УДК 519.8 doi: 10.15421/321714

О.О. Кузенков, В.Г. Падалко
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

РОЗРОБКА МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ПОПУЛЯЦІЙНОЇ ДИНАМІКИ РЕЗУС АГЛЮТИНОГЕНУ

В роботі розглядається математична модель гомогенної динаміки на прикладі груп людей, які відрізняються за показниками резус-фактору. Розглядається комплекс підходів,що можуть бути застосовані для ідентифікації параметрів моделі в залежності від тих аксіоматичних положень, що приймаються як базові для системи. Проведено дослідження стійкості співвідношення чисельності популяцій у заданий момент часу в залежності від початкових умов. Розглядаються умови виникнення в системі катастроф, наведено відповідні фазові портрети.

В работе рассмотрена математическая модель гомогенной динамики на примере групп людей, которые отличаются резус-фактором. Рассматривается комплекс подходов, которые могут бать использованы для идентификации параметров модели в зависимости от аксиоматических утверждений, положенных в основу моделей. Проведено исследование устойчивости соотношения численностей популяций в заданный момент времени в зависимости от начальных условий. Рассматриваются условия возникновения бифуркаций, приведены соответствующие фазовые портреты.

In this work considered the model of homogeneous dynamic on examples of groups of peoples who are different by the Rh factor. The complex of approach as can be used for identification of models parameters with base are research. Research the question of populations stability quantity for start position. Research the bifurcation effects and illustrate for phase portraits

Ключові слова: математична модель, резус аглютиногену, біфуркація, популяційна динаміка.

Вступ. У наш час рівень антропогенного тиску призводить не тільки до забруднення навколишнього середовища, але, що більш небезпечно, сприяє росту кількості патологій біологічних об’єктів (зниження рівня імунітету, погіршення репродуктивної функції та ін.) В умовах нестабільності факторів середовища, мозаїчності ареалів та видів відчутно збільшується генетична неоднорідність особин видів та окремих популяцій. Ця популяційна неоднорідність має бути врахована та може бути використана при:

- плануванні природоохоронних заходів;
- для проведення екологічного моніторингу;
- при побудові екстраполяційних прогнозів;
- при регулюванні чисельності популяцій стимулюючими методами.

Вкрай важливим у наш час є дослідження рівня генетичної гетерогенності людського населення; накопичення патологічних (рецесивних) генів може

© *Кузенков О.О., Падалко В.Г., 2017*

бути довгий час прихованим, а з деякого моменту виявитися у формі швидкого зростання випадків певних спадкових захворювань.

Використання математичних моделей динаміки гомогенних популяцій, їх комп'ютерна імітація дозволяють ефективно, з мінімальними витратами часу та матеріальних ресурсів виявляти загальні тенденції розвитку популяцій, прогнозувати стан системи та можливі наслідки штучного втручання у процес [3].

Особливості взаємодії резус аглютиногену серед людської популяції. Резус-фактор як один із якісних показників крові вперше був ідентифікований та досліджений при вивчені організму мавпи "Резус" [3]. Наявність або відсутність даного гену не несе безпосередньої загрози організму людини. Вплив резус фактора на людину виявляється лише при взаємодій людей з різними показниками Rh. Одним із прикладів нестандартного впливу резус-фактора на організм людини є процес аглютинації резус-негативної крові при потраплянні в неї резус-позитивного гену. Процес аглютинації чинить значну шкоду немовляті, що має резус позитивного батька та розвивається в тілі резус-негативної жінки. При цьому організм Rh^- жінки сприймає плід як стороннє тіло та починає виробляти антитіла для боротьби з ним. Плід, відчуваючи на собі великий тиск антитіл крові матері, втрачає величезну кількість своїх червоних кров'яних телець, тим самим підштовхуючи свої органи до гіперактивної роботи. В результаті цього в немовляти розвивається рахіт, знижений рівень імунітету, порушення обміну речовин, підвищена чутливість до інфекцій, психічні та розумові відхилення. В свою чергу в крові жінки відбувається процес аглютинації, що знижує її хіміко-біологічні якості [2,3].

Як відомо, масова частка людей з позитивним та негативним показником резус-фактору складає відповідно 85% та 15%[2]. При розробці та дослідженні математичної моделі як базові були використані такі твердження:

1. Ген Rh+ є домінантним, Rh- рецесивним.
2. Суб-популяції не є ізольованими, існує ймовірність, що певна частина нащадків i-ої субпопуляції за своїми фенотипічними ознаками належатиме до суб-популяції з індексом j.
3. В силу гетерогенності популяції, суб-популяції існують у єдиній екологічній ніші, що сама по собі обмежена просторовими та харчовими ресурсами ареалу.

Визначення факторів впливу на динамічний процес. Для опису системи були розглянуті такі параметри:

- a_i - коефіцієнти, що зазначають репродуктивні можливості i-ої популяції до зростання;
- K - ємність ареалу;
- A_{ij} - коефіцієнти перетоку нащадків між популяціями.

Емпіричні данні про співвідношення людей з позитивним та негативним показниками резус-фактора є неповними. Якщо представити, що на ареалі іс-

нують 85% людей з виключно домінантним генотипом “X” та 15% з рецесивним “x”, то динаміку такої системи можна було б описати системою двох диференціальних рівнянь наступного вигляду:

$$\begin{cases} \dot{X} = 0,85^2 \cdot X^2 + 0,85 \cdot 0,15 X \cdot x, \\ \dot{x} = 0.15^2 \cdot x^2. \end{cases}$$

Динаміка системи має наступний вигляд:

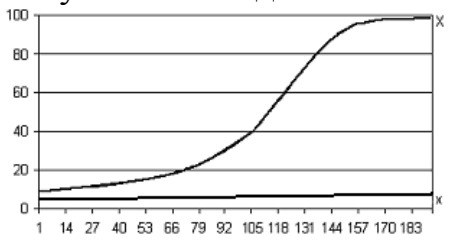


Рис.1 Динаміка системи при початкових умовах $X_0 = 8.5; x_0 = 1.5$

Як бачимо, співвідношення 85/15 не зберігається навіть на протязі незначного терміну. Отже очевидно, що система має більш складну структуру і може бути схематично проілюстрована у вигляді (1).

В основу знань про систему, з урахуванням положень 1-3, представлених раніше, пропонується покласти наступні аксіоматичні твердження:

1. Початкове співвідношення чисельностей популяцій людей з різним показником резус-фактору є довільним;
2. Взаємодія особин відбувається випадково, тобто ймовірність зустрічі двох особин пропорційна добутку чисельностей відповідних популяцій;
3. Вплив резус аглютиногену на особини з різною статтю є однаковим.

Введемо позначення особин, що належать до різних популяцій системи:

“X” - XX - Особини (Rh+);

“Y” - Xx - Особини (Rh+) із змішаним генотипом;

“Z” - xx - Особини (Rh-).

$$\begin{bmatrix} XX + XX = XX \\ XX + Xx = 0,5 \cdot XX + 0,5 \cdot Xx \\ XX + xx = Xx \\ Xx + Xx = 0,25 \cdot XX + 0,5 \cdot Xx + 0,25 \cdot xx \\ Xx + xx = 0,5 \cdot Xx + 0,5 \cdot xx \\ xx + xx = xx \end{bmatrix} \quad (1)$$

Згідно прийнятих аксіоматичних тверджень, схеми репродукцій (1), динаміка системи на $(t+1)$-ому кроці після нормування матиме наступний вигляд:

$$\begin{bmatrix} X \xrightarrow{t} \frac{1}{2}\cdot X + \frac{1}{4}\cdot Y \\ Y \xrightarrow{t} \frac{1}{2}\cdot X + \frac{1}{2}\cdot Y + \frac{1}{2}\cdot Z \\ Z \xrightarrow{t} \frac{1}{4}\cdot Y + \frac{1}{2}\cdot Z \end{bmatrix} \quad (2)$$

На рис.2 представлено динаміку системи, згідно схеми (2).

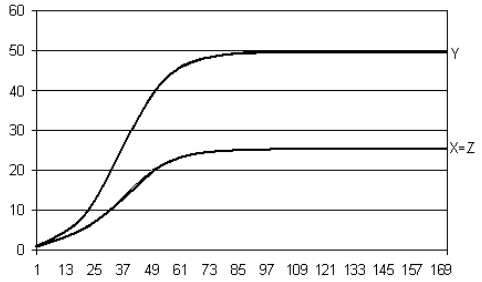


Рис.2. Динаміка системи при початкових умовах $X^0 = Y^0 = Z^0 = 1$, коефіцієнтах перетоку, визначених у схемі (2), репродуктивних коефіцієнтах $a_i = 1$ та ємності ареалу К=100.

Як бачимо, співвідношення біомас субпопуляцій з плином часу змінюється. Причому співвідношення 85% до 15% не встановлюється. Одною з причин сталого співвідношення може бути саме вищезгаданий процес аглютинації(зниження репродуктивної функції у особин жіночої статі при сполученні з резус-позитивним чоловіком).

Вплив процесу аглютинації на коефіцієнти переходу. Розглянемо модель «Особливостей резус-факторних взаємодій між різними людьми різної статі». Запропонований підхід є схожим з попереднім, за тією відмінністю, що в даному підході враховуються певні особливості взаємодії генних сукупностей між собою. В медицині загальновідомим є той факт, що статеві стосунки між резус-позитивним чоловіком та резус-негативною жінкою несуть в собі досить високий рівень загрози для народжуваного немовляти. Даний феномен спричинений процесом аглютинації, що виникає в організмі резус-негативної жінки, при потраплянні в її організм резус позитивної крові. Процес аглютинації не є тимчасовим та призводить до незворотних перетворень в організмі жінки. Отже при наступній вагітності існує загроза виникнення у немовляти патологій, причому з кожними наступними пологами ймовірність патологій збільшується. Безперечно, даний факт впливає саме на коефіцієнт переходу, а не на коефіцієнт репродуктивної функції. Отже, введемо в систему додатковий параметр $\theta \in [0;1]$, який буде безпосередньо впливати на результат продукцій при взаємодіях “XX + xx” та “Xx + xx”.

Аксіоматичні твердження, покладені в основу даного підходу, будуть такі:

1. Початкове співвідношення чисельностей суб-популяцій у відсотковому співвідношенні складає 37,5%/47,5%/15% (данні чисельного дослідження співвідношення людей з різними показниками Rh серед азійської раси).

2. Ймовірність зустрічі двох особин пропорційна добутку чисельностей відповідних ним популяцій.

3. Серед нащадків пар резус позитивного батька та резус негативної матері виживає тільки θ частина немовлят. $\theta \in [0;1]$.

Згідно вищепокладених аксіоматичних тверджень, враховуючи параметр θ, схема репродукції набуде наступного вигляду:

$$\begin{bmatrix} XX \xrightarrow{t} \frac{1}{2}\cdot XX + \frac{1}{4}\cdot Xx + 0\cdot xx \\ Xx \xrightarrow{t} \frac{1}{4}\cdot XX + \frac{1}{4}\cdot Xx + \frac{\theta}{8}\cdot xx \\ xX \xrightarrow{t} \frac{1}{4}\cdot XX + \frac{1}{4}\cdot Xx + \frac{\theta}{8}\cdot xx \\ xx \xrightarrow{t} 0\cdot XX + \frac{\theta}{4}\cdot Xx + \frac{1}{2}\cdot xx \end{bmatrix} \qquad (3)$$

Коефіцієнти переходу системи (3) не відповідають умові $\sum_j A_{ij} = 1$, а отже після процедури нормування вони набудуть такого вигляду зазначених у таблиці 1.

Таблиця 1

Коефіцієнти переходу системи з урахуванням параметра θ

A_{ij}		j		
		1	2	3
i	1	$\frac{0{,}6125}{0{,}85+0{,}15\cdot\theta}$	$\frac{0{,}30625}{0{,}85+0{,}15\cdot\theta}$	0
	2	$\frac{0{,}2375+0{,}15\theta}{0{,}85+0{,}15\cdot\theta}$	$\frac{0{,}425+0{,}075\cdot\theta}{0{,}85+0{,}15\cdot\theta}$	$\frac{0{,}6125\cdot\theta}{0{,}15+0{,}85\cdot\theta}$
	3	0	$\frac{0{,}11875+0{,}075\cdot\theta}{0{,}85+0{,}15\cdot\theta}$	$\frac{0{,}15+0{,}2375\cdot\theta}{0{,}15+0{,}85\cdot\theta}$

Графік динаміки системи з коефіцієнтами переходу з табл.1 буде представлений наприкінці роботи при дослідженні залежності кінцевої точки та початкових умов.

Математичне очікування для початкових умов. Для визначення найімовірнішого початкового стану системи припустимо, що маємо дві популяції домінантного(X) та рецесивного(x) гену. Чисельність генних популяцій відповідно складає n_1 та n_2. Ймовірність комбінації початкових умов розраховується за схемою Бернуллі

$$P = C_{n_2}^{2\cdot k}\cdot C_{2\cdot k}^{2}\cdot p^k\cdot(1-p)^{\frac{n_1+n_2}{2}-k}, \qquad (4)$$

$$p = \frac{n_2}{n_1+n_2}\cdot\frac{n_2-1}{n_1+n_2-1}, \qquad (5)$$

де p – ймовірність виникнення у генній популяції однорідної (наприклад, рецесивної xx) сукупності генів. При визначеній чисельності однієї з фенотипі-

чних рас, наприклад $N(xx)=k$, чисельність двох інших визначається однозначно за формулами:

$$N(XX)=n_1-n_2+k\ , \tag{6}$$

$$N(Xx)=\frac{n_2-2\cdot k}{2}, \tag{7}$$

$$N(xX)=\frac{n_2-2\cdot k}{2}. \tag{8}$$

Згідно формул (4), (5), позначень (6)-(8) та прийнятих знань класичної теорії про взаємодію генів в генних сукупностях, отримаємо математичне очікування чисельностей відповідних фенотипічних рас:

$$M(xx)=\sum_{i=0}^{n_2/2} 2\cdot i\cdot C_{n_2}^{2i}\cdot C_{2i}^{2}\cdot p^i\cdot(1-p)^{\frac{n_1+n_2}{2}-i}, \tag{9}$$

$$M(Xx)=\frac{n_2-2\cdot M(xx)}{2}, \tag{10}$$

$$M(xX)=\frac{n_2-2\cdot M(xx)}{2}, \tag{11}$$

$$M(XX)=\frac{n_1-n_2+2\cdot M(xx)}{2}. \tag{12}$$

В позначеннях (9)-(12) зафіксовано математичне очікування відповідних фенотипічних сукупностей, перший ген якого позначений геном матері, а другий – геном батька. Як бачимо, виконується умова цілісності системи:

$$M(XX)+M(Xx)+M(xX)+M(xx)=\frac{n_1+n_2}{2}.$$

Враховуючи той факт, що статеві стосунки резус-позитивного чоловіка та резус-негативної жінки можуть призвести до патологій у немовляти, встановимо коефіцієнт репродуктивної функції при відповідній генній сукупності рівним нулю та пронормуємо чисельність фенотипів відповідно до математичної моделі.

За результатами чисельних розрахунків, враховуючи репродукцію системи згідно коефіцієнтів переходу табл.1, математичне очікування чисельностей суб-популяцій при заданих біомасах генних сукупностей становитиме:

$$\begin{aligned} N_{xx}^{t+1}&=N_{xx}^{t}+0{,}35\cdot N_{xX}^{t},\\ N_{Xx}^{t+1}&=N_{Xx}^{t}+0{,}29\cdot N_{xX}^{t},\\ N_{xX}^{t+1}&=0,\\ N_{XX}^{t+1}&=N_{XX}^{t}+0{,}36\cdot N_{xX}^{t}. \end{aligned} \tag{13}$$

Розробка математичної моделі динаміки резус аглютиногени. Математична модель динаміки резус аглютиногену представлена такою системою диференціальних рівнянь:

$$\dot{x}_j=\sum_{i=1}^{n}A_{ji}\cdot f_i(x),\qquad j=\overline{1,n}, \tag{14}$$

де x_i – чисельність i-ої субпопуляції. Субпопуляції є більш-менш однорідними з точки зору генотипу, але мають при цьому певні відмінності між собою. Функція $f_i(x)$ описує загальні репродуктивні можливості i–ї субпопуляції при ізольованому розвитку і представлена загальновідомим логістичним законом

$$f_i(x) = a_i \cdot \left(1 - \frac{1}{K}\sum_{l=1}^{n} x_l\right) x_i. \qquad (15)$$

Необхідна умовою цілісності системи:

$$\sum_j A_{ij} = 1. \qquad (16)$$

У випадку $n = 3$ система (14)-(15) набуде наступного вигляду:

$$\begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} = \left(a_1 \cdot A_{11} \cdot x_1 + a_2 \cdot A_{12} \cdot x_2 + a_3 \cdot A_{13} \cdot x_3\right) \cdot \left(1 - \dfrac{x_1 + x_2 + x_3}{K}\right), \\ \dfrac{dx_2}{dt} = \left(a_1 \cdot A_{21} \cdot x_1 + a_2 \cdot A_{22} \cdot x_2 + a_3 \cdot A_{23} \cdot x_3\right) \cdot \left(1 - \dfrac{x_1 + x_2 + x_3}{K}\right), \\ \dfrac{dx_3}{dt} = \left(a_1 \cdot A_{31} \cdot x_1 + a_2 \cdot A_{32} \cdot x_2 + a_3 \cdot A_{33} \cdot x_3\right) \cdot \left(1 - \dfrac{x_1 + x_2 + x_3}{K}\right). \end{cases} \qquad (17)$$

Можливі конфігурації фазових портретів. Особливості динаміки системи у більшості випадків зумовлені співвідношенням її коефіцієнтів. Коефіцієнти, визначені у попередньому розділі, можуть бути покладені як базові, але безумовно будь-яка екологічна система в тій чи іншім мірі залежать від зовнішніх збурень. Згідно існуючих особливостей навколишнього середовища, соціальних та економічних факторів, коефіцієнти системи можуть суттєво змінюватись, спричиняючи при цьому катастрофи (біфуркації). На рис.3-5 представлені можливі конфігурації фазових портретів системи при коефіцієнтах близьких до біфуркаційних.

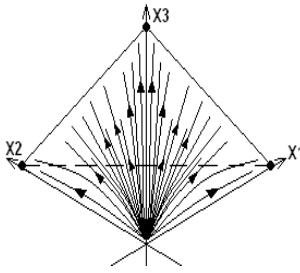


Рис.3. Фазовий портрет сист. (17) A_{ij} **=(Табл.2.),** $a_1 = a_2 = a_3 = 1; k = 100$

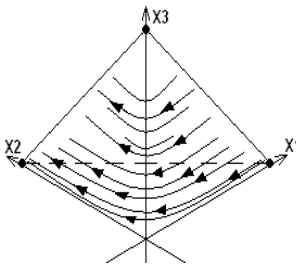


Рис.4. Фазовий портрет сист. (17) при A_{ij} **=(Табл.3.),** $a_1 = a_2 = a_3 = 1; k = 100$

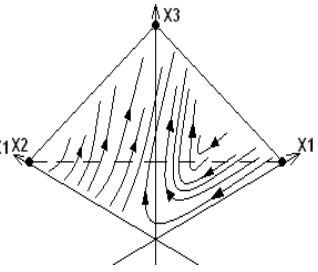


Рис.5. Фазовий портрет сист. (17) при A_{ij} **=(Табл.4.)** $a_1 = -1; a_2 = a_3 = 1; K = 100$

Топологія фазового простору рис.4 та рис.5 є однаковими, не дивлячись на візуальні відмінності. Це спричинено біфуркацією системи (17) при умові $\sum_{i=1}^{3} A_{ii} = 1$, тому на рис.4 одна з сепаратрис майже співпадає з віссю $0: X_1$.

Таблиця 2

Коефіцієнти переходу системи (12) рис.2-3.

A_{ij}		j		
		1	2	3
i	1	0,7	0,15	0
	2	0,3	0,7	0,3
	3	0	0,15	0,7

Таблиця 3

Коефіцієнти переходу системи (12) рис. 4.

A_{ij}		j		
		1	2	3
i	1	0,2	0,1	0
	2	0,8	0,3	0,1
	3	0	0,6	0,9

Залежність кінцевої точки рівноваги від початкових умов. Для системи (14)-(15) початкові умови є одним з факторів, які визначають кінцеве положення рівноваги на атракторі. Звичайно, кінцевою точкою фазових траєкторій системи є точки атрактора $\sum_{i=1}^{n} X_i = K$, але в залежності від початкових умов, кінцева точка рівноваги тієї чи іншої фазової траєкторії можуть значно різнитись.

Зауважимо, що за умови, коли початкові умови є достатньо малими у порівнянні з ємністю ареалу K, кінцеве положення рівноваги не залежить від початкових умов. На рис. 6-7 представлено динаміку системи при доволі малих в порівнянні з параметром K та різних між собою початкових умовах. Як бачимо, з плином часу не тільки встановлюється чисельний пріоритет відповідних популяцій, але й кінцеве співвідношення різняться між собою несуттєво.

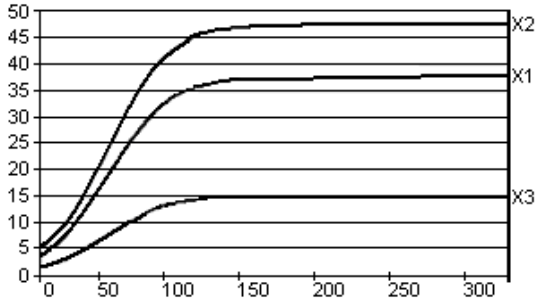


Рис.6.Динаміка системи при $x_1^0 = 3.75;$ $x_2^0 = 4.75; x_3^0 = 1.5; k = 100$

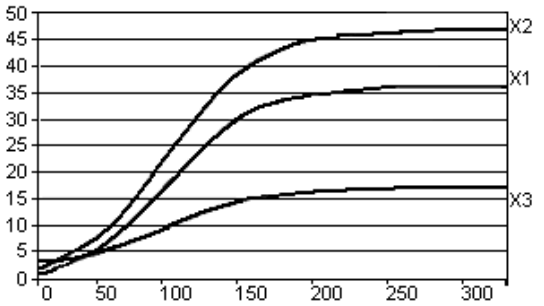


Рис.7.Динаміка системи при довільних початкових умовах

Зауважимо, що в реальних екологічних системах початкова чисельність популяцій може бути довільною та навіть перевищувати місткість ареалу.

Ще одним фактором системи, що є суттєво залежним від зовнішніх збурень, є параметри системи. На рис.8-9 зображено діаграму залежності кінцевої точки рівноваги від коефіцієнтів системи λ_3 та a_3 відповідно.

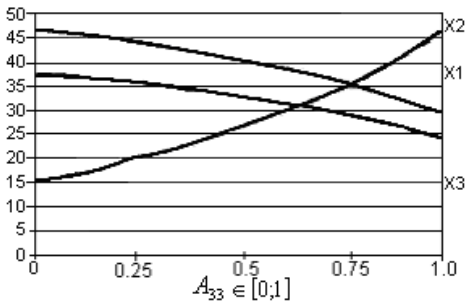


Рис.8. Залежність кінцевої точки рівноваги від коефіцієнта λ_3

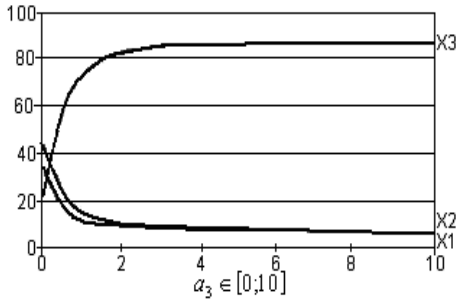


Рис.9. Залежність кінцевої точки рівноваги від коефіцієнту a_3

Як бачимо, на рис.8 при зміні коефіцієнту λ_3 відносна частка третьої субпопуляції збільшується. Причому додатного значення сягає не тільки перша, але й друга похідна відповідної кривої x_3. Співвідношення між чисельностями популяцій x_1 та x_2 зберігається. Отже можна зробити висновок, що коефіцієнти переходу A_{ij} загалом та A_{33} частково є змінними, що чинить суттєвий вплив на динаміку системи в цілому.

Рис.9 ілюструє зміну кінцевої точки рівноваги при зміні коефіцієнта системи a_3. Як бачимо, кінцева точка відчутно залежить від константи a_3, але її зміна знаходиться в певних заданих межах. Не дивлячись на те, що вплив коефіцієнтів системи є досить суттєвим, топологія фазових портретів не отримує змін.

Висновки. В роботі розглянута математична модель динаміки аглютиногену. Досліджено стаціонарні стани системи, катастрофи. Досліджується підґрунтя сталого співвідношення людей з позитивним та негативним показником резус-фактора на протязі багатьох років. Запропоновані три можливі підходи до визначення коефіцієнтів системи. Розглядаються особливості взаємодії різних генних сукупностей та їх вплив на кінцеве співвідношення популяцій. За результатами досліджень можна сказати, що генофонд нащадків є сталим та захищає особин з негативним Rh від зникнення. Зміна з плином часу відсотку особин Rh- у межах 14%-16% спричинена зовнішніми факторами, а саме існуванням пріоритету при виборі партнера для запобігання виникнення патологій у немовляти, що має батька Rh+ та мати Rh-.

Бібліографічні посилання

1. **Баутин, Н.Н.** Методы и приемы качественного исследования динамических систем на плоскости [Текст] / Н.Н. Баутин, Е.А. Леонтович – М.: Наука,1990. – 488с.
2. **Ноздаревич, А.Д.** Общий курс физиологии человека и животных [Текст] / А.Д. Ноздаревич, Ю.И. Баженов, И.А. Баранникова, М: Высшая школа, 1991. – 298 с.
3. **Сапин, М.Р.** Анатомия человека [Текст] / М.Р. Сапин, Г.Л. Билич –М., 1984. – 307 с.

Надійшла до редколегії 13.04. 2017