

Редукция модели онколитической терапии

Е.А. Тропкина¹

¹Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Московское шоссе 34А, Самара, Россия, 443086

Аннотация. В статье проведен анализ модели онколитической терапии. Показано, что модель может быть записана в сингулярно возмущенной форме. Обоснована и проведена редукция модели онколитической терапии методом интегральных многообразий, исследована система на интегральном многообразии медленных движений.

1. Введение

Рассмотрим систему дифференциальных уравнений

$$\dot{x} = f(x, y, \varepsilon), \quad (1)$$

$$\varepsilon \dot{y} = g(x, y, \varepsilon), \quad (2)$$

где $x \in R^n$, $y \in R^n$, ε – малый положительный параметр, $0 < \varepsilon \ll 1$. Функции f и g определены и непрерывны по совокупности переменных при всех $x \in R^n$, $y \in D \subset R^n$ (D – некоторая область в пространстве R^n) [1, 2].

Рассмотрим вырожденную систему

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x, y, 0), \\ 0 &= g(x, y, 0). \end{aligned} \quad (3)$$

Часто уравнения, входящие в систему (3) оказываются либо трансцендентными, либо полиномами высокой степени относительно y , что не позволяет найти решение этой системы в виде $y = \psi_0(x)$. Тогда для редукции систем дифференциальных уравнений возможно использовать параметрическое задание медленных инвариантных многообразий [3–5]. Ниже рассмотрим три случая, в которых в качестве параметров могут выступать либо быстрые переменные, либо только часть быстрых переменных, либо быстрые переменные, дополненные некоторым количеством медленных.

2. Случай равенства размерностей быстрых и медленных переменных

Пусть размерность вектора переменных x совпадает с размерностью вектора переменных y . Предположим, что систему (3) удастся разрешить относительно x , а именно записать решение в виде $x = \varphi_0(y)$ [1]. В качестве параметра удобно выбрать вектор быстрых переменных y . Тогда и медленное интегральное многообразие целесообразно искать в параметрической форме

$$x = \varphi(y, \varepsilon). \quad (4)$$

Уравнение инвариантности получим, подставив (4) в (1). Имеем

$$\frac{\partial \varphi}{\partial y} g(\varphi, y, \varepsilon) = \varepsilon f(\varphi, y, \varepsilon). \quad (5)$$

Для всех функций, входящих в (5), запишем формальные асимптотические разложения по степеням малого параметра ε :

$$x = \varphi(y, \varepsilon) = \varphi_0(y) + \varepsilon \varphi_1(y) + \dots + \varepsilon^k \varphi_k(y) + \dots, \quad (6)$$

$$f \left(\sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \varphi_k, y, \varepsilon \right) = \sum_{k \geq 0} \varepsilon^k f^{(k)}(\varphi_0, \dots, \varphi_k, y),$$

$$g \left(\sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \varphi_k, y, \varepsilon \right) = g^{(0)}(\varphi_0, y) + B(y) \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k \varphi_k + \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k g^{(k)}(\varphi_0, \dots, \varphi_{k-1}, y),$$

где $g_x(\varphi_0, y, 0) = B(y)$, $g^{(0)}(\varphi_0, y) = g(\varphi_0, y, 0)$, матрица $B(y)$ – невырожденная [1, 2, 6]. С учетом этих разложений уравнение инвариантности (5) примет вид:

$$\sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \frac{\partial \varphi_k}{\partial y} \left(g^{(0)} + B \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k \varphi_k + \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k g^{(k)} \right) = \varepsilon \sum_{k \geq 0} \varepsilon^k f^{(k)}.$$

Приравнивая коэффициенты при одинаковых степенях ε , при $\det \left(\frac{\partial \varphi_0}{\partial y} \right) \neq 0$ однозначно находим коэффициенты асимптотического разложения функции x :

$$\varepsilon^0 : g(\varphi_0, y, 0) = 0. \text{ Решением системы является функция } \varphi_0(y).$$

$$\varepsilon^1 : \varphi_1 = \left(\frac{\partial \varphi_0}{\partial y} B \right)^{-1} \left(f^{(0)} - \frac{\partial \varphi_0}{\partial y} g^{(1)} \right).$$

...

$$\varepsilon^k : \varphi_k = \left(\frac{\partial \varphi_0}{\partial y} B \right)^{-1} \left[f^{(k-1)} - \frac{\partial \varphi_0}{\partial y} g^{(k)} - \sum_{i=1}^{k-1} \frac{\partial \varphi_i}{\partial y} (B \varphi_i + g^{(k-i)}) \right].$$

...

Таким образом, формула (6) задает медленное интегральное многообразие системы (1), (2) в виде асимптотического ряда, коэффициенты которого φ_k , $k = 0, 1, \dots$, определены выше.

3. Размерность медленных переменных меньше размерности быстрых Рассмотрим снова систему (1), (2). Предположим, что количество быстрых переменных превышает количество медленных. В этом случае система (3) содержит m уравнений и n неизвестных, причем $n < m$. Чтобы найти решение системы, в качестве неизвестных возьмем вектор переменных x ($\dim x = n$), дополненный $m - n$ компонентами вектора y . Благодаря этому в системе (3) количество уравнений и неизвестных будут совпадать. Предположим, что решение системы удается записать в параметрической форме

$$x = \varphi_0(y_2), y_1 = \psi_0(y_2),$$

где $y = (y_1, y_2)^T$, y_2 играет роль параметра, $\dim y_2 = n$.

Систему (1), (2) в таком случае удобнее переписать в виде

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x, y_1, y_2, \varepsilon), \\ \varepsilon \dot{y}_1 &= g_1(x, y_1, y_2, \varepsilon), \\ \varepsilon \dot{y}_2 &= g_2(x, y_1, y_2, \varepsilon). \end{aligned} \tag{7}$$

Медленное интегральное многообразие будем искать в параметрическом виде

$$x = \varphi(y_2, \varepsilon), y_1 = \psi(y_2, \varepsilon). \tag{8}$$

Подставив (8) в первые две подсистемы системы (7), получим уравнения инвариантности

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varphi}{\partial y_2} g_2(\varphi, \psi, y_2, \varepsilon) &= \varepsilon f(\varphi, \psi, y_2, \varepsilon), \\ \frac{\partial \psi}{\partial y_2} g_2(\varphi, \psi, y_2, \varepsilon) &= g_1(\varphi, \psi, y_2, \varepsilon). \end{aligned}$$

Для функций $f(\varphi, \psi, y_2, \varepsilon)$, $g_1(\varphi, \psi, y_2, \varepsilon)$, $g_2(\varphi, \psi, y_2, \varepsilon)$, $\varphi(y_2, \varepsilon)$, $\psi(y_2, \varepsilon)$ запишем формальные асимптотические разложения:

$$\varphi(y_2, \varepsilon) = \varphi_0(y_2) + \varepsilon \varphi_1(y_2) + \dots + \varepsilon^k \varphi_k(y_2) + \dots, \tag{9}$$

$$\psi(y_2, \varepsilon) = \psi_0(y_2) + \varepsilon \psi_1(y_2) + \dots + \varepsilon^k \psi_k(y_2) + \dots, \tag{10}$$

$$\begin{aligned} f\left(\sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \varphi_k, \sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \psi_k, y_2, \varepsilon\right) &= \sum_{k \geq 0} \varepsilon^k f^{(k)}(\varphi_0, \dots, \varphi_k, \psi_0, \dots, \psi_k, y_2), \\ g_1\left(\sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \varphi_k, \sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \psi_k, y_2, \varepsilon\right) &= g_1^{(0)}(\varphi_0, \psi_0, y_2) + G_1(y_2) \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k \varphi_k + \\ &+ B_1(y_2) \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k \psi_k + \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k g_1^{(k)}(\varphi_0, \dots, \varphi_{k-1}, \psi_0, \dots, \psi_{k-1}, y_2), \\ g_2\left(\sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \varphi_k, \sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \psi_k, y_2, \varepsilon\right) &= g_2^{(0)}(\varphi_0, \psi_0, y_2) + G_2(y_2) \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k \varphi_k + \\ &+ B_2(y_2) \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k \psi_k + \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k g_2^{(k)}(\varphi_0, \dots, \varphi_{k-1}, \psi_0, \dots, \psi_{k-1}, y_2), \end{aligned}$$

где $G_1(y_2) = g_{1x}(\varphi_0, \psi_0, y_2, 0)$, $G_2(y_2) = g_{2x}(\varphi_0, \psi_0, y_2, 0)$, $B_1(y_2) = g_{1y_1}(\varphi_0, \psi_0, y_2, 0)$, $g_1^{(0)}(\varphi_0, \psi_0, y_2) = g_1(\varphi_0, \psi_0, y_2, 0)$, $g_2^{(0)}(\varphi_0, \psi_0, y_2) = g_2(\varphi_0, \psi_0, y_2, 0)$.

Полученные формальные разложения подставим в уравнения инвариантности. Имеем

$$\begin{aligned} \sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \frac{\partial \varphi_k}{\partial y_2} \left(g_2^{(0)} + G_2 \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k \varphi_k + B_2 \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k \psi_k + \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k g_2^{(k)} \right) &= \varepsilon \sum_{k \geq 0} \varepsilon^k f^{(k)}, \\ \sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \frac{\partial \psi_k}{\partial y_2} \left(g_2^{(0)} + G_2 \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k \varphi_k + B_2 \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k \psi_k + \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k g_2^{(k)} \right) &= \end{aligned}$$

$$= g_1^{(0)} + G_1 \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k \varphi_k + B_1 \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k \psi_k + \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k g_1^{(k)}.$$

Приравняем коэффициенты при одинаковых степенях ε . Так при ε^0 получим:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varphi_0}{\partial y_2} g_2^0 &= 0, \\ \frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} g_2^0 &= g_1^0. \end{aligned}$$

Пусть $\det \frac{\partial \varphi_0}{\partial y_2} \neq 0$. Следовательно, получим систему уравнений

$$\begin{aligned} g_1(\varphi_0, \psi_0, y_2, 0) &= 0, \\ g_2(\varphi_0, \psi_0, y_2, 0) &= 0, \end{aligned}$$

решением которой являются функции $\varphi_0(y_2)$, $\psi_0(y_2)$.

При ε^1 имеем:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varphi_0}{\partial y_2} \left(G_2 \varphi_1 + B_2 \psi_1 + g_2^{(1)} \right) &= f^{(0)}, \\ \frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} \left(G_2 \varphi_1 + B_2 \psi_1 + g_2^{(1)} \right) &= G_1 \varphi_1 + B_1 \psi_1 + g_1^{(1)}. \end{aligned}$$

Разрешим систему относительно $\varphi_1(y_2)$ и $\psi_1(y_2)$:

$$\begin{aligned} \varphi_1 &= A_1^{-1} \left[g_1^{(1)} + B_1 \left(\frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} B_2 \right)^{-1} \frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} g_2^{(1)} - \left(\frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} B_2 - B_1 \right) \left(\frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} B_2 \right)^{-1} \frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} \left(\frac{\partial \varphi_0}{\partial y_2} \right)^{-1} f^{(0)} \right], \\ \psi_1 &= A_2^{-1} \left[g_1^{(1)} + G_1 G_2^{-1} g_2^{(1)} - \left(\frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} G_2 - G_1 \right) \left(\frac{\partial \varphi_0}{\partial y_2} G_2 \right)^{-1} f^{(0)} \right], \end{aligned}$$

где $A_1 = B_1 \left(\frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} B_2 \right)^{-1} \frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} G_2 - G_1$, $A_2 = G_1 G_2^{-1} B_2 - B_1$.

...

Далее, при ε^k :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varphi_0}{\partial y_2} \left(G_2 \varphi_k + B_2 \psi_k + g_2^{(k)} \right) + \dots + \frac{\partial \varphi_{k-1}}{\partial y_2} \left(G_2 \varphi_1 + B_2 \psi_1 + g_2^{(1)} \right) &= f^{(k-1)}, \\ \frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} \left(G_2 \varphi_k + B_2 \psi_k + g_2^{(k)} \right) + \dots + \frac{\partial \psi_{k-1}}{\partial y_2} \left(G_2 \varphi_1 + B_2 \psi_1 + g_2^{(1)} \right) &= G_1 \varphi_k + B_1 \psi_k + g_1^{(k)}. \end{aligned}$$

Следовательно,

$$\begin{aligned} \varphi_k &= A_1^{-1} \left[g_1^{(k)} + B_1 \left(\frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} B_2 \right)^{-1} \frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} g_2^{(k)} - \sum_{i=1}^{k-1} \frac{\partial \psi_i}{\partial y_2} \left(G_2 \varphi_{k-i} + g_2^{(k-i)} \right) - \right. \\ &\quad \left. - \left(\frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} B_2 - B_1 \right) \left(\frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} B_2 \right)^{-1} \frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} \left(\frac{\partial \varphi_0}{\partial y_2} \right)^{-1} \left(f^{(k-1)} - \sum_{i=1}^{k-1} \frac{\partial \psi_i}{\partial y_2} \left(G_2 \varphi_{k-i} + g_2^{(k-i)} \right) \right) \right], \end{aligned}$$

$$\psi_k = A_2^{-1} \left[g_1^{(k)} + G_1 G_2^{-1} g_2^{(k)} - \sum_{i=1}^{k-1} \frac{\partial \psi_i}{\partial y_2} \left(G_2 \varphi_{k-i} + g_2^{(k-i)} \right) - \left(\frac{\partial \psi_0}{\partial y_2} G_2 - G_1 \right) \left(\frac{\partial \varphi_0}{\partial y_2} G_2 \right)^{-1} \left(f^{(k-1)} - \sum_{i=1}^{k-1} \frac{\partial \varphi_i}{\partial y_2} \left(G_2 \varphi_{k-i} + g_2^{(k-i)} \right) \right) \right],$$

Таким образом, удалось однозначно определить все коэффициенты разложения медленного интегрального многообразия (9), (10).

4. Размерность медленных переменных больше размерности быстрых

Рассмотрим случай, когда размерность медленных переменных больше размерности быстрых. Обратим внимание на вырожденную подсистему (3). Она содержит m уравнений и n неизвестных, причем $n > m$. Тогда в качестве параметров следует взять все быстрые переменные y и $n - m$ медленных. Решение системы (3) можно записать в параметрической форме

$$x_1 = \varphi_0(x_2, y),$$

где $x = (x_1, x_2)^T$, x_2 и y – параметры, $\dim x_2 = n - m$.

Систему (1), (2) целесообразно будет переписать в виде

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= f_1(x_1, x_2, y, \varepsilon), \\ \dot{x}_2 &= f_2(x_1, x_2, y, \varepsilon), \end{aligned} \tag{11}$$

$$\varepsilon \dot{y} = g_2(x_1, x_2, y, \varepsilon).$$

Медленное интегральное многообразие будем искать также в параметрической форме

$$x_1 = \varphi(x_2, y, \varepsilon). \tag{12}$$

Для того, чтобы получить уравнение инвариантности, подставим соотношение (12) в систему (11):

$$\varepsilon \frac{\partial \varphi}{\partial x_2} f_2(\varphi, x_2, y, \varepsilon) + \frac{\partial \varphi}{\partial x_2} g(\varphi, x_2, y, \varepsilon) = \varepsilon f_1(\varphi, x_2, y, \varepsilon). \tag{13}$$

Разложив все функции, входящие в (13) в формальные ряды по степеням ε :

$$\varphi(x_2, y, \varepsilon) = \varphi_0(x_2, y) + \varepsilon \varphi_1(x_2, y) + \dots + \varepsilon^k \varphi_k(x_2, y) + \dots, \tag{14}$$

$$f_1 \left(\sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \varphi_k, x_2, y, \varepsilon \right) = \sum_{k \geq 0} \varepsilon^k f_1^{(k)}(\varphi_0, \dots, \varphi_k, x_2, y),$$

$$f_2 \left(\sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \varphi_k, x_2, y, \varepsilon \right) = \sum_{k \geq 0} \varepsilon^k f_2^{(k)}(\varphi_0, \dots, \varphi_k, x_2, y),$$

$$g \left(\sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \varphi_k, x_2, y, \varepsilon \right) = g^{(0)}(\varphi_0, x_2, y) + B(x_2, y) \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k \varphi_k + \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k g^{(k)}(\varphi_0, \dots, \varphi_{k-1}, x_2, y),$$

где $g_{x_1}(\varphi_0, x_2, y, 0) = G(x_2, y)$, получим

$$\varepsilon \sum_{k \geq 0} \varepsilon^k \frac{\partial \varphi_k}{\partial x_2} \sum_{k \geq 0} \varepsilon^k f_2^{(k)} + \sum_{k \geq 0} \frac{\partial \varphi_k}{\partial y} \left(g^{(0)} + G \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k \varphi_k + \sum_{k \geq 1} \varepsilon^k g^{(k)} \right) = \varepsilon \sum_{k \geq 0} \varepsilon^k f_1^{(k)}.$$

Приравняем коэффициенты при одинаковых степенях ε .

При ε^0 имеем:

$$\frac{\partial \varphi_0}{\partial y} g(\varphi_0, y, 0) = 0.$$

При $\det \left(\frac{\partial \varphi_0}{\partial y} \right) \neq 0$ решением системы является функция $\varphi_0(x_2, y)$.

При ε^1 получим:

$$\frac{\partial \varphi_0}{\partial x_2} f_2^{(0)} + \frac{\partial \varphi_0}{\partial y} (G\varphi_1 + g^{(1)}) = f_1^{(0)}.$$

Следовательно, при $\det \left(\frac{\partial \varphi_0}{\partial y} G \right) \neq 0$ имеем

$$\varphi_1 = \left(\frac{\partial \varphi_0}{\partial y} G \right)^{-1} \left(f_1^{(0)} - \frac{\partial \varphi_0}{\partial x_2} f_2^{(0)} - \frac{\partial \varphi_0}{\partial y} g^{(1)} \right).$$

...

Выражение при ε^k имеет вид:

$$\frac{\partial \varphi_0}{\partial x_2} f_2^{(k-1)} + \dots + \frac{\partial \varphi_{k-1}}{\partial x_2} f_2^{(0)} + \frac{\partial \varphi_0}{\partial y} (G\varphi_k + g^{(k)}) + \dots + \frac{\partial \varphi_{k-1}}{\partial y} (G\varphi_1 + g^{(1)}) = f_1^{(k-1)}.$$

Откуда

$$\varphi_k = \left(\frac{\partial \varphi_0}{\partial y} G \right)^{-1} \left[f_1^{(k-1)} - \sum_{i=0}^{k-1} \frac{\partial \varphi_i}{\partial x_2} f_2^{(k-i-1)} - \sum_{i=1}^{k-1} \frac{\partial \varphi_i}{\partial y} (B\varphi_{k-i} + g^{(k-i)}) - \frac{\partial \varphi_0}{\partial y} g^{(k)} \right].$$

...

Таким образом, формула (14) задает медленное интегральное многообразие системы (11) в виде асимптотического ряда, коэффициенты которого $\varphi_k, k = 0, 1, \dots$, определены выше.

5. Литература

- [1] Соболев, В.А. Редукция моделей и критические явления в макрокинетике / В.А. Соболев, Е.А. Щепаккина. – М.: Физматлит, 2010. – 319 с.
- [2] Васильева, А.Б. Асимптотические методы в теории сингулярных возмущений / А.Б. Васильева, В.Ф. Бутузов. – М.: Высш. шк., 1990. – 208 с.
- [3] Sobolev, V.A. Decomposition of control systems with singular perturbations / V.A. Sobolev // Proc. 10th Congr. IFAC. Munich. – 1987. – Vol. 8. – P. 172-176.
- [4] Щепаккина, Е.А. Критические условия самовоспламенения в пористой среде / Е.А. Щепаккина // Химическая физика. – 2001. – Т. 20, № 7. – С. 3.
- [5] Соболев, В.А. Асимптотические разложения медленных инвариантных многообразий и редукция моделей химической кинетики / В.А. Соболев, Е.А. Тропкина // Ж. выч. мат. и мат. физики. – 2012. – Т. 52, № 1. – С. 81-96.
- [6] Тропкина, Е.А. Итерационный метод приближенного построения интегральных многообразий медленных движений / Е.А. Тропкина // Вестник СамГУ - Естественнонаучная серия. – 2010. – Т. 4, № 78. – С. 78-88.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Самарской области в рамках научного проекта № 16-41-630529 и Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках программы повышения конкурентоспособности Самарского университета (2013–2020).

Reduction of model of oncolytic virus therapy

Е.А. Тропкина¹

¹Samara National Research University, Moskovskoe Shosse 34A, Samara, Russia, 443086

Abstract. The paper analyzes the model of oncolytic therapy. It is shown that the model can be written in a singularly perturbed form. The reduction of the model of oncolytic therapy is substantiated and carried out by the method of integral manifolds, the system on the integral variety of slow movements is investigated. variables, supplemented by a certain number of slow variables, can play role of the parameters.