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.

АННОТАЦИЯ

Расчетно-пояснительная записка 23 с., 12 источников.

ФУНКЦИЯ ЛЯПУНОВА; ИНВАРИАНТНЫЕ КОМПАКТЫ; ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ.

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 глиом, а также было найдено компактное множество, содержащее аттрактор системы. При помощи численных методов было найдено и исследовано на предмет устойчивости внутреннее положение равновесия при определенных значениях параметров.

СОДЕРЖАНИЕ

АННОТАЦИЯ 2

ВВЕДЕНИЕ 4

1. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ 5

2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ 6

2.1. Локализация инвариантных компактов 6

2.2. Положения равновесия на границе множества D 16

2.3. Положения равновесия внутри множества D 17

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 22

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ 23

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные глиомы — крайне агрессивные новообразования, поражающие глиальные клетки головного и спинного мозга. От 30% до 40% от всех мозговых опухолей [1] являются глиомами, поэтому важной является задача составления и исследования моделей, описывающих взаимодействие раковых и иммунных клеток.

Системы дифференциальных уравнений позволяют дать количественное представление многим биологическим процессам, протекающим во время заболевания [2]. Например, взаимодействие патогена и иммунной системы с учетом воздействия терапевтических белков [3], реакция системы рак-иммунитет на химиотерапию [4–7] или взаимодействие клеток иммунитета и раковых клеток с условием поражения ВИЧ т-хелперов [8]. В частности может быть предсказана динамику развития глиом в различных сценариях [9].

В данной работе была поставлена цель провести исследование модели, представленной в [10] при помощи методов локализации инвариантных компактов [11, 12], 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 концентрациям глиом, макрофагов, т-киллеров, белков TGF-β, и гамма интерферонов.

1. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

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

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

где $t \geq 0$ — время;

x_1 — количество клеток глиомы;

x_2 — количество макрофагов;

x_3 — количество т-киллеров;

x_4 — количество белков $TGF\text{-}\beta$;

x_5 — количество γ-интерферонов.

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

$$x_1(0) \geq 0,\ x_2(0) \geq 0,\ x_3(0) \geq 0,\ x_4(0) \geq 0,\ x_5(0) \geq 0. \tag{2}$$

Введем следующие обозначения:

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

Для системы (1) покажем, что множество $D = \mathbb{R}^5_{+,0} = \{x \geq 0\}$ 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.

2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Локализация инвариантных компактов

Теорема 1. (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

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

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-дифференциируемая 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. ▶

Определение 1. Для непрерывной динамической системы $\dot{x} = f(x)$, $x \in \mathbb{R}^n$, множество $G \in \mathbb{R}^n$ называется положительно инвариантным, если для любой точки $x_0 \in G$ решение системы $x(t, x_0)$ с начальным условием $x(0, x_0) = x_0$ при $t > 0$ не выходит за пределы множества G.

Теорема 2. Множество $D = \mathbb{R}^5_{+,0}$ 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

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

Рассмотрим случай, когда

$$x_1(0) = 0,\ x_2(0) \geq 0,\ x_3(0) \geq 0,\ x_4(0) \geq 0,\ x_5(0) \geq 0. \tag{3}$$

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. Заметим, что в случае если $x_1(t) \equiv 0$, (1) остается тождеством и преобразуется в следующую систему:

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

Следовательно, из единственности решения 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.

Рассмотрим случай, когда

$$x_1(0) \geq 0,\ x_2(0) = 0,\ x_3(0) \geq 0,\ x_4(0) \geq 0,\ x_5(0) \geq 0. \tag{4}$$

Для каждого такого начального условия также существует $\varepsilon_2 > 0$ такое, что существует единственное решение задачи Коши на полуинтервале $t \in [0, \varepsilon_2)$ обращающее систему (1) в тождество. Заметим, что в случае если $x_2(t) \equiv 0$, (1) преобразуется к следующему виду:

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

Таким образом, $x_2(t) \equiv 0$ может быть решением (1) в случае если $x_5(t) \equiv 0$. Тогда получим, что:

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

т.е. $x_5(t) \equiv 0$ только тогда, когда $x_3(t) \equiv 0$. В таком случае

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = r_1 x_1 \left(1 - \dfrac{x_1}{c_1}\right) - \dfrac{\alpha_2 x_3}{x_4 + e_1} \dfrac{x_1}{x_1 + k_1}, \\ 0 = a_2 \dfrac{x_1}{k_5 + x_4}, \\ \dot{x}_4 = s_1 + b_1 x_1 - \mu_2 x_4, \end{cases}$$

из чего $x_3(t) \equiv 0$ тогда и только тогда, когда $x_1(t) \equiv 0$. Тогда система примет следующий вид:

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

Таким образом, из единственности решения следует, что

$$x_1 \equiv 0,\ x_2 \equiv 0,\ x_3 \equiv 0,\ x_4 = x_4(t),\ x_5 \equiv 0,\ t \in [0,\ \varepsilon_2),$$

является решением исходной системы с начальными условиями (4), лежащим на плоскости $x_2 = 0$ и не покидающим области D.

Рассмотрим случай, когда

$$x_1(0) \geq 0,\ x_2(0) \geq 0,\ x_3(0) = 0,\ x_4(0) \geq 0,\ x_5(0) \geq 0. \tag{5}$$

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. Заметим, что в случае если $x_3(t) \equiv 0$, исходная система преобразуется к следующему виду:

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

что возможно только когда $x_1(t) \equiv 0$, т.е. когда система имеет вид

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

Таким образом, 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 с начальными условиями (5), лежащим на плоскости $x_3 = 0$ и не покидающим области D.

В случае если

$$x_1(0) \geq 0,\ x_2(0) \geq 0,\ x_3(0) \geq 0,\ x_4(0) \geq 0,\ x_5(0) = 0. \tag{6}$$

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. В случае если $x_5(t) \equiv 0$, (1) преобразуется к следующему виду:

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

Данная система обращается в тождество только тогда, когда $x_3(t) \equiv 0$:

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

что справедливо только при $x_1(t) \equiv 0$. В таком случае

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

Таким образом, 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 (6), лежащим на плоскости $x_5 = 0$ и не покидающим области D.

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 некое $\varepsilon_5 > 0$ такое, что существует единственное решение задачи Коши на полуинтервале $t \in [0, \epsilon_5)$, обращающее систему (1) в тождество. В этом случае

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

т.е.

$$x_4(t) > 0,\ t \in (0,\ \tilde{\varepsilon}_5),\ \tilde{\varepsilon}_5 \leq \varepsilon_5$$

и траектория не выходит из D. ►

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:

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

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:

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

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:

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

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 — $x_4 = \frac{s_1}{\mu_2}$.

Теорема 3. Все компактные инвариантные множества системы (1) содержатся в положительно инвариантных множествах

$$\begin{aligned} &K_1 = \{0 \le x_1 \le \overline{x}_1 = c_1\} \cap D, \\ &K_2 = \{\frac{s_1}{\mu_2} = \underline{x}_4 \le x_4 \le \overline{x}_4 = \frac{s_1}{\mu_2} + b_1 c_1\} \cap K_1, \\ &K_3 = \{0 \le x_3 \le \overline{x}_3 = \frac{a_2 \overline{x}_1}{k_5 + \underline{x}_4} \cdot \frac{\overline{x}_1 + k_2}{\mu_1 k_2}\} \cap K_2, \\ &K_4 = \{0 \le x_5 \le \overline{x}_5 = \frac{b_3 \overline{x}_3}{\mu_3}\} \cap K_3, \\ &K_5 = \{0 \le x_2 \le \overline{x}_2 = \frac{c_2}{2} + \sqrt{\frac{c_2^2}{4} + \frac{a_1 \overline{x}_5}{k_4(\underline{x}_4 + e_2)}}\} \cap K_4. \end{aligned}$$

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

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

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

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

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

$$S(\varphi_2, K_1) = \{s_1 + b_1 x_1 - \mu_2 x_4 = 0\} \cap K_1.$$

На множестве $S(\varphi_2,\, K_1)$

$$\inf_{x\in S(\varphi_2,\, K_1)} \varphi_2 = \frac{s_1}{\mu_2} = \underline{x}_4, \sup_{x\in S(\varphi_2,\, K_1)} \varphi_2 = \frac{s_1}{\mu_2} + \frac{b_1 c_1}{\mu_2} = \overline{x}_4.$$

Следовательно, локализирующее множество можно задать как

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

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

$$S(\varphi_3,\, K_2) = \{a_2 \frac{x_1}{k_5 + x_4} - \mu_1 x_3 - \alpha_4 \frac{x_1}{x_1 + k_3} x_3 = 0\} \cap K_2.$$

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

$$x_3 = \frac{a_2 x_1}{k_5 + x_4} \cdot \frac{x_1 + k_3}{\mu_1 x_1 + \mu_1 k_3 + \alpha_4 x_1}.$$

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

$$\inf_{x\in S(\varphi_3,\, K_2)} \varphi_3 = 0, \sup_{x\in S(\varphi_3,\, K_2)} \varphi_3 \le \frac{a_2 \overline{x}_1}{k_5 + \underline{x}_4} \cdot \frac{\overline{x}_1 + k_3}{\mu_1 k_3} = \overline{x}_3.$$

Таким образом, локализирующее множество:

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

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

$$S(\varphi_4,\, K_3) = \{\, b_2 x_3 - \mu_3 x_5 = 0\} \cap K_3.$$

На множестве $S(\varphi_4,\, K_3)$

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

поэтому

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

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

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

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

$$r_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{c_2}\right) + \frac{x_5}{k_4 + x_5} a_1 \frac{1}{x_4 + e_2} - \alpha_3 \frac{x_1 x_2}{x_1 + k_2} \le$$
$$\le r_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{c_2}\right) + \frac{a_1 \overline{x}_5}{(\overline{x}_5 + k_4)(\underline{x}_4 + e_2)}.$$

Т.е.

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

Таким образом,

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

Итого, локализирующее множество имеет следующий вид:

$$\Omega(\varphi_5,\, K_4) = \{0 \le x_2 \le \overline{x}_2\} \cap K_4 = K_5.$$

►

Теорема 4. Множество K_5 является компактным и содержит аттрактор системы (1).

◄ Рассмотрим множество

$$K_1(\tau_1) = \{0 \le x_1 \le c_1 + \tau_1\} \cap D,\ \tau_1 \ge 0.$$

Заметим, что на множестве $D \setminus K_1(\tau_1) = \{x_1 > c_1 + \tau_1\}$ производная локализирующей функции φ_1 в силу системы $\dot{\varphi}_1 < 0$. Действительно, на этом множестве

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

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

Рассмотрим множество

$$K_2(\tau_1,\,\tau_2,\,\tilde\tau_2)=\{\frac{s_1}{\mu_2}-\tilde\tau_2\le x_4\le\frac{s_1}{\mu_2}+\frac{b_1\overline{\xi}_1(\tau_1)}{\mu_2}+\tau_2\}\cap K_1(\tau_1),\ \tau_1,\,\tau_2,\,\tilde\tau_2\ge 0.$$

На множестве $\{x_4>\dfrac{s_1}{\mu_2}+\dfrac{b_1\overline{\xi}_1(\tau_1)}{\mu_2}+\tau_2\}\cap K_1(\tau_1)$

$$\dot\varphi_2=s_1+b_1x_1-\mu_2x_4<-\mu_2\tau_2\le 0.$$

На множестве $\{x_4<\dfrac{s_1}{\mu_2}-\tilde\tau_2\}\cap K_1(\tau_1)$

$$\dot\varphi_2=s_1+b_1x_1-\mu_2x_4>\mu_2\tilde\tau_2\ge 0.$$

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

$$\overline{\xi}_4(\tau_1,\,\tau_2)=\frac{s_1}{\mu_2}+\frac{b_1\tilde x_1}{\mu_2}+\tau_2,$$
$$\underline{\xi}_4(\tilde\tau_2)=\frac{s_1}{\mu_2}-\tilde\tau_2.$$

Пусть

$$K_3(\tau_1,\,\tau_2,\,\tilde\tau_2,\,\tau_3)=\{0\le x_3\le\frac{a_2\overline{\xi}_1(\tau_1)}{k_5+\underline{\xi}_4(\tilde\tau_2)}\cdot\frac{\overline{\xi}_1(\tau_1)+k_3}{\mu_1k_3}+\tau_3\}\cap K_2(\tau_1,\,\tau_2,\,\tilde\tau_2),$$

где $\tau_1,\,\tau_2,\,\tilde\tau_2,\,\tau_3\ge 0$. Тогда на множестве

$$K_2(\tau_1,\,\tilde\tau_2,\,\tau_2)\setminus K_3(\tau_1,\,\tau_2,\,\tilde\tau_2,\,\tau_3)=\{x_3>\frac{a_2\overline{\xi}_1(\tau_1)}{k_5+\underline{\xi}_4(\tilde\tau_2)}\cdot\frac{\overline{\xi}_1(\tau_1)+k_3}{\mu_1k_3}+\tau_3\}\cap K_2(\tau_1,\,\tau_2,\,\tilde\tau_2)$$

справедливо, что

$$\dot\varphi_3=a_2\frac{x_1}{k_5+x_4}-\mu_1x_3-\alpha_4\frac{x_1}{x_1+k_3}x_3<a_2\frac{\overline{\xi}_1(\tau_1)}{k_5+\underline{\xi}_4(\tilde\tau_2)}-\left(\mu_1+\alpha_4\frac{\overline{\xi}_1(\tau_1)}{\overline{\xi}_1(\tau_1)+k_3}\right)x_3<$$
$$<a_2\frac{\overline{\xi}_1(\tau_1)}{k_5+\underline{\xi}_4(\tilde\tau_2)}-\frac{\mu_1k_3}{\overline{\xi}_1(\tau_1)+k_3}x_3<-\frac{\mu_1k_2\tau_3}{\overline{\xi}_1(\tau_1)+k_2}\le 0.$$

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

$$\overline{\xi}_3(\tau_1,\,\tau_2,\,\tilde\tau_2,\,\tau_3)=\frac{a_2\overline{\xi}_1(\tau_1)}{k_5+\underline{\xi}_4(\tilde\tau_2)}\cdot\frac{\overline{\xi}_1(\tau_1)+k_2}{\mu_1k_2}+\tau_3.$$

Положим, что

$$K_4(\tau_1,\,\tau_2,\,\tilde\tau_2,\,\tau_3,\,\tau_4)=\{0\le x_5\le\frac{b_2\overline{\xi}_3(\tau_1,\,\tau_2,\,\tilde\tau_2,\,\tau_3)}{\mu_3}+\tau_4\}\cap K_3(\tau_1,\,\tau_2,\,\tilde\tau_2,\,\tau_3),$$

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

$$K_3(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3) \setminus K_4(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4) = \\ = \{x_5 > \frac{b_2\overline{\xi}_3(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3)}{\mu_3} + \tau_4\} \cap K_3(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3)$$

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

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

Рассмотрим множество

$$K_5(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4,\, \tau_5) = \{0 \leq x_2 \leq \frac{c_2}{2} + \\ + \sqrt{\frac{c_2^2}{4} + \frac{a_1\overline{\xi}_5(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4)}{k_4(\underline{\xi}_4(\tilde{\tau}_2) + e_2)}} + \tau_5\} \cap K_4(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4),$$

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

$$\dot{\varphi}_2 \leq r_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{c_2}\right) + \frac{a_1\overline{\xi}_5(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4)}{(\overline{\xi}_5(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4) + k_4)(\underline{\xi}_4(\tilde{\tau}_2) + e_2)}.$$

Пусть

$$\overline{\xi}_2(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4) = \frac{c_2}{2} + \sqrt{\frac{c_2^2}{4} + \frac{a_1\overline{\xi}_5(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4)}{(\overline{\xi}_5(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4) + k_4)(\underline{\xi}_4(\tilde{\tau}_2) + e_2)}},$$
$$\underline{\xi}_2(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4) = \frac{c_2}{2} - \sqrt{\frac{c_2^2}{4} + \frac{a_1\overline{\xi}_5(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4)}{(\overline{\xi}_5(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4) + k_4)(\underline{\xi}_4(\tilde{\tau}_2) + e_2)}}.$$

В таком случае, на множестве

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

имеет место оценка

$$\dot{\varphi}_2 \leq -(x_2 - \overline{\xi}_2(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4))(x_2 - \underline{\xi}_2(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4)) < \\ < -2\tau_5 \cdot \sqrt{\frac{c_2^2}{4} + \frac{a_1\overline{\xi}_5(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4)}{(\overline{\xi}_5(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4) + k_4)(\underline{\xi}_4(\tilde{\tau}_2) + e_2)}} \leq 0.$$

Следовательно, множества $K_5(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4,\, \tau_5)$ положительно инвариантны.

Можно заметить, что множества $K_5(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4,\, \tau_5)$ компактны при

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

Тогда с учетом того, что они также положительно инвариантны и содержат предельные множества всех траекторий, и т.к.

$$K_5 = \bigcap_{\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4,\, \tau_5 \geq 0} K_5(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4,\, \tau_5),$$

можно сделать вделать вывод о том, что K_5 — положительно инвариантный компакт, содержащий аттрактор системы.

Действительно, варьируя τ_i можно добиться того, что любая точка $x \in D$ будет содержаться в неком множестве $K_5(\tau_1,\, \tau_2,\, \tilde{\tau}_2,\, \tau_3,\, \tau_4,\, \tau_5)$. Вследствие положительной инвариантности данного множества имеем, что траектории, начинающиеся внутри него, не будут его покидать. ►

2.2. Положения равновесия на границе множества D

Теорема 5. (Ляпунова об устойчивости по первому приближению) Пусть правая часть автономной системы $x = f(x), \quad x \in \mathbb{R}^n$, непрерывно дифференцируема в некоторой окрестности нулевого положения равновесия и $A = \left.\dfrac{\partial f(x)}{\partial x}\right|_{x=0}$. Тогда нулевое положение равновесия асимптотически устойчиво, если все корни характеристического уравнения матрицы A имеют отрицательные действительные части, и неустойчиво, если у матрицы А есть корень характеристического уравнения с положительной действительной частью.

Определение 2. Положение равновесия называется некритическим, если собственные значения матрицы его линейного приближения имеют ненулевые действительные части. Иначе ПР называется критическим.

Теорема 6. Система (1) на границе области D при положительных значениях параметров имеет положения равновесия $P_1\left(0, 0, 0, \frac{s_1}{\mu_1}, 0\right)$ и $P_2\left(0, c_2, 0, \frac{s_1}{\mu_1}, 0\right)$.

Теорема 7. Положение равновесия $P_1\left(0, 0, 0, \frac{s_1}{\mu_1}, 0\right)$ является неустойчивым, а положение равновесия $P_2\left(0, c_2, 0, \frac{s_1}{\mu_1}, 0\right)$ является асимптотически устойчивым при условии $k_1r_1s_1 + e_1k_1\mu_2r_1 < \alpha_1c_2\mu_2$ и неустойчивым при условии $k_1r_1s_1 + e_1k_1\mu_2r_1 > \alpha_1c_2\mu_2$. При $k_1r_1s_1 + e_1k_1\mu_2r_1 = \alpha_1c_2\mu_2$ 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. ▶

2.3. Положения равновесия внутри множества D

Рассмотрим следующий класс динамических систем:

$$\dot{x}_i = f_i(x),\ x = (x_1, \ldots, x_n) \in \mathbb{R}^n_{+,0},\ i = \overline{1,n},$$

где правые части $f_i(x)$ — некие дробно-рациональные функции (далее ДРФ) вида

$$g(x) = \frac{P(x)}{Q(x)}, \quad l,\, m \in \mathbb{N} \cap \{0\}.$$

Здесь $P(x)$ и $Q(x)$ — многочлены порядков l и m соответственно с отрицательными действительными корнями.

Теорема 8. Для динамических систем данного вида за функцию Ляпунова для внутреннего положения равновесия $x_0 = (x_{1,0}, \ldots, x_{n,0}) \in \mathbb{R}^n_+$ можно принять следующее выражение:

$$V(x) = 2\sum_{i\in\sigma_1} \hat{k}_i(x_i - x_{i,0} - x_{i,0}\ln\frac{x_i}{x_{i,0}}) + \frac{1}{2}\sum_{j\in\sigma_2} \hat{k}_j(x_j - x_{j,0})^2,$$

где σ_1 – множество номеров функций $f_i(x)$ кратных x_i;
σ_2 – множество всех остальных номеров функций $f_j(x)$;
$\hat{k}_i$ – положительные параметры.

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

$$\dot{V}(x) = (x - x_0)^T H(x)(x - x_0),$$

где $H(x)$ – симметричная функциональная матрица размера $n \times n$, координатными функциями которой являются константы либо рациональные функции.

◀ Обозначим корни $Q_i(x)$ как $(-a_k) \in \mathbb{R}_-$, $k = \overline{1,m}$, а корни $P_i(x)$ как $(-b_j) \in \mathbb{R}_-$, $j = \overline{1,l}$. Тогда

$$\begin{aligned} Q_i(x) =& (x_{k_1} + a_1) \cdot \dots \cdot (x_{k_m} + a_m),\\ P_i(x) =& (x_{j_1} + b_1) \cdot \dots \cdot (x_{j_l} + b_l). \end{aligned}$$

Здесь $j_1, \ldots, j_l, k_1, \ldots, k_m \in \{1, \ldots, n\}$. Заметим, что во внутреннем ПР $x = x_0$ справедливо, что:

$$f_i(x_0) = \frac{P_i(x_0)}{Q_i(x_0)} = 0.$$

На области $\mathbb{R}^n_+$ для $V(x)$ выполняются следующие условия:

$$V(x) > 0,\, V(x_0) = 0,\, x_0 \in D,\, x \in D \setminus \{x_0\}.$$

Квадратичные слагаемые неотрицательно определены на области $\mathbb{R}^n_+$, слагаемые вида

$$x_j - x_{j,0} - x_{j,0}\ln\frac{x_j}{x_{j,0}}$$

также неотрицательны в $\mathbb{R}^n_+$. Производная $V(x)$ в силу системы:

$$\dot{V}(x) = \sum_{i\in\sigma_1} \hat{k}_i \left(1 - \frac{x_{i,0}}{x_i}\right) x_i \tilde{f}_i(x) + \sum_{j\in\sigma_2} \hat{k}_j (x_j - x_{j,0}) f_j(x) =$$
$$= \sum_{i\in\sigma_1} \hat{k}_i (x_i - x_{i,0}) \tilde{f}_i(x) + \sum_{j\in\sigma_2} \hat{k}_j (x_j - x_{j,0}) f_j(x).$$

Воспользовавшись методом математической индукции покажем, что ДРФ $f_i(x)$ можно представить как набор произведений разностей Δx_j и неких дробно-рациональных функций.

При $l = 0$ и $m = 1$ имеем, что:

$$f_i(x) = f_i(x) - f_i(x_0) = \frac{\Delta x_{k_1}}{(x_{k_1} + a_1)(x_{k_1,0} + a_1)}.$$

При $l = 0$ и $m = 2$:

$$f_i(x) = f_i(x) - f_i(x_0) = \frac{1}{(x_{k_1} + a_1)(x_{k_2} + a_2)} - \frac{1}{(x_{k_1,0} + a_1)(x_{k_2,0} + a_2)},$$

$$f_i(x) = -\frac{\Delta x_{k_1}}{(x_{k_1} + a_1)(x_{k_1,0} + a_1)(x_{k_2,0} + a_2)} - \frac{\Delta x_{k_2}}{(x_{k_1} + a_1)(x_{k_2} + a_2)(x_{k_1,0} + a_1)},$$

При $l = 0$, $m \geq 3$:

$$f_i(x) = \frac{1}{(x_{k_1} + a_1) \cdot ... \cdot (x_{k_m} + a_m)} - \frac{1}{(x_{k_1,0} + a_1) \cdot ... \cdot (x_{k_m,0} + a_m)}.$$

Тогда приведя дроби к общему знаменателю и совершив в числителе замену $x_{k_j} = \Delta x_{k_j} + x_{k_j,0}$ получим:

$$f_i(x) = -\frac{\Delta x_{k_1}(x_{k_2,0} + a_1) \cdot ... \cdot (x_{k_m,0} + a_m)}{(x_{k_1} + a_1) \cdot ... \cdot (x_{k_m} + a_m)(x_{k_1,0} + a_1) \cdot ... \cdot (x_{k_m,0} + a_m)} -$$
$$- \frac{\Delta x_{k_1} \Delta x_{k_2}(x_{k_3,0} + a_1) \cdot ... \cdot (x_{k_m,0} + a_m)}{(x_{k_1} + a_1) \cdot ... \cdot (x_{k_m} + a_m)(x_{k_1,0} + a_1) \cdot ... \cdot (x_{k_m,0} + a_m)} - ...$$
$$... - \frac{\Delta x_{k_1} \cdot ... \cdot \Delta x_{k_{m-1}}(x_{k_m,0} + a_m)}{(x_{k_1} + a_1) \cdot ... \cdot (x_{k_m} + a_m)(x_{k_1,0} + a_1) \cdot ... \cdot (x_{k_m,0} + a_m)} -$$
$$- \frac{\Delta x_{k_1} \cdot ... \cdot \Delta x_{k_m}}{(x_{k_1} + a_1) \cdot ... \cdot (x_{k_m} + a_m)(x_{k_1,0} + a_1) \cdot ... \cdot (x_{k_m,0} + a_m)}.$$

Вынося поочередно множители Δx_{k_j} из слагаемых, содержащих их, получим:

$$f_i(x) = -\Delta x_{k_m} \frac{(x_{k_1,0}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_{m-1},0}+a_{m-1})}{(x_{k_1}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m}+a_m)(x_{k_1,0}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m,0}+a_m)} -$$
$$- \Delta x_{k_{m-1}} \frac{(x_{k_1,0}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_{m-2},0}+a_{m-2})(\Delta x_{k_m}+x_{k_m,0}+a_m)}{(x_{k_1}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m}+a_m)(x_{k_1,0}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m,0}+a_m)} - \ldots$$
$$\ldots - \Delta x_{k_1} \frac{\Delta x_{k_2}\cdot\ldots\cdot\Delta x_{k_m}+\ldots+(x_{k_2,0}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m,0}+a_m)}{(x_{k_1}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m}+a_m)(x_{k_1,0}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m,0}+a_m)}.$$

Заметим, что каждое слагаемое начиная со третьего является произведением дроби

$$\frac{\Delta x_{k_j}}{(x_{k_j}+a_j)(x_{k_j,0}+a_j)}$$

и одного из предыдущих шагов индукции вплоть до шага $l=0$, $m=m-1$. Таким образом,

$$f_i(x) = -\frac{\Delta x_{k_m}}{(x_{k_1}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m}+a_m)(x_{k_m,0}+a_m)} - \ldots$$
$$\ldots - \frac{\Delta x_{k_1}}{(x_{k_1}+a_1)(x_{k_1,0}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m,0}+a_m)}.$$

При $l=1$, $m\in\{2,\ldots,n\}$:

$$f_i(x) = \frac{(x_{j_1}+b_1)}{(x_{k_1}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m}+a_m)} - \frac{(x_{j_1,0}+b_1)}{(x_{k_1,0}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m,0}+a_m)}.$$

Совершив в числителе первого слагаемого замену $x_{j_1} = \Delta x_{j_1} + x_{j_1,0}$ и раскрыв скобки можно получить следующую сумму:

$$f_i(x) = \frac{\Delta x_{j_1}}{(x_{k_1}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m}+a_m)} +$$
$$+ b_1 \frac{(x_{k_1,0}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m,0}+a_m)-(x_{k_1}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m}+a_m)}{(x_{k_1}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m}+a_m)(x_{k_1,0}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m,0}+a_m)}.$$

Здесь второе слагаемое соответствует случаю, когда $l=0$ и $m\in\mathbb{N}/\{1\}$, из чего предположение индукции работает также и в этом случае.

Рассмотрим случай, где $l>1$ и $m\in\mathbb{N}/\{1\}$.

$$f_i(x) = \frac{(x_{j_1}+b_1)\cdot\ldots\cdot(x_{j_l}+b_l)}{(x_{k_1}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m}+a_m)} - \frac{(x_{j_1,0}+b_1)\cdot\ldots\cdot(x_{j_l,0}+b_l)}{(x_{k_1,0}+a_1)\cdot\ldots\cdot(x_{k_m,0}+a_m)}.$$

Если разложить произвольное слагаемое в числителе первой дроби как $x_{j_p} = \Delta x_{j_p} + x_{j_p,0}$, $p\in\{1,\ldots,l\}$, то выражение преобразуется в сумму некой ДРФ и произведения разности Δx_{j_p} и некоторой другой ДРФ. При этом заметим, что первое слагаемое будет соответствовать предыдущему шагу индукции, т.е. также может быть приведено к виду произведения разности и ДРФ.

Таким образом, каждая функция $f_i(x)$ может быть представлена как

$$f_i(x) = \sum_{p\in\hat{\sigma}_i}(x_p - x_{p,0})\tilde{h}_p(x),$$

где $\tilde{h}_j(x)$ – некие ДРФ или линейные функции, $\hat{\sigma}_i$ – множество всех номеров x_p, $p \in \{1,\dots,n\}$, входящих в $f_i(x)$. Тогда производная $V(x)$ в силу системы примет вид:

$$\dot{V}(x) = \sum_{i\in\sigma_1}\hat{k}_i(x_i - x_{i,0})\sum_{p\in\hat{\sigma}_i}(x_p - x_{p,0})\tilde{h}_p(x) + \sum_{j\in\sigma_2}\hat{k}_j(x_j - x_{j,0})\sum_{q\in\hat{\sigma}_j}(x_q - x_{q,0})\tilde{h}_q(x).$$

Сложив все слагаемые с повторяющимися множителями $(x_i - x_{i,0})(x_j - x_{j,0})$ и положив равными нулю коэффициенты при множителях отсутствующих в сумме, получим квадратичную форму с симметричной функциональной матрицей H:

$$\dot{V}(x) = (x - x_0)^T H(x - x_0).$$

►

Теорема 9. Система (1) при значениях параметров, данных в [10], имеет внутреннее положение равновесия

$$P_3\,(875419.1750,\ 943091.7442,\ 151.6805,\ 9135.6470,\ 0.1517)\,.$$

Теорема 10. Положение равновесия P_3 является асимптотически устойчивым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. 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.

2. S. Bunimovich-Mendrazitsky, J. C. Gluckman and J. Chaskalovic, J. Theor. Biol. 277,27 (2011).

3. 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

4. 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

5. 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.

6. 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.

7. dePillis, 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

8. 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

9. K. R. Swanson, C. Bridge, J. D. Murray and E. C. Alvord Jr., J. Neurol. Sci. 216, 1 (2003).

10. S. Banerjee, S. Khajanchi and S. Chaudhury, PLoS ONE 10(5), e0123611 (2015).

11. *Крищенко А.П.* Локализация инвариантных компактов динамических систем //Дифференциальные уравнения, 2005, Т.41, N12, С. 1597 1604.

12. *Канатников А.Н., Крищенко А.П.* Инвариантные компакты динамических систем. М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2011, 231 С.