

Санкт-Петербургский государственный университет  
Факультет прикладной математики – процессов управления  
Кафедра теории управления

**Евстропкова Арина Алексеевна**

**Выпускная квалификационная работа бакалавра**

**Исследование решений уравнения Мэкки-Гласса,  
модели гемопоэза**

Направление 01.03.02

«Прикладная математика и информатика»

Научный руководитель:  
кандидат физ.-мат. наук,  
доцент,  
Чижова О. Н.

Рецензент:  
кандидат физ.-мат. наук,  
доцент,  
Кирьянен А. И.

Санкт-Петербург

2020

# Содержание

<b>Введение</b> .....	3
<b>Постановка задачи</b> .....	5
<b>Обзор литературы</b> .....	6
<b>1 Описание модели кроветворения</b> .....	8
1.1 Общие положения.....	8
1.1.1 Биологический фундамент модели Мэкки-Гласса .....	8
1.1.2 Математическое описание.....	10
1.2 Необходимые теоретические сведения .....	12
1.2.1 Основные теоремы и методы теории устойчивости.....	12
1.2.2 Описание метода полиномизации .....	13
<b>2 Численные методы</b> .....	15
2.1 Явные методы Рунге-Кутты .....	15
2.2 Метод Рунге-Кутты 4го порядка, реализация .....	16
<b>3 Исследование уравнения</b> .....	18
3.1 Определение областей устойчивости модели Мэкки-Гласса для стационарных решений .....	18
3.2 Полиномизация нелинейности .....	20
<b>Выводы</b> .....	25
<b>Заключение</b> .....	26
<b>Список литературы</b> .....	27
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А</b> .....	29
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б</b> .....	34
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ В</b> .....	35

## Введение

Прогнозирование данных об изменении значений каких-либо параметров исследуемого процесса (так называемых временных рядов), которые измерялись в определенные моменты времени, играет существенную роль в таких областях как, например, инженерия, биология, физика, медицина, экология. Наибольший интерес для научного сообщества представляет анализ и прогнозирование хаотических временных рядов, в частности, благодаря их динамическим свойствам. Такие системы обычно представляют собой дифференциальные уравнения с запаздывающим аргументом, поскольку прогнозирование рядов динамики включает в себя предсказание будущих событий, основываясь на результатах, которые были получены ранее. Таким образом, исследования моделей с запаздыванием весьма актуальны и представляют существенный практический интерес. Одним из стандартных примеров является модель кроветворения Мэкки-Гласса.

Актуальность выбранной темы обусловлена значимостью данной модели в области биомедицины. Модель Мэкки-Гласса описывает циркуляцию подвида лейкоцитов в организме, которые в свою очередь являются основой иммунной системы человека, а также иллюстрирует возникновение сложной динамики в системах физиологического управления посредством бифуркаций, вызванных изменением параметров системы – причиной этому может служить наличие заболеваний.

Объектом исследований является модель циркуляции нейтрофилов в крови человека.

Предметом исследований является динамика поведения решений уравнения Мэкки-Гласса.

Для достижения желаемой цели в процессе исследования были задействованы следующие методы: линейная аппроксимация, метод Д-разбиения, численные методы, полиномизация нелинейной части уравнения.

Выпускная квалификационная работа состоит из следующих частей: введение, постановка цели и задач, обзор литературы, основная часть, состоящая из трех глав, заключение, список используемой литературы и приложения. В первой главе приведена математическая модель, описан биологический фундамент, на основе которого она была построена, а также рассматривается теоретическая составляющая используемых в работе методов. Вторая глава посвящена построению решения исследуемого дифференциального уравнения при помощи метода Рунге-Кутты. В третьей главе описан процесс нахождения области устойчивости для стационарных решений, а также рассматривается метод полиномизации уравнения Мэкки-Гласса.

Таким образом, в данной работе представлен анализ уравнения Мэкки-Гласса. На основе вводимых данных графически показано приближенное решение уравнения. Определена и визуально представлена область устойчивости стационарных решений, а также показана возможность приведения уравнения Мэкки-Гласса к полиномиальной системе уравнений.

## Постановка задачи

Целью работы является исследование поведения решений нелинейного дифференциального уравнения кроветворения с запаздывающим аргументом.

Для реализации поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- разработать программу на основе численных методов для визуализации колебаний и сложной динамики;
- определить области устойчивости положений равновесия;
- рассмотреть метод полиномизации для уравнения Мэки-Гласса и доказать утверждение о соответствии периодических решений.

## Обзор литературы

Первые исследования физиологических процессов в организме человека, основывавшиеся на изучении заболеваний крови и органов дыхания, где важную роль играет запаздывание, были изложены в статье [1] в 1977 году. В процессе гемопоэза между началом создания клеток в красном костном мозге и перемещением их в кровь имеет место временная задержка. В данной работе модель Мэкки-Гласса является ярким примером того, что сложные физиологические процессы в организме можно математически описать в виде нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Модель проявляла довольно сложный характер поведения, например, периодические решения и хаос. Работа [2] описывает появление у человека различных заболеваний, которые имеют отношение к изменениям регулярности определенных физиологических параметров, например, колебаний числа клеток периферической крови, что также доказывает важность исследуемой модели.

Исследуемое уравнение более подробно было представлено в монографии [3] в роли математической модели изменения концентрации белых клеток крови при кровообращении. Так же модель гемопоэза изучалась в ряде работ [4]-[7], где производился анализ свойств видоизмененного дифференциального уравнения, и на основе численного интегрирования показывалось существование хаотических колебаний. В работе [4] рассматривалась модель с дискретным временем, в [6] к коэффициентам, которые имеют прямой биологический смысл, была добавлена зависимость от времени, а в [7] к исходному уравнению Мэкки-Гласса было прибавлено второе запаздывание. Результат электронной реализации динамики первоначальной модели был представлен в статье [5].

Модель Мэкки-Гласса является достаточно значимой благодаря своему богатому поведению [8] - [10]. Примером использования данной модели яв-

ляется применение ее в качестве способа создания хаотического сигнала [11], практичность которого заключается в описании странных аттракторов, например, с помощью такой характеристики хаотического движения как энтропия Колмогорова, что позволяет отделять динамический хаос от случайного шума. Так же примером использования модели Мэки-Гласса является применение ее выходных данных в качестве контроля эффективности схемы управления или стабилизации [12]. В работе [13] модель исследовалась в области прогнозирования хаотических данных, а в [14] она применялась для задач нелинейной оценки.

В статье [15] описывается актуальность модели для исследований в области кроветворных заболеваний. Динамическое заболевание системы кроветворения, которое называется периодической нейтропенией, характеризуется изменением количества циркулирующих нейтрофилов до критически низкого уровня и последующим возвращением их к норме. Во время изучения этого заболевания были найдены параметры, используемые для имитации лабораторных и клинических данных, а также определены необходимые изменения в этих параметрах, чтобы имело место соответствие данных в процессе лечения с помощью фактора, стимулирующего колонию гранулоцитов. Исследования в этой области продолжаются до сих пор.

# 1 Описание модели кроветворения

## 1.1 Общие положения

### 1.1.1 Биологический фундамент модели Мэки-Гласса

Для того чтобы перейти непосредственно к рассмотрению самой математической модели, необходимо сначала определить, какой биологический смысл она несет и какие процессы в организме человека описывает.

Костный мозг – это мягкая ткань, которая заполняет медуллярные полости, центры костей. Существует два типа костного мозга - это красный костный мозг, известный как миелоидная ткань, и желтый костный мозг или жировая ткань. В связи с рассматриваемой моделью большее внимание будет акцентировано на красном костном мозге, поскольку он состоит из тонкой, фиброзной ткани, содержащей гемопоэтические стволовые клетки, которые в свою очередь являются основой процесса кроветворения. Клетки крови, образующиеся во время гемопоэза, бывают трех типов: тромбоциты, красные и белые кровяные клетки – эритроциты и лейкоциты соответственно. Последние представляют наибольший интерес, так как они являются частью иммунной системы организма человека. Некоторые подтипы лейкоцитов способствуют борьбе с инфекциями, воспалениями и многими серьезными заболеваниями.

В рамках темы будем рассматривать такой подтип лейкоцитов как «нейтрофилы». Нейтрофилы являются первой линией защиты при заражении. Они подают сигнал тревоги, когда возбудители инфекции проникают в кровь человека, выделяют биологически активные вещества, которые убивают и переваривают бактерии и грибки. Их численность относительно всех белых кровяных клеток, встречающихся в организме, составляет от 50 до 80 процентов.



Известно также, что существует самоподдерживающаяся популяция стволовых клеток, способная воспроизводить резервные стволовые клетки, которые используются для образования белых клеток крови, чтобы те в свою очередь могли выйти в кровь при наличии инфекции. По мере созревания гемопоэтических стволовых клеток они приобретают морфологические характеристики, позволяющие идентифицировать их как предшественники миелоидных клеток. Развитию нейтрофилов способствуют колониестимулирующие факторы (КСФ). Это гормоны, которые представляют собой фактор роста на клеточном уровне. В процессе дальнейшего созревания активность этих клеток прекращается, клетки входят в фазу зрелости и их ядра выталкиваются. Зрелые нейтрофилы высвобождаются из костного мозга в кровь, где они быстро умирают случайным образом. Причиной гибели может служить наличие воспаления или вируса в организме. Клетка в очаге поражения вбирает в себя все вредоносные элементы, при этом сильно увеличиваясь в размерах, и разрушается.

В нормальных условиях нейтрофилы остаются в кровообращении всего несколько часов (период полураспада составляет примерно 6 – 12 ч), прежде чем они попадают в ткани, где они могут выживать в течение двух дней. Общее время, необходимое для созревания и высвобождения миелоидной клетки-предшественника, составляет у человека примерно 6 дней. Некоторые эксперты предполагают, что короткое время жизни нейтрофилов является эволюционной адаптацией. Оно сводит к минимуму распространение тех патогенных микроорганизмов, которые паразитируют на фагоцитах, потому что чем больше времени такие паразиты проводят вне клетки-хозяина, тем больше вероятность того, что они будут уничтожены каким-либо компонентом защитных сил организма. Кроме того, поскольку нейтрофильные антимикробные вещества могут также повредить ткани человека, их короткая жизнь снижает шанс нанесения вреда во время воспаления.

Иммунитет человека напрямую зависит от деятельности нейтрофилов, а их недостаток или, наоборот, избыток может привести к серьезным патологиям. Ненормально большое количество нейтрофилов, циркулирующих в крови, называется нейтрофилией. Это состояние обычно связано с острым воспалением, хотя оно может быть результатом хронического миелогенного лейкоза, рака кроветворных тканей. Аномально низкое количество нейтрофилов называется нейтропенией. Это состояние может быть вызвано различными наследственными нарушениями, которые влияют на иммунную систему, а также рядом приобретенных заболеваний, включая определенные нарушения, возникающие в результате воздействия вредных химических веществ. Нейтропения значительно увеличивает риск бактериальной инфекции, угрожающей жизни, и может привести к летальному исходу.

### 1.1.2 Математическое описание

Исследуемое уравнение было впервые представлено в работе [3]. Через  $x(t)$  обозначим количество циркулирующих нейтрофилов в клетках (на 1 кг веса тела человека),  $\alpha$  – это скорость случайной гибели нейтрофилов,  $\vartheta$  – приток новообразованных нейтрофилов в кровь,  $F$  – приток резервных миелоидных клеток-предшественников в популяцию миелоцитов, а под  $A$  будем понимать коэффициент усиления потока в данную популяцию. Если проанализировать биологический процесс образования клеток крови, можно заметить, что во время гемопоэза между началом создания клеток в красном костном мозге и перемещением их в кровь имеет место временная задержка. Из этого следует, что нам необходимо знать как состояние системы в данный момент, так и состояние системы в предыдущие периоды. То есть параметр задержки отождествляет время, необходимое для того, чтобы организм субъекта наблюдал за концентрацией и регулировал выработку клеток, уменьшая или увеличивая их производство. Таким образом, уравнение Мэкки-Гласса

представляет собой нелинейное дифференциальное уравнение с запаздыванием, которое, в силу введенных обозначений, имеет вид:

$$\frac{dx}{dt} = -\alpha x + \vartheta(x_\tau), \quad (1)$$

где  $x_\tau = x_\tau(t) = x(t - \tau)$ , а  $\vartheta(x_\tau) = AF(x_\tau)$  – текущий приток клеток в кровь, возникающий в ответ на запрос, созданный в некоторый момент времени  $\tau$  в прошлом.

В широком диапазоне изменений уровня циркулирующих нейтрофилов в крови скорость образования нейтрофилов  $\vartheta$  падает с увеличением их плотности. Однако благодаря действию различных факторов можно ожидать, что при очень низких уровнях нейтрофилов скорость их образования будет падать, стремительно приближаясь к нулю. На основе этого выбирается функция для  $\vartheta$  следующим образом:

$$\vartheta(x_\tau) = \beta x_\tau \frac{\theta^n}{\theta^n + x_\tau^n}. \quad (2)$$

Если объединить предыдущие уравнения (1) и (2), получим выражение:

$$\frac{dx}{dt} = -\alpha x + \beta x_\tau \frac{\theta^n}{\theta^n + x_\tau^n}, \quad (3)$$

где  $n, \theta$  и  $\tau$  являются вещественными параметрами,  $\beta$  – максимальная скорость притока новых нейтрофилов,  $n$  – моделирует предположение о том, что производство новых клеток внезапно прекратится, если концентрация превысит свое критическое значение;  $n, \alpha, \beta > 0$ . Это уравнение описывает ход изменения количества нейтрофилов, циркулирующих в крови. Первое слагаемое в правой части уравнения (3) выражает скорость гибели клеток, а второе слагаемое – скорость создания новых клеток.

## 1.2 Необходимые теоретические сведения

### 1.2.1 Основные теоремы и методы теории устойчивости

В данном параграфе излагаются некоторые известные теоретические сведения об устойчивости относительно дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом [3], [4]. Будем рассматривать уравнение с постоянным запаздыванием вида

$$\dot{x} = f(x(t), x(t - \tau)) \quad (4)$$

с заданной начальной функцией:  $x(t) = \varphi(t)$ ,  $t_0 - \tau \leq t \leq t_0$ .

*«Определение 1.* Решение  $x(t)_{\varphi(t)}$  уравнения (4) является устойчивым по Ляпунову, если для любого  $t_0 > 0$  и  $\varepsilon > 0$  найдется  $\delta(\varepsilon, t_0) > 0$  такое, что в силу выполнения неравенства  $|\varphi(t) - \psi(t)| < \delta(\varepsilon, t_0)$  на начальном множестве имеет место  $|x(t)_{\varphi(t)} - x(t)_{\psi(t)}| < \varepsilon$  при  $t \geq t_0$ , где  $\psi(t)$  – любая непрерывная начальная функция.

*Определение 2.* Решение  $x(t)_{\varphi(t)}$  называется асимптотически устойчивым по Ляпунову в смысле определения 1, если, во-первых, оно является устойчивым, а во-вторых, если  $\lim_{t \rightarrow \infty} |x(t)_{\varphi(t)} - x(t)_{\psi(t)}| = 0$  для любой начальной функции  $\psi(t)$ , которая при малом значении  $\tilde{\delta} > 0$  удовлетворяет условию  $|\varphi(t) - \psi(t)| < \tilde{\delta}$ » [16, с. 112].

Предположим, что уравнение (4) является нелинейным, а функция, стоящая в правой части, непрерывна и непрерывно дифференцируема по своим аргументам хотя бы один раз.

*Определение.* Если для некоторого  $x_0$ , принимающего постоянные значения, выполнено равенство  $f(x_0, x_0) = 0$ , то  $x(t) \equiv x_0$  является стационарным решением уравнения (4).

Именно эти состояния в дальнейшем будем исследовать на устойчивость в модели Мэкки-Гласса, основываясь на методе линейного приближе-

ния. Для этого от исходного уравнения (4) при помощи замены  $y = x - x_0$  переходим к уравнению в отклонениях:

$$\dot{y} = \dot{x} - \dot{x}_0 = \frac{\partial f}{\partial x} y(t) + \frac{\partial f}{\partial x_\tau} y(t - \tau) + l(y(t), y(t - \tau)), \quad (5)$$

где функция  $l(y(t), y(t - \tau))$  является нелинейной. Исследование на устойчивость нулевых решений уравнения (5), а значит и стационарных состояний уравнения (4), эквивалентно исследованию на устойчивость решений более простого линейного уравнения. Если уравнение (5) рассмотреть без его нелинейной части, то получится уравнение линейного приближения к уравнению (5). Ему соответствует характеристическое уравнение вида

$$ze^z - a_1 e^z - b_1 = 0. \quad (6)$$

*«Теорема 1.* Если все корни уравнения (6) имеют отрицательные вещественные части и выполнено условие  $\frac{l(y, y_\tau)}{|y| + |y_\tau|} \rightarrow 0$  при  $|y| + |y_\tau| \rightarrow 0$ , то нулевое решение уравнения (5) асимптотически устойчиво.

*Теорема 2.* Если хотя бы один корень уравнения (6) имеет положительную вещественную часть и выполнено предельное условие *теоремы 1*, то нулевое решение уравнения (5) неустойчиво» [17, с. 30].

### 1.2.2 Описание метода полиномизации

Одним из основных способов построения периодических решений для дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом является использование рядов Фурье, то есть мы представляем решение в следующем виде:

$$x(t) = \sum_{n \in \mathbb{Z}} c_n e^{in\omega t}$$

где  $\frac{2\pi}{\omega}$  - неизвестный период.

Если функция  $f$  из правой части уравнения (4) является полиномиальной, то естественно переписать (4) в виде ряда в пространстве коэффициентов Фурье. Однако, если дифференциальное уравнение будет содержать нелинейную часть, как, например, в уравнении Мэки-Гласса, то выразить коэффициенты Фурье и составить ряд может быть достаточно трудно, либо вообще невозможно. Поэтому в разделе 3 применен метод, используемый для работы с большим классом неполиномиальных нелинейностей в уравнениях с запаздыванием, в основе которого лежит автоматическое дифференцирование [18]. Суть метода заключается в том, что многие «стандартные» функции можно построить в качестве решения систем полиномиальных ОДУ. Для этого производится замена на новую переменную неполиномиальной нелинейной части уравнения и добавляется дифференциальное уравнение, которое эта новая переменная решает. Так же, чтобы сделать эту замену максимально точной, мы должны дополнить систему одним или более скалярным уравнением. Это связано с тем фактом, что для возвращения к нелинейной функции, удовлетворяющей полиномиальному ОДУ, необходимо, чтобы выполнялось определенное условие. При помощи такого подхода можно переписать класс неполиномиальных ДУ с запаздыванием как полиномиальные, что в свою очередь открывает возможность использовать все преимущества рядов Фурье и, в частности, свойства банаховой алгебры. Для систем такого вида разработан компьютерный метод доказательства существования периодических решений [19], основанный на методе радиусов полиномов (method of radii polynomials [18]).

## 2 Численные методы

### 2.1 Явные методы Рунге-Кутты

Рассмотрим обыкновенное дифференциальное уравнение в общем виде:

$$\dot{x} = f(t, x(t))$$

и предположим, что задано некоторое начальное условие  $x(t_0) = x_0$ .

Для построения приближенного решения  $x(t)$  воспользуемся явными методами Рунге-Кутты [20]. Явные методы, в свою очередь, являются наиболее простыми в реализации, поскольку все используемые коэффициенты явно выражаются через уже известные величины и вычисляются последовательно.

Будем получать приближенные значения по следующей формуле:

$$x_{n+1} = x_n + h \sum_{i=1}^s b_i k_i$$

где  $h$  – величина шага интегрирования,  $s$  – порядок метода (количество вычислений правой части уравнения). Вспомогательные величины  $k_i$  можно найти по следующим формулам:

$$k_1 = f(t_0, x_0),$$

$$k_2 = f(t_0 + c_2 h, x_0 + h a_{21} k_1),$$

$$k_3 = f(t_0 + c_3 h, x_0 + h(a_{31} k_1 + a_{32} k_2)),$$

...

$$k_s = f(t_0 + c_s h, x_0 + h \sum_{j=1}^{s-1} a_{s,j} k_j).$$

$b_i, a_{ij}$  и  $c_i$  – это параметры, значения которых можно вывести из условий порядка. Процесс нахождения этих условий базируется на максимизации

порядка точности метода, и в общем случае он представляет собой достаточно трудоемкую задачу. Сами параметры для более упрощенного и наглядного представления принято записывать в виде таблицы Бутчера, общий вид которой можно записать следующим образом (см. приложение А, табл. 2.1). В явных методах Рунге-Кутты коэффициенты  $a_{ij}$ , стоящие над главной диагональю и на ней, обнуляются, то есть выполняется условие  $a_{ij} = 0$ , для всех  $i \leq j$ . Таким образом, для простоты записи, метод Рунге-Кутты, например, 3го порядка можно представить в следующем виде (см. приложение А, табл. 2.2), а классический метод 4го порядка приведен в таблице 2.3 (см. приложение А, табл. 2.3).

## 2.2 Метод Рунге-Кутты 4го порядка, реализация

Для построения решения уравнения (3) воспользуемся явным методом Рунге-Кутты 4го порядка. Как уже было сказано, схема Бутчера для данного порядка сходимости приведена в таблице 2.3. Для уравнения с запаздыванием будем брать те же коэффициенты. Таким образом, вычислять приближенное решение будем по следующему принципу:

$$k_1 = f(x(t), x(t - \tau)),$$

$$k_2 = f(x(t) + \frac{1}{2}hk_1, x(t - \tau)),$$

$$k_3 = f(x(t) + \frac{1}{2}hk_2, x(t - \tau)),$$

$$k_4 = f(x(t) + hk_3, x(t - \tau)),$$

$$x(t + h) = x(t) + \frac{1}{6}h(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4).$$

В данной работе представлена реализация метода в среде программирования MatLab (см. приложение А, программная реализация). Здесь функция *taskeyglass\_equation* задает исходное уравнение (3), получая на вход



значения параметров, функция *use\_runge\_kutta* осуществляет выполнение используемого метода, ссылаясь на функцию *mackeyglass\_equation* для вычисления правой части, а в сегменте *main part* описывается основной алгоритм.

Результатом работы программы является построение приближенного решения уравнения (3) на основе введенных данных, а так же графического представления зависимости решения с запаздыванием относительно решения в текущий момент времени. Например, при введении следующих значений параметров:  $\alpha = 1$ ,  $\beta = 2$ ,  $n = 10$ ,  $\theta = 1$ ,  $\tau = 2$  имеют место соответствующие графики (см. приложение А, рис. 2.1, рис. 2.2), где рисунок 2.1 показывает динамику исходного уравнения, а рисунок 2.2 зависимость решений. Аналогичным образом приводятся графики при тех же значениях основных параметров, но уже при  $\tau = 17$  (см. приложение А, рис. 2.3, рис. 2.4). Таким образом, можно заметить, что динамика уравнения является хаотичной, а так же подтверждается факт существования периода, с которым решение повторяет свои значения.

### 3 Исследование уравнения

#### 3.1 Определение областей устойчивости модели Мэкки-Гласса для стационарных решений

Остановимся подробнее на определении областей устойчивости положения равновесия. Для начала найдем стационарные состояния уравнения Мэкки-Гласса:

$$-\alpha x_0 + \beta x_0 \frac{\theta^n}{\theta^n + x_0^n} = 0, \quad \alpha x_0 \theta^n + \alpha x_0^{n+1} - \beta x_0 \theta^n = 0,$$

$$x_0(\alpha \theta^n + \alpha x_0^n - \beta \theta^n) = 0.$$

Отсюда получаем два решения:  $x_0 = 0$  и  $x_0 = \left(\frac{\beta}{\alpha} - 1\right)^{\frac{1}{n}} \theta$  [21]. Важно отметить, что, в виду прямого биологического смысла модели, во втором решении  $\beta > \alpha$ . Теперь более подробно проанализируем каждое из них. Рассмотрим случай тривиального стационарного состояния. Полагая  $x(t) = x_0 + y(t)$ , перейдем к уравнению в отклонениях:

$$\dot{y}(t) = -\alpha y(t) + \frac{\beta \theta^n y(t - \tau)}{\theta^n + x_\tau^n} - \frac{\beta \theta^n x_\tau^n x_\tau^{n-1} y(t - \tau)}{(\theta^n + x_\tau^n)^2}. \quad (7)$$

Вследствие того, что мы рассматриваем тривиальное решение, уравнение в отклонениях (7) сведется к виду

$$\dot{y}(t) = -\alpha y(t) + \beta y(t - \tau)$$

Для него характеристическое уравнение будет выглядеть следующим образом:

$$\lambda + \alpha - \beta e^{-\tau \lambda} = 0,$$

или, если ввести замены  $z = \lambda \tau$ ,  $\alpha_1 = \alpha \tau$ ,  $\beta_1 = \beta \tau$ ,

$$ze^z + \alpha_1 e^z - \beta_1 = 0 \quad (8)$$

В случае, когда  $\beta < \alpha$ , а соответственно и  $\beta_1 < \alpha_1$ , коэффициенты уравнения (8) принадлежат области асимптотической устойчивости, что и следует ожидать от ситуации, когда максимальная скорость притока клеток меньше скорости разрушения нейтрофилов. Если же  $\beta > \alpha$ , то решение  $x_0 = 0$  всегда неустойчиво. Тривиальное решение было рассмотрено для целостности картины при исследовании уравнения. Но как такового прикладного значения в рамках биологической модели оно не несет.

Теперь рассмотрим наиболее важный случай, случай нетривиального решения  $x_0 = \left(\frac{\beta}{\alpha} - 1\right)^{\frac{1}{n}} \theta$ . Подставляя найденное значение  $x_0$  в исходное уравнение в отклонениях (4), получаем:

$$\begin{aligned} \dot{y}(t) &= -\alpha y(t) + \frac{\theta^n \beta y(t - \tau)}{\theta^n + \theta^n \left(\frac{\beta}{\alpha} - 1\right)} - \alpha^2 n \left(\frac{1}{\alpha} - \frac{1}{\beta}\right) y(t - \tau) = \\ &= -\alpha y(t) + \alpha y(t - \tau) - \alpha n \left(1 - \frac{\alpha}{\beta}\right) y(t - \tau) = \\ &= -\alpha y(t) - y(t - \tau) \left[ \alpha \left(n \left(1 - \frac{\alpha}{\beta}\right) - 1\right) \right] = \\ &= -\alpha y(t) - b y(t - \tau), \end{aligned}$$

где  $b = \left[ \alpha \left(n \left(1 - \frac{\alpha}{\beta}\right) - 1\right) \right] > 0$ . Получили уравнение линейного приближения, которому соответствует характеристическое уравнение вида

$$\lambda + \alpha + b e^{-\lambda \tau} = 0$$

либо, если ввести замены  $z = \lambda \tau$ ,  $\alpha_1 = \alpha \tau$ ,  $b_1 = b \tau$ ,

$$z e^z + \alpha_1 e^z + b_1 = 0$$

Для определения области устойчивости, необходимо воспользоваться методом D-разбиения, соответствующим двум параметрам. Пусть  $z = i\omega$ ,  $\omega = (0; \pi) \cup (\pi; 2\pi) \cup \dots$ , тогда получаем

$$i\omega(\cos\omega + i\sin\omega) + \alpha_1(\cos\omega + i\sin\omega) + b_1 = 0.$$

Отделяем соответственно вещественную и мнимую части:

$$\begin{cases} \alpha_1 \cos \omega - \omega \sin \omega + b_1 = 0 \\ \omega \cos \omega + \alpha_1 \sin \omega = 0 \end{cases}$$

Далее выражаем параметры:

$$\begin{cases} \alpha_1 = -\frac{\omega \cos \omega}{\sin \omega} \\ b_1 = \frac{\omega}{\sin \omega} \end{cases} \quad (9)$$

Сначала исследуем поведение параметров (9) на промежутке  $(0; \pi)$ . При  $\omega$ , стремящемся к 0 справа,  $\alpha_1 = -1, b_1 = 1$ . При  $\omega = \frac{\pi}{2}$   $\alpha_1 = 0, b_1 = \frac{\pi}{2}$ . При  $\omega$ , стремящемся к  $\pi$  слева,  $\alpha_1 = +\infty, b_1 = +\infty$ . Производя аналогичные действия для остальных промежутков и учитывая, что прямая  $\alpha_1 = -b_1$  соответствует случаю  $z = 0$ , а так же, что при  $b_1 = 0$  характеристическое уравнение имеет единственный корень  $z = -\alpha_1$ , иными словами при  $b_1 = 0, \alpha_1 > 0$  точки находятся в области устойчивости, можно построить область Д-разбиения для нетривиального стационарного состояния уравнения Мэки-Гласса (см. приложение Б, рис. 3.1). На этом рисунке штрихами обозначена область устойчивости. Она способствует подбору значений параметров  $\alpha_1$  и  $b_1$ , для которых положение равновесия устойчиво.

### 3.2 Полиномизация нелинейности

В данном пункте рассматривается метод приведения нелинейного уравнения с запаздыванием к полиномиальной системе уравнений. Основная идея заключается в том, что многие элементарные неполиномиальные функции являются решениями полиномиальных дифференциальных уравнений. Добавив это полиномиальное дифференциальное уравнение и решив его относительно преобразованной исходной переменной, мы можем переписать наше неполиномиальное уравнение в виде полиномиальной системы [18].

Не умаляя общности, будем рассматривать уравнение (3) при  $\theta = 1$ :

$$x'(t) = -\alpha x(t) + \beta \frac{x(t-\tau)}{1+x(t-\tau)^n}. \quad (10)$$

В этом случае уравнение (10) содержит в себе нелинейность вида:

$$f(y) = \frac{y}{1+y^n},$$

где функция  $f$  удовлетворяет полиномиальному дифференциальному уравнению

$$f'(y) = \left( \frac{1}{y} - ny^{n-2}f(y) \right) f(y). \quad (11)$$

Следовательно, если мы введем новую переменную

$$u(t) = \frac{x(t)}{1+x(t)^n} = f(x(t)),$$

то в таком случае  $x$  удовлетворяет

$$x'(t) = -\alpha x(t) + \beta u(t - \tau).$$

Однако уравнение (11) содержит две новые нелинейности:  $\frac{1}{y}$  и  $y^{n-2}$ .

Поэтому, чтобы избавиться от них, введем две новые функции:  $\vartheta(t) = \frac{1}{x(t)}$  и

$\rho(t) = x(t)^{n-2}$ . Таким образом, приходим к следующей системе:

$$x'(t) = -\alpha x(t) + \beta u(t - \tau)$$

$$u'(t) = u(t)(\vartheta(t) - nu(t)\rho(t))(\beta u(t - \tau) - \alpha x(t))$$

$$\rho'(t) = (n - 2)\vartheta(t)\rho(t)(\beta u(t - \tau) - \alpha x(t))$$

$$\vartheta'(t) = -\vartheta(t)^2(\beta u(t - \tau) - \alpha x(t))$$

Вывод данной системы можно найти в приложении В (см. приложение В, 1-3).

Все заданные переменные представляют собой вектор в фазовом пространстве, а решением системы является кривая в фазовом пространстве (орбита), параметризованная временем.

Для того чтобы убедиться, что новые переменные действительно имеют место быть, необходимо на систему наложить условия. Мы можем рассматривать  $x(0) = c$ , где  $c$  – это некоторая константа, в качестве начального условия. Это условие даст естественные начальные условия и для остальных функций. Для уравнения Мэки-Гласса будем рассматривать начальное условие в виде  $x(0) = 1$ , поскольку при этом значении плотность клеток крови достигнет критической концентрации.

Основой для дальнейшего доказательства существования периодических решений уравнения (10) является предположение о том, что все периодические решения мы можем представить в виде ряда Фурье, как было показано в пункте 1.2.2 [22]. Поставленная задача, заключающаяся в поиске периодических решений переменных  $x, u, \vartheta$  и  $\rho$ , связанных системой уравнений, в совокупности с начальными условиями, переопределена: мы наложили на систему 4 условия, но у нас есть только одна переменная, а именно период  $\omega$ . Эту проблему возможно решить добавлением вспомогательных переменных  $\mu_i$ .

Таким образом, мы рассматриваем следующую систему полиномиальных дифференциальных уравнений с запаздыванием [22]:

$$x'(t) = -\alpha x(t) + \beta u(t - \tau) \quad x(0) = 1$$

$$u'(t) = u(t)(\vartheta(t) - nu(t)\rho(t))(\beta u(t - \tau) - \alpha x(t)) + \mu_1 \quad u(0) = 0.5$$

$$\rho'(t) = (n - 2)\vartheta(t)\rho(t)(\beta u(t - \tau) - \alpha x(t)) + \mu_2 \quad \rho(0) = 1$$

$$\vartheta'(t) = -\vartheta(t)^2(\beta u(t - \tau) - \alpha x(t)) + \mu_3 \quad \vartheta(0) = 1$$

Следующее утверждение показывает соотношение между полученной системой и исходным уравнением (10).

«Утверждение.  $\exists \mu_1, \mu_2, \mu_3 \in \mathbb{R}$  и  $\exists (x, u, \rho, \vartheta)$  является периодическим решением рассматриваемой системы, следовательно,  $\mu_i = 0$ ,  $i = 1, 2, 3$  и  $x$  будет являться периодическим решением исходного уравнения Мэки-Гласса (10)» [22].

Далее я привожу свое доказательство этого утверждения.

*Доказательство.* Во-первых, компонента  $\vartheta$  любого периодического решения системы удовлетворяет четвертому уравнению системы

$$\vartheta'(t) = -\vartheta(t)^2 x'(t) + \mu_3$$

Во-вторых, поскольку  $\vartheta > 0$ , исходя из биологического смысла модели, можно записать

$$\frac{d}{dt} \left( x(t) - \frac{1}{\vartheta(t)} \right) = \frac{\mu_3}{\vartheta(t)^2}$$

Правая часть уравнения либо знакопостоянна, либо равна нулю. Более того, выражение  $x(t) - \frac{1}{\vartheta(t)}$  является периодическим, поэтому его производная не может иметь постоянный знак. Следовательно,  $\mu_3 = 0$  и  $x(t) - \vartheta(t)^{-1}$  равно константе. Поскольку  $x(0) = \vartheta(0) = 1$ ,  $\frac{1}{\vartheta(t)} = x(t)$ .

Аналогичным образом мы рассматриваем остальные уравнения. Поскольку  $\rho > 0$  и  $\vartheta(t) = \frac{1}{x(t)}$ , имеем

$$\frac{d}{dt} (\ln \rho(t) - (n-2) \ln x(t)) = \frac{\mu_2}{\rho(t)}$$

Теми же рассуждениями получаем  $\mu_2 = 0$  и  $\rho(t) = x(t)^{n-2}$ .

Наконец, применяя отношения  $\vartheta(t) = \frac{1}{x(t)}$  и  $\rho(t) = x(t)^{n-2}$ , второе уравнение системы можно привести к следующему виду:

$$\frac{d}{dt} \left( \frac{x(t)}{u(t)} - x(t)^n \right) = -\mu_1 \frac{x(t)}{u(t)^2},$$

подразумевая, что  $\mu_1 = 0$ . На основе условий  $x(0) = 2u(0) = 1$ , получаем  $\frac{x(t)}{u(t)} - x(t)^n = 1$ , вследствие чего получаем  $u(t) = \frac{x(t)}{1+x(t)^n}$ .

Более подробные вычислительные выкладки по каждому из уравнений системы можно найти в приложении В (см. приложение В, 4-6).

Таким образом, приходим к тому, что любое периодическое решение системы удовлетворяет  $x'(t) = -\alpha x(t) + \beta f(u(t - \tau))$ , что в свою очередь и является уравнением Мэкки-Гласса (10).

Для рассматриваемой системы существует компьютерный метод доказательства наличия периодических решений [19], основанный на методе радиусов полиномов [18].



## Выводы

В первой главе рассматривается биологическое обоснование модели Мэкки-Гласса и приводится ее математическое описание. Затрагивается важность исследования данной модели, поскольку иммунитет человека напрямую зависит от деятельности нейтрофилов, а их недостаток или, наоборот, избыток может привести к серьезным патологиям. Так же приводится необходимый теоретический материал: в работе описаны основные определения и теоремы теории устойчивости, описан в общем виде метод линейного приближения и затронут метод полиномизации.

Во второй главе представлена программная реализация численного метода Рунге-Кутты для нахождения приближенного решения уравнения Мэкки-Гласса при определенных значениях параметров. На основе полученных графических результатов было замечено, что динамика уравнения является хаотичной, а так же подтверждается факт существования периода, с которым решение повторяет свои значения.

В третьей главе применяются методы, которые были описаны ранее. Была определена область асимптотической устойчивости для стационарного нетривиального решения уравнения на основе комбинаций метода линейного приближения и метода D-разбиения. Знание области устойчивости и, соответственно, данных, полученных при определении количества нейтрофилов в крови у пациента, может служить для медицинских исследований, как, например, для выявления заболеваний и патологий. Так же был рассмотрен метод полиномизации: нелинейное уравнение Мэкки-Гласса приводилось к системе полиномиальных уравнений, и было доказано утверждение о соответствии периодических решений системы и исходного уравнения при использовании идеи о разложении любого периодического решения в ряд Фурье. Эти результаты открывают возможность использовать все преимущества рядов Фурье и, в частности, свойства банаховой алгебры для дальнейшего изучения поведения модели.

## Заключение

Фундаментом иммунной системы человека являются белые клетки крови, количественное изменение и циркуляцию которых описывает модель Мэкки-Гласса. Повышение или понижение числа нейтрофилов в крови может привести к серьезным заболеваниям, например, таким как нейтрофилия и нейтропения соответственно, которые при отсутствии своевременного лечения могут перерасти в лейкоз. В связи с этим, исследование модели кроветворения является крайне актуальной темой в сфере биомедицины.

Модель Мэкки-Гласса позволяет прогнозировать параметры исследуемого процесса относительно полученных ранее результатов. Но как было показано, уравнение проявляет достаточно сложную хаотическую динамику, а так же был отмечен факт существования у него периодических решений, вследствие этого появляется необходимость в дальнейшем изучении поведения модели, поэтому работа включает в себя определение области устойчивости стационарных решений. Для последующего исследования периодических решений был применен метод фазового пространства, чтобы привести уравнение Мэкки-Гласса к системе дифференциальных уравнений путем введения новых переменных. Это преобразование позволяет применять свойства банаховой алгебры, а так же существующий компьютерный метод доказательства наличия периодических решений, который основан на методе радиусов полиномов (method of radii polynomials) [18]. Таким образом, задачи, поставленные в данной работе, выполнены, а цель достигнута.

В заключении отметим, что практическая значимость данного исследования состоит в том, что на основе реализации численного метода была составлена программа нахождения приближенного решения уравнения Мэкки-Гласса. Ранее подобные результаты были получены путем использования электронных схем, что является более трудоемким способом. Так же знание области устойчивости играет немаловажную роль в медицинских исследованиях, необходимых для выявления патологий и различных заболеваний.

## Список литературы

1. Mackey M., Glass L. Oscillation and chaos in physiological control systems // *Science*, 1977, vol. 197, pp. 287–289.
2. De Menezes M., Dos Santos R. The onset of Mackey–Glass leukemia at the edge of chaos // *Int. J. Modern Phys.*, 2000, vol. 11, pp. 1545–1553.
3. Гласс Л., Мэки М. От часов к хаосу. Ритмы жизни / пер. с англ. Р.И. Сельковой; под ред. Е.Е. Селькова. – Москва: «Мир», 1991, 248 с.
4. Amil P., Cabeza C., Marti A. Exact Discrete-Time Implementation of the Mackey–Glass Delayed Model // *IEEE Transactions on Circuits and Systems - II: Express Briefs*, 2015, vol. 62, pp. 681–685.
5. Amil P., Cabeza C., Marti A., Masoller C. Organization and identification of solutions in the time-delayed Mackey-Glass model // *Chaos*, 2015, vol. 25, pp. 112–122.
6. Berezansky L., Braverman E. Mackey-Glass Equation with Variable Coefficients // *Computers and Mathematics with Applications*, 2006, vol. 51, pp. 1–16.
7. Tateno M., Uchida A. Nonlinear dynamics and chaos synchronization in Mackey-Glass electronic circuits with multiple time-delay feedback // *IEICE*, 2012, vol. 3, pp. 155–164.
8. Junges L., Gallas J. Intricate routes to chaos in the Mackey–Glass delayed feedback system // *Phys. Lett. A*, 2012, vol. 376, pp. 2109–2116.
9. Sano S., Uchida A., Yoshimori S., Roy R. Dual synchronization of chaos in Mackey-Glass electronic circuits with time-delayed feedback // *Phys. Rev. E*, 2007, vol. 75, pp. 144–156.
10. Wan A., Wei J. Bifurcation analysis of Mackey–Glass electronic circuits model with delayed feedback // *Nonlinear Dyn.*, 2009, vol. 57, pp. 85–96.
11. Grassberger P., Procaccia I. Measuring the strangeness of strange attractors // *Phys. D: Nonlinear Phenom.*, 1983, vol. 9, pp. 189–208.

12. Namajunas A., Pyragas K., Tamasevicius A. Stabilization of an unstable steady state in a Mackey-Glass system // *Phys. Lett. A*, 1995, vol. 204, pp. 255–262.
13. Farmer J. D., Sidorowich J. J. Predicting chaotic time series // *Phys. Rev. Lett.*, 1987, vol. 59, pp. 845–848.
14. Wan E. A., Van Der Merwe R. The unscented Kalman filter for nonlinear estimation // in *Proc. IEEE AS-SPCC*, 2000, vol. 26, pp. 153–158.
15. Colijn C., Mackey M. A mathematical model of hematopoiesis: II. Cyclical neutropenia // *Journal of Theoretical Biology*, 2005, vol. 237, pp. 133–146.
16. Эльсгольц Л.Э., Норкин С.Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом – Москва: «Наука», 1971, 296 с.
17. Чижова О.Н. Методы исследования дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом – Санкт-Петербург: «СОЛО», 2011, 46 с.
18. Lessard J., Mireles J., Ransford J. Automatic differentiation for Fourier series and the radii polynomial approach // *Phys. D*, 2016, vol. 334, pp. 174–186.
19. Bouwe van den Berg J., Groothedde C., Lessard J. A general method for computer-assisted proofs of periodic solutions in delay differential problems // *Phys. D*, 2018, vol. 374, pp. 145–162
20. Фалейчик Б. В. Одношаговые методы численного решения задачи Коши: учеб.-метод. пособие – Минск: БГУ, 2010, 42 с.
21. Долгий Ю. Ф., Сурков П. Г. Математические модели динамических систем с запаздыванием – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2012, 122 с.
22. Lessard J. (2018) Computer assisted proofs in Nonlinear Dynamics 2/3. Dynamics of delay equations [конференция] // YouTube, 13 августа (<https://www.youtube.com/watch?v=WhzckwRKEGk&feature=youtu.be>)

# ПРИЛОЖЕНИЕ А

$c_1$	$a_{11}$	$\dots$	$a_{1s}$
$\vdots$	$\vdots$	$\ddots$	$\vdots$
$c_s$	$a_{s1}$	$\dots$	$a_{ss}$
	$b_1$	$\dots$	$b_s$

Таблица 2.1. Общая схема Бутчера

$0$			
$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{3}$		
$\frac{2}{3}$	$0$	$\frac{2}{3}$	
	$\frac{1}{4}$	$0$	$\frac{3}{4}$

Таблица 2.2. Коэффициенты  
метода 3го порядка

$0$				
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$			
$\frac{1}{2}$	$0$	$\frac{1}{2}$		
$1$	$0$	$0$	$1$	
	$\frac{1}{6}$	$\frac{2}{6}$	$\frac{2}{6}$	$\frac{1}{6}$

Таблица 2.3. Коэффициенты  
метода 4го порядка

## Программная реализация:

functions:

```
function x_dot = mackeyglass_equation(x_t, x_delay, betta, alpha,tetta,n)
    x_dot = -alpha*x_t + betta*x_delay*(tetta^n)/(tetta^n + x_delay^n);
end
```

```
function x_t_plus_deltat = use_runge_kutta(x_t, x_delay, steph, betta,
alpha,tetta,n)
```

```
    k1 = mackeyglass_equation(x_t, x_delay, betta, alpha,tetta,n);
```

```
    k2 = mackeyglass_equation(x_t+0.5*k1*steph, x_delay, betta,
alpha,tetta,n);
```

```
    k3 = mackeyglass_equation(x_t+0.5*k2*steph, x_delay, betta,
alpha,tetta,n);
```

```
    k4 = mackeyglass_equation(x_t+k3*steph, x_delay, betta, al-
pha,tetta,n);
```

```
    x_t_plus_deltat = x_t + (k1/6 + k2/3 + k3/3 + k4/6)*steph;
```

```
end
```

main part:

```
%% Input parameters
```

```
betta = 2;
alpha = 1;
tau = 2;
n = 10;
tetta = 1;
x0 = 1.2;
steph = 0.1;
ourt = 6000;
```

```
%%
```

```
time = 0;
index = 1;
history_length = floor(tau/steph);
x_history = zeros(history_length, 1);
```

```
for i=1:history_length+1
```

```
    x_history(i)=0; %x(t)=0, -tau <= t < 0
```

```

end

x_t = x0;

X = zeros(ourt+1, 1);
T = zeros(ourt+1, 1);

for i = 1:ourt+1
    X(i) = x_t;
    x_delay = x_history(index);

    x_t_plus_steph = use_runge_kutta(x_t, x_delay, steph, betta, alpha,
tetta,n);

    x_history(index) = x_t_plus_steph;
    index = mod(index, history_length)+1;

    T(i) = time;
    time = time + steph;

    x_t = x_t_plus_steph;
end

figure
plot(T, X);
set(gca, 'xlim', [0, T(end)]);
xlabel('t');
ylabel('x(t)');
title(sprintf('Mackey-Glass (tau=%d)', tau));

%%
XX = zeros(ourt+1, 1); %x(t-tay)
for i=1:history_length+1
    XX(i)=0;
end
for i=history_length+2:ourt-history_length+1
    XX(i)= X(i-history_length+2);
end
figure
plot(X, XX);
set(gca, 'xlim', [0, X(end)]);
xlabel('x(t)');
ylabel('x(t-tau)');

```

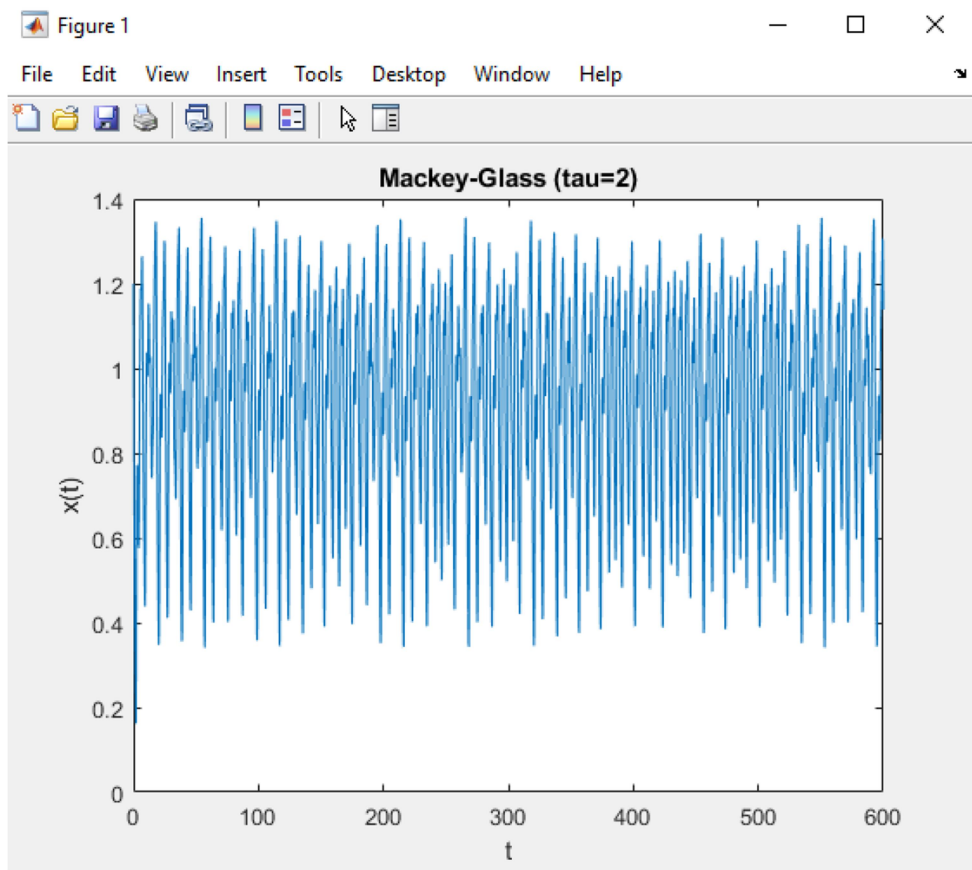


Рис. 2.1. Решение при  $\tau = 2$ .

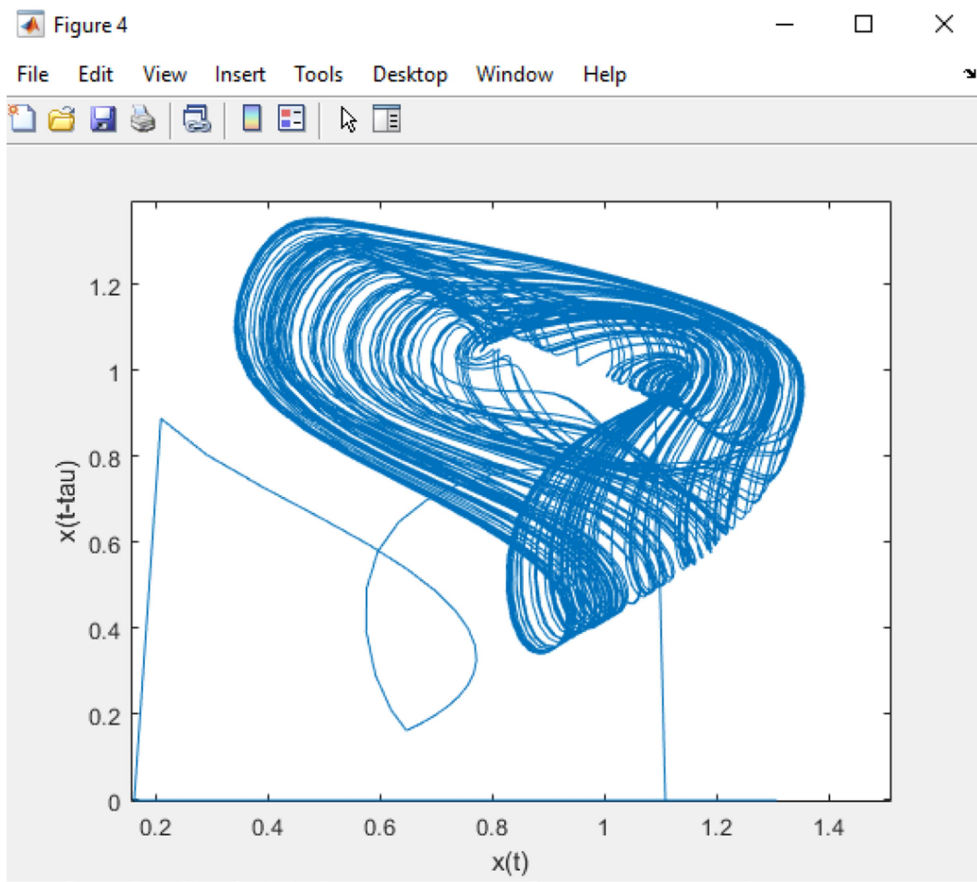


Рис. 2.2. Зависимость при  $\tau = 2$ .



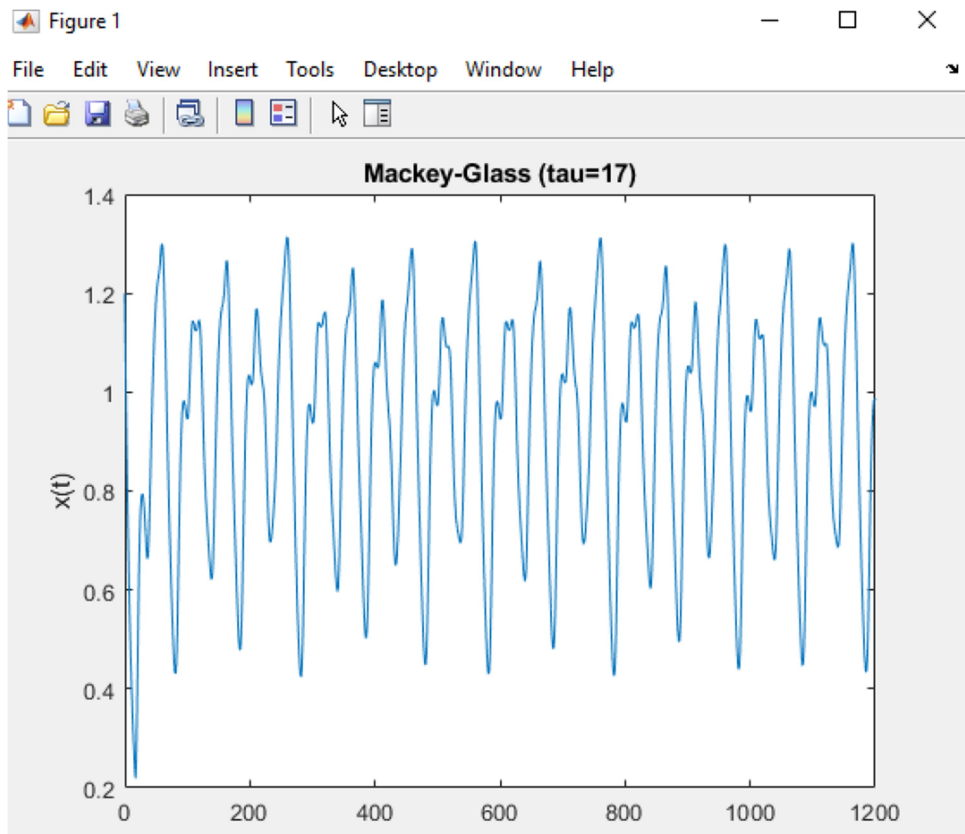


Рис. 2.3. Решение при  $\tau = 17$ .

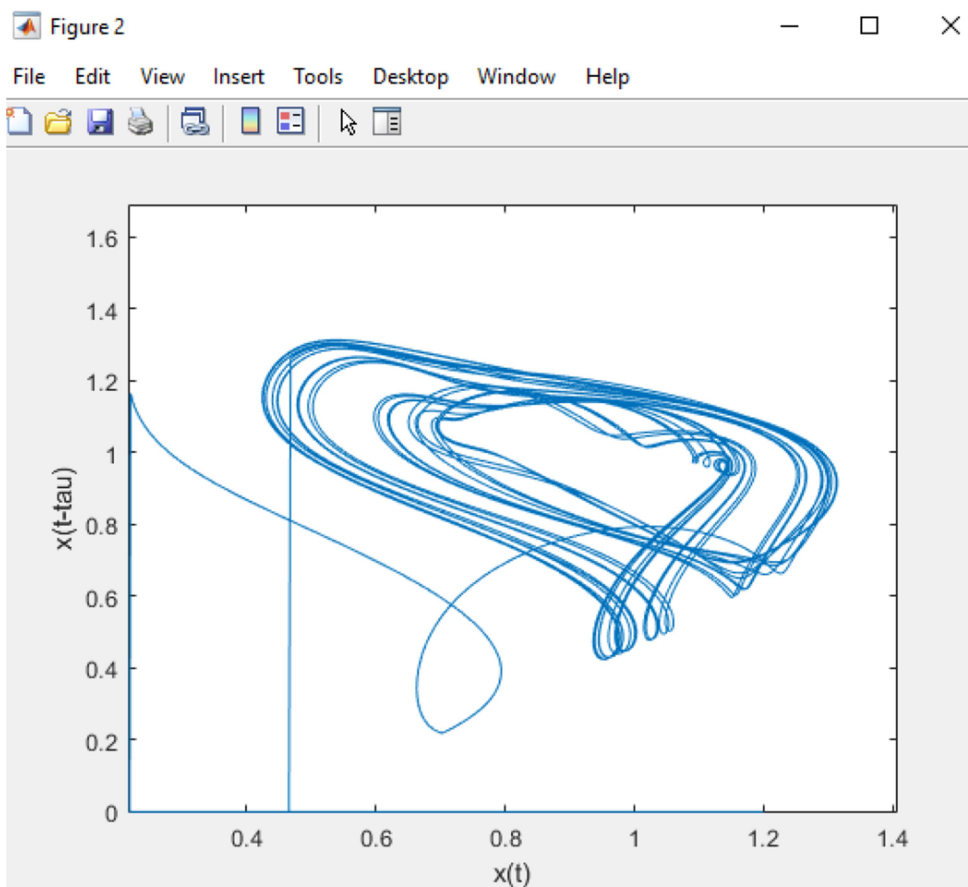


Рис. 2.4. Зависимость при  $\tau = 17$ .

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

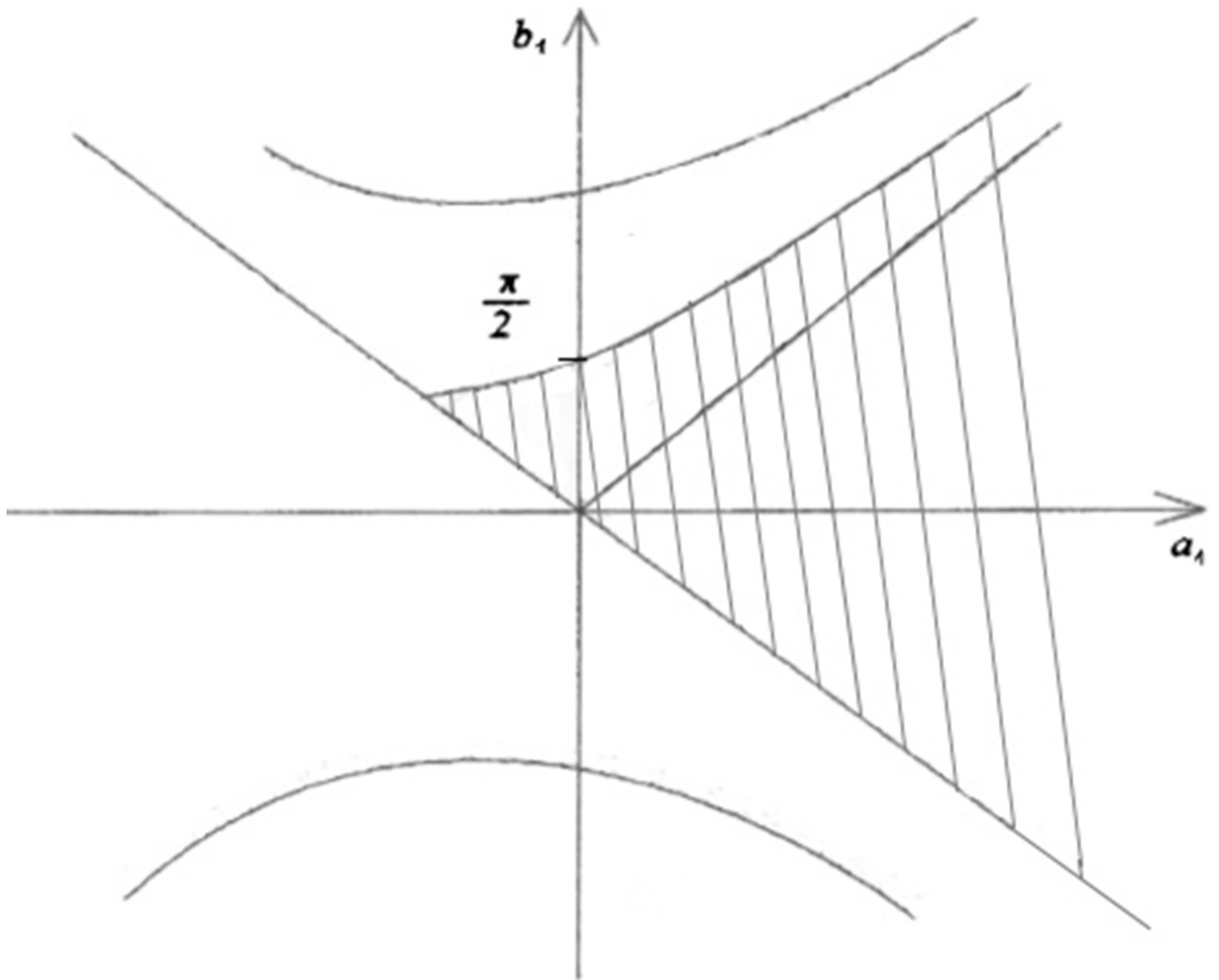


Рис. 3.1 . Область устойчивости нетривиального решения уравнения (3)

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

Исходное уравнение:  $x'(t) = -\alpha x(t) + \beta \frac{x(t-\tau)}{1+x(t-\tau)^n}$ .

Вводимые замены:

- $u(t) = \frac{x(t)}{1+x(t)^n}$
- $\vartheta(t) = x(t)^{-1}$
- $\rho(t) = x(t)^{n-2}$

1)

$$\begin{aligned}u'(t) &= (x(t)(1+x(t)^n)^{-1})' = \\&= (1+x(t)^n)^{-1}x'(t) - x(t)(1+x(t)^n)^{-2}nx(t)^{n-1}x'(t) = \\&= \left( \frac{1}{1+x(t)^n} - \frac{nx(t)^n}{(1+x(t)^n)^2} \right) x'(t) = \\&= \frac{x(t)}{1+x(t)^n} \left( \frac{1}{x(t)} - \frac{nx(t)^{n-1}}{1+x(t)^n} \right) x'(t) = \\u(t) &\left( \vartheta(t) - \frac{nx(t)x(t)^{n-2}}{1+x(t)^n} \right) x'(t) = u(t)(\vartheta(t) - nu(t)p(t))x'(t).\end{aligned}$$

2)

$$\begin{aligned}p'(t) &= (x(t)^{n-2})' = (n-2)x(t)^{n-3}x'(t) = \\(n-2)x(t)^{n-2} &\frac{1}{x(t)}x'(t) = (n-2)\vartheta(t)p(t)x'(t).\end{aligned}$$

3)

$$\vartheta'(t) = \left( \frac{1}{x(t)} \right)' = -x(t)^{-2}x'(t) = -\vartheta(t)^2x'(t).$$

4)

$$\vartheta'(t) = -\vartheta(t)^2 x'(t) + \mu_3$$

$$\vartheta'(t) + \vartheta(t)^2 x'(t) = \mu_3$$

$$\frac{\vartheta'(t)}{\vartheta(t)^2} + x'(t) = \frac{\mu_3}{\vartheta(t)^2}$$

$$\frac{d}{dt} \left( x(t) - \frac{1}{\vartheta(t)} \right) = \frac{\mu_3}{\vartheta(t)^2}.$$

5)

$$p'(t) = (n-2)\vartheta(t)p(t)x'(t) + \mu_2$$

$$x(t) = \frac{1}{\vartheta(t)} \Rightarrow p'(t) = (n-2)x'(t) \frac{1}{x(t)} p(t) + \mu_2$$

$$p'(t) - (n-2) \frac{x'(t)}{x(t)} p(t) = \mu_2$$

$$\frac{p'(t)}{p(t)} - \frac{(n-2)x'(t)}{x(t)} = \frac{\mu_2}{p(t)}$$

$$\frac{d}{dt} (\ln p(t) - (n-2) \ln x(t)) = \frac{\mu_2}{p(t)}.$$

6)

$$u'(t) = u(t)(\vartheta(t) - nu(t)p(t))x'(t) + \mu_1$$

$$p(t) = x(t)^{n-2} \text{ и } x(t) = \frac{1}{\vartheta(t)} \Rightarrow$$

$$u'(t) = u(t) \left( \frac{1}{x(t)} - nu(t)x(t)^{n-2} \right) x'(t) + \mu_1$$

$$u'(t) - u(t) \left( \frac{1}{x(t)} - nu(t)x(t)^{n-2} \right) x'(t) = \mu_1$$

$$\frac{u'(t)x(t)}{u(t)^2} - \left( \frac{1}{u(t)} - nx(t)^{n-1} \right) x'(t) = \frac{\mu_1 x(t)}{u(t)^2}$$

$$\frac{d}{dt} \left( \frac{x(t)}{u(t)} - x(t)^n \right) = \frac{x'(t)}{u(t)} - \frac{x(t)u'(t)}{u(t)^2} - nx(t)^{n-1}x'(t) \Rightarrow$$

$$\frac{d}{dt} \left( \frac{x(t)}{u(t)} - x(t)^n \right) = -\frac{\mu_1 x(t)}{u(t)^2}.$$