

Ю.І. ПРИЛУЦЬКИЙ, С.О. КОСТЕРІН

# КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ В БІОЛОГІЇ

ПІДРУЧНИК  
ДЛЯ СТУДЕНТІВ ЗАКЛАДІВ  
ВИЩОЇ ОСВІТИ

КИЇВ  
НАУКОВА ДУМКА  
2024

**Прилуцький Ю.І., Костерін С.О. Комп'ютерне моделювання в біології: підручник. — Київ: Наукова думка, 2024. — 196 с.  
ISBN 978-966-00-1908-9**

Підручник написано відповідно до навчальної програми дисципліни «Комп'ютерне моделювання в біології» для підготовки магістрів з біології в Навчально-науковому центрі «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. У виданні систематизовано лекційний матеріал з вивчення як базових, так і оригінальних моделей біологічних процесів, що описуються точковими і розподіленими системами. Розкрито поняття «модель» та «моделювання», наведено класифікацію моделей і загальні принципи їх створення, основи математичного апарату (теорії диференціальних рівнянь), необхідного для побудови та аналізу динамічних моделей у біології. Можливості моделювання у біології проілюстровано вибраними прикладами, зокрема моделями еволюції й розвитку, кінетики ферментативних процесів, популяційними та самоорганізацій. Описано стохастичні моделі біологічних процесів. Показано корисність методів емпіричного математичного аналізу складних графічних залежностей у біологічному дослідженні. Наведено завдання різного типу складності з різноманітних розділів біології для самостійної роботи студентів та успішного опанування навчального матеріалу підручника. Детально розглянуто деякі алгоритми прикладного пакета програми «Mathematica», які знадобляться для проведення комп'ютерного експерименту з дослідження моделей живих систем.

Для студентів біологічних і медичних спеціальностей закладів вищої освіти, які вивчають дисципліни, пов'язані з моделюванням біологічних процесів різної природи.

**Науковий редактор**  
академік НАН та НАМН України, доктор біологічних наук,  
професор *С.В. Комісаренко*

**Рецензенти:**  
член-кореспондент НАН України,  
доктор фізико-математичних наук, професор *Л.Ф. Суходуб*,  
член-кореспондент НАН України, доктор біологічних наук,  
професор *С.В. Дзядевич*,  
доктор фізико-математичних наук, доцент *В.П. Берест*

*Рекомендовано до друку вченою радою Інституту біохімії  
ім. О.В. Палладіна НАН України (протокол № 7 від 20.09.2022 р.)*

**Видання здійснено за кошти Цільової комплексної програми НАН України  
«Наукові основи функціонування та забезпечення умов розвитку  
науково-видавничого комплексу НАН України»**

Науково-видавничий відділ природничо-технічної літератури

Редактор *К.С. Потійчук*

© Ю.І. Прилуцький, С.О. Костерін, 2024

© НВП «Видавництво “Наукова думка”  
НАН України», дизайн, 2024

**ISBN 978-966-00-1908-9**

## **ПЕРЕДМОВА**

Математична біологія (біоматематика, математичне біомодельовання), яка широко використовує теорію диференціальних рівнянь, теорію коливальних процесів, інформатику, прикладну математику і математичну статистику, обчислювальну техніку й комп'ютерні технології для розв'язання фундаментальних біологічних проблем і намагається моделювати природні фізико-хімічні та біологічні процеси, нині здобула значне визнання та авторитет. Можна стверджувати, що, по суті, математична біологія — це математична інтерпретація біологічних процесів.

Вважаю, що активне залучення математичних методів до розв'язання нагальних проблем сучасних наук про ЖИТТЯ, зокрема у галузі фізико-хімічної біології, вкрай необхідне. Абсолютно очевидно, що застосування математичних методів надзвичайно добре зарекомендувало себе у таких галузях і напрямках біологічної науки, як біохімія, біофізика, молекулярна та клітинна біологія, фізіологія, мікробіологія, популяційна та порівняльна генетика, біомедицина, імунологія, екологія, епідеміологія, радіобіологія, фармакологія, біотехнологія, для дослідження, наприклад, актуальних питань біохімічної кінетики, фармако- та онкокінетики, біологічної термодинаміки, молекулярної рецепторики, взаємодії антиген—антитіло, внутрішньоклітинних сигнальних мереж, мембранного транспорту речовин, а також вивчення проблем біосенсорики, біомедичної візуалізації та аналізу зображень біологічних об'єктів тощо. Особливо важливим є використання математики в системній біології та біоінформатиці.

Приємно згадати, яким важливим для мене особисто, студента Київського медичного інституту та (одночасно) студента механіко-математичного факультету Київського університету імені Тараса Шевченка, був вплив лекцій і зустрічі з академіками В.М. Глушковим, М.М. Амосовим і С.М. Гершензоном у часи, коли кібернетика, біокібернетика і генетика лише «прокладали» шлях до студентства. Підготовка молодих науковців, обізнаних у галузі застосування математичних методів у біології та біомедицині, передбачає видання відповідних фахових підручників. Підручник «Комп'ютерне моделювання в біології» саме й призначений для реалізації цього завдання. Вихід у світ такого видання наочно демонструє плідність творчої співпраці його авторів — фізика та біолога. Якщо підручник сприятиме посиленню зацікавленості студентів, аспірантів і науковців у використанні технологій математичного моделю-

вання та комп'ютерної техніки для розв'язання задач сучасної фізико-хімічної біології, то цю місію можна вважати виконаною.

Варто виділити особливості цього підручника, які, безперечно, сприятимуть високому рівню сприйняття студентами навчального матеріалу. Підручник є міждисциплінарним, оскільки викладений у ньому навчальний матеріал відображує «перехрестя» різних природничих дисциплін — математики, біології, фізичної хімії і цілком відповідає тенденціям розвитку сучасного Природознавства. Текст добре ілюстрований, що важливо для глибшого розуміння студентами суті фізико-хімічних і біологічних динамічних явищ, які відбуваються на різних рівнях організації живих систем (молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному, органному, організменому, популяційному). Авторами викладено вибрані важливі питання вищої математики (основи диференціального та інтегрального числення, елементи теорії диференціальних рівнянь, поняття про матричний аналіз та комплексні числа), що, безперечно, сприятиме підвищенню рівня знань студентів щодо залучення математичних підходів до дослідження біологічних систем. Розглянуто деякі важливі алгоритми прикладного пакета програми «Mathematica», необхідні для проведення самостійного комп'ютерного експерименту з дослідження математичних моделей живих систем. Навчальний матеріал викладено у такий спосіб, що передбачає залучення студентів до активної самостійної роботи, наведено багато математичних завдань різної складності з різноманітних розділів сучасної біології. Підручник має перспективи активного використання у самостійній науковій роботі аспірантів й досвідчених дослідників (біологів, медиків) під час створення математичних моделей у галузі біології та біомедицини.

Можна бути певним, що студенти біологічних і медичних спеціальностей закладів вищої освіти, які вивчають дисципліни, пов'язані з моделюванням біологічних процесів різної природи, матимуть чудовий підручник, основи якого допоможуть опанувати навички побудови математичних моделей біологічних систем на різних рівнях їх організації.

Щиро бажаю успіхів студентам, аспірантам, молодим та досвідченим науковцям у розв'язуванні надзвичайно цікавих проблем у галузі сучасного Природознавства, що виникають на стику біології, медицини і математики.

*Сергій КОМІСАПЕНКО,*  
академік НАН та НАМН України

## ВСТУП

*Математика — це мова,  
на якій написано книгу Природи.*  
ГАЛІЛЕО ГАЛІЛЕЙ

На сьогодні математичні підходи і комп'ютерні технології широко застосовують практично в усіх галузях сучасної біології, насамперед у фізико-хімічній біології, дослідження якої мають надзвичайно важливе значення у пізнанні феномену ЖИВОГО. Під фізико-хімічною біологією, метою якої як трансдисциплінарної науки є з'ясування фізичних і хімічних основ функціонування живих систем, ми передусім розуміємо комплекс класичних фундаментальних дисциплін — біофізику, біохімію, молекулярну біологію, біоорганічну та біонеорганічну хімію.

В останні десятиліття фізико-хімічна біологія активно розвивається, оскільки на стику біології, фізики та хімії відбулося становлення таких перехресних наук і наукових напрямів, як біофізична хімія, фізична біохімія, хімічна біофізика, біохімічна фізика та фізика живого.

Якщо біофізика є фізикою та фізичною хімією біологічних процесів і систем, то біофізичну хімію трактують як суто фізичну хімію біологічних явищ. Фізична біохімія ж є розділом біохімії, яка вивчає теорію, розробляє методологію та методи, що використовують під час вивчення фізичних властивостей біомолекул. Хімічну біофізику можна трактувати як розділ біофізики, що вивчає хімічні основи біофізичних процесів, тоді як біохімічна фізика акцентує увагу на з'ясуванні фізичної суті біохімічних процесів. Фізика живого переважно розглядає живі системи як фізичний об'єкт.

Безперечно, до фізико-хімічної біології тією чи іншою мірою належать й дослідження, які провадять у галузі молекулярної фізіології, нанобіотехнології, біоінформатики, системної та синтетичної біології, протеоміки тощо.

Фізико-хімічна біологія є теоретичною основою сучасної фундаментальної біологічної науки, але використання її уявлень та концепцій вкрай необхідне й для розв'язання нагальних практичних завдань, насамперед у галузі медицини, фармакології, біо-

технології, охорони навколишнього середовища та біобезпеки. Адже хіба не найголовніша мета НАУКИ — зробити так, щоб людині жилося краще?

Виділимо деякі особливості, характерні для комплексу зазначених вище трансдисциплінарних біофізико-хімічних наук і наукових напрямів, хоча кожен із них має свої мету та задачі.

По-перше, між ними немає жорсткого «кордону», практично усі вони ґрунтуються на активному використанні фізичних, хімічних та фізико-хімічних теорій, гіпотез, концепцій, уявлень, тлумачень, бачень для фундаментального дослідження біологічних систем на різних рівнях їх організації (молекулярному, субклітинному, клітинному, органному, тканинному, організменому, популяційному).

По-друге, усі згадані вище трансдисциплінарні науки та наукові напрями зосереджені на вивченні фундаментальних біофізико-хімічних основ реалізації іонних, молекулярних, мембранних та клітинних механізмів загальновідомих біологічних феноменів (дійсно, ми б хотіли з'ясувати — «як воно працює?»). Йдеться, наприклад, про ензиматичний каталіз, скорочення—розслаблення м'язів (механохімічні явища), секрецію, внутрішньоклітинний сигналінг, міжклітинну взаємодію, клітинний поділ, запліднення, мембранний транспорт речовин, взаємодію антиген—антитіло, біологічну рецепторику та біологічну сенсорику тощо.

По-третє, у відповідних дослідженнях в галузі всіх напрямів фізико-хімічної біології використовують широкий спектр експериментальних фізичних, хімічних та фізико-хімічних методів.

По-четверте, фізико-хімічна біологія та спряжені з нею науки під час проведення експериментальних і теоретичних досліджень активно застосовують різноманітні математичні підходи: лінійну алгебру, алгебраїчну геометрію, теорію диференціальних рівнянь і теорію коливальних процесів, теорію ігор, теорію автоматів, топологію, інформатику, прикладну математику (зокрема математичне моделювання), комбінаторику й теорію кодування, теорію хаосу, теорію ймовірностей і математичну статистику, а також обчислювальну техніку та комп'ютерні технології.

Загалом у контексті викладеного може йтися про так звану обчислювальну біологію. Доцільно згадати відомі вислови визначних особистостей, приміром: «Саме математика надає найнадійніші правила: хто ними керується — тому не загрожує обман почуттів» (Л. Ейлер), «У кожній природничій науці вміщено стільки істини, скільки у ній є математики» (Е. Кант), «Усі мистецтва

тяжіють до музики, а усі науки — до математики» (Дж. Сан-таяна), «Хіба ти не помітив, що здібний до математики має успіх у всіх науках про Природу?» (Платон).

Значимо, що виникнення, застосування й становлення різноманітних математичних підходів під час вивчення біологічних систем, спроби аналізувати і трактувати біологічні процеси із залученням кількісних показників були ще у давні часи. Залучення ж математики до розв'язання біологічних задач особливо активізувалося у ХХ ст. Тією чи іншою мірою відповідні міркування та результати у галузі обчислюваної біології пов'язані з такими вченими: Арістотель, Дж. Бореллі, Фібоначчі, Д'Арсі Томсон, Т.Р. Мальтус, Дж. Франк, Е.Г. Старлінг, Л. Ейлер, Ж.Л. Пуазейль, Г. Мендель, Г. Гельмгольц, А.А. Марков, Г.Е. Фішер, Е. Дюбуа-Реймон, А. Хілл, К. Буркхард, І.І. Шмальгаузен, М.В. Тимофеев-Ресовський, М. Рашевський, С.Н. Бурнштейн, Г. Міхаеліс, М. Ментен, Дж. Бріггс, Дж. Холдейн, Н. Вінер, Ст'юдент, Р. Фішер, А.Дж. Лотка, В. Вольтерра, К.Л. Бергаланфі, Ф. Крік, Д. Ходжкін, Т.Г. Хакслі, Б. Катц, С. Улям, А. Тьюринг, Ф. Бейлі, Ю. Гильдерман, В.Л. Гінзбург, В. Тернер, І. Стюарт, Ф. Гальтон, К. Пірсон, Б. Закман, Р. Лаос-Бельтра, М. Мюррей, М. Капеккі та ін.

Один із фундаторів математичної біології, математичної біофізики і теоретичної біології — професор М. (Н.) Рашевський. Народився 1899 р. в Україні (м. Чернігів), у студентські роки вивчав теоретичну фізику в Київському університеті, а у 1924 р. емігрував до США. У 1938 р. видав одну із перших монографій з математичної біології та математичної біофізики «Математична біофізика: фізико-математичні основи біології». У 1939 р. заснував перший журнал, присвячений математичній біології, що має сучасну назву «Bulletin of Mathematical Biology». Серед його монографій відомі «Досягнення математичної біології» (1940), «Математична теорія людських стосунків» (1947), «Математична біологія соціальної поведінки» (1951). У Чиказькому університеті М. Рашевський започаткував першу в світі докторську програму з математичної біології. Розробив модель нейронних мереж, проаналізував топологію біологічних систем, мав значні здобутки у галузі формулювання фундаментальних принципів у системній та реляційній біології, розбудови уявлень щодо ієрархічної організації організмів та людського суспільства.

Згадаймо також професора С. Уляма (народився 1909 р. у м. Львів, у 1935 р. переїхав до США), який зробив значний вне-

сок у розробку теорії програмування для біології та створив нову мову програмування для розв'язування біологічних проблем.

В останні десятиліття математична біологія (біоматематика, математичне біомодельювання) як підрозділ обчислювальної біології активно розвивається в Україні. Залучення математичних підходів до вирішення біологічних, зокрема біофізичних, проблем, розбудова математичних моделей у галузі біології відбуваються у багатьох університетах та інститутах Національної академії наук України. Йдеться про роботи В.М. Глушкова, О.С. Давидова, К.Б. Толпиго, Д.М. Гродзинського, М.П. Деркача, Ю.Г. Антонова, Д.М. Говоруна та ін. На сьогодні у цьому напрямі працюють С.О. Костерін, І.О. Бровченко, Ю.І. Прилуцький, П.Ф. Жук, А.Д. Супрун, О.В. Цимбалюк, В.Й. Грицай, С.О. Карахім, О.Ю. Чуніхін та ін.

Зазначимо, що обчислювальну і математичну біологію ми, безперечно, також сприймаємо як трансдисциплінарну галузь наукових досліджень. Разом з тим її можна розглядати і як розділ прикладної математики.

Проте в науковому пошуку, спрямованому на залучення математики до вивчення біологічних процесів, важливим є питання: хто до кого має «йти» — біолог до математика чи математик до біолога? Найімовірніше, біолог до математика, хоча не виключений і протилежний варіант. Дійсно, саме біолог має якісно сформулювати коректну наукову задачу в галузі наук про життя, яка у перспективі може бути формалізована та розв'язана. Добре, якщо біолог має необхідну математичну підготовку і може самостійно кваліфіковано формалізувати задачу у вигляді математичної моделі, наприклад, системи диференціальних рівнянь, тоді математик зосередить свою увагу на її розв'язанні (аналітичному або чисельному). Далі спільними зусиллями вони зможуть розглянути отриманий модельний результат, зокрема різноманітні часткові випадки, біологічно та фізико-хімічно інтерпретувати його, передбачити властивості біологічної системи, які раніше безпосередньо ще не були з'ясовані та досліджені. Так, професор С. Хокінг стверджував, що «... будь-яка теорія є доброю, якщо вона задовольняє щонайменше двом вимогам: точно описує великий клас спостережень на основі моделі, яка містить лише декілька елементів; дає змогу робити точні передбачення щодо результатів майбутніх спостережень»).

Відомі випадки, коли розбудова і формулювання певних біологічних задач сприяли створенню нових математичних техноло-



гій, тобто біологічна проблема індукувала розвиток нових галузей математики (наочний приклад: результати експериментальних досліджень у галузі генетики стимулювали розвиток теорії ймовірностей та варіаційної статистики). Слід очікувати, що й у подальшому біологічні явища та проблеми будуть джерелом розроблення нових математичних підходів.

Натомість, здається, що найефективніша співпраця між біологом і математиком можлива тоді, коли, як вже підкреслювалося, біолог володіє елементами математичної підготовки (алгебра, похідні та інтеграли, диференціальні рівняння, ряди, графічна інтерпретація експериментальних даних, розрахунок характеристичних констант процесів), а математик обізнаний у фундаментальних поняттях біології. На жаль, такі випадки є швидше винятком, ніж системою. Ми вважаємо, що уся парадигма розвитку сучасних НАУК ПРО ЖИТТЯ безперечно передбачає, що у фахівця із фундаментальною біологічною освітою також має бути певний рівень (хоча б мінімальний) власної «математичної культури».

Нині математичні підходи добре зарекомендували себе у різноманітних галузях і напрямках біологічної науки, таких як біохімічна кінетика, фармако- та онкокінетика, біологічна термодинаміка, біофізика м'язів, дослідження механізмів генерації нервового імпульсу, клітинна нейробиологія, молекулярна рецепторика, мембранний транспорт речовин, імунологія, мікробіологія, радіобіологія, створення моделей клітинних автоматів, розбудова динамічної теорії біологічних популяцій, популяційна та порівняльна генетика, вивчення просторово-часової поведінки біологічних систем, дослідження виникнення просторових картин на тілі тварин (плями і смуги), біомедична візуалізація та аналіз зображень біологічних об'єктів, екологія, епідеміологія, біоніка, біотехнологія та ін. Можна навіть говорити про математичну фізику біологічних процесів та об'єктів, спрямовану на вивчення кількісних закономірностей реалізації фізичних законів на біологічному рівні організації матерії.

Безперечно, що варіаційна статистика — це важлива універсальна частина аплікації математичних підходів до кількісного аналізу результатів біологічних досліджень. Згадаймо вислів видатного фізико-хіміка Е. Гуггенгейма: «Найвдаліші досліді виявляться некорисними, якщо експериментатору не вдасться належним чином обробити дані, що були отримані». У цьому контексті зазначимо, що автори підручника відносно нещодавно у співпраці з колегами видали підручник з біостатистики (Прилуцький та ін., 2017).

Підкреслимо, що на сьогодні вагоме значення в біології, насамперед у фізико-хімічній біології, при застосуванні математичних підходів до розв'язання наукових задач належить методам комп'ютерного моделювання.

Йдеться, зокрема, про так звану біологію *in silico*, спрямовану на дослідження з використанням методології комп'ютерної симуляції біологічних процесів, явищ і систем на різних ієрархічних рівнях їх організації — молекулярному, молекулярно-генетичному, геномному.

На сьогодні найфундаментальнішими задачами комп'ютерної біології є розшифрування геному, визначення просторової структури протеїнів і створення моделей функціонування біомакромолекул (протеїнів та нуклеїнових кислот) з використанням методів математичного і комп'ютерного моделювання, а також із залученням інформаційних технологій. Водночас комп'ютерну біологію застосовують під час вивчення біофізико-хімічних процесів, які реалізуються на субклітинному, клітинному, органному, організменому та популяційному рівнях. Зокрема, йдеться про математичні моделі для опису біологічних систем у точковому та розподіленому форматах. Використання методологій комп'ютерної біології важливе для аналізу проблем, пов'язаних із фармакологією, екологією та охороною навколишнього середовища, поведінкою живих істот, а також для розбудови математичних моделей епідеміології, біобезпеки та соціальних систем і процесів. Як приклад наведемо роботу, проведenu у НАН України, з математичного моделювання поширення епідемії коронавірусу SARS-CoV-2 в Україні.

Відамо належне видатному українському кібернетику й математику академіку В.М. Глушкову, який розробив принципово нові підходи до створення систем обробки інформації. Вони істотно змінили уявлення про теорію систем управління і теорію обчислювальних систем, заклали підґрунтя для нового етапу розвитку науки про інформацію. В Інституті кібернетики НАН України під його науковим керівництвом створено електронно-обчислювальну машину «Київ» і першу в Україні та колишньому СРСР напівпровідникову електронно-обчислювальну машину широкого призначення «Дніпро», а також попередники персональних комп'ютерів — електронно-обчислювальні машини для інженерних розрахунків «Промінь», «Мир-1» та «Мир-2» (1963—1969). На початку становлення обчислювальної техніки В.М. Глушков розпочав дослідження з моделювання інтелектуальної діяльності. Багато уваги приділяв розробленню ідеї про розбудову «мозкопо-

дібних» структур електронно-обчислювальних машин. Міжнародне комп'ютерне товариство (IEEE Computer Society) нагородило академіка В.М. Глушкова медаллю «Піонер комп'ютерної техніки».

Отже, застосування математичних підходів і комп'ютерних технологій вкрай корисне для дослідження біологічних процесів на всіх рівнях організації живого. Система біологія—математика має своєрідний зворотний зв'язок: можна стверджувати, що допитливому математику біологічні явища дуже цікаві та є перспективними для формулювання принципово нових математичних задач, розбудови нового математичного апарату.

Визначимо поняття «модель», зокрема математична, а також класифікуємо моделі та розкриємо основні принципи їх побудови.

Термін «модель» походить від лат. *modulus* — зразок. У науковому світі під цим поняттям розуміють саме умовний зразок, який дещо подібний до об'єкта-оригіналу, який вивчають, і здатен замінити його у процесі дослідження, надаючи про нього необхідну інформацію.

За формою подання розрізняють *реальні* та *абстрактні* моделі. Реальна (матеріальна) модель відтворює основні геометричні параметри та функціональні властивості досліджуваного об'єкта-оригіналу. Абстрактна (ідеальна) модель створена побудовою уявних аналогій. Абстрактні моделі поділяють на *інтуїтивні* та *знакові*. Інтуїтивна модель виникає на початковому, описовому етапі розвитку дослідження. Знакова модель є формалізованим описанням об'єкта-оригіналу з використанням креслень, формул тощо.

Абстрактні та реальні види моделювання можуть бути або *детермінованими* — відображають детерміновані процеси з однозначно визначеними причинами та їх наслідками, або *стохастичними* — відображають ймовірнісні події.

У сучасній науці й техніці, в тому числі у біології, велику роль відіграють математичні моделі. *Математичне моделювання* — це побудова та вивчення знакової моделі, здатної замінити собою досліджуваний об'єкт-оригінал, за допомогою як методів математичного аналізу (аналітично — у вигляді заданих функціональних співвідношень, диференціальних та інтегральних рівнянь), так і обчислювально-логічних алгоритмів, що реалізуються на комп'ютерах. Воно ґрунтується на математичній подібності порівнюваних параметрів процесів різної фізичної природи.

Математичне моделювання як потужний та ефективний метод пізнання, конструювання, прогнозування поєднує в собі переваги і теорії, і експерименту. Робота не з самим об'єктом-оригіналом

(явищем, процесом), а з його моделлю, дає можливість відносно швидко вивчити основні властивості й поведінку об'єкта за будь-яких можливих ситуацій (переваги теоретичного підходу). Водночас комп'ютерні (імітаційні) експерименти з моделями об'єктів-оригіналів забезпечують їх достатньо повне вивчення, що часто недоступне суто теоретичним (аналітичним) підходам (переваги чисельного експерименту). У випадку біологічної науки математичне моделювання як таке, в принципі, не потребує залучення до наукового пошуку коштовного апаратного та реагентного забезпечення, хоча зазвичай розбудова математичної моделі ґрунтується на результатах попередніх експериментальних досліджень та/чи спряжена безпосередньо з їх проведенням.

Очевидно, що далеко не для кожного об'єкта-оригіналу можна побудувати його модель. Для її побудови повинні виконуватися принаймні три умови:

1) можливість відтворення деякої об'єктивно реальної або потенціально реалізованої ситуації;

2) наявність певних правил встановлення взаємооднозначної відповідності між моделлю та оригіналом;

3) простота і наочність моделі під час відтворення з необхідною повнотою та достовірністю тієї певної частини властивостей об'єкта-оригіналу, яка значуща саме у цьому дослідженні.

Створення математичної моделі, зокрема й біологічного процесу (явища), можна умовно поділити на етапи.

1. Вибір основної величини (або декількох), яка характеризує процес. Наприклад, у моделі Ходжкіна—Хакслі (описує генерування та поширення потенціалів дії у нейронах та інших електрично-збуджуваних клітинах) — це потенціал клітинної мембрани. У випадку кінетики ферментативних процесів — миттєва або початкова швидкість ферментативної реакції.

2. Введення за певних припущень визначального рівняння (або декількох взаємопов'язаних рівнянь) для основної величини, яка характеризує процес. При цьому відкидаються усі чинники та ефекти, які вважаються несуттєвими для поведінки основної величини. Наприклад, у моделі Ходжкіна—Хакслі припускається, що швидкість зміни потенціалу клітинної мембрани з часом прямо пропорційна загальній величині електричного струму, який генерують окремі типи іонів. У випадку ферментативної реакції відповідно до рівняння Міхаеліса—Ментен припускається, що її початкова швидкість прямо пропорційна концентрації

ферменту та нелінійно підвищується зі збільшенням концентрації субстрату з тенденцією до насичення за цією концентрацією.

3. Часто отримане диференціальне рівняння має безліч розв'язків, тому його недостатньо для описання конкретного процесу. Тоді на цьому етапі побудови математичної моделі виводяться так звані *умови однозначності* (наприклад, початкові та граничні умови), які з безлічі розв'язків визначального рівняння дають можливість виділити єдиний, що характеризує модельований процес.

4. Встановлення усіма можливими способами (порівнянням з іншими теоретичними підходами, передусім експериментом) *адекватності* моделі — відповідності моделі об'єкту-оригіналу і сформульованим раніше припущенням. Неадекватна модель може привести до результату, який відрізняється від істинного. У такому разі цю модель слід відкинути або відповідним чином модифікувати.

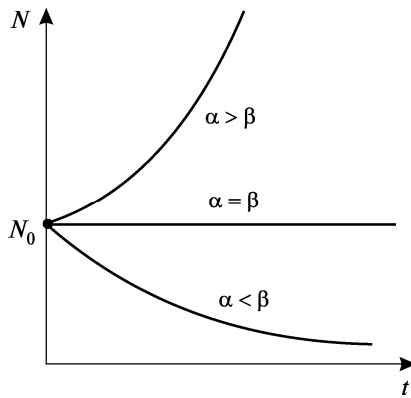
Зрозуміло, що під час побудови математичної моделі об'єкта-оригіналу неможливо заздалегідь вказати ті фундаментальні закони, які він задовольняє. Одним із важливих підходів у цьому випадку є *використання аналогій* із вже вивченими явищами (процесами). Здавалося б, що спільного між розпадом радіоактивних ядер і динамікою популяцій, зокрема зі зміною чисельності населення нашої планети? Однак аналогія існує, про що свідчить одна з найпростіших моделей популяцій — *модель Мальтуса*. Її основою є просте припущення: швидкість зміни населення з часом ( $t$ ) прямо пропорційна її поточній кількості  $N(t)$ , помноженій на різницю коефіцієнтів народжуваності  $\alpha(t)$  та смертності  $\beta(t)$ . У результаті отримуємо диференціальне рівняння першого порядку:

$$\frac{dN(t)}{dt} = [\alpha(t) - \beta(t)]N(t), \quad (1)$$

яке подібне до рівняння радіоактивного розпаду і збігається з ним за умови  $\alpha < \beta$ . Це не дивно, оскільки під час виведення цих рівнянь використовували однакові міркування, що ґрунтуються на так званому законі діючих мас у його тривіальній інтерпретації. Інтегруючи це рівняння, де  $\alpha$  і  $\beta$  — сталі величини, що не залежать від часу  $t$ , отримуємо

$$N(t) = N_0 e^{(\alpha - \beta)t}, \quad (2)$$

де  $N_0 = N(t = 0)$  — чисельність популяції у початковий момент часу, прийнятий за нуль (початкова умова).



**Рис. 1.** Графічна інтерпретація аналізу зміни чисельності населення з часом за законом Мальтуса (2)

Проаналізуємо отриману формулу (2). При  $\alpha = \beta$  чисельність населення залишається незмінною:  $N(t) = N_0$ . Рівновага між народжуваністю і смертністю нестійка у тому розумінні, що навіть невелике порушення рівності  $\alpha = \beta$  призводить з часом до дедалі більшого відхилення

функції  $N(t)$  від рівноважного значення  $N_0$ . За умови  $\alpha < \beta$  чисельність населення зменшується і прямує до нуля при  $t \rightarrow \infty$  за експоненціальним законом (аналогічно відбувається розпад радіоактивних ядер зі швидкістю (стала розпаду)  $\lambda = \beta - \alpha > 0$ ), а при  $\alpha > \beta$ , навпаки, зростає за експоненціальним законом, прямуючи до нескінченності при  $t \rightarrow \infty$  (аналогічно відбувається збільшення популяції бактеріальних клітин зі швидкістю  $\alpha - \beta > 0$  за необмеженості поживних ресурсів) (рис. 1). Отриманий результат підтверджує побоювання Т.Р. Мальтуса щодо перенаселення земної кулі з усіма наслідками, які з цього випливають.

Часто виправданим є підхід до побудови математичної моделі, який реалізує принцип «від простого до складного». При цьому виникає ланцюг (*ієрархія*) повніших моделей, кожна з яких узагальнює попередні, розглядаючи їх як частинні випадки. Так, більшість математичних моделей, які відповідають реальним природним процесам (явищам), є нелінійними. Прості лінійні моделі відповідають частинним випадкам і, як правило, є першими наближеннями до реальності. Як побачимо далі, популяційні моделі відразу стають нелінійними, якщо враховувати обмеженість доступних для популяції ресурсів.

Складається враження, що накопичення знань у галузі сучасної біології відбувається із прискоренням. Ще професор Л. Сцилард, видатний фізик, який цікавився проблемами біологічної науки, дещо спрощено характеризував другу половину ХХ ст. як час, коли для відкриття чогось нового у фізиці необхідний рік, а в біології — всього один день.

## МОДЕЛІ БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ, ЩО ОПИСУЮТЬСЯ ТОЧКОВИМИ СИСТЕМАМИ

### § 1. Загальні принципи опису динаміки біологічних процесів

З кінетичної позиції будь-яку біологічну систему можна охарактеризувати сукупністю певних параметрів, значення яких незмінні протягом спостереження за системою (*сталі величини*), і тих, що змінюються з часом (*змінні величини*). Сталими можуть бути, приміром, такі фізичні величини: температура, вологість, значення рН та іонної сили середовища, його в'язкість та ін. Змінними величинами можуть бути, залежно від досліджуваних біосистем, наприклад, в екології — чисельність виду, у біофізиці — мембранний потенціал та провідність мембрани, у мікробіології — число мікроорганізмів, у біохімії — концентрація метаболітів тощо.

Припустимо, що у біосистемі є дві різні компоненти (хімічні сполуки), які з часом зазнають метаболічних перетворень. Це означає, що значення концентрації  $x_i$  кожної  $i$ -ї сполуки ( $i = 1, 2$ ) змінюється з часом внаслідок її взаємодії з іншою компонентою. Такого припущення достатньо для побудови загальної математичної моделі, яка є системою двох диференціальних рівнянь першого порядку:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = f_1(x_1, x_2), \\ \frac{dx_2}{dt} = f_2(x_1, x_2), \end{cases} \quad (1.1)$$

де  $dx_i/dt$  — швидкості зміни невідомих концентрацій (змінних);  $f_i(x_1, x_2)$  — деякі функції шуканих змінних, що також можуть залежати як від внутрішніх (наприклад рН), так і зовнішніх (наприклад температура) параметрів біосистеми ( $i = 1, 2$ ).

Для того щоб однозначно розв'язати систему рівнянь (1.1) аналітично або чисельно (з використанням комп'ютерних програм), потрібно задати початкові умови (поставити задачу Коші)

$$x_1(t=0) = x_{10}; \quad x_2(t=0) = x_{20}, \quad (1.2)$$

де  $x_{10}$ ,  $x_{20}$  — значення початкових концентрацій шуканих змінних  $x_1$  та  $x_2$  відповідно на початковий момент часу, прийнятий за нуль.

Як кінцевий результат будемо *кінетичні криві*, а саме залежності  $x_1(t)$  та  $x_2(t)$  (візуалізація розв'язків системи (1.1)).

Отримаємо рівняння, яке містить змінні  $x_1$  та  $x_2$  і не містить час  $t$  у явному вигляді. Для цього поділимо друге рівняння системи (1.1) на перше:

$$\frac{dx_2}{dx_1} = \frac{f_2(x_1, x_2)}{f_1(x_1, x_2)}. \quad (1.3)$$

З рівняння (1.3) випливає, що зміна стану досліджуваної системи описується деякою кривою у двовимірному просторі значень змінних  $x_1$  та  $x_2$ , який називається *фазовим*, а власне крива — залежність  $x_2(x_1)$  (або навпаки) — *фазовою траєкторією*.

**Зауваження.** Шукані фізичні величини здебільшого мають додатний знак за змістом, тому їх кінетичні криві та фазова траєкторія завжди лежатимуть у першому квадранті координатної площини.

Динамічні біосистеми, які описують звичайними диференціальними рівняннями типу (1.1), називаються *точковими системами*. Це означає, що у будь-якій точці простору такої системи значення шуканої величини (наприклад концентрації речовини) зберігається з часом.

Знайти загальний розв'язок моделі (1.1) в аналітичному вигляді вдається лише тоді, коли вона містить лінійні диференціальні рівняння. Біологічні системи далекі від термодинамічної рівноваги, тому процеси, що відбуваються в них, описуються нелінійними рівняннями. Їх аналізують чисельно з використанням пакетів комп'ютерних програм. Проте існують методи якісного аналізу диференціальних рівнянь, які дають можливість виявити важливі загальні властивості (закономірності) моделі (1.1), не маючи у явному вигляді невідомих функцій  $x_i(t)$ . Ці методи ґрунтуються на таких експериментальних фактах.

*По-перше*, різні функціональні процеси у біосистемах істотно відрізняються один від одного за часом їх перебігу або за характерними швидкостями. Так, у біосистемі одночасно відбуваються швидкі процеси ферментативного каталізу (характерний час обороту ферменту становить  $t = 10^{-1} \div 10^{-5}$  с), фізіологічні процеси



(характерний час — хвилини) та процеси репродукції (від декількох хвилин і більше). Якщо окремі (проміжні) стадії загального процесу в біосистемі мають різний час перебігу, то визначальною ланкою усього процесу є найповільніша («лімітувальна») стадія. Отже, наявність такої часової ієрархії процесів у біосистемі значно спрощує вихідну модель, звівши її до кінетичного опису поведінки найповільнішої стадії.

По-друге, однією з важливих властивостей відкритих систем, для яких, на відміну від ізольованих, характерний обмін енергією, речовиною та інформацією із зовнішнім середовищем, є наявність у них *стаціонарних станів*. За означенням, у стаціонарному стані величина  $x_i$  не змінюється з часом, тобто

$$\frac{dx_i}{dt} = 0 \quad (i = 1, 2). \quad (1.4)$$

У результаті отримуємо систему алгебраїчних рівнянь для визначення стаціонарного стану фазового простору  $(\bar{x}_1, \bar{x}_2)$ :

$$\begin{cases} f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = 0, \\ f_2(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = 0. \end{cases} \quad (1.5)$$

Стаціонарні стани (стани рівноваги) досліджуваної системи можуть бути *стійкими* та *нестійкими*. У природі реалізуються стаціонарні стани, які обов'язково є стійкими. Тому стійкість стаціонарного стану системи рівнянь, які є математичною моделлю реальної біосистеми, — один із основних критеріїв її адекватності об'єкту, що моделюється. Основним же критерієм є узгодженість отриманих результатів із експериментом.

## § 2. Методи дослідження стійкості стаціонарного стану системи, що описується одним диференціальним рівнянням першого порядку

Розглянемо найпростішу математичну модель біосистеми, якій відповідає одне диференціальне рівняння першого порядку:

$$\frac{dx}{dt} = f(x). \quad (1.6)$$

Стан системи, яка описується рівнянням (1.6), у кожен момент часу характеризується значенням єдиної змінної  $x$  у момент часу  $t$ .

Знайдемо та дослідимо стаціонарний стан (стан рівноваги) системи  $\bar{x}$ . За означенням, у цій точці справедлива рівність  $\left. \frac{dx}{dt} \right|_{x=\bar{x}} = 0$ , відповідно  $f(\bar{x}) = 0$ .

*Стійкий стан* рівноваги системи можна охарактеризувати так: якщо за доволі малого початкового відхилення від положення рівноваги система ніколи не віддаляється далеко від нього, тоді стан рівноваги *стійкий* і відповідає стійкому стаціонарному режиму функціонування системи. Якщо ж система після виведення зі стану рівноваги віддалятиметься від нього, відповідно до рівняння (1.6), то цей стаціонарний стан називається *нестійким*.

Розглянемо *графічний* та *аналітичний* методи визначення стійкості стаціонарного стану системи.

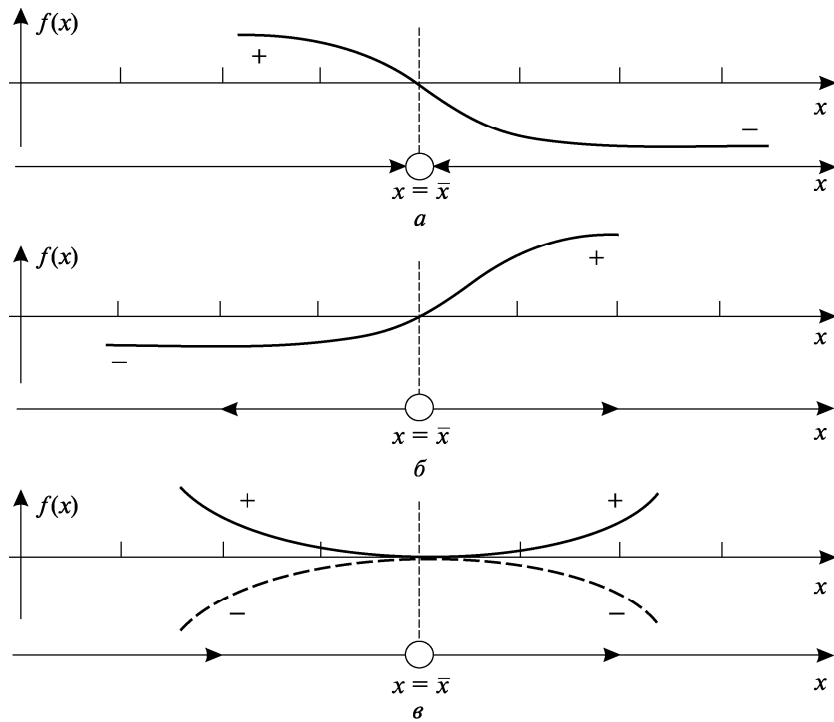
*Графічний метод.* У випадку рівняння (1.6) нескладно, досліджуючи поведінку функції  $f(x)$  поблизу стану рівноваги  $x = \bar{x}$ , однозначно вирішити питання щодо стійкості стаціонарного стану. Тут можливі три варіанти (рис. 1.1).

1. Поблизу стану рівноваги  $x = \bar{x}$  функція  $f(x)$  змінює знак з «+» (зростає) на «-» (спадає) зі збільшенням  $x$ . Така зміна знака  $f(x)$  означає, що при  $x < \bar{x}$  швидкість зміни  $dx/dt$  знижується, але  $f(x) > 0$  (протиріччя) і тому  $x$  має зростати у напрямку до  $\bar{x}$ . При  $x > \bar{x}$  швидкість зміни  $dx/dt$  зростає, але  $f(x) < 0$  (протиріччя), тобто  $x$  має зменшуватись у напрямку до  $\bar{x}$ . Звідси випливає, що точка, яка знаходиться доволі близько до стану рівноваги  $x = \bar{x}$ , буде асимптотично наближатися до нього зі збільшенням часу  $t$ . Очевидно, у цьому випадку стаціонарний стан системи є стійким (див. рис. 1.1, а).

2. Функція  $f(x)$  змінює знак поблизу стану рівноваги  $x = \bar{x}$  з «-» на «+» зі збільшенням  $x$ . Точка, яка знаходиться поблизу стану рівноваги, віддалятиметься від нього. У цьому випадку стаціонарний стан системи є нестійким (див. рис. 1.1, б).

3. Функція  $f(x)$  не змінює знак поблизу стану рівноваги  $x = \bar{x}$  зі збільшенням  $x$ . Точка, яка знаходиться поблизу стану рівноваги з одного боку, буде наближатися до нього, а з іншого — віддалятися. У такому разі стаціонарний стан системи є нестійким (див. рис. 1.1, в).

*Аналітичний метод* (метод Ляпунова). Нехай система відхилилася від точки рівноваги  $\bar{x}$  і перемістилася в сусідню з нею точку  $x$ . Покладемо  $x = \bar{x} + \xi$ , де  $\xi$  — мале відхилення від стану рівноваги, тобто таке, що  $\xi / \bar{x} \ll 1$ . Нехай  $f(x)$  — аналітична функ-



**Рис. 1.1.** Характер стійкості стаціонарного стану системи залежно від знака функції  $f(x)$  (пояснення див. у тексті)

ція (має неперервну похідну у кожній точці). Перейдемо від змінної  $x$  до змінної  $\xi$  у рівнянні (1.6). Отримаємо

$$d(\bar{x} + \xi) / dt = d\xi/dt = f(\bar{x} + \xi). \quad (1.7)$$

Функцію  $f(\bar{x} + \xi)$  розкладемо в ряд Тейлора у точці  $\bar{x}$ , відкинувши нелінійні доданки як величини вищого порядку малості:

$$d\xi/dt = f(\bar{x}) + f'(\bar{x})\xi + \dots \quad (1.8)$$

Оскільки  $f(\bar{x}) = 0$ , тоді рівняння (1.8) матиме вигляд

$$d\xi/dt = \lambda\xi, \quad (1.9)$$

де  $\lambda = f'(\bar{x})$ .

Рівняння (1.9) називається *лінеаризованим рівнянням*, або рівнянням першого наближення. Його розв'язком є експоненціальна функція:

$$\xi(t) = Ce^{\lambda t}, \quad (1.10)$$

де  $C = \text{const}$ .

Проаналізуємо її (див. рис. 1, де  $\lambda = \alpha - \beta$ ):

— якщо показник Ляпунова  $\lambda < 0$  (див. рис. 1, де  $\alpha < \beta$ ), то при  $t \rightarrow \infty$   $\xi \rightarrow 0$  і відповідно початкове відхилення  $\xi$  від рівноваги самодовільно згасає через властивості системи; такий стаціонарний стан є стійким за критерієм Ляпунова;

— якщо показник Ляпунова  $\lambda > 0$  (див. рис. 1, де  $\alpha > \beta$ ), то при  $t \rightarrow \infty$   $\xi \rightarrow \infty$  і стан рівноваги є нестійким;

— якщо показник Ляпунова  $\lambda = 0$  (див. рис. 1, де  $\alpha = \beta$ ), то рівняння першого наближення не може дати чіткої відповіді на питання щодо стійкості вихідної системи, тому необхідно враховувати доданки вищого порядку при розкладі в ряд Тейлора (1.8); разом з тим у цьому випадку можна скористатися графічним методом.

### § 3. Приклади математичних моделей біологічних процесів, що описуються одним диференціальним рівнянням першого порядку

Розглянемо класичні модельні задачі.

**Приклад 1.** *Популяційна модель внутрішньовидової конкуренції* (логістичне рівняння). Розглянемо популяційну модель для одного виду з неперервним розмноженням. *Конкуренцію* між особинами цього виду можна визначити як використання деякого ресурсу (їжі, води, світла, простору та ін.) будь-яким організмом, який тим самим зменшує доступ цього ресурсу для інших організмів цього виду (*внутрішньовидова конкуренція*).

Позначимо чисельність популяції в момент часу  $t$  через  $N(t)$ , тоді швидкість зростання чисельності особин цього виду буде  $\frac{dN}{dt}$  і рівняння, яке описує динаміку зміни чисельності популяції без урахування внутрішньовидової конкуренції, можна записати так:

$$\frac{dN}{dt} = rN, \quad (1.11)$$

де  $r > 0$  — швидкість зростання чисельності особин цього виду.

**Зауваження.** Для побудови моделей значення модельних параметрів завжди вибирають додатними величинами.

Згідно з моделлю (1.11), чисельність популяції необмежено зростає за експоненціальним законом:  $N = N_0 e^{rt}$ , де  $N(t=0) = N_0$  — початкова чисельність популяції виду. Насправді, у деякий момент часу починають спрацьовувати механізми стримування зростання популяції (починає діяти, наприклад, внутрішньовидова конкуренція). Тому необхідно змінити рівняння (1.11) так, щоб швидкість збільшення чисельності особин  $r$  залежала від внутрішньовидової конкуренції.

На рис. 1.2 показано можливу лінійну залежність швидкості зростання чисельності популяції  $r = \frac{dN}{dt} \frac{1}{N}$  від величини  $N$ . Якщо чисельність популяції близька до нуля ( $N \rightarrow 0$ ), то швидкість зростання чисельності популяції визначається величиною  $r$ , оскільки конкуренція ще не впливає на приріст популяції (точка  $A(0; r)$  на рис. 1.2). Зі збільшенням чисельності популяції  $N$  до деякого значення  $K$  (гранична густина насичення популяції), швидкість її зростання знижується до нуля (точка  $B(K; 0)$  на рис. 1.2).

Записавши рівняння прямої, яка проходить через дві точки  $A(0; r)$  і  $B(K; 0)$  ( $\frac{x - x_1}{x_2 - x_1} = \frac{y - y_1}{y_2 - y_1}$ , де  $A(x_1; y_1)$  і  $B(x_2; y_2)$ ), отримуємо

$$\frac{dN}{dt} = rN \frac{K - N}{K} = rN - \frac{r}{K} N^2 = f(N). \quad (1.12)$$

Нелінійне диференціальне рівняння (1.12) називається *логістичним рівнянням (рівняння Ферхюльста)*.

**Зауваження.** Величина  $\frac{r}{K} = m$  у логістичному рівнянні (1.12) називається коефіцієнтом внутрішньовидової конкуренції.

Знайдемо стаціонарні стани моделі (1.12). Їх два:

$$f(N) = 0 \Rightarrow \bar{N}_1 = 0 \text{ і } \bar{N}_2 = K. \quad (1.13)$$

Визначимо характер стійкості цих стаціонарних станів. Для цього обчислимо відповідні значення показників Ляпунова:

$$f'(N) = r - 2 \frac{r}{K} N \Rightarrow$$

$$\lambda_1 = f'(0) = r > 0 \text{ і } \lambda_2 = f'(K) = -r < 0. \quad (1.14)$$

Таким чином, згідно з критерієм Ляпунова стан рівноваги  $\bar{N}_1 = 0$  є нестійким, а  $\bar{N}_2 = K$  — стійким, в околі якого і функціонує досліджувана біосистема.

Логістичне рівняння (1.12) допускає аналітичний розв'язок:

$$N(t) = \frac{KN_0}{N_0 + (K - N_0)e^{-rt}}. \quad (1.15)$$

На рис. 1.3 показано залежність функції (1.15) від початкових значень чисельності популяції  $N_0$ . Якщо  $N_0 > K$  або  $N_0 < K$ , то чисельність популяції з часом спадає або зростає відповідно, наближаючись до граничного значення  $K$  (стійкого стаціонарного стану системи). Важливо також зазначити, що крива росту популяції може мати точку перегину:  $N''(t) = 0 \Rightarrow t_{\text{пер}} = \frac{1}{r} \ln\left(\frac{K - N_0}{N_0}\right)$  і

$$N(t_{\text{пер}}) = \frac{K}{2}.$$

**Зауваження.** У реальних системах завжди існує деяке запізнення у регуляції чисельності популяції, зумовлене різними причинами. Приміром, розвиток будь-якої особини із заплідненого яйця потребує певного часу. Тому якщо яка-небудь зміна зовнішніх чинників, наприклад збільшення природних ресурсів, викличе зростання продуктивності дорослих особин, то відповідна змі-

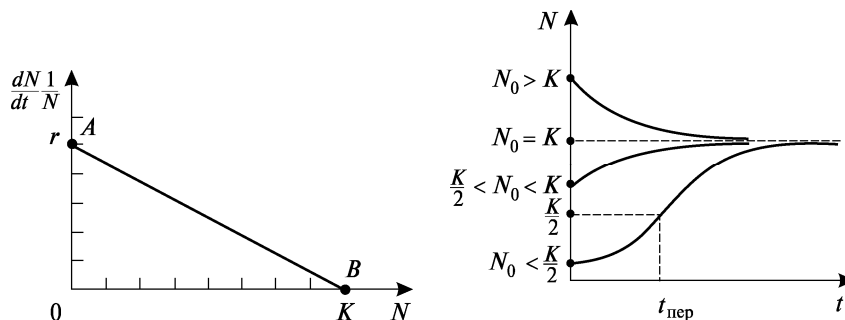


Рис. 1.2. Залежність швидкості зростання чисельності популяції  $r$  від величини  $N$

Рис. 1.3. Зміни чисельності популяції з часом  $N(t)$  за різних початкових значень  $N_0$  у моделі (1.15)

на чисельності популяції відбудеться лише з часом  $T$ , тобто із запізненням. Це означає, що кінетичне рівняння  $dN/dt = f(N(t))$ , де  $N(t)$  — число дорослих особин у момент часу  $t$ , слід замінити рівнянням  $dN/dt = f(N(t - T))$ .

З урахуванням цього *логістичне рівняння із запізненням* можна записати у такому вигляді:  $dN/dt = r \cdot N(t) \cdot [1 - N(t - T)/K]$ . Рівняння подібного типу завжди матимуть періодичні розв'язки.

У загальному випадку розв'язки диференціальних рівнянь із запізненням демонструють різноманітність динамічних режимів, у тому числі коливання і динамічний хаос, залежно від значень модельних параметрів системи. Важливо підкреслити, що іноді навіть малий час запізнення може істотно позначитися на поведінці системи, впливаючи на її стійкість.

**Завдання для самостійної роботи.** Зазначимо, що у логістичного рівняння (1.12) багато недоліків. Так, точка перегину логістичної кривої  $N(t_{\text{пер}}) = \frac{K}{2}$  не відповідає спостереженням. Крім того, гранична чисельність популяції  $K$  вводиться як відомий параметр, однак пошук цієї величини часто є основним завданням дослідження. Нарешті, логістична модель не враховує так званий ефект Оллі, який полягає у немонотонному характері функції  $f(N)$  у рівнянні (1.12). Зокрема, має існувати нижня гранична чисельність популяції, за якої вона вимирає (цей ефект можна інтерпретувати як існування настільки низької чисельності популяції, за якої репродуктивні особини не знаходять одна одну в шлюбний період). Одна із форм урахування ефекту Оллі у логістичному рівнянні має вигляд

$$\frac{dN}{dt} = rN \left( \frac{K - N}{K} \right) (N - L), \quad 0 < L < K.$$

Знайти стаціонарні стани цієї моделі та дослідити їх на стійкість. Побудувати кінетичну криву залежно від вибору початкових умов моделі:  $N_0 > L$  та  $N_0 < L$ .

**Приклад 2.** *Модель культиватора* (точка біфуркації). У стерильній посудині одночасно відбуваються процеси надходження бактеріальних клітин з постійною швидкістю ззовні, їх поділ та загибель.

Припустимо, що швидкість загибелі клітин пропорційна їх кількості ( $x$ ), а швидкість збільшення кількості клітин внаслідок їх поділу — квадрату кількості клітин ( $x^2$ ). Тоді нелінійне диференціальне рівняння, яке описує зміну кількості клітин  $x$  у такій

системі, матиме вигляд

$$dx/dt = \alpha - \beta x + \gamma x^2 = f(x, \alpha), \quad (1.16)$$

де  $\alpha$  — швидкість надходження бактеріальних клітин ззовні;  $\gamma$  і  $\beta$  — коефіцієнти швидкості поділу і загибелі клітин відповідно.

Знайдемо і дослідимо на стійкість стаціонарні стани моделі (1.16) залежно від значення параметра  $\alpha$ , який дослідник може контролювати.

Стаціонарні значення кількості клітин знаходимо за рівнянням  $f(\bar{x}, \alpha) = 0$ . Їх два:

$$\bar{x}_1 = \frac{\beta}{2\gamma} + \sqrt{\frac{\beta^2}{4\gamma^2} - \frac{\alpha}{\gamma}}; \quad \bar{x}_2 = \frac{\beta}{2\gamma} - \sqrt{\frac{\beta^2}{4\gamma^2} - \frac{\alpha}{\gamma}}. \quad (1.17)$$

За змістом стаціонарні значення кількості клітин  $\bar{x}_1$  та  $\bar{x}_2$  є дійсними числами. Звідси випливає:

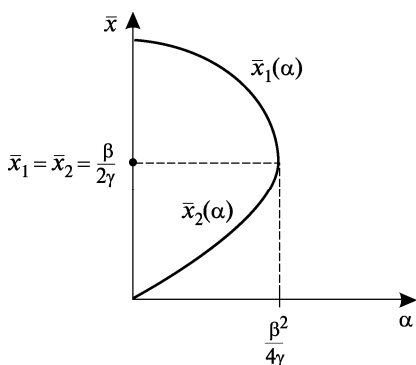
— при  $\alpha > \frac{\beta^2}{4\gamma}$  у системі взагалі не може реалізуватися стаціонарний стан;

— при  $\alpha = \frac{\beta^2}{4\gamma}$  існує єдиний стаціонарний стан:  $\bar{x}_1 = \bar{x}_2 = \frac{\beta}{2\gamma}$ ;

— при  $\alpha < \frac{\beta^2}{4\gamma}$  існує два стаціонарних стани (1.17), що відпові-

дає двом гілкам стаціонарних станів  $\bar{x}_1(\alpha)$  та  $\bar{x}_2(\alpha)$  (рис. 1.4). Такий графік називається *біфуркаційною діаграмою*. Вона наочно ілюструє залежність положень рівноваги системи від досліджуваного параметра моделі  $\alpha$ .

**Зауваження.** Під час знаходження стаціонарних станів системи часто вдається встановити межі зміни тих чи інших невідомих модельних параметрів задачі (накласти на них певні обмеження). Так, задаючи значення швидкості надходження



**Рис. 1.4.** Залежність стаціонарних станів  $\bar{x}_1$  та  $\bar{x}_2$  від досліджуваного параметра  $\alpha$  (1.17) у моделі культиватора (біфуркаційна діаграма)



бактеріальних клітин  $\alpha$ , можна оцінити відношення між невідомими параметрами  $\beta$  і  $\gamma$  у моделі культиватора  $\frac{\beta^2}{\gamma} > 4\alpha$ . Більше того, визначивши з експерименту, наприклад, значення коефіцієнта швидкості загибелі клітин  $\gamma$ , можна оцінити нижню межу невідомого параметра  $\beta$  (коефіцієнт швидкості поділу клітин):  $\beta > 2\sqrt{\alpha\gamma}$ .

Визначимо характер стійкості стаціонарних станів. Для цього обчислимо відповідні значення показників Ляпунова для гілки  $\bar{x}_1$

$$\lambda_1 = f'(\bar{x}_1, \alpha) = 2 \sqrt{\frac{\beta^2}{4\gamma^2} - \frac{\alpha}{\gamma}} > 0 \quad (1.18)$$

та гілки  $\bar{x}_2$

$$\lambda_2 = f'(\bar{x}_2, \alpha) = -2 \sqrt{\frac{\beta^2}{4\gamma^2} - \frac{\alpha}{\gamma}} < 0. \quad (1.19)$$

Згідно з критерієм Ляпунова усі значення  $\bar{x}_1(\alpha) \in$  нестійкими, а  $\bar{x}_2(\alpha) —$  стійкими.

Отже, при  $\alpha > \frac{\beta^2}{4\gamma}$  стаціонарних розв'язків немає; при  $\alpha = \frac{\beta^2}{4\gamma} —$  існує єдиний стаціонарний стан  $\bar{x} = \frac{\beta}{2\gamma}$  на межі стійкості; при  $\alpha < \frac{\beta^2}{4\gamma}$  у системі реалізуються два стаціонарних стани: стійкий і нестійкий.

Значення параметра моделі  $\alpha = \frac{\beta^2}{4\gamma}$ , за якого відбувається зміна числа стаціонарних станів і характеру їх стійкості, називається біфуркаційним (*точка біфуркації*), інші значення параметра моделі  $\alpha —$  звичайними.

Описана вище біфуркаційна ситуація — це складка у термінах *теорії «катастроф»*, у якій під «катастрофами» розуміють різкі зміни динамічного типу поведінки системи.

**Завдання 1 для самостійної роботи.** Виходячи з рівнянь (1.17), побудувати біфуркаційні діаграми  $\bar{x}_1(\beta)$  і  $\bar{x}_2(\beta)$ , а також  $\bar{x}_1(\gamma)$  і  $\bar{x}_2(\gamma)$  за фіксованих значень інших модельних параметрів.

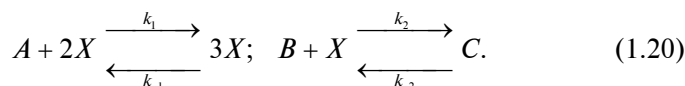
**Завдання 2 для самостійної роботи.** Кінетика зміни концентрації  $x$  деякого метаболіту описується таким рівнянням:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha - \frac{x}{1 + x + \beta x^2} = f(x, \alpha, \beta),$$

де  $\alpha$  і  $\beta$  — параметри моделі.

Знайти стаціонарні стани цієї моделі реакції та дослідити їх на стійкість. Проаналізувати існування точки біфуркації у такій моделі. Побудувати кінетичні криві залежно від значень параметрів моделі.

**Приклад 3.** *Модель автокаталітичної реакції Шлегеля* (тригер-на система; фазовий перехід першого роду). Розглянемо реакцію



Загальна реакція є  $A + B \leftrightarrow C$ . Зазначимо, що перша реакція в (1.20) є автокаталітичною (у таких реакціях швидкість перетворення початкової речовини пропорційна концентрації продукту). Тут  $a$ ,  $b$ ,  $c$  та  $x$  — концентрації відповідних речовин  $A$ ,  $B$ ,  $C$  та  $X$ ;  $k_1$  і  $k_{-1}$ ,  $k_2$  і  $k_{-2}$  — константи швидкостей відповідних прямих і зворотних реакцій.

Швидкість зміни концентрації проміжної речовини  $X$  описують таким нелінійним диференціальним рівнянням першого порядку:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 a x^2 - k_{-1} x^3 - k_2 b x + k_{-2} c = f(x). \quad (1.21)$$

У стаціонарних станах

$$\frac{dx}{dt} = f(x) = 0 \quad \text{або} \quad g(x) = k_{-1} x^3 - \beta x^2 + t x. \quad (1.22)$$

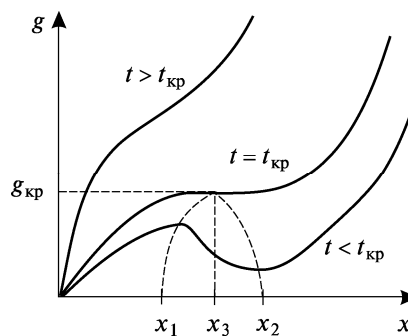
Введено такі позначення:  $k_2 b = t$ ,  $k_1 a = \beta$  та  $k_{-2} c = g$ .

Рівняння (1.22) може мати три дійсні додатні значення коренів. Вони збігаються за деякого критичного значення  $t = t_{\text{кр}}$ , яке визначають з необхідних умов існування точки перегину функції  $g(x)$ :

$$\begin{cases} g'(x) = 3k_{-1}x^2 - 2\beta x + t = 0, \\ g''(x) = 6k_{-1}x - 2\beta = 0 \end{cases} \Rightarrow x_{\text{кр}} = \frac{\beta}{3k_{-1}}; t_{\text{кр}} = \frac{\beta^2}{3k_{-1}};$$

$$g_{\text{кр}} = \frac{\beta^3}{27k_{-1}^2}. \quad (1.23)$$

Рис. 1.5. Фазовий перехід першого роду в автокаталітичній реакції Шлегеля



Три різних значення коренів  $x_2 > x_3 > x_1$  можливі лише при  $t < t_{кр}$  (рис. 1.5). Дослідимо їх на стійкість, обчисливши значення показника Ляпунова у цих стаціонарних станах:  $\lambda = f'(x) =$

$= -g'(x)$ . Припустимо, що стани рівноваги  $x_1$  та  $x_2$  виявилися стійкими ( $\lambda_{1,2} < 0$ ), а  $x_3$  — нестійким ( $\lambda_3 > 0$ ). Тоді у досліджуваній автокаталітичній системі при  $t < t_{кр}$  можливий перехід між двома стійкими стаціонарними станами  $x_1$  та  $x_2$ , подібний фазовому переходу першого роду рідина—газ.

Система, яка має два (або більше) стійких стаціонарних станів, між якими можливі переходи, називається *тригерною*.

Зовнішнім умовам, які задаються параметрами моделі  $t$  і  $g$ , відповідають два конкуруючих стани рівноваги  $x_1$  та  $x_2$ . Це вказує на те, що автокаталітичні біохімічні реакції цілком можуть бути основою динамічного впорядкування у процесі біологічного розвитку, диференціювання та морфогенезу.

Отже, цілком природно припустити, що біологічний розвиток, як індивідуальний, онтогенетичний, так і еволюційний, філогенетичний, відбувається внаслідок фазових переходів.

#### § 4. Методи дослідження стійкості стаціонарного стану системи, що описується двома та більше диференціальними рівняннями першого порядку

Одним диференціальним рівнянням, що містить лише одну змінну, важко описати складну поведінку біологічної системи. Основні результати під час дослідження властивостей біосистем, зокрема на рівні вивчення біохімічних реакцій та систем мембранного транспорту речовин, дослідження проблем екології, отримано на точкових моделях, які містили принаймні два диференціальних рівняння першого порядку:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = P(x, y), \\ \frac{dy}{dt} = Q(x, y), \end{cases} \quad (1.24)$$

де  $P(x, y)$  і  $Q(x, y)$  — деякі аналітичні функції, що враховують зміну величин  $x$  та  $y$  окремо та їх взаємодію.

**Зауваження.** Якщо змінні величини  $x$  та  $y$  мають конкретне біологічне значення (концентрації речовин, чисельність виду тощо), то на них зазвичай накладають деякі обмеження. Передусім значення біологічних змінних не можуть бути від'ємними.

Розв'язати систему (1.24) означає побудувати кінетичні криві  $x(t)$  та  $y(t)$ , попередньо задавши початкові умови:  $x(t=0) = x_0$  та  $y(t=0) = y_0$  — значення шуканих змінних  $x$  та  $y$  відповідно у початковий момент часу, прийнятий за нуль.

Отримаємо рівняння, яке містить змінні  $x$  та  $y$  і не містить час  $t$  у явному вигляді. Для цього розділимо друге рівняння системи (1.24) на перше:

$$dy/dx = Q(x, y)/P(x, y). \quad (1.25)$$

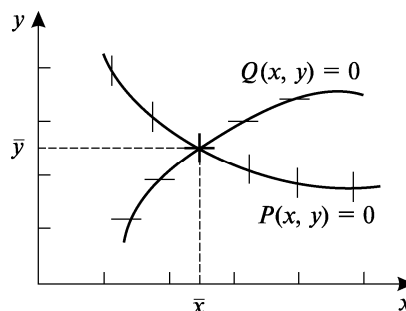
Розглянемо площину з осями координат, на яких відкладено значення змінних  $x$  та  $y$ . Кожна точка цієї площини з координатами  $(x, y)$  відповідає певному стану системи. Нагадаємо, що така площина має назву фазова площина, а сукупність цих точок (розв'язків рівняння (1.25)) на фазовій площині  $(x, y)$  — фазова траєкторія. Характер фазових траєкторій відображає спільні якісні риси поведінки досліджуваної системи з часом. Фазова площина дає змогу відразу охопити всю сукупність можливих рухів (динаміку змінних  $x$  та  $y$ ), які відповідають різним початковим умовам.

Для якісного вивчення поведінки системи часто використовують метод побудови *головних ізоклін* на фазовій площині:  $dy/dx = 0$  — ізокліна горизонтальних дотичних до фазових траєкторій, рівняння якої  $Q(x, y) = 0$ , та  $dy/dx = \infty$  — ізокліна вертикальних дотичних, якій відповідає рівняння  $P(x, y) = 0$ . Побудувавши головні ізокліни та знайшовши точку (точки) їх перетину, координати якої задовольняють умовам

$$\begin{cases} P(\bar{x}, \bar{y}) = 0, \\ Q(\bar{x}, \bar{y}) = 0, \end{cases} \quad (1.26)$$

визначають точку (точки) перетину всіх ізоклін фазової площини.

Рис. 1.6. Стаціонарний стан визначається точкою перетину головних ізоклін системи



Ця точка (точки), як зазначено вище, відповідає стаціонарному стану системи (рис. 1.6).

На рис. 1.6 показано напрямки дотичних  $dy/dx$  до траєкторій на фазовій площині. Система алгебраїчних рівнянь (1.26) має стільки стаціонарних станів, скільки точок перетину головних ізоклін є на фазовій площині.

Дослідження стійкості стаціонарного стану  $(\bar{x}, \bar{y})$  (точка перетину головних ізоклін) пов'язане з розглядом характеру його рухів у разі відхилення від нього (аналітичний метод Ляпунова). Введемо нові змінні  $\xi$  і  $\eta$ , визначивши їх як зміщення відносно положення рівноваги на фазовій площині:

$$x = \bar{x} + \xi, y = \bar{y} + \eta. \quad (1.27)$$

Підставивши ці вирази у рівняння (1.24), отримаємо

$$d\xi/dt = P(\bar{x} + \xi, \bar{y} + \eta); d\eta/dt = Q(\bar{x} + \xi, \bar{y} + \eta). \quad (1.28)$$

Розкладемо праві частини отриманих рівнянь (1.28) у ряд Тейлора за змінними  $\xi$ ,  $\eta$  і відкинемо нелінійні доданки (як величини вищого порядку малості):  $P(\bar{x} + \xi, \bar{y} + \eta) = P(\bar{x}, \bar{y}) + P'_x(\bar{x}, \bar{y})\xi + P'_y(\bar{x}, \bar{y})\eta$ ;  $Q(\bar{x} + \xi, \bar{y} + \eta) = Q(\bar{x}, \bar{y}) + Q'_x(\bar{x}, \bar{y})\xi + Q'_y(\bar{x}, \bar{y})\eta$ . Отримаємо систему лінійних диференціальних рівнянь:

$$d\xi/dt = a\xi + b\eta; d\eta/dt = c\xi + d\eta, \quad (1.29)$$

де коефіцієнти  $a$ ,  $b$ ,  $c$  і  $d$  — суть значення частинних похідних у точці  $(\bar{x}, \bar{y})$ :

$$a = P'_x(\bar{x}, \bar{y}); b = P'_y(\bar{x}, \bar{y}); c = Q'_x(\bar{x}, \bar{y}); d = Q'_y(\bar{x}, \bar{y}). \quad (1.30)$$

Система рівнянь (1.29) називається *лінеаризованою*. Вона допускає аналітичний розв'язок

$$\xi = C_1 e^{\lambda_1 t}; \eta = C_2 e^{\lambda_2 t}, \quad (1.31)$$

де  $C_1$  і  $C_2$  — невідомі коефіцієнти.

Підставивши ці вирази в (1.29) і скоротивши отримані рівняння на  $e^{\lambda t}$ , отримаємо

$$\begin{aligned} \lambda C_1 &= aC_1 + bC_2; \quad \lambda C_2 = cC_1 + dC_2 \Rightarrow \\ \Rightarrow (a - \lambda)C_1 + bC_2 &= 0; \quad cC_1 + (d - \lambda)C_2 = 0. \end{aligned} \quad (1.32)$$

Система лінійних алгебраїчних рівнянь (1.32) з невідомими величинами  $C_1, C_2$  має ненульовий розв'язок лише тоді, коли її визначник, складений з коефіцієнтів за невідомих, дорівнює нулю:

$$\begin{vmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{vmatrix} = 0. \quad (1.33)$$

Розкривши цей визначник, отримаємо так зване *характеристичне рівняння* системи:

$$\lambda^2 - (a + d)\lambda + ad - bc = 0. \quad (1.34)$$

Розв'язок цього рівняння дає значення показника  $\lambda_{1,2}$ , за яких можливі ненульові для  $C_1$  і  $C_2$  розв'язки системи (1.29):

$$\lambda_{1,2} = \frac{a + d}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{a + d}{2}\right)^2 + bc - ad}. \quad (1.35)$$

Проаналізуємо детально розв'язки (1.35) рівняння (1.34). Поведінка змінних  $\xi, \eta$  і, відповідно, змінних  $x, y$  в околі стаціонарного стану  $(\bar{x}, \bar{y})$  залежить від вигляду показників експонент  $\lambda_1, \lambda_2$  (див. вирази (1.31)), тому тут можливі такі випадки.

1. Якщо  $\lambda_{1,2} \neq 0$  і значення підкореневого виразу (1.35) додатне, а саме  $bc - ad > 0$ , то показники Ляпунова  $\lambda_{1,2}$  є дійсними числами, і для досліджуваної системи характерний *безколивальний рух* змінних величин з часом.

Якщо показники  $\lambda_{1,2}$  мають однакові знаки, то поведінка змінних зображується на фазовій площині кривими параболічного типу (рис. 1.7). Якщо  $\lambda_1 < 0$  і  $\lambda_2 < 0$ , то розв'язки (1.31)

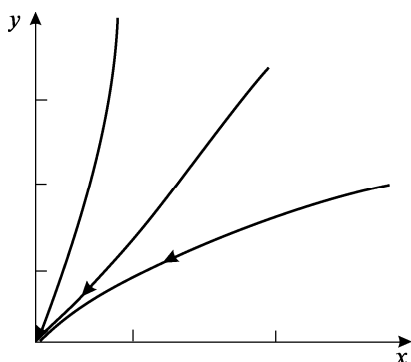
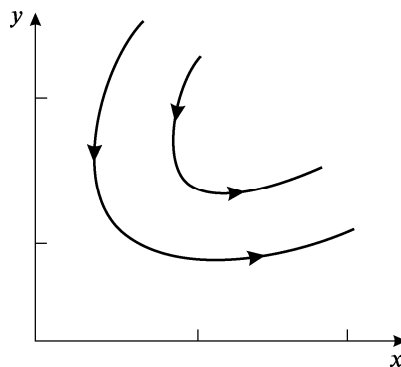


Рис. 1.7. Стаціонарний стан типу стійкий вузол на фазовій площині

Рис. 1.8. Стаціонарний стан типу сідло на фазовій площині



є спадними експонентами, тобто виведена зі стану рівноваги система прагне повернутися до нього. Стаціонарний стан у цьому випадку називають *стійким вузлом*. Зазначимо, що для багатьох біологічних систем характерний саме безколивальний

перехід від довільного початкового стану в стаціонарний стан, якому відповідає стаціонарний розв'язок типу вузол. Навпаки, якщо  $\lambda_1 > 0$  і  $\lambda_2 > 0$ , то за будь-яких початкових відхилень система за експоненціальним законом віддаляється від стану рівноваги. У такому разі стаціонарний стан називають *нестійким вузлом*.

Якщо показники  $\lambda_{1,2}$  мають різні знаки (наприклад,  $\lambda_1 < 0$ , а  $\lambda_2 > 0$  чи навпаки), то поведінка змінних зображується на фазовій площині кривими гіперболічного типу (рис. 1.8). У цьому випадку стаціонарний стан є нестійким і називається *сідлом*.

Зауважимо, що нестійкі стаціонарні стани типу сідло відіграють важливу роль у тригерних біологічних системах, адже саме вони є точкою переходу (переключення) з одного режиму функціонування системи в інший.

Якщо  $\lambda_{1,2} = 0$  або один із показників Ляпунова дорівнює нулю, а інший — від'ємний, то у розкладі в ряд Тейлора правих частин рівнянь (1.28) необхідно враховувати нелінійні доданки (вищого порядку малості). У такому разі в системі можуть існувати стаціонарні стани типу сідло—вузол.

2. Якщо  $\lambda_{1,2} \neq 0$  і значення підкореневого виразу (1.35) від'ємне, тобто  $\left(\frac{a+d}{2}\right)^2 + bc - ad < 0$ , то показники Ляпунова  $\lambda_{1,2}$  — комплексно-спряжені числа і позначаються так:

$$\lambda_{1,2} = \frac{a+d}{2} \pm i\sqrt{ad - bc - \left(\frac{a+d}{2}\right)^2} = p \pm i\omega.$$

У цьому випадку зміна досліджуваних величин  $x$  та  $y$  з часом має коливальний характер з частотою  $\omega = \sqrt{ad - bc - \left(\frac{a+d}{2}\right)^2}$ , а фазові траєкторії є вкладеними одна в одну спіралями (рис. 1.9). Стаціонарний стан у такому разі називають *фокусом*.

Якщо дійсна частина  $\lambda_{1,2}$  від'ємна ( $p = \operatorname{Re} \lambda_{1,2} = \frac{a+d}{2} < 0$ ), то коливання згасають. На фазовій площині це відповідає сімейству спіралей, які накручуються на стаціонарну точку. Це стійкий фокус.

І навпаки, якщо дійсна частина  $\lambda_{1,2}$  додатна ( $p = \operatorname{Re} \lambda_{1,2} = \frac{a+d}{2} > 0$ ), то амплітуда коливань зростає з часом, і стаціонарний стан є нестійким фокусом.

Якщо дійсна частина  $\lambda_{1,2}$  дорівнює нулю ( $p = \operatorname{Re} \lambda_{1,2} = \frac{a+d}{2} = 0$ ), то у системі відбуваються незгасаючі коливання. Фазові траєкторії в околі стаціонарного стану є вкладеними один в одного еліпси (рис. 1.10). У такому разі стаціонарний стан має назву центр. Зауважимо, що значення параметра  $p = \operatorname{Re} \lambda_{1,2} = 0$  є критичним і називається *біфуркаційним*, оскільки за малого зовнішнього збурення система може перейти з нестійкого фокуса у стійкий (або навпаки).

**Зауваження.** Нагадаємо, що за біфуркаційних переходів змінюється характер стійкості стаціонарних станів. Наприклад,

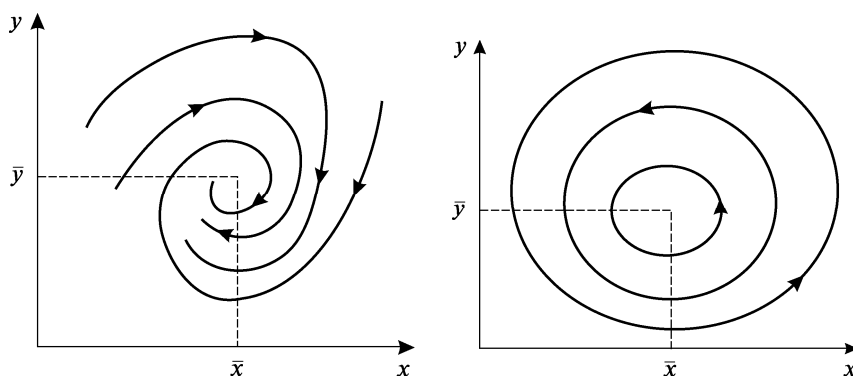


Рис. 1.9. Стаціонарний стан типу стійкий фокус на фазовій площині

Рис. 1.10. Стаціонарний стан типу центр на фазовій площині



стійкий фокус через центр може перейти у нестійкий фокус і навпаки. За цієї біфуркації, що називається Андронова—Хопфа, у системі може виникати так званий граничний цикл, і тоді вона стає автоколивальною. Сідло може перейти у стійкий вузол і навпаки. Водночас можливі переходи стійкий вузол—стійкий фокус і нестійкий вузол—нестійкий фокус не є біфуркаційними, оскільки у цих випадках топологія фазового простору не змінюється.

Дослідження стаціонарних станів модельних систем в  $n$ -вимірному просторі

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = f_1(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n), \\ \frac{dx_2}{dt} = f_2(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n), \\ \frac{dx_3}{dt} = f_3(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n), \\ \dots\dots\dots \\ \frac{dx_n}{dt} = f_n(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) \end{cases} \quad (1.36)$$

проводять у два етапи. Перший — побудова матриці лінеаризованої системи

$$A = (f_{ik}) = \left( \frac{\partial f_i}{\partial x_k} \right) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \frac{\partial f_1}{\partial x_3} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \frac{\partial f_2}{\partial x_3} & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_3}{\partial x_1} & \frac{\partial f_3}{\partial x_2} & \frac{\partial f_3}{\partial x_3} & \dots & \frac{\partial f_3}{\partial x_n} \\ \dots\dots\dots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \frac{\partial f_n}{\partial x_3} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix} \quad (1.37)$$

та пошук матриці  $A_0$  у стаціонарній точці  $\bar{x}$  модельної системи

$$A_0 = \left( \frac{\partial f_i}{\partial x_k} \right) \Big|_{x=\bar{x}}. \quad (1.38)$$

Другий етап — пошук власних чисел  $\lambda_i$  (параметрів Ляпунова) характеристичного рівняння матриці  $A_0$ :

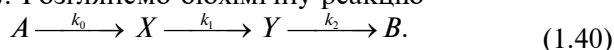
$$\begin{vmatrix} f_{11} - \lambda & f_{12} & f_{13} & \dots & f_{1n} \\ f_{21} & f_{22} - \lambda & f_{23} & \dots & f_{2n} \\ f_{31} & f_{32} & f_{33} - \lambda & \dots & f_{3n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ f_{n1} & f_{n2} & f_{n3} & \dots & f_{nn} - \lambda \end{vmatrix} = 0. \quad (1.39)$$

Якщо усі дійсні значення  $\lambda_i$  лежать у лівій півплощині ( $\lambda_i < 0$ ), то стаціонарна точка асимптотично стійка (вузол). У разі комплексних значень  $\lambda_i$  їх дійсні частини від'ємні, тоді стаціонарна точка — це стійкий фокус. Якщо хоча б одне дійсне значення лежить у правій півплощині ( $\lambda_1 > 0$ ) або дійсна частина комплексного значення додатна ( $\text{Re } \lambda_1 > 0$ ), то система нестійка.

### § 5. Приклади математичних моделей біологічних процесів, що описуються двома і більше диференціальними рівняннями першого порядку

Розв'яжемо такі модельні задачі.

**Приклад 1.** *Модель хімічної реакції Лотки* (коливальний і безколивальний рух). Розглянемо біохімічну реакцію



Тут у деякому об'ємі знаходиться в надлишку речовина  $A$ . Молекули  $A$  з деякою постійною швидкістю  $k_0$  перетворюються у молекули речовини  $X$  (реакція нульового порядку). Речовина  $X$  може перетворюватися у речовину  $Y$ . Важливою особливістю є те, що швидкість цієї реакції тим більша, чим вища концентрація речовини  $Y$ . Це означає, що перетворення  $X$  залежить не лише від концентрації початкового реагенту  $X$ , а й від продукту перетворення  $Y$ . Іншими словами, швидкість цієї реакції залежить від концентрації обох речовин — початкової  $X$  і кінцевої  $Y$ , а сама реакція проходить як реакція другого порядку (автокаталітична реакція). Молекули  $Y$ , у свою чергу, незворотно розпадаються, внаслідок чого утворюється речовина  $B$  (реакція першого порядку).

Модель (1.40) можна описати такою системою нелінійних диференціальних рівнянь першого порядку:

$$dx/dt = k_0 - k_1xy = P(x, y); \quad dy/dt = k_1xy - k_2y = Q(x, y), \quad (1.41)$$

де  $x$  та  $y$  — концентрації хімічних речовин  $X$  та  $Y$  відповідно;  $k_0$ ,  $k_1$  і  $k_2$  — константи швидкостей перебігу відповідних реакцій.

У стаціонарному стані  $dx/dt = 0$  та  $dy/dt = 0$ . Ці дві умови дають систему алгебраїчних рівнянь, які зв'язують рівноважні концентрації  $\bar{x}$  та  $\bar{y}$ :

$$k_0 - k_1 \bar{x} \bar{y} = 0; \quad k_1 \bar{x} \bar{y} - k_2 \bar{y} = 0. \quad (1.42)$$

З рівнянь (1.42) знаходимо єдиний стаціонарний стан системи  $\bar{x} = k_2/k_1$ ,  $\bar{y} = k_0/k_2$ . Дослідимо його на стійкість методом Ляпунова:

$$\begin{aligned} P'_x(x, y) &= -k_1 y; & a &= P'_x(\bar{x}, \bar{y}) = -\frac{k_1 k_0}{k_2}; \\ P'_y(x, y) &= -k_1 x; & b &= P'_y(\bar{x}, \bar{y}) = -k_2; \\ Q'_x(x, y) &= k_1 y; & c &= Q'_x(\bar{x}, \bar{y}) = \frac{k_1 k_0}{k_2}; \\ Q'_y(x, y) &= k_1 x - k_2; & d &= Q'_y(\bar{x}, \bar{y}) = 0; \\ \lambda_{1,2} &= -\frac{k_1 k_0}{2k_2} \pm \sqrt{\left(\frac{k_1 k_0}{2k_2}\right)^2 - k_1 k_0}. \end{aligned} \quad (1.43)$$

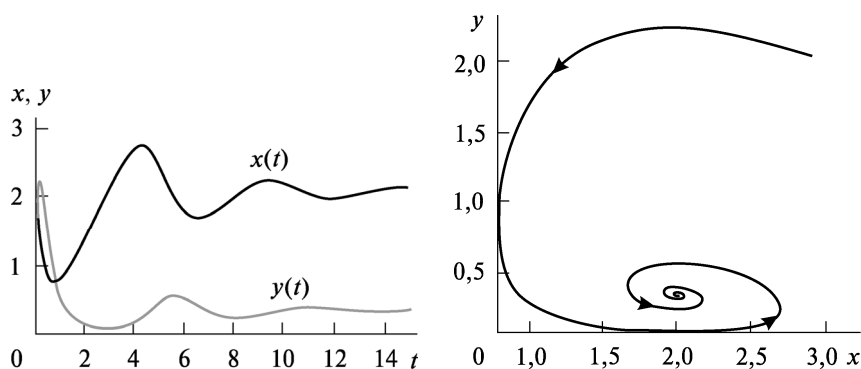
Проаналізуємо вираз для показників Ляпунова (1.43):

— при  $4k_2^2 < k_1 k_0$  значення підкореневого виразу додатне і величини  $\lambda_{1,2}$  є дійсними числами. У цьому випадку за будь-яких значень параметрів моделі  $k_0$ ,  $k_1$  і  $k_2$  величини  $\lambda_{1,2} < 0$  і стаціонарний стан — це стійкий вузол;

— при  $4k_2^2 > k_1 k_0$  значення підкореневого виразу від'ємне і величини  $\lambda_{1,2}$  є комплексно-спряженими числами. У такому разі стаціонарний стан — це стійкий фокус, оскільки дійсна частина  $\operatorname{Re} \lambda_{1,2} = -\frac{k_1 k_0}{2k_2} < 0$ .

Таким чином, у досліджуваній хімічній реакції Лотки можлива різна поведінка змінних залежно від співвідношення значень констант швидкостей: при  $4k_2^2 > k_1 k_0$  спостерігаються згасаючі коливання концентрацій носіїв, а при  $4k_2^2 < k_1 k_0$  — монотонне безколивальне наближення концентрацій до стаціонарних значень.

На рис. 1.11 і 1.12 показано кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі хімічної реакції Лотки (1.41) у разі коливально-го руху.



**Рис. 1.11.** Кінетичні криві  $x(t)$  та  $y(t)$  для моделі хімічної реакції Лотки (1.41) у випадку коливального руху

**Рис. 1.12.** Фазова траєкторія для моделі хімічної реакції Лотки (1.41)

З рис. 1.12 бачимо, що фазова траєкторія наближається до стаціонарної точки (стійкий фокус), в околі якої функціонує досліджувана модельна система.

**Завдання для самостійної роботи.** Для моделі хімічної реакції Лотки (1.41) побудувати кінетичні криві та фазову траєкторію у випадку безколивального руху.

**Приклад 2.** *Популяційна модель міжвидової конкуренції* (модель Лотки—Вольтерра). Суть *міжвидової конкуренції* полягає у тому, що в особин одного виду зменшуються плодючість та виживання внаслідок використання того самого ресурсу, що й особинами іншого виду, причому впливу конкуренції тією чи іншою мірою зазнають особини обох видів.

Розглянемо логістичне рівняння (1.12) і спробуємо врахувати у ньому міжвидову конкуренцію.

Нехай  $N_1$  і  $N_2$  — чисельність популяції першого і другого видів відповідно. Граничну густоту насичення цих популяцій та швидкості їх зростання позначимо через  $K_1$  і  $K_2$ ,  $r_1$  і  $r_2$  відповідно. Припустимо, що  $M_2$  (або  $M_1$ ) особин другого (першого) виду впливають на перший (другий) вид так, як одна особина першого (другого) виду. У цьому випадку стали величини  $\frac{1}{M_2} = \alpha_{12} < 1$

$\left( \frac{1}{M_1} = \alpha_{21} < 1 \right)$  називають *коефіцієнтом міжвидової конкуренції*.

Отже, щоб відобразити загальну дію другого (першого) виду на

перший (другий) вид, потрібно у логістичному рівнянні (1.12) у чисельнику замість величини  $N_1$  ( $N_2$ ) записати  $N_1 + \alpha_{12}N_2$  ( $N_2 + \alpha_{21}N_1$ ). У результаті отримуємо таку систему нелінійних диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \frac{K_1 - (N_1 + \alpha_{12}N_2)}{K_1} = \\ = r_1 N_1 - \frac{r_1}{K_1} N_1^2 - \frac{\alpha_{12}r_1}{K_1} N_1 N_2 = P(N_1, N_2), \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \frac{K_2 - (N_2 + \alpha_{21}N_1)}{K_2} = \\ = r_2 N_2 - \frac{r_2}{K_2} N_2^2 - \frac{\alpha_{21}r_2}{K_2} N_1 N_2 = Q(N_1, N_2). \end{cases} \quad (1.44)$$

Модель міжвидової конкуренції (1.44) називають *моделлю Лотки—Вольтерра*. Як бачимо, вона одночасно враховує і внутрішньовидову, і міжвидову конкуренцію.

Головне питання, яке цікавить дослідника — за яких умов збільшується або зменшується чисельність кожного виду? Для відповіді побудуємо фазові діаграми, на яких відобразимо усі можливі співвідношення чисельності обох видів. На таких діаграмах чисельність одного виду відкладається на горизонтальній осі, іншого — вертикальній. Також для кожного з видів можна провести ізокліни у площині  $(N_1; N_2)$ , уздовж яких не спостерігається ні збільшення, ні зменшення чисельності популяцій.

Як приклад, побудуємо ізокліну для першого виду. За означенням, для цієї лінії  $\frac{dN_1}{dt} = 0$ . З першого рівняння системи (1.44) знаходимо

$$N_1 = K_1 - \alpha_{12}N_2. \quad (1.45)$$

На рис. 1.13 представлено рівняння ізокліни (1.45). На ділянці I чисельність першого виду зменшується, на ділянці II, навпаки, збільшується. Аналогічно можна побудувати ізокліну

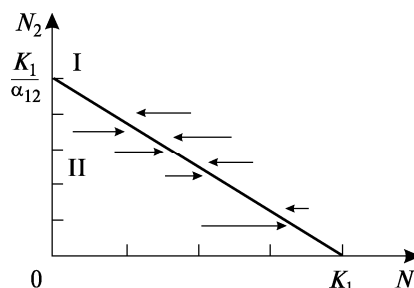


Рис. 1.13. Рівняння ізокліни (1.45) у моделі Лотки—Вольтерра

для другого виду:

$$\frac{dN_2}{dt} = 0 \Rightarrow N_2 = K_2 - \alpha_{21}N_1. \quad (1.46)$$

Об'єднаємо на одній фазовій площині  $(N_1; N_2)$  ізокліни для обох видів і одночасно дослідимо динаміку їх чисельності. На рис. 1.14 представлено можливі розміщення однієї ізокліни відносно іншої. На ділянці I чисельність обох популяцій зменшується; на ділянці II — чисельність першої популяції зростає, другої — спадає; на ділянці III — чисельність обох популяцій збільшується (рис. 1.14, а). Особливою є точка перетину ізоклін на рис. 1.14, б, яка вказує на те, що за певних параметрів моделі (1.44) (результату конкуренції) реалізується стаціонарний стан системи.

Знайдемо стаціонарні стани досліджуваної системи, розв'язуючи систему відповідних алгебраїчних рівнянь методом виключення Гаусса. Їх чотири:

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = 0 \\ \frac{dN_2}{dt} = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} N_1(K_1 - N_1 - \alpha_{12}N_2) = 0 \\ N_2(K_2 - N_2 - \alpha_{21}N_1) = 0. \end{cases} \Rightarrow$$

1)  $\bar{N}_1 = 0$  і  $\bar{N}_2 = 0$ ;

2)  $\bar{N}_1 = 0$  і  $\bar{N}_2 = K_2$ ;

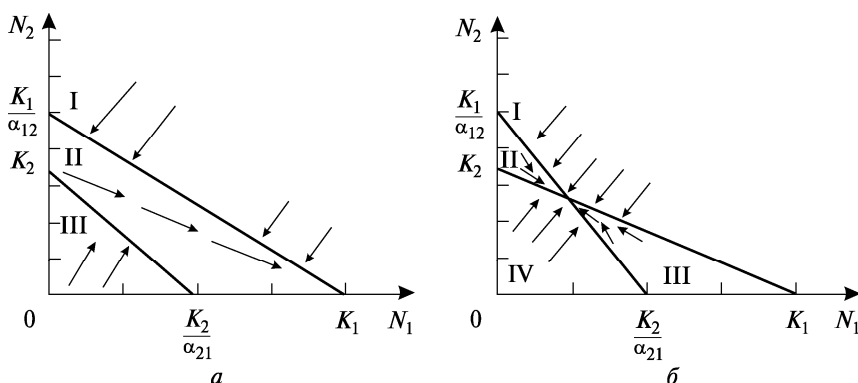


Рис. 1.14. Можливі результати конкуренції у моделі Лотки—Вольтерра

$$\begin{aligned} 3) \bar{N}_1 &= K_1 \text{ і } \bar{N}_2 = 0; \\ 4) \bar{N}_1 &= \frac{K_1 - \alpha_{12}K_2}{1 - \alpha_{12}\alpha_{21}} \text{ і } \bar{N}_2 = \frac{K_2 - \alpha_{21}K_1}{1 - \alpha_{12}\alpha_{21}}. \end{aligned} \quad (1.47)$$

Отже, можливе виживання лише другого виду (стаціонарний стан 2), лише першого виду (стаціонарний стан 3) та співіснування обох видів (стаціонарний стан 4).

Зауважимо, що за змістом величини  $\bar{N}_1 > 0$  і  $\bar{N}_2 > 0$ , тоді існують такі обмеження на вибір параметрів моделі у випадку стаціонарного стану 4:

$$\begin{cases} K_1 - \alpha_{12}K_2 > 0, \\ K_2 - \alpha_{21}K_1 > 0, \\ \alpha_{12}\alpha_{21} < 1. \end{cases} \quad (1.48)$$

Як приклад, дослідимо цей стаціонарний стан на стійкість методом Ляпунова:

$$\begin{aligned} P'_{N_1}(N_1, N_2) &= r_1 - \frac{2r_1}{K_1}N_1 - \frac{\alpha_{12}r_1}{K_1}N_2; \\ a = P'_{N_1}(\bar{N}_1, \bar{N}_2) &= -\frac{r_1(K_1 - \alpha_{12}K_2)}{K_1(1 - \alpha_{12}\alpha_{21})}; \\ P'_{N_2}(N_1, N_2) &= -\frac{\alpha_{12}r_1}{K_1}N_1; \quad b = P'_{N_2}(\bar{N}_1, \bar{N}_2) = -\frac{\alpha_{12}r_1(K_1 - \alpha_{12}K_2)}{K_1(1 - \alpha_{12}\alpha_{21})}; \\ Q'_{N_1}(N_1, N_2) &= -\frac{\alpha_{21}r_2}{K_2}N_2; \quad c = Q'_{N_1}(\bar{N}_1, \bar{N}_2) = -\frac{\alpha_{21}r_2(K_2 - \alpha_{21}K_1)}{K_2(1 - \alpha_{12}\alpha_{21})}; \\ Q'_{N_2}(N_1, N_2) &= r_2 - \frac{2r_2}{K_2}N_2 - \frac{\alpha_{21}r_2}{K_2}N_1; \quad d = Q'_{N_2}(\bar{N}_1, \bar{N}_2) = \\ &= -\frac{r_2(K_2 - \alpha_{21}K_1)}{K_2(1 - \alpha_{12}\alpha_{21})}; \\ \lambda_{1,2} &= -\frac{\frac{r_1}{K_1}(K_1 - \alpha_{12}K_2) + \frac{r_2}{K_2}(K_2 - \alpha_{21}K_1)}{2(1 - \alpha_{12}\alpha_{21})} \pm \end{aligned}$$

$$\pm \sqrt{\left( \frac{\frac{r_1}{K_1}(K_1 - \alpha_{12}K_2) + \frac{r_2}{K_2}(K_2 - \alpha_{21}K_1)}{2(1 - \alpha_{12}\alpha_{21})} \right)^2 - \frac{r_1 r_2 (K_1 - \alpha_{12}K_2)(K_2 - \alpha_{21}K_1)}{K_1 K_2 (1 - \alpha_{12}\alpha_{21})}} \quad (1.49)$$

Проаналізуємо вираз для показників Ляпунова (1.49):

$$\begin{aligned} & \text{— при } \frac{\left( \frac{r_1}{K_1}(K_1 - \alpha_{12}K_2) + \frac{r_2}{K_2}(K_2 - \alpha_{21}K_1) \right)^2}{4(1 - \alpha_{12}\alpha_{21})} > \\ & > \frac{r_1 r_2 (K_1 - \alpha_{12}K_2)(K_2 - \alpha_{21}K_1)}{K_1 K_2} \text{ значення підкореневого виразу до-} \\ & \text{датне і величини } \lambda_{1,2} \text{ є дійсними числами. У цьому випадку за} \\ & \text{будь-яких значень параметрів моделі величини } \lambda_{1,2} < 0, \text{ оскільки} \\ & \frac{\frac{r_1}{K_1}(K_1 - \alpha_{12}K_2) + \frac{r_2}{K_2}(K_2 - \alpha_{21}K_1)}{2(1 - \alpha_{12}\alpha_{21})} < 0, \text{ і стаціонарний стан є стій-} \end{aligned}$$

ким вузлом;

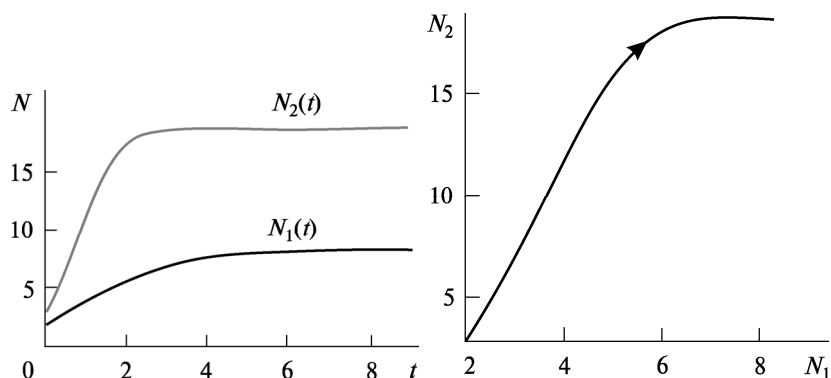
$$\begin{aligned} & \text{— при } \frac{\left( \frac{r_1}{K_1}(K_1 - \alpha_{12}K_2) + \frac{r_2}{K_2}(K_2 - \alpha_{21}K_1) \right)^2}{4(1 - \alpha_{12}\alpha_{21})} < \\ & < \frac{r_1 r_2 (K_1 - \alpha_{12}K_2)(K_2 - \alpha_{21}K_1)}{K_1 K_2} \text{ значення підкореневого виразу} \end{aligned}$$

від'ємне і величини  $\lambda_{1,2}$  є комплексно-спряженими числами. У такому разі стаціонарний стан є стійким фокусом, оскільки дій-

$$\text{сна частина завжди } \operatorname{Re} \lambda_{1,2} = - \frac{\frac{r_1}{K_1}(K_1 - \alpha_{12}K_2) + \frac{r_2}{K_2}(K_2 - \alpha_{21}K_1)}{2(1 - \alpha_{12}\alpha_{21})} < 0.$$

На рис. 1.15 і 1.16 зображено кінетичні криві та фазову траєкторію чисельності обох популяцій, які співіснують в околі стаціонарного стану типу стійкий вузол 4 (1.47), для моделі Лотки—Вольтерра.





**Рис. 1.15.** Кінетичні криві  $N_1(t)$  та  $N_2(t)$  для моделі Лотки—Вольтерра (1.44) у випадку безколивального руху

**Рис. 1.16.** Фазова траєкторія для моделі Лотки—Вольтерра (1.44) у випадку безколивального руху

**Завдання 1 для самостійної роботи.** Дослідити на стійкість стаціонарні стани 2 і 3 (див. вирази 1.47) методом Ляпунова у моделі Лотки—Вольтерра.

Побудувати кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі Лотки—Вольтерра (1.45) в околі стаціонарного стану 4 (1.47) типу стійкий фокус.

Встановити, за яких значень параметрів моделі Лотки—Вольтерра ця досліджувана система може бути тригерною. Побудувати її фазовий портрет.

**Завдання 2 для самостійної роботи.** Знайти та дослідити на стійкість стаціонарні стани для моделі конкуренції двох видів, коли кожна з популяцій має нижню граничну чисельність:

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 (K_1 - N_1)(N_1 - L_1) - \alpha_{12} N_1 N_2, \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 (K_2 - N_2)(N_2 - L_2) - \alpha_{21} N_1 N_2, \end{cases} \quad 0 < L_1 < K_1, \quad 0 < L_2 < K_2.$$

Побудувати біфуркаційну діаграму, кінетичні криві та фазову траєкторію для цієї моделі. Проаналізувати отримані результати.

**Завдання 3 для самостійної роботи.** Знайти та дослідити на стійкість стаціонарні стани, побудувати відповідні кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі Вольтерра («хижак—жертва»):

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = rx - \alpha xy, \\ \frac{dy}{dt} = -qy + \beta xy, \end{cases} \quad (1.50)$$

де  $x$  — чисельність популяції жертви (наприклад, зайців);  $y$  — чисельність популяції хижака (наприклад, вовків);  $r$  — швидкість народження особин жертви;  $\alpha$  — швидкість загибелі особин жертви внаслідок її поїдання хижаком;  $q$  — смертність хижака;  $\beta$  — швидкість збільшення особин хижака внаслідок поїдання особин жертви та ефективності подальшої життєдіяльності хижака, пов'язаної з відтворенням потомства.

Звернути увагу на те, що у досліджуваній біологічній системі (1.50) відбуваються малі коливання чисельності особин жертви і хижака, частота яких залежить лише від коефіцієнтів народження особин жертви та смертності особин хижака, а зміна їх чисельності з часом перебуває у протифазі.

**Завдання 4 для самостійної роботи.** Побудувати модель співіснування в озері двох видів риб — щуки і карася. Знайти та дослідити на стійкість стаціонарні стани, побудувати відповідні кінетичні криві та фазову траєкторію для цієї моделі. Проаналізувати отримані результати.

**Приклад 3. Модель переключення Жакоба—Моно.** Важливою особливістю біологічних систем є їх здатність переключатись із одного режиму функціонування на інший внаслідок перебігу біохімічних реакцій та зміни фізико-хімічних чинників — температури, рН та ін. Наприклад, у більшості комах один організм може існувати у вигляді гусені, лялечки і метелика. Такий перехід відбувається послідовно під контролем генетичного коду. Диференціювання клітин і тканин виникають внаслідок поділу з одного типу клітин, але згодом кожна з них виконує свої певні функції. Це відповідає існуванню у біосистемі декількох стійких стаціонарних станів, між якими можливі переходи через нестійкий стаціонарний стан типу сідло.

Як приклад тригерної біосистеми, розглянемо модель переключення синтезу білка, засновану на регуляції генів. У бактеріальній клітині функціонує генетична регуляторна система — *оперон*. Сукупність структурних генів, які відповідають за синтез функціональних білків, об'єднана з так званими геном-регулятором і геном-оператором. Опероном називається система, яка складається з гена-оператора і структурних генів. У клітинах, що розвиваються, відбувається переключення синтезу білка, до де-

якої стадії розвитку синтезуються одні білки, потім — інші. Такі процеси є визначальними для диференціювання клітин.

Модель переключення запропонували Ф. Жакоб і Ж. Моно. Вона представляє собою систему з двох оперонів, що працює хрест-навхрест (рис. 1.17). Перший оперон синтезує білок-фермент  $E_1$ , який каталізує перетворення субстрату  $S_1$  у продукт  $P_1$ . У свою чергу, продукт  $P_1$  є корепресором для другого оперона, який активує його репресор. Другий оперон синтезує фермент  $E_2$ , який перетворює субстрат  $S_2$  у продукт  $P_2$ . Нарешті, продукт  $P_2$  активує репресор першого оперона.

Запишемо спрощені кінетичні рівняння цього процесу. Зауважимо, що він обмежений найповільнішими його стадіями — синтезом мРНК та ферментів. Нехай швидкість збільшення кількості мРНК гіперболічно залежить від кількості продукту  $P$ , який активує репресор (тобто від кількості ферменту, що визначає синтез  $P$ ). Якщо позначити через  $x_1$  концентрацію мРНК, яку виробляє перший оперон,  $x_2$  — концентрацію мРНК для другого оперона,  $y_1$  та  $y_2$  — концентрації відповідних ферментів  $E_1$  і  $E_2$ , то для динаміки мРНК отримуємо систему нелінійних диференціальних рівнянь першого порядку (симетричний випадок):

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \frac{A}{B + y_2} - kx_1, \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{A}{B + y_1} - kx_2. \end{cases} \quad (1.51)$$

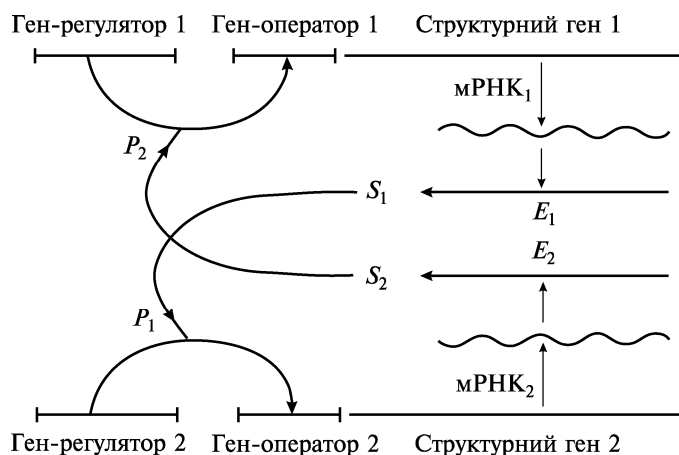


Рис. 1.17. Модель переключення Жакоба—Моно (взаєморегуляції двох систем синтезу ферментів)

Доданками  $-kx_i$  ( $i = 1, 2$ ) описується розпадання мРНК. Швидкості синтезу ферментів (матричний синтез на мРНК) задовольняють лінійним диференціальним рівнянням першого порядку (*симетричний випадок*)

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = ax_1 - by_1, \\ \frac{dy_2}{dt} = ax_2 - by_2, \end{cases} \quad (1.52)$$

де  $A, B, k, a$  та  $b$  — деякі сталі коефіцієнти.

Прирівнюючи похідні до нуля у рівняннях систем (1.51) і (1.52), знайдемо стаціонарні стани моделі

$$\left( \bar{y}_1 = \frac{a}{kb} \frac{A}{B + \bar{y}_2} \text{ і } \bar{y}_2 = \frac{a}{kb} \frac{A}{B + \bar{y}_1} \right) \Rightarrow \left( \bar{y}_1 = \bar{y}_2 = \sqrt{\frac{B^2}{4} + \frac{aA}{kb}} - \frac{B}{2} > 0 \right). \quad (1.53)$$

Зрозуміло, що за наявності єдиного стаціонарного стану ніякого переключення в системі не відбувається. Однак якщо блокування гена-оператора потребує кооперативної дії репресора, тобто одночасної посадки декількох молекул репресора на оператор, ситуація різко змінюється. Припустимо, що для репресії необхідно дві молекули репресора, тоді систему кінетичних рівнянь (1.51) потрібно змінити так (система рівнянь (1.52) зберігається):

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \frac{A}{B + y_2^2} - kx_1, \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{A}{B + y_1^2} - kx_2. \end{cases} \quad (1.54)$$

У цьому випадку рівняння ізоклін мають вигляд

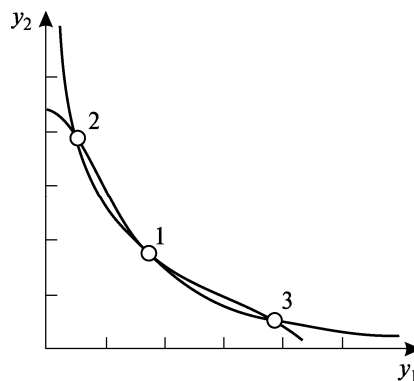
$$\bar{y}_1 = \frac{a}{kb} \frac{A}{B + \bar{y}_2^2} \text{ і } \bar{y}_2 = \frac{a}{kb} \frac{A}{B + \bar{y}_1^2}. \quad (1.55)$$

З рис. 1.18 бачимо, що існує принаймні три (додатні) точки перетину головних ізоклін. Центральна точка 1 нестійка (сідло) — незначна зміна  $y_1$  чи  $y_2$  переводить систему у стійкі точки 2 чи 3 (вузли). Таким чином, досліджувана біосистема є тригерною — вона може переключатися зі стаціонарного стану,

Рис. 1.18. Стационарні стани моделі визначаються точками перетину головних ізоклін (1.55)

у якому синтезується переважно білок  $E_1$ , у стаціонарний стан, який відповідає синтезу білка  $E_2$ .

Усі можливі стаціонарні стани моделі визначаються із системи нелінійних алгебраїчних рівнянь:



$$\begin{cases} \bar{y}_1 = \frac{a}{kb} \frac{A}{B + \bar{y}_2^2}, \\ Bk^2b^2\bar{y}_2^5 - Akba\bar{y}_2^4 + 2B^2k^2b^2\bar{y}_2^3 - 2ABkba\bar{y}_2^2 + \\ + (A^2a^2 + B^3k^2b^2)\bar{y}_2 - AB^2kba = 0. \end{cases} \quad (1.56)$$

**Завдання 1 для самостійної роботи.** Математична модель генетичного тригера, що ґрунтується на біохімічній регуляції білкового синтезу в прокаріот, має вигляд

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \frac{A_1}{1 + x_2^2} - x_1, \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{A_2}{1 + x_1^2} - x_2, \end{cases}$$

де  $x_1$  і  $x_2$  — безрозмірні концентрації специфічних метаболітів — корепресорів продуктів  $P_1$  і  $P_2$  відповідно. Параметри  $A_1$  і  $A_2$  залежать від субстратів  $S_1$  і  $S_2$ , активності й вмісту ферментів  $E_1$  і  $E_2$  базового метаболізму.

Дослідити та проаналізувати цю модель залежно від значення параметра  $A_1 = A_2 = 2$  (симетричний випадок). Побудувати фазовий портрет системи.

**Завдання 2 для самостійної роботи.** Охарактеризуємо загальний фон забруднення і стан навколишнього середовища числовими величинами, які назвемо концентрацією забруднення ( $P$ ) та густотою біомаси ( $E$ ) відповідно. Якщо припустити, що існує постійне джерело забруднення, опишемо процес емісії забруднення диференціальним рівнянням

$$\frac{dP}{d\tau} = a - bP,$$

де  $a$  — потужність джерела забруднення за одиницю часу;  $b$  — коефіцієнт ліквідації забруднення (природна дисипація).

Вважатимемо, що забруднення постійно взаємодіє з навколишнім середовищем, яке виявляє очисний вплив на забруднення; система забруднення—навколишнє середовище вважається закритою. Тоді процес взаємодії описують такою системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dP}{d\tau} = a - bP - f(P, E), \\ \frac{dE}{d\tau} = g(E) - h(E, P), \end{cases}$$

де  $f(P, E) \geq 0$  — функціональний доданок, який описує абсорбування і перероблення забруднення навколишнього середовища;  $g(E)$  — функція, яка описує динаміку його стану за відсутності забруднення;  $h(E, P) \geq 0$  — функціональний доданок, який описує деструктивний вплив забруднення на навколишнє середовище.

Реакцію навколишнього середовища за відсутності забруднення опишемо логістичним рівнянням, а як функціональні моделі взаємодії між забрудненням і навколишнім середовищем оберемо білінійні співвідношення:  $f(P, E) = cPE$  і  $h(E, P) = dEP$  ( $c$  і  $p$  — відповідні коефіцієнти взаємодії). З урахуванням зроблених припущень отримаємо

$$\begin{cases} \frac{dP}{d\tau} = a - bP - cPE, \\ \frac{dE}{d\tau} = rE \left(1 - \frac{E}{K}\right) - dEP. \end{cases}$$

Перейдемо до безрозмірних змінних у цій системі такими замінами:

$$P = \frac{bx}{d}, \quad E = \frac{by}{c}, \quad \tau = bt, \quad \alpha = \frac{ad}{b^2}, \quad \beta = \frac{r}{b}, \quad \gamma = \frac{r}{cK}.$$

Зрештою отримаємо найпростішу модель взаємодії забруднення з навколишнім середовищем:

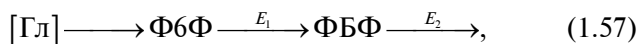
$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \alpha - x - xy, \\ \frac{dy}{dt} = y(\beta - x) - \gamma y^2. \end{cases}$$

Ця система рівнянь є моделлю «хижак—жертва», у якій жертвою є забруднення, а хижаком — біологічно активне навколишнє середовище.

Знайти і дослідити на стійкість стаціонарні стани, побудувати відповідні кінетичні криві та фазову траєкторію для цієї моделі. Проаналізувати отримані результати залежно від параметрів моделі  $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ .

**Приклад 4.** Розглянемо автоколивальну біохімічну систему — *гліколітичний ланцюг*. Автоколивальними називаються системи, у яких виникають і підтримуються незгасаючі коливання (сталі період і амплітуда) внаслідок існування внутрішніх джерел енергії системи (наприклад, нуклеозидтрифосфату АТФ), а не за дії періодичної зовнішньої сили. На фазовій площині цьому типу поведінки змінних відповідає так званий *граничний цикл* — ізольована замкнена крива, до якої з часом (при  $t \rightarrow \infty$ ) наближаються усі розв'язки задачі. Граничний цикл є стаціонарним режимом функціонування системи з певною амплітудою, яка не залежить від початкових умов, а визначається лише організацією самої системи.

Нагадаємо, що гліколіз — це складний багатостадійний процес, унаслідок якого глюкоза (Гл) перетворюється на піруват. Надлишок вільної енергії у процесі гліколізу на одну молекулу шестивуглецевого цукру сприяє утворенню двох молекул АТФ (анаеробний процес). Вирішальну роль у генерації коливань концентрацій фруктозо-6-фосфату (Ф6Ф) та фруктозо-1,6-біфосфату (ФБФ), як найповільніших стадій при гліколізі (за такого припущення), відіграє фермент фосфофруктокіназа (ФФК). Спрощена схема процесу гліколізу має вигляд



де  $E_1$  — ФФК;  $E_2$  — деякий фермент.

Введемо такі позначення:  $k$  — швидкість надходження субстрату Ф6Ф концентрації  $x$ ;  $\chi \frac{x}{K_{Mx} + x} \cdot \frac{y}{K_{My} + y}$  — швидкість перетворення Ф6Ф у продукт ФБФ, концентрація якого  $y$  ( $\chi$  — мак-

симальна швидкість реакції при повному насиченні субстратом;  $K_{Mx}$  і  $K_{My}$  — відповідні константи Міхаеліса);  $q \frac{y}{K'_{My} + y}$  — швидкість витрати ФБФ у наступній стадії ( $q$  — максимальна швидкість реакції у цьому випадку;  $K'_{My}$  — константа Міхаеліса).

Отже, зміна концентрацій  $x$  та  $y$  речовин ФБФ та ФБФ відповідно є основним регулювальним чинником перебігу гліколізу. Тоді для повільних змінних  $x$  та  $y$  отримуємо таку систему кінетичних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = k - \chi \frac{x}{K_{Mx} + x} \frac{y}{K_{My} + y}, \\ \frac{dy}{dt} = \chi \frac{x}{K_{Mx} + x} \frac{y}{K_{My} + y} - q \frac{y}{K'_{My} + y}. \end{cases} \quad (1.58)$$

Систему (1.58) можна спростити, припустивши, що  $K_{Mx} \gg x$  і  $K_{My} \gg y$  та провести таку заміну змінних:

$$t' = \frac{tk\chi K'_{My}}{K_{Mx} K_{My} (q - k)}; \quad x' = \frac{x\chi K'_{My}}{K_{Mx} K_{My} (q - k)}; \quad y' = y \frac{q - k}{k K'_{My}}. \quad (1.59)$$

У результаті маємо (штрихи біля змінних  $t, x, y$  опускаємо)

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = 1 - xy = P(x, y), \\ \frac{dy}{dt} = \alpha y \left( x - \frac{1+r}{1+ry} \right) = Q(x, y), \end{cases} \quad (1.60)$$

$$\text{де } \alpha = \frac{(q - k)^2 K_{Mx} K_{My}}{K'_{My}{}^2 k \chi}; \quad r = \frac{k}{q + k}.$$

Знайдемо координати стаціонарного стану досліджуваної системи (1.60):

$$\begin{cases} 1 - xy = 0, \\ \alpha y \left( x - \frac{1+r}{1+ry} \right) = 0 \end{cases} \Rightarrow \bar{x} = \bar{y} = 1. \quad (1.61)$$

Дослідимо його на стійкість методом Ляпунова:

$$P'_x(x, y) = -y; \quad a = P'_x(\bar{x}, \bar{y}) = -1; \quad P'_y(x, y) = -x; \quad b = P'_y(\bar{x}, \bar{y}) = -1;$$



$$Q'_x(x, y) = \alpha y; \quad c = Q'_x(\bar{x}, \bar{y}) = \alpha; \quad Q'_y(x, y) = \alpha \left( x - \frac{1+r}{(1+ry)^2} \right);$$

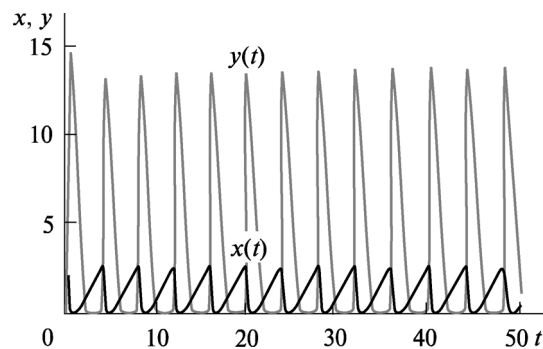
$$d = Q'_y(\bar{x}, \bar{y}) = \frac{\alpha r}{1+r};$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{\frac{\alpha r}{1+r} - 1 \pm \sqrt{\left(\frac{\alpha r}{1+r} - 1\right)^2 - \frac{4\alpha}{1+r}}}{2}. \quad (1.62)$$

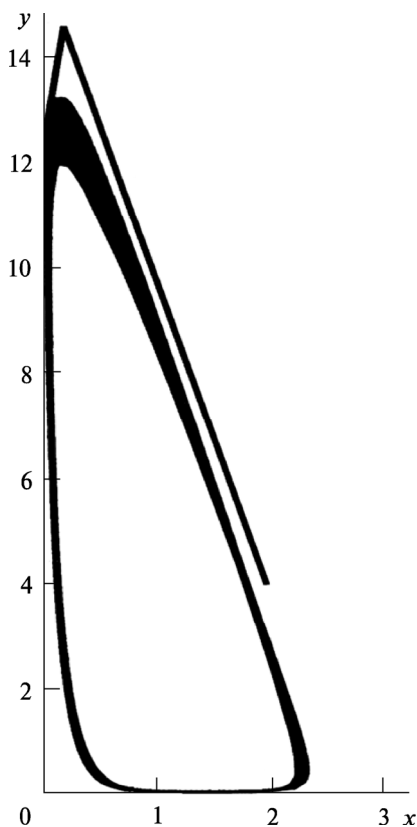
З виразу (1.62) випливає, що за  $\frac{4\alpha}{1+r} > \left(\frac{\alpha r}{1+r} - 1\right)^2$  спостерігається стаціонарний стан типу фокус. Якщо  $\frac{\alpha r}{1+r} < 1$ , то фокус стійкий;  $\frac{\alpha r}{1+r} > 1$  — фокус, навпаки, нестійкий, і в околі стаціонарного стану виникає граничний цикл. Значення параметра  $\alpha = 1 + \frac{1}{r}$  є біфуркаційним: він відділяє ділянку значень параметрів системи, за яких у системі існують лише згасаючі коливання, від тієї ділянки, де відбуваються автоколивання. Зазначимо, що частота цих коливань дорівнює  $\sqrt{\frac{4\alpha}{1+r} - \left(\frac{\alpha r}{1+r} - 1\right)^2}$ .

На рис. 1.19 і 1.20 наведено кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі гліколізу (1.60) під час реалізації граничного циклу.

З рис. 1.19 бачимо, що у досліджуваній модельній системі відбуваються незгасаючі коливальні процеси (автоколивання) кон-



**Рис. 1.19.** Кінетичні криві  $x(t)$  та  $y(t)$  для моделі гліколізу (1.60) при реалізації граничного циклу



**Рис. 1.20.** Фазова траєкторія для моделі гліколізу (1.60) при реалізації граничного циклу

центрацій  $x$  та  $y$  сполук ФБФ та ФБФ відповідно за рахунок внутрішнього джерела енергії.

**Завдання 1 для самостійної роботи.** Побудувати кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі гліколізу (1.60) в околі стаціонарного стану типу стійкий фокус.

**Завдання 2 для самостійної роботи.** Дослідити й проаналізувати модель взаємодіючих популяцій «хижак—жертва» (див. (1.50)), в якій припускається самообмеження у популяції жертв (задається у вигляді гіперболічної функції) та враховується внутрішньовидова конкуренція (модель Базикіна)

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = rx - \frac{\alpha xy}{1 + px} - \gamma x^2, \\ \frac{dy}{dt} = -qy + \frac{\beta xy}{1 + px} - \mu y^2. \end{cases}$$

**Зауваження.** Залежно від співвідношення між параметрами у цій моделі кількість стаціонарних станів збільшується до п'яти, один з яких може бути нестійким фокусом, оточеним стійким граничним циклом.

**Завдання 3 для самостійної роботи.** Дослідити й проаналізувати модель поширення нервового імпульсу (модель ФітцХью—Нагумо).

Відомо, що основною властивістю нервових клітин є їх здатність проводити нервовий імпульс — електричну хвилю, яка поширюється нервовим волокном. Таке поширення — один із прикладів автохвильових процесів у живих системах (активних біологічних середовищах — серцевому м'язі, тканинах мозку). Модель ФітцХью—Нагумо є спрощеною моделлю Ходжкіна—Хакслі:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x(a-x)(x-1) - y + Ia, \\ \frac{dy}{dt} = bx - cy, \end{cases}$$

де  $x$  виконує роль мембранного потенціалу;  $y$  характеризує нелінійні властивості провідності мембрани для усіх типів іонів (виконує роль усіх трьох змінних  $m$ ,  $n$ ,  $h$ , що змінюються від 0 до 1 у моделі Ходжкіна—Хакслі; величина  $0 < a < 1$  — порогове значення потенціалу;  $Ia$  — струм, прикладений до мембрани;  $b$  і  $c$  — деякі константи.

Розглянути такі випадки: 1) коли значення мембранного потенціалу перевищує певний поріг, тобто  $x > a$  — надпорогове збудження; 2) коли  $x < a$  — потенціал згасає, тобто система повертається у стан спокою.

**Приклад 5.** *Еволюційна модель Ейгена з урахуванням мутацій.* Нагадаємо, що теорія еволюції намагається розв'язати проблему виникнення життя та біологічної інформації, еволюцію біосфери загалом і розвитку окремих видів. На деяких етапах еволюції у процесі виникнення живих об'єктів, нових ферментативних систем виникає й нова інформація. Випадкове виникнення великої, а головне — цінної інформації дуже малоімовірне. Згідно з принципом «еволюційної неперервності», малоімовірних подій в еволюції взагалі не буває, оскільки вона відбувається поступово і послідовно. Можливий шлях до вирішення цієї проблеми запропонував у свій час М. Ейген. Він увів поняття «гіперцикл», що означає білковонуклеотидний комплекс, у якому білок сприяє комплементарній авторепродукції, а полінуклеотид «каталізує» синтез цього білка. Гіперцикли є проміжними (між живими та неживими) об'єктами.

Проблему відбору на рівні двох гіперциклів, що конкурують, у теорії еволюції розглянемо в межах моделі Ейгена:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = k_1x_1 - \gamma_{12}x_1x_2 + \alpha_1x_2, \\ \frac{dx_2}{dt} = k_2x_2 - \gamma_{21}x_1x_2 + \alpha_2x_1, \end{cases} \quad (1.63)$$

де  $x_1$  і  $x_2$  — концентрації гіперциклів 1- і 2-го видів відповідно;  $k_1$  і  $k_2$  — коефіцієнти швидкості розмноження гіперциклів 1- і 2-го видів відповідно;  $\gamma_{12}$  і  $\gamma_{21}$  — коефіцієнти міжвидової конкуренції

гіперциклів;  $\alpha_1$  і  $\alpha_2$  — коефіцієнти мутації, які переводять гіперцикл одного виду в інший.

Вважатимемо, що досліджувані гіперцикли є рівноправними, тобто усі коефіцієнти  $k_i = k$ ,  $\gamma_{ij} = \gamma$  та  $\alpha_i = \alpha$  ( $i, j = 1, 2$ ) у моделі (1.63) однакові (*симетричний випадок*). Тоді система (1.63) для двох видів гіперциклів, що конкурують, матиме вигляд

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = kx_1 - \gamma x_1 x_2 + \alpha x_2 = P(x_1, x_2), \\ \frac{dx_2}{dt} = kx_2 - \gamma x_1 x_2 + \alpha x_1 = Q(x_1, x_2). \end{cases} \quad (1.64)$$

Знайдемо стаціонарні стани досліджуваної системи. Їх два:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = 0 \\ \frac{dx_2}{dt} = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} kx_1 - \gamma x_1 x_2 + \alpha x_2 = 0 \\ kx_2 - \gamma x_1 x_2 + \alpha x_1 = 0. \end{cases} \Rightarrow \bar{x}_1 = \bar{x}_2 \Rightarrow$$

$$1) \bar{x}_1 = 0 \text{ і } \bar{x}_2 = 0;$$

$$2) \bar{x}_1 = \frac{k + \alpha}{\gamma} \text{ і } \bar{x}_2 = \frac{k + \alpha}{\gamma}.$$

Як бачимо, можливе співіснування обох видів гіперциклів (стаціонарний стан 2). Дослідимо на стійкість цей стаціонарний стан системи методом Ляпунова:

$$P'_{x_1}(x_1, x_2) = k - \gamma x_2; \quad P'_{x_2}(x_1, x_2) = -\gamma x_1 + \alpha;$$

$$Q'_{x_1}(x_1, x_2) = -\gamma x_2 + \alpha; \quad Q'_{x_2}(x_1, x_2) = k - \gamma x_1.$$

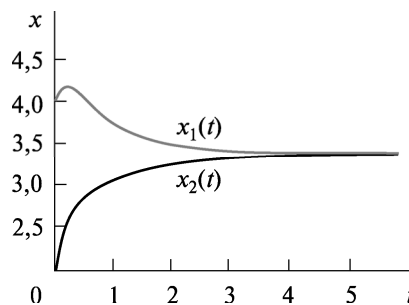
Тоді для стаціонарного стану 2 маємо

$$a = P'_{x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = -\alpha; \quad b = P'_{x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = -k; \quad c = Q'_{x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = -k;$$

$$d = Q'_{x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = -\alpha; \quad \lambda_{1,2} = -\alpha \pm k. \quad (1.65)$$

Тут можуть реалізуватися два випадки: завжди  $\lambda_2 = -\alpha - k < 0$ ; у випадку 1)  $\lambda_1 = k - \alpha > 0$  стаціонарний стан 2 є нестійким (сідло); у випадку 2)  $\lambda_1 = k - \alpha < 0$  стаціонарний стан 2 є стійким (вузол).

**Рис. 1.21.** Зміна з часом концентрацій гіперциклів 1-го ( $x_1$ ) і 2-го ( $x_2$ ) видів у моделі Ейгена (1.64)



Як бачимо, у досліджуваній моделі (1.64) стійкий стаціонарний стан з'являється лише тоді, коли вплив мутацій, зумовлений тим чи іншим чинником (наприклад, радіація, температура, тиск), починає домінувати порівняно з первинними процесами розмноження гіперциклів ( $\alpha > k$ ). Отже, можна припустити, що стійкість еволюційного процесу до мутацій є значною.

На рис. 1.21 і 1.22 показано відповідно кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі Ейгена (1.64).

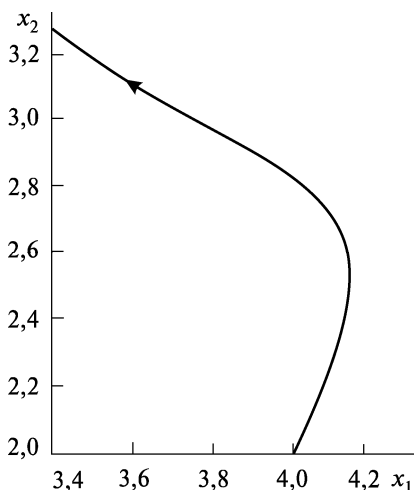
З рис. 1.21 бачимо, що концентрація гіперциклу 1-го виду ( $x_1$ ) спочатку зростає, досягаючи максимуму, а далі спадає з часом і виходить на плато. Натомість, концентрація гіперциклу 2-го виду ( $x_2$ ) зростає і досягає плато (стадія співіснування обох видів гіперциклів).

**Завдання для самостійної роботи.** У моделі Ейгена (1.64) врахувати внутрішньовидову конкуренцію гіперциклів, знайти її стаціонарні стани та дослідити їх на стійкість. Побудувати відповідні кінетичні криві та фазову траєкторію.

**Приклад 6.** Вікова модель клітинної популяції. Значну роль у процесі росту клітинної популяції відіграє вікова структура.

Ділитися, тобто збільшувати чисельність популяції, здатні лише ті клітини, які досягли певного віку (або розміру). Вікова гетерогенність популяції може бути причиною складної немонотонної динаміки її чисельності.

Нехай популяція розбита на дві групи клітин: молоді й старі.



**Рис. 1.22.** Фазова траєкторія для еволюційної моделі Ейгена (1.64)

Зауважимо, що поняття «молоді» та «старі» стосовно різних видів мікроорганізмів можна трактувати по-різному. Наприклад, у клітинах еукаріотів молодими можна вважати клітини  $G_1$ -фази, у якій синтезується білок, старими — усі інші, починаючи від  $S$ -фази синтезу ДНК. Саме на цих пізніх стадіях діють інгібувальні метаболіти (кейлони), що пригнічують швидкість поділу клітин.

Вважатимемо, що молоді клітини інтенсивно ростуть, але не досягли фізіологічної зрілості та не здатні ділитися. Старі клітини, навпаки, здатні до поділу. Процес поділу може бути затриманий за дії різних інгібіторів.

Нехай  $T_1$  — середній час дозрівання молодої клітини,  $T_2$  — середній час репродуктивного періоду старої клітини, а питома швидкість поділу клітин дорівнює  $\omega = \frac{1}{T_2}$ . Чисельність молодих і

старих клітин в одиниці об'єму проточного культиватора позначимо через  $N_1$  і  $N_2$  відповідно. Тоді система лінійних диференціальних рівнянь, що описує динаміку для цих популяцій, матиме вигляд

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = -\frac{1}{T_1} N_1 + \frac{2}{T_2} N_2 - DN_1, \\ \frac{dN_2}{dt} = -\frac{1}{T_2} N_2 + \frac{1}{T_1} N_1 - DN_2, \end{cases} \quad (1.66)$$

де  $D$  — швидкість протоку; множник 2 у першому рівнянні відображає ділення старої клітини на дві молоді.

Якщо концентрація субстрату не обмежує процес росту популяції, то тривалість першої фази росту буде постійною ( $T_1 = \text{const}$ ). Тривалість другої фази  $T_2$  залежить від взаємного впливу клітин. Вважатимемо, що взаємодія клітин відбувається опосередковано за дії деяких метаболітів (кейлонів), які клітина виділяє у живильне середовище. Припустимо, що швидкості виділення і розпадань кейлонів набагато перевищують швидкості протоку і поділу клітин у культиваторі, тоді концентрація кейлонів пропорційна числу клітин, що їх виробляють.

Важливим є питання: у якій фазі клітини можуть виробляти кейлони? За припущення, що метаболіти як інгібітори виробляються лише старими клітинами, їх швидкість поділу  $\omega$  залежатиме від чисельності старих клітин  $N_2$  за таким законом, відомим з біохімічної кінетики:

$$\omega = \frac{1}{T_2} = \frac{\omega_0}{1 + \left(\frac{N_2}{N_0}\right)^n}, \quad (1.67)$$

де  $n$  — порядок інгібування;  $N_0$  та  $\omega_0$  — загальна кількість клітин та питома швидкість їх поділу в початковий момент часу відповідно.

У системі рівнянь (1.66) перейдемо до безрозмірних величин:

$$x = \frac{N_1}{N_0}, \quad y = \frac{N_2}{N_0}, \quad \tau = \frac{t}{T_1}, \quad \sigma = \omega_0 T_1, \quad \delta = DT_1, \quad (1.68)$$

у результаті отримаємо

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = \frac{2\sigma y}{1 + y^n} - (1 + \delta)x = P(x, y), \\ \frac{dy}{d\tau} = x - \delta y - \frac{\sigma y}{1 + y^n} = Q(x, y). \end{cases} \quad (1.69)$$

Знайдемо стаціонарні стани модельної системи (1.69). Їх два:

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = 0 \\ \frac{dy}{d\tau} = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \frac{2\sigma y}{1 + y^n} - (1 + \delta)x = 0 \\ x - \delta y - \frac{\sigma y}{1 + y^n} = 0. \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \frac{2\sigma y}{1 + y^n} - (1 + \delta)x = 0 \\ 2x - 2\delta y - \frac{2\sigma y}{1 + y^n} = 0. \end{cases} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow 2x - 2\delta y - (1 + \delta)x = 0 \Rightarrow \bar{x} = \frac{2\delta}{1 - \delta} \bar{y} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \frac{2\sigma \bar{y}}{1 + \bar{y}^n} - \frac{2\delta(1 + \delta)}{1 - \delta} \bar{y} = 0 \Rightarrow$$

$$1) \bar{x} = 0 \text{ і } \bar{y} = 0;$$

$$2) \bar{x} = \frac{2\delta}{1 - \delta} \sqrt[n]{\frac{\sigma(1 - \delta)}{\delta(1 + \delta)} - 1} \text{ і } \bar{y} = \sqrt[n]{\frac{\sigma(1 - \delta)}{\delta(1 + \delta)} - 1}.$$

З огляду на фізичний зміст змінних величин  $\bar{x}$  та  $\bar{y}$  накладемо умову на вибір параметрів моделі  $\sigma$  і  $\delta$  для стаціонарного стану 2:  $\bar{x} > 0$  і  $\bar{y} > 0 \Rightarrow \frac{\sigma(1 - \delta)}{\delta(1 + \delta)} - 1 > 0 \Rightarrow \sigma(\delta) > \frac{\delta(1 + \delta)}{1 - \delta} = \tilde{\sigma}$  і  $0 < \delta < 1$ .

Дослідимо на стійкість знайдені стаціонарні стани системи методом Ляпунова:

$$P'_x(x, y) = -1 - \delta; P'_y(x, y) = \frac{2\sigma[1 - (n-1)y^n]}{(1+y^n)^2}; Q'_x(x, y) = 1;$$

$$Q'_y(x, y) = -\delta - \frac{\sigma[1 - (n-1)y^n]}{(1+y^n)^2}.$$

Тоді для стаціонарного стану 1 маємо

$$a = P'_x(\bar{x}, \bar{y}) = -1 - \delta; b = P'_y(\bar{x}, \bar{y}) = 2\sigma; c = Q'_x(\bar{x}, \bar{y}) = 1;$$

$$d = Q'_y(\bar{x}, \bar{y}) = -\delta - \sigma;$$

$$\lambda_{1,2} = -\frac{1+\sigma+2\delta}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{1+\sigma+2\delta}{2}\right)^2 + \sigma - \delta(1+\sigma+\delta)} =$$

$$= -\frac{1+\sigma+2\delta}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{\sigma-1}{2}\right)^2 + 2\sigma}. \quad (1.70)$$

Як бачимо, значення підкореневого виразу завжди додатне і параметри Ляпунова  $\lambda_{1,2}$  є дійсними числами. При цьому, якщо  $\sigma - \delta(1 + \sigma + \delta) > 0 \Rightarrow \sigma(\delta) > \tilde{\sigma}$ , то параметри Ляпунова мають різні знаки ( $\lambda_1 > 0$ ,  $\lambda_2 < 0$ ) і стаціонарний стан є нестійким (сідло). Навпаки, якщо  $\sigma - \delta(1 + \sigma + \delta) < 0$ , тобто  $\sigma(\delta) < \tilde{\sigma}$ , то параметри Ляпунова  $\lambda_{1,2} < 0$ . У такому разі стаціонарний стан — це стійкий вузол, що відповідає безколивальному режиму функціонування системи.

Аналогічно досліджуємо стаціонарний стан 2:

$$a = P'_x(\bar{x}, \bar{y}) = -1 - \delta;$$

$$b = P'_y(\bar{x}, \bar{y}) = -\frac{2\delta^2(1+\delta)^2}{\sigma(1-\delta)^2} \left[ (n-1) \left( \frac{\sigma(1-\delta)}{\delta(1+\delta)} - 1 \right) - 1 \right];$$

$$c = Q'_x(\bar{x}, \bar{y}) = 1;$$

$$d = Q'_y(\bar{x}, \bar{y}) = -\delta + \frac{\delta^2(1+\delta)^2}{\sigma(1-\delta)^2} \left[ (n-1) \left( \frac{\sigma(1-\delta)}{\delta(1+\delta)} - 1 \right) - 1 \right];$$



$$\lambda_{1,2} = -\frac{1 + 2\delta - \frac{\delta^2(1+\delta)^2}{\sigma(1-\delta)^2} \left[ (n-1) \left( \frac{\sigma(1-\delta)}{\delta(1+\delta)} - 1 \right) - 1 \right]}{2} \pm \sqrt{\frac{\left( 1 + \frac{\delta^2(1+\delta)^2}{\sigma(1-\delta)^2} \left[ (n-1) \left( \frac{\sigma(1-\delta)}{\delta(1+\delta)} - 1 \right) - 1 \right] \right)^2}{4} - \frac{2\delta^2(1+\delta)^2}{\sigma(1-\delta)^2} \left[ (n-1) \left( \frac{\sigma(1-\delta)}{\delta(1+\delta)} - 1 \right) - 1 \right]}{4}}. \quad (1.71)$$

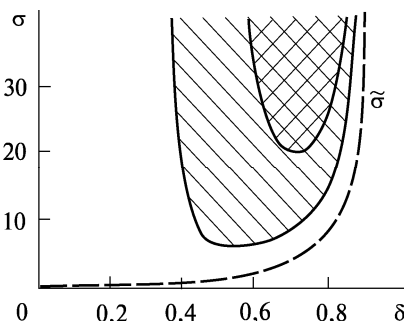
Детальний аналіз характеру стійкості цієї стаціонарної точки показує, що вона може бути як стійкою (вузол або фокус), так і нестійкою при  $n > 1$  залежно від співвідношення між параметрами  $\sigma$  і  $\delta$ .

На рис. 1.23 на площині модельних параметрів  $\sigma$  і  $\delta$  проведені лінії біфуркації — межі втрати стійкості стаціонарного стану 2 для випадків  $n = 2$  і  $n = 3$ . Зі збільшенням порядку інгібування  $n \rightarrow \infty$  ділянка нестійкості розширюється і займає увесь простір зліва від кривої  $\sigma(\delta) = \bar{\sigma}$ .

На рис. 1.24 схематично зображено фазовий портрет моделі (1.69), який містить граничний цикл. Як бачимо, головні ізокліни  $P(x, y) = 0$  і  $Q(x, y) = 0$  перетинаються у стаціонарних точках 1 і 2; при  $y \rightarrow \infty$  асимптотую кривої  $P(x, y) = 0$  є вісь ординат, а кривої  $Q(x, y) = 0$  — пряма лінія  $y = \frac{x}{\delta}$ .

На рис. 1.25 показано автоколивання чисельності клітинних популяцій у моделі (1.69). Як й очікували, максимум чисельності молодих клітин ( $x$ ) випереджає максимум чисельності старих ( $y$ ).

**Рис. 1.23.** Параметричні ділянки нестійкості стаціонарного стану 2 моделі (1.69) при  $n = 2$  (подвійна штриховка) та  $n = 3$  (штриховка); крива  $\sigma(\delta) = \bar{\sigma}$  (пунктирна лінія)



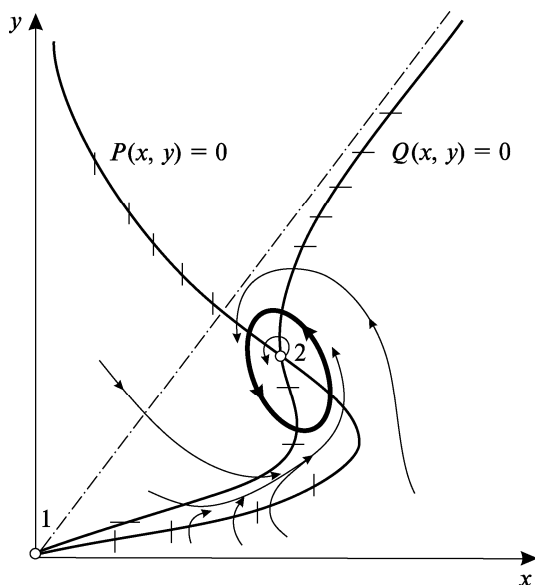


Рис. 1.24. Фазовий портрет системи (1.69): 1 і 2 — стаціонарні стани; жирна лінія — граничний цикл в околі стаціонарного стану 2

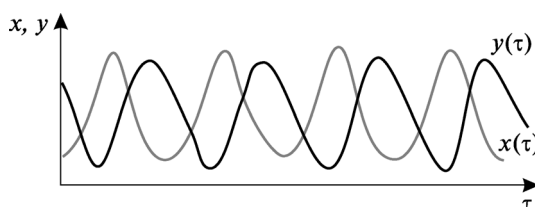


Рис. 1.25. Динаміка змінних у моделі (1.69) за параметрів:  $n = 3$ ,  $\delta = 0,5$  і  $\sigma = 10$

**Завдання для самостійної роботи.** У моделі (1.66) розглянемо випадок, коли метаболіти як інгібітори виробляються лише молодими клітинами. Тоді швидкість поділу клітин  $\omega$  залежатиме від чисельності молодих клітин  $N_1$  за таким законом:

$$\omega = \frac{1}{T_2} = \frac{\omega_0}{1 + \left(\frac{N_1}{N_0}\right)^n},$$

а рівняння динаміки популяції матимуть

вигляд

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = \frac{2\sigma y}{1+x^n} - (1+\delta)x = P(x, y), \\ \frac{dy}{d\tau} = x - \delta y - \frac{\sigma y}{1+x^n} = Q(x, y). \end{cases}$$

Знайти стаціонарні стани цієї модельної системи та дослідити їх на стійкість залежно від параметра  $n$ . Побудувати кінетичні криві та фазову траєкторію.

**Приклад 7. Модель аутоімунітету.** Аутоімунні захворювання (хронічний гепатит, ревматоїдний артрит та ін.) — це імунна реакція проти власних клітин організму. Очевидно, що виникнення аутоімунних процесів зумовлене поєднанням чинників, які стимулюють аутореактивні імунокомпетентні клітини, з одного боку, та чинників, що пригнічують супресорну активність лімфоцитів — з іншого.

Розглянемо деякий орган. Припустимо, що під час руйнування його тканини виділяється антиген, який стимулює клон аутоімунних лімфоцитів. Утворені внаслідок цього процесу специфічні лімфоцити-кілери атакують тканину органа, що призводить до подальшого вивільнення цього антигена. Позначимо через  $N$ ,  $G$  та  $Y$  кількості клітин органа, антигенів та лімфоцитів-кілерів відповідно.

Динаміку росту здорової тканини за відсутності аутоімунної реакції опишемо рівнянням «з насиченням» типу логістичного рівняння (1.12):

$$\frac{dN}{dt} = \mu N - \nu N^2,$$

де  $\mu$  та  $\nu$  — швидкості збільшення та зменшення (внаслідок конкуренції) кількості клітин органа відповідно.

Це рівняння має стаціонарний розв'язок  $N = \frac{\mu}{\nu}$ , який відповідає стану органа у нормі. Зазначимо, що час досягнення стаціонарного стану (насичення) має бути одного порядку з часом внутрішньоутробного розвитку ембріона.

За наявності лімфоцитів-кілерів у логістичному рівнянні врахуємо доданок, який описує загибель клітин-мішеней внаслідок їх «зустрічі» з лімфоцитами ( $\beta$  — коефіцієнт загибелі клітин органа):

$$\frac{dN}{dt} = \mu N - \nu N^2 - \beta NY. \quad (1.72)$$

Далі вважатимемо, що у разі руйнування органа швидкість утворення аутоантигенів пропорційна швидкості загибелі клітин внаслідок дії лімфоцитів-кілерів з коефіцієнтом  $\sigma$  і, крім того, врахуємо розпадання антигенів зі швидкістю  $\gamma$ . Отримаємо таке кінетичне рівняння:

$$\frac{dG}{dt} = \sigma\beta NY - \gamma G. \quad (1.73)$$

Разом з тим припустимо, що швидкість розмноження популяції лімфоцитів пропорційна кількості аутоантигенів з коефіцієнтом  $h$ . Тоді з огляду на загибель лімфоцитів зі швидкістю  $\alpha$  та їх руйнування під час взаємодії з клітинами-мішенями зі швидкістю  $\delta$ , отримаємо ще одне рівняння:

$$\frac{dY}{dt} = hGY - \delta NY - \alpha Y. \quad (1.74)$$

Система нелінійних диференціальних рівнянь першого порядку (1.72)–(1.74) описує модель аутоімунітету. Для її спрощення врахуємо істотну відмінність часового перебігу процесів, які описуються цими рівняннями: кількість клітин  $N$  та  $Y$  змінюється упродовж місяців, а час встановлення кількості антигена  $G$  має бути близько доби. Тому швидкий процес, який описується рівнянням (1.73), завжди стійкий, і це рівняння можна замінити алгебраїчним співвідношенням

$$\frac{dG}{dt} = 0 \Rightarrow G = \frac{\sigma\beta NY}{\gamma}. \quad (1.75)$$

Перейдемо до безрозмірних величин, увівши такі модельні параметри:

$$u = \frac{vN}{\mu}, \quad y = \frac{\beta Y}{\mu}, \quad \tau = \mu t, \quad m = \frac{h\sigma\mu}{\gamma v}, \quad f = \frac{\delta\gamma}{h\sigma\mu}, \quad g = \frac{\alpha\gamma v}{h\sigma\mu^2}. \quad (1.76)$$

Підставивши співвідношення (1.75) в (1.74), а також врахувавши (1.76), отримаємо систему рівнянь для моделі аутоімунітету:

$$\begin{cases} \frac{du}{d\tau} = u - u^2 - uy = P(u, y), \\ \frac{dy}{d\tau} = m(uy^2 - fuy - gy) = Q(u, y). \end{cases} \quad (1.77)$$

Знайдемо стаціонарні стани модельної системи (1.77). Їх чотири:

$$\begin{cases} \frac{du}{d\tau} = 0 \\ \frac{dy}{d\tau} = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} u - u^2 - uy = 0 \\ uy^2 - fuy - gy = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} u(1 - u - y) = 0 \\ y(uy - fu - g) = 0 \end{cases} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow u = 1 - y \Rightarrow y^2 - (1 + f)y + f + g = 0 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow y_{1,2} = \frac{1+f}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{1-f}{2}\right)^2 - g} \Rightarrow$$

$$1) \bar{u} = 0, \bar{y} = 0;$$

$$2) \bar{u} = 1, \bar{y} = 0;$$

$$3) \bar{u} = \frac{1-f}{2} - \sqrt{\left(\frac{1-f}{2}\right)^2 - g}, \bar{y} = \frac{1+f}{2} + \sqrt{\left(\frac{1-f}{2}\right)^2 - g};$$

$$4) \bar{u} = \frac{1-f}{2} + \sqrt{\left(\frac{1-f}{2}\right)^2 - g}, \bar{y} = \frac{1+f}{2} - \sqrt{\left(\frac{1-f}{2}\right)^2 - g}.$$

З урахуванням того, що  $\bar{u} > 0$  та  $\bar{y} > 0$ , накладаємо умову на вибір параметрів моделі  $f$  і  $g$  у разі існування стаціонарних станів 3 і 4:  $0 < f < 1 - 2\sqrt{g}$ .

Дослідимо на стійкість знайдені стаціонарні стани системи методом Ляпунова:

$$P'_u(u, y) = 1 - 2u - y; P'_y(u, y) = -u; Q'_u(u, y) = my(y - f);$$

$$Q'_y(u, y) = m(2uy - fu - g).$$

Тоді для стаціонарного стану 1 маємо

$$a = P'_u(\bar{u}, \bar{y}) = 1; b = P'_y(\bar{u}, \bar{y}) = 0; c = Q'_u(\bar{u}, \bar{y}) = 0;$$

$$d = Q'_y(\bar{u}, \bar{y}) = -mg;$$

$$\lambda_{1,2} = \begin{cases} 1 > 0 \\ -mg < 0. \end{cases}$$

Отже, стаціонарний стан 1 завжди нестійкий (сідло).  
Для стаціонарного стану 2 отримаємо

$$a = P'_u(\bar{u}, \bar{y}) = -1; b = P'_y(\bar{u}, \bar{y}) = -1; c = Q'_u(\bar{u}, \bar{y}) = 0;$$

$$d = Q'_y(\bar{u}, \bar{y}) = -m(f + g);$$

$$\lambda_{1,2} = \begin{cases} -1 < 0 \\ -m(f + g) < 0. \end{cases}$$

Як бачимо, стаціонарний стан 2 — це стійкий вузол. Він характеризує здоровий орган ( $N = \frac{\mu}{v} = \text{const}$  та  $Y = 0$ ), що має нормальний розмір, і в ньому відсутні пошкодження.

Для стаціонарного стану 3 запишемо

$$a = P'_u(\bar{u}, \bar{y}) = -\frac{1-f}{2} + \sqrt{\left(\frac{1-f}{2}\right)^2 - g}; \quad b = P'_y(\bar{u}, \bar{y}) = a;$$

$$c = Q'_u(\bar{u}, \bar{y}) = m(g - fa); \quad d = Q'_y(\bar{u}, \bar{y}) = c;$$

$$\lambda_{1,2} = \begin{cases} 0 \\ mg - (1 - mf) \left( \frac{1-f}{2} - \sqrt{\left(\frac{1-f}{2}\right)^2 - g} \right) < 0. \end{cases}$$

Згідно з теорією такий стаціонарний стан є нестійким (сідло або вузол).

Нарешті, для стаціонарного стану 4 маємо

$$a = P'_u(\bar{u}, \bar{y}) = -\frac{1-f}{2} - \sqrt{\left(\frac{1-f}{2}\right)^2 - g};$$

$$b = P'_y(\bar{u}, \bar{y}) = a;$$

$$c = Q'_u(\bar{u}, \bar{y}) = m \left( \frac{1-f}{2} - \sqrt{\left(\frac{1-f}{2}\right)^2 - g} - g \right);$$

$$d = Q'_y(\bar{u}, \bar{y}) = m(g - fa);$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{mg - (1 - mf) \left( \frac{1-f}{2} + \sqrt{\left(\frac{1-f}{2}\right)^2 - g} \right)}{2} \pm$$

$$\pm \sqrt{\left( \frac{mg - (1 - mf) \left( \frac{1-f}{2} + \sqrt{\left( \frac{1-f}{2} \right)^2 - g} \right)}{2} \right)^2 - m \left\{ 2g \left( f - \sqrt{\left( \frac{1-f}{2} \right)^2 - g} \right) - f(1-f) \left( \frac{1-f}{2} + \sqrt{\left( \frac{1-f}{2} \right)^2 - g} \right) \right\}}.$$

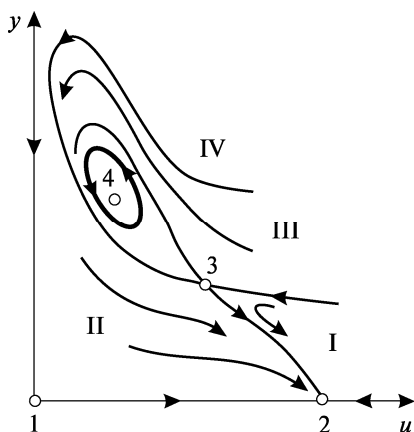
Стійкість цього стаціонарного стану залежить від співвідношення модельних параметрів: якщо  $mg - (1 - mf) \left( \frac{1-f}{2} + \sqrt{\left( \frac{1-f}{2} \right)^2 - g} \right) > 0$ , то стаціонарний стан 4 нестійкий; і навпаки,

якщо  $mg - (1 - mf) \left( \frac{1-f}{2} + \sqrt{\left( \frac{1-f}{2} \right)^2 - g} \right) < 0$  і  $2g \left( f - \sqrt{\left( \frac{1-f}{2} \right)^2 - g} \right) - f(1-f) \left( \frac{1-f}{2} + \sqrt{\left( \frac{1-f}{2} \right)^2 - g} \right) > 0$ , то стаціонарний стан 4 —

це стійкий вузол. Якщо величина  $mg - (1 - mf) \left( \frac{1-f}{2} + \sqrt{\left( \frac{1-f}{2} \right)^2 - g} \right) < 0$  і значення підкореневого виразу теж менше

нуля, то стаціонарний стан 4 — це стійкий фокус. Зазначимо, що при проходженні через точку біфуркації виникає стійкий граничний цикл (стійкі автоколивання).

На рис. 1.26 схематично зображено фазовий портрет моделі аутоімунітету (1.77), коли залежно від початкових умов існують різні варіанти розвитку хвороби органа. З ділянок I та II фазові траєкторії доволі швидко потрапляють у стійкий вузол 2, тобто незначні початкові пошкодження тканин за невеликої кількості лімфоцитів організм успішно ліквідує. З ділянки IV фазові траєкторії повільно потрапляють у ділянку II і, відповідно, сходяться у стаціонарний стан 2. Водночас існує ймовірність загибелі органа, оскільки фазові траєкторії занадто близько наближаються до осі у



**Рис. 1.26.** Фазовий портрет моделі аутоімунітету (1.77): 1, 2, 3 і 4 — стаціонарні стани; жирна лінія — граничний цикл в околі стаціонарного стану 4

(збільшується кількість лімфоцитів-кілерів, задіяних аутоімунною реакцією організму). З ділянки III фазові траєкторії наближаються до стаціонарної точки 4 і/або накручуються на неї (якщо вона стійка) чи притягуються до стійкого граничного циклу. Це відповідає хронічному перебігу аутоімунного захворювання з періодичними рецидивами.

Розрахований період таких коливань становить 1—2 періоди розвитку нормальної тканини. У людини час формування органа в ембріональному періоді триває приблизно  $3/4$  року, а отже, періодичність загострень, згідно з цією моделлю, має становити приблизно один рік.

**Завдання для самостійної роботи.** Залежно від вибраних параметрів моделі аутоімунітету (1.77) побудувати її кінетичні криві та фазову траєкторію для стаціонарних станів 2 і 4.

**Приклад 8. Модель загоєння рани.** У цій моделі розглядають вплив некротизованої тканини на процес загоєння рани. Відомо, що після утворення рани процес її загоєння значно пришвидшується, якщо видаляти відмерлу тканину з поверхні. Нехай  $x$  — площа поверхні рани,  $y$  — площа, яку займає некротизована тканина. Побудова моделі ґрунтується на таких припущеннях: 1) загоєння рани з часом відбувається за лінійним законом; 2) змертвілі рештки загальмовують процес загоєння рани; 3) збільшення площі новоутвореної некротизованої тканини прямо пропорційне площі поверхні рани. У результаті отримуємо систему нелінійних диференціальних рівнянь першого порядку:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -\alpha x + \beta xy = P(x, y), \\ \frac{dy}{dt} = \gamma x - \delta y = Q(x, y), \end{cases} \quad (1.78)$$

де  $\alpha$  — швидкість загоєння рани за відсутності некрозу;  $\beta$  — ефективність взаємодії між раною та змертвілими рештками,



внаслідок чого загальмовується процес загоєння;  $\gamma$  — швидкість утворення некротизованої тканини;  $f$  — швидкість зменшення змертвілих решток (площі некротизованої тканини) за природних процесів оновлення.

Знайдемо стаціонарні стани модельної системи (1.78). Їх два:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = 0 \\ \frac{dy}{dt} = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} -\alpha x + \beta xy = x(\beta y - \alpha) = 0 \\ \gamma x - fy = 0; \end{cases} \Rightarrow$$

1)  $\bar{x} = 0$  і  $\bar{y} = 0$ ;

2)  $\bar{x} = \frac{\alpha f}{\gamma \beta}$  і  $\bar{y} = \frac{\alpha}{\beta}$ .

Дослідимо на стійкість знайдені стаціонарні стани системи методом Ляпунова:

$$P'_x(x, y) = -\alpha + \beta y; \quad P'_y(x, y) = \beta x; \quad Q'_x(x, y) = \gamma; \quad Q'_y(x, y) = -f.$$

Тоді для стаціонарного стану 1 маємо

$$a = P'_x(\bar{x}, \bar{y}) = -\alpha; \quad b = P'_y(\bar{x}, \bar{y}) = 0; \quad c = Q'_x(\bar{x}, \bar{y}) = \gamma;$$

$$d = Q'_y(\bar{x}, \bar{y}) = -f;$$

$$\lambda_{1,2} = \begin{cases} -\alpha < 0, \\ -f < 0. \end{cases} \quad (1.79)$$

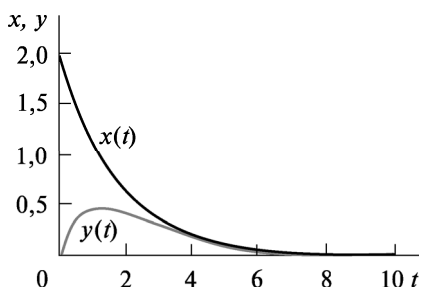
Отже, у цьому випадку маємо стійкий вузол (безколивальний рух).

Аналогічно розглядаємо стаціонарний стан 2:

$$a = 0; \quad b = \frac{\alpha f}{\gamma}; \quad c = \gamma; \quad d = -f;$$

$$\lambda_{1,2} = -\frac{f}{2} \pm \sqrt{\frac{f^2}{4} + \alpha f}. \quad (1.80)$$

У такому разі завжди реалізується нестійкий стан (сідло):  $\lambda_1 > 0$  і  $\lambda_2 < 0$ . Це точка нестійкої рівноваги, тому саме у ній визначатиметься чи загоюватиметься рана.



**Рис. 1.27.** Зміна з часом розмірів (площі) поверхні рани ( $x$ ) та некротизованої тканини ( $y$ ) у моделі (1.78)

Рис. 1.27 і 1.28 демонструють кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі загоєння рани (1.78).

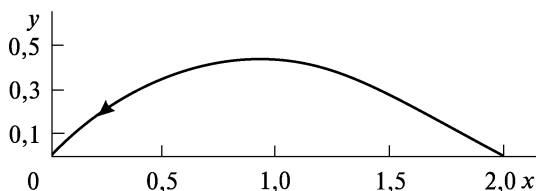
З рис. 1.27 бачимо, що площа некротизованої тканини збільшується упродовж певного проміжку часу, що природно, досягає максимуму, а потім зменшується з часом до повного загоєння рани.

**Завдання для самостійної роботи.** Дослідити та проаналізувати спрощену модель регуляції клітинного циклу у ранніх ембріонах, а саме з урахуванням взаємодії цикліну та стимулювального чинника дозрівання яйцеклітини (maturation-promoting factor — MPF).

Як відомо, входження клітини у мітоз пов'язане зі зміною концентрацій циклінів та циклінозалежних кіназ (MPF одна з них). У цьому випадку різко збільшується кількість MPF (максимум досягається під час телофази). Нехай  $x$  — концентрація одного з циклінів,  $y$  — концентрація MPF. Припустимо, що утворення цикліну відбувається з постійною швидкістю  $f$ , а його зменшення з часом прямо пропорційне концентраціям цикліну та MPF (зі швидкістю  $g$ ). Зменшення кількості MPF прямо пропорційне його концентрації (зі швидкістю  $\alpha$ ), збільшення — кількості вільного цикліну (зі швидкістю  $\beta$ ). Нарешті, взаємодія MPF та цикліну (коефіцієнт взаємодії  $\gamma$ ) враховує, що під час процесу поділу клітини утворюються дві нові. Отже, маємо таку систему нелінійних диференціальних рівнянь першого порядку:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f - gxy, \\ \frac{dy}{dt} = -\alpha y + \beta x + \gamma xy^2. \end{cases}$$

**Рис. 1.28.** Фазова траєкторія для моделі загоєння рани (1.78)



**Приклад 9.** *Модель росту злоякісної пухлини.* Модель розглядає ефективність дії імунної системи організму на пухлинні клітини. Нехай  $x$  — концентрація імунокомпетентних клітин (наприклад лімфоцитів) у пухлинному сайті,  $y$  — концентрація пухлинних клітин в анатомічному сайті. Модель ґрунтується на таких припущеннях: лімфоцити з постійною швидкістю  $\alpha$  здатні надходити в анатомічний сайт за відсутності там пухлинних клітин, їх кількість зменшується з часом прямо пропорційно кількості зі швидкістю  $\beta$  унаслідок інактивації та міграції з пухлинного сайту, ефективність взаємодії лімфоцитів та пухлинних клітин характеризується коефіцієнтом  $\gamma_1$  (це сила імунної відповіді на пухлинні клітини, яка залежить від стану імунної системи, ступеня антигенності пухлини). Вважаємо, що за малих значень  $x$  пухлина стимулює проліферацію лімфоцитів. Нарешті, кількість пухлинних клітин зростає з часом прямо пропорційно їх кількості зі швидкістю  $f$  та зменшується внаслідок знешкодження лімфоцитами зі швидкістю  $\gamma_2$ . Таким чином, модельна система має вигляд

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \alpha - \beta x + \gamma_1 xy = P(x, y), \\ \frac{dy}{dt} = fy - \gamma_2 xy = Q(x, y). \end{cases} \quad (1.81)$$

Знайдемо її стаціонарні стани. Їх два:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = 0 \\ \frac{dy}{dt} = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \alpha - \beta x + \gamma_1 xy = 0 \\ y(f - \gamma_2 x) = 0. \end{cases} \Rightarrow$$

$$1) \bar{x} = \frac{\alpha}{\beta} \text{ і } \bar{y} = 0;$$

$$2) \bar{x} = \frac{f}{\gamma_2} \text{ і } \bar{y} = \frac{\beta f - \alpha \gamma_2}{\gamma_1 f}.$$

Отже, можливе активне функціонування лімфоцитів (стаціонарний стан 1 — стан за відсутності гострого перебігу патології) та «співіснування» (динамічна рівновага) для обох типів клітин (стаціонарний стан 2 — стан за відсутності прогресування онкопатології). Зауважимо, що оскільки за змістом величина  $\bar{y} > 0$ ,

то існує таке обмеження на вибір параметрів моделі у разі стаціонарного стану 2:  $\beta f - \alpha\gamma_2 > 0$ .

Дослідимо на стійкість знайдені стаціонарні стани модельної системи (1.81) методом Ляпунова:

$$P'_x(x, y) = -\beta + \gamma_1 y; \quad P'_y(x, y) = \gamma_1 x; \quad Q'_x(x, y) = -\gamma_2 y; \\ Q'_y(x, y) = f - \gamma_2 x.$$

Тоді для стаціонарного стану 1 маємо

$$a = P'_x(\bar{x}, \bar{y}) = -\beta; \quad b = P'_y(\bar{x}, \bar{y}) = \frac{\alpha\gamma_1}{\beta}; \quad c = Q'_x(\bar{x}, \bar{y}) = 0; \\ d = Q'_y(\bar{x}, \bar{y}) = f - \frac{\alpha\gamma_2}{\beta};$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{\beta f - \alpha\gamma_2 - \beta^2}{2\beta} \pm \sqrt{\left(\frac{\beta f - \alpha\gamma_2 - \beta^2}{2\beta}\right)^2 + \beta f - \alpha\gamma_2}. \quad (1.82)$$

У виразі (1.82) врахуємо такі можливі випадки: 1)  $\beta f - \alpha\gamma_2 > \beta^2$ ; 2)  $\beta f - \alpha\gamma_2 < \beta^2$ , причому обов'язково  $\beta f - \alpha\gamma_2 < 0$ . Тоді у першому випадку завжди реалізується нестійкий стан (сідро):  $\lambda_1 > 0$  і  $\lambda_2 < 0$ , у другому — навпаки, маємо стійкий вузол (безколивальний рух).

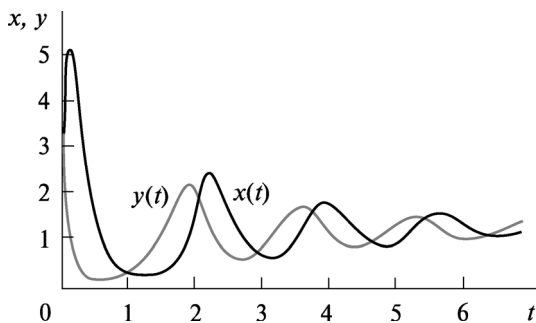
Аналогічно розглядаємо стаціонарний стан 2:

$$a = -\frac{\alpha\gamma_2}{f}; \quad b = \frac{\gamma_1 f}{\gamma_2}; \quad c = -\frac{\gamma_2}{\gamma_1 f}(\beta f - \alpha\gamma_2); \quad d = 0; \\ \lambda_{1,2} = -\frac{\alpha\gamma_2}{2f} \pm \sqrt{\frac{\alpha^2\gamma_2^2}{4f^2} - (\beta f - \alpha\gamma_2)}. \quad (1.83)$$

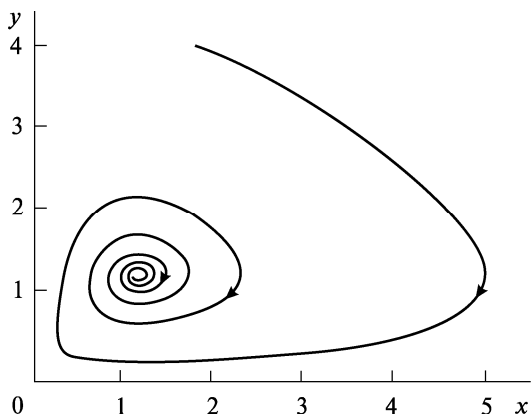
У формулі (1.83) врахуємо такі можливі випадки: 1) підкореневий вираз  $\frac{\alpha^2\gamma_2^2}{4f^2} - (\beta f - \alpha\gamma_2) > 0$ ; 2) підкореневий вираз  $\frac{\alpha^2\gamma_2^2}{4f^2} - (\beta f - \alpha\gamma_2) < 0$ . У першому випадку завжди реалізується стійкий вузол (безколивальний рух), у другому — стійкий фокус (коливальний рух).

На рис. 1.29 і 1.30 показано кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі росту злоякісної пухлини (1.81) у випадку коливального руху.

**Рис. 1.29.** Зміна з часом концентрацій лімфоцитів ( $x$ ) і пухлинних клітин ( $y$ ) у моделі росту злоякісної пухлини (1.81)



**Рис. 1.30.** Фазова траєкторія для моделі росту злоякісної пухлини (1.81)



З рис. 1.29 бачимо, що поява пухлинних клітин у більшій кількості (крива  $y(t)$ ) стимулює організм додатково продукувати імункомпетентні клітини (крива  $x(t)$ ), їх кількість починає різко збільшуватись і досягає максимуму, а потім з часом зменшується. Як очікувалося, максимум чисельності імункомпетентних клітин випереджає максимум чисельності онкоклітин (стадія одужання).

**Завдання 1 для самостійної роботи.** Побудувати кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі росту злоякісної пухлини (1.81) в околі стаціонарного стану 2 типу стійкий вузол (безколивальний рух).

**Завдання 2 для самостійної роботи.** Відомо, що деякі віруси здатні знищувати ракові клітини. Припустимо, що розмір вірусної популяції пропорційний кількості інфікованих клітин. Нехай  $N_1$  — ракові клітини, неінфіковані вірусом,  $N_2$  — ракові клітини, в які проник вірус. Процес росту пухлини і одночасно поширен-

ня вірусу описується такою системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{d\tau} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1 + N_2}{K}\right) - b \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2}, \\ \frac{dN_2}{d\tau} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_1 + N_2}{K}\right) + b \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2} - a N_2. \end{cases}$$

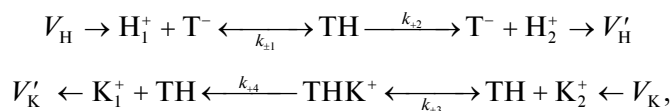
Значимо, що тут не враховано динаміку вірусу. Також передбачено, що розмір пухлини за відсутності вірусу збільшується за логістичним законом, параметр  $b$  крім іншого враховує швидкість реплікації вірусу, параметр  $a$  описує «токсичність» вірусу щодо пухлинних клітин.

Після зведення цієї системи до безрозмірного вигляду отримаємо таку модель лікування раку з використанням вірусів:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x(1 - x - y) - \beta \frac{xy}{x + y}, \\ \frac{dy}{dt} = \gamma y(1 - x - y) + \beta \frac{xy}{x + y} - \alpha y. \end{cases}$$

Знайти стаціонарні стани цієї модельної системи та дослідити їх на стійкість. Побудувати кінетичні криві та фазову траєкторію. Проаналізувати отримані результати залежно від параметра  $\alpha$ .

**Приклад 10.** *Модель трансмембранного перенесення іонів.* Розглянемо систему перенесення іонів калію  $K^+$  та водню  $H^+$  крізь клітинну мембрану за участю негативно зарядженого носія  $T^-$ . Її прикладом може бути система  $K^+ - H^+$  антипорту за участю нігеріцину, який має сайти зв'язування як для протона, так і калію. При побудові моделі використовуємо такі припущення: надходження та відтік іонів у систему відбувається у примембранних шарах ( $V_K$  і  $V_H$  — швидкості надходження іонів калію та водню відповідно), носій здатен переносити іони крізь мембрану в формі нейтральних комплексів  $TH$  і  $TK$  або зарядженого комплексу  $THK^+$  (однак вважаємо, що константа зв'язування для комплексу  $THK^+$  значно більша, ніж для комплексу  $TK$ , тобто перенесення іона калію крізь мембрану відбувається у формі  $THK^+$ ). Тоді кінетичну схему цих процесів можна записати так:



де індекси 1 і 2 біля концентрацій іонів відповідають примембранному шару зовні та всередині мембрани;  $k_{\pm 1,3}$  — константи асоціації та дисоціації комплексів;  $k_{+2,4}$  — константи трансмембранного перенесення комплексу та його дисоціації.

Система кінетичних рівнянь, яка описує ці процеси, має такий вигляд:

$$\begin{aligned} \frac{d[H_1^+]}{dt} &= V_H - k_{+1}[H_1^+][T^-] + k_{-1}[ТН], \\ \frac{d[K_2^+]}{dt} &= V_K - k_{+3}[K_2^+][ТН] + k_{-3}[ТНК^+], \\ \frac{d[T^-]}{dt} &= -k_{+1}[H_1^+][T^-] + (k_{-1} + k_{+2})[ТН], \\ \frac{d[ТНК^+]}{dt} &= k_{+3}[ТН][K_2^+] - (k_{-3} + k_{+4})[ТНК^+], \\ [T^-] + [ТН] + [ТНК^+] &= T_0, \end{aligned} \quad (1.84)$$

де  $T_0$  — загальна концентрація носія у вільній та зв'язаній у комплекси формах.

З метою подальшого дослідження цієї системи рівнянь перейдемо до безрозмірних змінних:

$$\begin{aligned} x &= \frac{[H_1^+]}{K_m}, \quad y = \frac{[K_2^+]}{\bar{K}_m}, \quad t' = \frac{t T_0 k_{+4}}{\bar{K}_m}, \quad K_m = \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}}, \\ \bar{K}_m &= \frac{k_{-3} + k_{+4}}{k_{+3}}, \quad V'_H = \frac{V_H \bar{K}_m}{k_{+4} T_0 K_m}, \quad V'_K = \frac{V_K}{k_{+4} T_0}, \quad \alpha = \frac{k_{+2} \bar{K}_m}{k_{+4} K_m}. \end{aligned}$$

За припущення, що концентрація носія значно менша від концентрації іонів калію та водню, третє і четверте диференціальні рівняння системи (1.84) можна замінити алгебраїчними. Справедлива така нерівність:  $T_0 \ll \bar{K}_m$ . Тоді система нелінійних диференціальних рівнянь у безрозмірних концентраціях протонів  $x$  та іонів калію  $y$  матиме такий вигляд (штрихи біля часової координати та швидкостей надходження іонів калію і водню опускаємо):

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = V_H - \frac{\alpha x}{1 + x + xy} = P(x, y), \\ \frac{dy}{dt} = V_K - \frac{xy}{1 + x + xy} = Q(x, y). \end{cases} \quad (1.85)$$

Ця спрощена модельна система має єдиний стаціонарний стан:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = 0 \\ \frac{dy}{dt} = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} V_H - \frac{\alpha x}{1+x+xy} = 0 \\ V_K - \frac{xy}{1+x+xy} = 0. \end{cases} \Rightarrow V_H y - \alpha V_K = 0.$$

$$\bar{x} = \frac{V_H}{\alpha(1-V_K) - V_H} \quad \text{і} \quad \bar{y} = \frac{\alpha V_K}{V_H}.$$

Отже, можлива динамічна рівновага для обох типів іонів. Зауважимо, що за змістом величина  $\bar{x} > 0$ , тому існує обмеження на вибір параметрів моделі:  $\alpha(1-V_K) - V_H > 0$ .

Дослідимо на стійкість знайдений стаціонарний стан системи (1.85) методом Ляпунова:

$$\begin{aligned} P'_x(x, y) &= -\frac{\alpha}{(1+x+xy)^2}; \quad P'_y(x, y) = \frac{\alpha x^2}{(1+x+xy)^2}; \quad Q'_x(x, y) = \\ &= -\frac{y}{(1+x+xy)^2}; \quad Q'_y(x, y) = -\frac{x(1+x)}{(1+x+xy)^2}. \end{aligned}$$

Тоді для стаціонарного стану маємо

$$\begin{aligned} a = P'_x(\bar{x}, \bar{y}) &= -\frac{[\alpha(1-V_K) - V_H]^2}{\alpha}; \quad b = P'_y(\bar{x}, \bar{y}) = \frac{V_H^2}{\alpha}; \\ c = Q'_x(\bar{x}, \bar{y}) &= -\frac{[\alpha(1-V_K) - V_H]^2 V_K}{\alpha V_H}; \quad d = Q'_y(\bar{x}, \bar{y}) = -\frac{V_H(1-V_K)}{\alpha}; \\ \lambda_{1,2} &= -\frac{[\alpha(1-V_K) - V_H]^2 + V_H(1-V_K)}{2\alpha} \pm \\ &\pm \sqrt{\left(\frac{[\alpha(1-V_K) - V_H]^2 + V_H(1-V_K)}{2\alpha}\right)^2 - \frac{[\alpha(1-V_K) - V_H]^2 V_H}{\alpha^2}}. \end{aligned} \quad (1.86)$$

У виразі (1.86) розглянемо два можливих випадки:

$$1) \left(\frac{[\alpha(1-V_K) - V_H]^2 + V_H(1-V_K)}{2\alpha}\right)^2 - \frac{[\alpha(1-V_K) - V_H]^2 V_H}{\alpha^2} > 0;$$



$$2) \left( \frac{[\alpha(1-V_K) - V_H]^2 + V_H(1-V_K)}{2\alpha} \right)^2 - \frac{[\alpha(1-V_K) - V_H]^2 V_H}{\alpha^2} < 0.$$

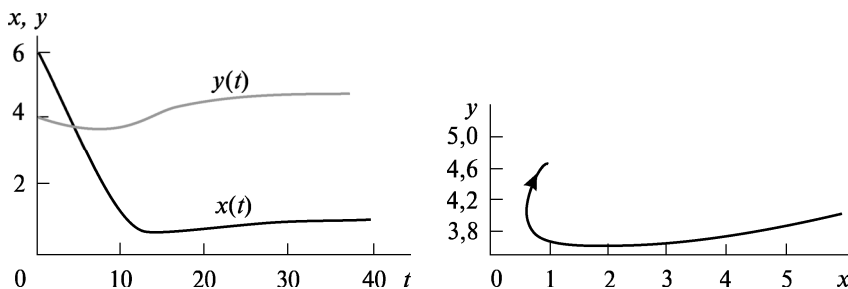
У першому випадку завжди реалізується стійкий вузол (безколивальний рух), у другому — стійкий фокус (коливальний рух).

Рис. 1.31 і 1.32 ілюструють кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі трансмембранного перенесення іонів (1.85) у випадку безколивального руху.

З рис. 1.31 бачимо, що концентрації іонів водню (крива  $x(t)$  різко) та калію (крива  $y(t)$  плавно) спочатку спадають, а з часом, дещо зростаючи, виходять на плато.

**Завдання для самостійної роботи.** Побудувати кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі трансмембранного перенесення іонів (1.85) в околі стаціонарного стану типу стійкий фокус (коливальний рух).

**Приклад 11. Модель фаготерапії бактеріальної інфекції.** З відкриттям антибіотиків людство отримало шанс на ефективне лікування багатьох інфекційних захворювань, у тому числі й бактеріальної етіології. Перші спроби застосування антибіотиків виявилися надзвичайно успішними: ліки ефективно пригнічували розмноження шкідливих мікроорганізмів. Однак з часом ці препарати припинили активно діяти на хвороботворні агенти. Причиною стала поява резистентних штамів та їх селекція за дії антибіотиків. Саме високий рівень стійкості багатьох патогенів до сучасних препаратів та необхідність створення нових відродили інтерес до фаготерапії. Бактеріофаги є природними вірусами бак-



**Рис. 1.31.** Зміна з часом концентрацій протонів ( $x$ ) та іонів калію ( $y$ ) для моделі трансмембранного перенесення іонів (1.85)

**Рис. 1.32.** Фазова траєкторія для моделі трансмембранного перенесення іонів (1.85)

терій, які не завдають шкоди теплокровним тваринам і людині. Вони мають чимало переваг перед антибіотиками. Так, бактеріофаги є видо- і штамоспецифічними, вони вражають лише патогенні мікроорганізми та не впливають на корисну мікрофлору. Кількість бактеріофагів не зменшується після введення, а навпаки, збільшується з підвищенням кількості патогенів. Таким чином, вони можуть контролювати популяцію збудника. Бактеріофаги є біологічними системами, здатними до еволюційних змін: наприклад, вони пристосовуються до змін у популяції бактерії-хазяїна. Отже, виникнення резистентності у цьому випадку неможливе, тому бактеріофагів розглядають як потенційних агентів у терапії бактеріальних інфекцій.

Спрощена модель фаготерапії бактеріальної інфекції ґрунтується на взаємодії літичного бактеріофага з популяцією чутливої бактерії-хазяїна за умов відгуку імунної системи людини щодо обох мікроорганізмів. Припустимо, що у деякий момент часу  $t$  в організмі людини існують фагові частинки з концентрацією  $y(t)$  та неінфікована бактеріофагом популяція бактерій з концентрацією  $x(t)$ . Вважаємо, що швидкість приросту бактерій прямо пропорційна коефіцієнту  $\alpha_1$  та їх поточній концентрації. Зменшення концентрації бактерій відбувається зі швидкістю  $\beta_1$  внаслідок передачі бактеріофага від однієї бактерії до іншої та ефективності лізису. До зменшення концентрації бактерій приводить також дія імунної системи, ефективність якої будемо характеризувати коефіцієнтом  $\gamma_1$ . Тоді кінетичне рівняння, що відображає зміну концентрації бактерій в організмі людини з часом, матиме вигляд

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_1 x - \beta_1 xy - \gamma_1 x = (\alpha_1 - \gamma_1)x - \beta_1 xy = P(x, y). \quad (1.87)$$

Концентрація фагових частинок збільшується під час лізису інфікованих бактеріальних клітин зі швидкістю  $\alpha_2$ , і зменшується внаслідок інфікування нових клітин (адже вірус проникає всередину клітини) зі швидкістю  $\beta_2$ , а також спонтанного розпадання поза клітиною бактерій та дії імунної системи зі швидкістю  $\gamma_2$ . У такому випадку кінетичне рівняння зміни концентрації бактеріофага з часом запишемо у вигляді

$$\frac{dy}{dt} = \alpha_2 xy - \beta_2 xy - \gamma_2 y = (\alpha_2 - \beta_2)xy - \gamma_2 y = Q(x, y). \quad (1.88)$$

Система нелінійних диференціальних рівнянь першого порядку (1.87), (1.88) описує модель фаготерапії бактеріальної інфекції. Знайдемо стаціонарні стани цієї системи. Їх два:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = 0 \\ \frac{dy}{dt} = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} x(\alpha_1 - \gamma_1 - \beta_1 y) = 0 \\ y((\alpha_2 - \beta_2)x - \gamma_2) = 0. \end{cases}$$

$$1) \bar{x}_1 = 0 \text{ і } \bar{y}_1 = 0;$$

$$2) \bar{x}_2 = \frac{\gamma_2}{\alpha_2 - \beta_2} \text{ і } \bar{y}_2 = \frac{\alpha_1 - \gamma_1}{\beta_1}. \quad (1.89)$$

Отже, в організмі можливе співіснування популяції бактерій та фагових частинок.

Зауважимо, що за змістом величини  $\bar{x} > 0$  та  $\bar{y} > 0$ , тому існують обмеження на вибір параметрів моделі у випадку стаціонарного стану 2:

$$\begin{cases} \alpha_2 > \beta_2, \\ \alpha_1 > \gamma_1. \end{cases} \quad (1.90)$$

Дослідимо ці стаціонарні стани на стійкість методом Ляпунова:

$$P'_x(x, y) = \alpha_1 - \gamma_1 - \beta_1 y; \quad P'_y(x, y) = -\beta_1 x; \quad Q'_x(x, y) = (\alpha_2 - \beta_2)y;$$

$$Q'_y(x, y) = (\alpha_2 - \beta_2)x - \gamma_2.$$

Для стаціонарного стану 1 маємо

$$a = P'_x(\bar{x}_1, \bar{y}_1) = \alpha_1 - \gamma_1; \quad b = P'_y(\bar{x}_1, \bar{y}_1) = 0; \quad c = Q'_x(\bar{x}_1, \bar{y}_1) = 0;$$

$$d = Q'_y(\bar{x}_1, \bar{y}_1) = -\gamma_2;$$

$$\lambda_{1,2} = \begin{cases} \alpha_1 - \gamma_1 > 0, \\ -\gamma_2 < 0. \end{cases} \quad (1.91)$$

Таким чином, стаціонарний стан 1 є сідлом ( $\lambda_1 > 0, \lambda_2 < 0$ ).

Для стаціонарного стану 2 маємо

$$a = P'_x(\bar{x}_2, \bar{y}_2) = 0; \quad b = P'_y(\bar{x}_2, \bar{y}_2) = -\frac{\beta_1 \gamma_2}{\alpha_2 - \beta_2};$$

$$c = Q'_x(\bar{x}_2, \bar{y}_2) = \frac{(\alpha_1 - \gamma_1)(\alpha_2 - \beta_2)}{\beta_1}; \quad d = Q'_y(\bar{x}_2, \bar{y}_2) = 0;$$

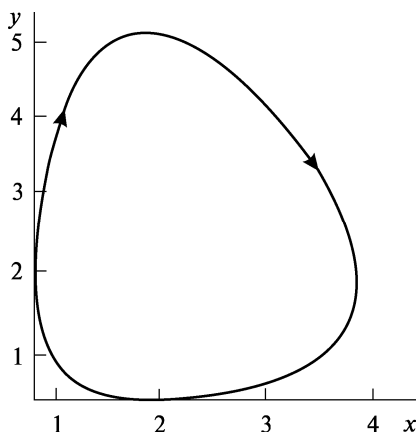
$$\lambda_{1,2} = \pm i \sqrt{(\alpha_1 - \gamma_1) \gamma_2}. \quad (1.92)$$

Отже, стаціонарний стан 2 є центром (рис. 1.33), і зміни концентрації бактерій та бактеріофага в його околі змінюються за коливальним законом (рис. 1.34). Як бачимо, збільшення концентрації бактеріофага веде до зменшення популяції бактерій (лікувальний ефект). Вірус не здатен розмножуватися поза клітиною, тому його кількість зменшується з часом, з досягненням певного критичного її значення починає збільшуватися популяція бактерій. Такі незгасаючі коливання досліджуваних концентрацій бактерій та бактеріофага з частотою  $\omega = \sqrt{(\alpha_1 - \gamma_1)\gamma_2}$  можуть тривати доти, доки якийсь зовнішній чинник (наприклад, додаткова терапія) не змусить систему перейти в інший стаціонарний стан.

**Приклад 12.** *Модель поширення ВІЛ-інфекції.* Досі ми розглядали моделі біологічних процесів, які описуються двома диференціальними рівняннями першого порядку. З огляду на те, що у більшості випадків такі моделі мають більшу кількість змінних і параметрів, розглянемо як приклад найпростішу модель поширення ВІЛ-інфекції в організмі

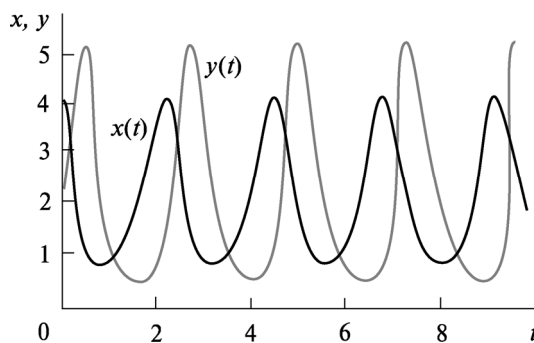
$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = a - bx - kzx = f_1(x, y, z), \\ \frac{dy}{dt} = kzx - dy = f_2(x, y, z), \\ \frac{dz}{dt} = ny - cz = f_3(x, y, z), \end{cases} \quad (1.93)$$

де  $x$  — кількість неінфікованих клітин-мішеней (Т-клітини);  $y$  — кількість інфікованих клітин, що продукують вірус;  $z$  — кількість вірусних частинок;  $a$  і  $b$  — швидкість надходження і загибелі неінфікованих Т-клітин;  $k$  — коефіцієнт взаємодії неінфікованих Т-клітин з вірусними частинками;  $d$  — швидкість загибелі інфікованих Т-клітин;  $n$  — кількість вірусних частинок, які виробляє кожна інфі-



**Рис. 1.33.** Фазова траєкторія для моделі фаготерапії бактеріальної інфекції (1.87), (1.88)

**Рис. 1.34.** Динаміка концентрацій бактерій  $x(t)$  та бактеріофага  $y(t)$  за моделлю фаготерапії бактеріальної інфекції (1.87), (1.88)



кована клітина упродовж кожного циклу;  $c$  — швидкість інактивації вірусу.

Нагадаємо, що у разі потрапляння сторонніх субстанцій в організм людини імунна система виробляє імунну відповідь. Насамперед патоген стикається з макрофагами, клітинами імунної системи — Т-клітинами. Як й усі віруси, ВІЛ не здатен самостійно відтворюватися, йому необхідна допомога клітини-хазяїна. Віруси мають копії своїх ДНК (або, як у випадку з ВІЛ — РНК) і вбудовують їх у ДНК хазяїнів. Отже, коли клітина-хазяїн стимулюється до відтворення, вона виробляє копії вірусу. Відтворення ВІЛ пов'язане лише з певними клітинами. Вірус активно проникає у клітини, на поверхні яких знаходиться рецептор CD4, з яким він взаємодіє. Таким чином, проникаючи в організм, ВІЛ передусім націлений на CD4<sup>+</sup> Т-клітини. Крім того, рецептор CD4 наявний у клітинах, що циркулюють у крові, лімфі й тканинній рідині. Саме те, що CD4<sup>+</sup> Т-клітини відіграють ключову роль імунної відповіді, є основною причиною руйнівної дії ВІЛ.

Для цієї моделі існують два стаціонарні стани:

$$\begin{cases} a - bx - kzx = 0 \\ kzx - dy = 0 \\ ny - cz = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} a - bx - dy = 0 \\ ny - cz = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} y = \frac{a - bx}{d} \\ z = \frac{ny}{c} = \frac{n(a - bx)}{cd} \end{cases} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow a - bx - \frac{kn}{cd}(a - bx)x = 0 \Rightarrow (a - bx) \left( 1 - \frac{kn}{cd}x \right) = 0 \Rightarrow \begin{cases} \bar{x} = \frac{a}{b} \\ \bar{x} = \frac{cd}{kn} \end{cases}$$

$$1) \bar{x} = \frac{a}{b}, \bar{y} = 0, \bar{z} = 0.$$

$$2) \bar{x} = \frac{cd}{kn}, \bar{y} = \frac{akn - bcd}{knd}, \bar{z} = \frac{akn - bcd}{kcd} \text{ за умови } akn - bcd > 0 > 0 \Rightarrow R = \frac{akn}{bcd} > 1. \quad (1.94)$$

Дослідимо стаціонарний стан 2 (1.94) на стійкість методом Ляпунова. Будуємо матрицю лінеаризованої системи (1.93)

$$A = (f_{ik}) = \left( \frac{\partial f_i}{\partial x_k} \right) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \frac{\partial f_1}{\partial x_3} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \frac{\partial f_2}{\partial x_3} \\ \frac{\partial f_3}{\partial x_1} & \frac{\partial f_3}{\partial x_2} & \frac{\partial f_3}{\partial x_3} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x} & \frac{\partial f_1}{\partial y} & \frac{\partial f_1}{\partial z} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x} & \frac{\partial f_2}{\partial y} & \frac{\partial f_2}{\partial z} \\ \frac{\partial f_3}{\partial x} & \frac{\partial f_3}{\partial y} & \frac{\partial f_3}{\partial z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -b - kz & 0 & -kx \\ kz & -d & kx \\ 0 & n & -c \end{bmatrix} \quad (1.95)$$

та знаходимо матрицю  $A_0$  у стаціонарній точці 2:

$$A_0 = \begin{bmatrix} -b - k\bar{z} & 0 & -k\bar{x} \\ k\bar{z} & -d & k\bar{x} \\ 0 & n & -c \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{akn}{cd} & 0 & -\frac{cd}{n} \\ \frac{akn - bcd}{cd} & -d & \frac{cd}{n} \\ 0 & n & -c \end{bmatrix}. \quad (1.96)$$

Далі знаходимо власні числа  $\lambda_i$  (параметри Ляпунова,  $i = \overline{1,3}$ ) характеристичного рівняння матриці  $A_0$ :

$$\begin{vmatrix} -\frac{akn}{cd} - \lambda & 0 & -\frac{cd}{n} \\ \frac{akn - bcd}{cd} & -d - \lambda & \frac{cd}{n} \\ 0 & n & -c - \lambda \end{vmatrix} = 0. \quad (1.97)$$

Розкриваємо визначник третього порядку за допомогою алгебраїчних доповнень, наприклад за третім рядком (він зручний тим, що містить, зокрема, нульовий елемент матриці), і отримуємо кубічне рівняння для знаходження параметрів Ляпунова:

$$\lambda^3 + (bR + c + d)\lambda^2 + bR(c + d)\lambda + bcd(R - 1) = 0. \quad (1.98)$$

З огляду на те, що величина  $R > 1$  (умова поширення інфекції, у протилежному випадку вірус елімінується) усі дійсні корені рівняння (1.98) знаходяться у лівій півплощині ( $\lambda_i < 0$ ,  $i = \overline{1,3}$ ) (у випадку комплексних коренів їх дійсні частини від'ємні), тобто стаціонарний стан 2 є стійким вузлом (або фокусом).

На рис. 1.35 і 1.36 показано кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі поширення ВІЛ-інфекції (1.93) у разі коливального руху.

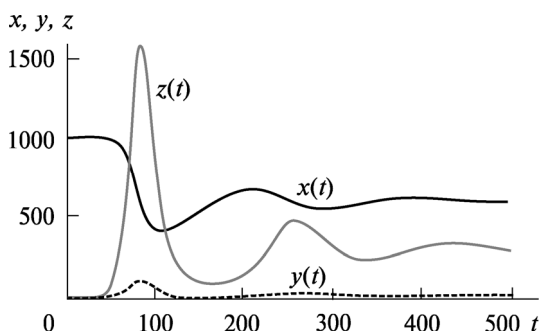
З рис. 1.35 бачимо, що запропонована модель відтворює базовий пік вірусної популяції (крива  $z(t)$ ) за первинної інфекції, потім вона зменшується і залишається на низькому рівні (стадія одужання, коли неінфіковані Т-клітини домінують (крива  $x(t)$ ), що відповідає експериментальним даним. Важливо, що вірус не залишається латентним упродовж безсимптомної стадії інфекції, він постійно реплікується, що дає змогу інфекції розвиватися швидкими темпами.

**Завдання 1 для самостійної роботи.** Побудувати кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі поширення ВІЛ-інфекції (1.93) у випадку безколивального руху.

**Завдання 2 для самостійної роботи.** Математична модель гуморального імунітету має вигляд

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = Ax - Bxy - Cx, \\ \frac{dy}{dt} = Dz - Kxy - Ly, \\ \frac{dz}{dt} = \frac{Mx}{x + Q} - Nz, \end{cases}$$

де  $x$  — концентрація антигенів (вірусів, бактерій та ін.);  $y$  — концентрація антитіл, які нейтралізують антигени;  $z$  — концентрація плазматичних клітин, що синтезують антитіла;  $A, B, C, D, K, L, M, Q$  та  $N$  — параметри імунної системи.



**Рис. 1.35.** Динаміка популяцій вірусів ( $z(t)$ ), неінфікованих ( $x(t)$ ) та інфікованих ( $y(t)$ ) Т-клітин за моделлю поширення ВІЛ-інфекції (1.93)

Під час побудови цієї моделі взято до уваги такі чинники імунної реакції організму:

- кількість чужорідних вірусів і бактерій збільшується за лінійним законом:  $Ax$ , причому коефіцієнт  $A$  обернено пропорційний температурі ( $T$ ) організму або ділянки тіла:  $A(T) = a/T$ ;

- нейтралізація антигенів за допомогою антитіл імунної системи:  $-Vxu$ ;

- зменшення кількості антигенів природним шляхом:  $-Cx$ ;

- продукування антитіл плазматичними клітинами:  $Dz$ ;

- зменшення кількості антитіл за нейтралізації антигенів:  $-Kxu$ ;

- зменшення кількості антитіл природним шляхом:  $-Lu$ ;

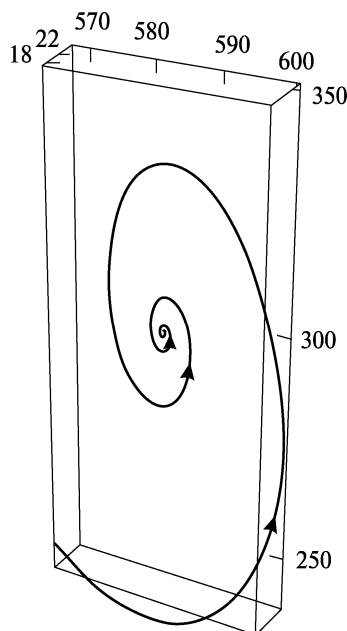
- збільшення кількості плазматичних клітин унаслідок стимуляції антигенами:  $\frac{Mx}{x+Q}$ , причому коефі-

цієнт  $M$  прямо пропорційний температурі організму або його частини:  $M = mT$ ;

- зменшення кількості плазматичних клітин природним шляхом:  $-Nz$ .

Запропонована математична модель описує такі процеси в організмі: а) субклінічна і гостра форми перебігу інфекційного захворювання; б) хронічна і летальна форми інфекційного захворювання (без терапевтичного впливу).

**Рис. 1.36.** Фазова траєкторія (3D-простір) для моделі поширення ВІЛ-інфекції (1.93)





Експериментально доведено, що хронічну форму інфекційного захворювання можна перевести в гостру з подальшим одужанням організму двома способами:

1) гіпертермія — штучне підвищення температури всього організму або його частини лікарськими або фізіотерапевтичними засобами, які не спричиняють побічну дію на імунну систему організму;

2) загострення — введення в організм біостимулятора — конкурентного непаатогенного антигена, що не розмножується. Проти-вірусний імунітет тимчасово ослаблюється, і вірус має можливість розмножуватися. Однак згодом посилюється імунна відповідь організму, що веде до швидкого одужання.

Знайти та дослідити стаціонарні стани моделі гуморального імунітету. Побудувати відповідні кінетичні криві та фазову траєкторію для неї. Залежно від вибору параметрів моделі  $A$  і  $M$  як функцій температури проаналізувати потенційну можливість одужання організму за використання методу гіпертермії (визначити оптимальну температуру тіла пацієнта, за якої можливе одужання).

## § 6. Хаотичні процеси у детермінованих системах

У межах кількісного аналізу багатьох біологічних нелінійних моделей з числом ступенів свободи більше двох за певних критичних значень їх внутрішніх параметрів спостерігається хаос. Це означає, що на доволі великих часових проміжках поведінка систем стає непередбачуваною і вони перебувають у стані безладу та нерегулярності. Важливо наголосити, що хаос виникає як результат внутрішньої динаміки системи, а не внаслідок дії зовнішніх джерел або зовнішніх випадкових чинників. Справжня причина нерегулярності та непередбачуваності поведінки визначається тим, що у таких нелінійних системах незначні відхилення від початкових умов збільшуються з часом, «відводячи» один від одного початкові близькі траєкторії руху змінних. Таким чином, поняття «хаотична поведінка» означає нестійкість фазових траєкторій системи, зростання малого початкового збурення з часом, перемішування елементів фазового простору і, як наслідок, непередбачуваність поведінки системи на великих часових проміжках. Така хаотична поведінка характерна для великого класу детермінованих біосистем і відіграє важливу роль, зокрема, у процесах самоорганізації у природі.

Вважається, що першою строгою детермінованою моделлю з хаотичною поведінкою була система нелінійних диференціальних рівнянь, запропонована Е. Лоренцом, у метеорології для передбачення погоди. В її основі — уявлення про зв'язок потоків повітря в атмосфері з різницею температур ( $\Delta T$ ) її різних шарів.

Моделю Лоренца має вигляд

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \alpha(y - x) = f_1(x, y, z), \\ \frac{dy}{dt} = rx - y - xz = f_2(x, y, z), \\ \frac{dz}{dt} = xy - \beta z = f_3(x, y, z), \end{cases} \quad (1.99)$$

де  $x$  — пропорційна швидкості циркулюючої рідини;  $y$  — відповідає різниці температур між висхідними та низхідними потоками;  $z$  — пропорційна відхиленню вертикального профілю температури від рівноважного значення;  $\alpha$  і  $\beta$  — безрозмірні константи;  $r$  — керуючий параметр ( $r \sim \Delta T$ ).

У цій моделі змінні величини можуть виявляти хаотичну поведінку за підвищення різниці температур  $\Delta T$ , коли значення керуючого параметра перевищує деяку критичну величину  $r > r_c$ .

Для моделі Лоренца існують три стаціонарних стани:

$$\begin{cases} \alpha(y - x) = 0 \\ rx - y - xz = 0 \\ xy - \beta z = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} y = x \\ x(r - 1 - z) = 0 \Rightarrow x = 0 \quad \text{або} \quad z = r - 1. \\ x^2 - \beta z = 0 \Rightarrow x = \pm\sqrt{\beta z} \end{cases}$$

$$1) \bar{x} = \bar{y} = \bar{z} = 0.$$

$$2) \bar{x} = \bar{y} = \sqrt{\beta(r-1)}, \quad \bar{z} = r - 1 \quad \text{за умови} \quad r > 1.$$

$$3) \bar{x} = \bar{y} = -\sqrt{\beta(r-1)}, \quad \bar{z} = r - 1 \quad \text{за умови} \quad r > 1. \quad (1.100)$$

Дослідимо стаціонарний стан 2 (1.100) на стійкість методом Ляпунова. Побудуємо матрицю лінеаризованої системи (1.99):

$$A = (f_{ik}) = \left( \frac{\partial f_i}{\partial x_k} \right) =$$

$$= \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \frac{\partial f_1}{\partial x_3} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \frac{\partial f_2}{\partial x_3} \\ \frac{\partial f_3}{\partial x_1} & \frac{\partial f_3}{\partial x_2} & \frac{\partial f_3}{\partial x_3} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x} & \frac{\partial f_1}{\partial y} & \frac{\partial f_1}{\partial z} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x} & \frac{\partial f_2}{\partial y} & \frac{\partial f_2}{\partial z} \\ \frac{\partial f_3}{\partial x} & \frac{\partial f_3}{\partial y} & \frac{\partial f_3}{\partial z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\alpha & \alpha & 0 \\ r - z & -1 & -x \\ y & x & -\beta \end{bmatrix} \quad (1.101)$$

та знаходимо матрицю  $A_0$  у стаціонарній точці 2:

$$A_0 = \begin{bmatrix} -\alpha & \alpha & 0 \\ r - \bar{z} & -1 & -\bar{x} \\ \bar{y} & \bar{x} & -\beta \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\alpha & \alpha & 0 \\ 1 & -1 & -\sqrt{\beta(r-1)} \\ \sqrt{\beta(r-1)} & \sqrt{\beta(r-1)} & -\beta \end{bmatrix}. \quad (1.102)$$

Далі знаходимо власні числа  $\lambda_i$  (параметри Ляпунова,  $i = \overline{1,3}$ ) характеристичного рівняння матриці  $A_0$ :

$$\begin{vmatrix} -\alpha - \lambda & \alpha & 0 \\ 1 & -1 - \lambda & -\sqrt{\beta(r-1)} \\ \sqrt{\beta(r-1)} & \sqrt{\beta(r-1)} & -\beta - \lambda \end{vmatrix} = 0. \quad (1.103)$$

Розкриття визначника третього порядку за допомогою алгебраїчних доповнень, наприклад за третім стовпцем (він містить нульовий елемент матриці), приводить до кубічного рівняння для знаходження параметрів Ляпунова:

$$\lambda^3 + (\alpha + \beta + 1)\lambda^2 + \beta(\alpha + r)\lambda + 2\alpha\beta(r-1) = 0. \quad (1.104)$$

Якщо величина  $r > 1$ , то усі дійсні корені рівняння (1.104) лежать у лівій півплощині ( $\lambda_i < 0$ ,  $i = \overline{1,3}$ ) (для комплексних коренів — їх дійсні частини від'ємні), тобто стаціонарний стан 2 є стійким вузлом (або фокусом).

На рис. 1.37 і 1.38 наведено кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі Лоренца (1.99) у випадку коливального руху. Як бачимо, коли значення керуючого параметра не перевищує деяку його критичну величину  $r = 5,5 < r_c = 21,5$ , усі кінетичні криві є згасаючими періодичними рухами.

Рис. 1.39 і 1.40 ілюструють кінетичні криві та фазову траєкторію для моделі Лоренца (1.99), коли значення керуючого параметра перевищує деяку його критичну величину  $r = 23,5 > r_c =$

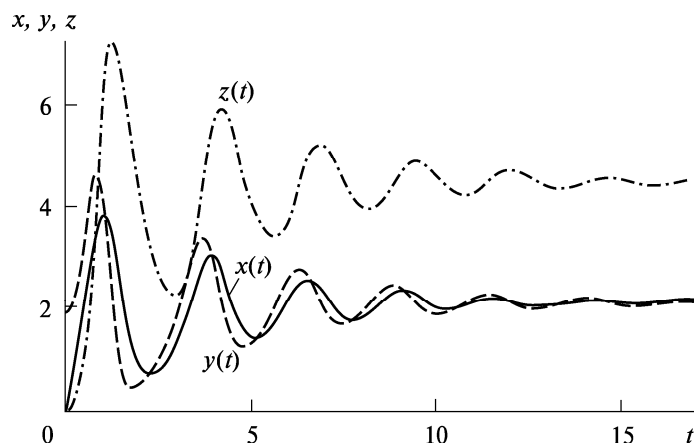
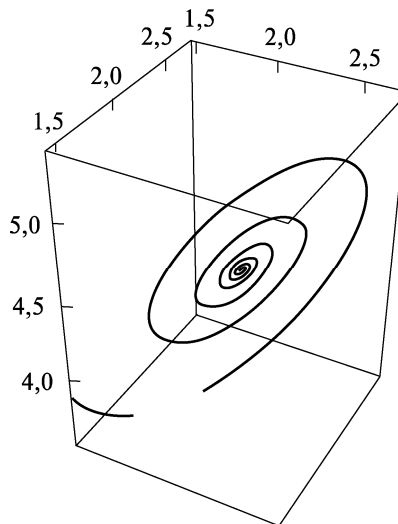


Рис. 1.37. Динаміка змінних у моделі Лоренца (1.99) за таких параметрів:  $\alpha = 3$ ,  $\beta = 1$ ,  $r = 5,5$ ;  $x(0) = 0$ ,  $y(0) = 2$ ,  $z(0) = 0$

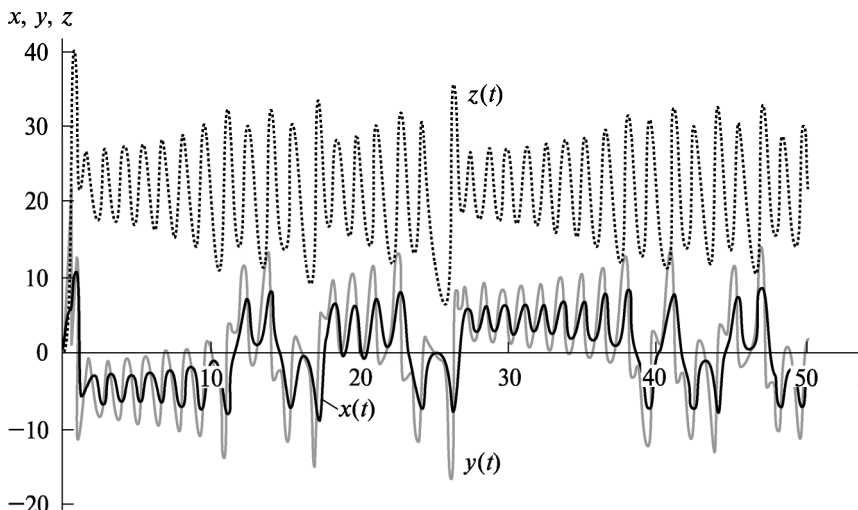
$= 21,5$ . З рис. 1.39 бачимо, що у цьому випадку у коливаннях змінних величин з'являються нерегулярні хаотичні спалахи. Зазначимо, що зі збільшенням значення керуючого параметра вони стають частішими, поки рух повністю не хаотизується. Рис. 1.40 показує, що траєкторії притягуються до обмеженої ділянки у фазовому просторі. Рух системи блукаючий, тобто витки траєкторії нерегулярні, змінюються то вправо (стаціонарний стан 2), то вліво (стаціонарний стан 3). Зауважимо також, що незначні зміни початкових умов приведуть до того, що новий розв'язок згодом відхилиться від попереднього і число витків буде іншим. Такий тип поведінки системи називають *дивним атрактором*. Ділянка атрактора у фазовому просторі обмежена, але може мати складну структуру. Атрактор утворюється з рухів однієї траєкторії, яка має пройти через кожен точку його простору. Однак при цьому як завгодно близькі точки на атракторі через достатньо великий проміжок часу після початку руху віддаляються одна від одної на кінцеву відстань.

Можливість виникнення хаосу в біологічних системах можна проілюструвати такими прикладами: нерегулярні спалахи чисельності популяцій, непередбачувані піки захворюваності серед населення під час масових епідемій, які жодним чином не корелюють із зовнішніми умовами та способами лікування, хаотичні рухи м'язів ока при захворюванні на шизофренію та дрібномасштабні внутрішньомолекулярні рухи білків.

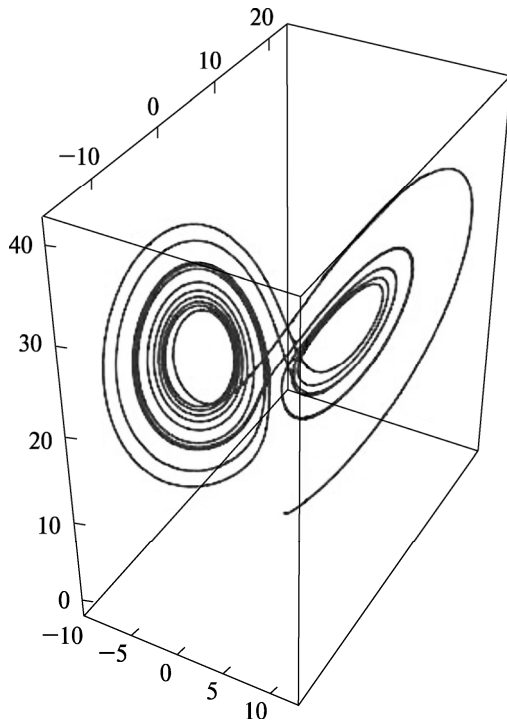
**Рис. 1.38.** Фазова траєкторія у моделі Лоренца (1.99) за таких параметрів:  $\alpha = 3$ ,  $\beta = 1$ ,  $r = 5,5$ ;  $x(0) = 0$ ,  $y(0) = 2$ ,  $z(0) = 0$ . Стійкий фокус 2 має координати  $(\sim 2,12; \sim 2,12; 4,5)$



Важливо наголосити, що хаотичні системи демонструють добру керованість і гнучкість, оскільки, реагуючи на зовнішні збурення, вони зберігають тип руху. Саме комбінація цих двох властивостей зумовлює хаотичну динаміку в поведінці багатьох систем живих організмів. Наприклад, хаотичний характер ритму серця дає змогу гнучко реагувати на зміну фізичних та емоційних навантажень, підлаштовуючись під них. «Впорядкування» роботи серця є індикатором зниження хаотичності в інших системах організму. Виникає питання: як забезпечити цілісність і стійкість живих систем, якщо окремі їх частини поведуть себе



**Рис. 1.39.** Динаміка змінних у моделі Лоренца (1.99) за таких параметрів:  $\alpha = 3$ ,  $\beta = 1$ ,  $r = 23,5$ ;  $x(0) = 0$ ,  $y(0) = 2$ ,  $z(0) = 0$



**Рис. 1.40.** Фазова траєкторія у моделі Лоренца (1.99) за таких параметрів:  $\alpha = 3$ ,  $\beta = 1$ ,  $r = 23,5$ ;  $x(0) = 0$ ,  $y(0) = 2$ ,  $z(0) = 0$ . Стационарні стани 2 і 3 мають координати  $(\sim 4,74; \sim 4,74; 22,5)$  і  $(\sim -4,74; \sim -4,74; 22,5)$  відповідно

хаотично? Виявляється, крім хаосу в складних системах можливе й протилежне явище: якщо хаотичні системи пов'язані між собою, тоді може відбутися їх спонтанне впорядкування. Найпростіший варіант такого впорядкування — хаотичне синхронізування, коли кожна підсистема рухається хаотично, але синхронно з іншими. У цьому випадку важливим є наявність зв'язків не лише між сусідніми підсистемами, а й між віддаленими.

Складну геометричну структуру атратора характеризують так званою фрактальною розмірністю (для кривих ліній вона лежить в інтервалі від 1 до 2, а для просторових об'єктів — від 2 до 3). Зазначимо, що *фракталом* називають геометричну фігуру, фрагменти якої подібні самій структурі. Фрактали як геометричні об'єкти застосовують для описання траєкторій хаотичних систем. Більше того, можна стверджувати, що фрактал є геометричною формою хаосу.

Значної уваги з точки зору виникнення фракталів заслуговує проблема формоутворення у біологічних системах. Так, у процесі

морфогенезу генетична програма, записана у ДНК, задає лише послідовність біосинтезу макромолекул. Далі вони взаємодіють у клітині, підкоряючись динамічним закономірностям, та ведуть до появи нових дисипативних структур, у тому числі й фрактального характеру. Добре відомі приклади розгалужених структур різних органів і тканин (легеневі альвеоли), які складаються з хаотично складених дрібних деталей, але при цьому зберігають у сукупності специфічні контури, характерні для усього утворення загалом.

**Завдання для самостійної роботи.** Прикладом однієї з класичних систем, що демонструє детермінований хаос, є динамічна система Ресслера. Її запропоновано для опису хімічних реакцій, що відбуваються у реакторі з перемішуванням і характеризуються хаотичною поведінкою. Ця система демонструє великий набір різноманітних рухів і певний порядок їх зміни за зміни параметрів. За певних значень параметрів динамічної системи коливання перестають бути періодичними і виникають хаотичні коливання. Одна з яскравих властивостей атрактора Ресслера — це фрактальна структура у фазовій площині, тобто явище самоподібності.

Динамічну систему Ресслера описуємо такими диференціальними рівняннями першого порядку:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -y - z, \\ \frac{dy}{dt} = x + \alpha y, \\ \frac{dz}{dt} = \beta + z(x - \gamma). \end{cases}$$

Знайти стаціонарні стани цієї системи та дослідити їх на стійкість. Побудувати відповідні кінетичні криві та фазові траєкторії залежно від таких значень параметрів моделі: 1)  $\alpha = \beta = 0,2$  і  $2,6 < \gamma < 4,2$  (стійкий граничний цикл); 2)  $\alpha = \beta = 0,2$  і  $\gamma > 4,2$  (хаотичний атрактор).

## МОДЕЛІ БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ, ЩО ОПИСУЮТЬСЯ РОЗПОДІЛЕНИМИ СИСТЕМАМИ

Важливу роль у розвитку складних просторово-часових режимів відіграють процеси взаємодії компонентів (біохімічні реакції) та процеси перенесення як хаотичного (дифузія), так і пов'язаного з напрямком зовнішніх сил (гравітація, електромагнітні поля) або з адаптивними функціями живих організмів (наприклад, рух цитоплазми у клітині за дії мікрофіламентів). Дійсно, досі ми розглядали точкові гомогенні біологічні системи, в яких параметри змінюються однаково в усіх точках простору системи. Однак у реальних системах (мембранах, клітинах, тканинах) необхідно враховувати просторову неоднорідність модельних змінних, тобто їх залежність від координат, наприклад, за наявності градієнтів концентрації, температури й тиску, різної освітленості тощо. Приміром концентрація речовини з часом змінюється внаслідок перебігу таких процесів: 1) біохімічних перетворень, які описуються точковими кінетичними моделями; 2) дифузії речовини з ділянки з високою концентрацією на ділянку з низькою. Серед просторових ефектів у подібних системах важливе значення мають, зокрема, автохвильові процеси, тобто поширення хвиль збудження (наприклад, у нервових тканинах, серцевому м'язі), які тривалий час зберігають свої характеристики (амплітуду, період, форму, швидкість) за рахунок розподіленого в середовищі джерела енергії, функцію якого виконують біохімічні перетворення деяких речовин. Саме завдяки цій властивості системи отримали назву *активних розподілених систем*.

Зрозуміло, що розподілені живі системи, як і точкові, є відкритими термодинамічними системами. Важливу роль для забезпечення їх просторово-часової координації відіграють *явища самоорганізації*: самовільне виникнення у біосистемі, що розвивається, *автоколивань* і просторово-неоднорідних структур, стійких відносно малих збурень, — *дисипативних структур* (ДС).

Так, нагадаємо коротко явище морфогенезу, акцентуючи увагу на просторових ефектах. Як відомо, яйцеклітина має симетрич-



ну, у першому наближенні сферичну, форму. Така симетрія зберігається на стадії бластули, коли клітини, які утворюються внаслідок дроблення, недиференційовані та омнеопатентні. З порушенням симетрії (наприклад, унаслідок неоднорідного розподілу речовини в яйцеклітині або незначного випадкового (спонтанного) збурення) утворюється полярна вісь з анальним та вегетативним полюсами. Далі, на стадії гастрული, порушується симетрія обертання — утворюється ротовий отвір і сагітальна площина. Нарешті, клітини диференціюються і утворюються три типи тканин: ентодерма, ектодерма, мезодерма.

Просторова самоорганізація також забезпечує початкові акти диференціювання в ембріональних тканинах. Відомо, що клітинне диференціювання виявляється у тому, що окремі клітини й тканини у цілому переходять від одного типу спеціалізації до іншого. Такі переходи є наслідком включення одних та виключення інших генів. На ранніх стадіях ембріогенезу клітини обмінюються між собою різними метаболітами, у тому числі регуляторами генетичної активності — морфогенами. У недиференційованих тканинах відбувається однорідний розподіл морфогенів. Коли ж розподіл морфогенів за ансамблем клітин стає неоднорідним, утворюються морфологічні структури. Ключову роль у їх формуванні відіграє нестійкість, яка руйнує вихідний однорідний стан системи. Ця нестійкість виникає внаслідок випадкових просторово-часових флуктуацій (збурень) у системі. Зростання їх амплітуди стабілізують нелінійні ефекти. Внаслідок цього у системі формується стаціонарний просторово-неоднорідний розподіл реагентів (ДС), який обумовлює процес позиційного диференціювання тканини.

Питання самоорганізації, а саме за якими механізмами виникає нестійкість і як відбувається перехід до нового впорядкованого стану, досліджує наука синергетика.

## § 1. Одновимірне рівняння дифузії

Розглянемо загальну математичну модель для опису багатьох процесів у біологічній кінетиці. Для простоти вважатимемо простір одновимірним, тобто об'єм, у якому відбуваються біохімічні реакції і взаємодіють клітини, є вузькою довгою трубкою, вздовж якої проходять процеси перенесення.

Нехай  $x(t, r)$  — концентрація речовини, яка залежить від часу  $t$  і просторової координати  $r$ . Тоді в одновимірному випадку роз-

поділену систему біохімічна реакція—дифузія речовини описують диференціальним рівнянням у частинних похідних (одновимірним рівнянням дифузії):

$$\frac{\partial x(t, r)}{\partial t} = f(x(t, r)) + D \frac{\partial^2 x(t, r)}{\partial r^2}, \quad (2.1)$$

де функція  $f(x(t, r))$  відповідає точковій моделі та описує зміну концентрації речовини  $x(t, r)$  у кожній точці простору внаслідок її біохімічних перетворень;  $D \frac{\partial^2 x(t, r)}{\partial r^2}$  — величина, яка описує процес перенесення речовини між сусідніми точками простору;  $D > 0$  — коефіцієнт дифузії речовини.

До рівняння (2.1) потрібно додати початкову умову

$$x(0, r) = x_0 \quad (2.2)$$

та умови на межах (кінцях) досліджуваної одновимірної ділянки — трубки завдовжки  $l$ :  $r \in [0, l]$  (граничні умови). Вони, зокрема, можуть бути такими:

1) умова непроникності меж ділянки, від яких частинки речовини відбиваються:

$$\begin{cases} \left. \frac{\partial x(t, r)}{\partial r} \right|_{r=0} = 0, \\ \left. \frac{\partial x(t, r)}{\partial r} \right|_{r=l} = 0. \end{cases} \quad (2.3)$$

2) умова поглинання на межах ділянки

$$\begin{cases} x(t, 0) = 0, \\ x(t, l) = 0. \end{cases} \quad (2.4)$$

Знайдемо стаціонарні стани рівняння дифузії (2.1):

$$\frac{\partial x(t, r)}{\partial t} = 0 \Rightarrow f(x(t, r)) + D \frac{\partial^2 x(t, r)}{\partial r^2} = 0. \quad (2.5)$$

Зрозуміло, що стаціонарні стани точкової системи не залежать від просторової координати  $r$  і тотожно задовольняють рівняння (2.5), тобто є одночасно стаціонарними станами розподіленої системи, однорідними у просторі. Однак у розподіленій системі можуть бути й стаціонарні, неоднорідні у просторі, ста-

ни. Для того щоб їх знайти, лінеаризуємо рівняння (2.5) для однієї змінної поблизу стану рівноваги  $\bar{x}(r)$ :  $x(t, r) = \bar{x}(r) + \xi(t, r)$ , де  $\xi(t, r)$  — мале ( $\xi/\bar{x} \ll 1$ ) збурення у системі. У результаті маємо

$$\begin{aligned} \frac{\partial \xi(t, r)}{\partial t} &= f(\bar{x}(r) + \xi(t, r)) + D \frac{\partial^2 \bar{x}(r)}{\partial r^2} + D \frac{\partial^2 \xi(t, r)}{\partial r^2} = \\ &= \underbrace{f(\bar{x}(r)) + D \frac{\partial^2 \bar{x}(r)}{\partial r^2}}_0 + Q\xi(t, r) + D \frac{\partial^2 \xi(t, r)}{\partial r^2} = \\ &= Q\xi(t, r) + D \frac{\partial^2 \xi(t, r)}{\partial r^2}, \end{aligned} \quad (2.6)$$

де  $Q = f'_x(\bar{x}(r))$ .

Для функції  $\xi(t, r)$  справедливі ті самі граничні умови, наприклад непроникності меж одновимірної ділянки  $r \in [0, l]$ , що й для  $x(t, r)$ :

$$\begin{cases} \left. \frac{\partial \xi(t, r)}{\partial r} \right|_{r=0} = 0, \\ \left. \frac{\partial \xi(t, r)}{\partial r} \right|_{r=l} = 0. \end{cases} \quad (2.7)$$

Згідно з теорією диференціальних рівнянь, розв'язок рівняння (2.6) шукаємо у такому вигляді

$$\xi(t, r) = T(t) \cdot R(r), \quad (2.8)$$

де функція  $T(t)$  задовольняє рівняння

$$\frac{1}{T} \frac{dT}{dt} = -p_n. \quad (2.9)$$

Тут  $p_n$  — деяка константа (невідомий параметр задачі).

Розв'язок лінійного диференціального рівняння першого порядку (2.9) має такий вигляд:

$$T(t) = T_n e^{-p_n t}. \quad (2.10)$$

Функція  $R(r)$  задовольняє рівняння гармонічного осцилятора (звичайне диференціальне рівняння другого порядку):

$$\frac{d^2 R}{dr^2} + \frac{p_n + Q}{D} R = 0. \quad (2.11)$$

Його розв'язок, з огляду на граничні умови (2.7), запишемо у вигляді

$$R(r) = R_n \cos \sqrt{\frac{p_n + Q}{D}} r, \quad (2.12)$$

де  $\sqrt{\frac{p_n + Q}{D}} = \frac{n\pi}{l} = k_n$ ,  $n = 1, 2, 3, \dots$ . Звідси знаходимо невідомий параметр:  $p_n = k_n^2 D - Q$ .

Нарешті, запишемо загальний вираз для розв'язку рівняння (2.6):

$$\xi(t, r) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n e^{-p_n t} \cos k_n r = \sum_{n=1}^{\infty} A_n e^{-(k_n^2 D - Q)t} \cos \frac{n\pi}{l} r. \quad (2.13)$$

Як бачимо, величина  $k_n$  задає частоту коливань змінної  $\xi$  у просторі  $r$ ,  $n$  — номер гармонічного коливання. Значення невідомих сталих  $A_n$  визначають з початкової умови (2.2), справедливої також для функції  $\xi(0, r)$ .

Проаналізуємо отриманий вираз для збурення  $\xi(t, r)$  (2.13). Тут  $\forall n$  величини  $\exp(-p_n t)$  задають часовий характер згасання (або наростання) початкового збурення в системі  $\xi(0, r)$ , а гармонічні коливання  $\cos k_n r$  визначають просторовий розподіл початкового відхилення уздовж координати  $r$ . Якщо  $\forall n$  величина  $p_n = k_n^2 D - Q > 0$ , тобто  $Q < k_n^2 D$ , то збурення буде згасати, тобто функція  $\xi(t, r) \rightarrow 0$  при  $t \rightarrow \infty$ , яке б не було початкове просторове відхилення  $\xi(0, r)$  від стаціонарного однорідного розподілу  $\bar{x}(r)$ . Отже, у цьому випадку стаціонарний стан  $\bar{x}(r)$  є стійким. І навпаки, якщо  $\forall n$  величина  $p_n = k_n^2 D - Q < 0$ , тобто  $Q > k_n^2 D$ , тоді збурення буде наростати з часом ( $\xi(t, r) \rightarrow \infty$ ) і стаціонарний стан  $\bar{x}(r)$  є нестійким. Зауважимо, що незгасаючі коливання можуть, розвиваючись, віддаляти систему від вихідного однорідного стаціонарного розподілу речовини і переводити її в інший режим, який включає виникнення автохвильових процесів або просторово-неоднорідних ДС.

**Завдання 1 для самостійної роботи.** Знайти розв'язок рівняння (2.6) з урахуванням граничної умови поглинання на межах досліджуваної ділянки  $r \in [0, l]$ :

$$\begin{cases} \xi(t, 0) = 0, \\ \xi(t, l) = 0. \end{cases}$$

**Завдання 2 для самостійної роботи.** Розподіл густоти популяції ( $n$ ) з урахуванням міграції та зміни швидкості зростання її чисельності в одновимірному випадку (вдovж координати  $r$ ) описуємо рівнянням

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \gamma n(K - n) + D \frac{\partial^2 n}{\partial r^2},$$

де  $\gamma$  — коефіцієнт, що визначає відносну швидкість зростання чисельності популяції;  $K$  — максимальна густина популяції;  $D$  — коефіцієнт дифузії (міграції) популяції.

1. Знайти та проаналізувати стаціонарні стани цього рівняння за умови  $D = 0$  (точкова система). Чисельно знайти його розв'язки, задавши початкову та граничні умови.

2. Проаналізувати динаміку популяції з урахуванням ефекту Оллі:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \gamma n(K - n)(n - L) + D \frac{\partial^2 n}{\partial r^2}, \quad L < K.$$

## § 2. Базові моделі для опису біологічних процесів, що описуються розподіленими системами

Одним диференціальним рівнянням (2.1) не вдається описати складну поведінку біосистеми. Основні результати у дослідженні властивостей розподілених систем були отримані на так званих базових моделях з двома змінними:

$$\begin{cases} \frac{\partial x}{\partial t} = P(x, y) + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial y}{\partial t} = Q(x, y) + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}, \end{cases} \quad (2.14)$$

де  $P(x, y)$  та  $Q(x, y)$  — аналітичні функції, які описують зміну величин  $x(t, r)$  та  $y(t, r)$  у кожній точці простору внаслідок їх вза-

ємодії;  $D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}$  та  $D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}$  — дифузійні доданки для шуканих величин  $x(t, r)$  та  $y(t, r)$  відповідно.

Виявилось, що за простою моделлю типу (2.14) можна якісно описати процеси самоорганізації у живих системах. Нагадаємо, що загальною умовою розвитку цих процесів є поява нестійкості у вихідній розподіленій системі.

Як й у випадку одного рівняння (2.1), стійкість досліджується на підставі аналізу лінеаризованої системи (2.14) і поведінки малих відхилень  $\xi(t, r)$  та  $\eta(t, r)$  від просторових однорідних станів рівноваги  $\bar{x}(r)$  та  $\bar{y}(r)$  відповідно:  $x(t, r) = \bar{x}(r) + \xi(t, r)$  та  $y(t, r) = \bar{y}(r) + \eta(t, r)$ . Таким чином, підставивши останні вирази у систему рівнянь (2.14), розклавши функції  $P(\bar{x} + \xi, \bar{y} + \eta)$  та  $Q(\bar{x} + \xi, \bar{y} + \eta)$  в ряд Тейлора за змінними  $\xi$  і  $\eta$ , розв'язки лінеаризованих рівнянь шукаємо у такому вигляді:

$$\xi(t, r)/\eta(t, r) = A/B \exp(pt) \exp(ikr). \quad (2.15)$$

Множник  $\exp(ikr)$  характеризує відхилення від однорідного стаціонарного стану в точці  $r$  для власних функцій з хвильовим числом  $k$ , яке визначає довжину хвилі  $\lambda = \frac{2\pi}{k}$  (описує гармонічні коливання вздовж координати  $r$ ). Множник  $\exp(pt)$  описує динаміку відхилень з часом, де шуканий параметр дорівнює

$$p_{1,2} = \frac{a + d - k^2(D_x + D_y)}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{a - d + k^2(D_x - D_y)}{2}\right)^2 + bc}. \quad (2.16)$$

Тут  $a = \frac{\partial P}{\partial x} \Big|_{\bar{x}, \bar{y}}$ ,  $b = \frac{\partial P}{\partial y} \Big|_{\bar{x}, \bar{y}}$ ,  $c = \frac{\partial Q}{\partial x} \Big|_{\bar{x}, \bar{y}}$ ,  $d = \frac{\partial Q}{\partial y} \Big|_{\bar{x}, \bar{y}}$ .

Монотонний чи коливальний тип поведінки змінних поблизу стаціонарного стану у випадку розподіленої системи визначається знаком підкореневого виразу в (2.16), тобто наявністю дійсних або комплексно-спряжених коренів  $p_{1,2}$ :

якщо  $bc > 0$  — маємо безколивальний рух змінних, за якого можлива реалізація як стійких стаціонарних станів (коли  $p_{1,2} < 0$ ), так і нестійких (коли  $p_{1,2} > 0$  або  $p_1 > 0$  і  $p_2 < 0$  (чи навпаки));

якщо  $\left(\frac{a-d+k^2(D_x-D_y)}{2}\right)^2 + bc < 0$  — маємо коливальний рух

змінних, і стійкість стаціонарного стану системи визначається знаком дійсної частини  $\text{Re } p_{1,2} = a + d - k^2(D_x + D_y)$ . Проаналізуємо цей вираз.

Нехай виконується умова  $\text{Re } p_{1,2} > 0 \Rightarrow \frac{a+d}{D_x+D_y} > k^2$ , тобто за

певних значень хвильових чисел у розподіленій системі (вузькій і довгій трубці) можуть з'явитися стоячі хвилі. Вони не поширюються у просторі. Їх характерною особливістю є наявність вузлів, у яких амплітуда хвилі дорівнює нулю, та пучностей з максимальною амплітудою. Зазначимо, що у цьому випадку точкова система ( $D_x = D_y = 0$ ) є автоколивальною (реалізується нестійкий фокус).

Флуктуації від однорідного стаціонарного стану за умови, коли  $\text{Re } p_{1,2} < 0 \Rightarrow \frac{a+d}{D_x+D_y} < k^2$ , можуть привести до порушення

гомогенності розподіленої системи та виникнення стаціонарних просторово-неоднорідних структур (ДС). Таким чином, ДС виникають якщо стаціонарний стан відповідної точкової системи ( $D_x = D_y = 0$ ) є стійким фокусом.

Нарешті, врахування у моделі (2.14) початкових умов для змінних величин

$$x(0, r) = x_0 \text{ та } y(0, r) = y_0,$$

а також граничних умов (наприклад, поглинання на межах просторової ділянки  $r \in [0, l]$ )

$$\begin{cases} x(t, 0) = 0, \\ x(t, l) = 0, \end{cases} \text{ та } \begin{cases} y(t, 0) = 0, \\ y(t, l) = 0, \end{cases}$$

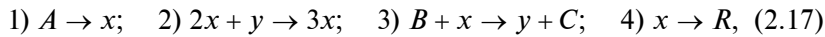
дає можливість візуалізувати розв'язки задачі у вигляді 3D-кривих  $x(t, r)$  та  $y(t, r)$ .

### § 3. Приклади математичних моделей біологічних процесів, що описуються розподіленими системами

Розглянемо умови виникнення явищ самоорганізації (автоколивань і ДС) у біологічних системах.

**Приклад 1.** *Модель бруселятора.* Нехай у закритій вузькій довгій пробірці завдовжки  $l$  за сталої температури відбуваються

біохімічні перетворення речовин  $A + B \rightarrow R + C$  за такою гіпотетичною схемою:



де  $A$  і  $B$  — початкові речовини, рівномірно розподілені у пробірці; речовини  $R$  і  $C$  випадають у вигляді осаду (продукти реакції); змінні  $x$  та  $y$  відповідають деяким проміжним речовинам, концентрації яких змінюються внаслідок біохімічних перетворень, причому  $x$  є автокаталітичною змінною, оскільки ця речовина частково утворюється за реакцією (2). Крім того, речовини  $x$  та  $y$  здатні дифундувати уздовж пробірки з різною швидкістю. Важливо зазначити, що у бруселяторі (2.17) міститься найпростіша кубічна нелінійність, яка забезпечується реакцією (2). Прикладом такої реакції може бути ферментативний процес, за якого фермент містить принаймні три каталітичні центри. Зауважимо, що кубічна нелінійність є важливою умовою виникнення ДС.

Модель бруселятора має такий вигляд:

$$\begin{cases} \frac{\partial x}{\partial t} = A + x^2 y - (B + 1)x + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2} = P(x, y) + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial y}{\partial t} = Bx - x^2 y + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2} = Q(x, y) + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}. \end{cases} \quad (2.18)$$

Точкова модель бруселятора ( $D_x = D_y = 0$ ) характеризується єдиним стаціонарним станом:

$$\begin{cases} P(x, y) = A + x^2 y - (B + 1)x = 0 \\ Q(x, y) = Bx - x^2 y = 0 \end{cases} \Rightarrow \bar{x} = A, \quad \bar{y} = \frac{B}{A}. \quad (2.19)$$

Дослідимо його на стійкість методом Ляпунова:

$$P'_x(x, y) = 2xy - B - 1; \quad a = P'_x(\bar{x}, \bar{y}) = B - 1;$$

$$P'_y(x, y) = x^2; \quad b = P'_y(\bar{x}, \bar{y}) = A^2;$$

$$Q'_x(x, y) = B - 2xy; \quad c = Q'_x(\bar{x}, \bar{y}) = -B;$$

$$Q'_y(x, y) = -x^2; \quad d = Q'_y(\bar{x}, \bar{y}) = -A^2;$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{B - 1 - A^2}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{B - 1 - A^2}{2}\right)^2 - A^2}. \quad (2.20)$$



Проаналізуємо рівняння (2.20). Якщо значення підкореневого виразу менше нуля, то маємо коливальний рух змінних  $x$  та  $y$ . Стійкість стаціонарного стану системи визначається знаком дійсної частини  $\operatorname{Re} \lambda_{1,2}$ : при  $B < 1 + A^2$  цей стаціонарний стан є стійким фокусом, а при  $B > 1 + A^2$  — нестійким, і в цьому випадку в точковій системі утворюється граничний цикл, тобто вона є автоколивальною.

Далі дослідимо на стійкість стаціонарні стани розподіленої системи (2.18), визначивши показники  $p_{1,2}$  (2.16):

$$p_{1,2} = \frac{B - 1 - A^2 - f - g}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{B - 1 - A^2 - f - g}{2}\right)^2 - (A^2(1 + f) + g(1 - B) + fg)}, \quad (2.21)$$

де введені такі позначення:  $f = \frac{\pi^2 D_x}{\lambda^2}$ ,  $g = \frac{\pi^2 D_y}{\lambda^2}$ ,  $\lambda = \frac{l}{n}$  — довжина стоячої хвилі, яка визначає характер просторових неоднорідностей уздовж координати  $r \in [0, l]$ ;  $n = 1, 2, \dots$  — число вузлів хвилі.

Нехай показники  $p_{1,2}$  — дійсні числа, тоді просторово-однорідний стан рівноваги є стійким за умови

$$\begin{cases} B - 1 - A^2 - f - g < 0 \Rightarrow B_1(\lambda) = 1 + A^2 + f + g > B, \\ A^2(1 + f) + g(1 - B) + fg > 0 \Rightarrow B_2(\lambda) = (A^2 + g)(1 + f) / g > B. \end{cases} \quad (2.22)$$

Якщо один з показників більший за нуль ( $p_1 > 0$  або  $p_2 > 0$ ), а інший — менший ( $p_2 < 0$  або  $p_1 < 0$ ), то у системі з'являється так звана нестійкість Тьюринга (стан рівноваги типу сідло), яка приводить до розвитку збурень у просторово-однорідній системі і встановленню в ній просторово-неоднорідних стаціонарних режимів. Зміна характеру стійкості відбувається за  $B_1(\lambda) > B$  та  $B_2(\lambda) = B$ .

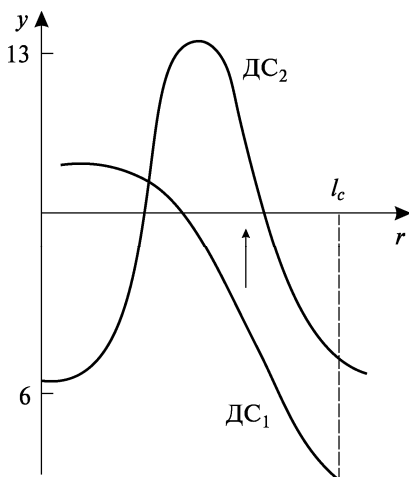
Знайдемо критичні значення довжини хвилі  $\lambda_c$ , для яких величини  $B_1(\lambda)$  і  $B_2(\lambda)$  мінімальні:

$$B_{1 \min}(\lambda) = 1 + A^2 > B \text{ при } \lambda \rightarrow \infty \left( \frac{n\pi}{l} = \frac{\pi}{\lambda} \rightarrow 0 \right). \text{ Мінімум } B_2(\lambda)$$

знайдемо з умови  $B_2'(\lambda) = 0 \Rightarrow f'(\lambda)g(\lambda)(A^2 + g(\lambda)) - g'(\lambda)A^2(1 +$

$+f(\lambda) = 0$ . Він досягається при  $\lambda_c^2 = \frac{\pi^2}{A} \sqrt{D_x D_y}$ . Це мінімальне значення  $B_2(\lambda)$ , за якого настає біфуркація стійкості стаціонарного стану і виникає сідло, дорівнює:  $B_{2\min}(\lambda) = (1 + A\sqrt{D_x / D_y})^2 > B$ . Очевидно, що за різних значень довжини хвилі нестійкість у системі настане за різних значень величини  $B$ . Для виникнення у системі ДС необхідно, щоб коефіцієнти дифузії  $D_x$  і  $D_y$  істотно відрізнялися, а параметри  $A$  і  $B$ , навпаки, незначно відрізнялись від своїх біфуркаційних значень. Якщо швидкості дифузії дуже великі, то нестійкість виникає при великих  $\lambda_c^2 = \frac{\pi^2}{A} \sqrt{D_x D_y}$ , отже, система залишається практично однорідною. Якщо у точковій системі бруселятора зростання амплітуди коливань обмежена граничним циклом, то розподілена система має нестійкість коливального типу. В такому разі ріст збурень у розподіленій системі може також привести до стійкого з часом та неоднорідного у просторі розподілу концентрацій речовин  $x$  та  $y$ . Причому зростання збурень обмежують дисипативні процеси у системі, які описуються нелінійними доданками у рівняннях біохімічних реакцій. Нарешті, у такій системі можуть виникнути автохвильові процеси типу стоячої (не переносить енергію) і біжної (переносить енергію) хвиль.

За неперервної зміни параметрів моделі одні ДС змінюють інші. Нехай, наприклад, усі коефіцієнти системи є незмінними,



а варіюємо лише єдиний параметр — довжину пробірки  $l$ . У результаті у бруселяторі перша ДС<sub>1</sub> існує в межах до  $l_1$ ; друга ДС<sub>2</sub> — до  $l_2$  і т. д., між якими можливі гістерезисні переходи (властивість системи переходити з одного стану в інший різними шляхами залежно від прямої зміни значення модельного параметра) (рис. 2.1).

**Рис. 2.1.** Гістерезисний перехід від ДС<sub>1</sub> до ДС<sub>2</sub> у разі досягнення деякої критичної довжини досліджуваної системи  $l_c$

Отже, одновимірна пробірка, у якій відбувається біохімічна реакція, є розподіленим тригером з багатьма стійкими станами — формами ДС. За допомогою таких тригерних структур можна змодельовати процес поділу клітин: якщо ріст клітини виражається у збільшенні її довжини, то за певної довжини клітини створюються передумови поділу її на дві частини, тобто у прихованій формі в ній утворюється нова ДС. Якщо ж процес переключення тригера відбувся, то зворотний перехід унаслідок гістезису практично неможливий.

Нарешті, врахувавши у моделі брюселятора (2.18) початкові та відповідні граничні умови, представимо її розв'язки у вигляді 3D-кривих  $x(t, r)$  та  $y(t, r)$  за різних параметрів моделі (рис. 2.2, 2.3, див. вклейку).

**Приклад 2.** *Модель «хижак—жертва» з урахуванням неоднорідного просторового розміщення популяцій.* У класичній моделі «хижак—жертва» (1.50) врахуємо неоднорідне розміщення популяцій у займаних ними частинах простору. Умови проживання популяції ніколи не бувають однаковими у різних частинах ареалу. Навіть для просторово-однорідного середовища проживання завжди значущими є суто біологічні причини скупчення або розрідження представників популяції: інстинктивні поведінкові мотиви збирання їх у зграї, сезонні зміни у природі (наприклад, настання пори нересту або дорослішання пташенят) тощо. У зв'язку з цим у детальніших математичних описах динаміки популяцій мають враховуватись просторові чинники.

Типова модель «хижак—жертва» з урахуванням неоднорідного просторового розміщення популяцій має такий вигляд:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = rx - \alpha xy + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2} = P(x, y) + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \\ \frac{dy}{dt} = -qy + \beta xy + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2} = Q(x, y) + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}, \end{cases} \quad (2.23)$$

де  $D_x$  і  $D_y$  — коефіцієнти дифузії, що характеризують швидкість переміщення популяцій жертви і хижака відповідно в межах займаних ними частин простору. Таким чином, на швидкість зміни чисельності популяцій впливає наявність «хаотичного» руху особин у просторі, який формує їх потік з більш «заселеної» у менш «заселену» («безпечнішу») місцевість.

Точкова модель (2.23) ( $D_x = D_y = 0$ ) має два стаціонарні стани:

$$\begin{cases} P(x, y) = rx - \alpha xy = x(r - \alpha y) = 0 \\ Q(x, y) = -qy + \beta xy = y(-q + \beta x) = 0 \end{cases} .$$

1)  $\bar{x} = 0$  і  $\bar{y} = 0$ ;

2)  $\bar{x} = \frac{q}{\beta}$  і  $\bar{y} = \frac{r}{\alpha}$ . (2.24)

Отже, можливе співіснування обох популяцій. Як приклад дослідимо стаціонарний стан 2 на стійкість методом Ляпунова:

$$\begin{aligned} P'_x(x, y) &= r - \alpha y; P'_y(x, y) = -\alpha x; Q'_x(x, y) = \\ &= \beta y; Q'_y(x, y) = -q + \beta x; \end{aligned}$$

$$a = P'_x(\bar{x}, \bar{y}) = 0; b = P'_y(\bar{x}, \bar{y}) = -\frac{\alpha q}{\beta};$$

$$c = Q'_x(\bar{x}, \bar{y}) = \frac{\beta r}{\alpha}; d = Q'_y(\bar{x}, \bar{y}) = 0;$$

$$\lambda_{1,2} = \pm \sqrt{-rq} = \pm i\sqrt{rq} . \quad (2.25)$$

Цей стаціонарний стан є центром, навколо якого відбуваються незгасаючі (періодичні) коливання чисельності обох популяцій з частотою  $\omega = \sqrt{rq}$ , яка залежить від коефіцієнтів народження особин жертви і смертності особин хижака.

Дослідимо на стійкість стаціонарні стани розподіленої системи (2.23), визначивши показники  $p_{1,2}$  (2.16):

$$p_{1,2} = -\frac{k^2(D_x + D_y)}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{k^2(D_x - D_y)}{2}\right)^2 - rq} . \quad (2.26)$$

Розглянемо випадок, який часто трапляється у реальних ситуаціях, коли рухливість особин жертви істотно менша за рухливість особин хижака, тобто  $D_y \gg D_x$ . Тоді вираз (2.26) можна спростити:

$$p_{1,2} = -\frac{k^2 D_y}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{k^2 D_y}{2}\right)^2 - rq} . \quad (2.27)$$

Як бачимо, за будь-яких значень параметрів моделі стаціонарний стан розподіленої системи (2.23) буде або стійким вузлом ( $p_{1,2} < 0$ , безколивальний рух), або стійким фокусом ( $\operatorname{Re} p_{1,2} < 0$ ,

коливальний рух з частотою  $\omega = \sqrt{rq - \left(\frac{k^2 D_y}{2}\right)^2}$ ).

На рис. 2.4 наведено результати обчислювального експерименту щодо описаної вище моделі, а саме формування у просторі «хвилі переслідування» особинами хижака особин жертв (вважалося, що міграція особин жертви відсутня, тобто  $D_x = 0$ ). На «фронті» хвилі переслідування формується максимальний пік чисельності як особин хижаків, так і особин жертв. За фронтом хвилі у системі встановлюється квазірівновага і значення досліджуваних величин близькі до постійних. Часова динаміка формування профілю чисельності особин хижаків (рис. 2.5) засвідчує близькість процесу на цій ділянці часу до автотельного режиму, що відповідає біжній хвилі.

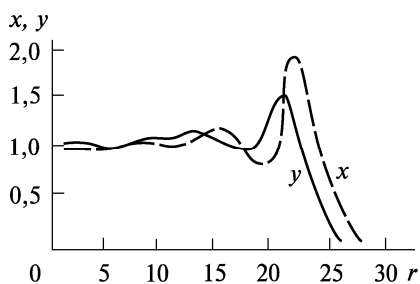
Нарешті, врахувавши у моделі «хижак—жертва» (2.23) початкові та відповідні граничні умови, представимо її розв'язки у вигляді 3D-кривих  $x(t, r)$  та  $y(t, r)$  (рис. 2.6, див. вклейку).

**Завдання 1 для самостійної роботи.** У фізіології клітини істотну роль відіграють процеси дифузії. Концентрації біологічно активних речовин, які продукують клітини, а також споживаються ними, згідно з дифузійними закономірностями, розподіляються певним чином по клітині.

Розглянемо дифузію деякої речовини у клітині сферичної форми, яка оточена рідким середовищем. З урахуванням сферичної симетрії задачі рівняння дифузії мають такий вигляд:

$$\begin{cases} \frac{\partial x}{\partial t} = D_x \left( \frac{\partial^2 x}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial x}{\partial r} \right) + q(r), \\ \frac{\partial y}{\partial t} = D_y \left( \frac{\partial^2 y}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial y}{\partial r} \right), \end{cases}$$

де  $x$  та  $y$  — концентрація речовини всередині та зовні клітини відповідно;  $q(r)$  — кількість речовини, яка продукується в одиниці об'єму клітини за одиницю часу (якщо в об'ємі клітини речовина поглинається, то  $q(r) < 0$ );  $D_x$  та  $D_y$  — коефіцієнт дифузії речовини всередині та зовні клітини відповідно.



**Рис. 2.4.** Зміна чисельності особин хижака  $y$  та жертви  $x$  залежно від просторової координати  $r$  за умови  $D_x = 0$  (міграція особин жертви відсутня)

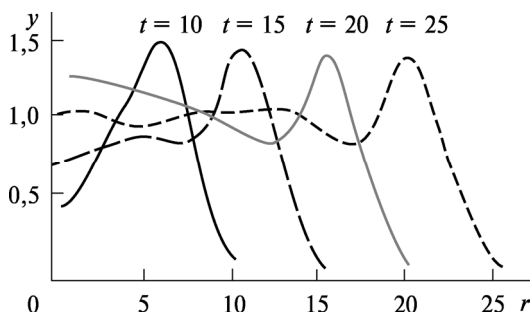
$n$  — проникність мембрани клітини.

Початкові та граничні умови задачі мають такий вигляд:

$$\begin{cases} x(0, r) = x_0, & y(0, r) = y_0, \\ D_x \frac{\partial x}{\partial r} \Big|_{r=r_0} = D_y \frac{\partial y}{\partial r} \Big|_{r=r_0}, \\ D_x \frac{\partial x}{\partial r} \Big|_{r=r_0} = n(y - x) \Big|_{r=r_0}, \end{cases}$$

де  $x_0$  та  $y_0$  — початкова (вихідна) концентрація речовини всередині та зовні клітини відповідно;  $r_0$  — ефективний радіус клітини;

**Рис. 2.5.** Зміна чисельності особин хижака  $y$  залежно від просторової координати  $r$  та часу  $t$  за умови  $D_x = 0$  (міграція особин жертви відсутня)



Чисельно знайти розв'язки моделі дифузії речовини (обмінних процесів) у клітині за умови: а)  $q(r) = q = \text{const}$ ; б)  $q(r) = qr$ .

**Завдання 2 для самостійної роботи.** Дослідити процес самоорганізації у спрощеній моделі реакції Білоусова—Жаботинського (виникнення спонтанних хвиль — «провідних центрів» та утворення ДС).

## СТОХАСТИЧНІ МОДЕЛІ БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

### § 1. Марковські процеси зі скінченною множиною станів

Досі для описування динамічних біологічних процесів ми використовували апарат континуальних диференціальних рівнянь. Однак за обмеженої (доволі малої) кількості біомолекул у системі (наприклад, у випадку великих за молекулярною масою біомакромолекул) або особин популяції доводиться безпосередньо враховувати дискретність їх появи чи зникнення — актів «народження» та «загибелі». Поведінку таких дискретних систем описують стохастичними рівняннями, які ґрунтуються на теорії ймовірності.

Низка біологічних об'єктів добре описується, зокрема так званих *марковських процесів* зі скінченною множиною станів. Нагадаємо основні поняття, пов'язані з такими процесами.

Нехай система може перебувати в одному з  $N$  станів  $l_1, \dots, l_N$ . Якщо в момент часу  $t \geq 0$  система перебуває у стані  $l_i$ , то вона проведе у ньому ще деякий випадковий час  $\tau_i$ , більший заданого періоду часу  $S$ , з ймовірністю  $p\{\tau_i > S\} = \lambda_i e^{-\lambda_i S}$ , де  $\lambda_i > 0$  — деяка стала величина. За визначенням, при  $S = 0$   $p\{\tau_i > 0\} = S$ . Далі система переходить зі стану  $l_i$  в  $l_j$  з ймовірністю  $p_{ij}$ , незалежно від того, що відбувалось із системою до моменту переходу  $\sum_{i \neq j} p_{ij} = 1$ .

Розрахувавши середнє значення  $M\tau_i$  (математичне сподівання величини  $\tau_i$ ), отримаємо

$$M\tau_i = \int_0^{\infty} t e^{-\lambda_i t} \lambda_i dt = \frac{1}{\lambda_i}. \quad (3.1)$$

Ця величина визначає середній час перебування системи у стані  $l_i$ .

Нехай  $r_k(t)$  — ймовірність знаходження системи у стані  $k$  в момент часу  $t$ . Взявши до уваги, що переходи у системі марков-

ського характеру, можна вважати, що ймовірність перебування системи у стані  $k$  в момент  $(t + \Delta t)$  є сумою добутків ймовірностей знаходження системи у кожному зі станів  $i$  на ймовірності переходів з цих станів у  $k$ -й стан  $p_{ik}$  за час  $\Delta t$ :

$$r_k(t + \Delta t) = \sum_{i=1}^N r_i(t) p_{ik}(\Delta t). \quad (3.2)$$

З виразу (3.2) випливає диференціальне рівняння для величини  $r_k(t)$ :

$$\frac{dr_k}{dt} = \sum_{i=1}^N p_{ik} r_i(t), \quad (3.3)$$

де  $p_{ik} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} p_{ik}(\Delta t)$ .

Рівняння (3.3) повністю визначає еволюцію розподілу ймовірностей станів системи. Усі стаціонарні розподіли задовольняють систему алгебраїчних рівнянь:

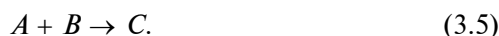
$$\sum_{i=1}^N p_{ik} \bar{r}_i = 0. \quad (3.4)$$

Таких стаціонарних розподілів у системі може бути декілька. Однак для марковських процесів функція  $r(t)$  при  $t \rightarrow \infty$  зводиться до єдиного стаціонарного розподілу.

## § 2. Приклади стохастичних моделей біологічних процесів

Стохастичні моделі — це моделі, в яких значення шуканих величин залежать від розподілу ймовірності. Розглянемо класичні модельні задачі.

**Приклад 1.** Як приклад марковського процесу розглянемо стохастичну модель для бімолекулярної хімічної реакції:



$N_1$  і  $N_2$  — початкові (при  $t = 0$ ) кількості молекул  $A$  і  $B$  відповідно;  $x_t$  — число молекул  $C$  у момент часу  $t$ . Якщо на утворення однієї молекули  $C$  витрачаються одна молекула  $A$  та одна молекула  $B$ , то молекул  $A$  і  $B$  у момент часу  $t$  буде  $N_1 - x_t$  та  $N_2 - x_t$  відповідно. Позначимо через  $p_k(t)$  ймовірність того, що у момент  $t$  існує  $k$  молекул  $C$ , де  $k = 0, 1, \dots, N_3$  і  $N_3 = \min(N_1, N_2)$ .



Нехай ймовірність зіткнення двох фіксованих молекул  $A$  і  $B$  за малий інтервал часу  $\Delta t$  дорівнює  $\lambda$ . Коефіцієнт  $\lambda$  визначається умовами, за яких відбувається реакція (наприклад, температура, концентрація молекул, значення рН середовища).

Припустимо, що ймовірність того, що за час  $\Delta t$  відбудеться «зустріч» між молекулами  $A$  і  $B$ , пропорційна числу різних пар. Вважатимемо, якщо до моменту часу  $t$  вже утворилось  $x_t$  молекул  $C$ , то у момент  $t$  число реакційно здатних пар, які залишилися, дорівнює  $(N_1 - x_t)(N_2 - x_t)$ .

Складемо диференціальні рівняння для функцій  $p_k(t)$  — ймовірностей того, що у момент часу  $t$  буде нуль, одна і т. д. молекул  $C$ .

Ймовірність  $p_0(t + \Delta t)$  того, що до моменту  $(t + \Delta t)$  буде нуль молекул  $C$  (тобто відсутні продукти реакції), дорівнює добутку (оскільки події незалежні) ймовірності  $p_0(t)$  того, що в момент  $t$  було нуль молекул  $C$  на ймовірність  $p_0(\Delta t)$  того, що за проміжок часу  $\Delta t$  жодної нової молекули  $C$  не утворилось:  $p_0(t + \Delta t) = p_0(t)p_0(\Delta t)$ .

Отже, до моменту  $t$  існує  $N_1$  і  $N_2$  молекул  $A$  і  $B$  відповідно. Ймовірність зіткнення двох молекул  $A$  і  $B$  за час  $\Delta t$  дорівнює  $\lambda$ . Тоді загальна ймовірність утворення хоча б однієї молекули  $C$  за час  $\Delta t$  дорівнює  $\lambda N_1 N_2 \Delta t$ . Ймовірність того, що за час  $\Delta t$  не утворюється жодної молекули  $C$ , дорівнює  $p_0(\Delta t) = 1 - \lambda N_1 N_2 \Delta t$ . Отже, маємо

$$p_0(t + \Delta t) = p_0(t) (1 - \lambda N_1 N_2 \Delta t). \quad (3.6)$$

З виразу (3.6) отримаємо диференціальне рівняння для функції  $p_0(t)$ :

$$\frac{dp_0}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{p_0(t + \Delta t) - p_0(t)}{\Delta t} = -\lambda N_1 N_2 p_0(t). \quad (3.7)$$

До рівняння (3.7) потрібно додати початкову умову

$$p_0(0) = 1. \quad (3.8)$$

Аналогічно можна отримати диференціальне рівняння для функції  $p_k(t)$ ,  $k > 0$ :

$$\frac{dp_k}{dt} = \lambda (N_1 - k + 1)(N_2 - k + 1) p_{k-1}(t) - \lambda (N_1 - k)(N_2 - k) p_k(t) \quad (3.9)$$

з початковою умовою

$$p_0(0) = 0. \quad (3.10)$$

У результаті отримаємо систему (3.7), (3.9) з  $N_3 + 1$  рівнянь. Така система має просту структуру. Перше рівняння містить лише невідому функцію  $p_0(t)$ , друге — лише  $p_1(t)$  і  $p_0(t)$ ,  $k$ -те — лише  $p_k(t)$  і  $p_{k-1}(t)$ . Це так звана система зщеплених рівнянь.

Розв'язок лінійного диференціального рівняння (3.7) з початковою умовою (3.8) має вигляд

$$p_0(t) = e^{-\lambda N_1 N_2 t}. \quad (3.11)$$

Після того як функція  $p_0(t)$  стала відомою, з рівняння (3.9) при  $k = 1$  знаходимо  $p_1(t)$  і т. д. За визначенням, середнє число молекул  $C$  (математичне сподівання величини  $x(t)$ ), які утворились у момент часу  $t$ , задається формулою

$$m(t) = Mx(t) = \sum_{k=0}^{N_3} k p_k(t). \quad (3.12)$$

З рівнянь (3.7) і (3.9) можна отримати диференціальне рівняння для функції  $m(t)$ :

$$\frac{dm}{dt} = \lambda(N_1 - m(t))(N_2 - m(t)) + Dx(t), \quad (3.13)$$

де  $Dx(t) = Mx^2(t) - [Mx(t)]^2$  — дисперсія величини  $x(t)$  ( $Mx^2(t) = \sum_{k=0}^{N_3} k^2 p_k(t)$ ).

Якщо кількість молекул  $C$  велика, тобто  $N_3 \rightarrow \infty$ , то останнім доданком у виразі (3.13) можна знехтувати. У результаті отримаємо рівняння, яке описує *закон діючих мас*:

$$\frac{dm}{dt} = \lambda(N_1 - m(t))(N_2 - m(t)), \quad m(0) = 0. \quad (3.14)$$

**Приклад 2.** *Моделі розмноження та загибелі особин у популяції з урахуванням випадкових змін середовища.* Розглянемо ймовірнісний опис процесу розмноження і загибелі особин (організмів) у популяції. Вважатимемо, що ймовірність появи одного нащадка в однієї особини в інтервалі часу  $\Delta t$  дорівнює  $\alpha \Delta t$ , тому для усієї популяції ймовірність збільшення її чисельності на одиницю дорівнює  $\alpha n \Delta t$ . Припустимо також, що ймовірність загибелі однієї особини становить  $\beta \Delta t$ . Ймовірність того, що розмір популяції у момент часу  $t + \Delta t$  становить  $n$  особин, у такому випадку відображає суму ймовірностей трьох подій:

- 1) у момент часу  $t$  було  $n$  особин, за час  $\Delta t$  це число не змінилося;
- 2) у момент часу  $t$  було  $n - 1$  особина, за час  $\Delta t$  їх кількість збільшилася на одиницю;
- 3) у момент часу  $t$  було  $n + 1$  особина, за час  $\Delta t$  їх кількість зменшилася на одиницю.

Таким чином, вираз для шуканої ймовірності  $p_n(t + \Delta t)$  набуває вигляду

$$p_n(t + \Delta t) = p_{n-1}(t)\alpha(n-1)\Delta t + p_n(t)(1 - \alpha n\Delta t - \beta n\Delta t) + p_{n+1}(t)\alpha(n+1)\Delta t. \quad (3.15)$$

З виразу (3.15) легко отримати диференціальне рівняння для функції  $p_n(t)$ :

$$\begin{aligned} \frac{dp_n}{dt} &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{p_n(t + \Delta t) - p_n(t)}{\Delta t} = \\ &= \alpha(n-1)p_{n-1}(t) - (\alpha + \beta)np_n(t) + \alpha(n+1)p_{n+1}(t). \end{aligned} \quad (3.16)$$

Його розв'язок такий:

$$p_n(t) = \sum_{i=0}^{\min(n_0, n)} C_{n_0}^i C_{n_0+n-i-1}^{n_0-1} g^{n_0-i} h^{n-1} (1-g-h)^i, \quad n \geq 1, \quad (3.17)$$

де  $C_{n_0}^i = \frac{n_0!}{i!(n_0-i)!}$ ,  $n_0$  — початкова чисельність популяції і  $g = \frac{\beta(e^{(\alpha-\beta)t} - 1)}{\alpha(e^{(\alpha-\beta)t} - \beta)}$ ,  $h = \frac{g}{\beta}$ .

Математичне сподівання і дисперсія розподілу (3.17) запишемо у вигляді

$$\begin{aligned} M(t) &= n_0 e^{(\alpha-\beta)t}, \\ D(t) &= \frac{n_0(\alpha+\beta)}{(\alpha-\beta)} e^{2(\alpha-\beta)t} (1 - e^{-(\alpha-\beta)t}). \end{aligned} \quad (3.18)$$

Значимо, що математичне сподівання (3.18), як середнє значення шуканої величини, збігається зі значенням чисельності популяції у детермінованій моделі, за якої значення шуканої величини може бути розраховано точно, а вираз для дисперсії за-свідчує значну флуктуаційну мінливість.

Позначимо через  $p_0(t)$  імовірність того, що через певний час не залишиться жодної живої особини популяції ( $n = 0$ ). Її можна знайти, прирівнявши праву частину рівняння (3.17) до нуля, причому  $t \rightarrow \infty$ :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} p_0(t) = \begin{cases} 1, & \alpha \leq \beta, \\ \left(\frac{\beta}{\alpha}\right)^{n_0}, & \alpha > \beta. \end{cases} \quad (3.19)$$

Отже, якщо швидкість розмноження не перевищує швидкості загибелі особин популяції, їх вимирання рано чи пізно обов'язково відбудеться. У протилежному випадку ймовірність вимирання особин становить  $\left(\frac{\beta}{\alpha}\right)^{n_0}$ .

Флуктуації умов середовища можуть приводити до зміни характеру взаємодій між окремими особинами, тобто до випадкової зміни параметрів моделі. Для моделі експоненціального зростання — це випадкові зміни коефіцієнта природного приросту  $\alpha$ , врахування яких приводить до розгляду такого вихідного рівняння:

$$\frac{dn}{dt} = (\alpha + x(t))n, \quad (3.20)$$

де  $x(t)$  — випадкова величина із середнім значенням, що дорівнює нулю. Це означає, що при кожному  $t$  випадкові величини  $x(t)$  мають однакові розподіли і між флуктуаціями у послідовні моменти часу відсутня кореляція (тобто флуктуації корелюють між собою лише протягом періодів, незначних порівняно з характерним часом системи (у нашій моделі  $1/\alpha$ )). Ймовірнісний розподіл величини має середнє значення  $M(t) = n_0 e^{\alpha t}$ , що дорівнює відповідному значенню  $x$  за відсутності флуктуації чинників середовища. Дисперсія визначається так:  $D(t) = S^2(t) = n_0^2 e^{2\alpha t} (e^{\sigma^2 t} - 1)$ , де  $\sigma^2$  — дисперсія величини  $x(t)$ . Отримаємо

$$\frac{S(t)}{M(t)} = \sqrt{e^{\sigma^2 t} - 1}. \text{ Отже, з часом коливання чисельності популяції}$$

стають різкішими: при  $\alpha < \sigma^2$  ймовірність виродження з часом зростає, наближаючись до одиниці, — чисельність популяції нестійка (іншими словами, достатньо тривала дія збурень з великою ймовірністю може призвести до її загибелі); при  $\alpha > \sigma^2$  ймо-

вірність виродження зменшується і за  $t \rightarrow \infty$  наближається до нуля — чисельність популяції стійка. Важливо зазначити, що ділянка стійкості, оцінена за будь-яким критерієм на підставі стохастичної моделі, як правило, є вузкою від аналогічної ділянки для детермінованої моделі, яка добре описує поведінку популяцій з великою чисельністю.

**Приклад 3.** *Модель перенесення електронів у фотосинтетичних комплексах молекул — компонент електрон-транспортного ланцюга.* Розглянемо деякий мультиферментний комплекс, у якому кожен з ферментів може перебувати у декількох різних (дискретних) станах. Стани окремих компонентів мультиферментного комплексу можуть бути вільним ферментом, комплексом ферменту із субстратом, продуктом, модифікатором, тобто різноманітними конформаціями ферменту, його протонаними та депротонаними формами тощо.

Процеси трансформації енергії під час дихання та фотосинтезу включають як необхідний елемент перенесення електронів електрон-транспортним ланцюгом (ЕТЛ), утвореним вбудованими у мембрану окисно-відновними ферментами. ЕТЛ мітохондрій, хлоропластів і хроматофорів фотосинтезуючих бактерій дуже подібні на рівні як окремих носіїв електронів, так і окремих комплексів молекул-носіїв. Один повний ланцюг перенесення електрона складається з декількох окремих комплексів. Вони є природними субодинаціями ЕТЛ, які здатні ефективно переносити електрон. Крім того, ЕТЛ містить ділянки, на яких електрон переносить окремі носії. Так, якщо носії електронів доволі рухливі для того, щоб взаємодіяти один з одним зіткненнями, то окисно-відновні стани окремих носіїв можна вважати незалежними і кінетику перенесення електронів описувати за законом діючих мас. У загальному ж випадку для опису перенесення електронів у комплексі необхідно розглянути усі стани, у яких може перебувати цей комплекс.

Позначимо стани мультиферментного комплексу через  $S_1, S_2, \dots, S_n$  і введемо ймовірність того, що комплекс носіїв перебуває у стані  $S_i$  у момент часу  $t$ :  $p(S_i, t) = p_i(t)$ . Події  $S_1, S_2, \dots, S_n$  не сумісні і утворюють повну групу подій, для яких виконується

$$\text{умова } \sum_{i=1}^n p_i(t) = 1.$$

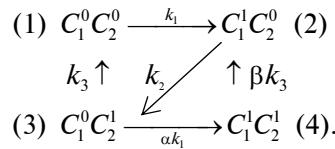
Розглянемо переходи між станами  $S_i$  мультиферментного комплексу носіїв як марковський процес зі скінченною множиною станів і неперервним часом. У такому разі переходи ком-

плексу з одного стану в інший описуємо системою лінійних звичайних диференціальних рівнянь відносно ймовірностей:

$$\frac{dp_i}{dt} = \sum_{j=1}^n (p_j k_{ji} - p_i k_{ij}), \quad p_i(0) = b_i, \quad (3.21)$$

де  $k_{ij}$  — константи швидкості переходу між станами  $i$  та  $j$ ;  $b_i$  — початкове значення ймовірності  $i$ -го стану.

При розгляді конкретних ЕТЛ зручно уявляти стани комплексу у вигляді розміченого графу, у вершинах якого показано стани комплексу, а стрілки вказують напрямок переходів між цими станами. Наприклад, для перенесення електронів у комплексі з двох носіїв  $C_1 C_2$  розмічений граф станів має такий вигляд:



Тут верхні індекси 0 та 1 вказують на відсутність або наявність електрона на відповідному носії, цифри в дужках — номер стану комплексу;  $k_1, k_2, k_3$  — константи швидкостей відповідних переходів. Зауважимо, що у загальному випадку константи швидкостей переходу між станами мультиферментного комплексу можуть залежати від станів носіїв, які не беруть безпосередньої участі у реакції (*ефект кооперативності*). Тому параметри  $\alpha$  і  $\beta$  характеризують ступінь кооперативності: наприклад, швидкість надходження електронів від зовнішнього донора на носій  $C_1$  може виявитися різною залежно від редокс-стану носія  $C_2$  ( $\alpha$ ).

Система лінійних диференціальних рівнянь першого порядку для ймовірностей станів комплексу  $C_1 C_2$  має вигляд

$$\begin{cases} \frac{dp_1}{dt} = k_3 p_3 - k_1 p_1, \\ \frac{dp_2}{dt} = k_1 p_1 + \beta k_3 p_4 - k_2 p_2, \\ \frac{dp_3}{dt} = k_2 p_2 - (k_3 + \alpha k_1) p_3, \\ \frac{dp_4}{dt} = \alpha k_1 p_3 - \beta k_3 p_4, \end{cases} \quad p_i(0) = b_i, \quad i = \overline{1, 4}. \quad (3.22)$$

Розв'язавши систему рівнянь (3.22) відносно невідомих ймовірностей станів мультиферментного комплексу  $p_i$  ( $i = \overline{1,4}$ ), легко знайти ймовірності певних станів окремих носіїв. Для цього потрібно просумувати ймовірності усіх тих станів комплексу, які містять розглядуваний носій у цьому стані. Наприклад, ймовірності того, що перший і другий носії перебувають в окисненому стані, дорівнюють сумі ймовірностей першого і третього станів та першого і другого станів відповідно:

$$\begin{aligned} p(C_1^0) &= p(C_1^0 C_2^0) + p(C_1^0 C_2^1) = p_1 + p_3 = 1 - p(C_1^1), \\ p(C_2^0) &= p(C_1^0 C_2^0) + p(C_1^1 C_2^0) = p_1 + p_2 = 1 - p(C_2^1). \end{aligned} \quad (3.23)$$

**Завдання 1 для самостійної роботи.** Знайти та дослідити на стійкість стаціонарні стани моделі (3.22), прийнявши  $\alpha = \beta = 1$ . Побудувати відповідні кінетичні криві.

**Завдання 2 для самостійної роботи.** Розглянемо деяку популяцію, яка існує в одновимірному ареалі (наприклад, берег, на якому живуть малорухливі тварини). Якщо в генофонді популяції внаслідок мутації з'являється ген із селективною перевагою, то у подальшому він поступово поширюється. Припустимо, що розглядувані особини диплоїдні. Ймовірності (частоти) ( $p$  і  $q = 1 - p$ ), з якими стикаються особини з різними наборами генів, такі:

$$aa \rightarrow p^2; \quad Aa \rightarrow 2pq; \quad AA \rightarrow q^2.$$

Якщо мутантний ген  $a$  домінуючий, то частоти наборів після відбору будуть такими:

$$aa \rightarrow (1 + m)p^2; \quad Aa \rightarrow 2(1 + m)pq; \quad AA \rightarrow q^2,$$

де  $1 + m$  — коефіцієнт селективності гена  $a$ .

Якщо коефіцієнт селективності мало відрізняється від одиниці, тобто  $m \ll 1$ , то приріст ймовірності  $p$  за одне покоління визначається виразом:  $\Delta p = mpq^2$ . Поширення мутантного гена зумовлено як його селективною перевагою, так і однорідною міграцією в ареалі, тоді розподіл ймовірності  $p(t, x)$  мутантного гена опишемо рівнянням

$$\frac{\partial p}{\partial t} = mp(1-p)^2 + D \frac{\partial^2 p}{\partial x^2},$$

де  $D$  — коефіцієнт дифузії особин ареалом.

Зауважимо, що у випадку рецесивного гена, який має селективну перевагу, наведене вище рівняння набуде вигляду

$$\frac{\partial p}{\partial t} = mp^2(1-p) + D \frac{\partial^2 p}{\partial x^2}.$$

Знайти та проаналізувати стаціонарні стани цих рівнянь за умови  $D = 0$  (точкова система). Чисельно знайти їх розв'язки, задавши початкову та граничні умови.



## ЕМПІРИЧНИЙ МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ СКЛАДНИХ ГРАФІЧНИХ ЗАЛЕЖНОСТЕЙ У БІОЛОГІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ

У фізико-хімічній біології дослідники часто мають справу зі складними експериментальними графічними залежностями, які потрібно аналізувати навіть тоді, коли молекулярний механізм процесу досконало ще не вивчений. У розділі як приклад описано емпіричний багатопараметричний метод комплексного механокінетичного аналізу спонтанної скоротливої відповіді вісцеральних гладеньких м'язів в ізометричному режимі. Наведено лінеаризаційний графічний критерій можливості застосування цього методу для опису повної механокінетичної кривої циклу скорочення—розслаблення. Такий підхід дає можливість визначити низку кількісних показників, які на феноменологічному рівні добре описують повну механокінетичну криву. Проілюстровано використання методу під час вивчення закономірностей дії фізико-хімічного (гіпермагнієве середовище), метаболічного (утеротонічний пептидний гормон окситоцин) та фармакологічного (калікс[4]арен С-90) чинників на процеси електро- та фармакомеханічного спряження (досліди професора О.В. Цимбалюк).

Підкреслимо, що вивчення у модельних дослідах *in vitro* кінетики на рівні циклу скорочення—розслаблення вісцеральних гладеньких м'язів в ізометричному та ізотонічному режимах — важливий крок на шляху розуміння іонних, молекулярних, мембранних і клітинних механізмів феномену електро- та фармакомеханічного спряження. Таке дослідження є основою коректного з'ясування кількісних закономірностей дії фізико-хімічних, метаболічних і фармакологічних чинників на скоротливу відповідь цих м'язів. Так, створення і апробація нових фармакологічних сполук, спрямованих на боротьбу з небезпечними хворобами, пов'язаними з порушенням функціонування вісцеральних гладеньких м'язів (наприклад, патології моторики шлунково-кишкового тракту; гіпер- та гіпотонус матки, спонтанні аборти, викидні, маткові кровотечі та ін.), практично неможливе без порівняльних досліджень (у форматі норма—патологія) з вивчення

динаміки скоротливої відповіді. Вважають, що механокінетичні параметри м'язового шару стінок вісцеральних органів можуть бути застосовні для діагностування дисфункційних порушень, індукованих ксенобіотиками.

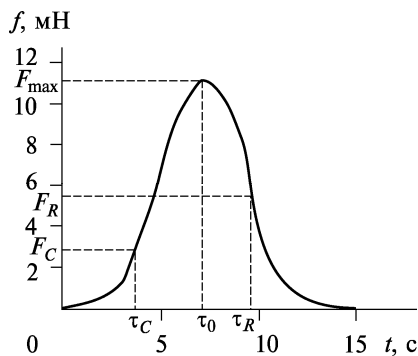
### § 1. Кількісний аналіз повної механокінетичної кривої процесу спонтанного ізометричного скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза. Базове інтегральне механокінетичне рівняння

В ізометричному режимі реєстрації скоротливої активності (довжина м'язового препарату = const) типова механокінетична крива  $f = f(t)$  процесу скорочення—розслаблення гладенького м'яза є складною кривою. Вона характеризується двома точками перегину на рівні фази скорочення (координати  $F_C, \tau_C$ ) та фази розслаблення (координати  $F_R, \tau_R$ ), де  $F$  та  $\tau$  — відповідно значення сили  $f$  та часу  $t$  у точках перегину ( $(d^2f/dt^2) \tau_C, \tau_R = 0$ ), а також точкою екстремуму — максимуму (амплітуди)  $F_{\max}$  сили  $f$  у момент часу  $t = \tau_0$  ( $(df/dt) \tau_0 = 0$ ) (рис. 4.1).

Одне із найпростіших емпіричних рівнянь, що потенційно може задовольняти зазначені вище кінетичні закономірності, характерні для кривої скорочення—розслаблення гладенького м'яза (див. рис. 4.1), має такий вигляд:

$$f = At^n e^{-kt}, \quad (4.1)$$

де  $A, n$  та  $k$  — деякі сталі.



**Рис. 4.1.** Типова повна ізометрична механокінетична крива процесу спонтанного скорочення—розслаблення гладенького м'яза антрального відділу шлунка (*antrum*) (як приклад):  $f$  і  $t$  — миттєві значення сили і часу на рівні скоротливого циклу;  $F_C$  і  $F_R$  — значення сили у точках перегину ( $(d^2f/dt^2) \tau_C, \tau_R = 0$ ) на рівні фаз скорочення і розслаблення у моменти часу  $\tau_C$  та  $\tau_R$  відповідно;  $F_{\max}$  — максимальне значення сили  $f$  у момент часу  $\tau_0$  ( $(df/dt) \tau_0 = 0$ )

Зі співвідношення (4.1) безпосередньо випливає

$$A = \left( \frac{e}{\tau_0} \right)^n F_{\max} = \left( \frac{ke}{n} \right)^n F_{\max}, \quad (4.2)$$

де

$$\tau_0 = \frac{\tau_C + \tau_R}{2} = \frac{n}{k}, \quad \tau_C = \frac{n - \sqrt{n}}{k}, \quad \tau_R = \frac{n + \sqrt{n}}{k}, \quad (4.3)$$

звідки

$$\begin{aligned} \tau_0 - \tau_C &= \frac{\sqrt{n}}{k}, \quad \tau_R - \tau_0 = \frac{\sqrt{n}}{k}, \quad \tau_R - \tau_C = 2 \frac{\sqrt{n}}{k}, \\ \frac{\tau_R - \tau_C}{\tau_R - \tau_0} &= 2, \quad \frac{\tau_R - \tau_0}{\tau_0 - \tau_C} = 1. \end{aligned} \quad (4.4)$$

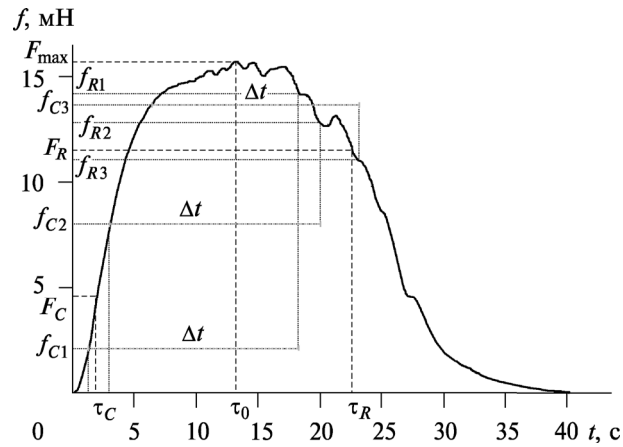
Утім виникає принципове питання: чи дійсно співвідношення (4.1) може коректно описувати механокінетику процесу скорочення—розслаблення гладенького м'яза на рівні повного циклу скоротливого процесу?

Якщо  $f_C$  — значення сили на рівні фази скорочення у момент часу  $t < \tau_0$ , а  $f_R$  — значення сили на рівні фази розслаблення у момент часу  $t + \Delta t > \tau_0$  ( $\Delta t = \text{const}$ , яку задає експериментатор) (рис. 4.2), то відповідно до (4.1) і (4.2) можемо записати:

$$\ln \left( \frac{f_R}{f_C} \right) = -k \cdot \Delta t + n \cdot \ln \left( 1 + \frac{\Delta t}{t} \right). \quad (4.5)$$

Бачимо, що експериментальні механокінетичні криві скорочення—розслаблення гладенького м'яза (рис. 4.3, а) добре лінеаризуються відповідно до співвідношення (4.5), у координатах  $\left[ \ln \left( \frac{f_R}{f_C} \right); \ln \left( 1 + \frac{\Delta t}{t} \right) \right]$  (для усіх випадків лінійних графіків: м'язів сліпої кишки (*caecum*), антрального відділу шлунка (*antrum*), міометрія (*uterus*) щурів величина  $R^2$  становить 0,99) (рис. 4.3, б). Отже, можемо стверджувати, що співвідношення (4.5) і, відповідно, рівняння (4.1) абсолютно точно описують механокінетику спонтанної контрактильної відповіді вісцеральних гладеньких м'язів на рівні повного циклу процесу ізометричного скорочення—розслаблення.

Відповідно до лінеаризованого виразу (4.5) константа  $k$  (розмірність — час<sup>-1</sup>) обчислюють (при заданому значенні  $\Delta t = \text{const}$ ) за



**Рис. 4.2.** Кількісний аналіз типової механокінетичної кривої процесу спонтанного скорочення—розслаблення гладенького м'яза *uterus* (як приклад) з метою використання лінеаризованого рівняння (4.5) для визначення параметрів  $n$  і  $k$ :  $f_{C1}$ ,  $f_{C2}$  та ін. — значення сили  $f$  на рівні фази скорочення ( $t < \tau_0$ );  $f_{R1}$ ,  $f_{R2}$  та ін. — значення сили  $f$  на рівні фази розслаблення ( $t > \tau_0$ );  $\Delta t = 17$  с — сталий фіксований інтервал часу, заданий експериментатором;  $\tau_0$  — значення часу, за якого спостерігається максимальне значення сили  $F_{\max}$

величиною відрізка, що відсікається при екстраполяції лінійного графіка на вісь ординат, а константа  $n$  (не має розмірності) — за значенням тангенса кута нахилу цього графіка. У наших досліджах виявилось, що у разі спонтанної ізометричної активності вісцеральних гладеньких м'язів *caecum*, *antrum* та *uterus* (див. рис. 4.3) значення  $n$  становлять 15,15; 4,39 та 2,29 відповідно,  $k$  — 10,4; 0,61 та 0,40 с<sup>-1</sup> відповідно (втім величини  $n$  та  $k$  найімовірніше можуть залежати від віку та гормонального статусу тварин, фізико-хімічних умов проведення експерименту (температура і склад середовища) тощо).

За результатами, наведеними на рис. 4.3, б, можна стверджувати, що співвідношення (4.1) дійсно коректно описує повну механокінетичну криву у випадку процесу спонтанного скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза у реальних фізіологічних експериментах (див. рис. 4.3, а). Відповідно до співвідношень (4.1) і (4.2), запишемо вираз для миттєвого значення сили  $f$  у випадку механокінетичної кривої в ізометричному режимі:

$$f = F_{\max} \left( \frac{kt}{n} \right)^n e^{n-kt}. \quad (4.6)$$

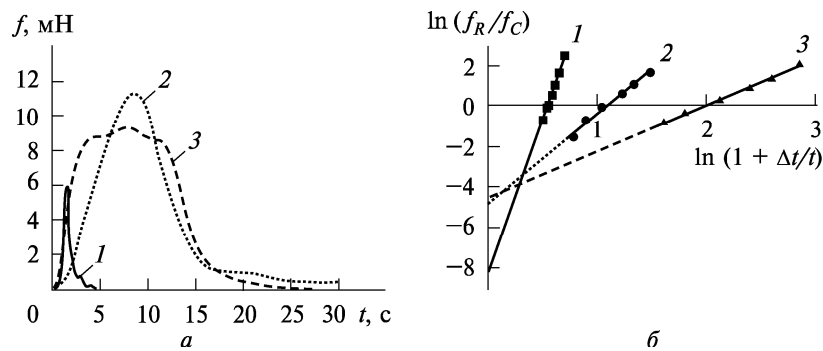
Таким чином, рівняння (4.6) можна вважати базовим механокінетичним емпіричним рівнянням, яке описує куполоподібну динаміку спонтанного скорочення—розслаблення вісцеральних гладеньких м'язів за ізометричних умов. По суті, воно є інтегральним рівнянням, оскільки тлумачить динаміку скоротливої відповіді м'яза із залученням первинних експериментальних змінних  $f, t$ .

З виразів (4.3) і (4.4) отримуємо співвідношення для емпіричних констант  $n$  і  $k$ , що входять у базове інтегральне механокінетичне рівняння (4.6):

$$n = \left( \frac{\tau_0}{\tau_R - \tau_0} \right)^2 = \left( \frac{\tau_0}{\tau_0 - \tau_C} \right)^2, \quad (4.7)$$

$$k = \frac{\tau_0}{(\tau_R - \tau_0)^2} = \frac{\tau_0}{(\tau_0 - \tau_C)^2}. \quad (4.8)$$

З виразів (4.7) і (4.8) бачимо, що значення констант  $n$  та  $k$ , які входять до базового інтегрального механокінетичного рівняння (4.6) і які обчислюють з використанням лінеаризованих, відповідно до рівняння (4.5), графіків, визначаються виключно характеристичними часовими параметрами повної механокінетичної кривої (див. рис. 4.1) —  $\tau_C, \tau_R$  і  $\tau_0$ . Результати дослідів (рис. 4.3—4.7) вказують на те, що типові значення  $n$  досить кон-



**Рис. 4.3.** Механокінетичний аналіз спонтанної ізометричної скоротливої відповіді вісцеральних гладеньких м'язів: *a* — первинні експериментальні механокінетичні криві; *б* — лінеаризовані механокінетичні графіки у випадку використання співвідношення (4.5); 1 — сліпа кишка (*caecum*); 2 — антральний відділ шлунка (*antrum*); 3 — міометрій (*uterus*) шурів; у випадках 1, 2 та 3 значення  $n$  та  $k$  становлять 15,15; 4,39; 2,29 та 10,4, 0,61, 0,40  $\text{с}^{-1}$  відповідно; для усіх лінійних графіків  $R^2 = 0,99$

сервативні: у випадку спонтанних скорочень вісцеральних гладеньких м'язів ці значення становлять переважно 1,5—4,5, хоча іноді величина  $n$  може бути значно більшою — наприклад 15,15 у випадку м'яза *saesum* (див. рис. 4.3). Значення константи  $k$  також консервативні, бо змінюються від 0,3 до 0,67 с<sup>-1</sup>, однак для м'яза сліпої кишки (*saesum*) ця величина становить 10,4 с<sup>-1</sup> (див. рис. 4.3).

## § 2. Характеристичне інтегральне механокінетичне рівняння.

### Перша закономірність спонтанного ізометричного скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза

Миттєва швидкість зміни механічного напруження гладенького м'яза ( $v = df/dt$ ) у випадку процесу спонтанного скорочення—розслаблення, відповідно до виразу (4.6), дорівнює ( $v > 0$  при  $t < \tau_0$ ;  $v < 0$  при  $t > \tau_0$ ):

$$v = F_{\max} \left( \frac{kt}{n} \right)^n e^{n-kt} \left( \frac{n}{t} - k \right). \quad (4.9)$$

Звідси з урахуванням виразу (4.6) маємо

$$v = f \frac{n - kt}{t}. \quad (4.10)$$

Універсальність цього характеристичного рівняння полягає у тому, що воно дає можливість за ізометричного режиму обчислити значення миттєвої швидкості зміни механічного напруження вісцерального гладенького м'яза (у будь-який момент часу  $t$ ) у випадку повної механокінетичної кривої за вимірюваним значенням сили  $f$  та певних величин констант  $n$  і  $k$  (визначаються з лінеаризованих графіків) (див. рис. 4.3,  $\vartheta$ ). По суті, рівняння (4.10) відображає диференціальну форму базового інтегрального механокінетичного рівняння (4.6), бо тлумачить динаміку скоротливої відповіді м'яза із залученням змінних  $v = df/dt$ ,  $f$ ,  $t$ . Дійсно, інтегрування рівняння (4.10) веде до базового інтегрального рівняння (4.6).

З рівняння (4.10), яке є головним узагальнювальним рівнянням скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза за ізометричних умов, випливає, що

$$\frac{v}{f} = \frac{n}{t} - k. \quad (4.11)$$

Звідси маємо першу емпіричну закономірність спонтанного скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза у разі ізометричного режиму: для повної механокінетичної кривої у будь-який момент часу  $t$  співвідношення миттєвої швидкості  $v$  зміни сили до миттєвого значення сили  $f$  змінюється обернено пропорційно часу скоротливого процесу.

**§ 3. Сили та максимальні швидкості скорочення—розслаблення у точках перегину механокінетичної кривої. Друга і третя закономірності спонтанного ізометричного скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза**

Відповідно до рівнянь (4.4) і (4.6), для сили  $f = F_C$  у точці перегину ( $t = \tau_C$ ) на рівні фази скорочення механокінетичної кривої маємо

$$F_C = F_{\max} \left( \frac{n - \sqrt{n}}{n} \right)^n e^{\sqrt{n}}. \quad (4.12)$$

Для швидкості скорочення  $V = V_C$  у цій точці, згідно зі співвідношеннями (4.4) і (4.9), маємо

$$V_C = k F_{\max} \left( \frac{n - \sqrt{n}}{n} \right)^{n-1} \frac{e^{\sqrt{n}}}{\sqrt{n}}. \quad (4.13)$$

Отже, отримуємо, згідно з (4.12) та (4.13), такий зв'язок між  $V_C$  і  $F_C$ :

$$V_C = \frac{k}{\sqrt{n} - 1} F_C > 0. \quad (4.14)$$

Аналогічно, відповідно до рівнянь (4.4) і (4.8), для сили  $f = F_R$  у точці перегину ( $t = \tau_R$ ) на рівні фази розслаблення механокінетичної кривої маємо

$$F_R = F_{\max} \left( \frac{n + \sqrt{n}}{n} \right)^n e^{-\sqrt{n}}, \quad (4.15)$$

для швидкості розслаблення  $V_R$  у цій точці, згідно з (4.4) і (4.9):

$$V_R = -kF_{\max} \left( \frac{n + \sqrt{n}}{n} \right)^{n-1} \frac{e^{-\sqrt{n}}}{\sqrt{n}}. \quad (4.16)$$

Таким чином, за (4.15) та (4.16) отримуємо такий зв'язок між  $V_R$  і  $F_R$ :

$$V_R = -\frac{k}{\sqrt{n+1}} F_R < 0. \quad (4.17)$$

За співвідношеннями (4.14) і (4.17), значення максимальних швидкостей зміни м'язового напруження  $V_C$  та  $V_R$  у точках перегину повної механокінетичної кривої (при значеннях часу  $\tau_C$  і  $\tau_R$  відповідно) прямо пропорційні відповідним значенням сил  $F_C$  і  $F_R$  у цих точках. Це друга емпірична закономірність спонтанного ізометричного скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза.

З рівнянь (4.4), (4.14), (4.17) маємо

$$\frac{F_C}{F_R} = \frac{\tau_C}{\tau_R} \frac{V_C}{|V_R|}. \quad (4.18)$$

Очевидно, що завжди  $\tau_R > \tau_C$  (див. рис. 4.1), тобто  $\tau_C/\tau_R < 1$ . Відповідно до (4.18), третю емпіричну закономірність спонтанного ізометричного скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза можна сформулювати так: у точках перегину  $\tau_C$  і  $\tau_R$  механокінетичної кривої відношення сили  $F_C$  на рівні фази скорочення до сили  $F_R$  на рівні фази розслаблення завжди менше, ніж відношення максимальної швидкості зміни механічного напруження  $V_C$  на рівні фази скорочення до максимальної швидкості зміни механічного напруження  $V_R$  на рівні фази розслаблення.

Корисними також можуть бути відносні параметри, що характеризують у точках перегину повної механокінетичної кривої  $\tau_C$  і  $\tau_R$  співвідношення сил  $F$  та максимальних швидкостей  $V$  відповідно:  $F_C/F_R$  і  $V_C/V_R$ . З виразів (4.12) та (4.15) маємо

$$\frac{F_C}{F_R} = \left[ \frac{n - \sqrt{n}}{n + \sqrt{n}} \right]^n e^{2\sqrt{n}}, \quad (4.19)$$

зі співвідношень (4.13) і (4.16) маємо

$$\frac{V_C}{V_R} = - \left[ \frac{n - \sqrt{n}}{n + \sqrt{n}} \right]^{n-1} e^{2\sqrt{n}}. \quad (4.20)$$



Бачимо, що співвідношення  $F_C/F_R$  і  $V_C/V_R$  залежать виключно від значення емпіричної константи  $n$ .

У чому ж полягає значущість встановлених першої (4.11), другої (4.14), (4.17) та третьої (4.18) універсальних емпіричних механокінетичних закономірностей скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза? По суті, ці закономірності є критеріями коректності визначення експериментатором кількісних механокінетичних характеристик. Безперечно, за коректного визначення таких параметрів, як  $f$ ,  $v$ ,  $n$ ,  $k$ ,  $F_C$ ,  $F_R$ ,  $\tau_C$ ,  $\tau_R$ ,  $V_C$ ,  $V_R$ , їх комбінація однозначно має задовольняти рівнянням (4.11), (4.14), (4.17) і (4.18) (див. нижче).

#### § 4. Імпульс сили у випадку спонтанного ізометричного скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза

Для імпульсу сили ( $I = f \cdot t$ ) у випадку повної механокінетичної кривої для м'язового препарату маємо з урахуванням співвідношення (4.6):

$$I = F_{\max} \left( \frac{kt}{n} \right)^n e^{n-kt} t. \quad (4.21)$$

Згідно із залежностями (4.4) на рівні фаз скорочення та розслаблення вісцерального гладенького м'яза для значень імпульсів сили  $I_C$  та  $I_R$  у точках перегину з абсцисою  $\tau_C$  і  $\tau_R$  можна записати відповідно:

$$I_C = F_{\max} \left( \frac{n - \sqrt{n}}{n} \right)^{n+1} \frac{n}{k} e^{\sqrt{n}}, \quad (4.22)$$

$$I_R = F_{\max} \left( \frac{n + \sqrt{n}}{n} \right)^{n+1} \frac{n}{k} e^{-\sqrt{n}}. \quad (4.23)$$

За (4.4), (4.22), (4.23), для відношення імпульсів сили  $I_C/I_R$  отримуємо вираз

$$\frac{I_C}{I_R} = \left[ \frac{n - \sqrt{n}}{n + \sqrt{n}} \right]^{n+1} e^{2\sqrt{n}},$$

тобто

$$\frac{I_C}{I_R} = \left[ \frac{\tau_C}{\tau_R} \right]^{n+1} e^{2\sqrt{n}}. \quad (4.24)$$

У точці екстремуму ( $f = F_{\max}$ ,  $t = \tau_0$ ) для імпульсу сили  $I\tau_0$ , згідно з виразом (4.3), маємо

$$I_{\tau_0} = F_{\max} \tau_0 = F_{\max} \frac{n}{k}. \quad (4.25)$$

По суті, імпульси сили  $I_C$ ,  $I_R$  та  $I\tau_0$ , що обчислюють рівняннями (4.22), (4.23) і (4.25), є комплексними динамічними характеристичними параметрами циклу ізометричного скорочення—розслаблення м'яза.

### **§ 5. Приклади використання багатопараметричної моделі опису повної механокінетичної кривої циклу скорочення—розслаблення для вивчення дії фізико-хімічних чинників, фізіологічно активних і фармакологічних сполук на скоротливу активність гладенького м'яза**

Застосуємо наведену вище багатопараметричну кількісну концепцію до повного опису типової механокінетичної кривої вісцерального гладенького м'яза (на прикладі гладенького м'яза матки (*uterus*) — міометрія) (рис. 4.4).

У випадку типового експерименту, результат якого наведено на рис. 4.4, *a* ( $F_{\max} = 5,17$  мН), та за рівнянням (4.9) можемо обчислити динамічну залежність миттєвої швидкості ( $v = df/dt$ ), скорочення—розслаблення гладенького м'яза ( $n = 2,54$ ;  $k = 0,38$  с<sup>-1</sup>, лінеаризований графік на рис. 4.4, *b*). Для цього конкретного прикладу, відповідно до рівнянь (4.3), (4.4), (4.12), (4.13), (4.15), (4.16), (4.22), (4.23) і (4.25), для введених вище універсальних механокінетичних параметрів маємо такі параметри:

*Часові* (с):

$$\tau_0 = 6,68; \tau_C = 2,49; \tau_R = 10,88; \tau_0 - \tau_C = 4,84; \tau_R - \tau_0 = 4,84; \tau_R - \tau_C = 9,68.$$

*Силові* (нМ):

$$F_C = 2,07; F_R = 3,62.$$

Швидкісні (мН/с):

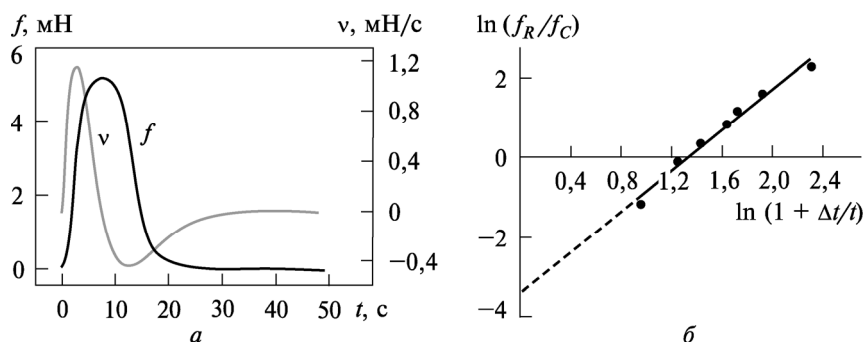
$$V_C = 1,33; V_R = 0,53.$$

Імпульсні (мН · с):

$$I_C = 5,16; I_R = 39,4; I_{\tau_0} = 34,6.$$

Легко перевірити, що механокінетичні параметри  $n$ ,  $k$ ,  $\tau_R$ ,  $\tau_C$ ,  $F_C$ ,  $F_R$ ,  $V_C$ ,  $V_R$ , обчислені за вищенаведеною методологією відповідно до рівнянь (4.3), (4.4), (4.12), (4.13), (4.15), (4.16), (4.22), (4.23) і (4.25), дуже надійно задовольняють сформульовані вище другу і третю емпіричні закономірності ізометричного скорочення—розслаблення гладенького м'яза (рівняння (4.14), (4.17), (4.18)). Відповідно, як зазначено вище, другу і третю емпіричні закономірності ізометричного скорочення—розслаблення гладенького м'яза можна успішно використовувати як точні кількісні критерії коректності визначених експериментатором механокінетичних параметрів ( $n$ ,  $k$ ,  $\tau_R$ ,  $\tau_C$ ,  $F_C$ ,  $F_R$ ,  $V_C$ ,  $V_R$ ).

Якщо ж ізометрична механокінетична крива спонтанного скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза змінюється під дією будь-яких чинників (фізико-хімічних чинників, фізіологічно активних чи фармакологічних сполук), то у найтривіальнішому наближенні цю зміну можна характеризувати за від-



**Рис. 4.4.** Механокінетичний аналіз спонтанної ізометричної скоротливої відповіді гладенького м'яза матки (*uterus*): *a* — первинна механокінетична крива (світлою кривою позначено часову залежність миттєвої швидкості  $v$  скорочення—розслаблення м'яза, обчислену за рівнянням (4.9)); *б* — лінеаризований (відповідно до виразу (4.7)) механокінетичний графік. Значення  $\Delta t$  (задає експериментатор),  $n$  і  $k$  становлять 9 с; 2,54 і 0,38  $\text{с}^{-1}$  відповідно. Для лінійного графіка  $R^2 = 0,99$

носними характеристиками  $F_{\max}/F'_{\max}$  та  $\frac{\tau_0}{\tau'_0} = \frac{n/k}{n'/k'}$  за (4.3), де

нештрихові та штрихові значення відповідають амплітуді скорочення ( $F_{\max}$ ) та часу її досягнення ( $\tau_0$ ), коли ці параметри реєструють у разі відсутності та за дії чинника, відповідно, вплив якого досліджується. Втім використання розглянутого вище методу багатопараметричного механокінетичного аналізу дає змогу значно ґрунтовніше і ширше охарактеризувати дію різних чинників на цикл скорочення—розслаблення м'яза. Отже, у цьому сенсі важливими є наведені нижче відносні параметри (штрихові символи відображають значення механокінетичних параметрів за дії будь-яких чинників, нештрихові — контрольні значення параметрів):

**Часові відносні параметри** (відповідно до співвідношень (4.3) і (4.4)) за дії чинника відносно контрольного дослідження характеризують:

$$\frac{\tau_0}{\tau'_0} = \frac{n/k}{n'/k'} \quad (4.26)$$

— зміну часу досягнення максимальної сили  $F_{\max}$  (за  $t = \tau_0$ );

$$\frac{\tau_C}{\tau'_C} = \frac{(n - \sqrt{n})/k}{(n' - \sqrt{n'})/k'} \quad (4.27)$$

— зміну часу досягнення максимальної швидкості  $V_C$  на рівні фази скорочення  $\tau_C$ ;

$$\frac{\tau_R}{\tau'_R} = \frac{(n + \sqrt{n})/k}{(n' + \sqrt{n'})/k'} \quad (4.28)$$

— зміну часу досягнення максимальної швидкості  $V_R$  на рівні фази розслаблення  $\tau_R$ ;

$$\frac{\tau_R - \tau_C}{\tau'_R - \tau'_C} = \frac{k}{k'} \sqrt{\frac{n}{n'}} \quad (4.29)$$

— зміну часової відстані між точкою досягнення максимальної швидкості розслаблення  $V_R$  і точкою досягнення максимальної швидкості скорочення  $V_C$ .

**Силкові відносні параметри** (відповідно до співвідношень (4.12) і (4.15)) за дії чинника відносно контрольного дослідження характеризують:

$$\frac{F_{\max}}{F'_{\max}} \quad (4.30)$$

— зміну максимальної сили  $F_{\max}$  (за  $t = \tau_0$ );

$$\frac{F_C}{F'_C} = \frac{F_{\max}}{F'_{\max}} \frac{\left[ \frac{(n - \sqrt{n})}{n} \right]^n}{\left[ \frac{(n' - \sqrt{n'})}{n'} \right]^{n'}} e^{\sqrt{n} - \sqrt{n'}} \quad (4.31)$$

— зміну сили скорочення у точці перегину  $\tau_C$ ;

$$\frac{F_R}{F'_R} = \frac{F_{\max}}{F'_{\max}} \frac{\left[ \frac{(n + \sqrt{n})}{n} \right]^n}{\left[ \frac{(n' + \sqrt{n'})}{n'} \right]^{n'}} e^{\sqrt{n'} - \sqrt{n}} \quad (4.32)$$

— зміну сили розслаблення у точці перегину  $\tau_R$ ;

$$\left( \frac{F_C}{F_R} \right) / \left( \frac{F'_C}{F'_R} \right) = \frac{\left[ \frac{(n - \sqrt{n})}{(n + \sqrt{n})} \right]^n}{\left[ \frac{(n' - \sqrt{n'})}{(n' + \sqrt{n'})} \right]^{n'}} e^{2(\sqrt{n} - \sqrt{n'})} \quad (4.33)$$

— у точках перегину  $\tau_C$  і  $\tau_R$  механокінетичної кривої зміну сили  $F_C$  відносно сили  $F_R$ .

**Швидкісні відносні параметри** (відповідно до співвідношень (4.13), (4.16), (4.20)) за дії чинника відносно контрольного дослідження характеризують:

$$\frac{V_C}{V'_C} = \frac{kF_{\max}}{k'F'_{\max}} \frac{\left[ \frac{(n - \sqrt{n})}{n} \right]^{n-1}}{\left[ \frac{(n' - \sqrt{n'})}{n'} \right]^{n'-1}} \sqrt{\frac{n'}{n}} e^{\sqrt{n} - \sqrt{n'}} \quad (4.34)$$

— зміну максимальної швидкості скорочення  $V_C$  у точці перегину  $\tau_C$ ;

$$\frac{V_R}{V'_R} = \frac{kF_{\max}}{k'F'_{\max}} \frac{\left[ \frac{(n + \sqrt{n})}{n} \right]^{n-1}}{\left[ \frac{(n' + \sqrt{n'})}{n'} \right]^{n'-1}} \sqrt{\frac{n'}{n}} e^{\sqrt{n'} - \sqrt{n}} \quad (4.35)$$

— зміну максимальної швидкості розслаблення  $V_R$  у точці перегину  $\tau_R$ ;

$$\left(\frac{V_C}{V_R}\right) / \left(\frac{V'_C}{V'_R}\right) = \frac{\left[\frac{(n - \sqrt{n})}{(n + \sqrt{n})}\right]^{n-1}}{\left[\frac{(n' - \sqrt{n'})}{(n' + \sqrt{n'})}\right]^{n'-1}} e^{2(\sqrt{n} - \sqrt{n'})} \quad (4.36)$$

— у точках перегину механокінетичної кривої  $\tau_C$  і  $\tau_R$  зміну максимальної швидкості скорочення  $V_C$  відносно максимальної швидкості розслаблення  $V_R$ .

*Імпульсні відносні параметри* (відповідно до співвідношень (4.22), (4.23), (4.25)) за дії чинника відносно контрольного досліду характеризують:

$$\frac{I_C}{I'_C} = \frac{k' F_{\max}}{k F'_{\max}} \frac{(n - \sqrt{n/n})^{n+1}}{(n' - \sqrt{n'/n'})^{n'+1}} \frac{n}{n'} e^{\sqrt{n'} - \sqrt{n}} \quad (4.37)$$

— зміну імпульсу сили  $I_C$  у точці перегину на рівні фази скорочення  $\tau_C$ ;

$$\frac{I_R}{I'_R} = \frac{k' F_{\max}}{k F'_{\max}} \frac{(n + \sqrt{n/n})^{n+1}}{(n' + \sqrt{n'/n'})^{n'+1}} \frac{n}{n'} e^{\sqrt{n'} - \sqrt{n}} \quad (4.38)$$

— зміну імпульсу сили  $I_R$  у точці перегину на рівні фази розслаблення  $\tau_R$ ;

$$\frac{I_{\tau_0}}{I'_{\tau_0}} = \frac{F_{\max}}{F'_{\max}} \frac{n/k}{n'/k'} \quad (4.39)$$

— зміну імпульсу сили  $I_{\tau_0}$  у точці досягнення значення максимальної сили  $F_{\max}$  (за  $t = \tau_0$ ).

Відповідно до рівнянь (4.26)—(4.29) і (4.31)—(4.39) можна стверджувати, що:

— часові відносні параметри  $\frac{\tau_0}{\tau'_0}$ ,  $\frac{\tau_C}{\tau'_C}$ ,  $\frac{\tau_R}{\tau'_R}$  та  $\frac{\tau_R - \tau_C}{\tau'_R - \tau'_C}$  (співвідношення (4.26)—(4.29)) залежать виключно від значень констант  $n$ ,  $n'$  і  $k$ ,  $k'$ ;

— силові відносні параметри  $\frac{F_C}{F'_C}$  та  $\frac{F_R}{F'_R}$ , згідно з рівняннями (4.31) і (4.32), відповідно, залежать як від значень констант  $n$  та  $n'$ , так і від співвідношення амплітудних величин сил  $\frac{F_{\max}}{F'_{\max}}$ ;

— комплексні силовий  $\left(\frac{F_C}{F_R}\right) / \left(\frac{F'_C}{F'_R}\right)$  та швидкісний  $\left(\frac{V_C}{V_R}\right) / \left(\frac{V'_C}{V'_R}\right)$  відносні параметри, відповідно до рівнянь (4.33) і (4.36),

визначаються виключно значеннями констант  $n$  та  $n'$ ;

— швидкісні відносні параметри  $\frac{V_C}{V'_C}$  та  $\frac{V_R}{V'_R}$ , згідно з рівняннями (4.34) і (4.35), а також усі імпульсні відносні параметри  $\frac{I_C}{I'_C}$ ,  $\frac{I_R}{I'_R}$  та  $\frac{I_{\tau_0}}{I'_{\tau_0}}$  за рівняннями (4.37)–(4.39), визначаються значеннями констант  $n$ ,  $n'$ ,  $k$ ,  $k'$ , а також співвідношенням амплітудних значень сили  $\frac{F_{\max}}{F'_{\max}}$ .

Описаний вище емпіричний багатопараметричний підхід до вивчення дії фізико-хімічних чинників, фізіологічно активних і фармакологічних сполук на механокінетику спонтанної скоротливої відповіді вісцерального гладенького м'яза (на прикладі матки шурів) апробував професор О.В. Цимбалюк в експериментах. Він визначив 14 параметрів, які комплексно характеризують динаміку процесу скорочення—розслаблення (табл. 4.1).

Таблиця 4.1. Емпірична багатопараметрична характеристика дії різноманітних чинників на механокінетику спонтанного скорочення—розслаблення поздовжніх гладеньких м'язів міометрія шурів

Відносні механокінетичні параметри	Чинники впливу на спонтанний скоротливий цикл міометрія		
	Підвищена концентрація іонів $Mg^{2+}$ (5 мМ)	Окситоцин ( $5 \cdot 10^{-4}$ МО)	Калікс[4]арен С-90 (100 мкМ)
<i>Часові (рівняння (4.26)–(4.29))</i>			
$\frac{\tau_0}{\tau'_0}$	1,58	0,49	1,20
$\frac{\tau_C}{\tau'_C}$	1,32	0,26	2,04
$\frac{\tau_R}{\tau'_R}$	1,65	0,59	1,10

Закінчення табл. 4.1

Відносні механокінетичні параметри	Чинники впливу на спонтанний скоротливий цикл міометрія		
	Підвищена концентрація іонів $Mg^{2+}$ (5 мМ)	Окситоцин ( $5 \cdot 10^{-4}$ МО)	Калікс[4]арен С-90 (100 мкМ)
$\frac{\tau_R - \tau_C}{\tau'_R - \tau'_C}$	1,79	0,91	0,97
<i>Силові (рівняння (4.31)–(4.33))</i>			
$\frac{F_{\max}}{F'_{\max}}$	1,53	0,94	1,42
$\frac{F_C}{F'_C}$	1,39	0,70	1,90
$\frac{F_R}{F'_R}$	1,61	0,99	1,39
$\left(\frac{F_C}{F_R}\right) / \left(\frac{F'_C}{F'_R}\right)$	0,86	0,70	1,37
<i>Швидкісні (рівняння (4.34)–(4.36))</i>			
$\frac{V_C}{V'_C}$	0,71	1,45	1,06
$\frac{V_R}{V'_R}$	0,62	0,89	1,57
$\left(\frac{V_C}{V_R}\right) / \left(\frac{V'_C}{V'_R}\right)$	1,14	1,62	0,74
<i>Імпульсні (рівняння (4.37)–(4.39))</i>			
$\frac{I_C}{I'_C}$	1,84	0,18	3,88
$\frac{I_R}{I'_R}$	2,56	0,59	1,52
$\frac{I_{\tau_0}}{I'_{\tau_0}}$	1,57	0,45	2,11

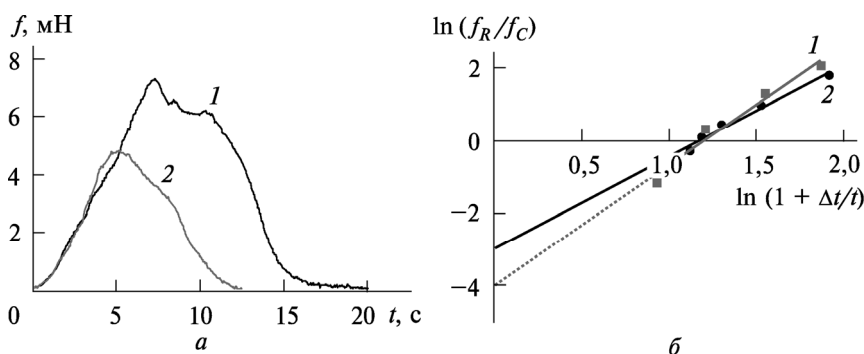
*Примітка.* Значення констант  $n$  і  $k$  розраховано за механокінетичними графіками, лінеаризованими відповідно до виразу (4.5) (див. рис. 4.5,  $\vartheta$ ; 4.6,  $\vartheta$ ; 4.7,  $\vartheta$ ) (в усіх випадках величина  $R^2$  становила 0,98–0,99). Відносні механокінетичні параметри обчислено відповідно до експериментальних результатів (див. рис. 4.5–4.7) з використанням рівнянь (4.3), (4.4), (4.12), (4.13), (4.15), (4.16), (4.22), (4.23) і (4.25).



Так, з використанням вищенаведеної багатопараметричної моделі проаналізовано ефект збільшення концентрації у позаклітинному середовищі такого фізико-хімічного чинника, як іони  $Mg^{2+}$ , на механокінетичні параметри спонтанних скорочень гладенького м'яза матки. Як відомо, розчин сульфату магнію  $MgSO_4$  широко використовують у медицині як міорелаксанти, зокрема токолітик, оскільки іони  $Mg^{2+}$  пригнічують іонні струми крізь іонні канали (потенціалкеровані  $Ca^{2+}$ -канали L-типу,  $Na^+$  - і  $K^+$ -канали) плазматичної мембрани, знижують активність фосфоліпази C, активують АТФазу скоротливого протеїну міозину та системи первинного активного іонного транспорту плазматичної мембрани ( $Mg^{2+}$ , АТФ-залежних кальцієвої та натрієвої pomp).

З рис. 4.5, а бачимо, що підвищення концентрації іонів  $Mg^{2+}$  в омивальному гладеньком'язовій препараті розчині у понад 4 рази (з 1,2 до 5,0 мМ) супроводжується пригніченням їх спонтанної скоротливої активності; зокрема, це позначилося на істотному зниженні амплітуди скорочень  $F_{max}$  (у середньому на 30 %).

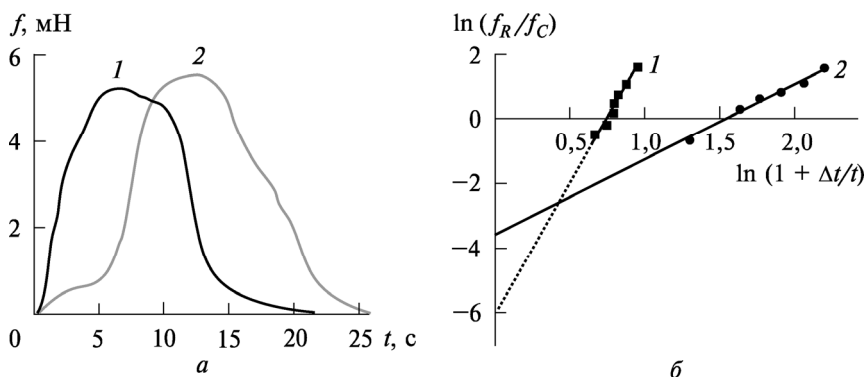
Розрахунок емпіричних часових, силових, швидкісних та імпульсних параметрів скорочень матки (*uterus*) за дії підвищеної концентрації іонів  $Mg^{2+}$  дав можливість виявити певні закономірності.



**Рис. 4.5.** Вплив концентрації іонів  $Mg^{2+}$  в омивальному гладеньком'язовій препараті розчині на механокінетику спонтанної скоротливої відповіді міометрія шурів: *a* — первинні механокінетичні криві; *б* — лінеаризовані, відповідно до виразу (4.5), механокінетичні графіки; 1 — контроль (концентрація іонів  $Mg^{2+}$  1,2 мМ); 2 — дія гіпермагнієвого середовища (концентрація іонів  $Mg^{2+}$  5 мМ); для графіків 1 та 2 значення  $\Delta t$  (задає експериментатор),  $n$  та  $k$  становлять 9, 6 с; 2,55, 3,28 та 0,33, 0,67  $s^{-1}$  відповідно; величини  $F_{max}$  та  $F'_{max}$  дорівнюють 7,3 та 4,8 мН відповідно); для лінійних графіків величина  $R^2$  становить 0,98

мірності. По-перше, за цих умов відбувається значне зниження усіх відносних часових, амплітудних та імпульсних параметрів (див. табл. 4.1), що, ймовірно, вказує на наявність у цьому вісцеральному гладенькому м'язі принаймні декількох «мішеней», чутливих до дії іонів  $Mg^{2+}$  і залучених у формування хвилі спонтанного скорочення як на рівні фази скорочення, так і фази розслаблення. По-друге, менш істотні зміни спостерігали у випадку швидкісних параметрів (максимальних швидкостей фаз скорочень та розслаблень). Загалом результати багатофакторного механокінетичного аналізу процесів скорочення—розслаблення міометрія за збільшеної концентрації іонів  $Mg^{2+}$  у позаклітинному середовищі вказують на те, що така зміна параметрів не викликає значної перебудови фазної скорочувальної активності поздовжніх гладеньких м'язів матки шурів.

Також виконано множинний аналіз механокінетичних параметрів спонтанних скорочень міометрія у випадку їх модуляції метаболічним чинником — пептидним гормоном окситоцином, що був використаний у низьких концентраціях ( $5 \cdot 10^{-4}$  МО) (рис. 4.6, а). Окситоцин є утеротоніком, який посилює скоротливу активність міометрія, зокрема під час пологів. Відомо, що у тканині міометрія експресуються окситоцинові рецептори, які належать до надродини метаботропних рецепторів та спряжені з



**Рис. 4.6.** Вплив окситоцину ( $5 \cdot 10^{-4}$  МО) на механокінетику спонтанної скоротливої відповіді міометрія шурів: а — первинні механокінетичні криві; б — лінеаризовані, відповідно до виразу (4.5), механокінетичні криві; 1 — контроль; 2 — дія окситоцину на спонтанні скорочення; для графіків 1 та 2 значення  $\Delta t$  (задає експериментатор) становлять 9 с в обох випадках;  $n$  та  $k$  — 2,33; 8,17 та 0,30, 0,51  $s^{-1}$  відповідно; величини  $F_{\max}$  та  $F'_{\max}$  — 5,2 та 5,5 мН відповідно; для лінійних графіків величина  $R^2$  становить 0,98

G<sub>q/11</sub>-білками. Активація моторики гладенького м'яза матки за дії окситоцину полягає у підвищенні амплітуди і тривалості спонтанних скорочень, а також підвищенні базального напруження. Крім рецепторопосередкованої дії, яка обумовлює зростання внутрішньоклітинної концентрації іонів Ca<sup>2+</sup> у міоцитах, окситоцин також посилює скорочення міометрія через деяке інгібування Ca<sup>2+</sup>-помпи плазматичної мембрани.

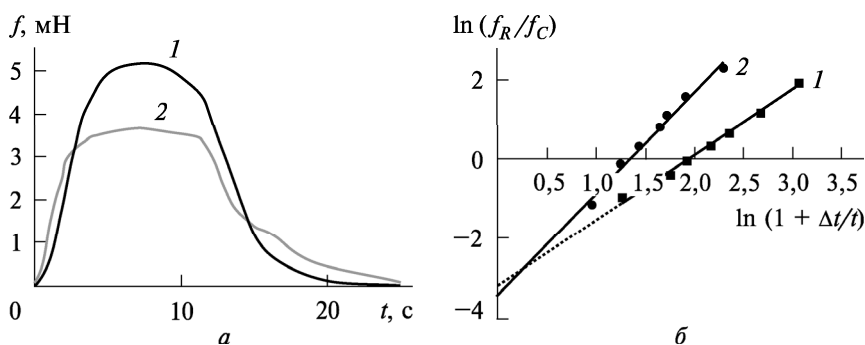
Отже, за наявності окситоцину в низьких концентраціях ( $5 \cdot 10^{-4}$  МО) в омивальному гладеньком'язові препарати розчині спостерігалось істотне зниження окремих відносних часових параметрів  $\frac{\tau_0}{\tau'_0}$ ,  $\frac{\tau_C}{\tau'_C}$  та  $\frac{\tau_R}{\tau'_R}$  (через зростання значень характеристич-

них часових величин  $\tau_0$ ,  $\tau_C$  і  $\tau_R$  відповідно; див. табл. 4.1). Крім збільшення амплітуди  $F_{\max}$  за дії окситоцину значно підвищувалося значення сили  $F_C$ , за якого швидкість  $V_C$  зміни сили була максимальною на рівні фази скорочення, тоді як значення  $F_R$  зберігалось практично на рівні контролю. Швидкісні параметри за дії окситоцину на міометрій загалом набували різноспрямованих змін: максимальна швидкість фази скорочення  $V_C$  значно знижувалась (спричиняючи збільшення відносного показника  $\frac{V_C}{V'_C}$ ),

тоді як максимальна швидкість фази розслаблення  $V_R$  дещо зростала (внаслідок чого відносний показник  $\frac{V_R}{V'_R} < 1$ ). Усі імпульсні

параметри значно збільшувалися за дії окситоцину (див. табл. 4.1).

Теоретичні засади емпіричної багатофакторної моделі були також апробовані під час дослідження спонтанних скорочень препаратів міометрія за умов короткотривалої дії (упродовж 30 хв) на них циклічного олігомеру фенолів — калікс[4]арену С-90 (100 мкМ) (рис. 4.7). Раніше дослідженнями *in vitro* було доведено, що калікс[4]арен має здатність вибірково (щодо інших систем активного іонного транспорту) інгібувати активність Mg<sup>2+</sup>, АТФ-залежної Ca<sup>2+</sup>-помпи плазматичної мембрани та активувати АТФазу міозину; не виключають, що ця сполука є перспективною для створення фармакологічних препаратів — регуляторів скоротливої функції матки. Аплікування калікс[4]арену С-90 пригнічувало амплітуди  $F_{\max}$  спонтанних скорочень, а також інших амплітудних параметрів (показників  $F_C$  і  $F_R$ ), що зумовило



**Рис. 4.7.** Вплив калікс[4]арену С-90 (0,1 мМ) на механокінетику спонтанної скоротливої відповіді міометрія шурів: *а* — первинні механокінетичні криві; *б* — лінеаризовані, відповідно до виразу (4.5), механокінетичні криві; 1 — контроль; 2 — дія калікс[4]арену С-90; для графіків 1 та 2 значення  $\Delta t$  (задає експериментатор) дорівнюють 9 та 11 с відповідно;  $n$  та  $k$  — 2,54; 1,64 та 0,38; 0,30  $\text{с}^{-1}$  відповідно; величини  $F_{\text{max}}$  та  $F'_{\text{max}}$  — 5,17 та 3,65 мН відповідно; для лінійних графіків величина  $R^2$  становить 0,99

значне зростання відповідних відносних параметрів  $\left( \frac{F_{\text{max}}}{F'_{\text{max}}}, \frac{F_C}{F'_C}, \frac{F_R}{F'_R} \right)$ . На противагу амплітудним параметрам, часові параметри

за дії калікс[4]арену С-90 залишалися на рівні контрольних, тому відповідні відносні параметри  $\frac{\tau_0}{\tau'_0}, \frac{\tau_C}{\tau'_C}, \frac{\tau_R}{\tau'_R}$ , а також  $\frac{\tau_R - \tau_C}{\tau'_R - \tau'_C}$  і

$\frac{\tau_R - \tau_0}{\tau'_R - \tau'_0}$  були близькими до одиниці (див. табл. 4.1). Параметр

максимальної швидкості фази скорочення  $V_C$  за дії калікс[4]арену С-90 був на контрольному рівні, а максимальна швидкість фази розслаблення  $V_R$  істотно знижувалася, тому для його відносного параметра справджується відношення  $\frac{V_R}{V'_R} > 1$ . Також на тлі дії

калікс[4]арену С-90 значно знижувалися усі імпульсні параметри ( $I\tau_0, I_C, I_R$ ); особливо варто зазначити, що показник імпульсу сили  $I_C$  на рівні фази скорочення за дії калікс[4]арену С-90 знижувався у понад 4 рази щодо контрольного значення (див. табл. 4.1). Отже, повний кінетичний аналіз процесу скорочення—

розслаблення гладенького м'яза матки за наявності калікс[4]арену С-90 вказує на те, що на рівні цілісної м'язової тканини зміна механокінетики спонтанних скорочень стосується переважно амплітуди  $F_{\max}$  та параметрів фази розслаблення (зокрема  $V_R$ ), що, ймовірно, на молекулярному рівні спричинюється частковим блокуванням  $\text{Ca}^{2+}$ -помпи плазматичної мембрани міоцитів.

Таким чином, застосування методу емпіричного аналізу складної графічної залежності, що описує процес скорочення—розслаблення м'яза, дає можливість вичерпно кількісно схарактеризувати його як у випадку контрольних дослідів, так і під час вивчення впливу різноманітних чинників (фізико-хімічних, метаболічних, фармакологічних).

## ВИБРАНІ ПИТАННЯ ВИЩОЇ МАТЕМАТИКИ

**§ 1. Системи алгебраїчних рівнянь.  
Матриці та дії над ними. Визначник  
та його властивості**

Вирішення багатьох модельних задач у біології часто потребує знаходження розв'язку систем лінійних або нелінійних рівнянь. Розглянемо, наприклад, систему двох лінійних алгебраїчних рівнянь з двома невідомими  $x$  та  $y$ :

$$\begin{cases} a_{11}x + a_{12}y = h_1, \\ a_{21}x + a_{22}y = h_2. \end{cases} \quad (\text{Д1.1})$$

Усі коефіцієнти  $a$  (їх чотири) та вільні члени  $h$  (їх два) вважаємо заданими та відмінними від нуля.

Для того щоб розв'язати систему рівнянь (Д1.1), скористаємося *методом послідовного виключення*. Його суть полягає в тому, що з першого рівняння одна з невідомих змінних, наприклад  $y$ , виражається через іншу невідому змінну  $x$  і підставляється в інше рівняння:

$$\begin{aligned} \begin{cases} a_{11}x + a_{12}y = h_1 \\ a_{21}x + a_{22}y = h_2 \end{cases} &\Rightarrow \begin{cases} y = \frac{h_1}{a_{12}} - \frac{a_{11}}{a_{12}}x \\ a_{21}x + a_{22}\left(\frac{h_1}{a_{12}} - \frac{a_{11}}{a_{12}}x\right) = h_2 \end{cases} \Rightarrow \\ \Rightarrow \begin{cases} y = \frac{h_1}{a_{12}} - \frac{a_{11}}{a_{12}}x \\ a_{21}x + \frac{a_{22}h_1}{a_{12}} - \frac{a_{11}a_{22}}{a_{12}}x = h_2 \end{cases} &\Rightarrow \begin{cases} y = \frac{h_1}{a_{12}} - \frac{a_{11}}{a_{12}}x \\ x\left(a_{21} - \frac{a_{11}a_{22}}{a_{12}}\right) = h_2 - \frac{a_{22}h_1}{a_{12}} \end{cases} \Rightarrow \\ \Rightarrow \begin{cases} y = \frac{h_1}{a_{12}} - \frac{a_{11}}{a_{12}}x \\ x = \frac{h_2 - \frac{a_{22}h_1}{a_{12}}}{a_{21} - \frac{a_{11}a_{22}}{a_{12}}} \end{cases} &\Rightarrow \begin{cases} x = \frac{a_{22}h_1 - a_{12}h_2}{a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}} \\ y = \frac{h_1}{a_{12}} - \frac{a_{11}}{a_{12}}\left(\frac{a_{22}h_1 - a_{12}h_2}{a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}}\right). \end{cases} \end{aligned}$$

Вважаємо, що значення виразу  $a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} \neq 0$ .

**Приклад 1.** Знайти розв'язки заданої системи рівнянь:

$$\begin{cases} 2x + y + z = 4, \\ -5x + 3y + 2z = 1, \\ 7x + 2y - z = 8. \end{cases}$$

$$\begin{cases} 2x + y + z = 4 \\ -5x + 3y + 2z = 1 \\ 7x + 2y - z = 8 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} z = 4 - 2x - y \\ -5x + 3y + 2z = 1 \\ 7x + 2y - z = 8 \end{cases}$$

$$\Rightarrow \begin{cases} z = 4 - 2x - y \\ -5x + 3y + 2(4 - 2x - y) = 1 \\ 7x + 2y - 4 + 2x + y = 8 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} z = 4 - 2x - y \\ -9x + y + 8 = 1 \\ 9x + 3y - 4 = 8 \end{cases}$$

$$\Rightarrow \begin{cases} z = 4 - 2x - y \\ y = -7 + 9x \\ 9x + 3(-7 + 9x) - 4 = 8 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} z = 4 - 2x - y \\ y = -7 + 9x \\ 36x - 25 = 8 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} z = 4 - 2x - y \\ y = -7 + 9x \\ x = \frac{11}{12} \end{cases}$$

$$\Rightarrow \begin{cases} z = 4 - 2x - y \\ y = -7 + 9x \\ x = \frac{11}{12} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} x = \frac{11}{12} \\ y = 1\frac{1}{4} \\ z = x = \frac{11}{12}. \end{cases}$$

**Приклад 2.** Знайти парціальні тиски чистих компонентів суміші  $p_1$ ,  $p_2$  і  $p_3$ , якщо відомо їх сумарний тиск  $P$  за фіксованих різних значень температури:

$N_1$ (молекулярна частка суміші)	$N_2$ (молекулярна частка суміші)	$N_3$ (молекулярна частка суміші)	$P$ (тиск суміші за сталої температури), Па
0,8	0,1	0,1	1840
0,2	0,7	0,1	1860
0,05	0,05	0,9	236

Згідно з законом Дальтона  $P = \sum_{i=1}^3 N_i p_i$ . Звідси маємо таку систему лінійних алгебраїчних рівнянь:

$$\begin{cases} 0,8p_1 + 0,1p_2 + 0,1p_3 = 1840, \\ 0,2p_1 + 0,7p_2 + 0,1p_3 = 1860, \\ 0,05p_1 + 0,05p_2 + 0,9p_3 = 236. \end{cases}$$

Розв'яжемо її:

$$\begin{cases} 0,8p_1 + 0,1p_2 + 0,1p_3 = 1840 \\ 0,2p_1 + 0,7p_2 + 0,1p_3 = 1860 \\ 0,05p_1 + 0,05p_2 + 0,9p_3 = 236 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} 0,8p_1 + 0,1p_2 + 0,1p_3 = 1840 \\ -0,6p_1 + 0,6p_2 = 20 \\ 0,05p_1 + 0,05p_2 + 0,9p_3 = 236 \end{cases} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} 0,8p_1 + 0,1p_2 + 0,1p_3 = 1840 \\ p_1 = p_2 - \frac{100}{3} \\ 0,05p_1 + 0,05p_2 + 0,9p_3 = 236 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} 0,9p_2 + 0,1p_3 = \frac{5600}{3} \\ p_1 = p_2 - \frac{100}{3} \\ 0,05p_1 + 0,05p_2 + 0,9p_3 = 236 \end{cases} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} p_3 = \frac{56\,000}{3} - 9p_2 \\ p_1 = p_2 - \frac{100}{3} \\ 0,05p_1 + 0,05p_2 + 0,9p_3 = 236 \end{cases} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} p_3 = \frac{56\,000}{3} - 9p_2 \\ p_1 = p_2 - \frac{100}{3} \\ 0,05\left(p_2 - \frac{100}{3}\right) + 0,05p_2 + 0,9\left(\frac{56\,000}{3} - 9p_2\right) = 236 \end{cases} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \begin{cases} p_3 = \frac{56\,000}{3} - 9p_2 \\ p_1 = p_2 - \frac{100}{3} \\ p_2 = \frac{49\,687}{24} \approx 2070 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} p_3 = \frac{817}{24} \approx 34 \\ p_1 = \frac{48\,887}{24} \approx 2037 \\ p_2 = \frac{49\,687}{24} \approx 2070. \end{cases}$$



Таблицю, складену з коефіцієнтів  $a$  за невідомих змінних  $x$  та у системи рівнянь (Д1.1) і записану у вигляді

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} \text{ або } A = (a_{ij}), \quad i = \overline{1,2}; j = \overline{1,2}, \quad (\text{Д1.2})$$

називають *матрицею*  $A$ . Тут  $a_{ij}$  — елементи матриці, розміщені на перетині рядка  $i$  та стовпчика  $j$ .

Елементи матриці  $a_{ii}$  називають діагональними (вони знаходяться на головній діагоналі). Елементи матриці  $A$  (Д1.2)  $a_{12}$  та  $a_{21}$  розташовані на бічній діагоналі.

Якщо  $i \neq j$ , тоді таку матрицю  $A = (a_{ij})$  ( $i = \overline{1,m}; j = \overline{1,k}$ ) називають прямокутною. У випадку, коли  $i = j = n$ , матрицю  $A = (a_{ij})$  ( $i = \overline{1,n}; j = \overline{1,n}$ ) називають *квадратною  $n$ -го порядку*. Так, квадратна матриця (Д1.2) є другого порядку ( $n = 2$ ).

Якщо  $i = 1$ , а  $j > 1$  (або, навпаки,  $j = 1$ , а  $i > 1$ ), то отримаємо

матрицю-рядок  $(a_1 \ a_2 \ \dots \ a_n)$  (або матрицю-стовпчик  $\begin{pmatrix} a_1 \\ a_2 \\ \vdots \\ a_n \end{pmatrix}$ ), яку

називають вектор-рядок (або вектор-стовпчик).

Дві матриці  $A = (a_{ij})$  і  $B = (b_{ij})$  рівні, якщо їх відповідні елементи рівні між собою:  $a_{ij} = b_{ij}$ .

Якщо  $a_{ij} = a_{ji}$ , то матрицю  $A$  називають симетричною.

Матриці однакового порядку (однакової розмірності) можна поелементно додавати і перемножувати на число.

**Приклад 3.** Дано  $A = \begin{pmatrix} 1 & 2 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$  і  $B = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 2 & 2 \end{pmatrix}$ . Обчислити  $A + 2B$ .

$$A + 2B = \begin{pmatrix} 1 & 2 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} + 2 \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 2 & 2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 2 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 2 \\ 4 & 4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 4 \\ 4 & 5 \end{pmatrix}.$$

Добутком матриці  $A = (a_{ij})$  ( $i = \overline{1,m}; j = \overline{1,k}$ ) на матрицю  $B = (b_{jl})$  ( $j = \overline{1,k}; l = \overline{1,n}$ ) є матриця  $C = A \cdot B = (c_{il})$  ( $i = \overline{1,m}; l = \overline{1,n}$ ), у якій елемент  $c_{il}$  дорівнює сумі добутків елементів  $i$ -го рядка матриці  $A$  і  $j$ -го стовпчика матриці  $B$ , тобто

$$c_{il} = \sum_{j=1}^k a_{ij} b_{jl} = a_{i1} b_{1l} + a_{i2} b_{2l} + a_{i3} b_{3l} + \dots + a_{ik} b_{kl}. \quad (\text{Д1.3})$$

Звідси випливає, що матрицю  $A$  можна перемножити на матрицю  $B$  лише тоді, коли кількість стовпчиків матриці  $A$  збігається з кількістю рядків матриці  $B$ . Зокрема, квадратні матриці можна перемножити, якщо вони мають однаковий порядок.

Наприклад, дано матриці  $A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}$  і  $B = \begin{pmatrix} b_{11} & b_{12} & b_{13} \\ b_{21} & b_{22} & b_{23} \end{pmatrix}$ , а їх добуток  $C = A \cdot B = \begin{pmatrix} a_{11}b_{11} + a_{12}b_{21} & a_{11}b_{12} + a_{12}b_{22} & a_{11}b_{13} + a_{12}b_{23} \\ a_{21}b_{11} + a_{22}b_{21} & a_{21}b_{12} + a_{22}b_{22} & a_{21}b_{13} + a_{22}b_{23} \end{pmatrix}$ .

**Приклад 4.** Дано  $A = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$  і  $B = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}$ . Обчислити  $A \cdot B$ .

$$A \cdot B = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 2 \\ 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

**Приклад 5.** Дано  $A = \begin{pmatrix} 1 & 2 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$  і  $B = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 2 & 2 \end{pmatrix}$ . Обчислити  $A \cdot B$  і  $B \cdot A$ .

$$A \cdot B = \begin{pmatrix} 1 & 2 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 2 & 2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 4 & 5 \\ 2 & 2 \end{pmatrix} \quad \text{і} \quad B \cdot A = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 2 & 2 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 1 & 2 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 2 & 6 \end{pmatrix}.$$

З наведеного вище прикладу випливає, що  $A \cdot B \neq B \cdot A$ , тобто у загальному випадку для добутку двох матриць властивість перестановки не є характерною.

Матриця, в якій елементи на головній діагоналі дорівнюють одиниці ( $a_{ii} = 1$ ), а усі інші елементи дорівнюють нулю, називається одиничною матрицею:

$$E = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (\text{Д1.4})$$

Для будь-якої матриці  $A$  справедлива така властивість:

$$A \cdot E = E \cdot A = A. \quad (\text{Д1.5})$$

З поняттям «квадратна матриця» тісно пов'язане поняття «визначник» (детермінант). *Визначник* — це число, розраховане

за певним правилом. Наприклад, *визначником* другого порядку ( $n = 2$ ), який відповідає матриці другого порядку  $A$  (Д1.2), називається число, яке позначають символом

$$\Delta = \det A = \begin{vmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{vmatrix}$$

і визначають за таким правилом (різниця між добутком елементів, які знаходяться на головній діагоналі матриці  $A$ , та добутком елементів, які знаходяться на бічній діагоналі матриці  $A$ ):

$$\Delta = \begin{vmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{vmatrix} = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}. \quad (\text{Д1.6})$$

**Зауваження.** Як бачимо, розв'язки системи алгебраїчних рівнянь (Д1.1) існують тоді, коли визначник матриці  $A$ , побудованої з коефіцієнтів за невідомих змінних, не дорівнює нулю:  $\Delta = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} \neq 0$ .

Визначники вищих порядків, зокрема третього порядку ( $n = 3$ )

$$\Delta = \begin{vmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{vmatrix}, \quad (\text{Д1.7})$$

визначають за таким правилом (наприклад, за фіксованого  $i$ -го номера рядка):

$$\Delta = \sum_{j=1}^3 (-1)^{i+j} a_{ij} \tilde{A}_{ij} = (-1)^{i+1} a_{i1} \tilde{A}_{i1} + (-1)^{i+2} a_{i2} \tilde{A}_{i2} + (-1)^{i+3} a_{i3} \tilde{A}_{i3}, \quad (\text{Д1.8})$$

де  $\tilde{A}_{ij}$  — мінор елемента  $a_{ij}$  визначника (Д1.7).

*Мінором* деякого елемента визначника називають визначник, що отримують з цього визначника викреслюванням рядка і стовпчика, на перетині яких розміщений цей елемент. Наприклад, мінором елемента  $a_{11}$  визначника (Д1.7) є визначник другого порядку:

$$\tilde{A}_{11} = \begin{vmatrix} a_{22} & a_{23} \\ a_{32} & a_{33} \end{vmatrix}.$$

Величину  $A_{ij} = (-1)^{i+j} \tilde{A}_{ij}$  за фіксованих значеннях  $i$  та  $j$  називають *алгебраїчним доповненням* елемента  $a_{ij}$  визначника.

**Приклад 6.** Обчислити  $\Delta = \begin{vmatrix} 2 & 5 & 3 \\ 4 & 12 & 9 \\ 6 & 19 & 17 \end{vmatrix}$ .

Розкриваємо визначник, наприклад, за першим рядком ( $i = 1$ ). Згідно з формулами (Д1.8) і (Д1.6), маємо

$$\begin{aligned} \Delta &= \sum_{j=1}^3 (-1)^{1+j} a_{1j} \tilde{A}_{1j} = (-1)^2 a_{11} \tilde{A}_{11} + (-1)^3 a_{12} \tilde{A}_{12} + (-1)^4 a_{13} \tilde{A}_{13} = \\ &= a_{11} \tilde{A}_{11} - a_{12} \tilde{A}_{12} + a_{13} \tilde{A}_{13} = 2 \begin{vmatrix} 12 & 9 \\ 19 & 17 \end{vmatrix} - 5 \begin{vmatrix} 4 & 9 \\ 6 & 17 \end{vmatrix} + 3 \begin{vmatrix} 4 & 12 \\ 6 & 19 \end{vmatrix} = 8. \end{aligned}$$

**Приклад 7.** Обчислити визначник матриці  $A = \begin{pmatrix} 7 & -2 & 9 \\ 2 & 1 & 6 \\ -3 & -2 & 7 \end{pmatrix}$ .

Визначник третього порядку матриці  $A$  розкладемо за допомогою алгебраїчних доповнень, наприклад, за третім стовпчиком (він зручний тим, що містить найбільші елементи матриці):

$$\Delta = \begin{vmatrix} 7 & -2 & 9 \\ 2 & 1 & 6 \\ -3 & -2 & 7 \end{vmatrix} = 9 \begin{vmatrix} 7 & -2 \\ 2 & 1 \end{vmatrix} - 6 \begin{vmatrix} 7 & -2 \\ -3 & -2 \end{vmatrix} + 7 \begin{vmatrix} 7 & -2 \\ 2 & 1 \end{vmatrix} = 188.$$

**Приклад 8.** Обчислити  $\Delta = \begin{vmatrix} 1 & b & 1 \\ 0 & b & 0 \\ b & 0 & -b \end{vmatrix}$ .

Розкриваємо визначник, наприклад, за другим рядком (він зручний тим, що містить найбільшу кількість нульових елементів):

$$\Delta = \begin{vmatrix} 1 & b & 1 \\ 0 & b & 0 \\ b & 0 & -b \end{vmatrix} = b \begin{vmatrix} 1 & 1 \\ b & -b \end{vmatrix} = b(-b - b) = -2b^2.$$

Розглянемо основні властивості визначника:

1. Величина визначника не зміниться, якщо його рядки і стовпчики поміняти місцями.
2. Переставлення двох рядків (чи двох стовпчиків) визначника рівнозначне помноженню його на  $-1$ .
3. Якщо визначник містить два однакові рядки (або два стовпчики), то він дорівнює нулю.

4. Перемноження усіх елементів одного рядка (чи одного стовпчика) визначника на будь-яке число рівнозначне добутку визначника на це число.

Звідси випливає:

— якщо елементи двох рядків (або двох стовпчиків) визначника пропорційні, то визначник, згідно з властивістю 3, дорівнює нулю;

— якщо усі елементи деякого рядка (чи стовпчика) дорівнюють нулю, то визначник також дорівнює нулю;

— якщо до елементів деякого рядка (чи стовпчика) визначника додати відповідні елементи іншого рядка (або стовпчика), перемножені на будь-який спільний множник, то величина визначника не зміниться.

**Приклад 9.**

$$\begin{aligned} \Delta &= \begin{vmatrix} 7 & 3 & 0 \\ 4 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} 1+2 \cdot 3 & 3 & 0 \\ 2+2 \cdot 1 & 1 & 1 \\ 1+2 \cdot 0 & 0 & 1 \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} 1 & 3 & 0 \\ 2 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 \end{vmatrix} + 2 \begin{vmatrix} 3 & 3 & 0 \\ 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 \end{vmatrix} = \\ &= \begin{vmatrix} 1 & 3 & 0 \\ 2 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} 1 & 3 & 0 \\ 1 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} 1 & 3 \\ 1 & 1 \end{vmatrix} = -2. \end{aligned}$$

## § 2. Похідна функції, її геометричний та фізичний зміст. Диференціал функції. Правила диференціювання

Методи диференціального обчислення застосовують для вивчення біологічних процесів і явищ, коли стан системи та її властивості постійно змінюються з часом. Наприклад, якщо змінюються концентрації взаємодіючих речовин, то можна краще зрозуміти перебіг біохімічних реакцій у живій системі (метаболізм). Задача про визначення швидкості, з якою змінюється досліджувана величина, приводить до такого важливого поняття, як *похідна*.

Нехай на деякій множині  $X$  визначена функція  $y = f(x)$ . Візьмемо будь-яку точку  $x_0 \in X$  і задамо аргументу  $x$  у точці  $x_0$  довільний приріст  $\Delta x$  так, щоб точка  $(x_0 + \Delta x) \in X$ . Тоді функція  $y = f(x)$  також отримає приріст  $\Delta y = f(x_0 + \Delta x) - f(x_0)$ .

*Похідною функції*  $y = f(x)$  у точці  $x_0$  називається границя відношення приросту функції в цій точці до приросту аргументу за  $\Delta x \rightarrow 0$ :

$$f'(x_0) = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{\Delta y}{\Delta x} = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{f(x_0 + \Delta x) - f(x_0)}{\Delta x}. \quad (\text{Д1.9})$$

**Приклад 1.** Знайти похідну функції  $y = \sin x$  у точці  $x_0$ .  
 $\Delta y = \sin(x_0 + \Delta x) - \sin x_0 = \sin x_0 \cos \Delta x + \sin \Delta x \cos x_0 - \sin x_0 =$   
 $= \sin x_0 (\cos \Delta x - 1) + \sin \Delta x \cos x_0 = -2 \sin x_0 \sin^2 \frac{\Delta x}{2} + \sin \Delta x \cos x_0.$

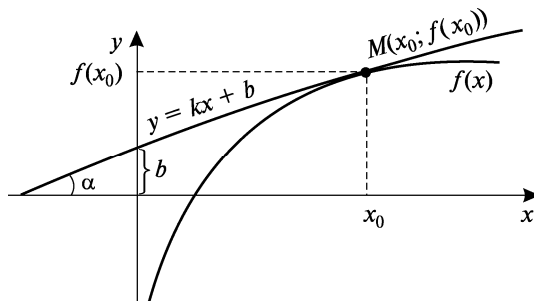
Тоді згідно з означенням похідної:

$$y'(x_0) = \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{-2 \sin x_0 \sin^2 \frac{\Delta x}{2} + \sin \Delta x \cos x_0}{\Delta x} = \cos x_0 \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{\sin \Delta x}{\Delta x} -$$

$$-\frac{1}{2} \sin x_0 \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \left( \frac{\sin \frac{\Delta x}{2}}{\frac{\Delta x}{2}} \right)^2 \cdot \Delta x = \cos x_0 \cdot 1 - \frac{1}{2} \sin x_0 \lim_{\Delta x \rightarrow 0} 1 \cdot \Delta x = \cos x_0.$$

Нехай функція  $f(x)$  визначена на деякому інтервалі  $(c, d)$ .  
 Проведемо на графіку функції  $f(x)$  дотичну до неї у точці  $M(x_0; f(x_0))$  (рис. Д1.1). З аналітичної геометрії відомо, що рівняння прямої з кутовим коефіцієнтом  $k$ , яка лежить у координатній площині  $Oxy$ , має такий вигляд:  $y = kx + b$ , де  $k = \operatorname{tg} \alpha$  ( $\alpha$  — кут нахилу прямої до осі  $Ox$ ) і  $b$  — величина відрізка, який відсікає пряма на осі  $Oy$ . Отже, визначимо рівняння прямої, яка проходить через точку  $M(x_0; f(x_0))$ :

$$\begin{cases} y = kx + b \\ f(x_0) = kx_0 + b \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} y = kx + b \\ b = f(x_0) - kx_0 \end{cases} \Rightarrow y = k(x - x_0) + f(x_0).$$



**Рис. Д1.1.** Рівняння прямої, дотичної до графіка функції  $f(x)$  у точці  $M(x_0; f(x_0))$ :  $y = k(x - x_0) + f(x_0)$

Розглянемо таку границю:

$$\begin{aligned} \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{\Delta y}{\Delta x} &= \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{y(x_0 + \Delta x) - y(x_0)}{\Delta x} = \\ &= \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{k(x_0 + \Delta x - x_0) + f(x_0) - k(x_0 - x_0) - f(x_0)}{\Delta x} = \\ &= \lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{k \Delta x}{\Delta x} = k = \operatorname{tg} \alpha = f'(x_0). \end{aligned} \quad (\text{Д1.10})$$

Отже, похідна функції  $f(x)$  у точці  $x_0$  дорівнює кутовому коефіцієнту дотичної до графіка цієї функції у точці з координатами  $(x_0; f(x_0))$  (*геометричний зміст похідної*).

Нехай функція  $s(t)$  описує закон руху матеріальної точки  $M$ . Тоді  $y = s(t_0)$  — шлях, який пройшла точка  $M$  за час  $t_0$ . За проміжок часу  $\Delta t = t - t_0$  точка  $M$  пройде шлях  $\Delta y = s(t_0 + \Delta t) - s(t_0)$ . Тоді границя  $\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta y}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{s(t_0 + \Delta t) - s(t_0)}{\Delta t} = s'(t_0) = v(t_0)$  визначає миттєву швидкість матеріальної точки в момент часу  $t_0$  (*фізичний зміст похідної*).

Якщо функція  $y = f(x)$  має в точці  $x_0$  скінченну похідну, то кажуть, що вона *диференційована* у цій точці і неперервна в ній, причому  $f'(x) = \frac{dy}{dx}$ , де величини  $dy \approx \Delta y$  і  $dx = \Delta x$  називаються *диференціалами* функції  $y = f(x)$  і незалежної змінної  $x$  відповідно. Таким чином, знайти диференціал функції  $y = f(x)$  у деякій точці  $x$  означає знайти похідну функції в цій точці та домножити її на  $dx$ , тобто

$$dy = f'(x)dx. \quad (\text{Д1.11})$$

**Зауваження.** Якщо функція  $N(t)$  визначає залежність чисельності популяції від часу, то її похідна  $\frac{dN}{dt} = N'$  — це швидкість зміни популяції, а її диференціал  $dN = N'dt$  — зміна чисельності популяції за деякий короткий проміжок часу  $dt$ .

Якщо функції  $u(x)$  і  $v(x)$  диференційовані у точці  $x$ , то справедливі такі *формули диференціювання*:

$$(u \pm v)' = u' \pm v'; (u \cdot v)' = u'v + v'u; \left(\frac{u}{v}\right)' = \frac{u'v - v'u}{v^2}. \quad (\text{Д1.12})$$

Якщо складна функція  $y = f(x)$ , де  $x = h(t)$ , має похідну в точці  $t_0$ , то справедлива формула

$$y'(t_0) = f'(x_0) \cdot h'(t_0), \quad (\text{Д1.13})$$

де  $x_0 = h(t_0)$ .

Нехай функція  $x = g(y)$  є оберненою функцією для функції  $y = f(x)$ , яка має похідну в точці  $x_0$ , тоді справедлива така формула:

$$g'(y_0) = \frac{1}{f'(x_0)}. \quad (\text{Д1.14})$$

Наведемо таблицю *похідних елементарних функцій*:

1.  $C' = 0$  ( $C = \text{const}$ );
2.  $(x^n)' = nx^{n-1}$  (ступенева функція);
3.  $(\log_a x)' = \frac{1}{x} \log_a e$  (логарифмічна функція),  $(\ln x)' = \frac{1}{x}$ ;
4.  $(a^x)' = a^x \ln a$  (показникова функція),  $(e^x)' = e^x$ ;
5.  $(\sin x)' = \cos x$ ,  $(\cos x)' = -\sin x$ ,  $(\text{tg } x)' = \frac{1}{\cos^2 x}$ ,  $(\text{ctg } x)' = -\frac{1}{\sin^2 x}$  (тригонометричні функції);
6.  $(\arcsin x)' = \frac{1}{\sqrt{1-x^2}}$ ,  $(\arccos x)' = -\frac{1}{\sqrt{1-x^2}}$ ,  $(\text{arctg } x)' = \frac{1}{1+x^2}$ ,  $(\text{arcctg } x)' = -\frac{1}{1+x^2}$  (обернені тригонометричні функції).

**Приклад 2.** Знайти похідну функції  $y = 10x^4 - 3x^2 + 5x - 100$ .

$$y' = \frac{dy}{dx} = \frac{d}{dx}(10x^4) - \frac{d}{dx}(3x^2) + \frac{d}{dx}(5x) - \frac{d}{dx}(100) = 40x^3 - 6x + 5.$$

**Приклад 3.** Знайти похідну функції  $y = \frac{x^2 + 2x - 1}{x - 3}$ .

$$\begin{aligned} y' &= \frac{dy}{dx} = \frac{(x-3) \frac{d}{dx}(x^2 + 2x - 1) - (x^2 + 2x - 1) \frac{d}{dx}(x-3)}{(x-3)^2} = \\ &= \frac{(x-3)(2x+2) - (x^2 + 2x - 1)}{(x-3)^2} = \frac{2x^2 - 4x - 6 - x^2 - 2x + 1}{(x-3)^2} = \frac{x^2 - 6x - 5}{(x-3)^2}. \end{aligned}$$



**Приклад 4.** Знайти похідну функції  $y = \ln x^2$ .

Позначимо  $u = x^2$ ,  $f(u) = \ln u$ . За правилом диференціювання складної функції, маємо  $y'(x) = f'(u)u'(x) = \frac{1}{u} \cdot 2x = \frac{2x}{x^2} = \frac{2}{x}$ .

**Приклад 5.** Знайти похідну функції  $y = \cos^3 2x$ .

Позначимо  $y = u^3$ ,  $u = \cos v$ ,  $v = 2x$ . Маємо  $y' = 3u^2 u' = 3u^2 (\cos v)' v' = -6 \cos^2 2x \sin 2x$ .

**Приклад 6.** Обчислити похідну функції  $y = \arcsin \sqrt{1-x^2}$  за  $0 < x < 1$ .

За правилом диференціювання складної функції маємо ( $z = \sqrt{1-x^2}$ ):

$$\begin{aligned} y' &= \frac{1}{\sqrt{1-z^2}} z'(x) = \frac{1}{\sqrt{x^2}} \frac{1}{2\sqrt{1-x^2}} (-2x) = \\ &= -\frac{x}{|x|} \frac{1}{\sqrt{1-x^2}} = -\frac{1}{\sqrt{1-x^2}}. \end{aligned}$$

**Приклад 7.** Обчислити похідну  $y = (\cos x)^x$ .

Спочатку представимо цю функцію в експоненціальній формі  $y = e^{x \ln \cos x}$ , далі обчислимо похідну за відповідними правилами диференціювання ( $z = x \ln \cos x$ ):

$$\begin{aligned} y' &= e^z \cdot z'(x) = (\cos x)^x \cdot [x' \ln \cos x + x(\ln \cos x)'] = \\ &(\cos x)^x \left[ \ln \cos x + x \cdot \frac{1}{\cos x} (-\sin x) \right] = (\cos x)^x [\ln \cos x - x \operatorname{tg} x]. \end{aligned}$$

**Приклад 8.** Кількість цукру  $x$ , що зінвертувала за час  $t$ , визначається за формулою

$$x = a(1 - e^{-kt}),$$

де  $a$  — початкова кількість цукру в розчині,  $k$  — стала величина. Визначити залежність швидкості інверсії цукрози від величини  $x$ .

Швидкість реакції (інверсії цукрози)  $v$  є похідна величини  $x$  за часом:  $v = \frac{dx}{dt} = ake^{-kt}$ . Функцію  $e^{-kt}$  знайдемо з вихідної формули для величини  $x$ ,  $e^{-kt} = \frac{a-x}{a}$ , і підставимо в отримане рівняння для швидкості реакції:  $v(x) = k(a-x)$ .

### § 3. Похідні вищих порядків. Формула Тейлора

Функція  $f'(x)$  називається *похідною першого порядку* функції  $f(x)$ . Похідна від похідної функції  $f(x)$  називається *похідною другого порядку* цієї функції:  $f''(x) = \frac{d^2 f}{dx^2}$ . Похідні, починаючи з другої, називаються *похідними вищих порядків*:  $f'''(x)$ ,  $f^{(4)}(x)$ , ...,  $f^{(n)}(x)$ . Отже, похідна  $n$ -го порядку  $f^{(n)}(x)$  є похідна від похідної  $(n - 1)$ -го порядку.

**Зауваження.** У механіці похідна другого порядку від функції  $s(t)$ , яка описує траєкторію руху матеріальної точки, має фізичний зміст — визначає прискорення точки в момент часу  $t_0$ :  $s''(t_0) = (s'(t_0))' = v'(t_0) = a(t_0)$ .

Ряд вигляду

$$a_0 + a_1x + a_2x^2 + \dots + a_nx^n + \dots = \sum_{n=0}^{\infty} a_nx^n \quad (\text{Д1.15})$$

називається *ступеневим рядом*. Числа  $a_n \forall n$  називаються коефіцієнтами ряду (Д1.15).

Нехай функція  $f(x)$  має в точці  $x_0$  і деякому її околі похідні порядку  $n + 1$ . Це означає, що функція  $f(x)$  та її похідні до порядку  $n$  включно неперервні та диференційовані у цьому околі. Тоді справедлива *формула Тейлора*:

$$f(x) = f(x_0) + \frac{f'(x_0)}{1!}(x - x_0) + \frac{f''(x_0)}{2!}(x - x_0)^2 + \dots + \frac{f^{(n)}(x_0)}{n!}(x - x_0)^n + R_{n+1}(x) = \sum_{m=0}^n \frac{f^{(m)}(x_0)}{m!}(x - x_0)^m + R_{n+1}(x), \quad (\text{Д1.16})$$

де  $n! = 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot \dots \cdot n$ , причому за означенням  $0! = 1$ ;  $R_{n+1}(x)$  — деякий залишковий член ( $R_{n+1}(x) \rightarrow 0$  за  $n \rightarrow \infty$ ).

Отже, формула Тейлора дає можливість розкласти функцію  $f(x)$  у ступеневий ряд в околі деякої точки  $x_0$ .

**Зауваження.** Формулою Маклорена називається формула Тейлора (Д1.16) за  $x_0 = 0$ .

**Приклад 1.** Розкласти функцію  $y = e^x \cos x$  у ряд Тейлора в околі точки  $x_0 = 2$  з точністю до квадратичного члена.

Знаходимо спочатку похідну першого і другого порядків від цієї функції:

$$y' = e^x \cos x - e^x \sin x = e^x (\cos x - \sin x) \text{ та}$$

$$y'' = e^x (\cos x - \sin x) - e^x (\sin x + \cos x) = -2e^x \sin x.$$

Далі обчислюємо значення вихідної функції та отриманих її похідних у точці  $x_0 = 2$ :

$$y(2) = e^2 \cos 2, \quad y'(2) = e^2 (\cos 2 - \sin 2) \text{ та } y''(2) = -2e^2 \sin 2.$$

Нарешті, запишемо шуканий ряд Тейлора:

$$\begin{aligned} y(x) &= e^2 \cos 2 + e^2 (\cos 2 - \sin 2)(x - 2) - e^2 \sin 2(x - 2)^2 + \dots = \\ &= e^2 \{ \cos 2 + (\cos 2 - \sin 2)(x - 2) - \sin 2(x - 2)^2 + \dots \}. \end{aligned}$$

**Приклад 2.** Розкласти функції  $\cos x$  і  $e^{-\frac{x^2}{2}}$  у ряд Маклорена з точністю до  $x^6$ , а функцію  $\sin x$  — з точністю до  $x^3$ .

Маємо

$$\begin{aligned} \cos x &= 1 - \frac{x^2}{2} + \frac{x^4}{24} - \frac{x^6}{720} + \dots + \\ + e^{-\frac{x^2}{2}} &= 1 - \frac{x^2}{2} + \frac{x^4}{8} - \frac{x^6}{48} + \dots + \\ + \sin x &= x - \frac{x^3}{6} + \dots \end{aligned}$$

**Приклад 3.** Розкласти функцію  $(1 + x)^n$  в ряд Маклорена з точністю до квадратичного члена.

Отримаємо

$$(1 + x)^n = 1 + n x + \frac{n(n-1)}{2} x^2 + \dots$$

## § 4. Дослідження функцій на екстремум

За допомогою похідних можна визначити проміжки монотонності (зростання або спадання) і точки екстремуму (максимальне або мінімальне значення) функції на деякому інтервалі  $(a, b)$ .

*Достатня ознака монотонності.* Розглянемо функцію  $y = f(x)$ , яка диференційована на інтервалі  $(a, b)$ . Якщо у кожній точці

цього інтервалу виконується нерівність  $y' = f'(x) > 0$ , то ця функція є зростаючою. І навпаки, якщо виконується нерівність  $y' = f'(x) < 0$ , тоді ця функція є спадною.

**Необхідна умова існування екстремуму.** Якщо функція  $y = f(x)$  має в точці  $x_0 \in (a, b)$  екстремум, то її похідна в цій точці дорівнює нулю:  $y' = f'(x_0) = 0$ .

**Достатня умова існування екстремуму.** Якщо похідна функції  $y = f(x)$  дорівнює нулю в точці  $x_0 \in (a, b)$ , тобто  $y' = f'(x_0) = 0$  і при переході через цю точку значення похідної змінює знак з «+» ( $f'(x < x_0) > 0$ ) на «-» ( $f'(x > x_0) < 0$ ) (або навпаки), то функція  $y = f(x)$  має екстремум в точці  $x_0$ , а саме максимум (досягає максимального значення) (або мінімум — досягає мінімального значення).

**Зауваження.** Точка  $x_0$  називається *точкою перегину*, якщо  $f''(x_0) = 0$  і  $f''(x)$  має різні знаки зліва і справа від точки  $x_0$ .

**Приклад 1.** Чисельність популяції бактерій з часом змінюється за законом  $N(t) = N_0 \left(1 + \frac{t}{a + t^2}\right)$ , де  $N_0$  — початкова кількість бактерій у популяції;  $a$  — деяка константа. Знайти максимальну чисельність популяції бактерій, якщо  $N_0 = 1000$ ,  $a = 400$ .

Знайдемо похідну:  $N' = N_0 \frac{a + t^2 - 2t^2}{(a + t^2)^2} = N_0 \frac{a - t^2}{(a + t^2)^2}$ . Прирів-

няємо її до нуля і визначимо точки екстремуму:  $t = \sqrt{a} = 20$  (змісту задачі відповідає лише одна додатна точка). У цій точці функція має максимум, оскільки за  $t < 20$   $N' > 0$ , функція зростає («+»), а за  $t > 20$   $N' < 0$ , функція спадає («-»). Максимальна чисельність популяції бактерій становить

$$N(t = 20) = 1000 \left(1 + \frac{20}{400 + 400}\right) = 1025.$$

**Приклад 2.** Загальна енергія пори мембрани, як функція її радіуса, описується рівнянням

$$E(r) = 2\pi r \gamma - \pi r^2 \sigma,$$

де перший доданок визначає енергією краю пори з лінійним натягом  $\gamma$ , а другий — енергією пори з поверхневим натягом  $\sigma$ . Дослідимо цю функцію на екстремум:

$$\frac{dE}{dr} = 0 \Rightarrow 2\pi\gamma - 2\pi\sigma r = 0 \Rightarrow r^* = \frac{\gamma}{\sigma}.$$

У цій точці функція  $E(r)$  має максимум,  $E\left(r = r^* = \frac{\gamma}{\sigma}\right) = \frac{\pi\gamma^2}{\sigma}$ , оскільки за  $r < r^*$   $E' > 0$ , функція зростає (наприклад, у точці  $r = \frac{\gamma}{2\sigma}$   $E'\left(\frac{\gamma}{2\sigma}\right) = \frac{3}{2}\pi\gamma > 0$ ), а за  $r > r^*$   $E' < 0$  (наприклад, у точці  $r = \frac{2\gamma}{\sigma}$   $E'\left(\frac{2\gamma}{\sigma}\right) = -2\pi\gamma < 0$ ), функція спадає. Фізично це означає, що поява пор із радіусом  $r > r^*$  буде супроводжуватися розривом мембрани внаслідок необмеженого розширення пори. Навпаки, за  $r < r^*$  пора буде стискатися і стабільність мембрани збережеться.

**Приклад 3.** Дослідити функцію  $f(x) = x^3 - x^2 - x + 1$  на екстремум.

Знаходимо похідну і прирівнюємо її до нуля:  $f'(x) = 3x^2 - 2x - 1 = 0$ . Отже, точками екстремуму є  $x_1 = -\frac{1}{3}$  і  $x_2 = 1$ . Позначивши їх на осі  $x$  (рис. Д1.2), дослідимо на її верхній частині знак похідної функції  $f'(x)$  в околі цих точок екстремуму, в нижній — інтервали монотонності цієї функції. У результаті маємо: на інтервалі  $(-\infty; -\frac{1}{3})$   $f'(x) > 0$  (функція  $f(x)$  зростає), на інтервалі  $(-\frac{1}{3}; 1)$   $f'(x) < 0$  (функція  $f(x)$  спадає) і, нарешті, на інтервалі  $(1; +\infty)$   $f'(x) > 0$  (функція  $f(x)$  знову зростає). Це означає, що функція  $f(x)$  у точці  $x = -\frac{1}{3}$  має локальний максимум ( $f_{\max}(-\frac{1}{3}) = \frac{32}{27}$ ), а у точці  $x = 1$  — локальний мінімум ( $f_{\min}(1) = 0$ ).

Дослідимо, чи має ця функція точку перегину (рис. Д1.3). Для цього знайдемо другу похідну і прирівняємо її до нуля:  $f''(x) = 6x - 2 = 0 \Rightarrow x_3 = \frac{1}{3}$ . З рис. Д1.3 видно, що  $f''(x)$  має

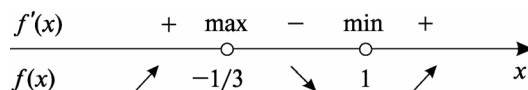
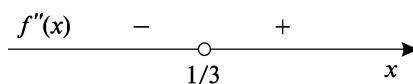
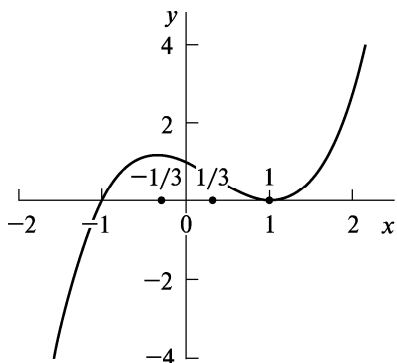


Рис. Д1.2. Дослідження функції  $f(x) = x^3 - x^2 - x + 1$  на екстремум

Рис. Д1.3. Дослідження функції  $f(x) = x^3 - x^2 - x + 1$  на перегинРис. Д1.4. Графік функції  $f(x) = x^3 - x^2 - x + 1$ 

різні знаки зліва і справа від точки  $x_3 = \frac{1}{3}$ , отже, ця точка є точкою перегину функції  $f(x)$  ( $f_{\text{пер}}(\frac{1}{3}) = \frac{16}{27}$ ).

Схематичний графік функції  $f(x) = x^3 - x^2 - x + 1$  наведено на рис. Д1.4.

## § 5. Функція двох змінних. Частинні похідні

У багатьох прикладних задачах доводиться мати справу з функціями не однієї змінної, а багатьох. Наприклад, рівень радіоактивного забруднення є функцією також координат часу, тиск газу є також функцією об'єму температури та ін.

Нехай задано закон  $z = f(x, y)$ , за яким кожній впорядкованій парі незалежних змінних  $(x, y)$  наводиться у відповідність хоча б єдине число  $z$ . Число  $z$  називають значенням функції  $f$  у точці  $(x, y)$ .

**Приклад 1.** Розглянемо функцію двох змінних  $z = \sqrt{1 - x^2 - y^2}$ . Область визначення цієї функції — це множина усіх точок, які задовольняють нерівності  $1 - x^2 - y^2 \geq 0 \Rightarrow x^2 + y^2 \leq 1$  (рівняння кола радіусом 1 з центром у початку координат). Множиною значень функції є відрізок  $[0; 1]$ .

Нехай функція  $z = f(M)$  визначена у деякому околі точки  $M(x, y)$ . Тоді частинна похідна цієї функції за змінною  $x$  (або  $y$ )

визначається як звичайна похідна функції однієї змінної  $x$  (або  $y$ ) за фіксованого значення змінної  $y$  (або  $x$ ) і позначається так (*частинна похідна першого порядку*):  $\frac{\partial z}{\partial x} = z'_x$  (або  $\frac{\partial z}{\partial y} = z'_y$ ).

**Приклад 2.** Знайти частинні похідні першого і другого порядків функції  $u(x, y) = x^2 + y^3 - 5xy$ .

$$u'_x = \left. \frac{\partial u}{\partial x} \right|_{y=\text{const}} = 2x - 5y, \quad u'_y = \left. \frac{\partial u}{\partial y} \right|_{x=\text{const}} = 3y^2 - 5x,$$

$$u''_{xx} = \left. \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \right|_{y=\text{const}} = 2, \quad u''_{yy} = \left. \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right|_{x=\text{const}} = 6y,$$

$$u''_{xy} = \left. \frac{\partial}{\partial x} \left( \left. \left( \frac{\partial u}{\partial y} \right) \right|_{x=\text{const}} \right) \right|_{y=\text{const}} = u''_{yx} = -5.$$

**Зауваження.** Похідні  $u''_{xy} = u''_{yx}$  називаються мішаними частинними похідними.

**Приклад 3.** Знайти частинні похідні першого порядку від функції  $z = \arccos \frac{x}{y}$ .

$$\begin{aligned} \frac{\partial z}{\partial x} &= -\frac{1}{\sqrt{1-\left(\frac{x}{y}\right)^2}} \frac{1}{y}; & \frac{\partial z}{\partial y} &= -\frac{1}{\sqrt{1-\left(\frac{x}{y}\right)^2}} \left(-\frac{x}{y^2}\right) = \\ & & &= \frac{1}{\sqrt{1-\left(\frac{x}{y}\right)^2}} \frac{x}{y^2}. \end{aligned}$$

**Приклад 4.** Знайти частинні похідні другого порядку від функції  $z = y^2 \sin x$ .

Для цього знайдемо спочатку частинні похідні першого порядку

$$\frac{\partial z}{\partial x} = z'_x = y^2 \cos x; \quad \frac{\partial z}{\partial y} = z'_y = 2y \sin x.$$

Далі отримуємо

$$\frac{\partial^2 z}{\partial x^2} = z''_{xx} = -y^2 \sin x; \quad \frac{\partial^2 z}{\partial y^2} = z''_{yy} = 2 \sin x;$$

$$\frac{\partial^2 z}{\partial y \partial x} = z''_{yx} = \frac{\partial}{\partial y} \left( \frac{\partial z}{\partial x} \right) = \frac{\partial}{\partial y} (y^2 \cos x) = 2y \cos x;$$

$$\frac{\partial^2 z}{\partial x \partial y} = z''_{xy} = \frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{\partial z}{\partial y} \right) = \frac{\partial}{\partial x} (2y \sin x) = 2y \cos x = \frac{\partial^2 z}{\partial y \partial x} = z''_{yx}.$$

## § 6. Невизначений інтеграл. Основні методи інтегрування функцій

У багатьох практичних задачах потрібно вміти знаходити функцію  $f(x)$  за її похідною  $f'(x)$ , тобто виконувати операцію, зворотну диференціюванню. Її називають інтегруванням.

Функція  $F(x)$  називається *первісною* для функції  $f(x)$  на деякому проміжку  $X$ , якщо  $\forall x \in X$  виконується рівність  $F'(x) = f(x)$ .

**Зауваження.** Первісна  $F(x)$  для функції  $f(x)$  визначається з точністю до деякої довільної сталої  $C$ , оскільки  $(F(x) + C)' = F'(x) = f(x)$ .

Множина функцій  $F(x) + C$  називається *невизначеним інтегралом* від функції  $f(x)$  на проміжку  $X$  і позначається так:

$$\int f(x) dx = F(x) + C. \quad (\text{Д1.17})$$

*Властивості невизначеного інтеграла*

1. Константу можна винести за знак інтеграла:  $\int Cf(x)dx = C \int f(x)dx$ .

2. Інтеграл від суми (або різниці) функцій дорівнює сумі (або різниці) інтегралів цих функцій:  $\int (f(x) \pm \varphi(x))dx = \int f(x)dx \pm \int \varphi(x)dx$ .

3. Невизначений інтеграл від диференціала неперервної функції, що диференціюється, дорівнює цій функції з точністю до константи:  $\int df(x) = f(x) + C$ .

З таблиці похідних елементарних функцій можна скласти таблицю найпростіших невизначених інтегралів:



1.  $\int x^n dx = \frac{x^{n+1}}{n+1} + C \quad (n \neq -1);$
2.  $\int \frac{dx}{x} = \ln |x| + C;$
3.  $\int \frac{dx}{a^2 + x^2} = \frac{1}{a} \operatorname{arctg} \frac{x}{a} + C;$
4.  $\int \frac{dx}{\sqrt{a^2 - x^2}} = \operatorname{arcsin} \frac{x}{a} + C;$
5.  $\int \frac{dx}{\sqrt{x^2 \pm a^2}} = \ln \left| x + \sqrt{x^2 \pm a^2} \right| + C;$
6.  $\int a^x dx = \frac{a^x}{\ln a} + C, \quad (0 < a \neq 1),$   
 $\int e^x dx = e^x + C;$
7.  $\int \sin x dx = -\cos x + C,$   
 $\int \cos x dx = \sin x + C;$
8.  $\int \frac{dx}{\cos^2 x} = \operatorname{tg} x + C,$   
 $\int \frac{dx}{\sin^2 x} = -\operatorname{ctg} x + C.$

Обчислити інтеграл означає звести його до табличного за допомогою тих чи інших методів.

**Приклад 1.** *Безпосереднє інтегрування* — інтегрування, яке проводять з використанням основних інтегралів. Обчислити інтеграл  $\int (3x^3 + 2x - 1)dx$ .

$$\int (3x^3 + 2x - 1)dx = 3 \int x^3 dx + 2 \int x dx - \int dx = \frac{3}{4} x^4 + x^2 - x + C.$$

**Приклад 2.** Обчислити інтеграл  $\int \frac{x^2 - 1}{x^2 + 1} dx$ .

$$\int \frac{x^2 - 1}{x^2 + 1} dx = \int \frac{x^2 + 1 - 2}{x^2 + 1} dx = \int dx - 2 \int \frac{dx}{x^2 + 1} = x - 2 \operatorname{arctg} x + C.$$

**Приклад 3.** Метод заміни змінної (підстановки). Обчислити інтеграл  $\int \frac{x^2}{(x-1)^3} dx$ .

У підінтегральній функції зробимо заміну:  $x-1=t \Rightarrow x = t+1$ . Вважаючи, що  $x$  і  $t$  — незалежні змінні, встановимо зв'язок між їх диференціалами:  $dx = dt$ . У результаті маємо (користуючись основними інтегралами):

$$\begin{aligned} \int \frac{x^2}{(x-1)^3} dx &= \int \frac{(t+1)^2}{t^3} dt = \int \left( \frac{1}{t} + \frac{2}{t^2} + \frac{1}{t^3} \right) dt = \\ &= \ln|t| - \frac{2}{t} - \frac{1}{2t^2} + C = \ln|x-1| - \frac{2}{x-1} - \frac{1}{2(x-1)^2} + C. \end{aligned}$$

**Приклад 4.** Обчислити інтеграл  $\int \cos^3 x \sin x dx$ .

$$\int \cos^3 x \sin x dx = \left| \begin{array}{l} \cos x = t \\ -\sin x dx = dt \end{array} \right| = -\int t^3 dt = -\frac{t^4}{4} + C = -\frac{\cos^4 x}{4} + C.$$

**Приклад 5.** Обчислити інтеграл  $\int \frac{x+1}{x^2+4x+9} dx$ .

$$\begin{aligned} \int \frac{x+1}{x^2+4x+9} dx &= \int \frac{x+1}{(x+2)^2+5} dx = \frac{1}{5} \int \frac{x+1}{1+\left(\frac{x+2}{\sqrt{5}}\right)^2} dx = \\ &= \left| \begin{array}{l} \frac{x+2}{\sqrt{5}} = t \Rightarrow x = \sqrt{5}t - 2 \\ dx = \sqrt{5} dt \end{array} \right| = \frac{1}{\sqrt{5}} \int \frac{\sqrt{5}t-1}{1+t^2} dt = \int \frac{t}{1+t^2} dt - \frac{1}{\sqrt{5}} \int \frac{dt}{1+t^2} = \\ &= \left| \begin{array}{l} 1+t^2 = y \\ 2t dt = dy \Rightarrow t dt = \frac{1}{2} dy \end{array} \right| = \frac{1}{2} \int \frac{dy}{y} - \frac{1}{\sqrt{5}} \operatorname{arctg} t = \frac{1}{2} \ln|1+t^2| - \\ &= \frac{1}{2} \ln \left( 1 + \left( \frac{x+2}{\sqrt{5}} \right)^2 \right) - \frac{1}{\sqrt{5}} \operatorname{arctg} \frac{x+2}{\sqrt{5}} + C. \end{aligned}$$

**Приклад 6.** Обчислити інтеграл  $\int \frac{dx}{\sqrt[3]{x} + \sqrt{x}}$ .

$$\begin{aligned} \int \frac{dx}{\sqrt[3]{x} + \sqrt{x}} &= \left| \begin{array}{l} x = t^6 \\ dx = 6t^5 dt \end{array} \right| = 6 \int \frac{t^5 dt}{t^2 + t^3} = 6 \int \frac{t^3 dt}{1+t} = 6 \int \frac{(t^3+1) - 1 dt}{1+t} = \\ &= 6 \int (t^2 - t + 1) dt - 6 \int \frac{dt}{t+1} = \left| \begin{array}{l} t+1 = y \\ dt = dy \end{array} \right| = 2t^3 - 3t^2 + 6t - 6 \int \frac{dy}{y} = \\ &= 2t^3 - 3t^2 + 6t - 6 \ln |t+1| + C = \\ &= 2\sqrt{x} - 3\sqrt[3]{x} + 6\sqrt[6]{x} - 6 \ln(\sqrt[6]{x} + 1) + C. \end{aligned}$$

**Приклад 7.** Метод інтегрування за частинами. Нехай функції  $u(x)$  і  $v(x)$  визначені та диференційовані на деякому проміжку  $X$ , тоді справедлива формула інтегрування за частинами

$$\int u dv = u v - \int v du. \quad (Д1.18)$$

Обчислити інтеграл  $\int x e^x dx$ .

$$\int x e^x dx = \left| \begin{array}{l} u = x \\ dv = e^x dx \Rightarrow \\ \int dv = \int e^x dx \Rightarrow v = e^x \end{array} \right| = x e^x - \int e^x dx = (x-1) e^x + C.$$

**Приклад 8.** Обчислити інтеграл  $\int x^2 \sin x dx$ .

$$\begin{aligned} \int x^2 \sin x dx &= \left| \begin{array}{l} u = x^2 \\ dv = \sin x dx \Rightarrow \\ \int dv = \int \sin x dx \Rightarrow v = -\cos x \end{array} \right| = \\ &= -x^2 \cos x + 2 \int x \cos x dx = \\ &= \left| \begin{array}{l} u = x \\ dv = \cos x dx \Rightarrow v = \sin x \end{array} \right| = -x^2 \cos x + 2x \sin x - 2 \int \sin x dx = \\ &= -x^2 \cos x + 2x \sin x + 2 \cos x + C = (2 - x^2) \cos x + 2x \sin x + C. \end{aligned}$$

## § 7. Визначений інтеграл (формула Ньютона—Лейбніца). Ряд Фур'є

Якщо функція  $f(x)$  неперервна на  $[a; b]$ , то вона інтегрована на ньому, тобто існує визначений інтеграл  $\int_a^b f(x) dx$ , де числа  $a$  і  $b$  називаються нижньою і верхньою межею інтегрування функції  $f(x)$  відповідно.

Розглянемо плоску фігуру (криволінійну трапецію), обмежену графіком неперервної функції  $y = f(x)$ , прямими  $x = a$ ,  $x = b$  і відрізком  $[a, b]$  осі абсцис  $Ox$  (рис. Д1.5). Виявляється, що площу цієї трапеції можна обчислити визначеним інтегралом

$S = \int_a^b f(x) dx$ , де  $a$  і  $b$  — нижня і верхня межі інтеграла відповідно

(геометричний зміст визначеного інтеграла).

**Зауваження 1.** Типова ізометрична механокінетична крива процесу спонтанного скорочення—розслаблення гладенького м'яза антрального відділу шлунка (*antrum*) (як приклад) представлена на рис. Д1.6. Знаючи вигляд залежності  $F(t)$  (сила скорочення—розслаблення м'яза як функція часу), можна розрахувати (або визначити за даними експерименту) величину площі, яку описує ця механокінетична крива за певний проміжок часу  $[t_1; t_2]$ :

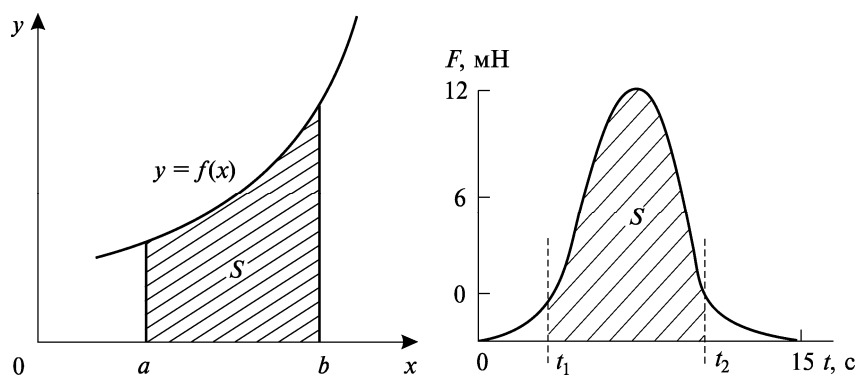


Рис. Д1.5. Площа криволінійної трапеції  $S = \int_a^b f(x) dx$

Рис. Д1.6. Ізометрична механокінетична крива спонтанного скорочення—розслаблення гладенького м'яза антрального відділу шлунка (*antrum*)

$S = \int_{t_1}^{t_2} F(t) dt$ . По суті, цей біомеханічний параметр є показником працездатності м'яза: чим більша площа, тим більшу силу розвиває м'яз з часом.

Зазначимо деякі основні властивості визначеного інтеграла:

$$\begin{aligned} 1) \int_a^b f(x) dx &= -\int_b^a f(x) dx; \\ 2) \int_a^b f(x) dx &= \int_a^c f(x) dx + \int_c^b f(x) dx, \quad c \in [a; b]. \end{aligned} \quad (Д1.19)$$

Для того щоб обчислити визначений інтеграл, скористаємось основною формулою інтегрального числення (*формула Ньютона–Лейбніца*)

$$\int_a^b f(x) dx = F(x) \Big|_a^b = F(b) - F(a), \quad (Д1.20)$$

де  $F(x)$  — первісна функції  $f(x)$ .

**Приклад 1.** Обчислити інтеграл  $\int_0^2 3x^2 dx$ .

$$\int_0^2 3x^2 dx = 3 \int_0^2 x^2 dx = x^3 \Big|_0^2 = 8.$$

**Приклад 2.** Обчислити інтеграл  $\int_1^e x \ln x dx$ .

$$\begin{aligned} \int_1^e x \ln x dx &= \left| \begin{array}{l} u = \ln x \\ dv = x dx \Rightarrow v = \frac{x^2}{2} \end{array} \right| = \\ &= \frac{x^2}{2} \ln x \Big|_1^e - \frac{1}{2} \int_1^e x^2 \frac{1}{x} dx = \frac{e^2}{2} - \frac{1}{2} \int_1^e x dx = \frac{1}{4} (e^2 + 1). \end{aligned}$$

**Приклад 3.** Обчислити інтеграл  $\int_0^1 \frac{x^4}{x^2 + 5} dx$ .

$$\int_0^1 \frac{x^4}{x^2 + 5} dx = \int_0^1 \frac{x^4 - 25}{x^2 + 5} dx + 25 \int_0^1 \frac{1}{x^2 + 5} dx = \int_0^1 (x^2 - 5) dx +$$

$$\begin{aligned}
& + 25 \int_0^1 \frac{1}{x^2 + 5} dx = \frac{x^3}{3} \Big|_0^1 - 5x \Big|_0^1 + \left| \begin{array}{l} x = \sqrt{5}y \\ dx = \sqrt{5}dy \end{array} \right| = -\frac{14}{3} + \\
& + 5\sqrt{5} \int_0^{\frac{1}{\sqrt{5}}} \frac{1}{y^2 + 1} dy = -\frac{14}{3} + 5\sqrt{5} \operatorname{arctg} \frac{1}{\sqrt{5}}.
\end{aligned}$$

Виконавши заміну в підінтегральному виразі, ми одразу змінили межі інтегрування: коли  $x = 0 \Rightarrow y = 0$  і за  $x = 1 \Rightarrow y = \frac{1}{\sqrt{5}}$ .

Нехай функція  $f(x)$  визначена та інтегрована на  $[-l; l]$ , тоді числа

$$a_0 = \frac{1}{l} \int_{-l}^l f(x) dx, \quad (Д1.21)$$

$$a_n = \frac{1}{l} \int_{-l}^l f(x) \cos \left( \frac{n\pi x}{l} \right) dx \quad \text{при } n \neq 0 \quad (n - \text{цілі числа}), \quad (Д1.22)$$

$$b_n = \frac{1}{l} \int_{-l}^l f(x) \sin \left( \frac{n\pi x}{l} \right) dx \quad (Д1.23)$$

називаються *коефіцієнтами Фур'є*, а

$$\frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} \left( a_n \cos \left( \frac{n\pi x}{l} \right) + b_n \sin \left( \frac{n\pi x}{l} \right) \right) \quad (Д1.24)$$

— *рядом Фур'є* функції  $f(x)$ .

По суті, ряд Фур'є — це представлення функції  $f(x)$  у вигляді суперпозиції гармонічних коливань. Отже, аналіз Фур'є дає змогу виявити коливальні компоненти досліджуваних функціональних залежностей.

Якщо функція  $f(x)$  парна ( $f(-x) = f(x)$ ), то під час її інтегрування за симетричними межами справедлива формула

$$\int_{-l}^l f(x) dx = 2 \int_0^l f(x) dx. \quad (Д1.25)$$

Якщо функція  $f(x)$  непарна ( $f(-x) = -f(x)$ ), то інтеграл від неї за симетричними межами тотожно дорівнює нулю.

**Зауваження 2.** Якщо функція  $f(x)$  парна, то коефіцієнти  $b_n \equiv 0$ , а якщо непарна —  $a_n \equiv 0$ .

**Приклад 8.** Розкласти функцію  $f(x) = |x|$  у ряд Фур'є на  $[-\pi; \pi]$ .

Функція  $f(x) = |x|$  є парною ( $f(-x) = f(x)$ ), тоді  $b_n \equiv 0$  і

$$a_0 = \frac{2}{\pi} \int_0^{\pi} x dx = \frac{2}{\pi} \frac{x^2}{2} \Big|_0^{\pi} = \pi;$$

$$a_n = \frac{2}{\pi} \int_0^{\pi} x \cos nx dx = \left. \begin{array}{l} x = u \\ dv = \cos nx dx \Rightarrow v = \frac{\sin nx}{n} \end{array} \right| =$$

$$= \frac{2x \sin nx}{\pi n} \Big|_0^{\pi} - \frac{2}{\pi n} \int_0^{\pi} \sin nx dx = \frac{2 \cos nx}{\pi n^2} \Big|_0^{\pi} = \frac{2}{\pi n^2} [(-1)^n - 1] =$$

$$= \begin{cases} 0, & n \text{ парне,} \\ -\frac{4}{\pi n^2}, & n \text{ непарне.} \end{cases}$$

Отже, шуканий ряд Фур'є функції  $f(x)$  має такий вигляд:

$$|x| = \frac{\pi}{2} - \frac{4}{\pi} \left[ \cos x + \frac{1}{9} \cos 3x + \dots \right].$$

## § 8. Лінійні та нелінійні диференціальні рівняння першого порядку. Задача Коші

Під час вивчення біологічних явищ або процесів у межах математичних моделей не завжди вдається знайти безпосередньо залежність між величинами, що їх описують. Однак можна встановити зв'язок між певними величинами (назвемо їх функціями) і швидкостями їх зміни (похідні цих функцій) відносно інших величин (вважатимемо їх незалежними змінними). Отже, можна побудувати рівняння, в яке невідомі функції входять під знаком похідної. Такі рівняння називаються *диференціальними*. Вони є одним із основних інструментів сучасної теорії моделювання, включаючи процеси розвитку живих систем.

*Диференціальним* називається рівняння, яке крім функції  $y$  та змінної  $x$  містить вищі похідні функції  $y'$ , ...  $y^{(n)}$ .

Найвищий порядок похідної, яка входить у диференціальне рівняння, називається *порядком диференціального рівняння*.

Диференціальне рівняння є *лінійним*, якщо невідома функція  $y$  та її похідна  $y'$  входять у рівняння лише у першому ступені.

У разі функції однієї змінної  $y(x)$  рівняння називається *звичайним диференціальним рівнянням*. Якщо у функції дві ( $y = f(x, z)$ ) і більше змінних, то це *диференціальне рівняння у частинних похідних*.

Процедура знаходження розв'язків диференціального рівняння називається інтегруванням цього рівняння.

Загальний вигляд диференціального рівняння першого порядку:

$$y'(x) = \frac{dy}{dx} = f(x, y), \quad (\text{Д1.26})$$

де  $x$  — незалежна змінна;  $y(x)$  — шукана функція;  $y'(x)$  — її похідна.

Якщо у рівнянні (Д1.26) функцію  $f(x, y)$  можна представити у вигляді  $f(x, y) = f_1(x)f_2(y)$ , то рівняння

$$y' = \frac{dy}{dx} = f_1(x) f_2(y) \Rightarrow \frac{dy}{f_2(y)} = f_1(x) dx \quad (\text{Д1.27})$$

називається *диференціальним рівнянням з відокремлюваними змінними*.

**Приклад 1.** Розглянемо нелінійне диференціальне рівняння  $y' = \frac{dy}{dx} = x^2 + 1 = f(x)$ . Легко перевірити, що функція  $y(x) = \frac{x^3}{3} + x + C$ , де  $C$  — довільна стала, є загальним розв'язком цього диференціального рівняння. Залежно від значення  $C$  отримуємо цілий набір розв'язків. Задаючи, наприклад, таку початкову умову

$$y \Big|_{x=x_0} = y(x_0) = y_0, \quad (\text{Д1.28})$$

можна отримати частинний розв'язок диференціального рівняння. Для цього знайдемо сталу  $C$

$$y_0 = \frac{x_0^3}{3} + x_0 + C \Rightarrow C = y_0 - \frac{x_0^3}{3} - x_0.$$

У результаті маємо  $y = \frac{x^3}{3} + x + y_0 - \frac{x_0^3}{3} - x_0$ .



Знайти єдиний розв'язок рівняння (Д1.26), яке задовольняє початковій умові (Д1.28), є однією з важливих задач теорії диференціальних рівнянь. Ця задача називається *задачею Коші*.

**Приклад 2.** Розв'язати рівняння  $y' = \frac{dy}{dx} = \frac{x}{e^y}$  за початкової умови  $y(0) = 0$ .

$$\text{Маємо } y' = \frac{dy}{dx} = \frac{x}{e^y} \Rightarrow e^y dy = x dx.$$

Інтегруємо ліву й праву частини цього рівняння

$$\int e^y dy = \int x dx = \frac{x^2}{2} + C, \quad e^y = \frac{x^2}{2} + C \Rightarrow y = \ln \left( \frac{x^2}{2} + C \right).$$

З початкової умови визначимо сталу  $C$ :  $0 = \ln C \Rightarrow C = 1$ .

Шуканий розв'язок:  $y(x) = \ln \left( \frac{x^2}{2} + 1 \right)$ .

**Приклад 3.** Розглянемо задачу про закон «природного росту». Згідно з ним, швидкість «росту» кількості речовини  $m$  прямо пропорційна її величині. Швидкість «росту» кількості речовини є швидкістю зміни величини  $m$  з часом  $t$ , тобто дорівнює її похідній  $m' = \frac{dm}{dt}$ , тоді закон «природного росту» можна записати так:

$$m' = \frac{dm}{dt} = km,$$

де  $k$  — коефіцієнт пропорційності ( $k > 0$ ).

Розв'яжемо це лінійне диференціальне рівняння:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} = km &\Rightarrow \frac{dm}{m} = k dt \Rightarrow \int \frac{dm}{m} = k \int dt \Rightarrow \ln m = kt + \tilde{C} \Rightarrow \\ &\Rightarrow m = e^{kt + \tilde{C}} = e^{\tilde{C}} \cdot e^{kt} = Ce^{kt}. \end{aligned}$$

Припустимо, що у початковий момент часу, прийнятий за нуль, кількість речовини дорівнювала  $m_0 = m(0)$  (задача Коші). Отже, отримуємо шуканий розв'язок у вигляді експоненціальної функції  $m(t) = m_0 e^{kt}$ .

Значимо, що за таким універсальним законом, наприклад, відбувається поділ бактерій, а також збільшення чисельності популяції з часом без урахування конкуренції (закон Мальтуса).

**Зауваження.** У випадку, коли  $k < 0$ , отримуємо: 1) закон радіоактивного розпаду (швидкість розпаду радіоактивної речовини прямо пропорційна її кількості); 2) зміну концентрації лікарського препарату в організмі внаслідок його виведення (тобто зменшення) природним шляхом.

**Приклад 4.** Відомо, що динаміку чисельності популяції описує модель Ферхюльста. Згідно з нею, кількість особин, яка народжується в популяції, прямо пропорційна її кількості (вважаємо, що народжуваність перевищує природну смертність), а зменшення кількості особин популяції відбувається внаслідок внутрішньовидової конкуренції (конкуренцію між особинами виду можна визначити як використання деякого ресурсу (їжі, води, світла, простору тощо) будь-яким організмом, який тим самим зменшує доступ цього ресурсу для інших організмів цього виду). Отже, популяційна модель внутрішньовидової конкуренції описується логістичним рівнянням:  $\frac{dN}{dt} = aN - bN^2$ . Перший (лінійний) доданок визначає зростання чисельності популяції  $N$  зі швидкістю  $a$ , другий (квадратичний: найменша кількість конкуруючих особин дорівнює двом), навпаки, її зменшення зі швидкістю  $b$ .

Розв'яжемо це нелінійне диференціальне рівняння за початковою умови  $N(0) = N_0$  та побудуємо графік шуканої функції  $N(t)$  за таких параметрів моделі:  $a = 1$ ,  $b = 0,5$  і  $N(0) = 10$ .

$$\frac{dN}{dt} = aN - bN^2 \Rightarrow \frac{dN}{aN - bN^2} = dt \Rightarrow \int \frac{dN}{aN - bN^2} = \int \frac{dN}{-N^2 \left( b - \frac{a}{N} \right)} =$$

$$= \left| \begin{array}{l} x = \frac{1}{N} \\ dx = -\frac{dN}{N^2} \end{array} \right| = \int \frac{dx}{b - ax} = \left| \begin{array}{l} y = b - ax \\ dy = -adx \Rightarrow dx = -\frac{1}{a} dy \end{array} \right| = -\frac{1}{a} \int \frac{dy}{y} = -\frac{1}{a} \ln y =$$

$$-\frac{1}{a} \ln(b - ax) = -\frac{1}{a} \ln \left( b - \frac{a}{N} \right) = t + \tilde{C} \Rightarrow b - \frac{a}{N} = e^{-at - a\tilde{C}} = Ce^{-at} \Rightarrow$$

$$N(t) = \frac{a}{b + Ce^{-at}} \Rightarrow N(0) = \frac{a}{b + C} = N_0 \Rightarrow C = \frac{a - bN_0}{N_0} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow N(t) = \frac{aN_0}{bN_0 + (a - bN_0)e^{-at}}.$$

Графік шуканої функції  $N(t) = \frac{10}{5 - 4e^{-t}}$  представлений на рис. Д1.7. Як бачимо, чисельність популяції з часом спадає, наближаючись до деякого значення  $K$  (гранична густина насичення популяції):  $N(t \rightarrow +\infty) \rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{10}{5 - 4e^{-t}} = \lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{10}{5 - \frac{4}{e^t}} = 2 = K$ .

**Приклад 5.** Фотосинтез — це процес перетворення поглинутої енергії світла в хімічну енергію органічних сполук. Щорічно внаслідок фотосинтезу на Землі синтезується близько 150 млрд т органічної речовини й виділяється понад 200 млрд т вільного кисню, який не лише забезпечує дихання живих організмів, а й захищає їх від згубного впливу ультрафіолетових космічних променів.

Розглянемо модель фотосинтезу, яка описує радіаційні експерименти з фітопланктоном:

$$\frac{dP}{dt} = r(P_0 - P) - kP,$$

де  $P$  — швидкість фотосинтезу в момент часу  $t$ ;  $P_0$  — швидкість фотосинтезу в початковий момент часу, прийнятий за  $t = 0$ ;  $r$ ,  $k$  — коефіцієнти зростання і зменшення швидкості фотосинтезу відповідно.

Розв'яжемо й проаналізуємо це лінійне диференціальне рівняння за початкової умови  $P(0) = P_0$ .

$$\frac{dP}{dt} = r(P_0 - P) - kP \Rightarrow \frac{dP}{rP_0 - (r+k)P} = dt \Rightarrow$$

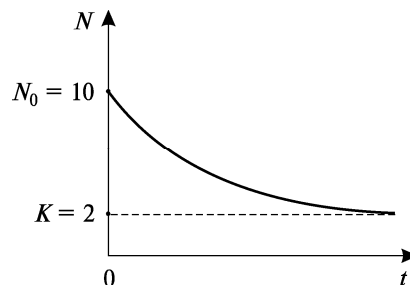


Рис. Д1.7. Графік функції  $N(t) = \frac{10}{5 - 4e^{-t}}$

$$\Rightarrow \int \frac{dP}{rP_0 - (r+k)P} = \left| \begin{array}{l} rP_0 - (r+k)P = x \\ -(r+k)dP = dx \\ dP = -\frac{dx}{r+k} \end{array} \right| = -\frac{1}{r+k} \int \frac{dx}{x} = \int dt$$

$$\ln x = -(r+k)t + \tilde{C} \Rightarrow x = rP_0 - (r+k)P = Ce^{-(r+k)t} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow P(t) = \frac{rP_0}{r+k} - \frac{C}{r+k} e^{-(r+k)t} \Rightarrow P(0) = P_0 \Rightarrow C = -kP_0 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow P(t) = \frac{P_0}{r+k} (r + ke^{-(r+k)t}).$$

Розглянемо граничні випадки:

1) Коефіцієнт зростання швидкості фотосинтезу досить малий, тобто  $r \rightarrow 0$ , тоді маємо

$$P(t) = P_0 e^{-kt}.$$

У цьому випадку фотосинтез зменшується з часом за експоненціальним законом і зрештою припиняється, тобто фотосинтезуючий організм гине.

2) Зі збільшенням часу, тобто коли  $t \rightarrow \infty$ ,  $e^{-(r+k)t} \rightarrow 0$  і  $P(t) \rightarrow \frac{P_0 r}{r+k}$ , що відповідає функціонуванню досліджуваної модельної системи в околі стаціонарного стану  $\left( \frac{dP}{dt} = 0 \right)$ .

Рівняння

$$y' + p(x)y = f(x), \quad (Д1.29)$$

де  $p(x)$  і  $f(x)$  — неперервні функції, називається *лінійним диференціальним рівнянням першого порядку* (невідомо функція та її похідна входять у рівняння (Д1.29) у першому ступені).

Якщо  $f(x) \equiv 0$ , то (Д1.29) є *лінійним однорідним рівнянням*. Якщо  $f(x) \neq 0$ , то (Д1.29) є *лінійним неоднорідним рівнянням*.

Для знаходження загального розв'язку рівняння (Д1.29) можна використати *метод варіації змінної*.

**Приклад 6.** Знайти розв'язок рівняння  $y' + \frac{y}{x} = \sin 2x$ .

Знайдемо спочатку загальний розв'язок лінійного однорідного рівняння:

$$y' + \frac{y}{x} = 0 \Rightarrow y' = -\frac{y}{x} \Rightarrow \frac{dy}{y} = -\frac{dx}{x} \Rightarrow \int \frac{dy}{y} = -\int \frac{dx}{x} = -\ln x + \tilde{C}$$

$$\ln y + \ln x = \tilde{C} \Rightarrow \ln yx = \tilde{C} \Rightarrow yx = e^{\tilde{C}} = C_1 \Rightarrow y(x) = \frac{C_1}{x}$$

Загальний розв'язок лінійного неоднорідного рівняння  $y(x) = \frac{C_1(x)}{x}$ , тобто вважаємо  $C_1$  не сталою, а новою невідомою функцією від  $x$ . Тоді маємо

$$\frac{C_1' x - C_1}{x^2} + \frac{C_1}{x^2} = \sin 2x \Rightarrow C_1' = x \sin 2x \Rightarrow C_1(x) = \int x \sin 2x dx =$$

$$= \left. \begin{array}{l} x = u \\ dv = \sin 2x dx \Rightarrow v = -\frac{1}{2} \cos 2x \end{array} \right| =$$

$$= -\frac{x}{2} \cos 2x + \frac{1}{2} \int \cos 2x dx = -\frac{x}{2} \cos 2x + \frac{1}{4} \sin 2x + C.$$

Отже, загальний розв'язок лінійного неоднорідного рівняння буде таким:

$$y = \frac{C_1(x)}{x} = -\frac{1}{2} \cos 2x + \frac{\sin 2x}{4x} + \frac{C}{x}.$$

**Приклад 7.** Розглянемо біохімічні реакції, які відбуваються послідовно за схемою  $A \xrightarrow{k_1} B \xrightarrow{k_2} C$ .

Тут  $A, B, C$  — хімічні речовини;  $k_1, k_2$  — константи швидкості першої (перетворення речовини  $A$  у  $B$ ) і другої (перетворення речовини  $B$  у  $C$ ) реакцій відповідно.

Експериментально встановлено, що швидкість зміни концентрації речовини  $B$ , яку позначимо через  $y$ , з часом змінюється за законом:  $y' = \frac{dy}{dt} = k_1 A_0 e^{-k_1 t} - k_2 y$ , де  $A_0$  — початкова (вихідна) концентрація речовини  $A$ .

Дослідимо динаміку концентрації речовини  $B$  за умов:  $k_1 = k_2 = k$  і початкової умови  $y(0) = 0$ .

Знайдемо спочатку загальний розв'язок лінійного однорідного рівняння:

$$y' = \frac{dy}{dt} = -ky \Rightarrow \frac{dy}{y} = -kdt \Rightarrow \int \frac{dy}{y} = -k \int dt \Rightarrow \ln y = -kt + \tilde{C} \Rightarrow$$

$$y(t) = e^{-kt + \tilde{C}} = C_1 e^{-kt}.$$

Загальний розв'язок лінійного неоднорідного рівняння шукаємо у вигляді

$$y(t) = C_1(t)e^{-kt} : C_1'e^{-kt} - C_1ke^{-kt} = kA_0e^{-kt} - C_1ke^{-kt} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow C_1' = \frac{dC_1}{dt} = kA_0 \Rightarrow C_1(t) = kA_0t + C.$$

Отже, з урахуванням умови  $y(0) = 0$  загальний розв'язок лінійного неоднорідного рівняння буде таким:

$$y(t) = C_1(t)e^{-kt} = (kA_0t + C)e^{-kt} \Rightarrow y(0) = 0 \Rightarrow C = 0 \Rightarrow y(t) = kA_0te^{-kt}.$$

## § 9. Лінійні однорідні та неоднорідні диференціальні рівняння другого порядку зі сталими коефіцієнтами. Комплексні числа (формула Ейлера)

Рівняння

$$y'' = f(x, y, y') \quad (\text{Д1.30})$$

називається *диференціальним рівнянням другого порядку*.

Задавши початкові умови

$$\begin{cases} y \Big|_{x=x_0} = y(x_0) = y_0, \\ y' \Big|_{x=x_0} = y'(x_0) = \bar{y}_0, \end{cases} \quad (\text{Д1.31})$$

можна знайти єдиний розв'язок рівняння (Д1.30) (*задача Коші*).

**Зауваження 1.** Рівняння  $y'' = f(x)$  і  $y'' = f(x, y')$  через заміну змінної  $z(x) = y'$  можна звести до рівняння першого порядку.

Рівняння  $y'' = f(y, y')$  можна звести до рівняння першого порядку заміною змінної  $z(y) = y'$ . Таке перетворення рівняння (Д1.30) називається *пониженням порядку*.

**Приклад 1.** Розв'язати рівняння  $y'' + 2y' = e^x$  за таких початкових умов  $y(0) = 0$  і  $y'(0) = \frac{1}{3}$ .

Замінимо  $z(x) = y'$ . Отримуємо лінійне рівняння першого порядку  $z' + 2z = e^x$ . Розв'язуємо його методом варіації змінної. Спочатку знайдемо розв'язок однорідного рівняння

$$z' + 2z = 0 \Rightarrow \frac{dz}{z} = -2dx \Rightarrow \ln z = -2x + \tilde{C} \Rightarrow z = e^{-2x + \tilde{C}} \Rightarrow z = Ce^{-2x}.$$

Далі шукаємо розв'язок неоднорідного рівняння, вважаючи  $C(x)$ :

$$C'e^{-2x} - 2Ce^{-2x} + 2Ce^{-2x} = e^x \Rightarrow C' = e^{3x} \Rightarrow C(x) = \int e^{3x} dx = \frac{1}{3}e^{3x} + C_1.$$

$$\begin{aligned} \text{Отже, } z(x) = y' &= \frac{1}{3}e^x + C_1e^{-2x} \Rightarrow y = \frac{1}{3} \int e^x dx + C_1 \int e^{-2x} dx = \\ &= \frac{1}{3}e^x - \frac{1}{2}C_1e^{-2x} + C_2. \end{aligned}$$

Невідомі коефіцієнти  $C_1$  і  $C_2$  визначимо з початкових умов:

$$\begin{cases} y(0) = \frac{1}{3} - \frac{1}{2}C_1 + C_2 = 0, \\ y'(0) = \frac{1}{3} + C_1 = \frac{1}{3}. \end{cases}$$

Звідки  $C_1 = 0$  і  $C_2 = -\frac{1}{3}$ . Шуканий розв'язок  $y = \frac{1}{3}(e^x - 1)$ .

Рівняння

$$y'' + p(x)y' + q(x)y = f(x), \quad (\text{Д1.32})$$

де  $p(x)$ ,  $q(x)$ ,  $f(x)$  — неперервні функції, називається *лінійним неоднорідним диференціальним рівнянням другого порядку*.

Загальним розв'язком рівняння (Д1.32) є сума будь-якого частинного розв'язку і загального розв'язку відповідного однорідного рівняння (за  $f(x) \equiv 0$ ).

Якщо функції  $p(x) = p$  і  $q(x) = q$  — сталі величини, то рівняння (Д1.32) називається *лінійним неоднорідним диференціальним рівнянням другого порядку зі сталими коефіцієнтами*.

Розглянемо лінійне однорідне рівняння другого порядку зі сталими коефіцієнтами:

$$y'' + py' + qy = 0. \quad (\text{Д1.33})$$

Рівняння

$$k^2 + pk + q = 0 \quad (\text{Д1.34})$$

називається *характеристичним рівнянням* для рівняння (Д1.33).

Залежно від коренів  $k_1$  і  $k_2$  характеристичного рівняння (Д1.34) загальний розв'язок рівняння (Д1.33) може мати різний вигляд, зокрема:

1) якщо корені характеристичного рівняння (Д1.34) різні дійсні числа ( $k_1 \neq k_2$ ), то

$$y = C_1 e^{k_1 x} + C_2 e^{k_2 x}; \quad (\text{Д1.35})$$

2) якщо корені характеристичного рівняння (Д1.34) рівні дійсні між собою числа ( $k_1 = k_2 = k$ ), то

$$y = e^{kx} (C_1 + C_2 x); \quad (\text{Д1.36})$$

3) якщо корені характеристичного рівняння (Д1.34) не дійсні, а комплексно-спряжені числа ( $k_1 = a + ib$  і  $k_2 = a - ib$ ), то

$$y = e^{ax} (C_1 \cos bx + C_2 \sin bx). \quad (\text{Д1.37})$$

**Зауваження 2.** *Комплексним числом  $z$  називається впорядкована пара дійсних чисел  $(x; y)$  на площині  $Oxy$ , тобто  $z = (x; y)$ .*

Комплексне число  $z$  можна представити в алгебраїчній формі

$$z = x + iy, \quad (\text{Д1.38})$$

де  $x$  — *дійсна частина* комплексного числа  $z$  ( $x = \operatorname{Re} z$ );  $y$  — *уявна* ( $y = \operatorname{Im} z$ );  $i$  — *уявна одиниця* ( $i = \sqrt{-1}$ , тобто  $i^2 = -1$ ).

З рівності (Д1.38) випливає, що дійсні числа становлять частину комплексних чисел.

Комплексне число  $\bar{z} = z^* = x - iy$  називається *комплексно-спряженим* числу  $z = x + iy$ .

Комплексними числами можна записати корені будь-якого квадратного рівняння. Наприклад, рівняння  $x^2 - x + 1 = 0$  має



такі комплексно-спряжені розв'язки:

$$\begin{aligned} x_{1,2} &= \frac{1}{2} \pm \sqrt{\frac{1}{4} - 1} = \frac{1}{2} \pm \sqrt{-\frac{3}{4}} = \frac{1}{2} \pm \sqrt{(-1) \cdot \frac{3}{4}} = \frac{1}{2} \pm \frac{\sqrt{3}}{2} \cdot \sqrt{-1} = \\ &= \frac{1}{2} \pm \frac{\sqrt{3}}{2} \cdot \sqrt{i^2} = \frac{1}{2} \pm \frac{\sqrt{3}}{2} i. \end{aligned}$$

Справедлива *формула Ейлера*, що пов'язує комплексну експоненту з тригонометричними функціями:  $e^{ikx} = \cos kx + i \sin kx$ .

Це рівняння, зокрема, описує поширення плоскої хвилі у просторі (фізичний зміст має лише дійсна частина комплексного числа): вісь  $x$  збігається з напрямком її поширення,  $k = \frac{2\pi}{\lambda} = \frac{\omega}{v}$  — хвильове число ( $\lambda$  і  $v$  — довжина і швидкість плоскої хвилі відповідно;  $\omega = \frac{2\pi}{T}$  — циклічна частота гармонічних коливань ( $T$  — період коливань)).

**Приклад 2.** Знайти розв'язок рівняння  $y'' + 4y' + 4y = 0$ .

Характеристичне рівняння має такий вигляд:  $k^2 + 4k + 4 = 0$ . Його корені дорівнюють  $k_1 = k_2 = -2$ . Тоді, за (Д1.36), загальний розв'язок рівняння буде  $y = e^{-2x} (C_1 + C_2 x)$ .

**Приклад 3.** Знайти розв'язок рівняння  $y'' + y' + y = 0$ .

Характеристичне рівняння має такий вигляд:  $k^2 + k + 1 = 0$ . Його корені дорівнюють  $k_{1,2} = \frac{-1 \pm \sqrt{-3}}{2} = -\frac{1}{2} \pm \frac{i\sqrt{3}}{2}$ . Тоді згідно з (Д1.37) загальний розв'язок рівняння такий:

$$y = e^{-\frac{1}{2}x} \left( C_1 \cos \frac{\sqrt{3}}{2} x + C_2 \sin \frac{\sqrt{3}}{2} x \right).$$

**Приклад 4.** Розв'язати лінійне неоднорідне диференціальне рівняння другого порядку:  $y'' + \omega_0^2 y = f_0 \cos \omega t$ .

Це рівняння описує вимушені коливання (наприклад, підвішеного на пружині вантажу) під дією зовнішньої періодичної сили  $f(t) = f_0 \cos \omega t$  з частотою  $\omega$  і амплітудою  $f_0$  (опором середовища нехтуємо);  $\omega_0 \neq \omega$  — частота вільних коливань у системі (наприклад, вантажу).

Характеристичне рівняння  $k^2 + \omega_0^2 = 0$  має комплексно-спряжені корені  $k_1 = i\omega_0$  і  $k_2 = -i\omega_0$  і загальний розв'язок вихідного рівняння визначається за формулою  $Y = C_1 \cos \omega_0 t + C_2 \sin \omega_0 t$  (вільні коливання в системі).

Частинний розв'язок шукаємо у вигляді:  $\tilde{y} = A \cos \omega t + B \sin \omega t$ . Після підстановки у вихідне рівняння маємо

$$-A\omega^2 \cos \omega t - B\omega^2 \sin \omega t + \omega_0^2 (A \cos \omega t + B \sin \omega t) = f_0 \cos \omega t \Rightarrow$$

$$\Rightarrow A(\omega_0^2 - \omega^2) \cos \omega t + B(\omega_0^2 - \omega^2) \sin \omega t = f_0 \cos \omega t \Rightarrow$$

$$\Rightarrow A = \frac{f_0}{\omega_0^2 - \omega^2}, B = 0 \Rightarrow \tilde{y} = \frac{f_0}{\omega_0^2 - \omega^2} \cos \omega t.$$

Загальний розв'язок вихідного рівняння такий:

$$y = Y + \tilde{y} = C_1 \cos \omega_0 t + C_2 \sin \omega_0 t + \frac{f_0}{\omega_0^2 - \omega^2} \cos \omega t.$$

Як бачимо, результуюче коливання у системі — це складний коливальний рух (суперпозиція двох коливань з різними частотами).

**Приклад 5.** Знайти загальний розв'язок системи рівнянь

$$\begin{cases} \frac{dy}{dx} = z - 7y, \\ \frac{dz}{dx} = -5z - 2y. \end{cases}$$

Одним із основних методів знаходження розв'язку системи лінійних однорідних диференціальних рівнянь першого порядку зі сталими коефіцієнтами є *метод виключення невідомих*. Цим методом задана система зводиться до одного диференціального рівняння другого порядку відносно однієї невідомої функції.

Продиференціюємо перше з рівнянь системи за  $x$ :  $\frac{d^2 y}{dx^2} = \frac{dz}{dx} - 7 \frac{dy}{dx}$ . Підставивши сюди вираз  $\frac{dz}{dx}$  з другого рівняння системи і замінивши функцію  $z$  її виразом з першого рівняння, отримуємо лінійне однорідне рівняння другого порядку відносно однієї невідомої функції  $y$ :  $\frac{d^2 y}{dx^2} + 12 \frac{dy}{dx} + 37y = 0$ .

Характеристичне рівняння має вигляд:  $k^2 + 12k + 37 = 0$ . Його корені дорівнюють  $k_{1,2} = -6 \pm i$ . Тоді, згідно з (Д1.37), загальний розв'язок рівняння буде:  $y(x) = e^{-6x} (C_1 \cos x + C_2 \sin x)$ .

Далі продиференціюємо функцію  $y$  за  $x$  і підставимо вирази для  $y$  та  $\frac{dy}{dx}$  у перше рівняння системи. У результаті маємо шукану функцію  $z$ :  $z = e^{-6x} \{(C_1 + C_2) \cos x + (C_2 - C_1) \sin x\}$ .

**Приклад 6.** Знайти розв'язок системи рівнянь: 
$$\begin{cases} \frac{dy}{dx} = 5y + 4z, \\ \frac{dz}{dx} = 4y + 5z, \end{cases}$$

яке задовольняє початковим умовам: 
$$\begin{cases} y(0) = 2, \\ z(0) = 0. \end{cases}$$

Продиференціювавши перше з рівнянь системи за  $x$ , отримаємо  $\frac{d^2y}{dx^2} = 5\frac{dy}{dx} + 4\frac{dz}{dx}$ . Підставимо сюди значення перших похідних із заданої системи:

$$\frac{d^2y}{dx^2} = 5(5y + 4z) + 4(4y + 5z) \Rightarrow \frac{d^2y}{dx^2} = 41y + 40z.$$

З першого рівняння системи знайдемо значення  $z$   $\left( z = \frac{1}{4} \left( \frac{dy}{dx} - 5y \right) \right)$  і підставимо його в диференціальне рівняння другого порядку для функції  $y$ :

$$\begin{aligned} \frac{d^2y}{dx^2} &= 41y + 10 \left( \frac{dy}{dx} - 5y \right) \Rightarrow \\ \Rightarrow \frac{d^2y}{dx^2} &= 10 \frac{dy}{dx} - 9y \Rightarrow \frac{d^2y}{dx^2} - 10 \frac{dy}{dx} + 9y = 0 \end{aligned}$$

Запишемо і розв'яжемо характеристичне рівняння для цього рівняння:  $k^2 - 10k + 9 = 0$ . Його корені дорівнюють:  $k_1 = 1$  і  $k_2 = 9$ . Тоді, за (Д1.35), загальний розв'язок рівняння буде  $y(x) = C_1 e^x + C_2 e^{9x}$ .

Оскільки  $z = \frac{1}{4} \left( \frac{dy}{dx} - 5y \right)$ , а  $y' = \frac{dy}{dx} = C_1 e^x + 9C_2 e^{9x}$ , тоді  $z(x) = -C_1 e^x + C_2 e^{9x}$ .

З урахуванням початкових умов знаходимо шуканий розв'язок системи:

$$\begin{cases} y(0) = 2 = C_1 + C_2 \\ z(0) = 0 = -C_1 + C_2 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} 2 = C_1 + C_2 \\ 0 = -C_1 + C_2 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} C_1 = 1 \\ C_2 = 1 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} y(x) = e^x + e^{9x} \\ z(x) = -e^x + e^{9x} \end{cases}.$$

## РОЗВ'ЯЗУВАННЯ МОДЕЛЬНИХ ЗАДАЧ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПАКЕТА ПРОГРАМИ «WOLFRAM MATHEMATICA 12»

### § 1. Основи роботи в пакеті програми «Wolfram Mathematica 12»

1. Розв'язування квадратного рівняння, що містить параметр.  
Для того щоб чисельно розв'язати квадратне рівняння, скористаємося командою *Solve*:

$$\text{In}[1]: = \text{Solve}[a \times x^2 + b \times x + c == 0, x]$$

$$\text{Out}[1] = \left\{ \left\{ x \rightarrow \frac{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} \right\}, \left\{ x \rightarrow \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} \right\} \right\}.$$

Знайдемо розв'язки квадратного рівняння, що містить деякий модельний параметр  $a$ , та побудуємо відповідні графіки — залежності цих розв'язків (вважаючи їх дійсними та додатними) від цього параметра (рис. Д2.1):

$$\text{In}[2]: = \text{Solve}[a \times x[t]^2 - 2x[t] + 3 == 0, x[t]]$$

$$\text{Out}[2] = \left\{ \left\{ x[t] \rightarrow \frac{1 - \sqrt{1 - 3a}}{a} \right\}, \left\{ x[t] \rightarrow \frac{1 + \sqrt{1 - 3a}}{a} \right\} \right\}$$

*Plot[Evaluate[x[t]/.s/.x[t]→0, {a, 0.05, 0.35}], PlotRange→{0, 40}, AxesLabel→{"a", "x/x<sub>2</sub>"}, PlotLegends→"Expressions"].*

2. Розв'язування системи алгебраїчних рівнянь.

Для того щоб чисельно розв'язати систему, наприклад двох нелінійних алгебраїчних рівнянь, скористаємося командою *Solve*:

$$\text{In}[3]: = \text{Solve}[2x + 5y - 4xy - 3 == 0 \ \&\& \ x - 2y - 3xy + 4 == 0, \{x, y\}]$$

$$\text{Out}[3] = \left\{ \left\{ x \rightarrow 1, y \rightarrow 1 \right\}, \left\{ x \rightarrow 7, y \rightarrow \frac{11}{23} \right\} \right\}.$$

3. Розв'язування одного диференціального рівняння першого порядку (задача Коші).

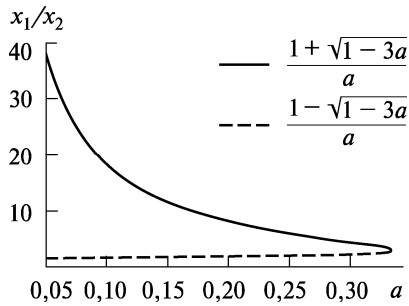


Рис. Д2.1

мент  $t$  шуканої величини  $x$  змінюється від нуля до 100 (такі межі зміни аргументу шуканої величини будуть враховані під час її знаходження).

Для візуалізації розв'язків цього рівняння (побудови кінетичної кривої  $x[t]$ , рис. Д2.2) скористаємося командою *Plot*:

```
Plot[Evaluate[x[t]/.s], {t,0,0.8}, PlotRange->All, AxesLabel->{"t,c", "x,M"}],
```

де  $\{t,0,0.8\}$  — аргумент  $t$  (вісь абсцис) шуканої величини  $x$  (вісь ординат) змінюється від нуля до 0,8 (такі межі зміни аргументу шуканої величини будуть враховані під час побудови графіка функціональної залежності  $x[t]$ ); команда *PlotRange->All* показує, що жодних обмежень графічного відображення змінної величини  $x$  по осі ординат немає; команда *AxesLabel->{"t,c", "x,M"}* визначає, що аргумент  $t$  (час) вимірюється в секундах, а змінна величина  $x$  — у молях.

4. Розв'язування систем двох диференціальних рівнянь першого порядку (задача Коші).

Для того щоб чисельно розв'язати систему двох диференціальних рівнянь першого порядку, скористаємося командою *NDSolve*:

```
s=NDSolve[{x'[t]==-1.2y[t]-x[t]^2,y'[t]==3x[t]-y[t]^3, x[0]==1, y[0]==2}, {x,y}, {t,0,100}],
```

де  $x[0]==1, y[0]==2$  — задані початкові умови для змінних величин  $x[t]$  та  $y[t]$  у момент часу  $t$ , прийнятий за нуль.

Для чисельного розв'язання одного диференціального рівняння першого порядку скористаємося командою *NDSolve*:

```
s=NDSolve[{x'[t]==0.5x[t]-2x[t]^2-3x[t]/(x[t]+0.2), x[0]==2}, x[t], {t,0,100}],
```

де  $x[0]==2$  — задана початкова умова для змінної величини  $x[t]$  у момент часу (аргумент змінної величини,  $t$ ), прийнятий за нуль;  $\{t,0,100\}$  — аргумент

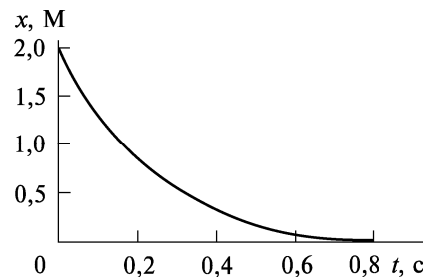


Рис. Д2.2

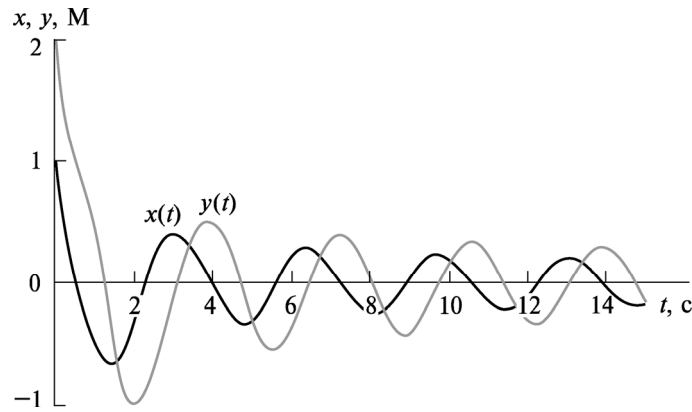


Рис. Д2.3

Для побудови кінетичних кривих  $x[t]$  та  $y[t]$  на одному графіку (рис. Д2.3) скористаємося командою *Plot*:

```
Plot[Evaluate[{x[t],y[t]}/.s], {t,0,15}, PlotRange→{-1,2},
PlotLegends→{"x(t)", "y(t)"}, AxesLabel→{"t,c", "x,y,M"}],
```

де команда *PlotRange*→{-1,2} вказує, що шукані величини  $x$  та  $y$  змінюються по осі ординат у межах {-1,2}; команда *PlotLegends*→{"x(t)", "y(t)"} означає, що шукані величини  $x$  та  $y$  відображаються на графіку темною та світлою кривими відповідно.

Нарешті, щоб побудувати фазову траєкторію, тобто залежність  $y[x]$  (рис. Д2.4), скористаємося командою *ParametricPlot*:

```
ParametricPlot[Evaluate[{x[t],y[t]}/.s], {t,0,50}, AxesLabel→{"x,M",
"y,M"}].
```

5. Розв'язування одного диференціального рівняння другого порядку в частинних похідних (задані початкова та граничні умови).

Для того щоб чисельно розв'язати одне диференціальне рівняння другого порядку у частинних похідних, скористаємося командою *NDSolve*:

```
s=NDSolve[{D[u[t,x],t]==1.3D[u[t,x],x,x]-1.1, u[0,x]==0, u[t,0]==Sin[t],
u[t,3]==0}, u, {t,0,100}, {x,0,3}],
```

де  $u[0,x]==0$ ,  $u[t,0]==\text{Sin}[t]$ ,  $u[t,3]==0$  — задані початкова умова для шуканої функції двох змінних  $u[t,x]$  у момент часу  $t$ , прийнятий за нуль, та граничні умови для цієї функції, тобто умови на межах одновимірної просторової ділянки  $\{x,0,3\}$ .

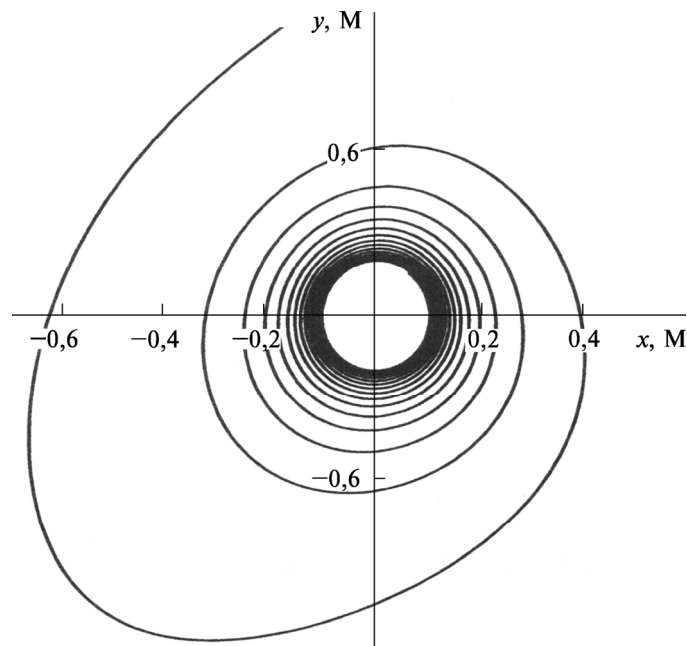


Рис. Д2.4

Для побудови шуканої залежності  $u[t,x]$  (рис. Д2.5) скористаємося командою *Plot3D*:

```
Plot3D[Evaluate[u[t,x]/.s], {t,0,25}, {x,0,3}, PlotRange→All].
```

6. Розв'язування системи двох диференціальних рівнянь другого порядку в частинних похідних (задані початкові та граничні умови).

Для того щоб чисельно розв'язати систему двох диференціальних рівнянь другого порядку в частинних похідних, скористаємося командою *NDSolve*:

```
s=NDSolve[{D[u[t,x],t]==1.5D[u[t,x],x,x]+1,
D[v[t,x],t]==2.3D[v[t,x],x,x]-1, u[0,x]==0, v[0,x]==0, u[t,0]==Sin[t],
v[t,0]==4Sin[t], u[t,3]==0, v[t,3]==0},{u,v}, {t,0,100}, {x,0,3}],
```

де  $u[0,x]=0$ ,  $v[0,x]=0$ ,  $u[t,0]=\text{Sin}[t]$ ,  $v[t,0]=4\text{Sin}[t]$ ,  $u[t,3]=0$ ,  $v[t,3]=0$  — задані початкова умова для шуканих функцій двох змінних  $u[t,x]$  та  $v[t,x]$  у момент часу  $t$ , прийнятий за нуль, та граничні умови для цих функцій на межах одновимірної ділянки  $\{x,0,3\}$ .



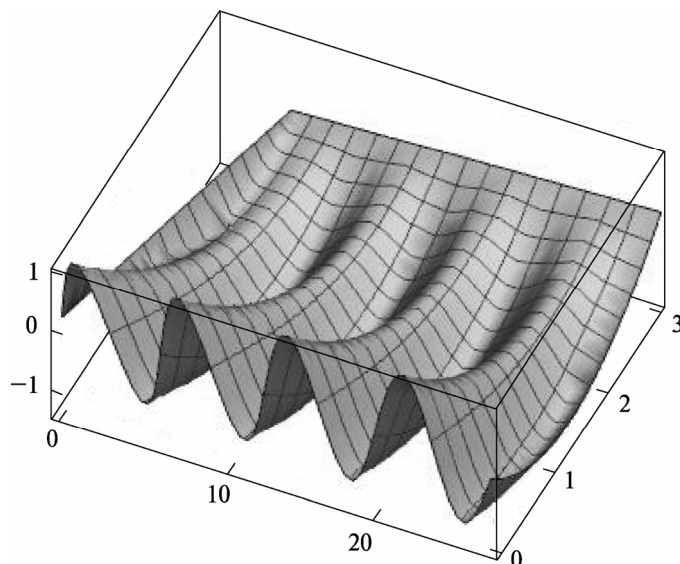


Рис. Д2.5

Для побудови шуканих залежностей  $u[t,x]$  та  $v[t,x]$  (рис. Д2.6, див. вклейку) скористаємося командою *Plot3D*:

```
Plot3D[Evaluate[{u[t,x],v[t,x]}/.s], {t,0,20}, {x,0,2}, PlotLegends→
→{"u(t,x)", "v(t,x)"}, PlotRange→All].
```

## § 2. Приклади розв'язування модельних задач біологічних процесів з використанням пакета програми «Wolfram Mathematica 12»

**Приклад 1.** *Модель популяції з найменшою та найбільшою чисельністю.* У більшості моделей приріст чисельності (густоти) популяції ( $x$ ) описується лінійним доданком  $rx$ . По суті, це відповідає лише тим популяціям, які розмножуються поділом або самоzapлідненням (мікроорганізми). Якщо ж розмноження відбувається схрещуванням, що передбачає зустрічі між особинами різної статі одного виду, то приріст популяції буде тим більшим, чим більша кількість зустрічей між особинами, а остання пропорційна другому ступеню  $x^2$ . Таким чином, для різностатевої популяції за умови необмежених ресурсів

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x^2.$$

Це рівняння добре описує, що за низьких густот популяцій швидкість розмноження ( $\alpha$ ) різко знижується, оскільки можливість зустрічі двох особин різної статі зменшується. Проте за високих густот популяцій швидкість розмноження лімітує не кількість зустрічей особин протилежної статі, а кількість самок у популяції. Рівняння, що враховує ці обидва ефекти:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha \beta x^2}{(\beta + \gamma x)},$$

де  $\beta + \gamma x$  — приріст чисельності самок у популяції з часом.

Насправді, густина популяції не має опускатися нижче деякої критичної величини. За зменшення густоти популяції нижче критичної межі середній час, упродовж якого може відбутися запліднення, стає більшим за час, упродовж якого особина здатна до розмноження. У такому разі популяція вимирає. Цей ефект може бути врахований, якщо у вищенаведене рівняння ввести доданок, який пропорційний чисельності та описує смертність популяції —  $dx$ . Найзагальніше рівняння, яке враховує нижню межу чисельності популяції, а також внутрішньовидову конкуренцію ( $cx^2$ ), має такий вигляд:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha \beta x^2}{(\beta + \gamma x)} - dx - cx^2.$$

Отримане модельне рівняння має три стаціонарні стани:

1)  $\bar{x}_1 = 0$  (стійкий);

2)  $\bar{x}_2 = \frac{\beta(\alpha - c) - d\gamma + \sqrt{[\beta(\alpha - c) - d\gamma]^2 - 4\beta\gamma cd}}{2c\gamma} = K > 0$  (стійкий);

3)  $\bar{x}_3 = \frac{\beta(\alpha - c) - d\gamma - \sqrt{[\beta(\alpha - c) - d\gamma]^2 - 4\beta\gamma cd}}{2c\gamma} = L, 0 < L < K$  (не-

стійкий)

за виконання обов'язкових умов ( $\bar{x}_2, \bar{x}_3$  — дійсні додатні числа):

$$\begin{cases} \alpha > c, \\ \beta(\alpha - c) - d\gamma > 0, \\ [\beta(\alpha - c) - d\gamma]^2 - 4\beta\gamma cd > 0. \end{cases}$$

Таким чином, нестійкий стан  $\bar{x}_3 = L$  (нижня критична межа густоти популяції) розділяє ділянки притягування стійких станів рівноваги  $\bar{x}_1 = 0$  та  $\bar{x}_2 = K > L$  (верхня критична межа густоти популяції). Зазначимо, що величини  $L$  і  $K$  є різними для різних популяцій і можуть бути визначені лише зі спостережень та експериментів.

Проаналізуємо отриману модель за таких початкових умов: а)  $x(0) > L$ ; б)  $x(0) < L$ .

Для того щоб чисельно розв'язати одне диференціальне рівняння першого порядку, скористаємося командою *NDSolve*:

```
s=NDSolve[{x'[t]==(10x[t]^2)/(1+0.5x[t]) - 2 x[t] - 3x[t]^2, x[0]==1.8}, x, {t,0,20}].
```

Для побудови кінетичної кривої  $x[t]$  за обраних модельних параметрів та початкової умови (рис. Д2.7) скористаємося командою *Plot*:

```
Plot[Evaluate[x[t]/.s], {t,0,1}, PlotRange->{1.5,3.9}, AxesLabel->{"t, рік", "x, кількість особин/км²"}].
```

Як бачимо, якщо густина популяції у початковий момент часу  $x(0) = 1,8 > L \approx 0,37$ , то крива  $x(t)$  зростає з часом, досягаючи верхньої межі густоти популяції — стійкого стаціонарного стану  $\bar{x}_2 = K \approx 3,63$ . Тобто приблизно за 1 рік густина чисельності популяції на досліджуваній території зростає удвічі.

Якщо густина популяції у початковий момент часу  $x(0) = 0,35 < L \approx 0,37$ , то крива  $x(t)$  спадає з часом, досягаючи стійкого стаціонарного стану  $\bar{x}_1 = 0$ . Інакше кажучи, приблизно за 5 років популяція вироджується на досліджуваній території (рис. Д2.8).

```
s=NDSolve[{x'[t]==(10x[t]^2)/(1 + 0.5x[t]) - 2 x[t] - 3x[t]^2, x[0]==0.35}, x, {t,0,20}].
```

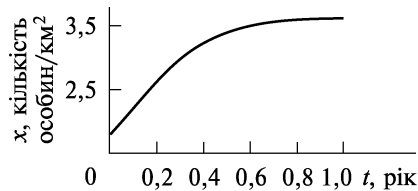


Рис. Д2.7

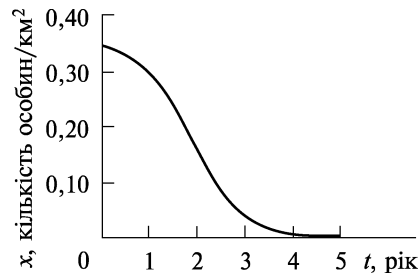


Рис. Д2.8

`Plot[Evaluate[x[t]/.s], {t,0,5}, PlotRange->{0,0.35}, AxesLabel->{"t", "x, кількість особин/км2"}]`.

**Приклад 2.** Математичну модель дії лікарського препарату на інфіковані вірусом клітини організму можна записати у вигляді

$$\frac{dx}{dt} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right) - f(h)x,$$

де  $x$  — кількість інфікованих клітин;  $r$  — швидкість збільшення їх кількості;  $K$  — максимальна кількість інфікованих вірусом клітин за відсутності терапевтичної дії;  $f(h)$  — функція терапії, яка залежить від параметра  $h$ , що характеризує ефективність лікування.

Ця модель має два стаціонарних стани: 1)  $\bar{x}_1 = 0$  (нестійкий); 2)  $\bar{x}_2 = \frac{K}{r}(r - f(h))$  (стійкий), причому  $r - f(h) > 0$  (оскільки величина  $\bar{x}_2 > 0$ ).

Дослідимо динаміку цієї модельної системи в околі стійкого стаціонарного стану, коли  $f(h) = he^{-\lambda h}$ ,  $\lambda > 0$ .

Для того щоб чисельно розв'язати одне диференціальне рівняння першого порядку, скористаємося командою `NDSolve`:

`s=NDSolve[{x'[t]==rx[t](1-rx[t]/K) - h*x[t]*Exp[-lambda*h], r==5, K==15, h==1, lambda==0.2, x[0]==5}, x, {t,0,20}]`.

Для побудови кінетичної кривої  $x[t]$  за обраних модельних параметрів та початкової умови (рис. Д2.9) скористаємося командою `Plot`:

`Plot[Evaluate[x[t]/.s], {t,0,2}, PlotRange->{4,14}, AxesLabel->{"t, місяці", "x, кількість клітин"}]`.

Отже, кількість інфікованих вірусом клітин спочатку збільшується (стадія захворювання), а приблизно за 1,5 міс лікування виходить на плато ( $\bar{x}_2 \approx 13$ , стадія набуття організмом імунітету).

Зі збільшенням значення параметра  $h$  зростає ефективність лікування — упродовж того самого терміну лікування (1,5 міс) кількість інфікованих клітин зменшується (напри-

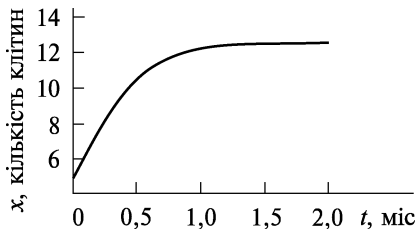


Рис. Д2.9

клад, для  $h = 4$  величина  $\bar{x}_2 \approx 10$ ) (рис. Д2.10, а). Водночас для функції терапії  $f(h)$  існує деяке критичне (порогове) значення параметра  $h$  ( $f'(h) = e^{-\lambda h}(1 - \lambda h) = 0 \Rightarrow h_{\text{кр}} = \frac{1}{\lambda}$ ), за перевищення якого інтенсивність дії лікарського препарату ослаблюється. У нашому випадку порогове значення дорівнює  $h_{\text{кр}} = 5$  ( $\lambda = 0,2$ ) і, наприклад, для величини  $h = 10 > h_{\text{кр}}$  кількість інфікованих клітин упродовж 1,5 міс лікування не зменшується, а навпаки збільшується ( $\bar{x}_2 \approx 11$ , рис. Д2.10, б).

**Приклад 3.** Математична модель «біологічного годинника» вищих рослин описується системою двох диференціальних рівнянь першого порядку:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = k_1x - k_2xy, \\ \frac{dy}{dt} = k_2xy - k_3y + k_4x, \end{cases}$$

де  $x, y$  — концентрації специфічних метаболітів;  $k_1-k_4$  — константи швидкості відповідних ферментативних реакцій.

Ця модель має два стаціонарних стани, один з яких є сідлом ( $\bar{x}_1 = 0, \bar{y}_1 = 0$ ), а інший ( $\bar{x}_2 = \frac{k_1k_3}{k_2(k_1+k_4)}, \bar{y}_2 = \frac{k_1}{k_2}$ ), залежно

від вибору параметрів моделі, може бути стійким вузлом (безколивальний рух змінних у системі, коли

$\frac{k_3k_4^2}{4(k_1+k_4)^2} - k_1 > 0$ ) або стійким фокусом (коливальний рух, коли  $\frac{k_3k_4^2}{4(k_1+k_4)^2} - k_1 < 0$ ).

Розглянемо, наприклад, випадок коливального руху в досліджуваній модельній системі.

Для того щоб чисельно розв'язати систему двох ди-

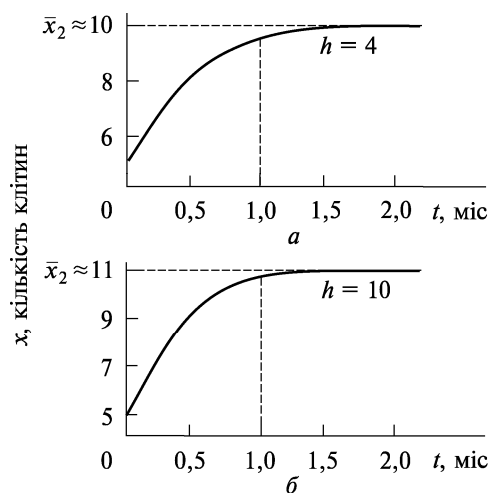


Рис. Д2.10

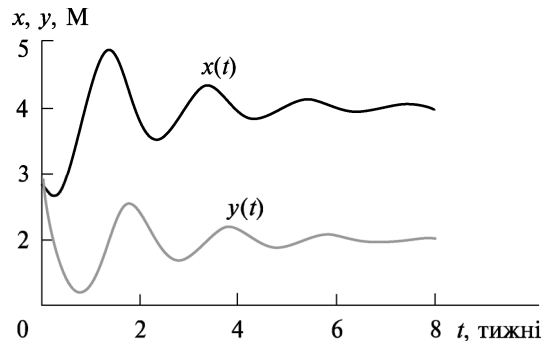


Рис. Д2.11

ференціальних рівнянь першого порядку, скористаємося командою *NDSolve*:

```
s=NDSolve[{x'[t]==k1x[t]-k2x[t]y[t], y'[t]==k2x[t]y[t]-k3y[t]+k4x[t],
x[0]==3, y[0]==3, k1=1, k2=0.5, k3=5, k4=2}, {x, y}, {t, 0, 100}],
```

де  $x[0]=3$ ,  $y[0]=3$  — задані однакові початкові умови для змінних величин  $x[t]$  та  $y[t]$  у момент часу  $t$ , прийнятий за нуль.

Для побудови кінетичних кривих  $x[t]$  та  $y[t]$  на одному графіку (рис. Д2.11) скористаємося командою *Plot*:

```
Plot[Evaluate[{x[t],y[t]}/.s], {t,0,8}, PlotRange->{1,5}, AxesLabel->
->{"t, тижні", "x,y, M"}, PlotLegends->{"x(t)", "y(t)"}].
```

Як бачимо, концентрації обох метаболітів спочатку знижуються, причому різкіше і триваліше зменшення відбувається для речовини  $y$ , а потім починають зростати (з певним запізненням одна від одної), поступово згасаючи з часом (коливання практично припиняються через 8 тижнів).

Для побудови фазової траєкторії, тобто залежності  $y[x]$  (рис. Д2.12), скористаємося командою *ParametricPlot*:

```
ParametricPlot[Evaluate[{x[t],y[t]}/.s], {t,0,100}, PlotRange->All,
AxesLabel->{"x, M", "y, M"}].
```

Отже, за вибраних параметрів моделі фазова траєкторія наближається до стаціонарної точки (стійкий фокус) з координатами  $(2, \frac{10}{3})$ .

**Завдання для самостійної роботи.** Для моделі «біологічного годинника» вищих рослин побудувати кінетичні криві та фазову траєкторію у випадку безколивального руху (стаціонарний стан — стійкий вузол). Проаналізувати отримані результати.

**Приклад 4.** Для моделі поширення вірусної епідемії рівняння для неінфікованих  $x$ , інфікованих  $y$  та осіб, які одужали  $z$ , мають вигляд

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -\alpha xy, \\ \frac{dy}{dt} = \alpha xy - \beta y, \\ \frac{dz}{dt} = \beta y, \end{cases}$$

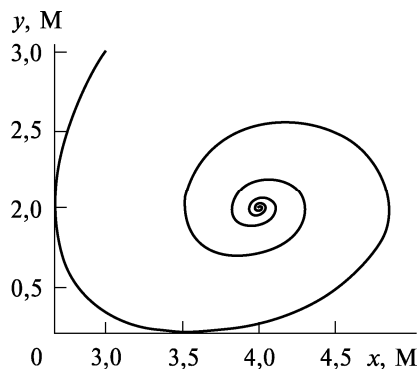


Рис. Д2.12

де  $\alpha$  і  $\beta$  — параметри моделі (коефіцієнт взаємодії між неінфікованими та інфікованими особами (ефективність захворіти) і швидкість зменшення інфікованих осіб (ефективність одужати) відповідно).

Ця модель має два стаціонарних стани:  $\bar{x}_1 = 0, \bar{y}_1 = 0$  та  $\bar{x}_2 = \frac{\beta}{\alpha}, \bar{y}_2 = 0$ .

Для того щоб чисельно розв'язати систему трьох диференціальних рівнянь першого порядку, скористаємося командою *NDSolve*:

$$s=NDSolve\{x'[t]==-x[t]y[t], y'[t]==x[t]y[t]-2y[t], z'[t]==2y[t], x[0]==9, y[0]==1, z[0]==0\}, \{x,y,z\}, \{t,0,100\}.$$

Для побудови кінетичних кривих  $x[t], y[t]$  та  $z[t]$  на одному графіку (рис. Д2.13) скористаємося командою *Plot*.

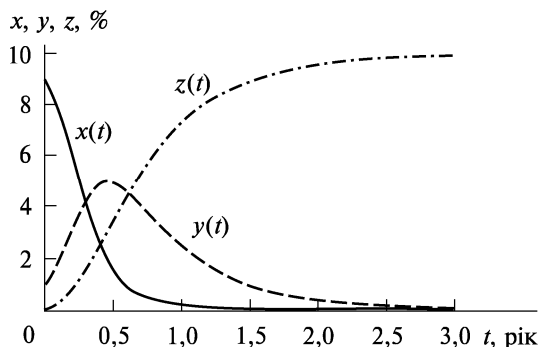


Рис. Д2.13

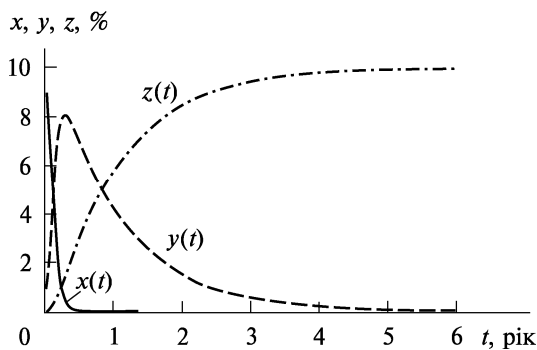


Рис. Д2.14

`Plot[Evaluate[{x[t],y[t],z[t]}/.s], {t,0,3}, PlotRange->All, AxesLabel->{t, "дні"}, PlotLegends->{"x(t)", "y(t)", "z(t)"}].`

Бачимо, що відсоток неінфікованих осіб  $x$  з часом зменшується, інфікованих — збільшується, досягаючи максимуму, а потім з часом також спадає (досягає нуля приблизно за 3 роки); відсоток осіб, які одужали  $z$ , постійно зростає, виходячи на плато через деякий час (3 роки). Таким чином, за вибраних параметрів моделі,

$\bar{x}_2 = \frac{\beta}{\alpha} = 2 > 1$  тривалість вірусної епідемії становить приблизно

3 роки. Якщо  $\bar{x}_2 = \frac{\beta}{\alpha} = 0,5 < 1$ , то тривалість вірусної епідемії зростає приблизно удвічі (до 6 років; рис. Д2.14).

Для того щоб побудувати фазову траєкторію, тобто залежність  $z[y, x]$  (рис. Д2.15), скористаємося командою `ParametricPlot3D`:

`ParametricPlot3D[Evaluate[{x[t],y[t],z[t]}/.s], {t,0,25}].`

**Приклад 5.** Одна із найпростіших моделей протипухлинного імунітету описується системою двох нелінійних диференціальних рівнянь першого порядку:

$$\begin{cases} \frac{dn_1}{d\tau} = An_1 - Bn_1n_2, \\ \frac{dn_2}{d\tau} = C(n_1 - Dn_1^2)n_2 - En_2 + S, \end{cases}$$

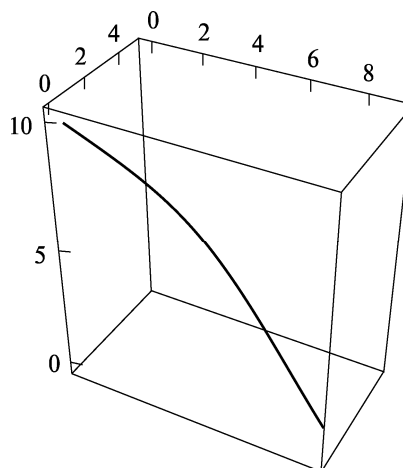


Рис. Д2.15



де  $n_1(\tau)$  — концентрація пухлинних клітин;  $n_2(\tau)$  — концентрація лімфоцитів-кілерів, які знищують пухлинні клітини.

Наведені вище рівняння враховують такі молекулярні механізми:

1) збільшення ( $A$ ) і зменшення (за рахунок деструктивної взаємодії з лімфоцитами-кілерами;  $B$ ) кількості пухлинних клітин (тут припускається, що один лімфоцит здатен знищити декілька пухлинних клітин);

2) зростання кількості лімфоцитів:  $C(n_1 - Dn_1^2)n_2$  (тут припускається, що за малих значень  $x$  пухлина стимулює проліферацію лімфоцитів ( $C$ ), а за великих, навпаки, пригнічує ( $D$ )); природна загибель лімфоцитів ( $E$ ) та їх постійне надходження ( $S$ ).

Перейдемо до безрозмірних величин шляхом таких заміन:

$$x = Dn_1, \quad y = \frac{B}{A} n_2, \quad \mu = \frac{C}{AD}, \quad \omega = \frac{ED}{C}, \quad \nu = \frac{SBD}{AC}, \quad t = At.$$

У результаті маємо

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = (1 - y)x, \\ \frac{dy}{dt} = \mu[(x - x^2 - \omega)y + \nu]. \end{cases}$$

Ця модель має один стаціонарний стан, що лежить на осі  $OY$ ,  $\bar{x}_1 = 0$ ,  $\bar{y}_1 = \frac{\nu}{\omega}$  (1), та два інших:  $\bar{x}_{2,3} = 0,5 \pm \sqrt{0,25 - (\omega - \nu)}$ ,  $\bar{y}_{2,3} = 1$  (2, 3), причому, якщо  $0 < \omega - \nu < 0,25$ , то маємо два дійсних додатних корені ( $\bar{x}_{2,3} > 0$ ), якщо  $\omega - \nu < 0$ , то маємо єдиний дійсний додатний корінь ( $\bar{x}_2 > 0$ ).

Стаціонарний стан 1 є стійким вузлом, якщо одночасно виконуються умови:  $\omega < 1$  і  $\omega < \nu$ .

Стаціонарний стан 2 ( $\bar{x}_2 = 0,5 + \sqrt{0,25 - (\omega - \nu)}$ ,  $\bar{y}_2 = 1$ ) завжди нестійкий (сідло), а стаціонарний стан 3 ( $\bar{x}_3 = 0,5 - \sqrt{0,25 - (\omega - \nu)}$ ,  $\bar{y}_3 = 1$ ) може бути як стійким вузлом, коли  $\left(\frac{\mu\nu}{2}\right)^2 - \mu[0,5 - \sqrt{0,25 - (\omega - \nu)}] \cdot \sqrt{0,25 - (\omega - \nu)} > 0$  (безколивальний рух змінних), так і стійким фокусом, коли  $\left(\frac{\mu\nu}{2}\right)^2 - \mu[0,5 - \sqrt{0,25 - (\omega - \nu)}] \times$

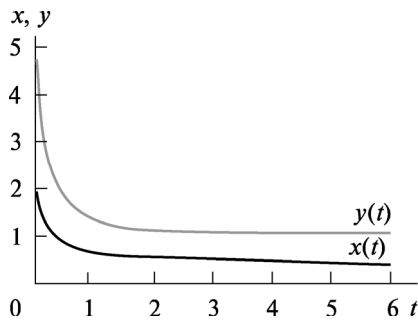


Рис. Д2.16

$\times \sqrt{0,25 - (\omega - \nu)} < 0$  (коливальний рух змінних).

Проаналізуємо модель в околі стаціонарного стану  $\bar{x}_3 = 0,5 - \sqrt{0,25 - (\omega - \nu)}$ ,  $\bar{y}_3 = 1$  (безколивальний рух змінних величин). Виявляється, що у цьому випадку результат залежить від початкових умов: якщо  $x(0) > y(0)$ , то результат «боротьби» пухлини та організму визначається на користь пухлини (слабка імунна система організму), і, навпаки, якщо  $x(0) < y(0)$ , то встановлюється динамічна рівновага між пухлиною та імунною системою організму (хронічна форма перебігу захворювання).

Для того щоб чисельно розв'язати систему двох диференціальних рівнянь першого порядку, скористаємося командою *NDSolve*:

*s=NDSolve[{x'[t]==(1 - y[t])x[t], y'[t]==μ((x[t] - x[t]^2 - ω)y[t] + ν), x[0]==2, y[0]==5, μ==2, ω==1, ν==0.8},{x,y},{t,0,100}],*

де  $x(0) < y(0)$  та виконується умова  $0 < \omega - \nu < 0,25$ .

Для побудови кінетичних кривих  $x[t]$  та  $y[t]$  (рис. Д2.16) скористаємося командою *Plot*:

*Plot[Evaluate[{x[t],y[t]}/.s],{t,0,6}, PlotRange->{0,5}, AxesLabel->{"t", "x,y"}, PlotLegends->{"x(t)", "y(t)"}].*

Для побудови фазової траєкторії, тобто залежності  $y[x]$  (рис. Д2.17), скористаємося командою *ParametricPlot*:

*ParametricPlot[Evaluate[{x[t],y[t]}/.s],{t,0,100}, PlotRange->{{0.2,1}, {0.9,2}}, AxesLabel->{"x", "y"}].*

Бачимо, що фазова траєкторія з часом прямує до стаціонар-

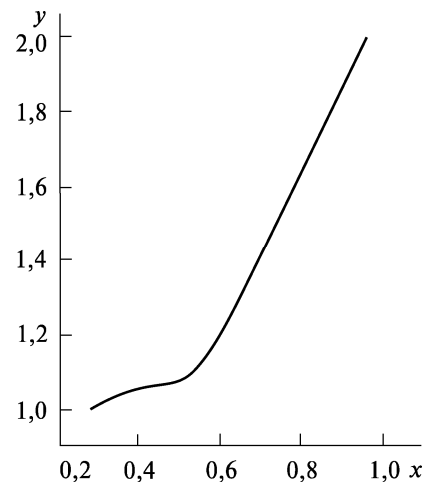


Рис. Д2.17

ного стану (стійкий вузол) з координатами  $(\sim 0,28; 1)$ .

За подальшого зменшення величини параметра  $\omega$  пухлинні клітини гинуть упродовж того самого часу без терапевтичного втручання (рис. Д2.18).

```
s=NDSolve[{x'[t]==(1 - y[t])x[t],
y'[t]==μ((x[t] - x[t]^2 - ω)y[t] + ν),
x[0]==2, y[0]==5, μ==2, ω==0.81,
ν==0.8},{x, y},{t,0,100}].
```

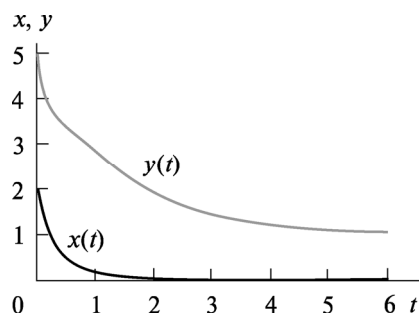


Рис. Д2.18

```
Plot[Evaluate[{x[t],y[t]}/.s],{t,0,6}, PlotRange->{0,5}, AxesLabel->{"t",
"x,y"}, PlotLegends->{"x(t)", "y(t)"}].
```



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Костерін С.О., Карахім С.О. Біохімічна кінетика. Київ: Наукова думка, 2021. 310 с.
- Костюк П.Г., Зима В.Л., Магура І.С. та ін. Біофізика. Київ: Обереги, 2001. 544 с.
- Медична і біологічна фізика; за ред. О.В. Чалого; 2-ге вид. Київ: Книга-плюс, 2005. 760 с.
- Молчанов А.М., Антомонов Ю.Г., Котова А.Б., Ханін М.А. Методи синтеза динамічних моделей біологічних систем. Київ: Вища школа, 1981. 310 с.
- Прилуцький Ю.І., Ільченко О.В., Цимбалюк О.В., Костерін С.О. Статистичні методи в біології: підручник. Київ: Наукова думка, 2017. 216 с.
- Торнли Д.Г.М. Математическіе модели в физиологии растений; под ред. Б.И. Гуляева; пер. с англ. Киев: Наукова думка, 1982. 310 с.
- Чалый А.В., Цехмистер Я.В. Флуктуационные модели процессов самоорганизации. Киев: Випол, 1994. 179 с.
- Allen L. An introduction to stochastic processes with biology applications. Prentice hall, 2003. 315 p.
- Alligood K.T., Sauer T.D., Yorke J.A. Chaos. An introduction to dynamical systems. New York: Springer-Verlag, 1996. 612 p.
- Antoniouk A.V., Melnik R.V.N. Mathematics and life sciences. Berlin; Boston: De Gruyter, 2013. 316 p.
- Arnez Z.M., Brebbia C.A., Solina F., Stankovski V. Simulations in biomedicine. WITPress, 2003. 544 p.
- Barabasi A.-L., Stanley H.E. Fractal concepts in surface growth. Cambridge Univ. Press, 2009. 366 p.
- Cantrell R.S., Cosner C. Spatial ecology via reaction–diffusion equations. John Wiley and Sons, 2003. 411 p.
- Edelstein-Keshet L. Mathematical models in biology. New York: Random House, 1988. 215 p.
- Keen R.E., Spain J.D. Computer simulation in biology: a BASIC introduction. New York: Wiley-Liss, 1992. 498 p.
- Murry J.D. Mathematical biology. New York: Springer-Verlag, 2008. 577 p.
- Preziosi L. Cancer modelling and simulation. CRC, 2003. 452 p.
- Sarkar S. Molecular models of life: philosophical papers of molecular biology. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press, 2007. 352 p.

# ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА .....	3
ВСТУП .....	5
<b>Розділ 1. МОДЕЛІ БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ, ЩО ОПИСУЮТЬСЯ ТОЧКОВИМИ СИСТЕМАМИ</b> .....	15
§ 1. Загальні принципи опису динаміки біологічних процесів .....	15
§ 2. Методи дослідження стійкості стаціонарного стану системи, що описується одним диференціальним рівнянням першого порядку .....	17
§ 3. Приклади математичних моделей біологічних процесів, що описуються одним диференціальним рівнянням першого порядку .....	20
§ 4. Методи дослідження стійкості стаціонарного стану системи, що описується двома і більше диференціальними рівняннями першого порядку .....	27
§ 5. Приклади математичних моделей біологічних процесів, що описуються двома і більше диференціальними рівняннями першого порядку .....	34
§ 6. Хаотичні процеси у детермінованих системах .....	81
<b>Розділ 2. МОДЕЛІ БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ, ЩО ОПИСУЮТЬСЯ РОЗПОДІЛЕНИМИ СИСТЕМАМИ</b> .....	88
§ 1. Одновимірне рівняння дифузії .....	89
§ 2. Базові моделі для опису біологічних процесів, що описуються розподіленими системами .....	93
§ 3. Приклади математичних моделей біологічних процесів, що описуються розподіленими системами .....	95
<b>Розділ 3. СТОХАСТИЧНІ МОДЕЛІ БІОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ</b> .....	103
§ 1. Марковські процеси зі скінченною множиною станів .....	103
§ 2. Приклади стохастичних моделей біологічних процесів .....	104
<b>Розділ 4. ЕМПІРИЧНИЙ МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ СКЛАДНИХ ГРАФІЧНИХ ЗАЛЕЖНОСТЕЙ У БІОЛОГІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ</b> .....	113
§ 1. Кількісний аналіз повної механокінетичної кривої процесу спонтанного ізометричного скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза. Базове інтегральне механокінетичне рівняння .....	114

---

§ 2. Характеристичне інтегральне механокінетичне рівняння. Перша закономірність спонтанного ізометричного скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза .....	118
§ 3. Сили та максимальні швидкості скорочення—розслаблення у точках перегину механокінетичної кривої. Друга і третя закономірності спонтанного ізометричного скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза .....	119
§ 4. Імпульс сили у випадку спонтанного ізометричного скорочення—розслаблення вісцерального гладенького м'яза .....	121
§ 5. Приклади використання багатопараметричної моделі опису повної механокінетичної кривої циклу скорочення—розслаблення для вивчення дії фізико-хімічних чинників, фізіологічно активних і фармакологічних сполук на скоротливу активність гладенького м'яза .....	122
<b>Д о д а т о к 1. ВИБРАНІ ПИТАННЯ ВИЩОЇ МАТЕМАТИКИ</b> .....	134
<b>Д о д а т о к 2. РОЗВ'ЯЗУВАННЯ МОДЕЛЬНИХ ЗАДАЧ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПАКЕТА ПРОГРАМИ «WOLFRAM MATHEMATICA 12»</b> .....	173
<b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	188

Навчально-наукове видання

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ім. О.В. ПАЛЛАДІНА

ПРИЛУЦЬКИЙ Юрій Іванович  
КОСТЕРІН Сергій Олексійович

**КОМП'ЮТЕРНЕ  
МОДЕЛЮВАННЯ  
В БІОЛОГІЇ**

Київ, Науково-виробниче підприємство  
«Видавництво “Наукова думка” НАН України», 2024

Художнє оформлення *Л.О. Середи*  
Художній редактор *Я.Ю. Савицька*  
Технічний редактор *Т.С. Березяк*  
Оператор *В.Г. Каменькович*  
Комп'ютерна верстка *Л.В. Багненко*

Обкладинку виготовлено з використанням ресурсів  
<https://www.freepik.com/>



Підп. до друку 25.03.2024. Формат 60×90/16. Папір офс. № 1.  
Гарн. Таймс. Друк офс. Ум. друк. арк. 12,5. Обл.-вид. арк. 14,0.  
Тираж 50 прим. Зам. № ДФ-1280

Оригінал-макет виготовлено  
у НВП «Видавництво “Наукова думка” НАН України»  
Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи  
до Державного реєстру видавців, виготівників  
і розповсюджувачів видавничої продукції  
ДК № 2440 від 15.03.2006 р.  
01601 Київ 1, вул. Терещенківська, 3

ПП «Видавництво “Фенікс”»  
03680 Київ 680, вул. Шутова, 13б  
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру  
серія ДК № 271 від 07.12.2000 р.



**ПРИЛУЦЬКИЙ  
ЮРІЙ ІВАНОВИЧ —**

доктор фізико-математичних наук, професор. Випускник кафедри теоретичної фізики фізичного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Професор кафедри біофізики та нейробіології Науково-навчального центру «Інститут біології та медицини» Київ-

ського національного університету імені Тараса Шевченка. Як запрошений професор працював у Технічному університеті Ільменау (Німеччина) та університеті Миколи Коперника (Польща). Автор та співавтор понад 400 наукових праць, з яких 16 колективних монографій (14 видані за кордоном), 15 патентів України на винахід, більшість статей представлені у науково-метричній базі даних Scopus та опубліковані у міжнародних високореєтингових наукових виданнях кuartилів Q1 і Q2. Фахівець у галузі біофізики і нанобіотехнологій. Під його науковим керівництвом отримано фундаментальні й прикладні результати щодо дизайну, створення, характеристики, вивчення фізико-хімічних властивостей та біоактивності новітніх вуглецевих наноматеріалів, на основі яких розроблено інноваційні нанобіотехнології для медицини і фармацевтики. Підготував 1 доктора наук і 9 кандидатів наук. Нагороджений Золотою медаллю «Видатний винахідник» Всесвітньої організації інтелектуальної власності, відзнаками МОН України «За наукові та освітні досягнення», НАН України «За професійні здобутки», вченої ради Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Лауреат Нагороди Ярослава Мудрого в галузі науки і техніки Академії наук вищої школи України, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки.



**КОСТЕРІН  
СЕРГІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ —**

академік НАН України, доктор біологічних наук, професор. Випускник кафедри біофізики Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Професор кафедри біофізики та медичної інформатики Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Стажувався у Макмастерському університеті (Канада). Автор і співавтор 370 наукових публікацій, 9 монографій (одна з них у співпраці з колегами з Канади, США, Японії та Франції, вийшла у США) та підручників. 235 статей автора представлені у науково-метричній базі даних Scopus. Під його науковим керівництвом отримано результати під час дослідження біохімічних, фізико-хімічних та функціональних властивостей енергозалежних  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортувальних протеїнів мембран гладеньком'язових клітин. Розробив нові методи кінетичного аналізу біохімічних і біофізичних процесів. Віцепрезидент Українського біохімічного товариства. Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, Премії ім. О.В. Палладіна НАН України та Премії ім. П.Г. Костюка НАН України. Заслужений діяч науки і техніки України. Нагороджений відзнаками Верховної Ради України «За особисті заслуги перед Українським народом», Президії НАН України «За наукові досягнення» та «За підготовку наукової зміни», вченої ради Київського національного університету імені Тараса Шевченка за досягнення у науково-педагогічній роботі. Лауреат премії «Золота Фортуна» з врученням ордена Святого Князя Володимира Великого III ступеня, лауреат Нагороди Ярослава Мудрого в галузі науки і техніки Академії наук вищої школи України.

