Исследование кинетической модели лекарственного действия антиоксидантов класса хинонов

Винокуров В.А.,[*] Садовничий В.А.[†]

Аннотация

Исследована система 6 обыкновенных дифференциальных уравнений, правые части которой являются полиномами второго порядка от 6 концентраций взаимодействующих веществ. Система моделирует лекарственное действие антиоксидантов класса хинонов, замедляющих процесс окисления белков. Задача заключается в выборе режимов использования лекарственного вещества — в нашем случае восстановленного хинона с концентрацией x_3 для минимизации скорости производства пероксида кардиолипина с концентрацией x_6. Авторами установлено существование квазистационарных режимов, описаны условия их возникновения и показано, что максимальный лечебный эффект — уменьшение скорости производства пероксида кардиолипина достигается именно на квазистационарных режимах.

1 Введение

Системы дифференциальных уравнений химической кинетики привлекали внимание математиков как в силу своего практического значения, так и в силу принципиальных трудностей, возникающих при их анализе и численном расчёте. Их изучение стимулировало возникновение новых асимптотических методов анализа систем обыкновенных дифференциальных уравнений с малым параметром, начиная с фундаментальных работ А.Н. Тихонова [1–3].

В данной работе мы рассматриваем кинетическую модель циклического окисления липида, состоящую из системы шести обыкновенных дифференциальных уравнений (СОДУ), предложенную нам к.ф.м.н. Д.А. Черепановым. Правые части этой СОДУ — полиномы второго порядка от переменных – концентраций взаимодействующих веществ. Прямое численное моделирование этой системы встречает следующие принципиальные препятствия.

Во-первых, даже более простые нелинейные системы меньшего порядка и с меньшим количеством нелинейных членов могут иметь сложное непредсказуемое поведение траекторий. В качестве классического примера напомним систему Е.Н. Лоренца [6, стр. 58],

$$\begin{cases} \dot{x} &= -10x + 10y, \\ \dot{y} &= 28x - y - xz, \\ \dot{z} &= -\frac{8}{3}z + xy, \end{cases} \tag{L}$$

состоящую из трёх дифференциальных уравнений с двумя нелинейными членами xz и xy в правой части и исследуемую математиками в течении десятилетий.

[*]Электронная почта автора: "vinokur@narod.ru", сайт автора: "http://vinokur.narod.ru".

Во-вторых, исследуемая нами система (1–6) содержит коэффициенты, отличающиеся друг от друга на много порядков, и при практически важных значениях параметров имеет переходные слои, в которых показатели экспоненты могут отличаться на несколько порядков.

Приведенные трудности вызывают необходимость предварительного профессионального математического исследования СОДУ (1–6). Однако результаты нашего исследования показывают, что факторы, затрудняющие численный счёт, при внимательном рассмотрении превращаются в преимущества аналитического исследования, позволяющие получить важные явные формулы для практического использования лекарства.

2 Динамическая модель циклического окисления липида

Кинетическая схема циклического окисления липида описывается математической моделью в виде следующей системы обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\dot{x}_1 = -R_{in} - k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 \tag{1}$$
$$\dot{x}_2 = R_{in} - 2k_2 \cdot x_2 \cdot x_2 - k_3 \cdot x_2 \cdot x_3 - k_4 \cdot x_2 \cdot x_4 \tag{2}$$
$$\dot{x}_3 = -k_3 \cdot x_2 \cdot x_3 + k_5 \cdot x_4 \cdot x_4 \tag{3}$$
$$\dot{x}_4 = k_3 \cdot x_2 \cdot x_3 - k_4 \cdot x_2 \cdot x_4 - 2k_5 \cdot x_4 \cdot x_4 \tag{4}$$
$$\dot{x}_5 = k_4 \cdot x_2 \cdot x_4 + k_5 \cdot x_4 \cdot x_4 \tag{5}$$
$$\dot{x}_6 = k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 + k_3 \cdot x_2 \cdot x_3 + k_4 \cdot x_2 \cdot x_4. \tag{6}$$

Здесь $x_1, \dots, x_6$ — концентрации, соответственно: x_1 — кардиолипина, x_2 — радикала жирной кислоты кардиолипина, x_3 — восстановленного хинона, x_4 — семихинон-радикала, x_5 — полностью окисленного хинона, x_6 — пероксида кардиолипина.

Временной интервал $[0; T]$, где

$$T = 20000\,\text{с} > 5,5\,\text{часа}.$$

Константы системы (1–6) есть

$$\begin{cases} R_{in} = 10^{-7}\,\text{Мс}^{-1}, & k_3 = 10^6\,\text{М}^{-1}\text{с}^{-1}, \\ k_1 = 60\,\text{М}^{-1}\text{с}^{-1}, & k_4 = 2 \cdot 10^8\,\text{М}^{-1}\text{с}^{-1}, \\ k_2 = 2 \cdot 10^7\,\text{М}^{-1}\text{с}^{-1}, & k_5 = 4 \cdot 10^8\,\text{М}^{-1}\text{с}^{-1}. \end{cases} \tag{7}$$

Закон сохранения для системы обыкновенных дифференциальных уравнений (СОДУ) (1–6):

$$x_3 + x_4 + x_5 = \text{const}. \tag{8}$$

Типичные начальные значения переменных:

$$x_1 = 2{,}0\,\text{М};\ x_2 = 0{,}5 \cdot 10^{-7}\,\text{М};\ x_3 = 10^{-4}\,\text{М};\ x_4 = 10^{-5}\,\text{М};\ x_5 = 10^{-4}\,\text{М};\ x_6 = 10^{-1}\,\text{М}. \tag{9}$$

Согласно уравнению (6), величина x_6 в процессе монотонно возрастает. Нас интересуют режимы, в которых на некотором временно́м интервале величина x_6 близка к постоянной, т.е. её производная по времени

$$k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 + k_3 \cdot x_2 \cdot x_3 + k_4 \cdot x_2 \cdot x_4 \approx 0 \tag{10}$$

близка к нулю. Строгое равенство

$$k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 + k_3 \cdot x_2 \cdot x_3 + k_4 \cdot x_2 \cdot x_4 = 0 \tag{11}$$

эквивалентно выполнению следующей системы трёх равенств:

$$x_1 \cdot x_2 = 0, \tag{12}$$
$$x_2 \cdot x_3 = 0, \tag{13}$$
$$x_2 \cdot x_4 = 0, \tag{14}$$

что выполняется либо при

$$x_2 = 0, \tag{15}$$

либо при

$$x_1 = x_3 = x_4 = 0. \tag{16}$$

Но (16) выполняться не может, ибо величина $x_1 \neq 0$ и остаётся в процессе близкой к постоянной — начальному значению. Случай (15) также выполняться не может в силу уравнения (2). Итак, строгое равенство (11) на временном интервале положительной длины невозможно. Поэтому далее мы будем рассматривать задачу о минимизации неотрицательной величины $\dot{x}_6$.

3 Изучение базовой трёхмерной СОДУ

3.1 Введение

Система уравнений (1–6) обладает тем свойством, что в правые части уравнений (2), (3), (4) не входят переменные x_1, x_5, x_6. Таким образом трёхмерная СОДУ (2–4) (назовём её *базовой*) может быть рассмотрена независимо от остальных уравнений полной системы (1–6). Итак, базовая СОДУ имеет вид

$$\dot{x}_2 = R_{in} - 2k_2 \cdot x_2 \cdot x_2 - k_3 \cdot x_2 \cdot x_3 - k_4 \cdot x_2 \cdot x_4 \tag{17}$$
$$\dot{x}_3 = -k_3 \cdot x_2 \cdot x_3 + k_5 \cdot x_4 \cdot x_4 \tag{18}$$
$$\dot{x}_4 = k_3 \cdot x_2 \cdot x_3 - k_4 \cdot x_2 \cdot x_4 - 2k_5 \cdot x_4 \cdot x_4. \tag{19}$$

Найдём корень u_2 уравнения

$$R_{in} - 2k_2 \cdot (x_2)^2 = 0, \tag{20}$$

а именно

$$u_2 = \sqrt{\frac{R_{in}}{2k_2}} = \sqrt{\frac{10^{-7}\,\text{М} \cdot \text{с}^{-1}}{2 \cdot 2 \cdot 10^7\,\text{М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}}} = 0{,}5 \cdot 10^{-7}\,\text{М}. \tag{21}$$

3.2 Точки покоя базовой системы

Рассмотрим систему уравнений, определяющих точки покоя базовой системы (17–19):

$$R_{in} - 2k_2x_2^2 - k_3x_2x_3 - k_4x_2x_4 = 0 \tag{22}$$
$$-k_3x_2x_3 + k_5x_4^2 = 0 \tag{23}$$
$$k_3x_2x_3 - k_4x_2x_4 - 2k_5x_4^2 = 0. \tag{24}$$

Складывая уравнения (23) и (24), получаем уравнение

$$-k_4x_2x_4 - k_5x_4^2 = 0, \tag{25}$$

или эквивалентное уравнение

$$k_4x_2x_4 + k_5x_4x_4 = 0. \tag{26}$$

Поскольку величины $k_4 > 0$, $k_5 > 0$, $x_2 \geqslant 0$, $x_4 \geqslant 0$, то равенство (26) возможно тогда и только тогда, когда

$$x_4 = 0. \tag{27}$$

При выполнении равенства (27) система (22–24) принимает вид:

$$R_{in} - 2k_2x_2^2 - k_3x_2x_3 = 0 \tag{28}$$
$$k_3x_2x_3 = 0 \tag{29}$$
$$k_3x_2x_3 = 0. \tag{30}$$

Последняя система трёх уравнений (28–30) эквивалентна системе двух уравнений:

$$R_{in} - 2k_2x_2^2 = 0 \tag{31}$$
$$x_3 = 0. \tag{32}$$

Единственное решение системы уравнений (31–32) есть

$$x_2 = u_2 \tag{33}$$
$$x_3 = 0. \tag{34}$$

Вывод 1. *Базовая СОДУ имеет единственную точку покоя $b \in \mathbb{R}^3$ с координатами*

$$x_2 = u_2, \qquad x_3 = 0, \qquad x_4 = 0. \tag{35}$$

3.3 Исследование устойчивости точки покоя (35) по первому методу Ляпунова

Матрица частных производных

$$A = \frac{D(\dot{x}_2, \dot{x}_3, \dot{x}_4)}{D(x_2, x_3, x_4)} = \begin{pmatrix} -4k_2x_2 - k_3x_3 - k_4x_4 & -k_3x_2 & -k_4x_2 \\ -k_3x_3 & -k_3x_2 & 2k_5x_4 \\ k_3x_3 - k_4x_4 & k_3x_2 & -k_4x_2 - 4k_5x_4 \end{pmatrix} \tag{36}$$

в точке (35) принимает вид:

$$A_b \equiv A\Big|_b = \begin{pmatrix} -4k_2u_2 & -k_3u_2 & -k_4u_2 \\ 0 & -k_3u_2 & 0 \\ 0 & k_3u_2 & -k_4u_2 \end{pmatrix}. \tag{37}$$

Вычислим коэффициенты полинома от λ вида

$$\det(A_b - \lambda E) = \begin{vmatrix} -4k_2u_2 - \lambda & -k_3u_2 & -k_4u_2 \\ 0 & -k_3u_2 - \lambda & 0 \\ 0 & k_3u_2 & -k_4u_2 - \lambda \end{vmatrix}. \tag{38}$$

Уравнение

$$\det(A_b - \lambda E) = 0 \tag{39}$$

при замене $z = \dfrac{\lambda}{u_2}$ эквивалентно уравнению третьей степени относительно переменной z вида

$$\begin{vmatrix} z + 4k_2 & k_3 & k_4 \\ 0 & z + k_3 & 0 \\ 0 & -k_3 & z + k_4 \end{vmatrix} = 0. \tag{40}$$

Уравнение третьей степени (40) имеет три вещественных отрицательных корня вида

$$z_1 = -4k_2, \tag{41}$$
$$z_2 = -k_3, \tag{42}$$
$$z_3 = -k_4. \tag{43}$$

Вывод 2. *Точка покоя $b \in \mathbb{R}^3$ вида* (35) *асимптотически устойчива, причём три корня характеристического уравнения* (39) *вида: $\lambda_1 = -4k_2u_2$, $\lambda_2 = -k_3u_2$, $\lambda_3 = -k_4u_2$, — вещественны, отрицательны и различны.*

4 Поведение системы (1–6) в точке покоя базовой системы

Пусть траектория начинается в момент времени $t = t_0$ в точке покоя базовой системы, т.е.

$$x_2(t_0) = u_2, \tag{44}$$
$$x_3(t_0) = 0, \tag{45}$$
$$x_4(t_0) = 0. \tag{46}$$

В этом случае система (1–6) принимает вид

$$\dot{x}_1 = -R_{in} - k_1 \cdot x_1(t) \cdot u_2, \tag{47}$$
$$\dot{x}_2 = 0, \tag{48}$$
$$\dot{x}_3 = 0, \tag{49}$$
$$\dot{x}_4 = 0, \tag{50}$$
$$\dot{x}_5 = 0, \tag{51}$$
$$\dot{x}_6 = k_1 \cdot x_1(t) \cdot u_2. \tag{52}$$

Решение системы обыкновенных дифференциальных уравнений ((47)–(52)), начинающееся в точке $t = t_0$, есть

$$x_1(t) = \left(x_1(t_0) + \frac{R_{in}}{k_1 u_2}\right) e^{-k_1 u_2 t} - \frac{R_{in}}{k_1 u_2}, \tag{53}$$

$$x_2(t) = u_2, \tag{54}$$

$$x_3(t) = 0, \tag{55}$$

$$x_4(t) = 0, \tag{56}$$

$$x_5(t) = x_5(t_0), \tag{57}$$

$$x_6(t) = x_6(t_0) + \left(x_1(t_0) + \frac{R_{in}}{k_1 u_2}\right) \cdot (1 - \exp(-k_1 u_2 t)) - R_{in} \cdot t. \tag{58}$$

Определение 1. *Построенное решение задачи Коши для СОДУ (1–6) с начальными данными (44–46) назовём* ***опорным*** *решением, а соответствующее состояние* ***опорным*** *состоянием.*

На сегменте $t \in [0; 20\,000]$ с верно неравенство

$$k_1 u_2 t \le k_1 u_2 T \le 60\,\mathrm{M}^{-1} \cdot \mathrm{c}^{-1} \cdot 0{,}5 \cdot 10^{-7}\,\mathrm{M} \cdot 2 \cdot 10^4\,\mathrm{c} = 6 \cdot 10^{-2}. \tag{59}$$

Отсюда следует по формуле Тейлора, что

$$1 - e^{-k_1 u_2 t} = k_1 u_2 t + \xi, \tag{60}$$

где

$$|\xi| \le \frac{(6 \cdot 10^{-2})^2}{2} \le 0{,}0018 < 0{,}002. \tag{61}$$

Итак, относительное изменение величины $x_1(t)$ есть

$$\frac{x_1(0) - x_1(t)}{x_1(0)} = \left(1 + \frac{R_{in}}{k_1 u_2 x_1(0)}\right) \cdot \left(1 - e^{-k_1 u_2 t}\right). \tag{62}$$

Величина

$$\frac{R_{in}}{k_1 u_2 x_1(0)} = \frac{10^{-7}\,\mathrm{M}\,\mathrm{c}^{-1}}{60\,\mathrm{M}^{-1}\,\mathrm{c}^{-1} \cdot 0{,}5 \cdot 10^{-7}\,\mathrm{M} \cdot 2{,}0\,\mathrm{M}} < 0{,}017. \tag{63}$$

Из (60), (63) получаем

$$\frac{x_1(0) - x_1(t)}{x_1(0)} < (1 + 0{,}017) \cdot (0{,}06 + 0{,}002) = 1{,}017 \cdot 0{,}062 = 0{,}063054 < 0{,}07. \tag{64}$$

Таким образом величина $x_1(t)$ монотонно убывает по времени, но её полное изменение на сегменте $[0, T]$ менее 7%.

5 Существование решений

5.1 Локальное существование решений

Правые части системы обыкновенных дифференциальных уравнений (1–6) являются полиномами по вектору переменных $x \in \mathbb{R}^6$ и вектору параметров $p \equiv (R_{in}, k_1, k_2, k_3, k_4, k_5) \in \mathbb{R}^6$, в частности, аналитическими функциями, и в частности, класса $C^{(m)}$ при любом натуральном числе m. По теореме 4.1 и следствию 4.1 из книги [5] система уравнений (1–6) имеет единственное локальное решение при любых начальных данных $x(0) \in \mathbb{R}^6$ и значении вектора параметров $p \in \mathbb{R}^6$, и это решение класса $C^{(m)}$ по своим аргументам.

5.2 О глобальном существовании решений

В силу локального существования решений при любых начальных данных, вопрос о глобальном существовании решений на всём временном интервале $[0, T]$ сводится к вопросу о том, остаётся ли решение в физической области, т.е. верно ли включение $x(t) \in \mathbf{H}^6$ при всех $t \in [0, T]$, где $\mathbf{H} \equiv [0, +\infty[$. Покомпонентно это означает, что каждая компонента $x_i(t)$, $i = \overline{1,6}$, остаётся неотрицательной и ограниченной при всех $t \in [0, T]$. Этот вопрос мы рассмотрим для каждой компоненты $x_1(t), x_2(t), \ldots, x_6(t)$. Всюду далее мы обозначаем через $z \equiv x(0)$ вектор начальных данных и предполагаем, что $z \in \mathbf{H}^6$.

5.3 Ограниченность компонент x_3, x_4, x_5

В силу неотрицательности концентраций, из закона сохранения (8) вытекает ограниченность компонент $x_3(t), x_4(t), x_5(t)$, ибо

$$\forall t \in \mathbf{H} \quad \forall i \in \{3,4,5\} \quad \Big| \quad x_i(t) \leqslant x_3(0) + x_4(0) + x_5(0) \equiv M_{345}. \tag{65}$$

Более того, из уравнений (3) и (4) вытекает, что

$$\forall t \in \mathbf{H} \quad \Big| \quad \dot{x}_3(t) + \dot{x}_4(t) = -k_4 \cdot x_2 \cdot x_4 - k_5 \cdot x_4 \cdot x_4 \leqslant 0, \tag{66}$$

т.е. сумма $x_3(t) + x_4(t)$ монотонно убывает, и верны неравенства

$$\forall t \in \mathbf{H} \quad \forall i \in \{3,4\} \quad \Big| \quad x_i(t) \leqslant x_3(0) + x_4(0) \equiv M_{34}. \tag{67}$$

5.4 Поведение компоненты x_2

Утверждение 1. *Пусть $t_1 \in \mathbf{H}$, $x_2(t_1) > 0$ и $t \in]t_1, \infty[$. Тогда $x_2(t) > 0$.*

Доказательство. В противном случае существует точка $t_2 > t_1$ такая, что $x_2(t_2) = 0$ и $x_2(t) > 0$ при всех $t \in [t_1, t_2[$. Тогда в точке t_2 согласно уравнению (2) производная $\dot{x}_2 = R_{in} > 0$. Значит, функция $x_2(t)$ возрастает в точке t_2 (см. [4, теорема 6.1, стр. 243]) и существует такое число $\varepsilon > 0$, что $x(t) < x(t_2) = 0$ при всех $t \in]t_2 - \varepsilon, t_2[$. Получено противоречие с предположением, доказывающее утверждение 1. $\diamondsuit$

Утверждение 2. *Пусть $x_2(0) = 0$. Тогда*

$$\forall t \in \mathbb{R}_+ \quad \Big| \quad x_2(t) > 0. \tag{68}$$

Доказательство. Если значение $x_2(0) = 0$, то согласно уравнению (2) производная $\dot{x}_2(0) = R_{in} > 0$. Тогда функция $x_2(t)$ возрастает в точке t_2 и существует такое положительное число ε, что $x_2(t) > x_2(0) = 0$ при $t \in]0, \varepsilon[$. Полагаем $t_1 \equiv \frac{\varepsilon}{2}$ и применяем утверждение 1. $\diamondsuit$

Следствие 1. *Если $z_2 \equiv x_2(0) \geqslant 0$, то*

$$\forall t \in \mathbb{R}_+ \quad \Big| \quad x_2(t) > 0. \tag{69}$$

Утверждение 3. *Пусть $t_1 \in \mathbf{H}$ и $x_2(t_1) \in [0, u_2]$, тогда*

$$\forall t \in]t_1, \infty[\quad \Big| \quad x_2(t) \in]0, u_2]\,. \tag{70}$$

Доказательство. В силу следствия 1 выполнено неравенство $x_2(t) > 0$. Осталось убедиться, что $x_2(t) \leqslant u_2$. Предположим противное, т.е. пусть существует такая точка $t_3 > t_1$, что

$$x_2(t_3) > u_2. \tag{71}$$

Тогда существует точная верхняя грань $t \in [t_1, t_3]$ таких, что $x_2(t) \leqslant u_2$. Обозначим это число через $t_2 \in [t_1, t_3[$. Справедливы неравенства

$$\forall t \in]t_2, t_3[\quad \Big| \quad x_2(t) > u_2. \tag{72}$$

В силу непрерывности функции $x_2(t)$ выполнено

$$x_2(t_2) \geqslant u_2. \tag{73}$$

По построению верно

$$x_2(t_2) \leqslant u_2. \tag{74}$$

Из неравенств (73) и (74) получаем равенство

$$x_2(t_2) = u_2. \tag{75}$$

Следовательно, верно неравенство

$$x_2(t_3) - x_2(t_2) > 0. \tag{76}$$

По формуле Лейбница

$$x_2(t_3) - x_2(t_2) = \int\limits_{t_2}^{t_3} \dot{x}_2(\tau)\, d\tau = \int\limits_{t_2}^{t_3} \big(R_{in} - 2k_2 x_2^2(\tau)\big)\, d\tau \\ - \int\limits_{t_2}^{t_3} (k_3 x_2(\tau) x_3(\tau) + k_4 x_2(\tau) x_4(\tau))\, d\tau. \tag{77}$$

Но по построению

$$\forall \tau \in]t_2, t_3] \quad \Big| \quad R_{in} - 2k_2 x_2^2(\tau) < 0. \tag{78}$$

Из (77) и (78) вытекает неравенство

$$x_2(t_3) - x_2(t_2) < 0. \tag{79}$$

Неравенства (79), (76) приводят к противоречию с предположением о существовании $t_3 > t_1$ такого, что верно (71). $\diamondsuit$

Утверждение 4. *Пусть* $t_1 \in \mathbf{H}$ *и* $y_2 \equiv x_2(t_1) > u_2$, *тогда*

$$\forall t \in]t_1, \infty[\quad \Big| \quad x_2(t) < y_2. \tag{80}$$

Доказательство. Предположим противное, т.е. пусть существует такое число $t_3 > t_1$, что $x_2(t_3) \geqslant y_2$. Если

$$\forall t \in [t_1, t_3] \quad \Big| \quad x_2(t) > u_2,$$

то величина

$$x_2(t_3) - x_2(t_1) = \int\limits_{t_1}^{t_3} \dot{x}_2(\tau)\, d\tau =$$

$$= \int\limits_{t_1}^{t_3} \big(R_{in} - 2k_2 x_2^2(\tau)\big)\, d\tau - \int\limits_{t_1}^{t_3} \big(k_3 x_2(\tau) x_3(\tau) + k_4 x_3(\tau) x_4(\tau)\big)\, d\tau$$

отрицательна, в силу отрицательности подынтегрального выражения $R_{in} - 2k_2 x_2^2(\tau) < 0$ на сегменте $[t_1, t_3]$.

Если же на сегменте $[t_1, t_3]$ существует точка t_2, в которой верно неравенство $x_2(t_2) \leqslant u_2$, то применимо утверждение 3, и $x_2(t_3) \leqslant u_2 < y_2$. $\diamondsuit$

Из утверждений 3 и 4 вытекает справедливость следующей леммы.

Лемма 1. *Пусть* $z_2 \in \mathbf{H}$ *и* $M_2 \equiv \max\{u_2, z_2\}$. *Тогда*

$$\forall t \in \mathbb{R}_+ \quad \Big| \quad x_2(t) \in \left]0, M_2\right]. \tag{81}$$

5.5 Поведение компонент x_3, x_4

Из пункта 5.3 мы уже знаем, что сумма $x_3(t) + x_4(t)$ монотонно убывает и, следовательно, ограничена. Осталось рассмотреть вопрос о прохождении концентраций x_3 и x_4 через ноль.

Утверждение 5. *Если* $z_2 \in \mathbb{R}_+$ *и* $z_3 \in \mathbb{R}_+$, *то*

$$\forall t \in \mathbb{R}_+ \quad \forall i \in \{3, 4\} \quad \Big| \quad x_i(t) > 0.$$

Доказательство. Из условия $z_2 \in \mathbb{R}_+$ и леммы 1 вытекает, что $x_2(t) > 0$ при всех $t \in \mathbf{H}$. Рассматривая дифференциальное уравнение (3) как линейное относительно переменной x_3, запишем его решение в виде

$$x_3(t) = \exp\!\left(-k_3 \cdot \int\limits_0^t x_2(\tau)\, d\tau\right) \times \left(z_3 + k_5 \cdot \int\limits_0^t x_4^2(\tau) \exp\!\left(k_3 \cdot \int\limits_0^\tau x_2(\xi)\, d\xi\right) d\tau\right). \tag{82}$$

Из представления (5.5) вытекает положительность $x_3(t)$ при всех $t \in \mathbf{H}$.

Если $x_4(0) = 0$, то из уравнения (4) следует, что производная по времени $\dot{x}_4(0) = k_3 z_2 z_3 > 0$, поэтому существует число $\varepsilon > 0$ такое, что

$$\forall t \in \left]0, \varepsilon\right] \quad \Big| \quad x_4(t) \in \mathbb{R}_+. \tag{83}$$

Покажем теперь, что если существует $t_1 \in \mathbf{H}$ такое, что $x_4(t_1) \in \mathbb{R}_+$, то при всех $t \geqslant t_1$ верно $x_4(t) \in \mathbb{R}_+$. Действительно, в противном случае существует наименьшее $t_3 > t_1$ такое, что $x_4(t_3) = 0$, причём

$$\forall t \in \left[t_1, t_3\right[\quad \Big| \quad x_4(t) > 0. \tag{84}$$

Согласно уравнению (4) производная

$$\dot{x}_4(t_3) = k_3 x_2 x_3 > 0. \tag{85}$$

Но тогда функция $x_4(t)$ возрастает в точке t_3, и существует положительное число θ такое, что

$$\forall t \in [t_3 - \theta, t_3[\quad \Big| \quad x_4(t) < x_4(t_3) = 0. \tag{86}$$

Но неравенство (86) противоречит неравенству (84). Итак, утверждение

$$\forall t \in \mathbb{R}_+ \quad \Big| \quad x_4(t) \in \mathbb{R}_+$$

доказано. $\diamondsuit$

Рассмотрим теперь случай, когда $z_3 = 0$.

Подслучай $z_3 = 0$, $z_4 > 0$ физически невозможен, ибо тогда

$$\dot{x}_4(0) = -k_4 z_2 z_4 - 2k_5 z_4^2 < 0,$$

и решение сразу уходит из физической области.

Подслучай $z_3 = 0$, $z_4 = 0$ даёт решение системы: $x_3(t) = \mathrm{const} = 0$, $x_4(t) = \mathrm{const} = 0$, — с постоянными нулевыми значениями компонент x_3 и x_4.

Из утверждения 5 и пункта 5.3 вытекает справедливость леммы.

Лемма 2. *Если* $(z_2, z_3, z_4) \in \mathbb{R}_+^3$, *то*

$$\forall t \in \mathbf{H} \quad \forall i \in \{3, 4\} \quad \Big| \quad x_i(t) \in \left]0, M_{34}\right].$$

5.6 Поведение компоненты x_5

Мы уже знаем из пункта 5.3, неравенство (65), что компонента $x_5(t)$ ограничена. Производная по времени

$$\dot{x}_5(t) = k_4 x_2 x_4 + k_5 x_4^2 \tag{87}$$

неотрицательна в силу уравнения (5). Итак, справедливо следующее утверждение

Утверждение 6. *Справедливы неравенства*

$$\forall t \in \mathbf{H} \quad \Big| \quad z_5 \leqslant x_5(t) \leqslant M_{345} \equiv z_3 + z_4 + z_5.$$

Если величины x_2, x_4 положительны, то согласно выражению (87) производная $\dot{x}_5(t) > 0$, и функция $x_5(t)$ строго монотонно возрастает. Таким образом из утверждения 5 следует справедливость следующего утверждения.

Утверждение 7. *Если* $(z_2, z_3) \in \mathbb{R}_+^2$, *то функция* $x_5(t)$ *строго монотонно возрастает на* H, *и верны неравенства*

$$\forall t \in \mathbb{R}_+ \quad \Big| \quad z_5 < x_5(t) < M_{345}.$$

5.7 Поведение компоненты x_1

Согласно дифференциальному уравнению (1), производная по времени

$$\dot{x}_1(t) = -R_{in} - k_1 x_1 x_2$$

отрицательна, и при любом начальном условии $x_1(0) = z_1(0) > 0$ функция $x_1(t)$ переходит через ноль в отрицательную область за время

$$t_0 \leqslant \frac{z_1}{R_{in}}.$$

Проведём оценку снизу времени t_0 прохождения функции $x_1(t)$ через ноль.

Полагая $x_2(t) \geqslant 0$ заданной функцией времени, выпишем решение задачи Коши

$$\begin{cases} \quad \dot{x}_1 = -R_{in} - k_1 x_1 x_2, \\ x_1(0) = z_1. \end{cases}$$

в следующем виде

$$x_1(t) = \exp\left(-k_1 \cdot \int\limits_0^t x_2(\tau)\, d\tau\right) \cdot \left(z_1 - R_{in} \int\limits_0^t \exp\left(k_1 \cdot \int\limits_0^\tau x_2(\xi)\, d\xi\right) d\tau\right).$$

При $z_1 > 0$ решение $x_2(t)$ приходит в нуль в момент времени $t_0 \in \mathbb{R}_+$, при котором

$$\frac{z_1}{R_{in}} = \int\limits_0^{t_0} \exp\left(k_1 \cdot \int\limits_0^\tau x_2(\xi)\, d\xi\right) d\tau.$$

В силу леммы 1 верны неравенства

$$0 \leqslant x_2(t) \leqslant M_2$$

при всех $t \in \mathbf{H}$. Поэтому верны неравенства

$$1 \leqslant \exp\left(k_1 \int_0^\tau x_2(\xi)\, d\xi\right) \leqslant \exp(k_1 M_2 \tau),$$

а следовательно, и неравенства

$$t_0 \leqslant \frac{z_1}{R_{in}} \leqslant \frac{e^{k_1 M_2 t_0} - 1}{k_1 M_2}. \tag{88}$$

Правое неравенство в соотношении (88) эквивалентно следующему неравенству для времени

$$t_0 \geqslant \frac{1}{k_1 M_2} \ln\left(1 + \frac{z_1 k_1 M_2}{R_{in}}\right). \tag{89}$$

Доказана следующая лемма.

Лемма 3. *Если $z_1 > 0$, то для времени прохождения функции $x_1(t)$ через ноль справедливы неравенства*

$$\frac{z_1}{R_{in}} \geqslant t_0 \geqslant \frac{1}{k_1 M_2} \ln\left(1 + \frac{z_1 k_1 M_2}{R_{in}}\right). \tag{90}$$

В случае, если $z_2 \in [0, u_2]$, согласно лемме 1 полагаем $M_2 = u_2$ и неравенства (90) принимают вид

$$\frac{z_1}{R_{in}} \geqslant t_0 \geqslant \frac{1}{k_1 u_2} \ln\left(1 + \frac{z_1 k_1 u_2}{R_{in}}\right). \tag{91}$$

Подставляя в правое неравенство (91) данные (9), (7), получаем следующую численную оценку для величины t_0:

$$t_0 \geqslant \frac{1}{60\,\text{М}^{-1}\text{с}^{-1} \times 0{,}5 \cdot 10^{-7}\,\text{М}} \times \ln\left(1 + \frac{60\,\text{М}^{-1}\text{с}^{-1} \times 0{,}5 \cdot 10^{-7}\,\text{М} \times 2\,\text{М}}{10^{-7}\,\text{Мс}^{-1}}\right) = 10^6 \cdot \frac{\ln(61)}{3}\,\text{с},$$

где

$$10^6 \cdot \frac{\ln(61)}{3}\,\text{с} > 1{,}36 \cdot 10^6\,\text{с} > 20\,000\,\text{с} \equiv T.$$

Лемма 4. *Если $z_1 = 2\,M$, $z_2 \leqslant u_2 = 0{,}5 \cdot 10^{-7}\,M$, $k_1 = 60\,M^{-1}c^{-1}$, $R_{in} = 10^{-7}\,Mc^{-1}$, то $x_1(t) \in]0, z_1]$ при всех $t \in [0{,}0\,;\, 1{,}36 \cdot 10^6]$ с.*

5.8 Поведение компоненты x_6

Согласно дифференциальному уравнению (6) производная по времени

$$\dot{x}_6 = k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 + k_3 \cdot x_2 \cdot x_3 + k_4 \cdot x_2 \cdot x_4$$

неотрицательна, поэтому функция $x_6(t)$ монотонно возрастает от начального значения $x_6(0) = z_6$. Причём при $t > 0$ и $t \leqslant T$ функция $z_6(t)$ строго монотонно возрастает, ибо

$$\dot{x}_6(t) \geqslant k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) > 0$$

в силу леммы 4 и следствия 1.

Так как величины $x_1(t)$, $x_2(t)$, $x_3(t)$, $x_4(t)$ в силу предыдущего ограничены, то справедлива оценка производной

$$\dot{x}_6(t) \leqslant k_1 M_1 M_2 + k_3 M_2 M_{34} + k_4 M_2 M_{34} \tag{92}$$

при всех $t \in [0, T]$. Интегрированием неравенства (92) доказывается следующая лемма.

Лемма 5. *При всех $t \in]0, T]$ верны неравенства*

$$z_6 < x_6(t) \leqslant z_6 + t \cdot M_2 \cdot \big(k_1 M_1 + (k_3 + k_4) M_{34}\big).$$

5.9 Выводы

Вывод 3. *Если $z_2 > 0$, $z_3 > 0$, то решение системы четырёх обыкновенных дифференциальных уравнений (2–5) существует при всех $t \in \mathbf{H}$, причём*

$$\forall t \in \mathbf{R}_+ \ \forall i \in \{2,3,4,5\} \ \Big| \ x_i(t) > 0 \tag{93}$$

и справедливы неравенства

$$\begin{cases} x_2(t) \leqslant M_2 \equiv \max\{z_2, u_2\}, \\ x_3(t) \leqslant M_{34} \equiv z_3 + z_4, \\ x_4(t) \leqslant M_{34} \equiv z_3 + z_4, \\ x_5(t) \leqslant M_{345} \equiv z_3 + z_4 + z_5. \end{cases} \tag{94}$$

Решение полной системы шести обыкновенных дифференциальных уравнений (1–6), вообще говоря, не существует на всей полупрямой $\mathbf{H}$ по времени, но существует на сегменте $[0, t_0]$, пока функция $x_1(t)$ не обращается в ноль. Для величины t_0 справедливы неравенства (90). В частности, при выполнении условий: $z_2 \leqslant u_2$, $z_1 = 2\,\text{М}$, $k_1 = 60\,\text{М}^{-1}\text{с}^{-1}$, $R_{in} = 10^{-7}\,\text{Мс}^{-1}$, — верно неравенство

$$t_0 > 1{,}36 \cdot 10^6\,\text{с} = \frac{1{,}36 \cdot 10^4}{36}\,\text{часов} = \frac{1{,}36 \cdot 10^4}{36 \cdot 24}\,\text{суток} > 15\,\text{суток}. \tag{95}$$

6 Оценки функции $x_2(t)$

В этом разделе мы изучим поведение функции $x_2(t)$. Рассматривается лишь случай, когда $z_2 \equiv x_2(0) \in [0, u_2]$. Согласно утверждению 3 в этом случае $x_2(t) \in\,]0, u_2]$ при всех $t \in \mathbb{R}_+$.

6.1 Структура скорости изменения концентрации $x_2(t)$

Изучение поведения функции времени $x_2(t)$ основано на структуре производной $\dot{x}_2(t)$ из уравнения (2), которую мы представим в следующем виде:

$$\dot{x}_2(t) = a_1 - a_2 - a_3, \tag{96}$$

где

$$a_1 \equiv R_{in},\ a_2 \equiv 2k_2x_2^2,\ a_3 \equiv (k_2x_3 + k_4x_4)\,x_2. \tag{97}$$

Здесь величины a_1, a_2, a_3 неотрицательны.

Мы изучим влияние слагаемых a_2 и a_3 на поведение функции $x_2(t)$, сравнивая поочерёдно a_2 и a_3 с a_1.

6.2 Оценки с ограничениями на a_3

Сначала мы используем лишь неотрицательность величины a_3, что не является по физическому смыслу модели дополнительным ограничением.

Лемма 6. *Пусть $t_1 \in \mathbf{H}$. Тогда*

$$\forall t \in [t_1, \infty[\quad \Big| \quad x_2(t) \leqslant u_2 \cdot \operatorname{th}\left(\operatorname{Arth}\left(\frac{x_2(t_1)}{u_2}\right) + p_2 \cdot (t - t_1)\right), \tag{98}$$

где

$$u_2 \equiv \sqrt{\frac{R_{in}}{2k_2}},\ p_2 \equiv \sqrt{2k_2R_{in}}. \tag{99}$$

Доказательство. Если $t_1 > 0$, то справедливость утверждения (98) вытекает из теорем 1. Далее случай $t_1 = 0$ доказывается предельным переходом в неравенстве формулы (98) при $t_1 \to +0$. $\diamondsuit$

Следствие 2. *Справедливо неравенство*

$$\forall t \in \mathbf{H} \quad \Big| \quad x_2(t) \leqslant u_2 \operatorname{th}\left(\operatorname{Arth}\left(\frac{z_2}{u_2}\right) + p_2 t\right), \tag{100}$$

Теперь рассмотрим поведение функции $x_2(t)$ в случае, когда $a_3 < a_1$.

Лемма 7. *Пусть* $0 \leqslant t_1 < t_2$, $\alpha \in [0,1[$ *и*

$$\forall t \in [t_1, t_2[\quad \Big| \quad a_3 \leqslant R_{in} \cdot \alpha, \tag{101}$$

тогда

$$\forall t \in [t_1, t_2] \quad \Big| \quad x_2(t) \geqslant u_2 \cdot \sqrt{1-\alpha} \times \mathrm{th}\left(\mathrm{Arth}\left(\frac{x_2(t_1)}{u_2 \cdot \sqrt{1-\alpha}}\right) + p_2 \cdot \sqrt{1-\alpha} \cdot (t - t_1)\right). \tag{102}$$

Доказательство. Возьмём произвольное число $t_3 \in]t_1, t_2[$. Введём функцию времени

$$\varphi_1(t) = x_2(t) \cdot (k_3 x_3(t) + k_4 x_4(t)) \tag{103}$$

и два отображения $f_i \colon \mathbb{R} \times \mathbb{R}_+ \to \mathbb{R}$, $i = 1, 2$ вида

$$f_1(x_2, t) \equiv R_{in} - 2k_2 x_2^2 - \varphi_1(t), \tag{104}$$
$$f_2(x_2, t) \equiv R_{in} - 2k_2 x_2^2 - R_{in} \cdot \alpha. \tag{105}$$

По построению верно неравенство

$$\forall (x_2, t) \in \mathbb{R} \times]t_1, t_2[\quad \Big| \quad f_1(x_2, t) \geqslant f_2(x_2, t).$$

Рассмотрим две задачи Коши на интервале $]t_3, t_2[$:

$$\begin{cases} \dot{x}_{21} = f_1(x_{21}, t), \\ x_{21}(t_3) = x_2(t_3), \end{cases} \tag{106}$$

и

$$\begin{cases} \dot{x}_{22} = f_2(x_{22}, t), \\ x_{22}(t_3) = x_2(t_3). \end{cases} \tag{107}$$

Согласно теореме 1, при $t \in [t_3, t_2[$ верно неравенство

$$x_{21}(t) \geqslant x_{22}(t). \tag{108}$$

По построению $x_{22}(t) = x_2(t)$. Решение задачи Коши (107) имеет вид

$$x_{22}(t) = u_2 \cdot \sqrt{1-\alpha} \cdot \mathrm{th}\left(\mathrm{Arth}\left(\frac{x_2(t_3)}{u_2 \cdot \sqrt{1-\alpha}}\right) + p_2 \cdot \sqrt{1-\alpha} \cdot (t - t_3)\right). \tag{109}$$

Итак, при $t \in [t_3, t_2[$ доказано неравенство

$$x_2(t) \geqslant u_2 \cdot \sqrt{1-\alpha} \cdot \mathrm{th}\left(\mathrm{Arth}\left(\frac{x_2(t_3)}{u_2 \cdot \sqrt{1-\alpha}}\right) + p_2 \cdot \sqrt{1-\alpha} \cdot (t - t_3)\right). \tag{110}$$

Переходя к пределу в неравенстве (110) при $t_3 \to t_1{+}0$ и $t \to t_2{-}0$, получаем справедливость утверждения (102) в полном объёме. $\diamondsuit$

6.3 Оценки с ограничениями на a_2

Сначала используем лишь неотрицательность величин a_2, что не является по физическому смыслу модели дополнительным ограничением.

Введём для удобства обозначений следующую функцию $h\colon \mathbf{H} \to \mathbb{R}$

$$h(t) \equiv k_3 x_3(t) + k_4 x_4(t). \tag{111}$$

Введём максимальное и минимальное значения непрерывной функции $h(t)$ на сегменте $[t_1, t_2]$:

$$\max\left(h, [t_1, t_2]\right) \equiv \max_{t \in [t_1, t_2]} h(t), \quad \min\left(h, [t_1, t_2]\right) \equiv \min_{t \in [t_1, t_2]} h(t). \tag{112}$$

Лемма 8. *Пусть $t_1 \in \mathbf{H}$, тогда для всех $t \in [t_1, \infty[$ верно неравенство*

$$x_2(t) \leqslant \exp\left(-\bar{f}(t)\right) \cdot \Bigl(x_2(t_1) + R_{in} \cdot \int\limits_{t_1}^{t} \exp\left(\bar{f}(\tau)\right)\, d\tau\Bigr), \tag{113}$$

где

$$\bar{f}(t) \equiv \int\limits_{t_1}^{t} h(\xi)\, d\xi. \tag{114}$$

Доказательство. Пусть $t_1 > 0$. Введём два отображения $f_i\colon \mathbb{R} \times \mathbb{R}_+ \to \mathbb{R}$, $i = 1, 2$ вида

$$f_1(x_2, t) \equiv R_{in} - 2k_2 x_2^2 - h(t) x_2,$$
$$f_2(x_2, t) \equiv R_{in} - h(t) x_2.$$

По построению

$$\forall (x_2, t) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}_+ \quad \Big| \quad f_1(x_2, t) \leqslant f_2(x_2, t).$$

Рассмотрим две задачи Коши

$$\begin{cases} \dot{x}_{21} = f_1(x_{21}, t), \\ x_{21}(t_1) = x_2(t_1), \end{cases}$$

и

$$\begin{cases} \dot{x}_{22} = f_2(x_{22}, t), \\ x_{22}(t_1) = x_2(t_1). \end{cases}$$

По теореме 1 при $t \in [t_1, t_2]$ верно неравенство

$$x_{21}(t) \leqslant x_{22}(t).$$

По построению $x_{21}(t) = x_2(t)$. Верно представление

$$x_{22} = \exp\left(-\bar{f}(t)\right) \cdot \Bigl(x_2(t_1) + R_{in} \cdot \int\limits_{t_1}^{t} \exp\left(\bar{f}(\tau)\right)\, d\tau\Bigr).$$

Итак, в случае $t_1 > 0$ неравенство (113) доказано.

Так как неравенство (113) доказано при всех $t_1 > 0$, то, фиксируя произвольное $t > 0$ и переходя к пределу в правой части (113) при $t_1 \to +0$, мы убеждаемся в справедливости неравенства для случая $t_1 = 0$. $\diamondsuit$

Оценим теперь функцию $x_2(t)$ снизу, введя дополнительное ограничение сверху на её значения на заданном временном интервале вида

$$x_2(t) \leqslant \sqrt{\gamma} \cdot u_2, \tag{115}$$

где $\gamma \in [0, 1[$, или эквивалентно

$$a_2 \equiv 2k_2 x_2^2(t) \leqslant \gamma \cdot R_{in}. \tag{116}$$

Лемма 9. *Пусть* $0 \leqslant t_1 < t_2$, $\gamma \in [0, 1[$ *и выполнено неравенство* (116) *при всех* $t \in [t_1, t_2]$. *Тогда для всех* $t \in [t_1, t_2]$ *выполнено неравенство*

$$x_2(t) \geqslant \exp\left(-\bar{f}(t)\right) \cdot \left(x_2(t_1) + R_{in}(1-\gamma) \cdot \int\limits_{t_1}^{t} \exp\left(\bar{f}(\tau)\right)\, d\tau\right), \tag{117}$$

где $\bar{f}(t)$ *— функция вида* (114)

Доказательство. Пусть $t_3 \in [t_1, t_2]$, $\gamma_1 \in]\gamma, 1[$, $E \equiv \left]0, \sqrt{\gamma_1} \cdot u_2\right[\times]t_1, t_2[$. Введём два отображения $f_i \colon E \to \mathbb{R}$, $i = 1, 2$ вида

$$f_1(x_2, t) = R_{in} - 2k_2 x_2^2 - h(t) x_2, \tag{118}$$
$$f_2(x_2, t) = R_{in} \cdot (1 - \gamma_1) - h(t) x_2. \tag{119}$$

По построению для всех $(x_2, t) \in E$ верно неравенство

$$f_1(x_1, t) > f_2(x_2, t). \tag{120}$$

Рассмотрим две задачи Коши

$$\begin{cases} \dot{x}_{21} = f_1(x_{21}, t), \\ x_{21}(t_3) = x_2(t_3), \end{cases} \tag{121}$$

и

$$\begin{cases} \dot{x}_{22} = f_2(x_{22}, t), \\ x_{22}(t_3) = x_2(t_3). \end{cases} \tag{122}$$

По построению решение задачи Коши (121) есть функция $x_2(t)$ на $[t_1, t_2]$. По теореме 1 для всех t из общей области существования решений задач Коши (121) и (122) верно неравенство

$$x_2(t) \geqslant x_{22}(t). \tag{123}$$

Верно представление

$$x_{22}(t) = \exp\left(-\bar{f}(t)\right) \cdot \left(x_2(t_3) + R_{in}(1-\gamma_1) \cdot \int\limits_{t_3}^{t} \exp\left(\bar{f}(\tau)\right)\, d\tau\right), \tag{124}$$

где

$$\bar{f}(t) = \int\limits_{t_3}^{t} h(\xi)\,d\xi. \tag{125}$$

Так как $t_3 > 0$, то в силу утверждения 3 выполнено $x_2(t_3) > 0$. По построению $1 - \gamma_1 > 0$. Итак, представление (124) влечёт положительность $x_{22}(t)$ при всех $t \in [t_3, t_2]$. Осталось проверить, что решение $x_{22}(t)$ остаётся в пределе открытого множества определения E отображения f_2.

Но в случае, если траектория $x_{22}(t)$ выходит за предел множества E, найдётся минимальное число $t_4 > t_3$, $t_4 < t_2$, что

$$x_{22}(t_4) = \sqrt{\gamma_1} \cdot u_2. \tag{126}$$

По теореме 1 для всех $t \in [t_3, t_4]$ верно неравенство (123). Тогда по непрерывности

$$x_2(t_4) = \lim_{t \to t_4 - 0} x_2(t) \geqslant \lim_{t \to t_4 - 0} x_{22}(t) = x_{22}(t_4). \tag{127}$$

По условию леммы

$$x_2(t_4) \leqslant \sqrt{\gamma} \cdot u_2 < \sqrt{\gamma_1} \cdot u_2. \tag{128}$$

Из (127), (128) вытекает неравенство

$$x_{22}(t_4) < \sqrt{\gamma_1} \cdot u_2, \tag{129}$$

противоречащее равенству (126). Итак, предположение о выходе траектории $x_{22}(t)$ за пределы множества E приведено к противоречию. Поэтому по теореме 1 неравенство (123) верно при всех $t \in [t_3, t_2[$, а следовательно, по непрерывности и при всех $t \in [t_3, t_2]$.

Функция $x_{22}(t)$ вида (124), (125) непрерывно зависит от двух числовых параметров $\gamma_1 \in \mathbb{R}$ и $t_3 \in \mathbf{H}$. Неравенство (123) доказано при произвольном значении $\gamma_1 \in]\gamma, 1[$ и $t \in [t_3, t_2]$. Следовательно, по непрерывности оно верно при $\gamma_1 = \gamma$ и всех $t \in [t_3, t_2]$. Далее переходом к пределу при $t_3 \to t_1 - 0$ мы получаем по непрерывности справедливость неравенства (117) при всех $t \in [t_1, t_2]$. $\diamondsuit$

В оценки лемм 8, 9 входит интеграл

$$J \equiv \int\limits_{t_1}^{t} \exp\Big(\int\limits_{t_1}^{\tau} h(\xi)\,d\xi\Big)\,d\tau. \tag{130}$$

Дадим ему следующую оценку.

6.3.1 Оценки интеграла от экспоненты (130)

Лемма 10. *Пусть $a, b \in \mathbb{R}$, $a < b$ и $h\colon [a,b] \to \mathbb{R}_+$ — непрерывное отображение. Тогда существует такое число $c \in [a,b]$, что верно равенство*

$$\int\limits_{a}^{b} \exp\Big(\int\limits_{a}^{\tau} h(t)\,dt\Big)d\tau = \frac{1}{h(c)} \cdot \Big(\exp\Big(\int\limits_{a}^{b} h(t)\,dt\Big) - 1\Big). \tag{131}$$

Доказательство. В интеграле в левой части формулы (131) проведём замену переменных $\theta = \theta(\tau)$ вида

$$\theta = \int\limits_a^\tau h(t)\,dt. \tag{132}$$

Получим

$$\int\limits_a^b \exp\Bigl(\int\limits_\alpha^\tau h(t)\,dt\Bigr)\,d\tau = \int\limits_0^{\theta(b)} \frac{\exp(\theta)\,d\theta}{h\bigl(\tau(\theta)\bigr)}. \tag{133}$$

По теореме о среднем (см. [4, стр. 383]) существует число $\theta_1 \in [0, \theta(b)]$, что

$$\int\limits_0^{\theta(b)} \frac{\exp(\theta)\,d\theta}{h\bigl(\tau(\theta)\bigr)} = \frac{\int\limits_0^{\theta(b)} \exp(\theta)\,d\theta}{h\bigl(\tau(\theta_1)\bigr)} = \frac{1}{h(c)} \cdot \Bigl(\exp\Bigl(\int\limits_0^b h(t)\,dt\Bigr) - 1\Bigr), \tag{134}$$

где $c = \tau(\theta_1)$. Из равенств (132)–(134) вытекает равенство (131). $\diamondsuit$

Замечание 1. *Пусть* $(z_2, z_3) \in \mathbb{R}_+^2$, $h(t) \equiv k_3 x_3(t) + k_4 x_4(t)$, $t_1 \in \mathbf{H}$, $t > t_1$, *и* $\bar{f}(t)$ — *функция вида* (114). *Тогда существует такое число* $t_i \in [t_1, t]$, *что верно равенство*

$$\int\limits_{t_1}^t \exp\left(\bar{f}(\tau)\right)\,d\tau = \frac{1}{h(t_i)} \cdot \Bigl(\exp\left(\bar{f}(t)\right) - 1\Bigr). \tag{135}$$

Доказательство. Согласно утверждению 5, при начальных данных $(z_2, z_3) \in \mathbb{R}_+^2$ верны утверждения:

$$\begin{aligned} &\forall t \in [0, \infty[\quad \Big| \quad x_3(t) > 0, \\ &\forall t \in [0, \infty[\quad \Big| \quad x_4(t) \geqslant 0. \end{aligned}$$

Таким образом, функция $h(t) \equiv k_3 x_3(t) + k_4 x_4(t)$ существует и принимает положительные значения при всех $t \in \mathbf{H}$. $\diamondsuit$

Следствие 3. *В условиях замечания 1 для интеграла* J *вида* (130) *справедливы неравенства*

$$\frac{\exp(\bar{f}(t)) - 1}{\max\left(h, [t_1, t]\right)} \leqslant J \leqslant \frac{\exp(\bar{f}(t)) - 1}{\min\left(h, [t_1, t]\right)}.$$

Справедливость следствия 3 вытекает из равенства (135) и неравенств

$$\min\left(h, [t_1, t]\right) \leqslant h(t_i) \leqslant \max\left(h, [t_1, t]\right).$$

Из леммы 8 и следствия 3 получаем следствие 4.

Следствие 4. *Пусть выполнены условия леммы 8 и замечания 1, и* $t_2 > t_1$. *Тогда при* $t \in [t_1, t_2]$ *верно неравенство*

$$x_2(t) \leqslant \frac{R_{in}}{\min\left(h, [t_1, t_2]\right)} + \exp\left(-\bar{f}(t)\right) \cdot \left(x_2(t_1) - \frac{R_{in}}{\min\left(h, [t_1, t_2]\right)}\right). \tag{136}$$

Из леммы 9 и замечания 1 получаем следствие 5.

Следствие 5. *Пусть выполнены условия леммы 9 и замечания 1. Тогда для всех* $t \in [t_1, t_2]$ *верно неравенство*

$$x_2(t) \geqslant \frac{R_{in}(1-\gamma)}{\max(h,[t_1,t_2])} + \exp\left(-\bar{f}(t)\right) \cdot \left(x_2(t_1) - \frac{R_{in}(1-\gamma)}{\max(h,[t_1,t_2])}\right). \quad (137)$$

7 Задача минимизации производства пероксида кардиолипина

7.1 Функция скорости $f_6(x,p)$ и её минимизация

Скорость производства пероксида кардиолипина $\dot{x}_6$ задаётся функцией скорости $f_6(x,p)$ в СОДУ (1)–(6), имеющей вид

$$f_6(x,p) = k_1x_1x_2 + k_3x_2x_3 + k_4x_2x_4. \quad (138)$$

Вспоминая обозначение

$$a_3 \equiv k_3x_2x_3 + k_4x_2x_4 \quad (139)$$

и вводя обозначение

$$a_4 \equiv k_1x_1x_2, \quad (140)$$

перепишем функцию скорости производства пероксида кардиолипина в виде суммы двух неотрицательных членов

$$f_6(x,p) = a_3 + a_4. \quad (141)$$

Задача, интересующая нас, — выбор тректории $x(t) \in \mathbf{H}^6$, на которой функция $f_6(x,p)$ принимает наименьшие значения. Выбор траектории решения задачи Коши

$$\begin{cases} \dot{x} & = & f(x,p), \\ x(0) & = & z \end{cases} \quad (142)$$

производится путём выбора вектора $z \in \mathbf{H}^6$ начальных условий. Мы изучаем также зависимость решения задачи от вектора параметров системы $p = (R_{in}, k_1, k_2, k_3, k_4, k_5) \in \mathbf{R}^6_+$.

7.2 Функция скорости f_6 в опорном состоянии

Функция скорости f_6 вида (138) является суммой трёх неотрицательных членов. Так как $k_1 > 0$ и $x_1(t) > 0$ при всех $t \in [0,T]$, то функция $k_1x_1(t)x_2(t)$ может обратиться в ноль лишь при $x_2(t) = 0$. Но при всех $t > 0$ верно $x_2(t) > 0$ в силу следствия 1. Итак, обращение в ноль члена a_4 при $t > 0$ невозможно. Однако, член a_3 может обращаться в ноль на траектории при $x_3 = 0$ и $x_4 = 0$. Именно эта ситуация реализуется в *опорном состоянии*, когда $x_2(t) = u_2$, $x_3(t) = 0$, $x_4(t) = 0$ при всех $t \in \mathbf{H}$.

В опорном состоянии

$$f_6(x,p) = a_4 = k_1x_1(t)x_2(t) = k_1x_1(t)u_2. \quad (143)$$

При $t = 0$ верно

$$f_6(x(0), p) = k_1 z_1 u_2.$$

Назовём эту величину *базовым значением* функции скорости и обозначим

$$bf_6(z, p) = k_1 z_1 u_2. \tag{144}$$

Поскольку на отрезке времени $[0, T]$ величина $x_1(t)$ изменяется не более чем на 7% (см. п. 4, формула (64)), то в опорном состоянии величина $f_6(x(t), p)$ вида (143) изменяется, а именно уменьшается, не более чем на 7% от своего начального *базового значения*. Таким образом, для существенного уменьшения члена a_4 по сравнению с его значением в опорном состоянии необходимо использовать режимы с $x_2(t) \ll u_2$.

Но в §5 (см. лемму 7)) мы установили, что если $a_3 \geqslant R_{in} \cdot \alpha$, $\alpha \in [0, 1[$, то $x_2(t)$ за время порядка секунд приходит к сегменту $[u_2\sqrt{1-\alpha}, u_2]$. Чтобы привести функцию $x_2(t)$ к значениям много меньшим u_2 требуется выполнение условия

$$h(t) \gg p_2. \tag{145}$$

Но при выполнении условия (145) система приходит в *квазистационарное* состояние, в котором функция $x_2(t)$ близка к функции

$$x_{2b}(t) \equiv \frac{R_{in}}{h(t)}. \tag{146}$$

7.3 Функция скорости в квазистационарном состоянии

Квазистационарное состояние характеризуется приближённым равенством

$$R_{in} = a_3 \tag{147}$$

т.е. равенством

$$R_{in} = h(t)x_{2b}(t) \tag{148}$$

эквивалентным равенству (146). Функция скорости f_6 вида (141) при подстановке равенства (147) и замене функции $x_2(t)$ на её приближённое значение $x_{2b}(t)$ вида (146) для квазистационарного состояния принимает значение

$$qf_6(x, p) \equiv \frac{k_1 x_1(t) R_{in}}{h(t)} + R_{in}. \tag{149}$$

Поскольку с точностью до 7% на траектории $x_1(t)$ близко к $x_1(0)$, то мы также будем использовать следующую приближённую формулу для значения функции скорости $f_6(x, p)$ в квазистационарном состоянии:

$$qf_6(x, p) \equiv \frac{k_1 z_1 R_{in}}{h(t)} + R_{in}. \tag{150}$$

7.4 Обсуждение основной формулы (150)

Итак, сравним значение функции скорости в квазистационарном состоянии (150) и её базовое значение (144). Используя равенство

$$R_{in} = u_2 p_2, \tag{151}$$

следующее из равенств (99), преобразуем равенство (150) к форме

$$qf_6 = \frac{bf_6}{\chi} + R_{in}. \tag{152}$$

Рассмотри поведение величины (152) как функции параметра $\chi \equiv \frac{h}{p_2}$, который мы далее будем называть *аннулятором*.

Введём *медианное значение* χ_o аннулятора χ, определяемое из условия равенства двух слагаемых в правой части формулы (152), т.е.

$$\frac{bf_6}{\chi_o} = R_{in},$$

или

$$\chi_o \equiv \frac{bf_6}{R_{in}} = \frac{k_1 z_1 u_2}{R_{in}} = \frac{k_1 z_1}{p_2}. \tag{153}$$

Согласно представлению (152) точная нижняя грань значений функции скорости в квазистационарном состоянии есть:

$$\lim_{\chi\to\infty} qf_6(\chi) = R_{in} \equiv lf_6. \tag{154}$$

Назовём эту величину *предельным значением скорости* f_6. Отношение базового значения скорости bf_6 к предельному значению скорости lf_6 есть

$$\frac{bf_6}{lf_6} = \frac{bf_6}{R_{in}} = \chi_o. \tag{155}$$

Значение функции скорости f_6 в квазистационарном состоянии (152) с *медианным* значением аннулятора (153) есть

$$qf_6(\chi_o) = 2R_{in}. \tag{156}$$

Назовём это значение *медианным* значением функции скорости и обозначим

$$of_6 \equiv 2R_{in}. \tag{157}$$

При увеличении параметра χ до значения $\chi = \chi_o$ мы можем уменьшить функцию скорости f_6 от базового значения bf_6 до значения $2R_{in}$, т.е. в $\frac{\chi_o}{2}$ раз. При увеличении же аннулятора χ от значения $\chi = \chi_o$ до сколь угодно больших значений мы можем уменьшить функцию скорости f_6 от значения $2R_{in}$ до значения, большего R_{in}, т.е. не более чем в два раза.

В дальнейшем значение аннулятора $\chi = 1$ мы будем называть *границей влияния*, поскольку, начиная с этого значения, увеличение χ существенно уменьшает значение x_{2b} по сравнению с величиной u_2 в силу равенства

$$x_{2b} = \frac{u_2}{\chi}, \tag{158}$$

вытекающего из равенств (146), (151).

В упрощенном случае примем за значение величины $h = k_3x_3 + k_4x_4$, её начальное значение с модельными начальными данными $h = k_3z_3$. Тогда основная формула (150) принимает вид

$$qf_6(z_3) = \frac{k_1z_1R_{in}}{k_3z_3} + R_{in} = R_{in}\left(\frac{\left(\frac{k_1}{k_3}\cdot z_1\right)}{z_3} + 1\right). \tag{159}$$

8 Дифференциальные неравенства

Из теорем 4.1 [5, стр. 40] и 1.1 [5, стр. 19] вытекает справедливость следующей, используемой нами в тексте теоремы.

Теорема 1. *Пусть $E \subset \mathbb{R}^2$ — непустое открытое подмножество, и $f_1\colon E \to \mathbb{R}$, $f_2\colon E \to \mathbb{R}$ — непрерывно дифференцируемые отображения. Пусть выполнено утверждение*

$$\forall (t,x) \in E \quad \Big| \quad f_1(t,x) \leqslant f_2(t,x). \tag{160}$$

Пусть также $z_1 \in \mathbb{R}$, $z_2 \in \mathbb{R}$, $z_1 \leqslant z_2$, $t_0 \in \mathbb{R}$, $(t_0, z_1) \in E$, $(t_0, z_2) \in E$. Обозначим через $x_i(t)$, $i \in \{1, 2\}$ решение задачи Коши

$$\begin{cases} \dot{x}_i = f_i(t, x_i), \\ x_i(t_0) = z_i. \end{cases} \tag{161}$$

Тогда верно неравенство

$$x_1(t) \leqslant x_2(t)$$

для всех $t \geqslant t_0$ на общем интервале существования решений двух задач Коши (161).

9 Заключение

Мы исследовали вопрос о минимизации производства пероксида кардиолипина путём выбора соответствующих начальных концентраций хинона. Оказалось, что решение задачи дают квазистационарные режимы, которые реализуются при достаточно большой концентрации хинона. Получена явная формула (149) для значения функции скорости f_6 в квазистационарном состоянии и её следствия: упрощённые формулы (150) и (159). Формула (159) позволяет определять начальные концентрации z_3 хинона для достижения требуемой скорости производства пероксида кардиолипина. Формулы (149), (152), (159) дают ответ о предельно возможном уменьшении производства пероксида кардиолипина. В частности, отношение базового значения функции скорости f_6 к нижнему пределу её значений есть величина χ_o вида (153).

Следующим шагом должно быть детальное исследование квазистационарных режимов СОДУ (1)–(6). Мы должны определить временные зависимости для квазистационарного состояние. Требует дополнительного исследования вопрос о точности аппроксимации для формул (149), (152), (159).

Более подробную информацию о затронутых вопросах смотрите на сайте по адресу “http://vinokur.narod.ru“.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (РНФ, грант 14-14-00592).

Список литературы

[1] Тихонов А. Н. О зависимости решений дифференциальных уравнений от малого параметра. – Матем. сб. 1948, т. 22, стр. 193–204.

[2] Тихонов А. Н. О системах дифференциальных уравнений, содержащих параметры. – Матем. сб. 1950, т. 27, стр. 147–156.

[3] Тихонов А. Н. Системы дифференциальных уравнений, содержащих параметры при производных. – Матем. сб. 1952, т. 31, стр. 575–586.

[4] Ильин В. А., Садовничий В. А., Сендов Бл. Х. Математический анализ. — М.: Наука, 1979.

[5] Хартман Ф. Обыкновенные дифференциальные уравнения. — М.: Мир, 1970.

[6] Странные аттракторы. Сборник статей. Перевод с английского под редакцией Я.Г. Синая и Л.П. Шильникова. — М.: Мир, 1981.