

**Введение.** Рассмотрим модель, которая описывает процесс роста микроорганизма в хемостате [1]. Базовая модель роста популяций в хемостате, которая основывается на кинетике Моно, описывается безразмерной системой

$$\begin{cases} \dot{s}(t) = (s_0 - s(t))D - x_1(t) \frac{m_1 s(t)}{a_1 + s(t)} - x_2(t) \frac{m_2 s(t)}{a_2 + s(t)}, \\ \dot{x}_i(t) = \left( \frac{m_i s(t)}{a_i + s(t)} - D \right) x_i(t), \quad (i = 1, 2), \end{cases} \quad (1)$$

где параметр  $D$  называется *скоростью разбавления*, он имеет размерность обратного времени; функция  $s(t)$  обозначает плотность питательного субстрата; функции  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$  – плотности микроорганизмов в момент времени  $t$ ;  $s_0$  – концентрация субстрата в питательном растворе на входе (начальная концентрация); параметры  $a_i$  ( $i = 1, 2$ ) – константы Михаэлиса-Ментен; величины  $m_i$  ( $i = 1, 2$ ) обозначают максимальные скорости роста  $i$ -го микроорганизма.

**Модель хемостата с двумя питательными субстратами и одним микроорганизмом.** Рассмотрим модель хемостата, в которой осуществляется рост одного микроорганизма, питающегося двумя субстратами. Такая модель описывается системой дифференциальных уравнений [2]:

$$\begin{aligned} \frac{ds_1}{dt} &= (s_{10} - s_1)D - \frac{x}{y_1} f(s_1, s_2), \\ \frac{ds_2}{dt} &= (s_{20} - s_2)D - \frac{x}{y_2} f(s_1, s_2), \\ \frac{dx}{dt} &= (f(s_1, s_2) - D)x \end{aligned} \quad (2)$$

с заданными начальными условиями

$$s_1(0) = s_{10} \geq 0, \quad s_2(0) = s_{20} \geq 0, \quad x(0) = x_0 \geq 0, \quad (3)$$

где  $y_i$  ( $i = 1, 2$ ) – коэффициенты экономичности использования субстрата, показывающие, какая доля  $i$ -го субстрата идет на увеличение биомассы микроорганизма на единицу потребляемого ресурса.

В работе [4] было показано, что система (2), (3) может быть переписана в виде

$$\begin{aligned} \frac{d\sum_1}{dt} &= -D\sum_1, \quad \frac{d\sum_2}{dt} = -D\sum_2 \\ \frac{dx}{dt} &= \left( f\left(s_{10} - \frac{1}{y_1}x - \sum_1, s_{20} - \frac{1}{y_2}x - \sum_2\right) - D \right) x, \end{aligned} \quad (4)$$

где  $\sum_1 = s_{10} - \frac{1}{y_1}x - s_1$ ,  $\sum_2 = s_{20} - \frac{1}{y_2}x - s_2$ .

Решение первых двух уравнений системы (4) имеет вид

$$\sum_1 = {}_1e^{-Dt}, \quad \sum_2 = {}_2e^{-Dt}, \quad (5)$$

где  ${}_1, {}_2$  – произвольные постоянные. Подставив соотношения (5) в третье уравнение системы (4), получим уравнение

$$\frac{dx}{dt} = \left( f\left(s_{10} - \frac{1}{y_1}x - {}_1e^{-Dt}, s_{20} - \frac{1}{y_2}x - {}_2e^{-Dt}\right) - D \right) x. \quad (6)$$

В работах [5, 6] система (4) исследовалась для случая, когда  $t \rightarrow 0$ . Тогда

$$\sum_1 \rightarrow 0, \quad \sum_2 \rightarrow 0, \quad (7)$$

и третье уравнение системы (4) принимает вид

$$\frac{dx}{dt} = \left( f\left(s_{10} - \frac{1}{y_1}x, s_{20} - \frac{1}{y_2}x\right) - D \right) x. \quad (8)$$

Также из условий (7) и (4) следуют соотношения

$$C_1 = -\frac{x_0}{y_1}, \quad C_2 = -\frac{x_0}{y_2}, \quad (9)$$

которые были получены в работе [7].

Рассмотрим взаимозаменяемый механизм взаимодействия субстратов [2, 3], при котором

$$f(s_1, s_2) = \frac{m_1 s(t)}{a_1 + s(t)} + \frac{m_2 s(t)}{a_2 + s(t)}. \quad (10)$$

Величины  $D, m_1, m_2$  и  $a_1, a_2$  в соотношении (10) являются биологическими параметрами и принимают действительными положительными значения [1, 4]. Тогда уравнение (6) примет вид

$$\begin{aligned} x'(t) &= x(t) \left( \frac{m_1 (e^{Dt} (s_{10} y_1 - x(t)) + x_0)}{e^{Dt} (y_1 (a_1 + s_{10}) - x(t)) + x_0} + \right. \\ &\quad \left. + \frac{m_2 (e^{Dt} (s_{20} y_2 - x(t)) + x_0)}{e^{Dt} (y_2 (a_2 + s_{20}) - x(t)) + x_0} - D \right). \end{aligned} \quad (11)$$

В работе [7] были введены коэффициентные условия вида

$$\begin{aligned} y_2 (a_2 + s_{20}) &= y_1 (a_1 + s_{10}), \\ D &= m_1 + m_2, \quad C_2 y_2 = C_1 y_1, \end{aligned} \quad (12)$$

при выполнении которых, уравнение (11) интегрируется в специальных функциях.

Для дифференциального уравнения (11) применим метод малого параметра [8, 10]. Представим искомую функцию  $x(t)$  в виде ряда по степеням параметра  $\mu$ , который называют *малым параметром*:

$$x = x_0 + \mu x_1 + \mu^2 x_2 + \dots,$$

где  $x_0$  – решение уравнения нулевого приближения (последнее получают из исходного, полагая, что все нелинейные члены в исходном уравнении отсутствуют);  $x_1$  – решение уравнения первой поправки, которая учитывает влияние нелинейных членов в первом приближении;  $x_2$  – решение уравнения второй поправки и т. д. [8].

Для дифференциального уравнения (11) в качестве малого параметра выберем параметр  $D$ . Целесообразность такого выбора можно обосновать результатами предыдущих исследований [4, 9], где приведены примеры построения решений системы (2) для конкретных значений ее параметров. При этом значение параметра  $D$  существенно более малое, чем остальные параметры системы (2).

Найдем решение уравнения (11) методом малого параметра при

$$x(0) = \varphi_0. \quad (13)$$

Представим решение уравнения (11) в виде ряда по степеням  $D$ :

$$x = x_0 + Dx_1 + D^2 x_2 + \dots \quad (14)$$

Подставим (14) в (11):

$$D(x_1'(t) + Dx_2'(t)) + x_0'(t) = (D(x_1(t) + Dx_2(t)) + x_0(t)) \times \left( \frac{m_1(e^{Dt}(-D(Dx_2(t) + x_1(t)) + s_{10}y_1 - x_0(t)) + \varphi_0)}{e^{Dt}(-D(Dx_2(t) + x_1(t)) + (s_{10} + a_1)y_1 - x_0(t)) + \varphi_0} + \frac{m_2(e^{Dt}(-D(Dx_2(t) + x_1(t)) + s_{20}y_2 - x_0(t)) + \varphi_0)}{e^{Dt}(-D(Dx_2(t) + x_1(t)) + (s_{20} + a_2)y_2 - x_0(t)) + \varphi_0} - D \right).$$

Разложим правую часть последнего равенства в ряд Тейлора по степеням параметра  $D$  и, приравняв члены левой и правой частей его при одинаковых степенях  $D$ , получим равенства:

$$x_0'(t) = x_0(t) \left( \frac{m_1(s_{10}y_1 - x_0(t) + \varphi_0)}{(s_{10} + a_1)y_1 - x_0(t) + \varphi_0} + \frac{m_2(s_{20}y_2 - x_0(t) + \varphi_0)}{(s_{20} + a_2)y_2 - x_0(t) + \varphi_0} \right); \quad (15)$$

$$x_1'(t) = x_1(t) \left( \frac{m_1(a_1y_1(s_{10}y_1 - 2x_0(t) + \varphi_0) + (s_{10}y_1 - x_0(t) + \varphi_0)^2)}{((s_{10} + a_1)y_1 - x_0(t) + \varphi_0)^2} + \frac{m_2(a_2y_2(s_{20}y_2 - 2x_0(t) + \varphi_0) + (s_{20}y_2 - x_0(t) + \varphi_0)^2)}{((s_{20} + a_2)y_2 - x_0(t) + \varphi_0)^2} \right) + x_0(t) \left( -\frac{m_1 a_1 y_1 t \varphi_0}{((s_{10} + a_1)y_1 - x_0(t) + \varphi_0)^2} - \frac{m_2 a_2 y_2 t \varphi_0}{((s_{20} + a_2)y_2 - x_0(t) + \varphi_0)^2} - 1 \right).$$

Дифференциальное уравнение (15) – уравнение нулевого приближения; уравнение (16) первой поправки. Вид уравнения второй поправки приведен в [10]. Уравнение (15) является дифференциальным уравнением с разделяющимися переменными, его общее решение имеет вид (17).

Уравнение (16) и последующие, которые получены аналогичным образом, являются линейными неоднородными дифференциальными уравнениями первого порядка относительно неизвестных функций  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$  и т. д. соответственно. Таким образом, решение (14) уравнения (11), разложенное по степеням параметра  $D$ , можно найти с любой заданной степенью точности.

Рассмотрим, например, набор значений параметров

$$s_{10} = \frac{1}{2}, s_{20} = \frac{1}{4}, m_1 = 1, a_1 = 2, \quad (18)$$

$$y_2 = 2, m_2 = 2, a_2 = 1, y_2 = 1$$

и начальное условие (13).

Используя СКА *Mathematica*, для значений параметров (18) и  $\varphi_0 = 1$  в работе [10] найдены решения уравнения (15) в виде

$$-\frac{1}{\delta_3}(\delta_2 a_1 y_1 (\delta_3 - m_2) + a_2 y_2 (\delta_3 a_1 y_1 + \delta_1 m_2)) \ln(a_1 m_2 y_1 (\delta_2 - x_0(t)) - (\delta_1 - x_0(t))(a_2 y_2 (m_2 - \delta_3) + \delta_3 (x_0(t) - \delta_2))) + (2(a_1^2 m_2 y_1^2 (\delta_3 (a_2 y_2 - \delta_2) + \delta_2 m_2) - a_1 y_1 (\delta_3 a_2^2 y_2^2 (m_2 - \delta_3) + -a_2 y_2 ((\delta_1 - 2\delta_2)\delta_3^2 + (\delta_1 + \delta_2)m_2^2 + 2(\delta_1 - 2\delta_2)\delta_3 m_2) - (\delta_1 - \delta_2)\delta_2 \delta_3 (m_2 - \delta_3)) + \delta_1 a_2 m_2 y_2 ((\delta_1 - \delta_2)\delta_3 + a_2 y_2 (m_2 - \delta_3))) \arctg((a_2 y_2 (m_2 - \delta_3) - a_1 m_2 y_1 + \delta_3 (-\delta_1 - \delta_2 + 2x_0(t))) / \sqrt{\delta_4})) - \frac{1}{\delta_3 \sqrt{\delta_4}} + 2(\delta_1 + a_1 y_1)(\delta_2 + a_2 y_2) \ln(x_0(t)) / (2(\delta_1 a_2 y_2 (\delta_3 - m_2) + \delta_2 (\delta_1 \delta_3 + a_1 m_2 y_1))) = t + C_1, \quad (17)$$

где  $C_1$  – произвольная постоянная,

$$\delta_1 = s_{10} y_1 + \varphi_0, \quad \delta_2 = s_{20} y_2 + \varphi_0, \quad \delta_3 = m_1 + m_2,$$

$$\delta_4 = 2a_1 m_2 y_1 ((\delta_2 - \delta_1)\delta_3 + a_2 y_2 (m_2 - \delta_3)) - ((\delta_2 - \delta_1)\delta_3 + a_2 y_2 (m_2 - \delta_3))^2 - a_1^2 m_2^2 y_1^2.$$

$$x_0(t) = \text{Root}[-81e^{9t} + 216e^{9t} \#1 - 216e^{9t} \#1^2 + 96e^{9t} \#1^3 - 16e^{9t} \#1^4 + \#1^7 \&, i], \quad i = (1, 2, \dots, 7), \quad (19)$$

где Root-объект в СКА *Mathematica* является неявным представлением корней в случаях, когда явных формул для решения алгебраического уравнения нет [10, 11].

Уравнение (16) для значений (18) и  $\varphi_0 = 1$  примет вид

$$x_1'(t) = \frac{3(2x_0(t) - 3)x_1(t)}{2x_0(t) - 7} - x_0(t) \left( \frac{24(x_1(t) + t)}{(7 - 2x_0(t))^2} + 1 \right).$$

Интегрируя полученное линейное уравнение относительно функции  $x_1(t)$ , при начальном условии  $x(0) = 0$ , получим вид коэффициента  $x_1$  в разложении (14)

$$x_1(t) = h(t) \int \left( h(t)^{-1} \left( -\frac{24t}{(7 - 2x_0(t))^2} - 1 \right) \right) dt, \quad (20)$$

$$\text{где } h(t) = \text{Exp} \left[ \int \left( 3 - \frac{84}{(7 - 2x_0(t))^2} \right) dt \right].$$

Так как функция  $x_0(t)$  определена как Root-объект (24), поэтому возникают трудности в представлении в явном виде функции  $x_1(t)$ . В СКА *Mathematica* определим специальные функции, которые позволят вычислять значения функции  $x_1(t)$  и строить ее графики. Для простоты вычислений предварительно разложим функцию  $x_0(t)$  вида (24) в ряд в окрестности точки  $t = 0$ .

$$x_0(t) = 1 + \frac{3t}{5} - \frac{27t^2}{250} - \frac{927t^3}{6250} + \frac{3483t^4}{125000} + \dots$$

В данном примере рассмотрим приближение второго порядка. Приведем код в системе *Mathematica* для функции (25):

$$f[t_] = 3 - \frac{84}{\left( 7 - 2 \left( -\frac{27t^2}{250} + \frac{3t}{5} + 1 \right) \right)^2};$$

$$p[t_] = \left( -\frac{27t^2}{250} + \frac{3t}{5} + 1 \right) \left( -\frac{24t}{\left( 7 - 2 \left( -\frac{27t^2}{250} + \frac{3t}{5} + 1 \right) \right)^2} - 1 \right);$$

$$q1[r\_?NumberQ]:=NIntegrate\left[\left(\text{Exp}\left[-3t+\frac{175(25-9t)}{625+3t(-50+9t)}-\frac{21\text{ArcTan}\left[\frac{-25+9t}{25\sqrt{2}}\right]}{\sqrt{2}}\right]\right)p[t],\{t,0,r\},\text{AccuracyGoal}\rightarrow 2\right].$$

В результате, функция  $x_1(t)$  примет вид

$$x_1[t] \rightarrow \text{Exp}\left[\text{Integrate}\left[f[t],t\right]\right]q1[t]. \quad (21)$$

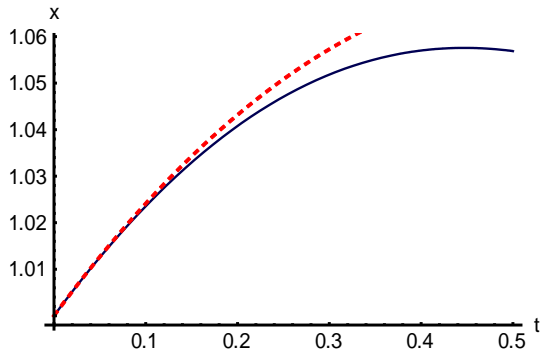
Подставляя найденные функции  $x_0(t)$  и  $x_1(t)$  вида (24) и

(26) в равенство (14) при  $D = \frac{1}{3}$ , получим приближенное решение уравнения (11) для значений параметров (18) и начальном условии  $\varphi_0 = 1$ .

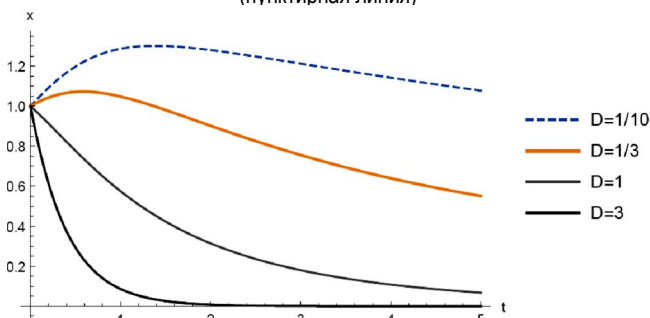
Найдем в системе *Mathematica* решение задачи Коши (11),

$x(0) = 1$  для значений параметров (18) и  $D = \frac{1}{3}$  численными методами.

На рисунке 1 изображены графики функции  $x(t)$ , найденные методом малого параметра (сплошная линия) и численными методами (пунктирная линия).



**Рисунок 1** – Графики функции  $x(t)$ , найденные методом малого параметра (сплошная линия) и численными методами (пунктирная линия)



**Рисунок 2** – Графики функций для численных решений задачи Коши (11),  $x(0) = 1$

Подход, рассмотренный выше, является отличным от тех, которые были рассмотрены ранее в работах [4, 5, 12]. Это связано с тем, что с увеличением значения параметра  $D$  меняется поведение функции  $x(t)$  в окрестности точки  $t = 0$ . Рассмотрим, например,

численные решения задачи Коши (11),  $x(0) = 1$  для значений параметров (18) и различных значений  $D = \left\{ \frac{1}{10}, \frac{1}{3}, 1, 3 \right\}$ . Графики этих решений приведены на рисунке 2.

Таким образом, приведен компьютерный способ реализации описанного метода малого параметра для конкретных значений коэффициентов хемостат-модели (18).

**Заключение.** Для модели хемостата, содержащей два субстрата и один микроорганизм, в которой субстраты взаимозаменяемы, применен приближенный метод малого параметра до второго приближения. Показан метод построения приближенного решения для конкретных значений параметров хемостат-модели. Приведен пример сравнения найденных приближенных решений и решений, полученных численными методами. Вычисления и визуализация функций были проделаны с использованием системы *Mathematica*.

**СПИСОК ЦИТИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Smith, H. L. The theory of chemostat: dynamics of microbial competition / H. L. Smith, P. Waltman. – Cambridge University Press, 1995. – 313 p.
2. Leon, J. A. Competition between two species for two complementary or two substitutable resources / J. A. Leon, D. V. Tumpson // J. Theoret. Biol. – 1975. – Vol. 50. – P. 185–201.
3. Lendenmann, U. Is Escherichia coli growing in glucose-limited chemostat culture able to utilize other sugars without lag? / U. Lendenmann and T. Egli // Microbiology. – 1995. – Vol. 141. – P. 71–78.
4. Braselton, J. P. Comparing the Effects of Interactive and Noninteractive Complementary Nutrients on Growth in a Chemostat / P. B. James, L. A. Martha, M. B. Lorraine // Open Journal of Applied Sciences. – 2013. – Vol. 3. – P. 323–331.
5. Чичурин, А. В. О точных частных решениях в модели хемостата, содержащих два субстрата и один микроорганизм / А. В. Чичурин, Е. Н. Швычкина // Математика. Інформаційні технології. Освіта. : сб. статей по материалам V Межд. науч.-практ. конф., Луцк-Свитязь, 5–7 июня 2017 г. / Волын. нац. ун-т. ім. Лесі Українки. – Луцк-Свитязь, 2017. – № 4. – С. 119–126.
6. Чичурин, А. В. О соотношениях между точными и приближенными решениями модели хемостата, содержащей два субстрата и один микроорганизм / А. В. Чичурин, Е. Н. Швычкина // Математика. Інформаційні технології. Освіта. : зб. ст., Луцк, 5 черв. 2018 р. / Східноєвропейський нац. ун-т. ім. Лесі Українки. – Луцк, 2018. – № 5. – С. 144–151.
7. Chichurin, A. On the solutions of the chemostat model, that contains one microorganism and two complimentary or supplementary nutrients / A. Chichurin, A. Shvychkina // Computer Algebra Systems in Teaching and Research. – Siedlce, 2017. – Vol. VI. – P. 232–238.
8. Камке, Э. Справочник по обыкновенным дифференциальным уравнениям / Э. Камке. – М.: Наука, 1971. – 576 с.
9. Lendenmann, U. Growth kinetics of Escherichia coli with galactose and several other sugars in carbon-limited chemostat culture / U. Lendenmann, M. Snozzi, T. Egli // Can. J. Microbiol. – 2000. – Vol. 46. – P. 72–80.
10. Швычкина, Е. Н. Метод малого параметра в задаче хемостата с взаимозаменяемыми субстратами / Е. Н. Швычкина // Вестн. Брест. гос. техн. ун-та. – 2018. – № 5(112) : Физика, математика, информатика. – С. 76–79.
11. [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://reference.wolfram.com/language/ref/Root.html>.
12. Чичурин, А. В. Построение решений модели хемостата, описывающих конкуренцию между микроорганизмами / А. В. Чичурин, Е. Н. Защук // Математическое моделирование и дифференциальные уравнения : материалы IV Междуна. науч. конф., посвящ. 95-летию чл.-кор. АН БССР, проф. Иванова Евгения Алексеевича, Гродно, 17–20 дек. 2019 г. / Ин-т математики НАН Беларуси, ГрГУ им. Я. Купалы, Белорус. гос. ун-т ; редкол.: В. И. Корзюк (гл. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГУ, 2019. – С. 36.

26.02.2020

**ZASHCHUK A. N., CHERNENKO V. P. Approximate method for solving the chemostat problem with supplementary substrates**

For a chemostat model containing two substrates and one microorganism, in which the substrates are interchangeable, the approximate method of a small parameter up to the second approximation is applied. A method for constructing an approximate solution for specific values of the chemostat model parameters is shown. An example of comparing the approximate solutions found and the solutions obtained by numerical methods is given. Calculations and visualization of functions were done using the *Mathematica* system.