества системы (1) содержатся в положительно инвариантных множествах

$$\begin{aligned}
 K_1 &= \{0 \leq x_1 \leq \bar{x}_1 = c_1\} \cap D, \\
 K_2 &= \left\{ \frac{s_1}{\mu_2} = \underline{x}_4 \leq x_4 \leq \bar{x}_4 = \frac{s_1}{\mu_2} + b_1 c_1 \right\} \cap K_1, \\
 K_3 &= \left\{ 0 \leq x_3 \leq \bar{x}_3 = \frac{a_2 \bar{x}_1}{k_5 + \underline{x}_4} \cdot \frac{\bar{x}_1 + k_2}{\mu_1 k_2} \right\} \cap K_2, \\
 K_4 &= \left\{ 0 \leq x_5 \leq \bar{x}_5 = \frac{b_2 \bar{x}_3}{\mu_3} \right\} \cap K_3, \\
 K_5 &= \left\{ 0 \leq x_2 \leq \bar{x}_2 = \frac{c_2}{2} + \sqrt{\frac{c_2^2}{4} + \frac{a_1 \bar{x}_5}{k_4(\underline{x}_4 + e_2)}} \right\} \cap K_4.
 \end{aligned}$$

◀ Пусть $\varphi_1(x) = x_1$. Тогда на области D :

$$\dot{\varphi}_1(x) = r_1 x_1 \left(1 - \frac{x_1}{c_1}\right) - \frac{1}{x_4 + e_1} (\alpha_1 x_2 + \alpha_2 x_3) \frac{x_1}{x_1 + k_1}.$$

Универсальное сечение на D можно задать следующим образом:

$$S(\varphi_1, D) = \left\{ r_1 x_1 \left(1 - \frac{x_1}{c_1}\right) - \frac{1}{x_4 + e_1} (\alpha_1 x_2 + \alpha_2 x_3) \frac{x_1}{x_1 + k_1} = 0 \right\} \cap D.$$

Преобразуем равенство, задающее это множество:

$$S(\varphi_1, D) = \left\{ x_1 \left(r_1 \left(1 - \frac{x_1}{c_1}\right) - \frac{\alpha_1 x_2 + \alpha_2 x_3}{(x_1 + k_1)(x_4 + e_1)} \right) = 0 \right\} \cap D.$$

Тогда $x_1 = 0$ или $x_1 = c_1 \left(1 - \frac{\alpha_1 x_2 + \alpha_2 x_3}{r_1(x_1 + k_1)(x_4 + e_1)}\right)$. Таким образом, экстремальные значения $\varphi_1(x)$ на множестве $S(\varphi_1, D)$:

$$\inf_{x \in S(\varphi_1, D)} \varphi_1 = 0, \quad \sup_{x \in S(\varphi_1, D)} \varphi_1 = c_1,$$

из чего локализирующее множество $\Omega(\varphi_1, D)$ задается следующим образом:

$$\Omega(\varphi_1, D) = \{0 \leq x_1 \leq c_1 = \bar{x}_1\} \cap D = K_1.$$

Далее возьмем $\varphi_2(x) = x_4$. В таком случае универсальное сечение имеет вид:

$$S(\varphi_2, K_1) = \{s_1 + b_1x_1 - \mu_2x_4 = 0\} \cap K_1.$$

На множестве $S(\varphi_2, K_1)$

$$\inf_{x \in S(\varphi_2, K_1)} \varphi_2 = \frac{s_1}{\mu_2} = \underline{x}_4, \quad \sup_{x \in S(\varphi_2, K_1)} \varphi_2 = \frac{s_1}{\mu_2} + \frac{b_1c_1}{\mu_2} = \bar{x}_4.$$

Следовательно, локализирующее множество можно задать как

$$\Omega(\varphi_2, K_1) = \{\underline{x}_4 \leq x_4 \leq \bar{x}_4\} \cap K_1 = K_2.$$

Пусть $\varphi_3(x) = x_3$. Универсальное сечение для данной функции:

$$S(\varphi_3, K_2) = \left\{ a_2 \frac{x_1}{k_5 + x_4} - \mu_1x_3 - \alpha_4 \frac{x_1}{x_1 + k_3} x_3 = 0 \right\} \cap K_2.$$

Преобразовав выражение, задающее $S(\varphi_3, K_2)$, получим

$$x_3 = \frac{a_2x_1}{k_5 + x_4} \cdot \frac{x_1 + k_3}{\mu_1x_1 + \mu_1k_3 + \alpha_4x_1}.$$

Тогда на множестве $S(\varphi_3, K_2)$

$$\inf_{x \in S(\varphi_3, K_2)} \varphi_3 = 0, \quad \sup_{x \in S(\varphi_3, K_2)} \varphi_3 \leq \frac{a_2\bar{x}_1}{k_5 + \underline{x}_4} \cdot \frac{\bar{x}_1 + k_3}{\mu_1k_3} = \bar{x}_3.$$

Таким образом, локализирующее множество:

$$\Omega(\varphi_3, K_2) = (\{0 \leq x_3 \leq \sup x_3\} \cap K_2) \subset (\{0 \leq x_3 \leq \bar{x}_3\} \cap K_2) = K_3.$$

Возьмем $\varphi_4(x) = x_5$. В таком случае универсальное сечение:

$$S(\varphi_4, K_3) = \{b_2x_3 - \mu_3x_5 = 0\} \cap K_3.$$

На множестве $S(\varphi_4, K_3)$

$$\inf_{x \in S(\varphi_4, K_3)} \varphi_4 = 0, \quad \sup_{x \in S(\varphi_4, K_3)} \varphi_4 = \frac{b_2 \bar{x}_3}{\mu_3} = \bar{x}_5,$$

поэтому

$$\Omega(\varphi_4, K_3) = \{0 \leq x_5 \leq \bar{x}_5\} \cap K_3 = K_4.$$

Далее, пусть $\varphi_5(x) = x_2$. Тогда

$$S(\varphi_5, K_4) = \left\{ r_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{c_2} \right) + \frac{x_5}{k_4 + x_5} a_1 \frac{1}{x_4 + e_2} - \alpha_3 \frac{x_1}{x_1 + k_2} x_2 = 0 \right\} \cap K_4.$$

Рассмотрим равенство, задающее универсальное сечение S_{φ_5} . Заметим, что на множестве $S(\varphi_5, K_4)$:

$$\begin{aligned} r_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{c_2} \right) + \frac{x_5}{k_4 + x_5} a_1 \frac{1}{x_4 + e_2} - \alpha_3 \frac{x_1 x_2}{x_1 + k_2} &\leq \\ &\leq r_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{c_2} \right) + \frac{a_1 \bar{x}_5}{(\bar{x}_5 + k_4)(\underline{x}_4 + e_2)}. \end{aligned}$$

Т.е.

$$x_2^2 - c_2 x_2 - \frac{a_1 \bar{x}_5}{(\bar{x}_5 + k_4)(\underline{x}_4 + e_2)} \leq 0.$$

Таким образом,

$$0 \leq x_2 \leq \frac{c_2}{2} + \sqrt{\frac{c_2^2}{4} + \frac{a_1 \bar{x}_5}{(\bar{x}_5 + k_4)(\underline{x}_4 + e_2)}} = \bar{x}_2.$$

Итого, локализирующее множество имеет следующий вид:

$$\Omega(\varphi_5, K_4) = \{0 \leq x_2 \leq \bar{x}_2\} \cap K_4 = K_5. \quad \blacktriangleright$$

Теорема 7. Множество K_5 является компактным и содержит аттрактор системы (1).

◀ Рассмотрим множество

$$K_1(\tau_1) = \{0 \leq x_1 \leq c_1 + \tau_1\} \cap D, \quad \tau_1 \geq 0.$$

Заметим, что на множестве $D \setminus K_1(\tau_1) = \{x_1 > c_1 + \tau_1\}$ производная локализующей функции $\dot{\varphi}_1$ в силу системы $\dot{\varphi}_1 < 0$. Действительно, на этом множестве

$$\dot{\varphi}_1 \leq r_1 x_1 \left(1 - \frac{x_1}{c_1}\right) < -r_1(c_1 + \tau_1) \frac{\tau_1}{c_1} \leq 0.$$

Таким образом множества $K_1(\tau_1)$ положительно инвариантны. Далее будем говорить, что $c_1 + \tau_1 = \bar{\xi}_1(\tau_1)$.

Рассмотрим множество

$$K_2(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2) = \left\{ \frac{s_1}{\mu_2} - \tilde{\tau}_2 \leq x_4 \leq \frac{s_1}{\mu_2} + \frac{b_1 \bar{\xi}_1(\tau_1)}{\mu_2} + \tau_2 \right\} \cap K_1(\tau_1), \tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2 \geq 0.$$

На множестве $\left\{ x_4 > \frac{s_1}{\mu_2} + \frac{b_1 \bar{\xi}_1(\tau_1)}{\mu_2} + \tau_2 \right\} \cap K_1(\tau_1)$

$$\dot{\varphi}_2 = s_1 + b_1 x_1 - \mu_2 x_4 < -\mu_2 \tau_2 \leq 0.$$

На множестве $\left\{ x_4 < \frac{s_1}{\mu_2} - \tilde{\tau}_2 \right\} \cap K_1(\tau_1)$

$$\dot{\varphi}_2 = s_1 + b_1 x_1 - \mu_2 x_4 > \mu_2 \tilde{\tau}_2 \geq 0.$$

Таким образом, множества $K_2(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2)$ положительно инвариантны. Обозначим

$$\begin{aligned} \bar{\xi}_4(\tau_1, \tau_2) &= \frac{s_1}{\mu_2} + \frac{b_1 \tilde{x}_1}{\mu_2} + \tau_2, \\ \underline{\xi}_4(\tilde{\tau}_2) &= \frac{s_1}{\mu_2} - \tilde{\tau}_2. \end{aligned}$$

Пусть

$$K_3(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3) = \left\{ 0 \leq x_3 \leq \frac{a_2 \bar{\xi}_1(\tau_1)}{k_5 + \underline{\xi}_4(\tilde{\tau}_2)} \cdot \frac{\bar{\xi}_1(\tau_1) + k_3}{\mu_1 k_3} + \tau_3 \right\} \cap K_2(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2),$$

где $\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3 \geq 0$. Тогда на множестве

$$\begin{aligned} K_2(\tau_1, \tilde{\tau}_2, \tau_2) \setminus K_3(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3) = \\ = \left\{ x_3 > \frac{a_2 \bar{\xi}_1(\tau_1)}{k_5 + \underline{\xi}_4(\tilde{\tau}_2)} \cdot \frac{\bar{\xi}_1(\tau_1) + k_3}{\mu_1 k_3} + \tau_3 \right\} \cap K_2(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2) \end{aligned}$$

справедливо, что

$$\begin{aligned} \dot{\varphi}_3 = a_2 \frac{x_1}{k_5 + x_4} - \mu_1 x_3 - \alpha_4 \frac{x_1}{x_1 + k_3} x_3 < a_2 \frac{\bar{\xi}_1(\tau_1)}{k_5 + \underline{\xi}_4(\tilde{\tau}_2)} - \\ - \left(\mu_1 + \alpha_4 \frac{\bar{\xi}_1(\tau_1)}{\bar{\xi}_1(\tau_1) + k_3} \right) x_3 < a_2 \frac{\bar{\xi}_1(\tau_1)}{k_5 + \underline{\xi}_4(\tilde{\tau}_2)} - \frac{\mu_1 k_3}{\bar{\xi}_1(\tau_1) + k_3} x_3 < -\frac{\mu_1 k_2 \tau_3}{\bar{\xi}_1(\tau_1) + k_2} \leq 0. \end{aligned}$$

Таким образом, множества $K_3(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3)$ положительно инвариантны. Далее будем считать, что

$$\bar{\xi}_3(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3) = \frac{a_2 \bar{\xi}_1(\tau_1)}{k_5 + \underline{\xi}_4(\tilde{\tau}_2)} \cdot \frac{\bar{\xi}_1(\tau_1) + k_2}{\mu_1 k_2} + \tau_3.$$

Положим, что

$$K_4(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4) = \left\{ 0 \leq x_5 \leq \frac{b_2 \bar{\xi}_3(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3)}{\mu_3} + \tau_4 \right\} \cap K_3(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3),$$

где $\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4 \geq 0$. На множестве

$$\begin{aligned} K_3(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3) \setminus K_4(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4) = \\ = \left\{ x_5 > \frac{b_2 \bar{\xi}_3(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3)}{\mu_3} + \tau_4 \right\} \cap K_3(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3) \end{aligned}$$

справедливо, что

$$\dot{\varphi}_4 = b_2 x_3 - \mu_3 x_5 < -\mu_3 \tau_4 \leq 0,$$

из чего множества $K_4(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4)$ за положительно инвариантны. Обозначим

$$\bar{\xi}_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4) = \frac{b_2 \bar{\xi}_3(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3)}{\mu_3} + \tau_4.$$

Рассмотрим множество

$$K_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5) = \left\{ 0 \leq x_2 \leq \frac{c_2}{2} + \sqrt{\frac{c_2^2}{4} + \frac{a_1 \bar{\xi}_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4)}{k_4(\xi_4(\tilde{\tau}_2) + e_2)}} + \tau_5 \right\} \cap K_4(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4),$$

где $\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5 \geq 0$. Можно провести следующую оценку $\dot{\varphi}_2$:

$$\dot{\varphi}_2 \leq r_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{c_2} \right) + \frac{a_1 \bar{\xi}_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4)}{(\bar{\xi}_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4) + k_4)(\xi_4(\tilde{\tau}_2) + e_2)}.$$

Пусть

$$\begin{aligned} \bar{\xi}_2(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4) &= \frac{c_2}{2} + \sqrt{\frac{c_2^2}{4} + \frac{a_1 \bar{\xi}_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4)}{(\bar{\xi}_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4) + k_4)(\xi_4(\tilde{\tau}_2) + e_2)}}, \\ \underline{\xi}_2(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4) &= \frac{c_2}{2} - \sqrt{\frac{c_2^2}{4} + \frac{a_1 \bar{\xi}_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4)}{(\bar{\xi}_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4) + k_4)(\xi_4(\tilde{\tau}_2) + e_2)}}. \end{aligned}$$

В таком случае, на множестве

$$\begin{aligned} K_4(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4) \setminus K_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5) &= \\ &= \{x_2 > \bar{\xi}_2(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4) + \tau_5\} \cap K_4(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4) \end{aligned}$$

имеет место оценка

$$\begin{aligned} \dot{\varphi}_2 &\leq -(x_2 - \bar{\xi}_2(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4))(x_2 - \underline{\xi}_2(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4)) < \\ &< -2\tau_5 \cdot \sqrt{\frac{c_2^2}{4} + \frac{a_1 \bar{\xi}_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4)}{(\bar{\xi}_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4) + k_4)(\xi_4(\tilde{\tau}_2) + e_2)}} \leq 0. \end{aligned}$$

Следовательно, множества $K_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5)$ положительно инвариантны. Также можно заметить, что множества $K_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5)$ компактны при

$$\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5 \geq 0.$$

Покажем, что множество K_5 содержит аттрактор системы. Согласно теореме 2, решение автономной системы вида $\dot{x} = F(x)$, где $F(x)$ — гладкое

векторное поле, с начальным значением из любого компакта продолжается вперед неограниченно, либо до границы этого компакта. Для любой траектории системы (1) существует такой набор $\tau_i = \hat{\tau}_i$, что ее начальная точка будет содержаться в множестве

$$\hat{K}_5 = K_5(\hat{\tau}_1, \hat{\tau}_2, \hat{\tau}_2, \hat{\tau}_3, \hat{\tau}_4, \hat{\tau}_5).$$

Т.к. компакт \hat{K}_5 положительно инвариантен и $\dot{\varphi}_i(x) < 0$ на границе \hat{K}_5 , то решения, начинающиеся в $\hat{K}_5 \setminus K_5$, не будут достигать границы \hat{K}_5 и могут быть неограниченно продолжены. Тогда траектории, начинающиеся в \hat{K}_5 ограничены и принадлежат этому компакт при $t \geq 0$. Из теоремы 3 следует, что предельные множества траекторий из \hat{K}_5 — непустые инвариантные компакты. Согласно теореме 6, K_5 содержит все инвариантные компакты системы, т.е. K_5 также содержит предельные множества траекторий из \hat{K}_5 . Т.к. для любой точки из D можно подобрать τ_i такие, что соответствующий компакт $K_5(\tau_1, \tau_2, \tilde{\tau}_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5)$ ее содержит, можно сделать вывод о том, что K_5 содержит предельные множества всех траекторий, начинающихся в D . Таким образом, K_5 — положительно инвариантный компакт, содержащий аттрактор системы. ►

2 ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛОЖЕНИЙ РАВНОВЕСИЯ

2.1 Метод выбора функции Ляпунова для определенного класса систем

Рассмотрим следующий класс динамических систем:

$$\dot{x}_i = F_i(x), \quad x = (x_1, \dots, x_n) \in D, \quad i = \overline{1, n},$$

где $D = \mathbb{R}_{+,0}^n$, правые части $F_i(x)$ — дробно-рациональные функции (далее ДРФ) вида

$$F_i(x) = \frac{P_i(x)}{Q_i(x)},$$

где $P(x)$ и $Q(x)$ — многочлены порядков не выше n и $Q(x)$ не имеет корней в D .

Для динамических систем данного вида за функцию Ляпунова для внутреннего положения равновесия $\hat{x} = (\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_n) \in D$ можно принять следующее выражение:

$$V(x) = 2 \sum_{i \in \sigma_1} \tilde{k}_i \left(x_i - \hat{x}_i - \hat{x}_i \ln \frac{x_i}{\hat{x}_i} \right) + \frac{1}{2} \sum_{j \in \sigma_2} \tilde{k}_j (x_j - \hat{x}_j)^2,$$

где σ_1 — множество номеров функций $F_i(x)$ кратных x_i ;

σ_2 — множество всех остальных номеров функций $F_j(x)$;

\tilde{k}_i — положительные параметры.

Производная такой функции в силу системы будет представима в виде квадратичной формы:

$$\dot{V}(x) = (x - \hat{x})^T H(x) (x - \hat{x}),$$

где $H(x)$ — симметричная функциональная матрица размера $n \times n$, координатными функциями которой являются дробно-рациональные функции.

На области D для $V(x)$ должны выполняться следующие условия:

$$V(x) > 0, \quad V(\hat{x}) = 0, \quad \hat{x} \in D, \quad x \in D \setminus \{\hat{x}\}.$$

Квадратичные слагаемые неотрицательно определены на области D , слагае-

мые вида

$$x_j - \hat{x}_j - \hat{x}_j \ln \frac{x_j}{\hat{x}_j}$$

также неотрицательны в D . Производная $V(x)$ в силу системы:

$$\begin{aligned} \dot{V}(x) &= \sum_{i \in \sigma_1} \tilde{k}_i \left(1 - \frac{\hat{x}_i}{x_i}\right) x_i \tilde{F}_i(x) + \sum_{j \in \sigma_2} \tilde{k}_j (x_j - \hat{x}_j) F_j(x) = \\ &= \sum_{i \in \sigma_1} \tilde{k}_i (x_i - \hat{x}_i) \tilde{F}_i(x) + \sum_{j \in \sigma_2} \tilde{k}_j (x_j - \hat{x}_j) F_j(x). \end{aligned}$$

Разложим функцию $P_i(x)$ в многочлен Тейлора в точке $x = \hat{x}$. Т.к. $P_i(x)$ — многочлен порядка не выше n , остаточный член в данном разложении будет равен нулю. Заметим, что \hat{x} — положение равновесия, т.е. $P_i(\hat{x}) = 0$ и

$$\begin{aligned} P_i(x) &= \sum_{j=1}^n \frac{\partial P_i(\hat{x})}{\partial x_j} (x_j - \hat{x}_j) + \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n \frac{\partial^2 P_i(\hat{x})}{\partial x_j \partial x_k} (x_j - \hat{x}_j) (x_k - \hat{x}_k) + \dots \\ &\dots + \sum_{j_1=1}^n \dots \sum_{j_n=1}^n \frac{\partial^n P_i(\hat{x})}{\partial x_{j_1} \dots \partial x_{j_n}} (x_{j_1} - \hat{x}_{j_1}) \cdot \dots \cdot (x_{j_n} - \hat{x}_{j_n}). \quad (7) \end{aligned}$$

Тогда разделив (7) на соответствующий многочлен $Q_i(x)$ получим, что каждая функция $F_i(x)$ может быть представлена как

$$F_i(x) = \sum_{p \in \tilde{\sigma}_i} (x_p - \hat{x}_p) h_p(x),$$

где $h_p(x)$ — ДРФ, $\tilde{\sigma}_i$ — множество всех номеров x_p , $p \in \{1, \dots, n\}$, входящих в $F_i(x)$. Тогда производная $V(x)$ в силу системы примет вид:

$$\dot{V}(x) = \sum_{i \in \sigma_1} \tilde{k}_i (x_i - \hat{x}_i) \sum_{p \in \tilde{\sigma}_i} (x_p - \hat{x}_p) h_p(x) + \sum_{j \in \sigma_2} \tilde{k}_j (x_j - \hat{x}_j) \sum_{q \in \tilde{\sigma}_j} (x_q - \hat{x}_q) h_q(x).$$

Сложив все слагаемые с повторяющимися множителями $(x_i - \hat{x}_i)(x_j - \hat{x}_j)$ и положив равными нулю коэффициенты при множителях отсутствующих в сумме, получим квадратичную форму с симметричной функциональной матрицей $H(x)$:

$$\dot{V}(x) = (x - \hat{x})^T H(x) (x - \hat{x}).$$

2.2 Положения равновесия на границе множества D

Теорема 8. (Ляпунова об устойчивости по первому приближению)
Пусть правая часть автономной системы $\dot{x} = f(x)$, $x \in \mathbb{R}^n$, непрерывно дифференцируема в некоторой окрестности нулевого положения равновесия и $A = \left. \frac{\partial f(x)}{\partial x} \right|_{x=0}$. Тогда нулевое положение равновесия асимптотически устойчиво, если все корни характеристического уравнения матрицы A имеют отрицательные действительные части, и неустойчиво, если у матрицы A есть корень характеристического уравнения с положительной действительной частью.

Определение 4. Положение равновесия называется некритическим, если собственные значения матрицы его линейного приближения имеют ненулевые действительные части. Иначе ПР называется критическим.

Теорема 9. Система (1) на границе области D при положительных значениях параметров имеет положения равновесия $P_1 \left(0, 0, 0, \frac{s_1}{\mu_2}, 0\right)$ и $P_2 \left(0, c_2, 0, \frac{s_1}{\mu_2}, 0\right)$.

Теорема 10. Положение равновесия $P_1 \left(0, 0, 0, \frac{s_1}{\mu_2}, 0\right)$ является неустойчивым, а положение равновесия $P_2 \left(0, c_2, 0, \frac{s_1}{\mu_2}, 0\right)$ является асимптотически устойчивым при условии $k_1 r_1 s_1 + e_1 k_1 \mu_2 r_1 < \alpha_1 c_2 \mu_2$ и неустойчивым при условии $k_1 r_1 s_1 + e_1 k_1 \mu_2 r_1 > \alpha_1 c_2 \mu_2$. При $k_1 r_1 s_1 + e_1 k_1 \mu_2 r_1 = \alpha_1 c_2 \mu_2$ необходимо дополнительное исследование.

◀ Заметим, что в некритических положениях равновесия, в отличие от критических, характеры устойчивости автономной системы и ее первого приближения в совпадают. Матрица Якоби исходной системы в точке P_1 :

$$\begin{pmatrix} r_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & r_2 & 0 & 0 & \frac{a_1}{k_4 \left(e_2 + \frac{s_1}{\mu_2}\right)} \\ \frac{a_2}{k_5 + \frac{s_1}{\mu_2}} & 0 & -\mu_1 & 0 & 0 \\ b_1 & 0 & 0 & -\mu_2 & 0 \\ 0 & 0 & b_2 & 0 & -\mu_3 \end{pmatrix}.$$

Набор ее собственных значений имеет вид

$$\lambda_1 = r_1, \quad \lambda_2 = r_2, \quad \lambda_3 = -\mu_1, \quad \lambda_4 = -\mu_2, \quad \lambda_5 = -\mu_3.$$

Т.к. все параметры системы положительны, можно сделать вывод о том, что согласно теореме Ляпунова об устойчивости по первому приближению система (1) неустойчива в ПР P_1 .

В точке P_2 матрица имеет вид:

$$\begin{pmatrix} r_1 - \frac{\alpha_1 c_2}{k_1 \left(e_1 + \frac{s_1}{\mu_2} \right)} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{\alpha_3 c_2}{k_2} & -r_2 & 0 & 0 & \frac{a_1}{k_4 \left(e_2 + \frac{s_1}{\mu_2} \right)} \\ \frac{a_2}{k_5 + \frac{s_1}{\mu_2}} & 0 & -\mu_1 & 0 & 0 \\ b_1 & 0 & 0 & -\mu_2 & 0 \\ 0 & 0 & b_2 & 0 & -\mu_3 \end{pmatrix}.$$

Ее набор собственных значений:

$$\lambda_1 = \frac{k_1 r_1 s_1 - \alpha_1 c_2 \mu_2 + e_1 k_1 \mu_2 r_1}{k_1 s_1 + e_1 k_1 \mu_2}, \quad \lambda_2 = -\mu_1, \\ \lambda_3 = -\mu_2, \quad \lambda_4 = -\mu_3, \quad \lambda_5 = -r_2.$$

Аналогично предыдущему случаю, из условия строгой положительности параметров системы следует, что в ПР P_2 система асимптотически устойчива при условии $k_1 r_1 s_1 + e_1 k_1 \mu_2 r_1 < \alpha_1 c_2 \mu_2$ и неустойчива при условии $k_1 r_1 s_1 + e_1 k_1 \mu_2 r_1 > \alpha_1 c_2 \mu_2$. Однако в случае когда $k_1 r_1 s_1 + e_1 k_1 \mu_2 r_1 = \alpha_1 c_2 \mu_2$ точка покоя P_2 является критической, т.е. теорема Ляпунова об устойчивости по первому приближению в этом случае не применима и необходимо дополнительное исследование. ►

Теорема 11. Положение $P_2 \left(0, c_2, 0, \frac{s_1}{\mu_2}, 0 \right)$ асимптотически устойчиво на инвариантной плоскости $G = \{x_1 = x_3 = x_5 = 0\} \cap D$.

◀ На плоскости G исходная система принимает следующий вид:

$$\begin{cases} \dot{x}_2 = r_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{c_2} \right), \\ \dot{x}_4 = s_1 - \mu_2 x_4. \end{cases} \quad (8)$$

Положение равновесия P_2 также будет являться положением равновесия для системы пониженного порядка (8) и эквивалентно точке $\tilde{P}_2 \left(c_2, \frac{c_1}{\mu_2} \right)$ на плос-

кости G . Тогда рассмотрим следующую функцию Ляпунова:

$$V(x_2, x_4) = 2\tilde{k}_1 \left(x_2 - c_2 - c_2 \ln \frac{x_2}{c_2} \right) + \frac{1}{2}\tilde{k}_2 \left(x_4 - \frac{s_1}{\mu_2} \right)^2,$$

где \tilde{k}_1, \tilde{k}_2 — положительные числовые коэффициенты. Производная функции Ляпунова в силу системы таким образом:

$$\dot{V}(x_2, x_4) = -(x_2 - c_2)\tilde{k}_1 \frac{r_2}{c_2}(x_2 - c_2) - \left(x_4 - \frac{s_1}{\mu_2} \right) \mu_2 \tilde{k}_2 \left(x_4 - \frac{s_1}{\mu_2} \right).$$

Ее можно представить как квадратичную форму следующего вида:

$$\dot{V}(x_2, x_4) = \begin{pmatrix} x_2 - c_2 & x_4 - \frac{s_1}{\mu_2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_{11} & \frac{1}{2}a_{12} \\ \frac{1}{2}a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_2 - c_2 \\ x_4 - \frac{s_1}{\mu_2} \end{pmatrix},$$

где $a_{11} = -\frac{r_2\tilde{k}_1}{c_2}$, $a_{12} = a_{21} = 0$, $a_{22} = -\mu_2\tilde{k}_2$. Пусть

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & \frac{1}{2}a_{12} \\ \frac{1}{2}a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{r_2\tilde{k}_1}{c_2} & 0 \\ 0 & -\mu_2\tilde{k}_2 \end{pmatrix}$$

Согласно критерию Сильвестра, если

$$a_{11} < 0, \det A > 0,$$

то квадратичная форма, соответствующая $\dot{V}(x_2, x_4)$, отрицательно определена. Легко заметить, что

$$a_{11} = -\frac{r_2\tilde{k}_1}{c_2} < 0,$$

$$\det A = a_{11}a_{22} - \frac{1}{4}a_{12}^2 = \frac{r_2\mu_2\tilde{k}_1\tilde{k}_2}{c_2} > 0$$

при положительных значениях параметров. Таким образом,

$$V(x) > 0, \dot{V}(x) < 0, x \in G \setminus \left\{ \tilde{P}_2 \right\},$$

из чего \tilde{P}_2 асимптотически устойчиво на G . ►

2.3 Положения равновесия внутри множества D

Пример 1. Рассмотрим систему (1) при значениях параметров, данных в [22]. Т.к. в источнике указан только диапазон значений параметра a_2 , положим, что $a_2 = 0.25$. Тогда система имеет граничные положения равновесия

$$P_1(0, 0, 0, 9134.920635, 0), P_2(0, 1000000, 0, 9134.920635, 0)$$

и внутреннее положение равновесия

$$P_3(875419.175014, 943091.744167, 151.680467, 9135.646993, 0.15168).$$

Проведем численное исследование положений равновесия и динамики траекторий.

Численно найдем матрицу Якоби системы с заданными параметрами в точке P_1 :

$$\begin{pmatrix} 0.010000 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.330700 & 0 & 0 & 0 \\ 0.000022 & 0 & -0.007000 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -6.933988 & 0 \\ 0 & 0 & 0.000102 & 0 & -0.102000 \end{pmatrix}.$$

Спектр данной матрицы имеет следующий вид:

$$\lambda_1 = -6.933988, \lambda_2 = -0.102000,$$

$$\lambda_3 = -0.007000, \lambda_4 = 0.010000, \lambda_5 = 0.3307000.$$

Спектр содержит два положительных собственных значения, т.е. положение равновесия P_1 неустойчиво в D .

Численно найдем матрицу Якоби системы с заданными параметрами в

точке P_2 :

$$\begin{pmatrix} 0.007097 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -0.718519 & -0.293721 & 0 & 0 & 0 \\ 0.000022 & 0 & -0.007000 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -6.933988 & 0 \\ 0 & 0 & 0.000102 & 0 & -0.102000 \end{pmatrix}.$$

Спектр данной матрицы имеет следующий вид:

$$\lambda_1 = -6.933988, \lambda_2 = -0.293721,$$

$$\lambda_3 = -0.102000, \lambda_4 = -0.007000, \lambda_5 = 0.007097.$$

Собственное число λ_5 — положительное действительное число, следовательно положение равновесия P_2 неустойчиво в D .

Матрица Якоби системы с заданными параметрами в точке P_3 :

$$\begin{pmatrix} -0.009635 & -0.000071 & -0.000014 & 0.003766 & 0 \\ -0.003638 & -0.309228 & 0 & 0 & 0 \\ 0.000014 & 0 & -0.129571 & -0.001766 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -6.933988 & 0 \\ 0 & 0 & 0.000102 & 0 & -0.102000 \end{pmatrix}.$$

Спектр данной матрицы имеет следующий вид:

$$\lambda_1 = -6.933988, \lambda_2 = -0.309229,$$

$$\lambda_3 = -0.129571, \lambda_4 = -0.102000, \lambda_5 = -0.009634.$$

Все собственные значения являются отрицательными действительными числами, т.е. положение равновесия P_3 асимптотически устойчиво.

Естественный интерес представит динамика траектории системы, начинающейся в точке $(1, 0, 0, 0, 0)$, представляющей собой начало процесса развития глиомы у человека. На рис. 1 дано графическое представление динамики развития болезни в течение первых 3000 дней. Можно заметить, что популяция раковых клеток при $t = 1500$ дням испытывает резкий скачок.

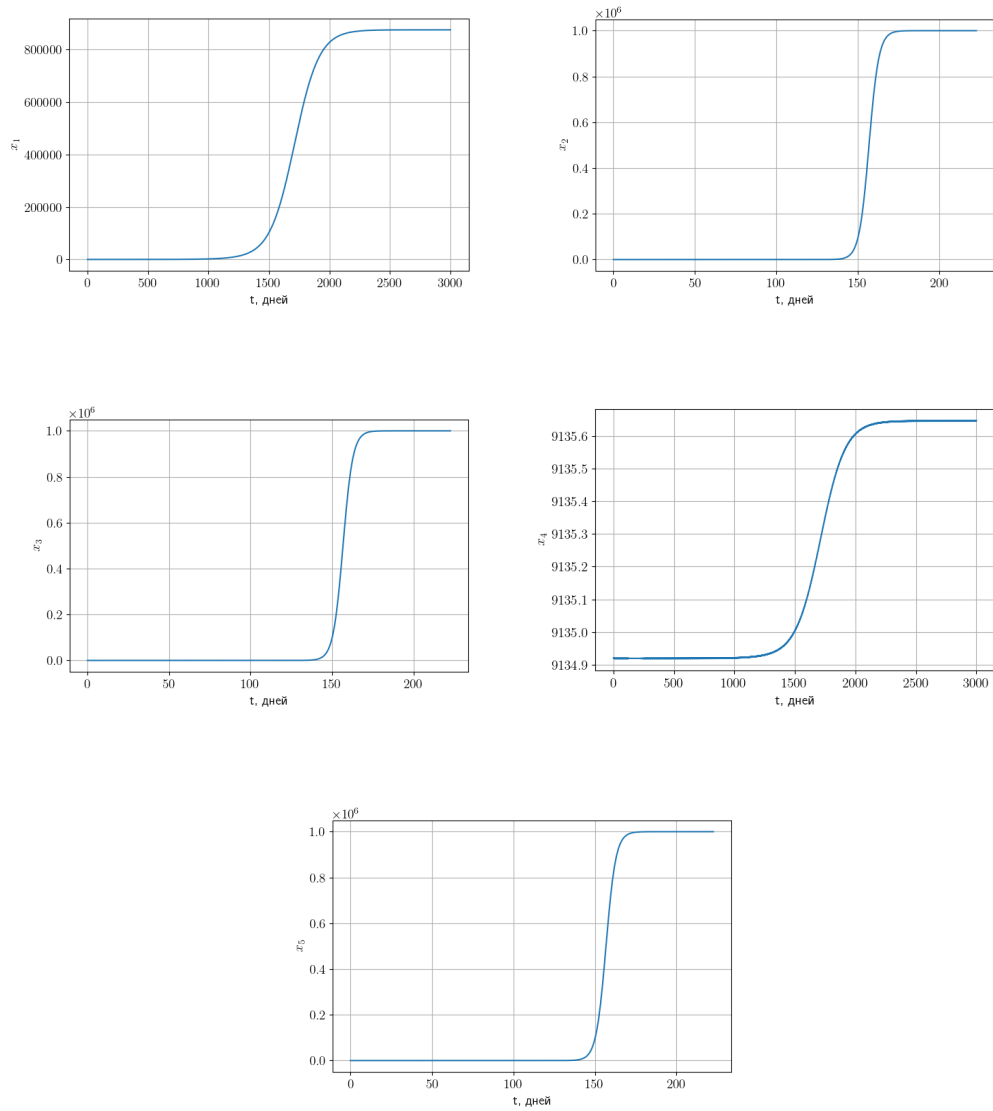


Рис. 1. Переходные процессы системы для каждой координаты

Также на рис. 2 показаны переходные процессы в различных тройках координат. Из рисунка видно, что траектория изначально стремится к положению равновесия P_2 , соответствующему здоровому состоянию у пациента, после чего стремится к ПР P_3 .

Проведем аналогичное моделирование для случайной траектории на плоскости $x_1 = x_3 = x_5 = 0$.

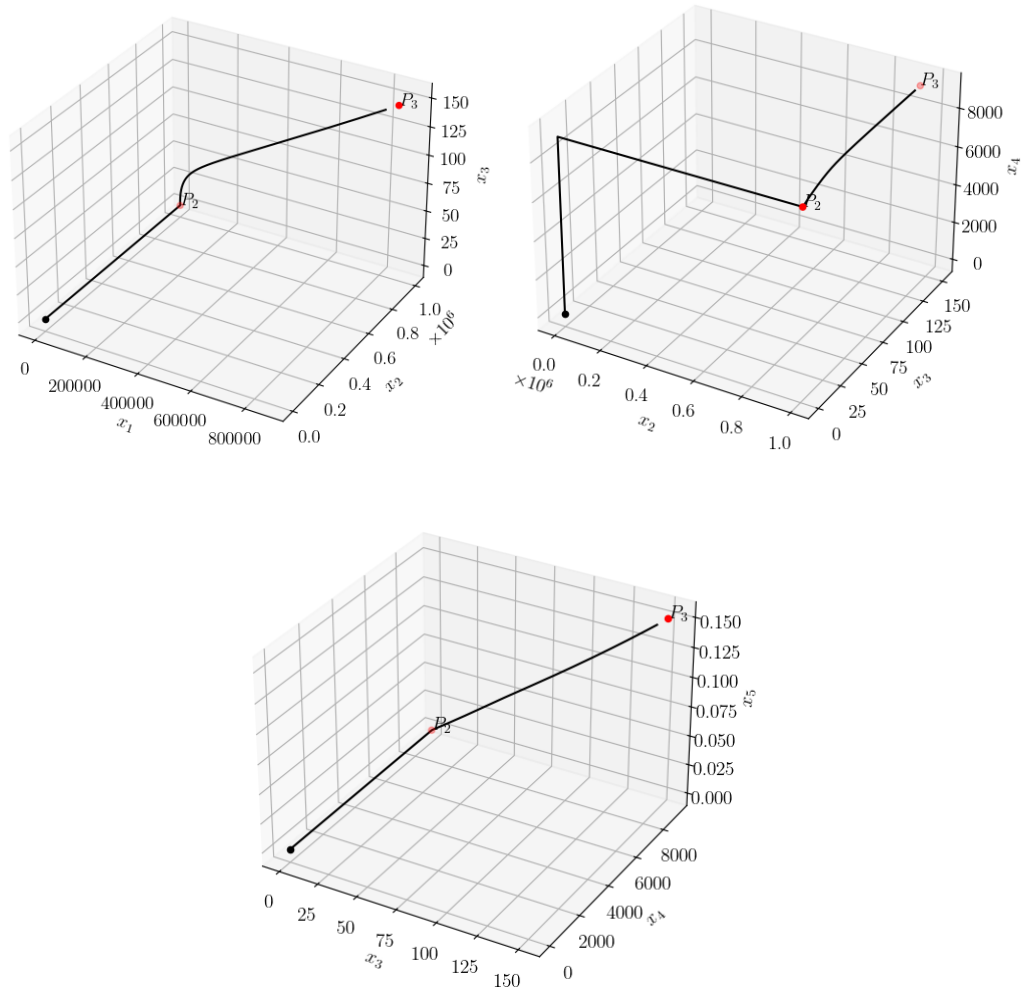


Рис. 2. Переходные процессы системы для различных троек координат

Из рис. 3 можно делать вывод о том, что траектория приходит к положению равновесия P_2 за $t = 35$ дней.

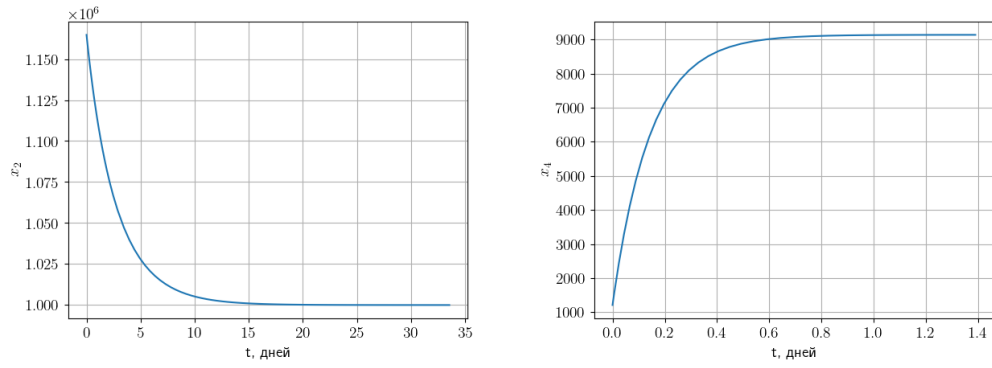


Рис. 3. Переходные процессы системы при выборе начальной точки на плоскости $x_1 = x_3 = x_5 = 0$

Также на рис. 4 было проведено моделирование траекторий системы внутри множества K_5 . Это показывает типичный ход траекторий системы внутри локализирующего множества.

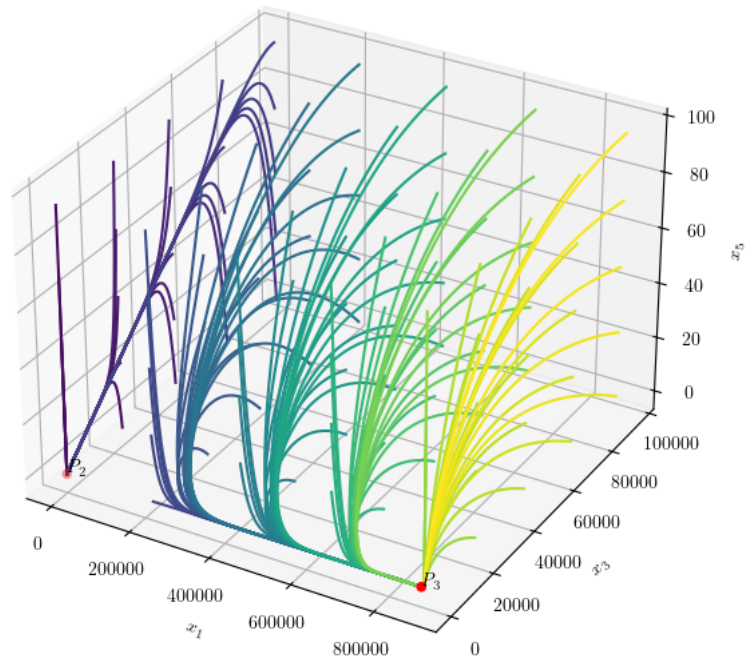


Рис. 4. Траектории системы в координатах x_1, x_3, x_5

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Математическое моделирование в онкологии играет важную роль, поскольку общие знания о причинах возникновения, механизме роста, методах устранения и лечения различных типов опухолей до сих пор остаются загадкой. Оно помогает ученым и врачам понять сложные процессы, происходящие в организме при развитии раковых заболеваний. Модель, рассмотренная в данной работе, позволяет оценить динамику взаимодействия между глиомой и иммунной системой.

Было показано, что траектории системы начинающиеся в D остаются в этом множестве. Это исключает нефизиологичные сценарии, при которых популяции клеток становятся отрицательными. Также было найдено компактное множество, содержащее аттрактор, что позволяет судить о ходе заболевания в долгосрочной перспективе.

Было найдено два положения равновесия на границе множества. Они соответствуют сценариям, когда раковые клетки в начале отсутствуют и также не появляются новые, что может быть интерпретировано как здоровое состояние организма. Зная значения параметров системы возможно судить о наличии и устойчивости или неустойчивости внутреннего положения равновесия. При значениях параметров данных в [22] внутренняя точка покоя существует и является асимптотически устойчивой. Это говорит о том, что иммунотерапия в данном случае не дает возможности полностью излечить заболевание.

Данные результаты могут быть использованы для оценки эффективности методов иммунотерапии, разработки новых, более эффективных терапий, а также для создания более точных математических моделей, которые учитывают больше переменных и могут предоставить еще более глубокое понимание взаимодействия между опухолью и иммунной системой. Такие модели могут включать различные типы иммунных клеток, учитывать пространственное распределение клеток опухоли и включать эффекты насыщения, которые могут влиять на реакцию иммунной системы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Byun YH, Park CK. Classification and Diagnosis of Adult Glioma: A Scoping Review. *Brain Neurorehabil.* 2022 Nov 22;15(3):e23. doi: 10.12786/bn.2022.15.e23. PMID: 36742083; PMCID: PMC9833487.
2. Zeng T, Cui D, Gao L. Glioma: an overview of current classifications, characteristics, molecular biology and target therapies. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2015 Jun 1;20(7):1104-15. doi: 10.2741/4362. PMID: 25961548.
3. S. Bunimovich-Mendrazitsky, J. C. Gluckman and J. Chaskalovic, J. *Theor. Biol.* 277,27 (2011).
4. Kasbawati, Yuliana Jao, Nur Erawaty. Dynamic study of the pathogen-immune system interaction with natural delaying effects and protein therapy[J]. *AIMS Mathematics*, 2022, 7(5): 7471-7488. doi: 10.3934/math.2022419
5. W. L. Duan, H. Fang, C. Zeng, The stability analysis of tumor-immune responses to chemotherapy system with gaussian white noises. *Chaos, Soliton. Fract.*, 127 (2019), 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2019.06.030>. doi: 10.1016/j.chaos.2019.06.030
6. Xiangdong Liu, Qingze Li, Jianxin Pan, A deterministic and stochastic model for the system dynamics of tumor–immune responses to chemotherapy, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Volume 500, 2018, pp. 162-176, ISSN 0378-4371, <https://doi.org/10.1016/j.physa.2018.02.118>.
7. L.G. de Pillis, W. Gu, K.R. Fister, T. Head, K. Maples, A. Murugan, T. Neal, K. Yoshida, Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls, *Mathematical Biosciences*, Volume 209, Issue 1, 2007, pp. 292-315, ISSN 0025-5564, <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2006.05.003>.
8. dePilllis, L.G., Eladdadi, A. & Radunskaya, A.E. Modeling cancer-immune responses to therapy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 41, 461–478 (2014). <https://doi.org/10.1007/s10928-014-9386-9>

9. F. A. Rihan, D. H. A. Rahman, Delay differential model for tumour-immune dynamics with HIV infection of CD4+ T-cells, Int. J. Comput. Math., 90 (2013), 594–614, <http://dx.doi.org/10.1080/00207160.2012.726354>. doi: 10.1080/00207160.2012.726354
10. K. R. Swanson, C. Bridge, J. D. Murray and E. C. Alvord Jr., J. Neurol. Sci. 216, 1 (2003).
11. Chakrabarty SP, Hanson FB. Distributed parameters deterministic model for treatment of brain tumors using Galerkin finite element method. Math Biosci. 2009; 219(2): 129–141. pmid:19345698
12. Bandara S, Diehl M, Fricker G. A mathematical model for the transport of paclitaxel (Taxol) across the blood-brain barrier. Chem Eng Res Des. 2007; 85: 1065–1071.
13. Kirkby NF, Jefferies SJ, Jena R, Burnet NG. A mathematical model of the treatment and survival of patients with high-grade brain tumours. J Theor Biol. 2007; 245: 112–124. pmid:17084863
14. Schmitz JE, Kansal AR, Torquato S. A cellular automaton model of brain tumor treatment and resistance. J Theor Med. 2002; 4(4): 223–239.
15. Walker WL, Cook J. Drug delivery to brain tumors. Bull Math Biol. 1996; 58(6): 1047–1074. pmid:8953256
16. Kronik N, Kogan Y, Vainstein V, Agur Z. Improving alloreactive CTL immunotherapy for malignant gliomas using a simulation model of their interactive dynamics. Cancer Immunol Immunother. 2008; 57: 425–439. pmid:17823798
17. S. Banerjee, S. Khajanchi and S. Chaudhury, PLoS ONE 10(5), e0123611 (2015).
18. Крищенко А.П. Локализация инвариантных компактов динамических систем // Дифференциальные уравнения, 2005, Т.41, N12, С. 1597–1604.
19. Канатников А.Н., Крищенко А.П. Инвариантные компакты динамических систем. М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2011, 231 С.

20. Арнольд В. И. Обыкновенные дифференциальные уравнения: учеб. пособие для вузов. — 3-е изд., перераб. и доп., М., Наука, 1984, 271 с.
21. H. K. Khalil *Nonlinear Systems*, 2nd ed., Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 1996.
22. Khajanchi, S., “Uniform Persistence and Global Stability for a Brain Tumor and Immune System Interaction”, *Biophysical Reviews and Letters*, vol. 12, no. 4, pp. 187–208, 2017. doi:10.1142/S1793048017500114.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Листинг 1. Файл run.py

```
from model import *;
from numpy import set_printoptions;
from argparse import ArgumentParser,
    ArgumentDefaultsHelpFormatter;
from math_utils import *;
import random;
import phaseportrait as phsprt;
import numpy as np;

set_printoptions(suppress=True, precision=6);
parser = ArgumentParser(formatter_class=
    ArgumentDefaultsHelpFormatter);
parser.add_argument("-d", "--dev", action='store_true',
    help="Enables development mode. Calculations are done on
    a less dense net.");
args = vars(parser.parse_args());
model_params = {'r_1': .01, 'c_1': 8.8265e+5, 'e_1': 1e+4,
    'alpha_1': 1.5, 'alpha_2': .12, 'k_1': 2.7e+4, 'r_2':
    .3307, 'c_2': 1e+6, 'a_1': .1163, 'k_4': 1.05e+4, 'e_2':
    1e+4, 'alpha_3': .0194, 'k_2': 2.7e+4, 'a_2': .25, 'k_5
    ': 2e+3, 'mu_1': .007, 'alpha_4': .1694, 'k_3': 3.3445e
    +5, 's_1': 6.3305e+4, 'b_1': 5.75e-6, 'mu_2': 6.93, 'b_2
    ': 1.02e-4, 'mu_3': .102};
model = eq_model(params=model_params, dev=args['dev']);
model.find_eqpoints();
random.seed();
point = np.array([1.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0]);
model.plot_transitions(point);
model.integrate_at_point(point);
for i in range(model.eqpoints.shape[0]):
    model.eqpoint_conditions(model.eqpoints[i]);
```



```

print(f'Loss: {model.dxdx(model.eqpoints[i])}. ');
print(f'Jacobian matrix at ({model.eqpoints[i]}):\n{
    model.jacobian(model.eqpoints[i])} ');
print(f'Eigenvalues of J({model.eqpoints[i]}) are:\n{
    model.eigs(model.eqpoints[i])}\n ');
bounds = np.array([[0.0, model.Ox1], [0.0, model.Ox2],
    [0.0, model.Ox3], [model.Ux4, model.Ox4], [0.0, model.
    Ox5]]);
model.integrate_on_set(bounds);
plt.show();

```

Листинг 2. Файл model.py.

```
import numpy as np;
import numpy.linalg as LA;
import matplotlib as mpl;
import matplotlib.pyplot as plt;
import scipy.integrate as scip;
import random;
from utils import *;
from math_utils import *;

mpl.rc('text', usetex=True)
mpl.rc('text.latex', preamble=r'\usepackage[utf8]{inputenc}
    ')
mpl.rc('text.latex', preamble=r'\usepackage[russian]{babel}
    ')
mpl.rcParams.update({'font.size': 14})

class eq_model:
    def __init__(self, params=None, dev=None):
        self.__params_set = False;
        if dev:
            self.dev = True;
        else:
            self.dev = False;
        if params and isinstance(params, dict):
            self.__set_parameters(params);

    def __set_parameters(self, params=None):
        if params and isinstance(params, dict):
            print('Setting parameters...');
            for param in [*params.items()]:
                self.__setattr__(param[0], param[1])
            self.__set_variables_at_eqpoints();
            self.__set_dequations();
```

```

        self.__set_jacobian();
        self.__set_attr_bounds();
        self.__params_set = True;
        print('Parameters set!');
    else:
        raise ValueError('System parameters should be
                           a non-empty dict');

def __set_variables_at_eqpoints(self):
    self.__setattr__('x_4', lambda x_1: (self.b_1*x_1
        + self.s_1)/self.mu_2);
    self.__setattr__('x_3', lambda x_1: self.a_2*x_1*(
        x_1+self.k_3)/((self.k_5+self.x_4(x_1))*(self.
        alpha_4*x_1+self.mu_1*(x_1+self.k_3))));
    self.__setattr__('x_5', lambda x_1: self.b_2*self.
        x_3(x_1)/self.mu_3);
    self.__setattr__('x_2', lambda x_1: (self.r_1
        *(1.0-x_1/self.c_1)*(self.x_4(x_1)+self.e_1)*(
        x_1+self.k_1)-self.alpha_2*self.x_3(x_1))/self.
        alpha_1);

def __target_function(self, x_1):
    return self.r_2*self.x_2(x_1)*(self.c_2-self.x_2(
        x_1))*(x_1+self.k_1)*(self.k_4+self.x_5(x_1))*(
        self.x_4(x_1)+self.e_2)+self.a_1*self.c_2*(x_1+
        self.k_1)-self.alpha_3*self.c_2*x_1*self.x_2(x_1
        )*(self.k_4+self.x_5(x_1))*(self.x_4(x_1)+self.
        e_2);

def __set_dequations(self):
    def dxdt(X):
        try:
            if X.shape[0] != 5:
                raise ValueError('Incorrect argument

```

```

        dimensions. ');
except:
    if isinstance(X, list) and isinstance(X[0],
        np.array):
        if X[0].shape != 5:
            raise ValueError('Incorrect
                argument dimensions. ');
        else:
            raise TypeError('Input is neither list
                of np.array nor an np.array. ');
return np.array(
    [self.r_1*X[0]*(1.0-X[0]/self.c_1)-(self.
        alpha_1*X[1]+self.alpha_2*X[2])*X[0]/(X
        [3]+self.e_1)/(X[0]+self.k_1),
    self.r_2*X[1]*(1-X[1]/self.c_2)+self.a_1*X
        [4]/((self.k_4+X[4])*(self.e_2+X[3]))-
        self.alpha_3*X[0]*X[1]/(X[0]+self.k_2),
    self.a_2*X[0]/(X[3]+self.k_5)-self.mu_1*X
        [2]-self.alpha_4*X[0]*X[2]/(X[0]+self.
        k_3),
    self.s_1+self.b_1*X[0]-self.mu_2*X[3],
    self.b_2*X[2]-self.mu_3*X[4]], dtype='
        float64 ');
self.__setattr__('dxdt', dxdt);

def __set_jacobian(self):
    self.__setattr__('jacobian', lambda X: np.
        transpose(np.array([partial(self.dxdt, X, n_arg=
            j) for j in range(1,6)], dtype='float64')));

def __set_attr_bounds(self):
    self.__setattr__('Ox1', self.c_1);
    self.__setattr__('Ox4', self.s_1/self.mu_2 + self.
        b_1*self.Ox1);

```

```

self.__setattr__('Ux4', self.s_1/self.mu_2);
self.__setattr__('Ox3', self.a_2*self.Ox1*(self.
    Ox1 + self.k_2)/(self.k_5+self.Ux4)/self.mu_1/
    self.k_2);
self.__setattr__('Ox5', self.b_2*self.Ox3/self.
    mu_3);
self.__setattr__('Ox2', self.c_2*.5 + np.sqrt(self
    .c_2*self.c_2*.5 + self.a_1*self.Ox5/self.k_4/(
    self.Ux4+self.e_2)));

print(f'\nAttractor-containing set boundaries (Oxi
    -- upper bound, Uxi -- lower bound):\n\nOx1 = {
    self.Ox1}');
print(f'Ox2 = {self.Ox2}');
print(f'Ox3 = {self.Ox3}');
print(f'Ux4 = {self.Ux4}');
print(f'Ox4 = {self.Ox4}');
print(f'Ox5 = {self.Ox5}\n');

def eigs(self, point):
    return np.sort(LA.eigvals(self.jacobian(point)));

def find_eqpoints(self):
    self.eqpoints = np.vstack((np.array([0.0,0.0,0.0,
        self.s_1/self.mu_2,0.0]),\
        np.array([0.0,self.c_2,0.0,self.s_1/self.mu_2
            ,0.0])));

    print(f'Searching for zeros...');
    zeros = [];

    if self.dev == True:
        interval = (self.c_1-100000, self.c_1);
    else:

```

```

        interval = (1e-6, self.c_1);

start = time.time();
zeros, zero_times = zero_localizer(self.
    __target_function, interval, d=1e-1);
end = time.time();
for x_1 in zeros:
    self.eqpoints = np.vstack(\
        (self.eqpoints,\
         np.array([x_1, self.x_2(x_1), self.x_3(x_1),
                    self.x_4(x_1), self.x_5(x_1)]))\
        );
print(f'Total time elapsed: {round(end-start, 6)}s
      ');
print(f'Time elapsed while find_zero: {[f"{round(
    time,6)}s" for time in zero_times]}');
if len(zeros) == 1:
    print(f'One zero found. x_1 = {zeros[0]}');
elif len(zeros) > 0:
    print(f'{len(zeros)} zeros found. ');
    [print(f'X = {zero}') for zero in zeros];
else:
    print('No zeros found on a given interval. ');
print('\nEquilibrium points:\n');
for i in range(self.eqpoints.shape[0]):
    print(f'P = {self.eqpoints[i,:]}');
print('\n');
return None;

def eqpoint_conditions(self, point):
cond_1 = self.r_1*(self.c_1-point[0])*(point[3]+
    self.e_1)*(point[0]+self.k_1) - self.alpha_2*
    self.c_1*point[2] > 0;
cond_2 = (0 < point[0]) and (point[0] < self.c_1);

```

```

if cond_1 and cond_2:
    print(f'Point X = {point} satisfies
          conditions for a equilibrium point. ');
else:
    print(f'Point X = {point} does not satisfy
          conditions for a equilibrium point. ');
return cond_1 and cond_2;

def cond_roots(self):
    d = np.array([-self.c_1, (self.s_1+self.mu_2*self.
        e_1)/self.b_1, self.k_1, (self.s_1+self.mu_2*
        self.k_5)/self.b_1, self.mu_1*self.k_3/(self.
        alpha_4+self.mu_1)]);
    f = self.alpha_2*self.c_1*self.a_2*self.mu_2*self.
        mu_2/self.r_1/self.b_1/self.b_1/(self.alpha_4+
        self.mu_1);
    P = 1;
    for i in range(5):
        P = np.polymul(P,(1, d[i]));
    P = np.polyadd(P, [f, f*self.k_3, 0]);
    roots = np.roots(P);
    print(f'Коэффициенты многочлена из (4): {P} ');
    print(f'{np.polyval(P, np.roots(P))} ');
    for j in range(roots.shape[0]):
        point = [roots[j], self.x_2(roots[j]), self.
            x_3(roots[j]), self.x_4(roots[j]), self.
            x_5(roots[j])];
        val = self.r_1*(self.c_1-point[0])*(point[3]+
            self.e_1)*(point[0]+self.k_1) - self.alpha_2
            *self.c_1*point[2];
        print(f'(4)-2 в точке x_1 = {roots[j]}: {val}
            ');
    return roots;

```

```

def integrate_at_point(self, point, T = 2000.0):
    ax = [plt.figure().add_subplot(projection='3d')
           for i in range(3)];
    sol = scip.solve_ivp(lambda t, X: self.dxdt(X),
                          [0.0, T], point, rtol=1e-7, atol=1e-6);
    X = sol.y;
    for i in range(len(ax)):
        ax[i].plot(X[(i + 2*(i//5))%5,:], X[(i+1)
                                                %5,:], X[(i+2-2*(i//5))%5,:], color='black');
        ;
        ax[i].scatter(point[(i + 2*(i//5))%5], point[(i+1)%5], point[(i+2-2*(i//5))%5], color='black');
        ax[i].scatter(self.eqpoints[1:,(i + 2*(i//5))%5], self.eqpoints[1:,(i+1)%5], self.eqpoints[1:,(i+2-2*(i//5))%5], color='r');
        ax[i].text(self.eqpoints[1,(i + 2*(i//5))%5], self.eqpoints[1,(i+1)%5], self.eqpoints[1,(i+2-2*(i//5))%5], '$P_2$');
        ax[i].text(self.eqpoints[2,(i + 2*(i//5))%5], self.eqpoints[2,(i+1)%5], self.eqpoints[2,(i+2-2*(i//5))%5], '$P_3$');
        ax[i].set_xlabel(f'$x_{\{(i + 2*(i//5))%5+1\}}$');
        ax[i].set_ylabel(f'$x_{\{(i+1)%5+1\}}$');
        ax[i].set_zlabel(f'$x_{\{(i+2-2*(i//5))%5+1\}}$');
    return None;

def quiver(self, plot_area, N = np.array([5, 5, 5, 5, 5])):
    ax = plt.figure().add_subplot(projection='3d');
    # Make the grid.
    x1, x2, x3, x4, x5 = np.meshgrid(np.linspace(plot_area[0,0], plot_area[0,1], num = N[0]),
                                       np.linspace(plot_area[1,0], plot_area[1,1],

```



```

        num = N[1]) ,
        np.linspace(plot_area[2,0], plot_area[2,1],
        num = N[2]) ,
        np.linspace(plot_area[3,0], plot_area[3,1],
        num = N[3]) ,
        np.linspace(plot_area[4,0], plot_area[4,1],
        num = N[4])));
# Make the direction data for the arrows.
u1, u2, u3, u4, u5 = self.dxdt(np.array([x1, x2,
        x3, x4, x5]));
ax.quiver(x1, x2, x3, u1, u2, u3, length = 1);
ax.scatter(self.eqpoints[2,0], self.eqpoints[2,1],
        self.eqpoints[2,2], color='r');

def integrate_on_set(self, bounds, T = 2000.0, N = np.
array([5,5,5])):
    plt.rcParams['text.usetex'] = True;
    if bounds.shape != (5,2):
        raise ValueError('Incorrect bounds!');
    x1 = np.linspace(bounds[0,0], bounds[0,1], num = N
    [0]);
    x3 = np.linspace(bounds[2,0], bounds[2,1], num = N
    [1]);
    x5 = np.linspace(bounds[4,0], bounds[4,1], num = N
    [2]);
    ax = plt.figure().add_subplot(projection='3d');
    ax.set_prop_cycle(color=mpl.cm.viridis(np.linspace
    (0,1,N[0]*N[1]*N[2])));
    points = np.array([np.array([x1[i], 0.0, x3[j],
        self.s_1/self.mu_2, x5[k]]) for i in range(len(
        x1)) for j in range(len(x3)) for k in range(len
        (x3))]);
    for i in range(len(points)):
        sol = scip.solve_ivp(lambda t, X: self.dxdt(X)

```

```

        , [0.0,T], points[i], rtol=1e-7, atol=1e-6);
    X = sol.y;
    ax.plot(X[0,:], X[2,:], X[4,:]);
    ax.scatter(self.eqpoints[1:,0], self.eqpoints
        [1:,2], self.eqpoints[1:,4], color='r');
    ax.text(self.eqpoints[1,0], self.eqpoints[1,2],
        self.eqpoints[1,4], '$P_2$');
    ax.text(self.eqpoints[2,0], self.eqpoints[2,2],
        self.eqpoints[2,4], '$P_3$');
    ax.set_xlabel(f'$x_{1}$');
    ax.set_ylabel(f'$x_{3}$');
    ax.set_zlabel(f'$x_{5}$');
    return None;

def plot_transitions(self, point, T = 3000.0):
    ax1 = [plt.figure().add_subplot(), plt.figure().
        add_subplot(), plt.figure().add_subplot(), plt.
        figure().add_subplot(), plt.figure().add_subplot
        ()];
    ax2 = [plt.figure().add_subplot(), plt.figure().
        add_subplot()];
    sol = scip.solve_ivp(lambda t, X: self.dxdt(X),
        [0.0,T], point, rtol=1e-7, atol=1e-6);
    for i in range(len(ax1)):
        ax1[i].grid();
        if i == 0 or i == 3:
            ax1[i].plot(sol.t, sol.y[i,:]);
        else:
            ax1[i].plot(sol.t[:500], sol.y[1,:500]);
        ax1[i].set_xlabel('t, дней');
        ax1[i].set_ylabel(f'$x_{i+1}$');
    random.seed();
    init_point = np.array([0.0, random.random()*self.
        Ox2, 0.0, random.random()*self.Ox4, 0.0]);

```

```

        sol = scip.solve_ivp(lambda t, X: self.dxdt(X),
                               [0.0,T], init_point, rtol=1e-7, atol=1e-6);
#Plotting transitions for a point on invariant plane.
    for i in range(len(ax2)):
        ax2[i].grid();
        ax2[i].set_xlabel('t, дней');
        ax2[i].set_ylabel(f'$x_{(i+1)*2}$');
    ax2[0].plot(sol.t[:100], sol.y[1,:100]);
    ax2[1].plot(sol.t[:30], sol.y[3,:30]);
    return None;

```

Листинг 3. Файл math_utils.py.

```
import numpy as np;
import time;
from utils import progress_bar;

def der1(func, point, h=1e-9):
    return (func(point+h*0.5)-func(point-h*0.5))/h;

def partial(func, point, n_arg=1, h=1e-9):
    step = np.zeros(point.shape[0]);
    step[n_arg-1] = h;
    return (func(point+step*0.5)-func(point-step*0.5))/h;

def der2(func, point, h=1e-9):
    return (func(point+h) - 2.0*func(h) + func(point-h))/(
        h**2);

def find_zero(func, interval, method='linear', j=0,
    time_this=False):
    if time_this:
        start = time.time();
    match method.lower():
        case 'linear':
            zero = interval[0]-(interval[1]-interval[0])*
                loss/(loss_next-loss);
        case 'halley':
            zero = (interval[1]+interval[0])*0.5;
            i = j;
            while True:
                i += 1;
                zero_prev = zero;
                zero = zero - func(zero)/(der1(func, zero)
                    - 0.5*func(zero)*der2(func, zero)/der1(
                        func, zero));
```

```

        if np.abs(func(zero)) < 1e-6 or i > 1e+5:
            break;
    case 'golden_section':
        a = interval[0];
        b = interval[1];
        eps = 1e-7;
        t = (1 + np.sqrt(5))*0.5;
        x1 = a + (1 - 1/t) * (b - a);
        x2 = a + 1/t * (b - a);
        l = b - a;
        f1 = f(x1);
        f2 = f(x2);
        while (l > eps):
            if (f1 > f2):
                a = x1;
                x1 = x2;
                f1 = f2;
                x2 = b - (b - a)/(t+1);
                f2 = f(x2);
            else:
                b = x2;
                x2 = x1;
                f2 = f1;
                x2 = a + (b - a)/(t+1);
                f1 = f(x1);
            l = b - a;
        x = (a + b)*0.5;
        return x;
    if time_this:
        end = time.time();
        return (zero, end-start);
    return (zero, None);

def zero_localizer(func, interval, d=1e-1, k=0):

```

```

"""
@param func (callable): Function for which zeros are
    localized.

@param interval (ArrayLike): Interval in which zeros
    are localized.

@param d (float): Diameter of interval division.

@param k (int): number of recursive function calls.

This function finds zeros by continuously searching
    for sign changes on nodes of a division of interval
    and then subdivide it until a zero is found.
"""
zeros = [];
zero_times = [];
points = np.arange(interval[0], interval[1], d);
target = func(points);
for i in range(len(points)-1):
    if k == 0 and i%1e+5==0:
        progress_bar(i, len(points)-2);
    if (target[i]*target[i+1] < 0) and (np.abs(d) > 1e
-6):
        zeros, zero_times = zero_localizer(func,
            points[i:i+2], d=d*1e-1, k=k+1);
    elif (target[i]*target[i+1] < 0) and (np.abs(d) <=
1e-6):
        zero, zero_time = find_zero(func, points[i:i
+2], method='halley', time_this=True);
        zeros += [zero];
        zero_times += [zero_time];
if k == 0:
    progress_bar(i, len(points)-2);

```

```
return (zeros , zero_times);
```