

Math-Net.Ru

Общероссийский математический портал

А. И. Лобанов, Т. К. Старожилова, Г. Т. Гурья,
Численное исследование структурообразования при свертывании крови, *Матем. моделирование*, 1997, том 9, номер 8, 83–95

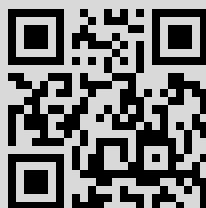
Использование Общероссийского математического портала Math-Net.Ru подразумевает, что вы прочитали и согласны с пользовательским соглашением

<http://www.mathnet.ru/rus/agreement>

Параметры загрузки:

IP: 128.72.155.160

20 августа 2015 г., 22:35:08



ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ И АЛГОРИТМЫ

ЧИСЛЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЯ ПРИ СВЕРТЫВАНИИ КРОВИ

© А.И. Лобанов, Т.К. Старожилова, Г.Т. Гурия*

Московский физико-технический институт, Долгопрудный, 141700, Институтский пер., 9
*Гематологический научный центр РАМН, Москва, 125167, Ново-Зыковский проезд, 4а

Рассматривается математическая модель свертывания крови *in vitro*. Проводится анализ свойств численных методов расщепления по физическим процессам в пространстве неопределенных коэффициентов. В результате расчетов обнаружены локализованные структуры тромба с конечным числом концентрических колец, нашедшие экспериментальное подтверждение. Численно исследовано также образование сложных двумерных структур.

NUMERICAL INVESTIGATION OF PATTERN FORMATION IN BLOOD COAGULATION

*A.I. Lobanov, T.K. Starozhilova, G.T.Guria**

Moscow institute of physics and technology
*National Scientific Center of Haematology RAMS

Mathematical model of blood coagulation *in vitro* is investigated. There are also analyzed properties of numerical methods used physical processes decomposition in a space of undefined coefficients. As a result of calculations located thrombus patterns in form of the finite number of concentric rings were found. This patterns were confirmed by the experiments. Complex two-dimensional patterns formation was also investigated numerically.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 95-03-09052, №96-01-01306).

Введение

Как известно, динамика процессов свертывания крови определяется производством и распределением по пространству веществ, выступающих в качестве активаторов и ингибиторов полимеризации фибрина [1-3]. Качественные аналитические и простейшие численные методы исследования феноменологической модели показали, что динамика роста сгустков в крови существенным образом определяется взаимодействием двух самоподдерживающихся

концентрационных волн – активатора и ингибитора [2]. Некоторые из полученных на основе анализа модели предсказаний недавно нашли экспериментальное подтверждение [3].

Целью настоящей работы являлся поиск наиболее эффективных численных методов исследования процессов структурообразования, имеющих порядок аппроксимации не ниже второго.

Проблема выбора адекватного рассматриваемой задаче метода численного счета относится к числу традиционных в таких областях как гидро-аэродинамика и физика плазмы [4-6]. Эта же проблема стала актуальной в связи с исследованием систем нелинейных параболических уравнений в биологии, химии неравновесных систем и экологии. Такого рода модели описывают широкий круг неравновесных критических явлений в системах с реагирующими компонентами, способными к диффузии. Разнообразные эффекты самоорганизации в реакционно-диффузионных системах в свою очередь представляют широкий класс явлений, изучаемых специалистами самого разного профиля [7-10]. Соответствующие модели носят название базовых, а их исследование составляет ядро целого междисциплинарного направления, получившего название синергетика [11-12].

Математическая модель системы свертывания крови относится к классу реакционно-диффузионных моделей и имеет вид

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = D_1 \cdot \Delta \theta + \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \gamma \theta \phi - \kappa_1 \theta, \quad (0.1)$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = D_2 \cdot \Delta \phi + \beta \theta \left(1 - \frac{\phi}{C}\right) \left(1 + \frac{\phi^2}{\phi_0^2}\right) - \kappa_2 \phi, \quad (0.2)$$

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} = k \theta, \quad (0.3)$$

где $\theta = \theta(x, t)$ отображает концентрацию активатора свертывания (тромбина) в момент времени t в точке x , $\phi = \phi(x, t)$ соответствует концентрации ингибитора, $\psi = \psi(x, t)$ отображает степень полимеризации фибрина; $\alpha, \beta, \gamma, C, \kappa_1, \kappa_2, \phi_0, \theta_0$ – кинетические параметры модели, D_1, D_2 – коэффициенты диффузии. Характерные значения параметров приведены в таблице 1.

Т а б л и ц а 1. Значения параметров, используемых в математической модели.

α , 1/мин	β , 1/мин	γ , 1/(мин·нМ)	θ_0 , нМ	ϕ_0 , нМ
2,0	0,0015	5,0	3,0	0,05
C , нМ	κ_1 , 1/мин	κ_2 , 1/мин	D_1 , мм ² /мин	D_2 , мм ² /мин
5,0	0,05	0,35	0,0006	0,0006

Существенной особенностью рассматриваемой модели являются режимы с самоускоряющимся производством как активатора θ (тромбин), так и ингибитора ϕ (протейн С) (активное восстановление). Анализ кинетической (т.е. реакционной) части рассматриваемой модели убеждает в том, что она является жесткой. По этой причине, имея в виду поиск решений задачи (0.1)-(0.2) в двумерной области с характерными размерами 5×5 мм в течение нескольких часов реального времени, мы посчитали уместным предъявить к соответствующим численным схемам перечень общих сформулированных Борисом и Буком требований [13]:

1. Метод должен обеспечивать суммарный порядок аппроксимации не ниже второго.

2. Метод должен обеспечить устойчивость всех гармоник (при исследовании на устойчивость методом Фурье).

3. Должно сохраняться условие положительности решения. Кроме того, в численном решении задачи не должны образовываться экстремумы, отсутствующие в точном решении (монотонность метода).

4. Число арифметических операций на шаг алгоритма должно быть возможно меньшим (экономичность метода).

Для системы реакционно-диффузионного типа с активным восстановлением (0.1)-(0.2) построен метод расщепления по физическим процессам, удовлетворяющий условиям 1-4. Приведен анализ возможных вариантов метода в пространстве неопределенных коэффициентов.

Для конструирования численного метода существенным является тот факт, что соответствующая система является жесткой. В [14] отмечено, что в системах типа "реакция-диффузия" при этом возникают резкие градиенты решения.

1. Метод расщепления

Рассмотрим систему уравнений реакционно-диффузионного типа:

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{D}\Delta \mathbf{u} + \mathbf{f}(\mathbf{u}). \quad (1.1)$$

Будем считать, что \mathbf{D} – диагональная матрица коэффициентов диффузии. Для решения системы (1.1) применим вариант метода расщепления, состоящий из предиктора, аппроксимирующего реакционную часть, и диффузионного корректора. Рассматриваются следующие варианты:

1. Предиктор типа "дифференцирование назад" [15]:

$$\mathbf{v}_m - \frac{4}{3} \mathbf{u}_m^{n+1} + \frac{1}{3} \mathbf{u}_m^n = \frac{2}{3} \tau \cdot \mathbf{f}(\mathbf{v}_m) \quad (1.2)$$

и корректор типа Кранка-Николсона:

$$\mathbf{u}_m^{n+2} - \mathbf{v}_m = \frac{\tau \mathbf{D}}{3h^2} \left(\mathbf{u}_{m+1}^{n+2} - 2\mathbf{u}_m^{n+2} + \mathbf{u}_{m-1}^{n+2} + \mathbf{u}_{m+1}^{n+1} - 2\mathbf{u}_m^{n+1} + \mathbf{u}_{m-1}^{n+1} \right). \quad (1.3)$$

Здесь \mathbf{v} – вспомогательные переменные, τ и h – шаги введенной разностной сетки. Непосредственно проверяется суммарный второй порядок аппроксимации схемы (1.2) - (1.3) на решении (1.1) по времени и пространству.

2. Предиктор – метод трапеций:

$$\mathbf{v}_m - \mathbf{u}_m^n = \frac{\tau}{2} \left(\mathbf{f}(\mathbf{v}_m) + \mathbf{f}(\mathbf{u}_m^n) \right) \quad (1.4)$$

и корректор типа Кранка-Николсона:

$$\mathbf{u}_m^{n+1} - \mathbf{v}_m = \frac{\tau \mathbf{D}}{2h^2} \left(\mathbf{u}_{m+1}^{n+1} - 2\mathbf{u}_m^{n+1} + \mathbf{u}_{m-1}^{n+1} + \mathbf{u}_{m+1}^n - 2\mathbf{u}_m^n + \mathbf{u}_{m-1}^n \right). \quad (1.5)$$

Как и предыдущий вариант, схема (1.4)-(1.5) имеет второй порядок аппроксимации по времени и пространству. Схема (1.4)-(1.5) – двухслойная, (1.2)-(1.3) – трехслойная. Известно, что соответствующая (1.1) точечная система является жесткой. Поэтому в качестве предиктора были выбраны А-устойчивые схемы [16].

В линейном случае предикторы (1.2), (1.4) не являются монотонными, и схема Кранка-Николсона также не монотонна. Возникает вопрос о свойствах методов расщепления в нелинейном случае при наличии больших градиентов решения.

Для случая $D_1=D_2=D$ оценим устойчивость схемы по линейному приближению. Линеаризуем (1.2) в окрестности точки (u^*, t) , принадлежащей решению задачи (1.1). Ввиду равенства коэффициентов диффузии в (1.3) возможен переход к базису из собственных векторов матрицы Якоби точечной системы, в котором переменные разделяются. Таким образом, локально мы можем исследовать на устойчивость два скалярных линеаризованных уравнения.

В базисе из собственных векторов матрицы Якоби получаем

$$y_m^{n+2} = \frac{4z_m^{n+1} - z_m^n}{3 - 2\alpha_{jm}},$$

где α_{jm} — j -е собственное число матрицы Якоби точечной системы, вычисленное по значениям в m -й точке, y_m^{n+2} — компоненты вспомогательного вектора, а z_m^k — искомые величины.

Замораживая α_{jm} по пространству и подставляя в (1.3) выражение для y_m^{n+2} , получаем следующее разностное уравнение:

$$z_m^{n+2} - \frac{4z_m^{n+1} - z_m^n}{3 - 2q_j} = \frac{\sigma}{2} \left(z_{m+1}^{n+2} - 2z_m^{n+2} + z_{m-1}^{n+2} + z_{m+1}^{n+1} - 2z_m^{n+1} + z_{m-1}^{n+1} \right). \quad (1.6)$$

Здесь q_j — произведение сеточного шага по времени τ на максимальное по модулю на сетке собственное число матрицы Якоби, $\sigma=2\tau D/3h^2$ — аналог числа Куранта. Линейное уравнение (1.6) исследуем на устойчивость по спектральному признаку. Подставляя в (1.6) решение в виде $z_m^n = \lambda^n \exp\{im\varphi\}$, получим:

$$\lambda^2 + \frac{2\sigma \sin^2\left(\frac{\varphi}{2}\right) - 4}{1 + 2\sigma \sin^2\left(\frac{\varphi}{2}\right)} \lambda + \frac{1}{(3 - 2q_j) \left(1 + 2\sigma \sin^2\left(\frac{\varphi}{2}\right)\right)} = 0. \quad (1.7)$$

На участке мягкого спектра точечной задачи ($|q_j| \ll 1$) (1.7) можно несколько упростить:

$$\lambda^2 + \frac{6\sigma \sin^2\left(\frac{\varphi}{2}\right) - 4}{6\sigma \sin^2\left(\frac{\varphi}{2}\right) + 3} \lambda + \frac{1}{6\sigma \sin^2\left(\frac{\varphi}{2}\right) + 3} = 0.$$

Анализ корней этого уравнения показывает, что в случае мягкого спектра $|\lambda| < 1$ при любых значениях σ .

В случае жесткого спектра ($|q_j| \gg 1$, $\text{Re}\{q_j\} < 0$) получаем другой предельный случай уравнения (1.7):

$$\lambda^2 + 2 \frac{\left(\sigma \sin^2\left(\frac{\varphi}{2}\right) + \frac{1}{q_j}\right)}{1 + 2\sigma \sin^2\left(\frac{\varphi}{2}\right)} \lambda - \frac{1}{2q_j \left(1 + 2\sigma \sin^2\left(\frac{\varphi}{2}\right)\right)} = 0.$$

Корни этого уравнения одного знака ($-q_j/2 \approx M > 0$, M – действительное). Разностный метод будет устойчив, если выполняется условие

$$|\lambda_1| \approx \left| 2\sigma \sin^2\left(\frac{\varphi}{2}\right) + \frac{2}{q_j} \right| \sqrt{\left[1 + 2\sigma \sin^2\left(\frac{\varphi}{2}\right) \right]} < 1.$$

При этом второй корень рассматриваемого уравнения λ_2 будет близок к 0. В этом случае ограничения на шаги сетки имеют вид

$$\tau > h/V, \quad V = \sqrt{\frac{4}{3} D \max_m |a_{j,m}|}, \quad h < 4h_0 = 8 \sqrt{\frac{1}{3} D \max_m |a_{j,m}|}.$$

Получившаяся оценка на временной шаг сетки типична для неявных схем решения уравнений гиперболического типа, в ней V играет роль скорости распространения возмущений на сетке.

Шаги сетки по пространству должны быть достаточно мелкими, чтобы препятствовать "застыванию" бегущей волны [7]. В приложении показано, что данная схема в некотором смысле близка к монотонной.

Для схемы (1.4)-(1.5) аналог (1.7) - линейное (относительно λ) выражение имеет вид

$$\lambda = \left[\frac{2 + q_j}{2 - q_j} - 2\sigma \sin^2\left(\frac{\varphi}{2}\right) \right] \sqrt{\left[1 + 2\sigma \sin^2\left(\frac{\varphi}{2}\right) \right]}. \quad (1.8)$$

На мягком участке спектра схема устойчива и монотонна при малых σ , на жестком $\lambda \rightarrow -1$, вследствие чего нарушается монотонность разностной схемы. Таким образом, ясно, что применение схемы (1.2)-(1.3) для решения реакционно-диффузионной системы вида (1.1) с жесткой кинетической частью предпочтительнее, чем схемы (1.4)-(1.5).

Численные эксперименты показывают, что при использовании схемы (1.4)-(1.5) в волне ингибитора ϕ возникают не только временные, но и пространственные осцилляции, которые, впрочем, быстро сглаживаются. Однако их наличие привносит некоторую асимметрию в пространственное распределение ингибитора, что влияет на характер наблюдаемого процесса: вместо режимов "пульсирующих волн" иногда получаются режимы типа "эхо" и т.п. (см. ниже). То есть использование схемы (1.4)-(1.5) при больших временах счета действительно может вести к потере устойчивости нелинейной разностной схемы.

В качестве предиктора возможно выбрать какой-либо вариант "полуявного" (однократно диагонально-явного) метода Рунге-Кутты, хотя при этом получившаяся разностная схема будет проигрывать описанным выше по экономичности. Кроме того, как показано в приложении, увеличение количества вычислений, как правило, не будет приводить к улучшению других свойств разностных схем.

2. Результаты расчетов

2.1. Плоский случай. Одномерный плоский случай впервые численно исследован в [2] с использованием дискретизации по пространственным переменным и последующим решением возникающей системы ОДУ явным методом Эйлера. Решались уравнения (0.1)-(0.2) с граничными условиями отсутствия диффузионного потока на концах отрезка. Для активатора (θ) в некоторой области $0 \leq x \leq a$ начальная концентрация составляла $\theta_{нач}$, а в остальной области принималась равной нулю. Начальная концентрация ингибитора (ϕ) выбиралась равной нулю. Для тестирования предложенных методик те же уравнения решались нами по схеме (1.2)-(1.3) и по схеме (1.4)-(1.5). Было показано, что все методы приводят к одним и тем же классам решений:

1. Локализованный сгусток фибрина (переменная ψ). При этом в системе наблюдалось распространение волны активатора θ , которая затем останавливалась догоняющей ее волной ингибитора ϕ . Образовывался фибриновый сгусток.

2. Пульсирующая бегущая волна. В этом случае концентрационная волна активатора θ расщеплялась при нарастании концентрации ингибитора ϕ . При этом часть активатора оставалась впереди фронта концентрационной волны ингибитора, а часть за фронтом. Часть волны за фронтом за счет взаимодействия с ингибитором достигала подпороговых значений, после чего гасла. Решение представляет собой две распространяющиеся волны с периодически меняющейся амплитудой. Результирующая структура, определяемая уравнением (0.3) – периодическая последовательность минимумов и максимумов.

3. Эхо. В этом случае после расщепления волны активатора ее часть,двигающаяся назад, остается надпороговой. При этом динамика процесса характеризуется взаимодействием волн, распространяющихся в прямом и обратном направлениях. Максимумы результирующей фибриновой структуры периодически достраиваются один за другим.

Применение всех рассмотренных методов приводит к одинаковым качественным результатам, хотя несколько сдвигаются границы между различными типами решений в пространстве параметров задачи (0.1)-(0.2)-(0.3).

Одномерные расчеты проводились по описанным выше схемам на персональных ЭВМ IBM-386. Количество узлов сетки составляло от 100 до 200, шаги по времени и пространству выбирались с учетом полученных выше ограничений. Для основных вариантов проводились расчеты со сгущением сеток, показавшие сходимость. Тем самым существование этих режимов надежно подтверждено.

2.2. Радиально-симметричный случай. Для радиально-симметричной задачи наряду с режимами, наблюдавшимися в плоском случае, получены решения с образованием кольцевых структур с числом финальных концентрических колец от двух до шести. Более подробно результаты расчетов описываются в [17].

2.3. Проблема зародышеобразования в возбудимых средах с активным восстановлением. Для большинства активных сред, описываемых полулинейными системами уравнений параболического типа, характерны автоволновые решения. Такие характеристики, как амплитуда волны, скорость ее распространения и т.п., как правило, зависят от кинетических свойств среды, но не от способа возбуждения волны [18]. Необходимо лишь, чтобы начальное возмущение было закритическим [19]. Проведенный нами анализ показал, что в модели возбудимой среды с активным восстановлением класс закритических возмущений подразделяется на подклассы, каждому из которых соответствует определенный тип формирующейся в конечном итоге структуры.

Тем самым система, описываемая уравнениями (0.1)-(0.2)-(0.3), демонстрирует свойства, качественно отличные от свойств обычных активных сред: характер процесса структурообразования существенно зависит от способа начального возбуждения. Подробно этот вопрос обсуждается в [17, 20].

Отметим, что в изучаемой системе существуют внутренние, зависящие от параметров задачи, пространственные масштабы (автоскейлинг) [2]. Наличие подобных эффектов ранее отмечалось для режимов локализации тепла в моделях горения нелинейных сред [21].

2.4. Двумерное структурообразование. Учитывая, что система уравнений (0.1)-(0.2)-(0.3) зависит от большого числа параметров, а характер протекающих процессов существенно зависит от начальных условий, мы не ставили себе цели исследовать и описать все многообразие двумерных структур. Вместе с тем, проведенные численные эксперименты указывают на

наличие повторяющихся сценариев динамического поведения. Оказалось, что формирование двумерных картин полимеризации фибрина (структур по ψ) происходит путем распространения по пространству двух взаимодействующих между собой локализованных концентрационных "холмов" – активатора $\theta(x,t)$ и ингибитора $\phi(x,t)$. Эволюция во времени таких образований происходит всякий раз сходным образом: движущаяся концентрационная структура активатора – "холм" – "делится" ингибитором на две подобные, движущиеся под углом к первоначальному направлению. Последние, оставаясь запороговыми, удаляются от места "деления" и, в свою очередь, расщепляются. Характерные чечевицеобразные картины распределений активатора представлены на рис. 1д, 3б, в, г, д. Заметим, что несколько отличные частицеподобные локализованные движущиеся структуры в реакционно-диффузионных системах наблюдались ранее [22,31]. Недавно численное моделирование было использовано для описания процессов структурообразования путем деления клеток [23].

Особенность обнаруженной нами картины мультипликативного деления "химических" пятен состоит в том, что образуются конечные структуры с различными, в том числе некристаллографическими симметриями (см. рис. 2, 4).

Двумерные расчеты проведены на рабочей станции "Hewlett Packard". Использовалась прямоугольная сетка с 500 ячейками по каждому направлению. В расчетах использовался двумерный аналог описанных выше схем, при этом шаги подбирались таким образом, чтобы не нарушались ограничения на шаги сетки.

Остановимся на некоторых результатах проведенных нами численных экспериментов.

А. "Интерференция" автоволн от двух источников. Зависимость формы получающегося тромба от расстояния между двумя начальными возмущениями по активатору явилась одним из предсказаний гипотезы, лежащей в основе рассматриваемой нами модели [1]. Для проверки этого предсказания была проведена серия расчетов взаимодействия возмущений от двух источников в зависимости от расстояния между ними. Параметры модели выбраны таким образом, что в одномерном радиально-симметричном случае им соответствует единственный максимум фибриновой структуры.

При больших расстояниях между начальными возмущениями образовывалось два изолированных сгустка круглой формы. При малых расстояниях финальная структура напоминала приведенные в [1].

Однако в узкой области "резонансных" расстояний между двумя пятнами начального возмущения характер образующейся структуры принципиально менялся. После нарастания концентрации активатора и возникновения последующей волны ингибитора образовывалось два новых источника с таким же расстоянием между ними, но повернутых на 90° по отношению к начальному их положению относительно средней точки, соединявшей центры начальных возмущений.

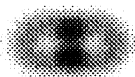


Рис. 1а.



Рис. 1б.

Далее картина развития процесса по активатору в одних случаях напоминала "мельницу" в игре "жизнь" [24], а в других происходило образование движущихся чечевицеобразных структур, которые, делясь, застраивали всю плоскость регулярным "орнаментом".

На рис. 1 показаны (в цветовых картах) концентрации активатора θ в последовательные моменты времени, а на рис. 2 - фибриновый "орнамент", формирующийся в итоге.

Б. Формирование структур с поворотной симметрией. Скорость движения и угол поворота самоподобных элементов после "деления" зависят от параметров модели.

Фактически последовательно реализуются два преобразования концентрационных холмов: сдвиг и поворот. Композиция этих преобразований определяет характер замощения плоскости в рассматриваемой системе. Поскольку широко известно, что преобразование в виде сдвига и поворота на 36° обеспечивают рост и формирование так называемых неперIODических мозаик на плоскости (мозаики Пенроуза [25]), нам представлялось интересным, варьируя параметры модели, поискать структуры сходного типа.



Рис. 1в.

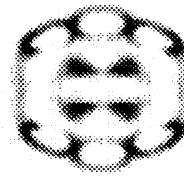


Рис. 1г.

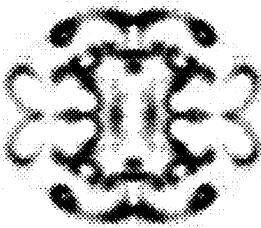


Рис. 1д

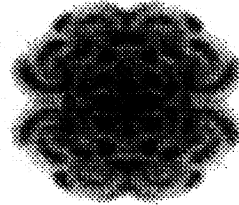


Рис.2

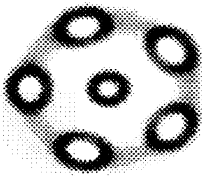


Рис. 3а

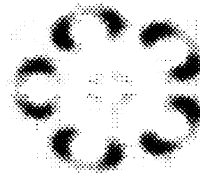


Рис.3б

На рис. 3, 4 представлены характерные примеры развития найденных нами структур такого рода. На рис. 3в и 3г отчетливо видны элементы самоподобия, проявляющиеся при формировании структуры с осью симметрии пятого порядка. На рис. 3 показана динамика измене-

ния концентрации активатора (начальное возмущение – кольцо с возмущением по полярному углу). Видно, что покрытие плоскости фибриновой структурой идет так, что каждый следующий слой достраивается с поворотом относительно предыдущего. На рис.3д хорошо видны локальные центры симметрии пятого порядка – “звезды” активатора. На рис.4 показана структура фибрина-мономера в конечный момент расчета.

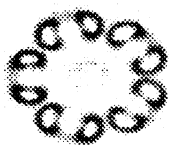


Рис.3в

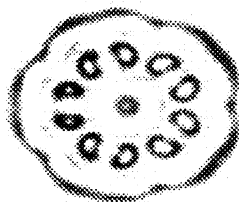


Рис. 3г

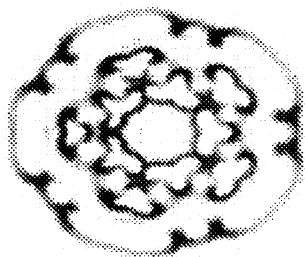


Рис. 3д

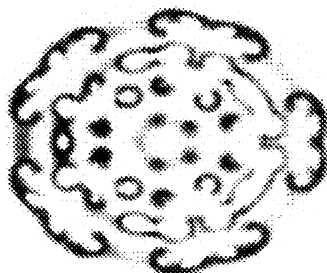


Рис. 3е

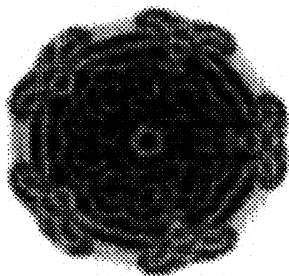


Рис. 4.

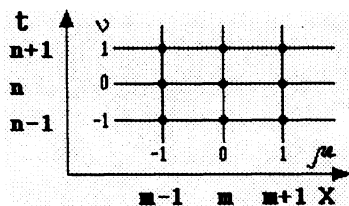


Рис. 5.

Дискуссия

Предложенный в п.1 вариант метода расщепления по физическим процессам, как показывают расчеты, действительно служит надежной основой численного метода решения задачи о динамике свертывания крови. В пользу этого говорят хорошее воспроизведение крутых фронтов концентрационных волн, а также сохранение поворотной симметрии структур при счете на прямоугольных сетках для интервала времени, соответствующего нескольким часам реального времени.

Характерной особенностью рассматриваемой модели (0.1)-(0.2) является равенство коэффициентов диффузии активатора и ингибитора. Именно это обстоятельство позволило провести аналитически оценку устойчивости рассмотренных разностных схем. Ясно, что рассмотренную нами схему нельзя напрямую использовать при исследовании процессов структу-

рообразования по широко известному механизму Тьюринга [26]. Самоорганизация по Тьюрингу может иметь место лишь в реакционно-диффузионных системах с короткодействующей активацией и далекодействующим ингибированием (т.е. в системах, в которых $D_{act} \ll D_{inh}$) [7,12]. При нарушении последнего условия, когда $D_{act} = D_{inh}$, бифуркация Тьюринга может иметь место лишь в случае ко-размерности два, т.е. не в случае общего положения [27].

Структурообразование в крови, как ясно из проведенного выше анализа, происходит по механизму, принципиально отличному от механизма Тьюринга. Примечательно, что два класса из числа найденных в настоящей работе типов двумерных диссипативных структур – кольцевые структуры с конечным числом элементов и структуры с некристаллографическими осями симметрии – обнаружены в реакционно-диффузионных системах впервые. В пользу реального существования первых свидетельствуют недавно полученные экспериментальные данные [3]. Вопрос о возможности экспериментального обнаружения вторых пока остается открытым.

Авторы выражают признательность С.А. Корытнику, А.Г. Торماسову и К.Б. Бухарову за советы и содействие в разработке пользовательского интерфейса к математической программе. Авторы также благодарят своих коллег из ГНЦ РАМН Ф.И. Атауллаханова, Р.И. Волкову, В.И. Сарбаша, А.Ю. Сафрошкину и Т.С. Трифонову за ценные советы, а также директора ГНЦ РАМН А.И. Воробьева за внимание к работе.

Приложение

Проанализируем разностные схемы метода расщепления в пространстве неопределенных коэффициентов. В [28] изложен метод анализа устойчивости и монотонности разностных схем для решения уравнений параболического типа в пространстве неопределенных коэффициентов для линейного уравнения и его обобщение на случай квазилинейного уравнения при отсутствии источников (стоков). Данный метод легко обобщается на случай полулинейных уравнений (систем) при использовании методов расщепления по физическим процессам.

Приведем пример исследования уравнения вида

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{D} \cdot \Delta \mathbf{u} + \mathbf{f}(\mathbf{u}) \quad (\text{A.1})$$

с использованием реакционного предиктора одного из методов Рунге-Кутты и трехслойного диффузионного корректора. В качестве предиктора используются однократно диагонально неявные методы вида

$$\mathbf{v}_m = \mathbf{u}_m^n + \tau \sum_{s=1}^r c_s \mathbf{k}_s, \quad \mathbf{k}_1 = \mathbf{f}\left(t + a_1 \tau, \mathbf{u}_m^n + \tau b_{11} \mathbf{k}_1\right), \quad (\text{A.2})$$

$$\mathbf{k}_s = \mathbf{f}\left(t + a_s \tau, \mathbf{u}_m^n + \tau \sum_{i=1}^s b_{si} \mathbf{k}_i\right), \quad s = 1, 2, \dots, r,$$

а все допустимые на шеститочечном шаблоне (рис. 5) корректоры запишем в виде

$$\mathbf{u}_m^{n+1} - \mathbf{v}_m = \sum_{(\mu, \nu) \neq (0,1)} \gamma_{\mu}^{\nu} \cdot \mathbf{u}_{m+\mu}^{n+\nu}, \quad (\text{A.3})$$

где γ_{μ}^{ν} – неопределенные коэффициенты. Вслед за [28] ограничимся рассмотрением симметричных разностных схем: $\gamma_{\mu}^{\nu} = \gamma_{-\mu}^{\nu}$.

Введем в рассмотрение также функцию устойчивости метода Рунге-Кутты [29]: $q(a_1, \dots, a_r, b_{11}, \dots, b_{rr}, c_1, \dots, c_r, \tau\lambda) = q$, (a_i, b_{jk}, c_m - коэффициенты метода (A.2), $\lambda = |df/du|$). Тогда эволюция невязки представляется следующим образом:

$$\tilde{v}_m = q \tilde{u}_m^n. \quad (\text{A.4})$$

Так как для исследования на устойчивость и монотонность нам достаточно провести исследование однородного линеаризованного уравнения (см. ниже), для дальнейшего анализа подставим (A.4) в (A.3), откуда следует:

$$u_m^{n+1} = \sum_{(\mu, \nu) \neq (0,1)} \gamma_{\mu}^{\nu} u_{m+\mu}^{n+\nu} + q u_m^n. \quad (\text{A.5})$$

Изучение схемы расщепления в пространстве неопределенных коэффициентов γ_{μ}^{ν} можно провести так же, как и в [28]. Однако заметим, что можно непосредственно воспользоваться результатами [28]. Неопределенные коэффициенты γ_{μ}^{ν} можно выразить через неопределенные коэффициенты α_{μ}^{ν} для простейшего уравнения теплопроводности $u_t' = Du_{xx}''$. При этом вместо (A.5) будем иметь

$$u_m^{n+1} = \sum_{(\mu, \nu) \neq (0,0), (0,1)} \alpha_{\mu}^{\nu} u_{m+\mu}^{n+\nu} + (\alpha_0^0 - 1 + q) u_m^n \quad (\text{A.6})$$

В случае $\tau\lambda \ll 1$ (мягкий спектр) $q \approx 1$ и, таким образом, на этот случай переносятся все свойства простейшего уравнения теплопроводности.

Зная свойства корректора, можно таким способом выбирать реакционный предиктор, чтобы результирующая схема (A.6) была монотонной. Отметим, что использование L-устойчивых схем Рунге-Кутты ($q \rightarrow 0$ при $\tau\lambda \rightarrow \infty$) и любого диффузионного корректора приводит к немонотонности схемы (действительно, из условий аппроксимации имеем $\sum_{\mu, \nu} \alpha_{\mu}^{\nu} = 1$, а для

монотонности схемы необходимо $\gamma_{\mu}^{\nu} \geq 0, \forall \mu, \nu$). Использование предикторов более высокого порядка аппроксимации, для которых, как правило, $q < 0$, также приводит к немонотонным схемам. Использование A-устойчивых монотонных предикторов приводит к возможности построения монотонной численной схемы счета.

Аналогично на монотонность исследуется и схема, приведенная в п.1. При этом для u_m^{n+2} получается следующее выражение:

$$u_m^{n+2} = \frac{\sigma}{3 + 2\sigma} \left(u_{m+1}^{n+2} + u_{m-1}^{n+2} + u_{m+1}^{n+1} + u_{m-1}^{n+1} \right) + \frac{1}{1 + \frac{2}{3}\sigma} \left(\frac{4}{3 - 2\tau\lambda} - \frac{2}{3}\sigma \right) u_m^{n+1} - \frac{1}{(3 - 2\tau\lambda) \left(1 + \frac{2}{3}\sigma \right)} u_m^n.$$

При выполнении условия устойчивости схемы коэффициент при u_m^{n+1} положителен, а при u_m^n достаточно мал; таким образом разностная схема близка к множеству монотонных схем (в смысле нормы в пространстве неопределенных коэффициентов).

Отметим, что результирующий разностный оператор в рассматриваемых нами случаях является композицией нелинейного предиктора и линейного корректора. Кинетическая часть системы (0.1)-(0.2) при неотрицательных u, v имеет непрерывные частные производные по

всем компонентам и, следовательно, результирующий разностный оператор дифференцируем по Фреше. В силу теоремы, сформулированной в [30], устойчивость разностной схемы можно исследовать по линейному приближению (А.б) на множестве неотрицательных функций. Так как множество монотонных схем является подмножеством устойчивых [28], то анализ в пространстве неопределенных коэффициентов позволяет установить пригодность численного метода для решения данного класса задач.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ф.И. Атауллаханов, Г.Т. Гурия. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. Гипотеза // Биофизика, 1994, т.39, вып. 1, с.89-96.
2. Ф.И. Атауллаханов, Г.Т. Гурия, А.Ю. Сафрошкина. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. Феноменологическая модель // Биофизика, 1994, т.39, вып. 1, с. 97-104.
3. Ф.И. Атауллаханов, Р.И. Волкова, Г.Т. Гурия, В.И. Сарбаш. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. Рост тромба *in vitro* // Биофизика, 1995, т.40, вып.6, с. 1320-1328.
4. О.М. Белоцерковский. Численное моделирование в механике сплошных сред. -М.; Наука, 1984, 520с.
5. А.И. Толстых. Компактные разностные схемы и их применение в задачах аэрогидродинамики. -М.; Наука, 1990, 230 с.
6. Ю.Н. Днестровский, Д.П. Костомаров. Математическое моделирование плазмы. -М.; Наука, 1993, 336с.
7. Дж. Марри. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. -М.; Мир, 1983, 398 с.
8. Г. Николис, И. Пригожин. Самоорганизация в неравновесных системах. -М.; Мир, 1979, 308 с.
9. H. Mainhardt. The algorithmic beauty of Sea Shells. Berlin, Springer-Verlag, 1995.
10. Dynamism and Regulation in Nonlinear Chemical Systems. / ed. M. Marek, S. Muller, T. Yamaguchi, K. Yoshikawa.; Amsterdam, Elsevier, 1995.
11. Г. Хакен. Синергетика. -М.; Мир, 1980, 404 с.
12. Ю.А. Лоскутов, А.С. Михайлов. Введение в синергетику. М.; Наука, 1990., 270с.
13. Дж.П. Борис, Д.Л. Бук. Решение уравнений непрерывности методом коррекции потоков. В кн. Вычислительные методы в физике. Управляемый термоядерный синтез. -М.; Мир, 1980, с. 92-141.
14. М.В. Бочков, Т.М. Махвиладзе, С.Б. Пекарчук, Б.Н. Четверушкин. Численное моделирование травления полимеров в кислородосодержащей атмосфере // Математическое моделирование, 1989, т.1, №2, с.1-12.
15. Э. Хайрер, С. Нёрсетт, Г. Ваннер. Решение обыкновенных дифференциальных уравнений. -М.; Мир, 1990, 512 с.
16. Р.П. Федоренко. Введение в вычислительную физику. -М., Изд-во МФТИ, 1994, 528 с.
17. Г.Т. Гурия, А.И. Лобанов, Т.К. Старожилова. Формирование аксиально-симметричных структур в возбудимых средах с активным восстановлением // Биофизика (в печати).
18. В.А. Васильев, Ю.М. Романовский, В.Г. Яхно. Автоволновые процессы. -М.; Наука, 1987, 240 с.
19. Б.Н. Белинцев, Б.Ф. Дибров и др. Нелинейная устойчивость в распределенной триггерной системе. Биологический барьер // Биофизика, 1978, т. 23, вып.5, с.864-869.
20. Т.К. Старожилова, А.И. Лобанов, Г.Т. Гурия. Численное исследование образования двумерных структур в модели возбудимой среды с активным восстановлением // Математическое моделирование, т.9, №2, 1997, с.21-25.
21. А.А. Самарский, В.А. Галактионов, С.П. Курдюмов, А.П. Михайлов. Режимы с обострением в задачах для квазилинейных параболических уравнений. -М.; Наука, 1987, 480 с.
22. В.П. Маслов, В.Г. Данилин, К.А. Волосов. Математическое моделирование процессов тепломассопереноса. Эволюция диссипативных структур. -М.; Наука, 1987, 352с.
23. J.E. Pearson. Complex Patterns in a Simple System // Science, 1993, v.261, p.189-192. .
24. Т.С. Ахромеева, С.П. Курдюмов, Г.Г. Малинецкий, А.А. Самарский. Нестационарные структуры и диффузионный хаос. -М.; Наука, 1992, 544 с.
25. М. Гарднер. От мозаик Пенроуза к надежным шифрам. -М.; Мир, 1993, 416 с.
26. А.М. Turing. The chemical basis of morphogenesis / Phil.Trans.Roy.Soc., (London), 1952, v.237, p.37-72.

27. J.A. Vastano, J.E. Pearson, W. Horsthemke, H.L. Swinney. Chemical patterns formation with equal diffusion coefficients // *Physics Letters A B*. v.124, № 6-7, p.320-324.
28. К.М. Магомедов, А.С. Холодов. Сеточно-характеристические численные методы. -М.; Наука, 1988, 290с.
29. К. Деккер, Я. Вервер. Устойчивость методов Рунге-Кутты для жестких нелинейных дифференциальных уравнений. -М.; Мир, 1988, 334 с.
30. A.I. Lobanov. On stability of non-linear difference schemes // *Phystech Journal*, 1994, v.1, №1, p.38-47.
31. А.Н. Заикин. Формирование, распространение и взаимодействие экситонов (автоволн-квазичастиц) в активной среде // *Физическая мысль России*, 1995, №1, с.54-63.

Поступила в редакцию
02.04.96