

на правах рукописи

Слепков Владимир Анатольевич

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ  
ПОРОГОВЫХ ЭФФЕКТОВ В ТРИГГЕРНЫХ  
ДИНАМИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ МЕТОДАМИ КАЧЕСТВЕННОЙ  
ТЕОРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ**

Специальность 05.13.18  
Математическое моделирование, численные методы  
и комплексы программ

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Красноярск 2008

Работа выполнена в Международном научном центре исследования экстремальных состояний организма при Президиуме КНЦ СО РАН и в Учреждении Российской академии наук Институте неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского Отделения РАН

Научный руководитель: доктор физико-математических наук,  
профессор Хлебопрос Рем Григорьевич

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук,  
профессор Носков Михаил Валерьянович

доктор физико-математических наук,  
Барцев Сергей Игоревич

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный аэрокосмический университет имени академика М.Ф. Решетнева»

Защита диссертации состоится «5» декабря 2008 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета ДМ 212.099.06 при Сибирском федеральном университете по адресу: 660074, г. Красноярск, ул. Киренского, 26, ауд. УЛК 115.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Сибирского федерального университета по адресу: г. Красноярск, ул. Киренского, 26, ауд. Г 376. Автореферат выставлен на сайте СФУ.

Отзыв на автореферат в 2-х экземплярах, с подписью составителя и заверенный печатью организации просим направлять в адрес диссертационного совета: 660074, г. Красноярск, ул. Киренского, 26, ауд. УЛК 319

Автореферат разослан «1» ноября 2008 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат технических наук, доцент



Р.Ю. Царев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Объект исследования и актуальность темы

Интерес к динамическим системам триггерного типа прежде всего связан с наличием двух состояний устойчивого равновесия, между которыми система скачкообразно переключается под влиянием внешнего воздействия.

Математически внешние воздействия моделируются *возмущениями* системы, то есть, варьированием параметров и начальных условий. В первом случае уравнения системы остаются неизменными, а траектории сходятся к одной или другой устойчивой точке в зависимости от положения начальной точки относительно сепаратрисы. Во втором существуют пороговые значения параметров, при которых в системе происходят *бифуркации* с переходом через вырожденное состояние, неустойчивая и одна из устойчивых точек сливаются, затем исчезают, а система превращается в систему с единственным равновесным состоянием.

Особую актуальность в исследовании триггерных систем приобретает развитие *качественных методов* теории дифференциальных уравнений, поскольку в ряде случаев они позволяют избежать некоторых трудностей численных расчетов, связанных с поиском решений при фиксированных значениях параметров и начальных условий. Качественный подход зачастую оказывается полезным для выделения основных режимов динамической системы, выяснения связи между ними и анализа пороговых эффектов.

Выбор конкретных объектов исследования определялся желанием с единых позиций и в рамках предлагаемого метода описать процессы, происходящие в различных природных системах, а также актуальностью исследования самих объектов. Были выбраны следующие явления: 1) взаимодействие опухолевых клеток и организма, 2) взрывная кристаллизация тонких аморфных и нанокристаллических пленок, 3) химическое связывание между атомами галогенов и халькогенов в кластерах типа  $[\text{Mo}_3\text{X}_7\text{Y}_7]^{3-}$  ( $\text{X} = \text{S}, \text{Se}, \text{Te}; \text{Y} = \text{Br}, \text{I}, \text{Cl}$ ).

Актуальность математического моделирования динамики развития злокачественных опухолей, вызвана необходимостью оценки различных факторов, которые по ряду причин бывает трудно или невозможно варьировать в прямом эксперименте. В частности, в нашей модели впервые учтен такой важный феномен как локальное межклеточное взаимодействие. Особенно актуальны направления исследования, позволяющие приблизиться к возможности управления или частичного контроля динамики системы благодаря лучшему пониманию взаимосвязи различных факторов.

Явление взрывной кристаллизации, помимо теоретического интереса, представляет также и практическую ценность в связи с растущим применением аморфных и нано-материалов в современной технике. В частно-

сти, при выборе аморфных материалов необходимо учитывать необыкновенно низкие температуры, при которых может развиваться взрывная кристаллизация. Для этого необходимо осознать это явление в рамках некоторой теоретической концепции, дополняющей имеющиеся количественные исследования.

Описание взаимодействия атомов внутри молекулы в терминах динамической системы находится в русле общей тенденции последних лет придать более строгий характер таким понятиям как наличие и тип химической связи, что позволило бы в перспективе анализировать химические взаимодействия с помощью качественных и топологических методов. Здесь мы применяем этот подход для решения частной задачи о прояснении нетипичного характера межатомного взаимодействия в ряде неорганических кластеров.

### **Цели и задачи исследования**

Целью работы является

- разработка модифицированного метода анализа фазовых портретов для анализа динамики систем, в которых первичное значение имеет отношение независимых переменных друг к другу и скорость изменения этой величины во времени;
- разработка и анализ математических моделей ряда реальных триггерных систем в области популяционной биологии, физики и химии.

Для достижения цели необходимо решить следующие задачи:

- Математически обосновать модификацию метода анализа фазовых портретов;
- Построить и с помощью предлагаемого метода проанализировать математическую модель взаимодействия опухолевых клеток с организмом, показать ее триггерный характер, выделить основные динамические режимы, выделить характерные пороговые эффекты и проинтерпретировать их с точки зрения реальных процессов в организме.
- Построить и с помощью предлагаемого метода проанализировать математическую модель процесса взрывной кристаллизации, учитывающую основные типы выделения и поглощения энергии, вывести возникающие в ней пороговые эффекты и сопоставить их с имеющимися экспериментальными данными.
- Построить математическую модель межатомного взаимодействия в терминах триггерной системы и применить ее для разрешения вопроса о природе межатомной связи в рассматриваемых неорганических кластерах.

**Научная новизна работы** заключается в следующих новых результатах:

1. Предложена новая модификация метода фазовых портретов.
2. Построена математическая модель взаимодействия опухолевых клеток с организмом, в которой впервые был учтен феномен локального межклеточного взаимодействия.
3. Выявлен и в рамках модели объяснен ряд пороговых эффектов, связанных с возникновением, ростом и формообразованием солидных опухолей в однородной ткани, началом и характером метастазирования, переходом метастаз через границу между различными тканями.
4. Предложено теоретическое обоснование модельных экспериментов для оценки воздействия экзо- и эндогенных факторов на риск развития онкологического заболевания.
5. Впервые построена энергетическая модель взрывной кристаллизации в тонких пленках, учтено влияние формы и локальной кривизны фронта кристаллизации, предсказывается ряд эффектов, которые должны наблюдаться в пленках различной толщины и геометрии.
6. Прояснена природа нетипичного межатомного взаимодействия в ряде неорганических кластеров.

### **Теоретическая и практическая ценность результатов**

**Теоретическая ценность** работы заключается в разработке новой модификации метода фазовых портретов и его применении к анализу ряда триггерных систем. Метод применен к построению и анализу обобщенной модели взаимодействия злокачественной опухоли и организма. При этом впервые были учтены такие факторы, как локальное межклеточное взаимодействие, зависимость скорости деления опухолевых клеток от их локальной концентрации и зависимости этой скорости от кривизны поверхности солидной опухоли. Предлагаемая модель взрывной кристаллизации представляет собой теоретическое обоснование исследуемого явления, показана связь между некоторыми параметрами этого процесса и динамическим соотношением между основными видами поглощения и выделения энергии в процессе взрывной кристаллизации. Динамическая модель межатомного взаимодействия позволила объяснить нетипичный характер взаимодействия в рассматриваемых структурах как триггерной модели, стремящейся к вырожденному предбифуркационному состоянию при внешнем возмущении.

**Практическая ценность** предлагаемого метода состоит в его применимости к конкретным задачам управления. В частности, его применение при планировании и интерпретации результатов экспериментов, направленных на тонкую оценку воздействия внешних и внутренних факторов на риск развития онкологических заболеваний, позволило выявить статистически достоверное воздействие некоторых факторов на риск развития

опухолевого заболевания, которые не регистрировались применяемыми ранее методами экспериментального исследования.

Предлагаемая энергетическая модель взрывной кристаллизации может быть использована для целенаправленного варьирования соотношений между различными видами поглощения и выделения энергии с целью управления процессом взрывной кристаллизации и создания тонких поликристаллических пленок с требуемыми свойствами.

### **Методы исследования**

Поставленные в работе задачи решались с использованием методов качественной теории дифференциальных уравнений и теории бифуркаций. Квантово-химические расчеты выполнялись с помощью программного пакета ADF2005, анализ электронной плотности в критических точках проводился с помощью программы Xaim, основанной на топологической теории «Атомы в молекулах» Р. Бейдера.

### **Достоверность научных положений**

Достоверность научных положений, результатов и выводов, содержащихся в диссертационной работе, основывается на классических методах качественной теории дифференциальных уравнений и теории бифуркаций и подтверждается сравнением полученных результатов с некоторыми известными, а также рядом проведенных экспериментов, подтверждающих предсказания теории. Достоверность квантово-химических расчетов основывается на применении широко используемого в этой области программного пакета ADF2005.

### **Личный вклад диссертанта**

Личный вклад диссертанта состоял в разработке математического обоснования модификации метода фазовых портретов, математическом обосновании и анализе модели популяционного взаимодействия опухолевых клеток с организмом, теоретическом обосновании и интерпретации результатов экспериментов по оценке воздействия экзо- и эндогенных факторов на риск развития онкологического заболевания, математическом обосновании и анализе энергетической модели взрывной кристаллизации, проведении квантовохимических расчетов и анализе природы химической связи в рассматриваемых комплексах.

### **На защиту выносятся:**

1. Модификация метода анализа и построения фазовых портретов.
2. Построение и результаты исследования популяционной модели взаимодействия опухолевых клеток с организмом:

- анализ пороговых эффектов, связанных с возникновением, ростом и метастазированием солидных форм опухоли в однородной ткани;
  - анализ эффектов, возникающих при достижении опухолью границы раздела между двумя разными тканями;
  - результаты качественного анализа оценки воздействия внешних и внутренних факторов на риск развития онкологического заболевания.
3. Построение и анализ модели взрывной кристаллизации тонких пленок:
- Описание процесса взрывной кристаллизации как частного проявления механизма цепной реакции, управляемого соотношением между несколькими основными видами поглощения и выделения энергии;
  - Анализ эффекта зависимости скорости движения фронта кристаллизации от его локальной кривизны;
  - Результаты исследования пороговых эффектов, определяющих начало и завершение процесса взрывной кристаллизации и характерные точки формообразования фронта кристаллизации.
4. Результаты анализа модели межатомного взаимодействия.
- Объяснение нетипичного характера межатомного взаимодействия в рассматриваемых структурах как триггерной модели, стремящейся к вырожденному состоянию при внешнем возмущении.

### **Апробация результатов**

Основные результаты работы были представлены на следующих конференциях и симпозиумах:

1. Научная конференция, посвященная 75-летию М.А. Кривоглаза «Теория неидеальных кристаллов», 16-18 июня 2004, Институт металлофизики им. Г.В. Курдюмова, Киев.
2. 8th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics, July 18-21, 2004, Orlando, Florida, USA, SCI 2004/ ISAS 2004.
3. 2 Международный Евро-Азиатский симпозиум по магнетизму «Euro-Asian Symposium Trends in Magnetism» (EASTMAG-2004), Институт физики им. Л.В. Киренского СО РАН, 24-27 августа, 2004.
4. XIII Международный симпозиум «Сложные системы в экстремальных условиях», Красноярск, 4-10 сентября, 2006.
5. The 6th European Conference on Ecological Modelling ECEM '07, Trieste, November 27-30, 2007.
6. VII международная конференция «Идентификация систем и задачи управления», Москва 28-31 января 2008, Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН.

7. Семинар по теоретической биофизике под руководством к.ф.-м.н. С.И. Барцева, Институт биофизики СО РАН, 6 июня 2008 г.

### Публикации

Основные материалы диссертационной работы опубликованы в 13 работах, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, 2 – в рецензируемых изданиях, 1 препринт, 6 – в материалах и трудах конференций, 1 – в электронном архиве Cornell University.

### Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка литературы. Работа без библиографического списка содержит 86 страниц машинописного текста и библиографический список из 77 наименований. Работа содержит 4 таблицы, 25 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обосновывается актуальность темы диссертационной работы, формулируется цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость результатов работы, выносимых на защиту, дается краткое описание работы.

**В первой главе** дается обзор понятий и методов качественной теории дифференциальных уравнений и теории бифуркаций; вводится понятие триггерной системы; отмечается роль вариации начальных условий и параметрического возмущения системы как математического эквивалента внешнего импульса; критическая величина импульса моделируется пороговыми значениями начальных условий, при которых система переходит через сепаратрису, или пороговыми значениями параметров, при которых в системе происходит бифуркация. Показывается, что ряде задач оказывается более удобным изображать фазовый портрет не в координатах  $(x, y)$ , а в координатах  $(v, \dot{v})$ , где  $v = x/(x+y)$ . Это особенно удобно при анализе таких динамических систем, где особенное значение имеют не столько независимые переменные сами по себе, сколько величина их отношения друг к другу и скорость изменения этой величины.

**Во второй главе** развивается и анализируется обобщенная модель взаимодействия популяции опухолевых клеток с организмом.

**В разделе 2.1** дается краткое понятие о модели «хищник-жертва» и ее основных модификациях, в частности, об обобщенной модели Колмогорова  $\dot{x} = a(x)x - b(x)y$ ,  $\dot{y} = c(x)y$ , где  $x$  и  $y$  – плотности популяций жертвы и хищника соответственно,  $da/dx < 0$ ,  $a(0) > 0 > a(\infty) > -\infty$ ,  $dc/dx > 0$ ,  $c(0) < 0 < c(\infty)$ ,  $b(x) > 0$  при  $x > 0$ ,  $b(0) \geq 0$ . Такая система



характеризуется наличием двух (седло-устойчивый узел) или трех (седло-седло-узел) особых точек.

**В разделе 2.2** обобщенная модель Колмогорова модифицируется для случая системы опухоль-организм в случае диффузных опухолей:

$$(I) \quad \dot{x} = a(x)x - b(x)y - \sigma x + \alpha, \quad \dot{y} = c(x) - dy,$$

где  $x$  и  $y$  – плотности популяций опухолевых клеток и клеток иммунной системы организма, соответственно,  $\alpha$ ,  $\sigma$ ,  $d$  – положительные константы, а  $a(x)$ ,  $b(x)$ ,  $c(x)$  – гладкие функции, причем: 1)  $a(0) = 0$ ;  $a(\infty) < 0$  и существует такая точка  $x_0 > 0$ , что  $a'(x) > 0$  при  $0 < x < x_0$  и  $a'(x) < 0$  при  $x > x_0$ , причем  $a(x_0) > 0$ ,  $a''(x) < 0$  при  $x > 0$ ,  $a'''(x) < 0$  при  $0 < x < x_0$ . 2)  $b'(x) > 0$  при  $0 < x < x_r$ ;  $b(0) = 0$ ;  $b(x) = b > 0$  при  $x > x_r$ . 3)  $c'(x) > 0$ ,  $c(0) = c_1$ ,  $c(\infty) = c_2$ ,  $0 < c_1 < c_2$  – константы,  $c''(x) < 0$  при  $x > 0$ .

При этом были учтены следующие факторы: 1. *Феномен контактного взаимодействия*, подавляющий деление раковых клеток и описываемый функцией  $a(x)$ . 2. *Прирост численности опухолевых клеток* под действием канцерогенных факторов, описываемый константой  $\alpha$  в первом уравнении системы. 3. *Иммунный ответ*, характеризуемый активностью НК-клеток, динамика которых описывается уравнением  $\dot{y} = c(x) - dy$ . 4. *Эффект насыщения* НК-клеток, описываемый функцией  $b(x)$ , асимптотически стремящейся к некоторой константе  $b > 0$ .

Главные изоклины системы имеют вид  $y = \frac{(a(x) - \sigma)x + \alpha}{b(x)}$  и

$y = \frac{c(x)}{d}$ . Изоклина  $y = \frac{c(x)}{d}$  имеет тот же вид, что и функция  $c(x)$ . Рас-

смотрим функцию  $g(x) = (a(x) - \sigma)x + \alpha$ . Из выражений для производных  $g'(x) = a(x) - \sigma + xa'(x)$ ,  $g''(x) = 2a'(x) + xa''(x)$ ,  $g'''(x) = 3a''(x) + xa'''(x)$  и вида функции  $a(x)$ , получаем  $g''(x) < 0$  при  $x \geq x_0$ ;  $g''(0) > 0$ ,  $g''(x_0) < 0$ ;  $g'''(x) < 0$  при  $0 < x < x_0$ , откуда следует, что существует единственная точка  $0 < x^0 < x_0$ , что  $g''(x) > 0$  при  $0 < x < x^0$  и  $g''(x) < 0$  при  $x^0 < x < x_0$ . Таким образом,  $g''(x) > 0$  при  $0 < x < x^0$  и  $g''(x) < 0$  при  $x > x^0$ . Учитывая, что  $g'(0) < 0$ ,  $g'(x_1) < 0$ , график функции  $g(x)$  имеет вид немонотонной кривой (Рис.1). Варианты 1 и 5 характеризуются наличием единственной стационарной точки, узла или фокуса. Если равновесия устойчивые, система стабилизируется в стационарных точках в низкой (случай 1) или высокой (случай 5) численностью опухолевых клеток.

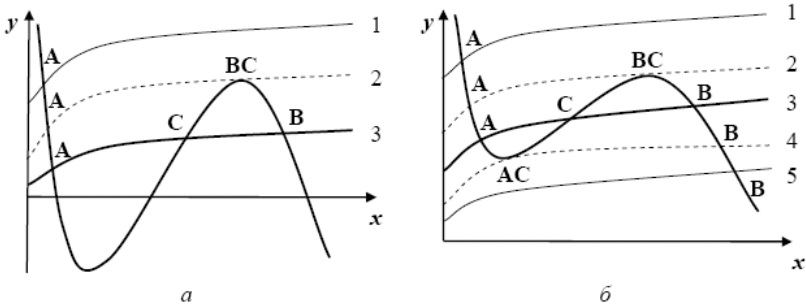


Рис. 1. Возможные варианты взаимного расположения главных изоклин системы (I) в случае, когда изоклина вертикальных наклонов имеет три точки (а) и одну точку (б) пересечения с осью  $x$

Случаи 2 и 4 негрубые, в системе происходит бифуркация. Случай 3 характеризуется наличием седла и двух узлов/фокусов (Рис. 2.)

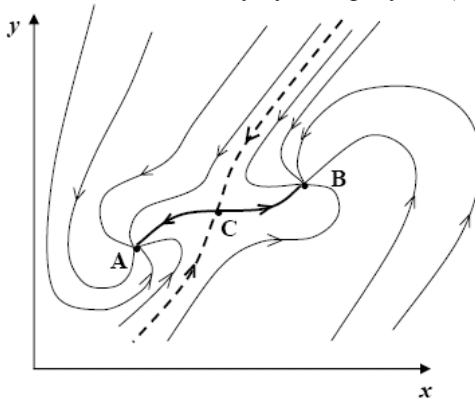


Рис. 2. Фазовый портрет системы с двумя устойчивыми стационарными точками А и В и одной седловой точкой С

Триггерный характер системы может быть использован для использования двух типов управления динамикой системы.

*Первый тип* связан с перебросом изображающей точки  $(x, y)$  через сепаратрису «влево» и достигается либо резким уменьшением количества опухолевых клеток в ткани, либо повышением концентрации НК-клеток.

*Второй тип* связан с варьированием параметров системы и изменением положения стационарных точек. При сдвиге седловой точки С вправо вероятность онкологического заболевания в организме снижается.

**В разделе 2.3** рассматривается рост солидных опухолей, моделируемый задачей в двумерном случае. Вначале задача рассматривается для случая узкого фазового портрета, когда динамика опухолевых функций

описывается уравнением  $\dot{x} = \varphi(x) = a(x)x - b(x)y_0 - \sigma x + \alpha$ . Вводится понятие локальной плотности раковых клеток на границе опухоли  $v = \frac{S_c}{S} = \frac{R-r}{2R}$ , где  $S_c = \pi R^2 - \pi(R-2r)^2 = 4\pi r(R-r)$ ,  $S = \pi(R+2r)^2 - \pi(R-2r)^2 = 8\pi rR$ . Пусть  $V = 2\pi R\dot{R}$  – скорость роста площади, занимаемой раковыми клетками, тогда  $V = S\varphi(v) = 8\pi rR\varphi(v)$ ,  $2\pi R\dot{R} = 8\pi rR\varphi(v)$  и  $\dot{v} = 2\varphi(v)(1-2v)^2 = \psi(v)$ . Функция размножения  $\psi(v)$  в случае солидных опухолей изображена на рис. 3.

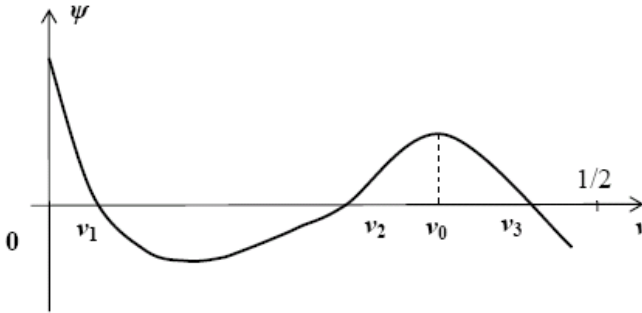


Рис. 3. Скорость роста концентрации раковых клеток на границе опухоли  $\psi(v)$  (сплошная линия) и исходная функция размножения  $\varphi(v)$  (пунктирная линия)

В случае солидных опухолей существует минимальный, максимальный и пороговое значение радиуса кривизны, а также радиус  $R_0$  наиболее быстрого размножения раковых клеток. Между  $R_2$  и  $R_0$  сферическая форма роста устойчива по отношению к малым деформациям опухоли (рис. 4а). При  $R_0 < R < R_3$  сферический рост становится неустойчивым, деформации растут, и опухоль приобретает форму, например, вытянутого эллипсоида (рис. 4б). Пока кривизна кончика  $R > R_0$ , он продолжает вытягиваться, приобретает форму тяжа (рис. 4в). Если же на конце тяжа  $R < R_0$ , то на некотором расстоянии от конца тяжа могут появиться новые отростки (рис. 4г) с возможным отрывом отростков на участках отрицательной скорости размножения (рис. 4д) или полным отрывом тяжа (рис. 4е).

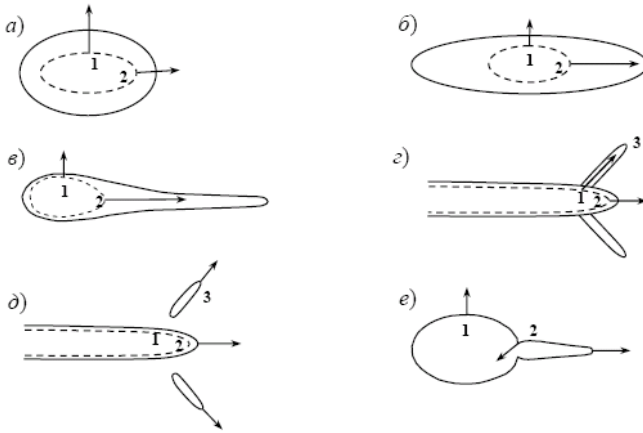


Рис. 4. Рост и формообразование опухоли при малых деформациях. Пунктиром изображена деформированная опухоль, сплошной линией – форма опухоли через некоторое время после деформации. Стрелками показаны величина и направление роста опухоли в соответствующих точках

В случае широкого фазового портрета (Рис. 5) в координатах  $(R, \dot{R})$  на траекториях справа от сепаратрисы имеются два ниспадающих участка потери устойчивости сферического роста, на первом из них древовидные структуры имеют вид тончайших нитей.

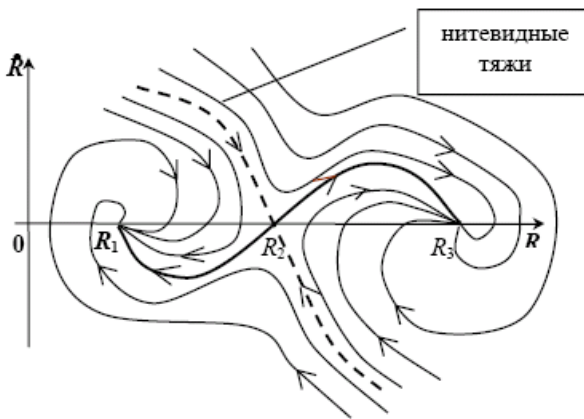


Рис. 5. Фазовый портрет роста солидных опухолей.

Оценим скорость роста опухоли  $R = R(t)$ , используя приближение кривой размножения в виде функции  $\omega(v) = C$ , что  $C(v_0 - v_2) = \int_{v_2}^{v_0} \omega(v) dv$ .

Тогда  $\dot{R} = 4rC$  и  $R = 4rCt + B$ , где  $B = \text{const}$  и радиус нарастает линейно. Однако, при более сложной аппроксимации  $\chi(v) = \alpha v - \beta$  на первом участке  $[R_2, R_0]$  легко показать, что  $R(t) = r/(-2De^{\alpha t} - 2\beta/\alpha + 1)$ .

Пусть в процессе роста опухоль достигает границы между двумя различными тканями 1 и 2 и функция  $\varphi_1(v)$  задает скорость размножения раковых клеток в первой ткани, а функция  $\varphi_2(v)$  во второй,  $v_2, v_3$  — точки начала и окончания роста опухоли в первой ткани,  $v^2, v^3$  — аналогичные точки во второй ткани,  $v_0$  и  $v^0$  — точки максимальной скорости роста в тканях 1 и 2 соответственно,  $v_c$  и  $v^c$  — локальная концентрация раковых клеток в точке контакта опухоли с соседней тканью. Тогда возможны три принципиально различные варианта:

1)  $v_3 < v^2$  (рис. 6а). В этом случае опухоль никогда не переходит через границу между тканями.

2)  $v_2 < v^2$  и  $v^2 < v_3 < v^3$  (рис. 6б).

а) Если при движении в направлении 1 → 2 и в момент соприкосновения с границей ткани 2 концентрация  $v_c < v^2$ , то движение опухоли приостановится до достижения  $v^2$ , после чего продолжится движение внутри ткани 2. Если же  $v_c > v^2$ , то опухоль распространяется внутрь соседней ткани. При  $v_c < v_0$  и  $v_c < v^0$  сохранится неустойчивый характер роста, при  $v_c > v_0$  и  $v_c > v^0$  — устойчивый. При  $v_0 < v_c < v^0$  устойчивый рост сменяется неустойчивым и тяж при прорастании из 1 в 2 начинает активно ветвиться и метастазировать. Теоретически возможен и случай  $v^0 < v_c < v_0$ , когда неустойчивый рост в ткани 1 сменяется устойчивым ростом в ткани 2.

б) При движении к границе со стороны ткани 2 переход через границу невозможен при  $v_c > v_3$  и осуществляется при  $v_c < v_3$ . Устойчивый рост может сменяться неустойчивым и наоборот, возможны ситуации, когда граница между тканями оказывается проницаемой лишь в одну сторону.

3)  $v_2 > v^2$  и  $v_3 < v^3$  (рис. 6в). В этом случае всегда возможен переход из ткани 1 в ткань 2, а обратный переход осуществляется лишь при  $v_2 < v^c < v_3$ .

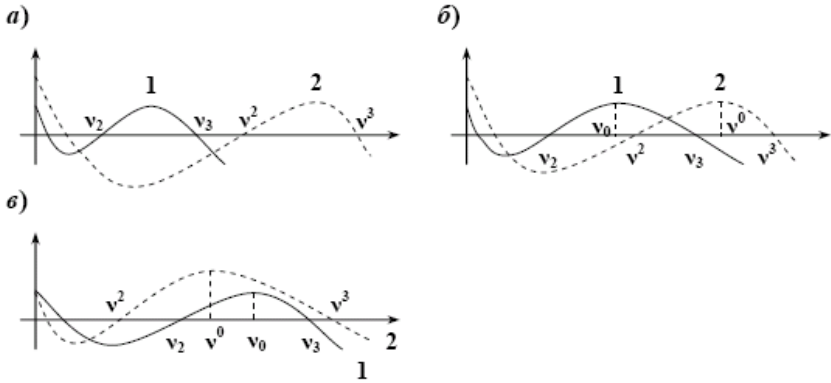


Рис. 6. Возможные варианты взаимного расположения интервалов положительной скорости роста опухоли в тканях 1 и 2.

Кривые размножения в разных тканях могут отличаться очень существенно, например, в печени эта кривая сдвинута резко влево, а в селезенке резко вправо. В общем случае, при переходе опухоли из ткани 1, где функция размножения сдвинута вправо, в ткань 2, где она сдвинута влево, многократно возрастает риск развития онкологического заболевания в ткани 2 в силу накопления раковых клеток в ткани 1 при переходе границы.

В конце раздела в рамках нашего подхода интерпретируются эффекты, связанные с проращанием тяжа внутрь лимфатического узла или капилляра и эффекты метастазирования на стадии сосудистого роста опухоли.

**В разделе 2.4** дается описание нового качественного подхода к оценке влияния экзо- и эндогенных факторов на риск развития опухоли в организме. Пусть в эксперименте участвует  $N$  подопытных животных. Изобразив все сепаратрисы на одном графике, мы получим картину, изображенную на рис. 7. Вся плоскость разбивается на три подобласти: область седловых точек  $G_0$ , область неустойчивых точек  $G_1$  и область устойчивых точек  $G_2$ . При введении здоровым животным с активностью иммунной системы  $y_0$  различных доз опухолевых клеток риск развития ракового заболевания должен быть близок к нулю внутри  $G_1$  (то есть, при  $0 < x < x^1$ ) и к единице внутри  $G_2$  ( $x > x^2$ ), принимая все значения между нулем и единицей внутри  $G_0$  ( $x^1 < x < x^2$ ).

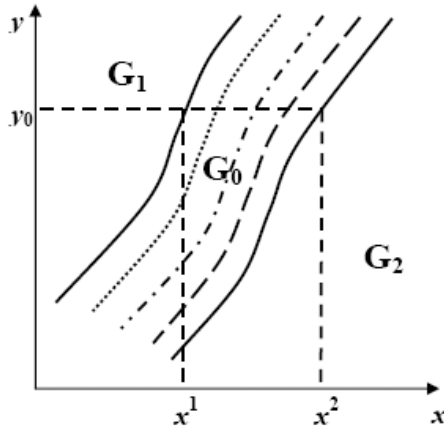


Рис. 7. Статистическое распределение сепаратрис на фазовой плоскости.

В координатах зависимости смертности от дозы инокулированных раковых клеток, статистическая картина представляет собой S-образную кривую, изображенную на рис. 8 сплошной линией. При этом дозы  $N_1$  и  $N_2$  соответствуют концентрациям в ткани  $x^1$  и  $x^2$  на рис.8.

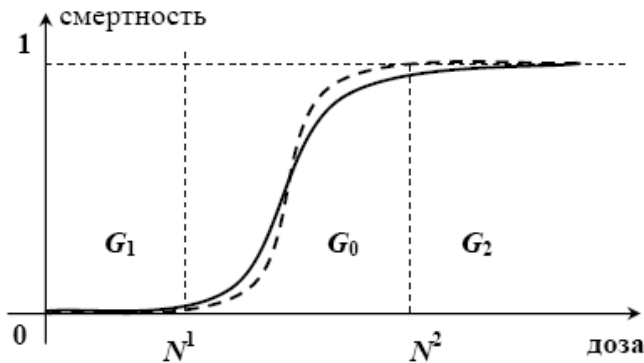


Рис. 8. Зависимость смертности от дозы инокулированных клеток. Сплошная линия – контрольная группа, пунктирная линия – подопытные группы.

У экспериментальных групп кривая может сместиться и поменять форму, участки ниже контрольной кривой соответствуют дозам, понижающим вероятность развития ракового заболевания, а выше – повышающим ее.

**В разделе 2.5** приводится описание двух модельных экспериментов, направленных на оценку воздействия эндогенных и экзогенных факторов

на вероятность развития опухоли у подопытных животных в модельных экспериментах.

**Третья глава** посвящена исследованию феномена взрывной кристаллизации в тонких аморфных и нанокристаллических пленках. Во введении дается описание этого явления, основные направления и результаты его исследования. Затем предлагается модель процесса взрывной кристаллизации, как цепной реакции, контролируемой соотношением между несколькими основными видами поглощения и выделения энергии. Рассматривается круговая область радиуса  $R$ , состоящая из кристаллической фазы с характерным межатомным размером  $r$  внутри аморфной фазы тоже с характерным размером  $r$ . Определяется "плотность кристаллизованности"  $\nu$  на границе кристаллической и аморфной фаз как отношение

$$\nu = \frac{R-r}{2R}.$$

На рис. 9 изображены кривые, отражающие зависимость выделения и поглощения энергии  $E$  от плотности  $\nu$  в расчете на элементарный акт кристаллизации для пленки заданной толщины. Поглощение обуславливается деформацией границы (колоколообразная кривая 1 с максимумом в точке  $\nu = 1/2$ ), а также теплоотводом в кристаллическую фазу (монотонно и с насыщением убывающая кривая 2) и теплоотводом в подложку (горизонтальная прямая 3).

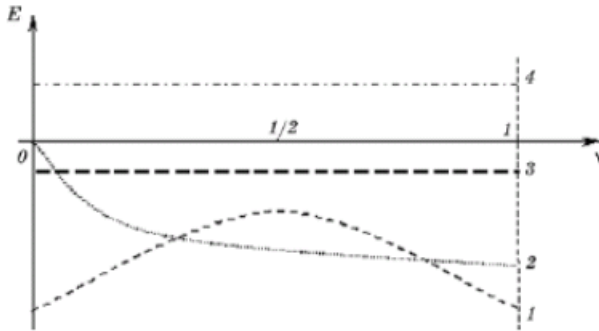


Рис. 9. Зависимость выделения и поглощения энергии от плотности  $\nu$  в расчете на элементарный акт кристаллизации для каждого из процессов выделения и поглощения энергии. 1 – потери энергии на деформацию границы; 2 – поглощение энергии кристаллической фазой; 3 – потери за счет теплоотвода в подложку; 4 – выделение энергии в процессе ВК.

Выделение энергии происходит в результате процесса ВК (горизонтальная прямая 4). Зададим кривую 1 функцией  $f_1(\nu) = -a(\nu - 1/2)^2 - b$ , кривую 2 функцией  $f_2(\nu) = -c \ln(\nu + 1)$ , где  $a, b, c$  – положительные параметры, и рассмотрим их сумму  $h = f_1 + f_2$ . Обозначим  $\gamma = c/a > 0$ . Тогда



$h'(v) = -a \left( \frac{\gamma}{v+1} + 2v - 1 \right)$  и получаем следующие типы суммарной энергетической кривой для функций  $h_1$  (рис. 10а) и  $h_2$  (рис. 10б)

1) Суммарная кривая полностью лежит выше прямой  $E = \alpha$  (кривая 1; рис. 10а, 10б). В этом случае ВК начинается спонтанным образом в процессе напыления пленки, когда ее толщина достигает критического значения  $d > d^+$ , причем кристаллизуется весь образец. 2) Суммарная кривая пересекает прямую  $E = \alpha$  в единственной точке  $v_3$  (кривая 2; рис. 10а, 10б), тогда ВК начинается спонтанно, но прекращается при достижении радиуса  $R_3 = R(v_3)$ . Если  $v_3 > 1/2$  (то есть  $R_3 < 0$ ), то образец будет представлять собой кристаллическую фазу с включениями аморфной фазы радиуса  $|R_3|$ .

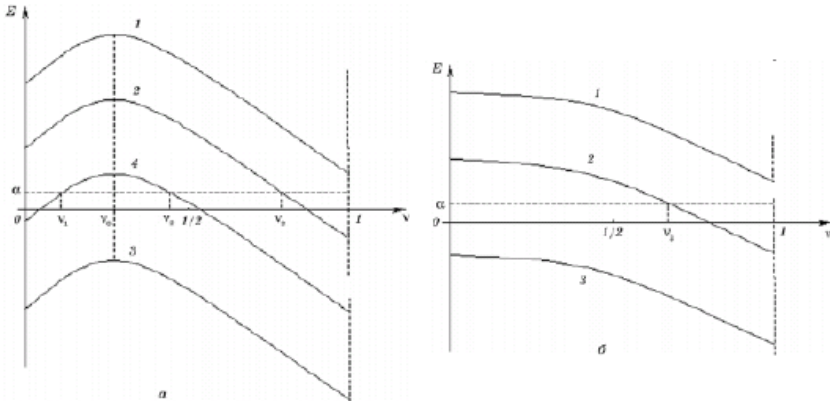


Рис. 10. Различные типы энергетических кривых, представляющих суммарный результат сложения количества выделенной и поглощенной энергии на один элементарный акт кристаллизации для функций  $h_1$  (а) и  $h_2$  (б).

3) Если суммарная кривая лежит ниже прямой  $E = \alpha$  (кривая 3; рис. 10а, 10б), то ВК не реализуется в силу высокого теплоотвода в подложку. 4) Кривая пересекается с прямой  $E = \alpha$  в двух точках  $v_1$  и  $v_2$  (кривая 4; рис. 10а). В этом случае ВК начинается, если инициирующий импульс энергии достаточен для образования кристаллической фазы радиуса  $R_1 = R(v_1)$ , далее она развивается самоподдерживающимся образом и прекращается, когда радиус кристаллической фазы достигает значения  $R_2 = R(v_2)$ .

Если энергетическая кривая имеет максимум в точке  $v_0$  (рис. 10а), то значение  $R_0$  представляет собой величину радиуса, соответствующего наиболее быстрой кристаллизации на границе кристаллической области. При  $R_1 < R < R_0$  участки с большей кривизной растут медленнее, а более

пологие участки быстрее, таким образом, круговая форма роста устойчива. При  $R_0 < R < R_2$  круговая форма ФК неустойчива, небольшая деформация начинает увеличиваться, и ФК приобретает все более вытянутую форму. Пока на остром конце ФК  $R > R_0$ , он продолжает вытягиваться, при  $R < R_0$  участки с наибольшей скоростью кристаллизации расположены на некотором расстоянии от конца отростка, и в этих местах могут появиться вторичные отростки, придающие ФК форму разветвления. Если энергетическая кривая представлена монотонно убывающей функцией (рис. 10б), то неустойчивость будет наблюдаться с самого начала спонтанной кристаллизации. В этом случае форма кристаллической фазы будет представлять собой древовидные ветвящиеся структуры фрактального типа (рис. 10д). В заключение приводятся схемы двух экспериментов, позволяющих проверить соответствие модели экспериментальным данным

**В четвертой главе** исследуются так называемые «специфические невалентные» взаимодействия между атомами в ряде неорганических кластеров. Вначале дается краткое введение в «теорию атомов в молекулах» Р. Бейдера. Рассмотрим стационарное уравнение Шредингера

$$\Delta\psi + \frac{2m}{\hbar^2}[E - U(\vec{r})]\psi = 0, \text{ тогда распределение электронной плотности}$$

находится в виде  $\rho(\vec{r}, \vec{X}) = N \int \psi^*(\vec{x}, \vec{X})\psi(\vec{x}, \vec{X})d\tau$ , где  $\vec{x}$  – координаты электронов,  $\vec{X}$  – координаты ядер,  $d\tau$  означает интегрирование по спиновым и декартовым координатам электронов. Гессиан функции  $\rho$  в критической точке  $\mathbf{r}_c$  ( $\text{grad } \mathbf{r}_c = 0$ ) и записывается в виде матрицы

$$\mathbf{A}(\mathbf{r}_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix}_{r=r_c}$$

Поскольку эта матрица действительна и симметрична, она всегда может быть приведена в новых координатных осях  $\mathbf{r}'(x', y', z')$  к диагональному виду

$$\Lambda = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x'^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y'^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z'^2} \end{pmatrix}_{r'=r_c} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix},$$

Вводится понятие ранга  $\omega$  – числа ненулевых  $\lambda$ , и сигнатуры  $\sigma$  – суммы их знаков. Точка (3, -1), где  $\omega = 3$ ,  $\sigma = -1$ , называется критической точки связи, ее наличие является признаком наличия химической связи.

Далее рассматривается природа взаимодействий галоген-халькоген в структурах кластеров типа  $[\text{Mo}_3\text{X}_7\text{Y}_7]^{3-}$  ( $\text{X} = \text{S}, \text{Se}, \text{Te}$ ;  $\text{Y} = \text{Br}, \text{I}, \text{Cl}$ ) (Рис.11) на основе квантово-химических расчетов методом ТФП. Показывается, что с математической точки зрения взаимодействие галоген-халькоген в рассматриваемой системе описывается системой триггерного типа с двумя узловыми и одной седловой точкой, где в качестве траекторий динамической системы выступают градиентные линии электронной плотности системы. Специфичность этого типа связей проявляется в том, что величины характерных межатомных расстояний с их участием существенно больше значений, обычно соответствующих ковалентным связям, но при этом существенно меньше этих же величин в таких известных невалентных связях, как вандерваальсовы.

Как видно на рис. 11, связи галоген-халькоген характеризуются относительно небольшим, хотя и четко выраженным интегралом перекрывания электронных плотностей атомов S и Br, со значениями электронной плотности, представленными в Таблице 1.

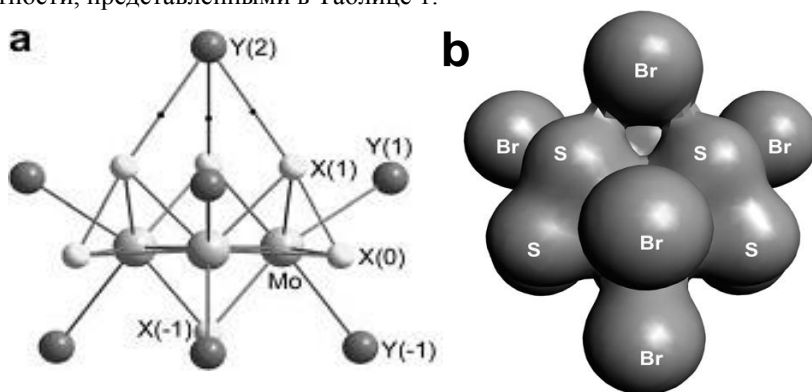


Рис. 11. *a* – проекции кластера  $[\text{Mo}_3\text{X}_7\text{Y}_7]^{3-}$  ( $\text{X} = \text{S}, \text{Se}, \text{Te}$ ;  $\text{Y} = \text{Br}, \text{I}, \text{Cl}$ ).  $\text{Y}_2$  – выделенный атом галогена, образующий специфическую связь с тремя соседними атомами халькогенов  $\text{X}_1$ . *b* – типичная электронная плотность на примере кластера  $[\text{Mo}_3\text{S}_7\text{Br}_7]^{3-}$  со специфическими связями S-Br, имеющими вид характерных перемычек мостикового типа.

Таблица 1. Значения электронной плотности в критических токах связи кластеров  $[\text{Mo}_3\text{X}_7\text{Y}_7]^{3-}$ .

	$\text{Mo}_3\text{S}_7\text{Br}_7$	$\text{Mo}_3\text{S}_7\text{I}_7$	$\text{Mo}_3\text{S}_7\text{Cl}_7$	$\text{Mo}_3\text{Se}_7\text{Cl}_7$	$\text{Mo}_3\text{Te}_7\text{Cl}_7$
$\rho, \text{ca}^{-3}$	0.022	0.020	0.023	0.023	0.019

В силу отрицательного заряда на галогенах между атомами  $\text{Y}_1$  и  $\text{Y}_2$  должно существовать отталкивание. Это предположение подтверждается

результатами расчетов кластера  $[\text{Mo}_3\text{S}_7\text{Br}]^{3+}$ , полученного из исходного удалением атомов Br ( $Y_1$  и  $Y_{-1}$ ) с соответствующей поправкой заряда (Рис. 12a). Расстояние между атомами S и Br ( $Y_1$  и  $Y_2$ ) сократилось с  $3.07\text{\AA}$  до  $2.7\text{\AA}$ , что существенно приближает его к сумме ковалентных радиусов серы и брома, составляющей  $2.16\text{\AA}$ , и указывает на возросшую силу ковалентных взаимодействий галоген-халькоген. Этот вывод следует из анализа электронной плотности кластера  $[\text{Mo}_3\text{S}_7\text{Br}]^{3+}$ , в которой относительная толщина электронных перемычек существенно возросла по сравнению с кластером  $[\text{Mo}_3\text{S}_7\text{Br}_7]^{3-}$  (Рис. 12b) и из данных Таблицы 2, из которых следует, что значения электронной плотности увеличились более, чем в два раза.

Таблица 2. Значения электронной плотности в критических токах связи кластеров  $[\text{Mo}_3\text{S}_7\text{Br}]^{3+}$ .

	$\text{Mo}_3\text{S}_7\text{Br}$	$\text{Mo}_3\text{S}_7\text{I}$	$\text{Mo}_3\text{S}_7\text{Cl}$	$\text{Mo}_3\text{Se}_7\text{Cl}$	$\text{Mo}_3\text{Te}_7\text{Cl}$
$\rho, \text{e}\text{\AA}^{-3}$	0.047	0.043	0.049	0.043	0.036

Таким образом, взаимодействия галоген-халькоген между атомами  $X_1$  и  $Y_2$  в рассматриваемом классе кластеров обусловлены ковалентными связями, сила которых ослаблена в результате увеличенного расстояния между атомами  $X_1$  и  $Y_2$  за счет электростатического отталкивания между ионами  $Y_1$  и  $Y_2$ .

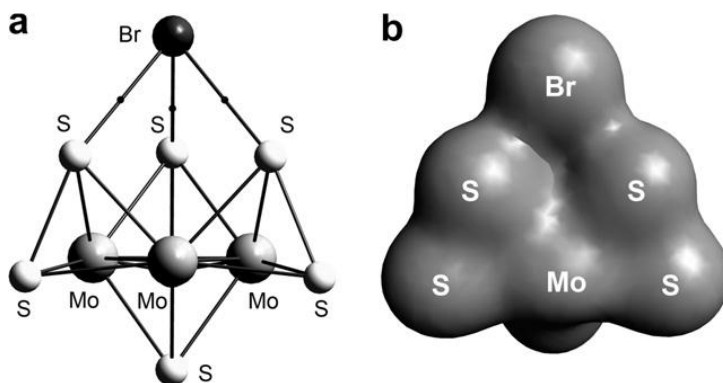


Рис. 13. Структура (a) и электронная плотность (b) кластера  $[\text{Mo}_3\text{S}_7\text{Br}]^{3+}$ .

**В заключении** приводятся основные выводы и результаты работы.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Предложена и математически обоснована модификация метода анализа фазовых портретов.
2. Построена и с помощью предложенного метода проанализирована популяционная модель взаимодействия опухолевых клеток с организмом:
3. Развита и с помощью предлагаемого метода проанализирована модель взрывной кристаллизации тонких метастабильных пленок.
4. С помощью метода фазовых портретов проанализирована природа специфических межатомных взаимодействий в кластерах  $[\text{Mo}_3\text{X}_7\text{Y}_7]^{3-}$  (X = S, Se, Te; Y = Cl, Br, I).

### ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

#### В рецензируемых журналах из списка ВАК

1. Слепков В.А., Суховольский В.Г., Хлебопрос. Р.Г. Моделирование роста и формообразования раковых опухолей// ДАН РАН, т. 411, №. 4, стр. 1 – 4, 2006.
2. Слепков В.А., Суховольский В.Г., Хлебопрос. Р.Г. Популяционная динамика в моделировании роста раковых опухолей // Биофизика, т. 52, вып. 4, стр. 733 – 740, 2007.
3. Е.В. Инжеваткин, В.А. Неговорова, А.А. Савченко, В.А. Слепков, Е.В. Слепов, В.Г. Суховольский, Р.Г. Хлебопрос. Использование пороговых эффектов в управлении популяционной динамикой раковых клеток в организме// Проблемы управления, № 5, стр. 73 – 81, 2008.

#### В других изданиях

4. Слепков В.А., Суховольский В.Г., Хлебопрос. Р.Г. Препринт 011003 Международного центра исследования экстремальных состояний КНЦ СОРАН, Красноярск, 2003 г. 25 с.
5. Khlebopros R.G, Slepkov V.A., Soukhovolsky V.G. Mathematical Model of Solid Tumor Formation// Proceedings of the 8th World Multi-Conference on Systemics, Cybernetics and Informatics, July 18-21, 2004, Orlando, Florida, USA, SCI 2004/ ISAS 2004. V. XVI. P. 43-49.
6. Slepkov V.A., Khlebopros, R.G., Sukhovolsky, V.G., Mironov, Yu.V., Fedorov, V.E., Gabuda, S.P. Mathematical model of solid tumor formation. <http://arxiv.org/abs/q-bio/0401032v1>
7. Слепков В.А., Хлебопрос. Р.Г. Цепная реакция как механизм взрывной кристаллизации аморфных пленок // Металлофизика и новейшие технологии, т. 27, № 1, стр. 8-11, 2005.
8. Слепков В.А. Эволюция рака в организме: пороговые эффекты // Тезисы докладов XIII Международного симпозиума «Сложные системы в экстремальных условиях», Красноярск, 4-10 сентября, 2006, стр. 13-14.

9. Слепков В.А. Формообразование кристаллической фазы при взрывной кристаллизации аморфных пленок // Тезисы докладов XIII Международного симпозиума «Сложные системы в экстремальных условиях», Красноярск, 4-10 сентября, 2006, стр. 27-28.
10. Слепков В.А., Хлебопрос. Р.Г. Фазовые портреты многомерных сложных систем // Труды VII международной конференции «Идентификация систем и задачи управления», Москва 28-31 января 2008, Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, М.: Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, 2008. стр. 68 – 84. ISBN 978-5-91450-002-0.
11. Инжеваткин Е.В., Неговорова В.А., Савченко А.А., Слепков В.А., Слепов Е.В., Суховольский В.Г., Хлебопрос Р.Г. Управление популяционной динамикой раковых клеток в организме // Труды VII международной конференции «Идентификация систем и задачи управления», Москва 28-31 января 2008, Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, М.: Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, 2008, стр. 644 – 668. ISBN 978-5-91450-002-0.
12. V.A. Slepков, R.G. Khlebopros, S.P. Gabuda. Phase portraits of multidimensional ecological systems (approach development) // The 6th European Conference on Ecological Modelling ECEM '07, Trieste, November 27-30, 2007, p. 263.
13. V.A. Slepков, S.G. Kozlova, S.P. Gabuda, V.E. Fedorov. Halogen-chalcogen interactions in  $[\text{Mo}_3\text{X}_7\text{Y}_7]^{3-}$  clusters (X = S, Se, Te; Y = Cl, Br, I) // Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 849, pp. 112 – 115, 2008.