ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ, 2016, том 52, № 4, с. 426–443

ОБЫКНОВЕННЫЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ

УДК 517.925

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИОКСИДАНТОВ КЛАССА ХИНОНОВ

© 2016 г. В. А. Винокуров, В. А. Садовничий

Исследуется система шести обыкновенных дифференциальных уравнений, правые части которой являются полиномами второго порядка от шести 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. Установлено существование квазистационарных режимов, описаны условия их возникновения и показано, что максимальный лечебный эффект – уменьшение скорости производства пероксида кардиолипина – достигается именно на квазистационарных режимах.

DOI: 10.1134/S03740641160

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 расчете. 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 Д.А. Черепановым. Правые части этой СОДУ являются полиномами второго порядка от переменных–концентраций взаимодействующих веществ. При прямом численном моделировании этой системы возникают следующие принципиальные трудности.

Во-первых, даже более простые нелинейные системы меньшего порядка и с меньшим числом нелинейных членов могут иметь сложное непредсказуемое поведение траекторий. В качестве классического примера напомним систему Е.Н. Лоренца [4, с. 58], состоящую из трех дифференциальных уравнений с двумя нелинейными членами xz и xy в правой части и исследуемую математиками в течение десятилетий.

Во-вторых, исследуемая нами система (1)–(6) (см. ниже) 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 математического исследования СОДУ (1)–(6). Однако результаты нашего исследования показывают, что факторы, затрудняющие численный счет, 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 СОДУ:

$$\dot{x}_1 = -R_{in} - k_1 x_1 x_2, \tag{1}$$

$$\dot{x}_2 = R_{in} - 2k_2 x_2^2 - k_3 x_2 x_3 - k_4 x_2 x_4, \tag{2}$$

$$\dot{x}_3 = -k_3 x_2 x_3 + k_5 x_4^2, \tag{3}$$

$$\dot{x}_4 = k_3 x_2 x_3 - k_4 x_2 x_4 - 2k_5 x_4^2, \tag{4}$$

$$\dot{x}_5 = k_4 x_2 x_4 + k_5 x_4^2, \tag{5}$$

$$\dot{x}_6 = k_1 x_1 x_2 + k_3 x_2 x_3 + k_4 x_2 x_4. \tag{6}$$

Здесь $x_1, \ldots, x_6$ – 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 промежуток $[0, T]$, где $T = 20000\,\text{с} > 5.5\,\text{ч}$.

Константы системы (1)–(6) имеют следующие значения:

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

Закон сохранения для СОДУ (1)–(6) имеет вид

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

Типичными начальными значениями переменных являются

$$\begin{gathered} x_1 = 2.0\,\text{М}; \quad x_2 = 0.5 \cdot 10^{-7}\,\text{М}; \quad x_3 = 10^{-4}\,\text{М}; \\ x_4 = 10^{-5}\,\text{М}; \quad x_5 = 10^{-4}\,\text{М}; \quad x_6 = 10^{-1}\,\text{М}. \end{gathered} \tag{9}$$

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

$$k_1 x_1 x_2 + k_3 x_2 x_3 + k_4 x_2 x_4 \approx 0$$

близка к нулю. Строгое равенство

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

эквивалентно следующей системе трех равенств:

$$x_1 x_2 = 0, \quad x_2 x_3 = 0, \quad x_2 x_4 = 0,$$

что может иметь место либо при

$$x_2 = 0, \tag{11}$$

либо при

$$x_1 = x_3 = x_4 = 0. \tag{12}$$

Однако равенство (12) выполняться не может, поскольку величина x_1 отлична от нуля и остается в процессе близкой к постоянной – начальному значению. Равенство (11) также выполняться не может в силу уравнения (2). Итак, строгое равенство (10) на временном промежутке положительной длины невозможно. Поэтому далее мы будем рассматривать задачу о минимизации неотрицательной величины $\dot{x}_6$.

3. ИЗУЧЕНИЕ БАЗОВОЙ ТРЕХМЕРНОЙ 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 трехмерная СОДУ (2)–(4) (назовем её *базовой*) может быть рассмотрена независимо от остальных уравнений полной системы (1)–(6). Итак, базовая СОДУ имеет вид

$$\dot{x}_2 = R_{in} - 2k_2x_2^2 - k_3x_2x_3 - k_4x_2x_4, \tag{13}$$

$$\dot{x}_3 = -k_3x_2x_3 + k_5x_4^2, \tag{14}$$

$$\dot{x}_4 = k_3x_2x_3 - k_4x_2x_4 - 2k_5x_4^2. \tag{15}$$

Найдем корень u_2 уравнения

$$R_{in} - 2k_2(x_2)^2 = 0,$$

а именно

$$u_2 = \sqrt{\frac{R_{in}}{2k_2}} = \sqrt{\frac{10^{-7}\,\text{М}\cdot\text{с}^{-1}}{2\cdot 2\cdot 10^{7}\,\text{М}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}}} = 0.5\cdot 10^{-7}\,\text{М}.$$

3.2. Точки покоя базовой системы. Рассмотрим систему уравнений, определяющих точки покоя базовой системы (13)–(15):

$$R_{in} - 2k_2x_2^2 - k_3x_2x_3 - k_4x_2x_4 = 0, \tag{16}$$

$$-k_3x_2x_3 + k_5x_4^2 = 0, \tag{17}$$

$$k_3x_2x_3 - k_4x_2x_4 - 2k_5x_4^2 = 0. \tag{18}$$

Складывая уравнения (17) и (18), получаем уравнение

$$-k_4x_2x_4 - k_5x_4^2 = 0,$$

или эквивалентное уравнение

$$k_4x_2x_4 + k_5x_4^2 = 0. \tag{19}$$

Поскольку величины k_4, k_5 положительные, а x_2, x_4 неотрицательные, то равенство (19) возможно тогда и только тогда, когда

$$x_4 = 0. \tag{20}$$

При выполнении равенства (20) система (16)–(18) принимает вид

$$R_{in} - 2k_2x_2^2 - k_3x_2x_3 = 0, \tag{21}$$

$$k_3x_2x_3 = 0, \tag{22}$$

$$k_3x_2x_3 = 0. \tag{23}$$

Система трех уравнений (21)–(23) эквивалентна системе двух уравнений

$$R_{in} - 2k_2x_2^2 = 0, \tag{24}$$

$$x_3 = 0. \tag{25}$$

Единственное решение системы уравнений (24), (25) имеет вид

$$x_2 = u_2, \quad x_3 = 0.$$

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

$$x_2 = u_2, \quad x_3 = 0, \quad x_4 = 0. \tag{26}$$

3.3. Исследование устойчивости точки покоя (26) по первому методу Ляпунова. Матрица частных производных

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

в точке (26) принимает вид

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

Вычислим коэффициенты полинома от λ вида

$$\det(A_b - \lambda E) = \begin{vmatrix} -4k_2u_2 - \lambda & -k_3u_2 & -k_4u_2 \\ 0 & -k_3u_2 - \lambda & 0 \\ 0 & k_3u_2 & -k_4u_2 - \lambda \end{vmatrix}. \tag{27}$$

Уравнение $\det(A_b - \lambda E) = 0$ при замене $z = \lambda/u_2$ эквивалентно уравнению третьей степени относительно переменной z

$$\begin{vmatrix} z + 4k_2 & k_3 & k_4 \\ 0 & z + k_3 & 0 \\ 0 & -k_3 & z + k_4 \end{vmatrix} = 0. \tag{28}$$

Уравнение третьей степени (28) имеет три вещественных отрицательных корня вида

$$z_1 = -4k_2, \quad z_2 = -k_3, \quad z_3 = -k_4.$$

Вывод 2. Точка покоя $b \in \mathbb{R}^3$ вида (26) асимптотически устойчива, причем три корня $\lambda_1 = -4k_2u_2$, $\lambda_2 = -k_3u_2$, $\lambda_3 = -k_4u_2$ характеристического уравнения $\det(A_b - \lambda E) = 0$ 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.

$$x_2(t_0) = u_2, \tag{29}$$

$$x_3(t_0) = 0, \tag{30}$$

$$x_4(t_0) = 0. \tag{31}$$

В этом случае система (1)–(6) принимает вид

$$\dot{x}_1 = -R_{in} - k_1x_1(t)u_2, \tag{32}$$

$$\dot{x}_2 = 0, \tag{33}$$

$$\dot{x}_3 = 0, \tag{34}$$

$$\dot{x}_4 = 0, \tag{35}$$

$$\dot{x}_5 = 0, \tag{36}$$

$$\dot{x}_6 = k_1x_1(t)u_2. \tag{37}$$

Решение системы обыкновенных дифференциальных уравнений (32)–(37), начинающееся в точке $t = t_0$, имеет вид

$$x_1(t) = \left(x_1(t_0) + \frac{R_{in}}{k_1 u_2}\right) e^{-k_1 u_2 t} - \frac{R_{in}}{k_1 u_2}, \tag{38}$$

$$x_2(t) = u_2, \quad x_3(t) = 0, \quad x_4(t) = 0, \quad x_5(t) = x_5(t_0),$$

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

Определение 1. Построенное решение задачи Коши для СОДУ (1)–(6) с начальными данными (29)–(31) назовем *опорным* решением, а соответствующее состояние – *опорным* состоянием.

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

$$k_1 u_2 t \le k_1 u_2 T \le 60\,\text{М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1} \cdot 0.5 \cdot 10^{-7}\,\text{М} \cdot 2 \cdot 10^4\,\text{с} = 6 \cdot 10^{-2}.$$

Отсюда по формуле Тейлора следует, что

$$1 - e^{-k_1 u_2 t} = k_1 u_2 t + \xi, \tag{39}$$

где

$$|\xi| \le \frac{(6 \cdot 10^{-2})^2}{2} \le 0.0018 < 0.002.$$

Итак, относительное изменение величины $x_1(t)$ определяется равенством

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

при этом

$$\frac{R_{in}}{k_1 u_2 x_1(0)} = \frac{10^{-7}\,\text{М} \cdot \text{с}^{-1}}{60\,\text{М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1} \cdot 0.5 \cdot 10^{-7}\,\text{М} \cdot 2.0\,\text{М}} < 0.017. \tag{40}$$

Из равенств (39), (40) получаем оценку

$$\frac{x_1(0) - x_1(t)}{x_1(0)} < (1 + 0.017)(0.06 + 0.002) = 1.017 \cdot 0.062 = 0.063054 < 0.07.$$

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

5. СУЩЕСТВОВАНИЕ РЕШЕНИЙ

5.1. Локальное существование решений. Правые части СОДУ (1)–(6) являются полиномами по вектору переменных $x \in \mathbb{R}^6$ и вектору параметров $p \equiv (R_{in}, k_1, k_2, k_3, k_4, k_5) \in \mathbb{R}^6$, поэтому они являются аналитическими функциями, принадлежат классу $C^{(m)}$ при любом натуральном числе m. В силу теоремы 4.1 и следствия 4.1 из монографии [5] система уравнений (1)–(6) имеет единственное локальное решение при любых начальных данных $x(0) \in \mathbb{R}^6$ и значении вектора параметров $p \in \mathbb{R}^6$, причем это решение принадлежит классу $C^{(m)}$ по своим аргументам.

5.2. О глобальном существовании решений. В силу локального существования решений при любых начальных данных вопрос о глобальном существовании решений на всем временном промежутке $[0, T]$ сводится к вопросу о том, остается 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 $x_i(t)$, $i = \overline{1,6}$, остается 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 $x_3(t)$, $x_4(t)$, $x_5(t)$, поскольку выполняется тождество

$$x_i(t) \le x_3(0) + x_4(0) + x_5(0) \equiv M_{345}, \quad t \in \mathbf{H}, \quad i \in \{3,4,5\}. \tag{41}$$

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

$$\dot{x}_3(t) + \dot{x}_4(t) = -k_4 x_2 x_4 - k_5 x_4^2 \le 0, \quad t \in \mathbf{H},$$

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

$$x_i(t) \le x_3(0) + x_4(0) \equiv M_{34}, \quad t \in \mathbf{H}, \quad i \in \{3,4\}.$$

5.4. Поведение компоненты x_2.

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

Доказательство. В противном случае найдется 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 $\dot{x}_2 = R_{in}$ положительна. Значит, функция $x_2(t)$ возрастает в точке t_2 (см. [6, теорема 6.1, с. 243]) и существует такое число $\varepsilon > 0$, что $x(t) < x(t_2) = 0$ при всех $t \in]t_2 - \varepsilon, t_2[$. Получили противоречие с предположением, доказывающее утверждение 1.

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

$$x_2(t) > 0, \quad t \in \mathbb{R}_+.$$

Доказательство. Если значение $x_2(0) = 0$, то, согласно уравнению (2), производная $\dot{x}_2(0) = R_{in}$ положительна. 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 $t_1 \equiv \varepsilon/2$ и применяем утверждение 1. Утверждение 2 доказано.

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

$$x_2(t) > 0, \quad t \in \mathbb{R}_+.$$

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

$$x_2(t) \in]0, u_2], \quad t \in]t_1, \infty[.$$

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

$$x_2(t_3) > u_2. \tag{42}$$

Тогда существует точная верхняя грань $t \in [t_1, t_3]$ таких, что $x_2(t) \le u_2$. Обозначим это значение через $t_2 \in [t_1, t_3[$. Справедливо неравенство

$$x_2(t) > u_2, \quad t \in]t_2, t_3[.$$

В силу непрерывности функции $x_2(t)$ выполнено неравенство

$$x_2(t_2) \ge u_2. \tag{43}$$

По построению верно неравенство
$$x_2(t_2) \le u_2. \tag{44}$$
Из неравенств (43) и (44) получаем равенство
$$x_2(t_2) = u_2.$$
Следовательно, верно неравенство
$$x_2(t_3) - x_2(t_2) > 0. \tag{45}$$
По формуле Лейбница имеем
$$x_2(t_3) - x_2(t_2) = \int\limits_{t_2}^{t_3} \dot{x}_2(\tau)\,d\tau =$$
$$= \int\limits_{t_2}^{t_3} (R_{in} - 2k_2x_2^2(\tau))\,d\tau - \int\limits_{t_2}^{t_3} (k_3x_2(\tau)x_3(\tau) + k_4x_2(\tau)x_4(\tau))\,d\tau. \tag{46}$$
Но по построению имеет место неравенство
$$R_{in} - 2k_2x_2^2(\tau) < 0, \quad \tau \in]t_2, t_3]. \tag{47}$$
Из соотношений (46) и (47) вытекает неравенство
$$x_2(t_3) - x_2(t_2) < 0. \tag{48}$$

Неравенства (48), (45) приводят к противоречию с предположением о существовании $t_3 > t_1$ такого, что верно неравенство (42). Утверждение 3 доказано.

Утверждение 4. *Пусть* t_1 *принадлежит* $\mathbf{H}$ *и* $y_2 \equiv x_2(t_1) > u_2$, *тогда*
$$x_2(t) < y_2, \quad t \in]t_1, \infty[\,.$$

Доказательство. Предположим противное, т.е. пусть существует такое число $t_3 > t_1$, что $x_2(t_3) \ge y_2$. Если
$$x_2(t) > u_2, \quad t \in [t_1, t_3],$$
то величина
$$x_2(t_3) - x_2(t_1) = \int\limits_{t_1}^{t_3} \dot{x}_2(\tau)\,d\tau = \int\limits_{t_1}^{t_3} (R_{in} - 2k_2x_2^2(\tau))\,d\tau - \int\limits_{t_1}^{t_3} (k_3x_2(\tau)x_3(\tau) + k_4x_3(\tau)x_4(\tau))\,d\tau$$
отрицательна в силу отрицательности подынтегрального выражения $R_{in} - 2k_2x_2^2(\tau) < 0$ на отрезке $[t_1, t_3]$.

Если же на отрезке $[t_1, t_3]$ найдется точка t_2, в которой верно неравенство (44), то применимо утверждение 3 и $x_2(t_3) \le u_2 < y_2$. Утверждение 4 доказано.

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*
$$x_2(t) \in]0, M_2], \quad t \in \mathbb{R}_+.$$

5.5. Поведение компонент x_3, x_4. В п. 5.3 показано, 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 нуль.

Утверждение 5. *Если концентрации* z_2 *и* z_3 *принадлежат* $\mathbb{R}_+$, *то для любых* $t \in \mathbb{R}_+$, $i \in \{3, 4\}$ *справедливо неравенство* $x_i(t) > 0$.

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

$$x_3(t) = \exp\biggl(-k_3 \int\limits_0^t x_2(\tau)\, d\tau\biggr)\biggl(z_3 + k_5 \int\limits_0^t x_4^2(\tau) \exp\biggl(k_3 \int\limits_0^\tau x_2(\xi)\, d\xi\biggr) d\tau\biggr). \qquad (49)$$

Из представления (49) вытекает положительность функции $x_3(t)$ при всех $t \in \mathbf{H}$.

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

$$x_4(t) \in \mathbb{R}_+, \quad t \in \,]0, \varepsilon].$$

Покажем теперь, что если найдется $t_1 \in \mathbf{H}$ такое, что $x_4(t_1) \in \mathbb{R}_+$, то при всех $t \geq t_1$ верно включение $x_4(t) \in \mathbb{R}_+$. Действительно, в противном случае существует наименьшее $t_3 > t_1$ такое, что $x_4(t_3) = 0$, причем для любого $t \in [t_1, t_3[$ выполняется неравенство

$$x_4(t) > 0. \qquad (50)$$

Согласно уравнению (4), имеем

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

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

$$x_4(t) < x_4(t_3) = 0, \quad t \in [t_3 - \theta, t_3[\,. \qquad (51)$$

Но неравенство (51) противоречит неравенству (50). Итак, утверждение

$$x_4(t) \in \mathbb{R}_+, \quad t \in \mathbb{R}_+,$$

доказано. Утверждение 5 полностью доказано.

Рассмотрим теперь случай $z_3 = 0$. Подслучай $z_3 = 0$, $z_4 > 0$ физически невозможен, поскольку 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 $z_3 = 0$, $z_4 = 0$ дает 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 результатов п. 5.3 вытекает справедливость леммы.

Лемма 2. *Если тройка* (z_2, z_3, z_4) *принадлежит* $\mathbb{R}_+^3$, *то для любых* $t \in \mathbf{H}$ *и* $i \in \{3, 4\}$ *справедливо включение*

$$x_i(t) \in \,]0, M_{34}].$$

5.6. Поведение компоненты x_5. В п. 5.3 (неравенство (41)) показано, что компонента $x_5(t)$ ограничена. Производная по времени

$$\dot{x}_5(t) = k_4 x_2 x_4 + k_5 x_4^2 \qquad (52)$$

неотрицательна в силу уравнения (5). Итак, имеет место следующее

Утверждение 6. *Справедливы неравенства*

$$z_5 \leq x_5(t) \leq M_{345} \equiv z_3 + z_4 + z_5, \quad t \in \mathbf{H}.$$

Если величины x_2, x_4 положительны, то, согласно равенству (52), производная $\dot{x}_5(t)$ положительна и функция $x_5(t)$ строго монотонно возрастает. Таким образом, из утверждения 5 следует справедливость следующего утверждения.

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

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

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 нуль в отрицательную область за время

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

Проведем оценку снизу времени t_0 прохождения функции $x_1(t)$ через нуль.

Полагая $x_2(t) \geq 0$ заданной функцией времени, запишем решение задачи Коши

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

в следующем виде:

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

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

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

В силу леммы 1 неравенства

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

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

$$1 \leq \exp\left(k_1 \int\limits_0^\tau x_2(\xi)\, d\xi\right) \leq \exp(k_1 M_2 \tau),$$

а следовательно, и неравенства

$$t_0 \leq \frac{z_1}{R_{in}} \leq \frac{e^{k_1 M_2 t_0} - 1}{k_1 M_2}. \tag{53}$$

Правое неравенство в соотношении (53) эквивалентно следующему неравенству для времени:

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

Итак, доказана следующая

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

$$\frac{z_1}{R_{in}} \geq t_0 \geq \frac{1}{k_1 M_2} \ln\left(1 + \frac{z_1 k_1 M_2}{R_{in}}\right). \tag{54}$$

В случае $z_2 \in [0, u_2]$, согласно лемме 1, полагаем $M_2 = u_2$ и неравенства (54) принимают вид

$$\frac{z_1}{R_{in}} \geq t_0 \geq \frac{1}{k_1 u_2} \ln\left(1 + \frac{z_1 k_1 u_2}{R_{in}}\right). \tag{55}$$

Подставляя в правое неравенство (55) данные (9), (7), получаем следующую численную оценку для величины t_0:

$$t_0 \geq \frac{1}{60\,\mathrm{M}^{-1}\cdot\mathrm{c}^{-1}\cdot 0.5\cdot 10^{-7}\,\mathrm{M}} \ln\left(1 + \frac{60\,\mathrm{M}^{-1}\cdot\mathrm{c}^{-1}\cdot 0.5\cdot 10^{-7}\,\mathrm{M}\cdot 2\,\mathrm{M}}{10^{-7}\,\mathrm{M}\cdot\mathrm{c}^{-1}}\right) = 10^6\,\frac{\ln(61)}{3}\,\mathrm{c},$$

где

$$10^6\,\frac{\ln(61)}{3}\,\mathrm{c} > 1.36\cdot 10^6\,\mathrm{c} > 20\,000\,\mathrm{c} \equiv T.$$

Лемма 4. *Если* $z_1 = 2\,M$, $z_2 \leq u_2 = 0.5\cdot 10^{-7}\,M$, $k_1 = 60\,M^{-1}\cdot c^{-1}$, $R_{in} = 10^{-7}\,M\cdot c^{-1}$, *то* $x_1(t)$ *принадлежит* $]0, z_1]$ *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

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

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

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

в силу леммы 4 и следствия 1.

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

$$\dot{x}_6(t) \leq k_1 M_1 M_2 + k_3 M_2 M_{34} + k_4 M_2 M_{34} \tag{56}$$

при всех $t \in [0, T]$. Интегрированием неравенства (56) доказывается следующая

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

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

Вывод 3. Если $z_2 > 0$, $z_3 > 0$, то решение системы четырех обыкновенных дифференциальных уравнений (2)–(5) существует при всех $t \in \mathbf{H}$, причем для любых $t \in \mathbf{R}_+$

$$x_i(t) > 0, \quad i \in \{2, 3, 4, 5\},$$

и справедливы неравенства

$$x_2(t) \leq M_2 \equiv \max\{z_2, u_2\}, \quad x_3(t) \leq M_{34} \equiv z_3 + z_4,$$

$$x_4(t) \leq M_{34} \equiv z_3 + z_4, \quad x_5(t) \leq M_{345} \equiv z_3 + z_4 + z_5.$$

Решение полной системы шести обыкновенных дифференциальных уравнений (1)–(6), вообще говоря, не существует на всей полупрямой $\mathbf{H}$ по времени, но существует на отрезке $[0, t_0]$, пока функция $x_1(t)$ не обращается в нуль. Для величины t_0 справедливы неравенства (54). В частности, при выполнении условий $z_2 \leq u_2$, $z_1 = 2\,\mathrm{M}$, $k_1 = 60\,\mathrm{M}^{-1}\cdot\mathrm{c}^{-1}$, $R_{in} = 10^{-7}\,\mathrm{M}\cdot\mathrm{c}^{-1}$, верно неравенство

$$t_0 > 1.36\cdot 10^6\,\mathrm{c} = \frac{1{,}36\cdot 10^4}{36}\text{ часов} = \frac{1.36\cdot 10^4}{36\cdot 24}\text{ суток} > 15\text{ суток}.$$

6. ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ $x_2(t)$

В этом пункте мы изучим поведение функции $x_2(t)$. Рассматривается лишь случай $z_2 \equiv x_2(0) \in [0, u_2]$. Согласно утверждению 3, в этом случае функция $x_2(t)$ принадлежит $]0, u_2]$ 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 представим в виде

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

где

$$a_1 \equiv R_{in}, \quad a_2 \equiv 2k_2 x_2^2, \quad a_3 \equiv (k_2 x_3 + k_4 x_4) x_2.$$

Здесь величины a_1, a_2, a_3 неотрицательные.

Изучим влияние слагаемых a_2 и a_3 на поведение функции $x_2(t)$, сравнивая поочередно 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 для любых* $t \in [t_1, \infty[$ *справедливо неравенство*

$$x_2(t) \le u_2 \operatorname{th}\left(\operatorname{Arth}\left(\frac{x_2(t_1)}{u_2}\right) + p_2(t - t_1)\right), \tag{57}$$

где

$$u_2 \equiv \sqrt{\frac{R_{in}}{2k_2}}, \quad p_2 \equiv \sqrt{2k_2 R_{in}}. \tag{58}$$

Доказательство. Если $t_1 > 0$, то справедливость неравенство (57) вытекает из теоремы 1, приведенной в п. 8. В случае $t_1 = 0$ оно доказывается предельным переходом в уже полученном неравенстве при $t_1 \to +0$. Лемма 6 доказана.

Следствие 2. *Справедливо неравенство*

$$x_2(t) \le u_2 \operatorname{th}\left(\operatorname{Arth}\left(\frac{z_2}{u_2}\right) + p_2 t\right), \quad t \in \mathbf{H}.$$

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

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

$$a_3 \le R_{in}\alpha, \quad t \in [t_1, t_2[\,,$$

тогда для любых $t \in [t_1, t_2]$ *выполняется неравенство*

$$x_2(t) \ge u_2\sqrt{1-\alpha}\, \operatorname{th}\left(\operatorname{Arth}\left(\frac{x_2(t_1)}{u_2\sqrt{1-\alpha}}\right) + p_2\sqrt{1-\alpha}\,(t - t_1)\right). \tag{59}$$

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

$$\varphi_1(t) = x_2(t)(k_3 x_3(t) + k_4 x_4(t))$$

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

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

По построению для любого $(x_2, t) \in \mathbb{R}\times\,]t_1, t_2[$ верно неравенство

$$f_1(x_2, t) \ge f_2(x_2, t).$$

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

$$\dot{x}_{21} = f_1(x_{21}, t), \quad x_{21}(t_3) = x_2(t_3),$$

и

$$\dot{x}_{22} = f_2(x_{22}, t), \quad x_{22}(t_3) = x_2(t_3). \tag{60}$$

Согласно теореме 1 (см. ниже), при $t \in [t_3, t_2[$ верно неравенство

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

По построению имеем $x_{22}(t) = x_2(t)$. Решение задачи Коши (60) определяется равенством

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

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

$$x_2(t) \geq u_2\sqrt{1-\alpha}\ \operatorname{th}\left(\operatorname{Arth}\left(\frac{x_2(t_3)}{u_2\sqrt{1-\alpha}}\right) + p_2\sqrt{1-\alpha}\,(t-t_3)\right). \tag{61}$$

Переходом к пределу в неравенстве (61) при $t_3 \to t_1 + 0$ и $t \to t_2 - 0$ устанавливаем справедливость неравенства (59) в полном объеме. Лемма 7 доказана.

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 функцию $h:\ \mathbf{H} \to \mathbb{R}$ равенством

$$h(t) \equiv k_3x_3(t) + k_4x_4(t),$$

а её максимальное и минимальное значения на отрезке $[t_1, t_2]$ обозначим следующим образом:

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

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

$$x_2(t) \leq \exp(-\bar{f}(t))\Big(x_2(t_1) + R_{in}\int\limits_{t_1}^{t} \exp(\bar{f}(\tau))\,d\tau\Big), \tag{62}$$

где

$$\bar{f}(t) \equiv \int\limits_{t_1}^{t} h(\xi)\,d\xi. \tag{63}$$

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

$$f_1(x_2, t) \equiv R_{in} - 2k_2x_2^2 - h(t)x_2, \quad f_2(x_2, t) \equiv R_{in} - h(t)x_2.$$

По построению для всех $(x_2, t) \in \mathbb{R}\times\mathbb{R}_+$ выполняется неравенство

$$f_1(x_2, t) \leq f_2(x_2, t).$$

Рассмотрим две задачи Коши

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

и

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

По теореме 1 (см. ниже) при $t \in [t_1, t_2]$ верно неравенство

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

По построению имеем $x_{21}(t) = x_2(t)$ и верно представление

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

Итак, в случае $t_1 > 0$ неравенство (62) доказано.

Так как неравенство (62) доказано при всех $t_1 > 0$, то, фиксируя произвольное $t > 0$ и переходя к пределу в правой части этого неравенства при $t_1 \to +0$, мы убеждаемся в справедливости неравенства для случая $t_1 = 0$. Лемма 8 доказана.

Оценим теперь функцию $x_2(t)$ снизу, введя дополнительное ограничение сверху на её значения на заданном временном промежутке вида $x_2(t) \leq \sqrt{\gamma}\,u_2$, где $\gamma \in [0, 1[$, или эквивалентно

$$a_2 \equiv 2k_2 x_2^2(t) \leq \gamma R_{in}. \tag{64}$$

Лемма 9. *Пусть* $0 \leq t_1 < t_2$, $\gamma \in [0, 1[$ *и выполнено неравенство (64) при всех* $t \in [t_1, t_2]$. *Тогда для всех* $t \in [t_1, t_2]$ *имеет место неравенство*

$$x_2(t) \geq \exp(-\bar{f}(t))\left(x_2(t_1) + R_{in}(1-\gamma)\int\limits_{t_1}^{t} \exp(\bar{f}(\tau))\,d\tau\right), \tag{65}$$

где $\bar{f}(t)$ *– функция вида (63).*

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

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

По построению для всех $(x_2, t) \in E$ верно неравенство $f_1(x_1, t) > f_2(x_2, t)$.

Рассмотрим две задачи Коши

$$\dot{x}_{21} = f_1(x_{21}, t), \quad x_{21}(t_3) = x_2(t_3), \tag{66}$$

и

$$\dot{x}_{22} = f_2(x_{22}, t), \quad x_{22}(t_3) = x_2(t_3). \tag{67}$$

По построению решение задачи Коши (66) является функцией $x_2(t)$ на $[t_1, t_2]$. В силу теоремы 1 для всех t из общей области существования решений задач Коши (66) и (67) верно неравенство

$$x_2(t) \geq x_{22}(t) \tag{68}$$

и представление

$$x_{22}(t) = \exp(-\bar{f}(t))\left(x_2(t_3) + R_{in}(1-\gamma_1)\int\limits_{t_3}^{t} \exp(\bar{f}(\tau))\,d\tau\right), \tag{69}$$

где

$$\bar{f}(t) = \int\limits_{t_3}^{t} h(\xi)\,d\xi. \tag{70}$$

Так как $t_3 > 0$, то в силу утверждения 3 выполнено неравенство $x_2(t_3) > 0$. По построению $1-\gamma_1 > 0$. Итак, представление (69) влечет за собой положительность решения $x_{22}(t)$ при всех $t \in [t_3, t_2]$. Осталось проверить, что решение $x_{22}(t)$ остается в пределах открытого множества определения E отображения f_2.

В случае, когда траектория $x_{22}(t)$ выходит за пределы множества E, найдется минимальное число $t_4 > t_3$, $t_4 < t_2$ такое, что

$$x_{22}(t_4) = \sqrt{\gamma_1}\, u_2. \tag{71}$$

Согласно теореме 1, для всех $t \in [t_3, t_4]$ верно неравенство (68). Тогда по непрерывности имеем

$$x_2(t_4) = \lim_{t \to t_4 - 0} x_2(t) \geq \lim_{t \to t_4 - 0} x_{22}(t) = x_{22}(t_4). \tag{72}$$

По условию леммы

$$x_2(t_4) \leq \sqrt{\gamma}\, u_2 < \sqrt{\gamma_1}\, u_2. \tag{73}$$

Из соотношений (72), (73) вытекает неравенство $x_{22}(t_4) < \sqrt{\gamma_1}\, u_2$, противоречащее равенству (71). Итак, предположение о выходе траектории $x_{22}(t)$ за пределы множества E приводит к противоречию. Поэтому, согласно теореме 1, неравенство (68) 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 (69), (70) непрерывно зависит от двух числовых параметров $\gamma_1 \in \mathbb{R}$ и $t_3 \in \mathbf{H}$. Неравенство (68) 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 устанавливаем по непрерывности справедливость неравенства (65) при всех $t \in [t_1, t_2]$. Лемма 9 доказана.

В неравенства лемм 8, 9 входит интеграл

$$J \equiv \int\limits_{t_1}^{t} \exp\biggl(\int\limits_{t_1}^{\tau} h(\xi)\, d\xi\biggr)\, d\tau. \tag{74}$$

Оценим его.

6.3.1. Оценки интеграла (74) от экспоненты.

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

$$\int\limits_a^b \exp\biggl(\int\limits_a^{\tau} h(t)\, dt\biggr)\, d\tau = \frac{1}{h(c)}\biggl(\exp\biggl(\int\limits_a^b h(t)\, dt\biggr) - 1\biggr). \tag{75}$$

Доказательство. В интеграле в левой части равенства (75) проведем замену переменных $\theta = \theta(\tau)$ вида

$$\theta = \int\limits_a^{\tau} h(t)\, dt. \tag{76}$$

Получим

$$\int\limits_a^b \exp\biggl(\int\limits_{\alpha}^{\tau} h(t)\, dt\biggr)\, d\tau = \int\limits_0^{\theta(b)} \frac{\exp(\theta)\, d\theta}{h(\tau(\theta))}. \tag{77}$$

По теореме о среднем (см. [6, с. 383]) существует число $\theta_1 \in [0, \theta(b)]$ такое, что

$$\int\limits_0^{\theta(b)} \frac{\exp(\theta)\, d\theta}{h(\tau(\theta))} = \frac{1}{h(\tau(\theta_1))} \int\limits_0^{\theta(b)} \exp(\theta)\, d\theta = \frac{1}{h(c)}\biggl(\exp\biggl(\int\limits_0^b h(t)\, dt\biggr) - 1\biggr), \tag{78}$$

где $c = \tau(\theta_1)$. Из равенств (76)–(78) вытекает равенство (75). Лемма 10 доказана.

Предложение 1. *Пусть выполнены условия* $(z_2, z_3) \in \mathbb{R}^2_+$, $h(t) \equiv k_3x_3(t) + k_4x_4(t)$, $t_1 \in \mathbf{H}$, $t > t_1$, *и* $\bar{f}(t)$ *– функция вида (63). Тогда существует такое число* $t_i \in [t_1, t]$, *что верно равенство*

$$\int\limits_{t_1}^{t} \exp(\bar{f}(\tau))\, d\tau = \frac{1}{h(t_i)}(\exp(\bar{f}(t)) - 1). \tag{79}$$

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

$$x_3(t) > 0, \quad x_4(t) \geq 0, \quad t \in [0, \infty[\,.$$

Таким образом, функция $h(t) \equiv k_3x_3(t) + k_4x_4(t)$ существует и принимает положительные значения при всех $t \in \mathbf{H}$.

Следствие 3. *В условиях предложения 1 для интеграла* J *вида (74) имеют место неравенства*

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

Справедливость следствия 3 вытекает из равенства (79) и неравенств

$$\min(h, [t_1, t]) \leq h(t_i) \leq \max(h, [t_1, t]).$$

Из леммы 8 и следствия 3 получаем

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

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

Из леммы 9 и предложения 1 вытекает

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

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

7. ЗАДАЧА МИНИМИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА ПЕРОКСИДА КАРДИОЛИПИНА

7.1. Функция скорости $f_6(x, p)$ и её минимизация. Скорость производства пероксида кардиолипина $\dot{x}_6$ определяется функцией скорости $f_6(x, p)$ в СОДУ (1)–(6), имеющей вид

$$f_6(x, p) = k_1x_1x_2 + k_3x_2x_3 + k_4x_2x_4. \tag{80}$$

Используя обозначения

$$a_3 \equiv k_3x_2x_3 + k_4x_2x_4, \quad a_4 \equiv k_1x_1x_2,$$

запишем функцию скорости производства пероксида кардиолипина в виде суммы двух неотрицательных слагаемых

$$f_6(x, p) = a_3 + a_4. \tag{81}$$

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

$$\dot{x} = f(x, p), \quad x(0) = z$$

проводится с помощью 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 (80) является суммой трех неотрицательных слагаемых. 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 нуль лишь при $x_2(t) = 0$. Но при всех $t > 0$ в силу следствия 1 выполняется неравенство $x_2(t) > 0$. Итак, обращение в нуль слагаемого a_4 при $t > 0$ невозможно. Однако слагаемое a_3 может обращаться в нуль 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 имеем

$$f_6(x,p) = a_4 = k_1x_1(t)x_2(t) = k_1x_1(t)u_2. \tag{82}$$

При $t = 0$ верно равенство $f_6(x(0),p) = k_1z_1u_2$. Назовем эту величину *базовым значением* функции скорости и обозначим

$$bf_6(z,p) = k_1z_1u_2. \tag{83}$$

Поскольку на отрезке времени $[0,T]$ величина $x_1(t)$ изменяется не более чем на 7% (см. п. 4), то в опорном состоянии величина $f_6(x(t),p)$ вида (82) изменяется, а именно уменьшается, не более чем на 7% от своего начального *базового значения.* Таким образом, для существенного уменьшения слагаемого a_4 по сравнению с его значением в опорном состоянии необходимо использовать режимы с $x_2(t) \ll u_2$.

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

$$h(t) \gg p_2. \tag{84}$$

Однако при выполнении условия (84) система приходит в *квазистационарное* состояние, в котором функция $x_2(t)$ близка к функции

$$x_{2b}(t) \equiv \frac{R_{in}}{h(t)}. \tag{85}$$

7.3. Функция скорости в квазистационарном состоянии. *Квазистационарное* состояние характеризуется приближенным равенством

$$R_{in} = a_3, \tag{86}$$

т.е. равенством

$$R_{in} = h(t)x_{2b}(t),$$

эквивалентным равенству (85). Функция скорости f_6 вида (81) при учете равенства (86) и замене функции $x_2(t)$ её приближенным значением $x_{2b}(t)$ вида (85) для квазистационарного состояния принимает значение

$$qf_6(x,p) \equiv \frac{k_1x_1(t)R_{in}}{h(t)} + R_{in}. \tag{87}$$

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

$$qf_6(x,p) \equiv \frac{k_1z_1R_{in}}{h(t)} + R_{in}. \tag{88}$$

7.4. Обсуждение основной формулы (88). Итак, сравним значение функции скорости в квазистационарном состоянии (88) с её базовым значением (83). Используя равенство

$$R_{in} = u_2p_2, \tag{89}$$

вытекающее из равенств (58), преобразуем равенство (88) к виду

$$qf_6 = \frac{bf_6}{\chi} + R_{in}. \tag{90}$$

Рассмотрим поведение величины (90) как функции параметра $\chi \equiv h/p_2$, который мы далее будем называть *аннулятором.*

Введём *медианное значение* χ_o аннулятора χ, определяемое из условия равенства двух слагаемых в правой части формулы (90), т.е.

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

или

$$\chi_o \equiv \frac{bf_6}{R_{in}} = \frac{k_1 z_1 u_2}{R_{in}} = \frac{k_1 z_1}{p_2}. \tag{91}$$

Согласно представлению (90), точная нижняя грань значений функции скорости в квазистационарном состоянии имеет вид

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

Назовем эту величину *предельным значением скорости* f_6. Отношение базового значения скорости bf_6 к предельному значению скорости lf_6 запишем в виде

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

Значение функции скорости f_6 в квазистационарном состоянии (90) с *медианным* значением аннулятора (91) определяется равенством

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

Назовем это значение *медианным* значением функции скорости и обозначим

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

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 $\chi_o/2$ 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.

Далее значение аннулятора $\chi = 1$ 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

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

вытекающего из равенств (85), (89).

В упрощенном случае примем за значение величины $h = k_3x_3 + k_4x_4$ её начальное значение с модельными начальными данными, т.е. $h = k_3z_3$. Тогда основная формула (88) принимает вид

$$qf_6(z_3) = \frac{k_1 z_1 R_{in}}{k_3 z_3} + R_{in} = R_{in}\left(\frac{(k_1 z_1/k_3)}{z_3} + 1\right). \tag{92}$$

8. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕРАВЕНСТВА

Из теорем 4.1 [5, с. 40] и 1.1 [5, с. 19] вытекает справедливость следующего утверждения.

Теорема 1. *Пусть $E \subset \mathbb{R}^2$ – непустое открытое подмножество, $f_1 : E \to \mathbb{R}$, $f_2 : E \to \mathbb{R}$ – непрерывно дифференцируемые отображения и для любых $(t, x) \in E$ выполнено неравенство*

$$f_1(t, x) \le f_2(t, x).$$

Пусть также $z_1, z_2 \in \mathbb{R}$, $z_1 \le z_2$, $t_0 \in \mathbb{R}$, $(t_0, z_1) \in E$, $(t_0, z_2) \in E$, а $x_i(t)$, $i \in \{1, 2\}$, – решение задачи Коши

$$\dot{x}_i = f_i(t, x_i), \quad x_i(t_0) = z_i. \tag{93}$$

Тогда верно неравенство $x_1(t) \le x_2(t)$ для всех $t \ge t_0$ на общем интервале существования решений двух задач Коши (93).

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы исследовали вопрос о минимизации производства пероксида кардиолипина с помощью выбора соответствующих начальных концентраций хинона. Оказалось, что решение задачи дают квазистационарные режимы, которые реализуются при достаточно большой концентрации хинона. Получена явная формула (87) для значения функции скорости f_6 в квазистационарном состоянии и её следствия: упрощенные формулы (88) и (92). Формула (92) позволяет определять начальные концентрации z_3 хинона для достижения требуемой скорости производства пероксида кардиолипина. Формулы (87), (88), (92) 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 (91).

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 14-14-00592).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Тихонов А.Н.* О зависимости решений дифференциальных уравнений от малого параметра // Мат. сб. 1948. Т. 22. С. 193–204.
2. *Тихонов А.Н.* О системах дифференциальных уравнений, содержащих параметры // Мат. сб. 1950. Т. 27. С. 147–156.
3. *Тихонов А.Н.* Системы дифференциальных уравнений, содержащих параметры при производных // Мат. сб. 1952. Т. 31. С. 575–586.
4. Странные аттракторы: Сб. статей / Пер. с англ. Под ред. Синая Я.Г. и Шильникова Л.П. М., 1981.
5. *Хартман Ф.* Обыкновенные дифференциальные уравнения. М., 1970.
6. *Ильин В.А., Садовничий В.А., Сендов Бл.Х.* Математический анализ. М., 1979.

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

Поступила в редакцию
01.12.2015 г.