ИТОГИ НАУКИ И ТЕХНИКИ.
Современная математика и ее приложения.
Тематические обзоры.
Том 204 (2022). С. 115–123
DOI: 10.36535/0233-6723-2022-204-115-123

УДК 517.957.7

О ДОСТАТОЧНЫХ УСЛОВИЯХ УСТОЙЧИВОСТИ СТАЦИОНАРНОГО РЕШЕНИЯ И ОБ ОДНОМ ЭФФЕКТЕ В ДИФФУЗИОННЫХ МОДЕЛЯХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

© 2022 г. М. В. ПОЛОВИНКИНА, И. П. ПОЛОВИНКИН

Аннотация. Установлены достаточные условия устойчивости стационарного решения в популяционной диффузионной модели роста опухоли и в модели иммунного ответа. Выявлен эффект, присущий лишь диффузионной модели, в отличие от точечной: тривиальное решение может оказаться устойчивым в зависимости от размеров рассматриваемой области.

Ключевые слова: система с распределенными параметрами, популяционная диффузионная модель роста опухоли, модель иммунного ответа, устойчивость стационарного решения.

ON SUFFICIENT CONDITIONS FOR THE STABILITY OF A STATIONARY SOLUTION AND ON ONE EFFECT IN DIFFUSION MODELS OF ONCOLOGICAL PROCESSES

© 2022 M. V. POLOVINKINA, I. P. POLOVINKIN

Abstract. Sufficient conditions for the stability of the stationary solution in the population diffusion model of tumor growth and in the model of the immune response are established. An effect is revealed that is inherent only in the diffusion model, in contrast to the point model: the trivial solution may turn out to be stable depending on the size of the domain considered.

Keywords and phrases: system with distributed parameters, population diffusion model of tumor growth, immune response model, stability of stationary solution.

AMS Subject Classification: 35Q92, 35B40, 92C50, 35J15

1. Введение. В настоящее время существует внушительное количество математических моделей роста опухоли, отображаемого обыкновенными дифференциальными уравнениям и уравнениями в частных производных (см. [9]). Были разработаны точные и численные методы для решения начальных и начально-краевых задач, порождаемых этими моделями, а также методы изучения качественных свойств таких моделей. Последние, в свою очередь, в частности, включают исследования по устойчивости стационарного состояния. Настоящая работа посвящена устойчивости стационарного решения системы дифференциальных уравнений в частных производных, моделирующей рост опухоли.

2. Постановка задачи. В задачу данной работы не входит выявление каких-либо новых фактов на стадии моделирования; цель состоит в изучении математической модели онкологических процессов, ранее предложенной признанными в области моделирования специалистами. Приводимое ниже описание рассматриваемой модели почерпнуто из работы [1], в которой можно познакомиться с весьма представительным обзором литературы по теме математического моделирования в онкологии. Статья [1] цитируется для описания модели как объекта нашего исследования.

Пусть u_1 — линейная плотность делящихся клеток, u_2 — нормальных и u_3 — погибших. Рост опухоли рассматривается на отрезке длиной l. С учетом введенных обозначений система дифференциальных уравнений, описывающая динамику трех типов клеток, имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{\partial u_1}{\partial t} &= D_1 \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2} + \mu_1 u_1 - \mu_1 u_1 u_3 - \gamma_1 u_1 u_3, \\ \frac{\partial u_2}{\partial t} &= D_2 \frac{\partial^2 u_2}{\partial x^2} + \mu_2 u_2 (1 - u_2) - \mu_2 u_2 u_3 - \gamma_2 u_1 u_2, \\ \frac{\partial u_3}{\partial t} &= (\gamma_2 u_1 u_2 + \gamma_1 u_1 u_3 + \gamma_3 u_2 u_3)(1 - u_3). \end{aligned} \tag{1}$$

В первом уравнении $\mu_1 u_1$ — скорость «собственного» роста делящихся клеток, $\gamma_1 u_1 u_3$ — скорость ингибирования погибшими клетками делящихся, $\mu_1 u_1 u_3$ — скорость вытеснения делящихся клеток погибшими. Слагаемое $\mu_2 u_2(1 - u_2)$ во втором уравнении — скорость изменения численности нормальных клеток, $\gamma_2 u_1 u_2$ — скорость ингибирования делящимися клетками нормальных, $\gamma_2 u_2 u_3$ — скорость ингибирования нормальных клеток погибшими, $\mu_2 u_2 u_3$ — скорость вытеснения нормальных клеток погибшими. Скорость увеличения плотности погибших клеток в третьем уравнении пропорциональна $(\gamma_2 u_1 u_2 + \gamma_1 u_1 u_3 + \gamma_3 u_2 u_3)(1 - u_3)$, множитель $(1 - u_3)$ отражает тот факт, что заполнение функционального пространства, занимаемого мертвыми клетками, происходит тем медленнее, чем больше его наполнение. Положительные константы μ_1, μ_2, γ_1, γ_2, γ_3 характеризуют скорости реакций, D_1 и D_2 — коэффициенты диффузии делящихся клеток и нормальных соответственно. В качестве граничных условий принимаются следующие:

$$\left.\frac{\partial u_1}{\partial x}\right|_{x=0} = 0, \quad \left.\frac{\partial u_2}{\partial x}\right|_{x=0} = 0, \quad \left.\frac{\partial u_3}{\partial x}\right|_{x=0} = 0, \tag{2}$$

$$\left.\frac{\partial u_1}{\partial x}\right|_{x=l} = 0, \quad \left.\frac{\partial u_2}{\partial x}\right|_{x=l} = 0, \quad \left.\frac{\partial u_3}{\partial x}\right|_{x=l} = 0. \tag{3}$$

Они означают, что на границах отрезка происходит свободный рост численности клеток.

На начальном этапе роста делящихся клеток иммунная система при некоторых видах опухолей распознает делящиеся клетки и лимфоциты начинают уничтожать их. Пусть $q = q(x,t)$ — линейная плотность лимфоцитов. Тогда математическая модель, описывающая взаимодействие делящихся клеток и лимфоцитов, в предположении об отсутствии их взаимодействия с нормальными и погибшими клетками, имеет вид

$$\frac{\partial u_1}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2} + \mu_1 u_1 - \gamma_{12} u_1 q, \tag{4}$$

$$\frac{\partial q}{\partial t} = D_4 \frac{\partial^2 q}{\partial x^2} - v \frac{\partial q}{\partial x} - \gamma_{21} u_1 q. \tag{5}$$

Здесь $\gamma_{12} u_1 q$ в первом уравнении — скорость уничтожения делящихся клеток лимфоцитами, а во втором $\gamma_{21} u_1 q$ — скорость гибели лимфоцитов при контакте с делящимися клетками, D_1 — коэффициент диффузии делящихся клеток, D_4 — лимфоцитов, γ_{12}, γ_{21} — константы, характеризующие взаимодействие делящихся клеток и лимфоцитов, v — скорость поступления лимфоцитов в область скопления делящихся клеток.

Предполагается, что в отсутствие делящихся клеток система находится в положении равновесия с концентрацией лимфоцитов, равной q^0. Делящиеся клетки возникают в точке $x = x_0$. При этих предположениях в качестве начальных условий берутся следующие:

$$u_1(x,0) = u_1^0 \delta(x_0), \quad q(x,0) = q^0.$$

Перейдем от модели с точечным возникновением делящихся клеток к модели, в которой предполагается некоторое их гладкое распределение в начальный момент времени. Тогда будем иметь начальные условия вида

$$u_1(x,0) = u_1^0(x) \in C^\infty([0,l]), \quad q(x,0) = q^0. \tag{6}$$

При выборе граничных условий предполагается, что

$$\left.\frac{\partial u_1}{\partial x}\right|_{x=0} = 0, \quad q\big|_{x=0} = q^0, \tag{7}$$

$$\left.\frac{\partial u_1}{\partial x}\right|_{x=l} = 0, \quad q\big|_{x=l} = q^0. \tag{8}$$

3. Исследование устойчивости стационарного решения в модели иммунного ответа. В настоящей работе будем интересоваться устойчивостью стационарного решения системы (4)—(8), т.е. решения (w_1, w_2) системы

$$\begin{aligned} D_1\frac{\partial^2 w_1}{\partial x^2} + \mu_1 w_1 - \gamma_{12} w_1 w_2 = 0,\\ D_4\frac{\partial^2 w_2}{\partial x^2} - v\frac{\partial w_2}{\partial x} - \gamma_{21} w_1 w_2 = 0, \end{aligned} \tag{9}$$

удовлетворяющего краевым условиям

$$\left.\frac{\partial w_1}{\partial x}\right|_{x=0} = 0, \quad w_2\big|_{x=0} = q^0, \tag{10}$$

$$\left.\frac{\partial w_1}{\partial x}\right|_{x=l} = 0, \quad w_2\big|_{x=l} = q^0. \tag{11}$$

Пусть $w = (w_1, w_2)$ — стационарное решение системы (4)—(8), т.е. решение системы (9)—(11). Пусть $z_1 = u_1 - w_1$, $z_2 = q - w_2$. Выведем уравнения для каждого из отклонений z_j, полученное равенство умножим на z_j и проинтегрируем по отрезку $[0, l]$.

Из первого уравнения системы (4) имеем:

$$\frac{\partial u_1}{\partial t} = \frac{\partial z_1}{\partial t} = D_1\frac{\partial^2 (w_1+z_1)}{\partial x^2} + \mu_1(w_1+z_1) - \gamma_{12}(w_1+z_1)(w_2+z_2).$$

Раскрывая скобки, получим

$$\frac{\partial z_1}{\partial t} = D_1\frac{\partial^2 z_1}{\partial x^2} + \mu_1 z_1 - \gamma_{12}w_2z_1 - \gamma_{12}w_1z_2 - \gamma_{12}z_1z_2 + D_1\frac{\partial^2 w_1}{\partial x^2} + \mu_1 w_1 - \mu_1 w_1 w_2 - \gamma_{12}w_1w_2.$$

В силу того, что $w = (w_1, w_2)$ является решением системы (9), сумма последних четырех слагаемых в правой части последнего равенства равна нулю. Поэтому получим

$$\frac{\partial z_1}{\partial t} = D_1\frac{\partial^2 z_1}{\partial x^2} + \mu_1 z_1 - \gamma_{12}w_2z_1 - \gamma_{12}w_1z_2 - \gamma_{12}z_1z_2. \tag{12}$$

Умножим равенство (12) на z_1, после чего получим

$$\frac{1}{2}\frac{\partial}{\partial t}(z_1^2) = D_1\frac{\partial^2 z_1}{\partial x^2} + \mu_1 z_1 - \gamma_{12}w_2z_1 - \gamma_{12}w_1z_2 - \gamma_{12}z_1z_2.$$

Считая отклонения z_j достаточно малыми, после умножения равенств на z_j будем отбрасывать одночлены переменных (z_1, z_2), имеющие степень выше второй. Последнее равенство после этого будет преобразовано к виду

$$\frac{1}{2}\frac{\partial}{\partial t}(z_1^2) = D_1\frac{\partial^2 z_1}{\partial x^2} + \mu_1 z_1 - \gamma_{12}w_2z_1 - \gamma_{12}w_1z_2.$$

Проинтегрируем полученное равенство по отрезку $[0, l]$ и получим

$$\frac{1}{2}\int\limits_0^l \frac{\partial}{\partial t}(z_1^2)dx = D_1\int\limits_0^l \frac{\partial^2 z_1}{\partial x^2}z_1dx + \mu_1\int\limits_0^l z_1^2dx - \gamma_{12}\int\limits_0^l w_2z_1^2dx - \gamma_{12}\int\limits_0^l w_1z_1z_2dx.$$

К первому интегралу в правой части последнего равенства применим формулу интегрирования по частям. Учитывая граничные условия, получим

$$\frac{1}{2}\frac{\partial}{\partial t}\int_0^l z_1^2 dx = -D_1\int_0^l \left(\frac{\partial z_1}{\partial x}\right)^2 dx + \mu_1\int_0^l z_1^2 dx - \gamma_{12}\int_0^l w_2 z_1^2 dx - \gamma_{12}\int_0^l w_1 z_1 z_2 dx. \tag{13}$$

Аналогичным образом после подстановки $q = w_2 + z_2$, получим из второго уравнения:

$$\frac{\partial z_2}{\partial t} = D_4\frac{\partial^2 z_2}{\partial x^2} - v\frac{\partial z_2}{\partial x} - \gamma_{21}w_2 z_1 - \gamma_{21}w_1 z_2 - \gamma_{21}z_1 z_2. \tag{14}$$

На сей раз наличие слагаемого $-v\partial z/\partial x$ заставляет нас проделать дополнительные преобразования. Сначала перепишем равенство (14) в виде

$$\frac{\partial z_2}{\partial t} = D_4\exp(\sigma x)\frac{\partial}{\partial x}\left(\exp(-\sigma x)\frac{\partial z_2}{\partial x}\right) - \gamma_{21}w_2 z_1 - \gamma_{21}w_1 z_2 - \gamma_{21}z_1 z_2, \tag{15}$$

где $\sigma = v/D_4$. Умножим равенство (15) на $\exp(-\sigma x)z_2$ и проинтегрируем по отрезку $[0, l]$. Отбрасывая опять одночлен третьей степени переменных z_1, z_2, получим:

$$\frac{1}{2}\frac{\partial}{\partial t}\int_0^l \exp(-\sigma x)z_2^2 dx = D_4\int_0^l z_2\frac{\partial}{\partial x}\left(\exp(-\sigma x)\frac{\partial z_2}{\partial x}\right)dx - \int_0^l \exp(-\sigma x)(\gamma_{21}w_2 z_1^2 - \gamma_{21}w_1 z_1 z_2)dx,$$

или, после интегрирования по частям, с учетом краевых условий,

$$\frac{1}{2}\frac{\partial}{\partial t}\int_0^l \exp(-\sigma x)z_2^2 dx = -D_4\int_0^l \exp(-\sigma x)\left(\frac{\partial z_2}{\partial x}\right)^2 dx - \int_0^l \exp(-\sigma x)(\gamma_{21}w_2 z_1 z_2 - \gamma_{21}w_1 z_2^2)dx. \tag{16}$$

Сложив равенства (13) и (16), получим

$$\frac{1}{2}\frac{\partial}{\partial t}\int_0^l (z_1^2 + \exp(-\sigma x)z_2^2)dx =$$

$$= -D_1\int_0^l \left(\frac{\partial z_1}{\partial x}\right)^2 dx - D_4\int_0^l \exp(-\sigma x)\left(\frac{\partial z_2}{\partial x}\right)^2 dx + \int_0^l (\beta_{11}z_1^2 + 2\beta_{12}z_1 z_2 + \beta_{22}z_2^2)dx, \tag{17}$$

где

$$\begin{aligned}
&\beta_{11} = \mu_1 - \gamma_{12}w_2,\\
&\beta_{12} = \beta_{21} = -\frac{1}{2}(\gamma_{12}w_1 + \gamma_{21}w_2\exp(-\sigma x)),\\
&\beta_{22} = -\exp(-\sigma x)\gamma_{21}w_1.
\end{aligned}$$

Нас интересует знак выражения, определенного формулой (17). Более точно, мы хотим установить достаточные условия для того, чтобы это выражение было отрицательным. Безусловно, отрицательная определенность квадратичной формы

$$\sum_{k=1}^2\sum_{j=1}^2 \beta_{kj}\xi_k\xi_j$$

будет таким достаточным условием. Однако еще есть резерв для уточнения достаточных условий. Воспользуемся методом, примененным в [3]. К интегралам от квадратов производных в правой части равенства (17) применим одномерный вариант равенства Стеклова—Пуанкаре—Фридрихса (см. [2, 4, 5, 7]). Воспроизведем вывод этого неравенства с целью уточнения мультипликативной «постоянной», которая не зависит от функции, входящей в неравенство, но зависит от длины отрезка l, что может оказаться важным. Итак, используя неравенство Коши—Буняковского—Шварца, имеем

$$\int\limits_0^l y^2 dx = \int\limits_0^l \left(\int\limits_0^x 1 \cdot \frac{dy}{ds} ds\right)^2 dx \leqslant \int\limits_0^l \left(\int\limits_0^x 1^2 ds \cdot \int\limits_0^x \left(\frac{dy}{ds}\right)^2 ds\right) dx.$$

Далее, очевидно, имеем

$$\int\limits_0^l \left(\int\limits_0^x 1^2 ds \cdot \int\limits_0^x \left(\frac{dy}{ds}\right)^2 ds\right) dx = \int\limits_0^l \left(x \cdot \int\limits_0^x \left(\frac{dy}{ds}\right)^2 ds\right) dx \leqslant$$

$$\leqslant \int\limits_0^l x dx \int\limits_0^l \left(\frac{dy}{ds}\right)^2 ds = \frac{l^2}{2} \int\limits_0^l \left(\frac{dy}{dx}\right)^2 dx.$$

Итак, окончательно имеем

$$\int\limits_0^l y^2 dx \leqslant \frac{l^2}{2} \int\limits_0^l \left(\frac{dy}{dx}\right)^2 dx. \tag{18}$$

Это и есть одномерное неравенство Стеклова—Пуанкаре—Фридрихса. С его помощью оценим первое слагаемое в (17).

Для оценки второго слагаемого в (17) придется вывести еще одно неравенство — «весовое неравенство Стеклова—Пуанкаре—Фридрихса». Имеем:

$$\int\limits_0^l y^2 dx = \int\limits_0^l \left(\int\limits_0^x \exp(-\sigma s/2) \cdot \exp(\sigma s/2) \cdot \frac{dy}{ds} ds\right)^2 dx \leqslant$$

$$\leqslant \int\limits_0^l \left(\int\limits_0^x \exp(\sigma s) ds \cdot \int\limits_0^x \exp(-\sigma s) \left(\frac{dy}{ds}\right)^2 ds\right) dx.$$

Далее, очевидно,

$$\int\limits_0^l \left(\int\limits_0^x \exp(\sigma s) ds \cdot \int\limits_0^x \exp(-\sigma s) \left(\frac{dy}{ds}\right)^2 ds\right) dx =$$

$$= \frac{1}{\sigma} \int\limits_0^l \left((\exp(\sigma x) - 1) \cdot \int\limits_0^x \exp(-\sigma s) \left(\frac{dy}{ds}\right)^2 ds\right) dx \leqslant$$

$$\leqslant \frac{1}{\sigma} \int\limits_0^l (\exp(\sigma x) - 1) dx \int\limits_0^l \exp(-\sigma s) \left(\frac{dy}{ds}\right)^2 ds = \frac{\exp(\sigma l) - 1 - l\sigma}{\sigma^2} \int\limits_0^l \exp(-\sigma x) \left(\frac{dy}{dx}\right)^2 dx.$$

Итак, окончательно получаем

$$\int\limits_0^l y^2 dx \leqslant \frac{\exp(\sigma l) - 1 - l\sigma}{\sigma^2} \int\limits_0^l \exp(-\sigma x) \left(\frac{dy}{dx}\right)^2 dx. \tag{19}$$

С учетом неравенств (18), (19) из равенства (17) получим следующее неравенство:

$$\frac{1}{2} \frac{\partial}{\partial t} \int\limits_0^l (z_1^2 + \exp(-\sigma x) z_2^2) dx \leqslant \int\limits_0^l (\alpha_{11} z_1^2 + 2\alpha_{12} z_1 z_2 + \alpha_{22} z_2^2) dx,$$

где

$$\alpha_{11} = \beta_{11} - 2D_1/l^2 = \mu_1 - \gamma_{12}w_2 - 2D_1/l^2,$$
$$\alpha_{12} = \alpha_{21} = -\frac{1}{2}(\gamma_{12}w_1 + \gamma_{21}w_2\exp(-\sigma x)),$$
$$\alpha_{22} = \beta_{22} - \frac{\sigma^2 D_4}{\exp(\sigma l) - 1 - l\sigma} = -\exp(-\sigma x)\gamma_{21}w_1 - \frac{\sigma^2 D_4}{\exp(\sigma l) - 1 - l\sigma}.$$

Уточненное достаточное условие асимптотической устойчивости стационарного решения состоит в том, чтобы квадратичная форма

$$\sum_{k=1}^{2}\sum_{j=1}^{2}\alpha_{kj}\xi_k\xi_j$$

была отрицательно определенной. Это условие равносильно следующей системе двух условий:

$$\mu_1 - \gamma_{12}w_2 - 2D_1/l^2 < 0, \tag{20}$$

$$4\left(\mu_1 - \gamma_{12}w_2 - \frac{2D_1}{l^2}\right)\left(-\exp(-\sigma x)\gamma_{21}w_1 - \frac{\sigma^2 D_4}{\exp(\sigma l) - 1 - l\sigma}\right) - (\gamma_{12}w_1 + \exp(\sigma l)\gamma_{21}w_2)^2 > 0. \tag{21}$$

Отметим одно важное обстоятельство, отличающее рассматриваемую диффузионную модель иммунного ответа от ее точечного аналога. Если формально перейти к точечной модели от модели (4), отбрасывая диффузионные и конвективные члены, получим систему обыкновенных дифференциальных уравнений

$$\frac{du_1}{dt} = \mu_1 u_1 - \gamma_{12}u_1 q, \quad \frac{dq}{dt} = -\gamma_{21}u_1 q. \tag{22}$$

Очевидно, что векторная функция с координатами $u_1 = 0$, $q = 0$ является неустойчивым стационарным решением системы (22). Однако для системы (4) эта же векторная функция может оказаться и устойчивым стационарным решением при выполнении условия

$$\mu_1 - \frac{2D_1}{l^2} < 0. \tag{23}$$

Условие (21) для нулевого решения оказывается излишним, так как оно становится следствием условия (23).

4. Модель без делящихся и погибших клеток. Приведем более простой пример применения описанного выше приема. В отсутствие делящихся и погибших клеток количество нормальных клеток растет по логистическому закону, что выражается уравнением

$$\frac{\partial p}{\partial t} = D_2\frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \mu_2 p(1-p). \tag{24}$$

В этой модели предполагается, что p — линейная плотность нормальных клеток, скорость их рождения равна $\mu_2 p$, а гибель происходит со скоростью $\mu_2 p^2$.

Пусть p_0 — стационарное решение уравнения (24), т.е. решение уравнения

$$D_2\frac{\partial^2 p_0}{\partial x^2} + \mu_2 p_0(1-p_0) = 0. \tag{25}$$

Следуя уже отработанному выше плану, подставим представление $z_0 = p - p_0$ в уравнение (24). В результате получим следующее равенство:

$$\frac{\partial z_0}{\partial t} = D_2\frac{\partial^2 z_0}{\partial x^2} + \mu_2 z_0(1-2p_0) - \mu_2 z_0^2 + D_2\frac{\partial^2 p_0}{\partial x^2} + \mu_2 p_0(1-p_0)$$

или, учитывая (25),

$$\frac{\partial z_0}{\partial t} = D_2\frac{\partial^2 z_0}{\partial x^2} + \mu_2 z_0(1-2p_0) - \mu_2 z_0^2.$$

Умножим это равенство на z_0 и проинтегрируем полученное равенство по отрезку $[0, l]$. Получим после интегрирования по частям

$$\frac{1}{2}\frac{\partial}{\partial t}\int\limits_0^l z_0^2 dx = -D_2 \int\limits_0^l \left(\frac{\partial z_0}{\partial x}\right)^2 dx + \mu_2 \int\limits_0^l (1-2p_0) z_0^2 dx - \mu_2 \int\limits_0^l z_0^3 dx.$$

Применяя неравенство Стеклова—Пуанкаре—Фридрихса (18), получим

$$\frac{1}{2}\frac{\partial}{\partial t}\int\limits_0^l z_0^2 dx \leqslant \int\limits_0^l \left(\mu_2(1-2p_0) - \frac{2D_2}{l^2}\right) z_0^2 dx - \mu_2 \int\limits_0^l z_0^3 dx. \tag{26}$$

Пользуясь тем, что в отличие от общего случая выкладки здесь будут не очень громоздкими, покажем, на каком основании можно отбросить интеграл от z_0^3. Действительно, если отклонение z_0 достаточно мало, будет выполняться неравенство

$$\left|\mu_2 \int\limits_0^l z_0^3 dx\right| < \frac{1}{2}\left|\int\limits_0^l \left(\mu_2(1-2p_0) - \frac{2D_2}{l^2}\right) z_0^2 dx\right|,$$

а поэтому для таких отклонений знак правой части неравенства (26) совпадает со знаком первого слагаемого. Отсюда сразу следует, что неравенство

$$\mu_2(1-2p_0) - \frac{2D_2}{l^2} < 0 \tag{27}$$

является достаточным условием для асимптотической устойчивости стационарного решения уравнения (24).

При граничных условиях

$$\left.\frac{\partial p}{\partial x}\right|_{x=0} = \left.\frac{\partial p}{\partial x}\right|_{x=l} = 0$$

уравнению (24) удовлетворяют решения $p_0 = 0$ и $p_0 = 1$. В [1] указывается, что первое решение будет неустойчивым, а второе устойчивым. Учитывая условие (27), можем несколько уточнить этот тезис. Решение $p_0 = 0$ может оказаться и устойчивым при выполнении условия

$$\mu_2 - \frac{2D_2}{l^2} < 0.$$

Это снова эффект перехода от точечной модели к диффузионной. Другими словами, мы наблюдаем эффект перехода к модели в виде системы с распределенными параметрами от модели с сосредоточенными параметрами.

Уравнение (24) известно давно: его предложил Г. Хотеллинг в 1921 г. как модель роста популяции и ее пространственного распространения. Рост моделировался на основе принципов Малтуса и Ферхюльста как логистический процесс, тогда как источником построения миграционных процессов в пространстве послужила теория Фурье распространения тепла. Вводилось понятие насыщенной плотности популяции, и если реальная плотность была выше, популяция уменьшалась, если ниже, то увеличивалась. Обоснование пространственной диффузии строилось на том, что при увеличении популяции (рабочей силы) сокращается выпуск продукции на душу населения, при этом происходит уменьшение доходов, и люди движутся из более населенных мест к менее населенным областям. Обозначая популяцию через $p = p(x, y, t)$, а коэффициент ее плотности через s, получаем уравнение (см. [6]):

$$\frac{\partial p}{\partial t} = A(s-p)p + B\Delta p, \tag{28}$$

где A и B две постоянные, представляющие соответственно темпы роста и распространения. Время обозначается буквой t, x, y — пространственные координаты.

Отметим также, что приведенные выше выкладки являются развитием метода, изложенного в [3], а настоящий раздел просто пересказывает эту работу, в которой условие вида (27) ослабляет условие вида

$$s - 2p_0 < 0,$$

достаточность которого для устойчивости стационарного решения уравнения (28) доказана Т. Пу (см. [6]); в нашем случае из-за перехода к безразмерным переменным $s = 1$. Кстати, условию Т. Пу нулевое решение не удовлетворяет. Однако мы видели, что это еще не означает его неустойчивость. Можно ли еще ослабить достаточное условие устойчивости стационарного решения, неизвестно.

Отметим также, что к уравнению (24) можно прийти и отправляясь от модели глиомы, описанной в [8].

5. Устойчивость стационарного решения в базовой модели. Остановимся вкратце на проблеме устойчивости стационарного решения системы (1)—(3), т.е. решения (v_1, v_2, v_3) системы

$$\begin{gathered} D_1 \frac{\partial^2 v_1}{\partial x^2} + \mu_1 v_1 - \mu_1 v_1 v_3 - \gamma_1 v_1 v_3 = 0, \\ D_2 \frac{\partial^2 v_2}{\partial x^2} + \mu_2 v_2 (1 - v_2) - \mu_2 v_2 v_3 - \gamma_2 v_1 v_2 = 0, \\ (\gamma_2 v_1 v_2 + \gamma_1 v_1 v_3 + \gamma_3 v_2 v_3)(1 - v_3) = 0, \end{gathered} \tag{29}$$

удовлетворяющего краевым условиям

$$\left.\frac{\partial v_1}{\partial x}\right|_{x=0} = 0, \quad \left.\frac{\partial v_2}{\partial x}\right|_{x=0} = 0, \quad \left.\frac{\partial v_3}{\partial x}\right|_{x=0} = 0, \tag{30}$$

$$\left.\frac{\partial v_1}{\partial x}\right|_{x=l} = 0, \quad \left.\frac{\partial v_2}{\partial x}\right|_{x=l} = 0, \quad \left.\frac{\partial v_3}{\partial x}\right|_{x=l} = 0. \tag{31}$$

Пусть $v = (v_1, v_2, v_3)$ — стационарное решение системы (1)—(3), т.е. решение системы (29)—(31). Пусть $z_j = u_j - v_j$, $j = 1, 2, 3$. Положим

$$\begin{aligned} &a_{11} = \mu_1 + \mu_1 v_3 - \gamma_1 v_3 - \frac{2D_1}{l^2}, \\ &a_{12} = a_{21} = -\frac{1}{2}\gamma_2 v_2, \\ &a_{13} = a_{31} = \frac{1}{2}(\gamma_2 v_2 + \gamma_1 v_3 - \gamma_2 v_2 v_3 - \gamma_1 v_3^2 - \mu_1 v_1 - \gamma_1 v_1), \\ &a_{23} = a_{32} = \frac{1}{2}(\gamma_2 v_1 + \gamma_3 v_3 - \gamma_2 v_1 v_3 - \gamma_3 v_3^2 - \mu_2 v_2), \\ &a_{22} = \mu_2 - 2\mu_2 v_2 - 2\mu_2 v_3 - \gamma_2 v_1 - \frac{2D_2}{l^2}, \\ &a_{33} = \gamma_1 v_1 + \gamma_3 v_2 - \gamma_2 v_1 v_2 - 2\gamma_1 v_1 v_3 - 2\gamma_3 v_2 v_3. \end{aligned}$$

Действуя по тому же плану, что и выше, без труда установим, что уточненное достаточное условие асимптотической устойчивости стационарного решения системы (1)—(3), состоит в том, чтобы квадратичная форма

$$\sum_{k=1}^{3} \sum_{j=1}^{3} a_{kj} \xi_k \xi_j \tag{32}$$

была отрицательно определенной. Безусловно, проверка этого условия хотя и несколько громоздка, все же вполне реализуема, особенно с помощью компьютера.

На сей раз нетрудно проверить, что тривиальное решение $(0, 0, 0)$ системы (1)—(3) не удовлетворяет достаточному условию устойчивости: в точке $(0, 0, 0)$ квадратичная форма (32) не является отрицательно определенной. Но здесь следует также отметить, что третье уравнение системы не содержит диффузионного члена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Жукова И. В., Колпак Е. П.* Математические модели злокачественной опухоли// Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 10. Прикл. мат. Информ. Проц. упр. — 2014. — № 3. — С. 5–18.
2. *Ладыженская О. А.* Краевые задачи математической физики. — М.: Наука, 1973.
3. *Мешков В. З., Половинкин И. П., Семенов М. Е.* Об устойчивости стационарного решения уравнения Хотеллинга// Обозр. прикл. промышл. мат. — 2002. — *9*, № 1. — С. 226 – 227.
4. *Михайлов В. П.* Дифференциальные уравнения в частных производных. — М.: Наука, 1976.
5. *Friedrichs K. O.* Spectral Theory of Operators in Hilbert Space. — New York–Heidelberg–Berlin: Springer-Verlag, 1973.
6. *Puu T.* Nonlinear Economic Dynamics. — Springer-Verlag, 1997.
7. *Rektorys K.* Variational Methods in Mathematics, Science and Engineering. — Springer Science+Business Media, 2012.
8. *Swanson K. R., Rostomily R. C., Alvord E. C.* A mathematical modeling tool for predicting survival of individual patients following resection of glioblastoma: a proof of principle// British J. Cancer. — 2008. — *98*, № 1. — P. 113–119.
9. *Yin A. Moes D. J., Van Hasselt C., Swen J. Guchelaar H.-J.* A review of mathematical models for tumor dynamics and treatment resistance evolution of solid tumors// CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology. — 2019. — *8*. — P. 720–737.

Половинкина Марина Васильевна
Воронежский государственный университет инженерных технологий
E-mail: `polovinkina-marina@yandex.ru`

Половинкин Игорь Петрович
Воронежский государственный университет
E-mail: `polovinkin@yandex.ru`