



**KARAZIN UNIVERSITY**  
**CLASSICS AHEAD OF TIME**

ISSN 2221-5646 (Print),  
ISSN 2523-4641 (Online)

VISNYK OF V.N.KARAZIN  
KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY

**Ser. MATHEMATICS, APPLIED  
MATHEMATICS AND MECHANICS**



**Том 97 ' 2023**

Вісник Харківського національного  
університету імені В.Н.Каразіна  
серія

**МАТЕМАТИКА,  
ПРИКЛАДНА МАТЕМАТИКА  
І МЕХАНІКА**

**Volume 97, 2023**

ISSN 2221–5646 (Print)

ISSN 2523–4641 (Online)

Міністерство освіти і науки України

# ВІСНИК

Харківського національного  
університету імені В. Н. Каразіна

**Серія**

«Математика, прикладна математика і механіка»

Серія започаткована 1965 р.

**Том 97**



Visnyk of V. N. Karazin Kharkiv National University  
Ser. “Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics”

**Vol. 97**

Харків  
2023

До Вісника включено статті з математичного аналізу, математичної фізики, диференціальних рівнянь, математичної теорії керування та механіки, які містять нові теоретичні результати у зазначених галузях і мають прикладне значення.

Для викладачів, наукових працівників, аспірантів, працюючих у відповідних або суміжних сферах.

Вісник є фаховим виданням у галузі фізико-математичних наук, категорія «Б» за спеціальностями 111 - Математика та 113 - Прикладна математика (Наказ МОН України №1643 від 28.12.2019 р.).

*Затверджено до друку рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (протокол №10 від 26 червня 2023 р.).*

**Головний редактор—Коробов В.І.**—д-р ф.-м. наук, проф., ХНУ ім. В.Н. Каразіна, Україна

**Члени редакційної колегії:**

**Кадець В.М.**—д-р ф.-м. наук, проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

**Пацегон М.Ф.**—д-р ф.-м. наук, проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

**Фаворов С.Ю.**—д-р ф.-м. наук, проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

**Єгорова І.Є.**—д-р ф.-м. наук, проф., ФТІНТ НАН України

**Пастур Л.А.**—д-р ф.-м. наук, проф., акад. НАН України, ФТІНТ НАН України

**Хруслов Є.Я.**—д-р ф.-м. наук, проф., акад. НАН України, ФТІНТ НАН України

**Шепельський Д.Г.**—д-р ф.-м. наук, проф., ФТІНТ НАН України та

ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

**Когут П.І.**—д-р ф.-м. наук, проф., Дніпровський національний університет

імені Олеса Гончара, м.Дніпро, Україна

**Чуйко С.М.**—д-р ф.-м. наук, проф., Інститут прикладної математики і

механіки НАН України, м.Слов'янськ, Україна

**Домбровський А.**—д-р ф.-м. наук, проф., Університет Щецина, Польща

**Карлович Ю.І.**—д-р ф.-м. наук, проф., Університет Морелос, Мехіко, Мексика

**Корбич Йозеф**—д-р ф.-м. наук, проф., чл.-кор. ПАН, Університет Зелона Гора, Польща

**Нгуєн Хоа Шон**—д-р ф.-м. наук, проф., Академія наук та технології В'єтнама,

Інститут математики, Ханой, В'єтнам

**Поляков А.І.**—д-р ф.-м. наук, проф., ІНРІА Національний дослідницький інститут

інформатики та автоматички, Ле-Шене, Франція

**Скляр Г.М.**—д-р ф.-м. наук, проф., Університет Щецина, Польща

**Відповідальний секретар – Резуєнко О.В.**, д-р ф.-м. наук

ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

**Editor-in-Chief – V.I. Korobov**—Dr. Sci., Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

**Associate Editors:**

**S.Yu. Favorov**—Dr. Sci., Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

**V.M. Kadets**—Dr. Sci., Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

**N.F. Patsegon**—Dr. Sci., Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

**I.E. Egorova**—Dr. Sci., Prof., B.Verkin Institute for Low Temperature Physics

and Engineering, Ukraine

**E.Ya. Khruslov**—Dr. Sci., Prof., academician of NASU,

B.Verkin Institute for Low Temperature Physics and Engineering, Ukraine

**L.A. Pastur**—Dr. Sci., Prof., academician of NASU,

B.Verkin Institute for Low Temperature Physics and Engineering, Ukraine

**D.G. Shepelsky**—Dr. Sci., Prof., B.Verkin Institute for Low Temperature Physics

and Engineering, Ukraine

**S.M. Chujko**—Dr. Sci., Prof., Donbas State Pedagogical University, Ukraine

**P.I. Kogut**—Dr. Sci., Prof., Oles Honchar Dnipro National University, Ukraine

**Andrzej Dabrowski**—Dr. Sci., Prof., University of Szczecin, Poland

**Yu. Karlovich**—Dr. Sci., Prof., Morelos University, Mexico

**Jozef Korbicz**—Dr. Sci., Prof., corresponding member of PAS, University of Zielona Gora, Poland

**Nguyen Khoa Son**—Dr. Sci., Prof., Vietnamese Academy of Science and Technology,

Institute of Mathematics, Hanoi, Vietnam

**A.E. Polyakov**—Dr. Sci., Prof., INRIA Institut National de Recherche

en Informatique et en Automatique, Le Chesnay, France

**G.M. Sklyar**—Dr. Sci., Prof., University of Szczecin, Poland

**Responsible Editor—A.V. Rezouzenko**, Dr. Sci., Prof.,

V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

**Адреса редакційної колегії:** 61022, Харків, майдан Свободи, 4, ХНУ імені В.Н. Каразіна, ф-т математики і інформатики, к. 7-27, т. 7075240, 7075135, **e-mail:** vestnik-khnu@ukr.net

**Інтернет:** <http://vestnik-math.univer.kharkov.ua>; [http://periodicals.karazin.ua/mech\\_math](http://periodicals.karazin.ua/mech_math)

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування.

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 21568-11468 Р від 21.08.2015

©Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, оформлення, 2022

## ЗМІСТ

<b>Ровенська О. Г.</b> Наближення класів інтегралів Пуассона середніми Фейєра	4
<b>Коробов В. І., Андрієнко Т. В.</b> Побудова функції керованості як часу руху	13
<b>Батюк Л. В., Кізілова Н. М., Пославський С. О.</b> Огляд реологічних моделей і постановок математичних задач для кровотоку	25
<b>Карєва В. В., Львов С. В.</b> Задача знаходження верхньої оцінки оптимальності для стратегій регенерації печінки у випадку часткової гепатектомії	41

## CONTENTS

<b>O. G. Rovenska.</b> Approximation of classes of Poisson integrals by Fejer means	4
<b>V. I. Korobov, T. V. Andriienko.</b> Construction of controllability function as time of motion	13
<b>L. V. Batyuk, N. M. Kizilova, S. O. Poslavsky.</b> A review on rheological models and mathematical problem formulations for blood flows	25
<b>V. V. Karieva, S. V. Lvov.</b> Liver regeneration after partial hepatectomy: the upper optimality estimate	41

**Rovenska O. G.**

PhD math

Assoc. Prof. Dep. of Math.

Donbas State Engineering Academy

Academychna st., 72, Kramatorsk, 34313, Ukraine

*rovenskaya.olga.math@gmail.com*  <http://orcid.org/0000-0003-1612-5409>

## Approximation of classes of Poisson integrals by Fejer means

The work is devoted to the investigation of the extremal problem of approximation theory in functional spaces, namely to the solution of the problem of finding of the exact upper bounds on the given functional classes of the quantities of the deviation of trigonometric polynomials, which are generated by linear methods of summation of Fourier series. This problem is related to the linear approximation of functions which is one of the main directions of the classical approximation theory.

The simplest example of a linear approximation of periodic functions is the approximation of functions by partial sums of their Fourier series. However, the sequences of partial Fourier sums are not uniformly convergent over the class of continuous periodic functions. Therefore, a many studies is devoted to the research of the approximative properties of approximation methods, which are generated by transformations of the partial sums of Fourier series and allow us to construct sequences of trigonometrical polynomials that would be uniformly convergent for the whole class of continuous functions. Particularly, Fejer means have been widely studied in the last time. One of the important problems in this field is the study of asymptotic behavior of the upper bounds over a fixed classes of functions of deviations of the trigonometric polynomials.

The aim of the work systematizes known results related to the approximation of classes of Poisson integrals of continuous functions by arithmetic means of Fourier sums, and presents new facts obtained for particular cases.

The asymptotic behavior of the upper bounds on classes of Poisson integrals of periodic functions of the real variable of deviations of linear means of Fourier series, which are defined by applying the Fejer summation method is studied. The mentioned classes consist of analytic functions of a real variable, which are narrowing of bounded harmonic in unit disc functions of complex variable. In the work, asymptotic formulas for the upper bounds of deviations of Fejer means on classes of Poisson integrals were obtained. These formulas are asymptotically exact inequalities without additional conditions. Examples are given when these inequalities turn into equality.

*Keywords:* Poisson integral; Fejer mean; asymptotic inequality.

*2010 Mathematics Subject Classification:* 42A10.

## 1. Introduction

Let  $C(\mathbb{T})$ ,  $\mathbb{T} = [-\pi; \pi]$  be the space of continuous  $2\pi$ -periodic functions with the norm

$$\|f\|_C = \max_{t \in \mathbb{T}} |f(t)|.$$

Denote by  $G(q, m)$ ,  $q \in (0; 1)$ ,  $m \in [-1; 1]$  the class of continuous  $2\pi$ -periodic functions, given by the convolution [1, p. 241]

$$f(x) = A_0 + \frac{1}{\pi} \int_{\mathbb{T}} \varphi(x+t) P_q(t) dt,$$

where  $A_0$  is a fixed constant,

$$P_q(t) = \sum_{k=1}^{\infty} q^k \cos kt,$$

is the well-known Poisson kernel, the summable on  $\mathbb{T}$ ,  $2\pi$ -periodic function  $\varphi$  satisfies the conditions

$$\operatorname{ess\,sup}_{t \in \mathbb{T}} |\varphi(t)| \leq 1, \quad M_{\mathbb{T}}[\varphi] := \frac{1}{2\pi} \int_{\mathbb{T}} \varphi(t) dt = m.$$

The function  $\varphi$  continues periodically.

Let

$$S[f] = \frac{a_0[f]}{2} + \sum_{k=1}^{\infty} (a_k[f] \cos kx + b_k[f] \sin kx),$$

be the Fourier series of the function  $f \in C(\mathbb{T})$ , where

$$a_0[f] = \frac{1}{\pi} \int_{\mathbb{T}} f(x) dx, \quad a_k[f] = \frac{1}{\pi} \int_{\mathbb{T}} f(x) \cos kx dx,$$

$$b_k[f] = \frac{1}{\pi} \int_{\mathbb{T}} f(x) \sin kx dx, \quad k \in \mathbb{N},$$

are the Fourier coefficients of the function  $f$  and let

$$S_n(f; x) = \frac{a_0[f]}{2} + \sum_{k=1}^n (a_k[f] \cos kx + b_k[f] \sin kx)$$

be the  $n$ -partial sum of the Fourier series of the function  $f$ .

Nikolsky [1] established the asymptotic equality as  $n \rightarrow \infty$

$$\sup_{f \in G(q,m)} \|f(\cdot) - S_{n-1}(f; \cdot)\|_C = \frac{8q^n}{\pi^2} K(q) + O(1) \frac{q^n}{n},$$

where

$$K(q) = \int_0^{\frac{\pi}{2}} \frac{du}{(1 - q^2 \sin^2 u)^{\frac{1}{2}}}$$

is the complete elliptic integral of the first kind,  $O(1)$  is a quantity uniformly bounded with respect to  $n$ . Stechkin [2] proposed another proof of this result, which made it possible to refine the remainder.

Let  $f \in C(\mathbb{T})$ . Trigonometric polynomials given by the relation

$$\sigma_n(f; x) = \frac{1}{n} \sum_{k=0}^{n-1} S_k(f; x)$$

are called Fejer means of function  $f$ . Asymptotic equalities for upper bounds of deviations of Fejer means on classes  $G(q, 0)$  were obtained in [3, 4]:

$$\sup_{f \in G(q,0)} \|f(\cdot) - \sigma_n(f; \cdot)\|_C = \frac{4q}{\pi n(1+q^2)} + O(1) \frac{q^n}{n}, \quad q \in (0; 2 - \sqrt{3}],$$

where  $O(1)$  is a quantity uniformly bounded with respect to  $n$ . Some related results may be found in [5, 7, 6].

The purpose of this work is to present the asymptotic formulas for upper bounds of deviations of Fejer means taken over classes of Poisson integrals in case when mean of function  $\varphi(t)$  would not be equal zero. So far, formulas that directly take into account the values of the parameters  $q$  and  $M_{\mathbb{T}}[\varphi]$  have not been found. This paper is motivated by the works [8, 9] where estimates are obtained for the derivatives of bounded harmonic functions in the unit disc. On the circle, the limit values of such functions coincide with the elements of the classes  $G(q, \varphi)$ .

## 2. Result

The main result is as follows.

**Theorem.** *Let  $f \in G(q, m)$ ,  $q \in (0; 1)$ ,  $M_{\mathbb{T}}[\varphi] = m$ ,  $|m| \leq 1$ .*

1. *If  $-1 \leq m \leq 0$ ,  $q \in (0; 2 - \sqrt{3}]$ , then the following inequalities hold as  $n \rightarrow \infty$*

$$\begin{cases} \frac{q}{\pi n} \frac{4 \cos \frac{\pi}{2} m}{1+2q \sin \frac{\pi}{2} m + q^2} + \frac{4qm}{n} \frac{(1+q^2) \sin \frac{\pi}{2} m + 2q}{(1+2q \sin \frac{\pi}{2} m + q^2)^2} + O(1) \frac{q^n}{n}, & -\frac{4}{\pi} \arctan q \leq m, \\ \frac{q}{\pi n} \frac{4 \cos \frac{\pi}{2} m}{1+2q \sin \frac{\pi}{2} m + q^2} + O(1) \frac{q^n}{n}, & m \leq -\frac{4}{\pi} \arctan q, \end{cases}$$

$$\leq \sup_{f \in G(q,m)} \|f(\cdot) - \sigma_n(f; \cdot)\|_C \leq$$

$$\begin{cases} \frac{q}{\pi n} \frac{4 \cos \frac{\pi}{2} m}{1+2q \sin \frac{\pi}{2} m+q^2} + O(1) \frac{q^n}{n}, & -\frac{4}{\pi} \arctan q \leq m, \\ \frac{q}{\pi n} \frac{4 \cos \frac{\pi}{2} m}{1+2q \sin \frac{\pi}{2} m+q^2} + \frac{4qm}{n} \frac{(1+q^2) \sin \frac{\pi}{2} m+2q}{(1+2q \sin \frac{\pi}{2} m+q^2)^2} + O(1) \frac{q^n}{n}, & m \leq -\frac{4}{\pi} \arctan q, \end{cases} \quad (1)$$

2. If  $-1 \leq m \leq 0$ ,  $q \in (2 - \sqrt{3}; \sqrt{3 - 2\sqrt{2}}]$ , and

$$\frac{\partial P_q(\frac{\pi}{2} + \frac{\pi}{2} m)}{\partial q} \geq \frac{\partial P_q(\pi)}{\partial q}, \quad (2)$$

then inequalities (1) hold.

3. If  $0 < m \leq 1$ ,  $q \in (0; 2 - \sqrt{3}]$  and condition (2) is fulfilled, then the following inequalities hold as  $n \rightarrow \infty$

$$\begin{aligned} & \frac{q}{\pi n} \frac{4 \cos \frac{\pi}{2} m}{1+2q \sin \frac{\pi}{2} m+q^2} + O(1) \frac{q^n}{n} \leq \sup_{f \in G(q,m)} \|f(\cdot) - \sigma_n(f; \cdot)\|_C \\ & \leq \frac{q}{\pi n} \frac{4 \cos \frac{\pi}{2} m}{1+2q \sin \frac{\pi}{2} m+q^2} + \frac{4qm}{n} \frac{(1+q^2) \sin \frac{\pi}{2} m+2q}{(1+2q \sin \frac{\pi}{2} m+q^2)^2} + O(1) \frac{q^n}{n}. \end{aligned} \quad (3)$$

Here  $O(1)$  is a quantity uniformly bounded with respect to  $n$ .

*Proof*

First we consider the case  $-1 \leq m \leq 0$ . For  $f \in G(q, m)$  we have [3, 4]

$$f(x) - \sigma_n(f; x) = \frac{q}{\pi n} \int_{\mathbb{T}} \varphi(x+t) \frac{\partial P_q(t)}{\partial q} dt + O(1) \frac{q^n}{n}.$$

Denote

$$\Gamma_q(t) := \frac{\partial P_q(t)}{\partial q} = \frac{(1+q^2) \cos t - 2q}{(1-2q \cos t + q^2)^2}.$$

For any constant  $I$  we can write

$$f(0) - \sigma_n(f; 0) - \frac{q}{\pi n} I \int_{\mathbb{T}} \varphi(t) dt = \frac{q}{\pi n} \int_{\mathbb{T}} \varphi(t) (\Gamma_q(t) - I) dt + O(1) \frac{q^n}{n}.$$

Denote

$$c := -\frac{1}{4} \int_{\mathbb{T}} \varphi(t) dt = -\frac{\pi}{2} m, \quad c \in \left[0; \frac{\pi}{2}\right]. \quad (4)$$

Taking into account relation (4), we have

$$\left| f(0) - \sigma_n(f; 0) + \frac{4qc}{\pi n} I \right| = \left| \frac{q}{\pi n} \int_{\mathbb{T}} \varphi(t) (\Gamma_q(t) - I) dt + O(1) \frac{q^n}{n} \right|.$$



Since  $\operatorname{ess\,sup}_{t \in \mathbb{T}} |\varphi(t)| \leq 1$ , we obtain

$$\left| f(0) - \sigma_n(f; 0) + \frac{4qc}{\pi n} I \right| \leq \frac{q}{\pi n} \int_{\mathbb{T}} |\Gamma_q(t) - I| dt + O(1) \frac{q^n}{n}.$$

Therefore

$$\sup_{f \in G(q, m)} \left\| f(\cdot) - \sigma_n(f; \cdot) + \frac{4qc}{\pi n} I \right\|_C \leq \frac{q}{\pi n} \int_{\mathbb{T}} |\Gamma_q(t) - I| dt + O(1) \frac{q^n}{n}. \quad (5)$$

We find a constant  $I = I(c)$  such that the function  $\varphi(t) = \operatorname{sign}(\Gamma_q(t) - I(c))$  satisfies the condition (4).

We investigate the function  $\Gamma_q(t)$ ,  $t \in [0; \pi]$ . We have

$$\Gamma'_q(t) = \frac{(6q^2 - q^4 - 1 - 2q(1 + q^2) \cos t) \sin t}{(1 - 2q \cos t + q^2)^3}.$$

If  $q \in (0; 2 - \sqrt{3}]$ , then the function  $\Gamma_q(t)$  is monotone decreasing on  $[0; \pi]$ . If  $q \in (2 - \sqrt{3}; \sqrt{3} - 2\sqrt{2}]$ , then the function  $\Gamma_q(t)$  is monotone decreasing on  $[0; \frac{\pi}{2}]$  and has one extremum on  $[\frac{\pi}{2}; \pi]$ .

Tacking into account that  $\Gamma_q(0) > 0$ ,  $\Gamma_q(\frac{\pi}{2}) < 0$  and  $\Gamma_q(\pi) < 0$ , we have that function  $\Gamma_q(t)$  has a single simple zero on  $[0; \frac{\pi}{2}]$ .

Therefore, we obtain

$$I(c) = \Gamma_q\left(\frac{\pi}{2} - c\right) = \frac{(1 + q^2) \sin c - 2q}{(1 - 2q \sin c + q^2)^2}$$

for any  $q \in (0; 2 - \sqrt{3}]$  and any  $0 \leq c \leq \frac{\pi}{2}$ .

For  $q \in (2 - \sqrt{3}; \sqrt{3} - 2\sqrt{2}]$  we can denote  $I(c) = \Gamma_q(\frac{\pi}{2} - c)$  only if  $\Gamma_q(\frac{\pi}{2} - c) \geq \Gamma_q(\pi)$ . This condition is equivalent to inequality

$$\frac{2q - (1 + q^2) \sin c}{(1 - 2q \sin c + q^2)^2} \leq \frac{1}{(1 + q)^2},$$

or

$$\sin c \geq \frac{q^4 - 2q^3 - 2q^2 - 2q + 1}{-4q^2}. \quad (6)$$

Denote

$$s(q) := \frac{q^4 - 2q^3 - 2q^2 - 2q + 1}{-4q^2}.$$

Since condition  $s'(q) > 0$ ,  $q \in (0; 1)$  is met, then function  $s(q)$  is increasing and

$$\min_{q \in [2 - \sqrt{3}; 1]} s(q) = s(2 - \sqrt{3}) = -1, \quad \max_{q \in [2 - \sqrt{3}; 1]} s(q) = s(1) = 1.$$

If  $q \in (2 - \sqrt{3}; \sqrt{3 - 2\sqrt{2}}]$ , then inequality (6) is solvable for any fixed  $0 \leq c \leq \frac{\pi}{2}$ . Note, if  $q \in (0; 2 - \sqrt{3}]$ , then inequality (6) is true for any  $c$ .

Let

$$\varphi(t) = \text{sign} \left( \Gamma_q(t) - \Gamma_q \left( \frac{\pi}{2} - c \right) \right) = \begin{cases} 1, & t \in [-\frac{\pi}{2} + c; \frac{\pi}{2} - c], \\ -1, & t \in [-\pi; -\frac{\pi}{2} + c) \cup (\frac{\pi}{2} - c; \pi]. \end{cases}$$

It's clear that for function  $\varphi(t)$  the condition (4) is met. Therefore, there exists function  $f^*$  for which the following equality holds

$$\begin{aligned} & \left| f^*(0) - \sigma_n(f^*; 0) + \frac{4qc}{\pi n} \Gamma_q \left( \frac{\pi}{2} - c \right) \right| \\ &= \frac{q}{\pi n} \int_{\mathbb{T}} \left| \Gamma_q(t) - \Gamma_q \left( \frac{\pi}{2} - c \right) \right| dt + O(1) \frac{q^n}{n}. \end{aligned} \tag{7}$$

Comparing relations (5), (7), we obtain

$$\begin{aligned} & \sup_{f \in G(q,m)} \left\| f(\cdot) - \sigma_n(f; \cdot) + \frac{4qc}{\pi n} \Gamma_q \left( \frac{\pi}{2} - c \right) \right\|_C \\ &= \frac{q}{\pi n} \int_{\mathbb{T}} \left| \Gamma_q(t) - \Gamma_q \left( \frac{\pi}{2} - c \right) \right| dt + O(1) \frac{q^n}{n}. \end{aligned} \tag{8}$$

Next, we calculate the definite integral in (8)

$$\begin{aligned} & \int_{\mathbb{T}} \left| \Gamma_q(t) - \Gamma_q \left( \frac{\pi}{2} - c \right) \right| dt = 2 \int_0^\pi \left| \Gamma_q(t) - \Gamma_q \left( \frac{\pi}{2} - c \right) \right| dt \\ &= 2 \left[ \int_0^{\frac{\pi}{2}-c} \Gamma_q(t) dt - \int_{\frac{\pi}{2}-c}^\pi \Gamma_q(t) dt \right] + 4c\Gamma_q \left( \frac{\pi}{2} - c \right) \\ &= 2 \left[ \frac{\sin t}{1 - 2q \cos t + q^2} \Big|_0^{\frac{\pi}{2}-c} - \frac{\sin t}{1 - 2q \cos t + q^2} \Big|_{\frac{\pi}{2}-c}^\pi \right] + 4c\Gamma_q \left( \frac{\pi}{2} - c \right) \\ &= \frac{4 \cos c}{1 - 2q \sin c + q^2} + 4c\Gamma_q \left( \frac{\pi}{2} - c \right). \end{aligned} \tag{9}$$

Combining (8), (9), we get the formula (1). The first and second statements of the theorem are proved. Repeating the reasoning above for case  $0 < m \leq 1$  and  $I(c) = \Gamma_q \left( \frac{\pi}{2} + c \right)$ ,  $c = \frac{\pi}{2}m$ , we obtain the third statement of theorem. The theorem is proved.

The following few examples illustrate the theorem.

**Example 1.** Let  $M_{\mathbb{T}}[\varphi] = -\frac{4}{\pi} \arctan q$ ,  $q \in (0; 2 - \sqrt{3}]$ . Then

$$\sup_{f \in G(q, m)} \|f(\cdot) - \sigma_n(f; \cdot)\|_C = \frac{4q}{\pi n(1 - q^2)} + O(1) \frac{q^n}{n}.$$

**Example 2.** Let  $M_{\mathbb{T}}[\varphi] = 0$ ,  $q \in (0; 2 - \sqrt{3}]$ . Then

$$\sup_{f \in G(q, m)} \|f(\cdot) - \sigma_n(f; \cdot)\|_C = \frac{4q}{\pi n(1 + q^2)} + O(1) \frac{q^n}{n}.$$

This equality was obtained in [3].

**Example 3.** Let  $M_{\mathbb{T}}[\varphi] = 0$ ,  $q \in \left[2 - \sqrt{3}; \sqrt{2 + \sqrt{5} - 2\sqrt{2 + \sqrt{5}}}\right]$ . Then

$$\sup_{f \in G(q, m)} \|f(\cdot) - \sigma_n(f; \cdot)\|_C = \frac{4q}{\pi n(1 + q^2)} + O(1) \frac{q^n}{n}.$$

This equality was obtained in [4].

**Example 4.** Let  $M_{\mathbb{T}}[\varphi] = -0.4\pi^{-1}$ ,  $q = 0.3$ . Then

$$\begin{aligned} & \frac{1.2 \cos 0.2}{\pi n(1.09 - 0.6 \sin 0.2)} + \frac{0.48(1.09 \sin 0.2 - 0.6)}{\pi n(1.09 - 0.6 \sin 0.2)^2} + O(1) \frac{0.3^n}{n} \leq \\ & \leq \sup_{f \in G(q, m)} \|f(\cdot) - \sigma_n(f; \cdot)\|_C \leq \frac{1.2 \cos 0.2}{\pi n(1.09 - 0.6 \sin 0.2)} + O(1) \frac{0.3^n}{n}. \end{aligned}$$

**Example 5.** Let  $M_{\mathbb{T}}[\varphi] = 1$ ,  $q \in (0; 2 - \sqrt{3}]$ . Then

$$\sup_{f \in G(q, m)} \|f(\cdot) - \sigma_n(f; \cdot)\|_C = \frac{4q}{n(1 + q)^2} + O(1) \frac{q^n}{n}.$$

## REFERENCES

1. S. Nikolskiy. Approximation of the functions by trigonometric polynomials in the mean, *Izv. Acad. Nauk. SSSR, Ser. Mat.* – 1946. – Vol. **10**, No **3**. – P. 207–256.
2. S. Stechkin. Estimation of the remainder of Fourier series for the differentiable functions, *Tr. Mat. Inst. Acad. Nauk SSSR.* – 1980. – Vol. **145**. – P. 126–151.
3. O. Novikov, O. Rovenska. Approximation of periodic analytic functions by Fejer sums, *Matematychni Studii.* – 2017. – Vol. **47**, No **2**. – P. 196–201. 10.15330/ms.47.2.196-201

4. O. Novikov, O. Rovenska, Yu. Kozachenko. Approximation of classes of Poisson integrals by Fejer sums, Visnyk of V.N. Karazin Kharkiv National University. Ser. Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics. – 2018. – Vol. 87. – P. 4–12. 10.26565/2221-5646-2018-87-01
5. V. Savchuk, S. Chaichenko, M. Savchuk. Approximation of Bounded Holomorphic and Harmonic Functions by Fejer Means, Ukrainian Mathematical Journal. – 2019. – Vol. 71. – 589–618. 10.1007/s11253-019-01665-0
6. O. Rovenska. Approximation of classes of Poisson integrals by repeated Fejer sums, Bukovinian Mathematical Journal. – 2020. – Vol. 8, No 2. 10.31861/bmj2020.02.10
7. O. Rovenska. The Lower Estimate of Deviations of Fejer Sums on Classes of Poisson Integrals, Lobachevskii Journal of Mathematics. – 2021. – Vol. 42. – P. 2936–2941. 10.1134/S1995080221120283
8. S. Verblunsky. Inequalities for the derivatives of a bounded harmonic function, Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society. – 1948. – Vol. 44, No 2. – P. 155–158. 10.1017/S0305004100024129
9. W. Szapiel. Bounded harmonic mappings, Journal d'Analyse Mathematique. – 2010. – Vol. 111. P. 47–76. 10.1007/s11854-010-0012-5

Article history: Received: 4 January 2023; Final form: 25 April 2023;

Accepted: 15 May 2023.

How to cite this article:

O. G. Rovenska, Approximation of classes of Poisson integrals by Fejer means, Visnyk of V. N. Karazin Kharkiv National University. Ser. Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics, Vol. 97, 2023, p. 4–12. DOI: 10.26565/2221-5646-2023-97-01

**Наближення класів інтегралів Пуассона середніми Фейєра**

Ровенська О. Г.

*Донбаська державна машинобудівна академія  
Академічна 72, Краматорськ, 84313, Україна*


Роботу присвячено дослідженню екстремальної задачі теорії наближень у функціональних просторах, а саме: розв'язанню задачі про точні верхні межі на заданих функціональних класах відхилень тригонометричних поліномів, що породжуються лінійними методами підсумовування рядів Фур'є. Ця задача відноситься до лінійної апроксимації функцій — одного з основних підрозділів класичної теорії наближень. Найпростішим прикладом лінійної апроксимації періодичних функцій є наближення функцій частинними сумами їх рядів Фур'є. Однак послідовності частинних сум ряду Фур'є не є рівномірно збіжними на цілому класі неперервних періодичних функцій. Тому значну кількість робіт присвячується дослідженню апроксимаційних властивостей наближувочих методів, які породжуються певними перетвореннями

частинних сум ряду Фур'є і дозволяють побудувати послідовності тригонометричних поліномів, які є рівномірно збіжними для всього класу неперервних функцій. Зокрема, останні роки інтенсивно вивчаються середні Фейєра. Однією з важливих задач цього напрямку є вивчення асимптотичної поведінки точних верхніх меж по фіксованим класам функцій відхилень тригонометричних поліномів. Мета роботи – представити нові факти щодо наближення класів інтегралів Пуассона неперервних функцій середніми арифметичними сум Фур'є. В роботі досліджено асимптотичну поведінку точних верхніх меж по класах інтегралів Пуассона періодичних функцій дійсної змінної відхилень лінійних середніх рядів Фур'є, які визначаються за допомогою методу підсумовування Фейєра. Зазначені класи складаються з функцій дійсної змінної, які є звуженням обмежених гармонічних в одиничному диску функцій комплексної змінної. У роботі отримано асимптотичні формули для точних верхніх меж відхилень середніх Фейєра на класах інтегралів Пуассона. Ці формули є асимптотично точними нерівностями без додаткових умов. Наведено приклади коли ці нерівності перетворюються в рівності.

**Ключові слова:** Інтеграл Пуассона; середнє Фейєра; асимптотична нерівність

Історія статті: отримана: 4 січня 2023; останній варіант: 25 квітня 2023;  
прийнята: 15 травня 2023.

### V. I. Korobov

D.Sc. in physics and mathematics, Prof.  
Head Dep. of Applied Mathematics  
V. N. Karazin Kharkiv National University  
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022  
[valeriikorobov@gmail.com](mailto:valeriikorobov@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0001-8421-1718>

### T. V. Andriienko

BS applied mathematics student  
V. N. Karazin Kharkiv National University  
Svobody Sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022  
[tasa444419.ta@gmail.com](mailto:tasa444419.ta@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0001-9405-6571>

## Construction of controllability function as the time of motion

This article is devoted to the controllability function method in admissible synthesis problems for linear canonical systems. The work considers methods of constructing such control so that the controllability function is time of motion of an arbitrary point to the origin. A canonical controlled system of linear equations  $\dot{x}_i = x_{i+1}, i = \overline{1, n-1}, \dot{x}_n = u$  with control constraints  $|u| \leq d$  is considered. The controllability function  $\Theta$  can be found as the only positive solution of the implicit equation  $2a_0\Theta = (D(\Theta)FD(\Theta)x, x)$ , where  $D(\Theta) = \text{diag}(\Theta^{-\frac{-2n-2i+1}{2}})_{i=1}^n$ . Matrix  $F = \{f_{ij}\}_{i,j=1}^n$  is positive definite and  $a_0 > 0$  is chosen so that the control constraints are satisfied. The controllability function is motion time if  $\dot{\Theta} = -1$ . From this condition, an equation is obtained, the solution of which is considered in this work. Unlike previous works on this topic, no additional restrictions are imposed on the appearance of matrix  $F$ . The task of this article is to find the parameters set of the matrix  $F$  and the column vector  $a$ , which satisfy the obtained equation and for which the controllability function is the time of movement from the point  $x$  to the origin. In this way, we get a family of controls depending on this parameters such that the trajectory of system steers the origin in finite time. In general case, difficulties may arise when finding the solution of Cauchy problem of the corresponding system. Canonical system can be reduced to Euler's equation, for which a characteristic equation can be found, and therefore a trajectory in an explicit form. Two-dimensional, three-dimensional and four-dimensional canonical systems are considered. In each case, the matrix equation is solved and sets of parameters for which the controllability functions value will be the time of movement of an arbitrary point to the origin are found. Conditions on parameters are obtained from

© V. I. Korobov, T. V. Andriienko, 2023

positive definiteness of the matrix  $F$ . Some parameters and an arbitrary initial point are chosen and the solution of Cauchy problem in analytical form is found.

**Keywords:** controllability; controllability function; controllability function as the time of movement.

*2010 Mathematics Subject Classification:* 76A11; 76B11; 76M11.

## 1. Introduction

To solve the problem of admissible synthesis in 1979, Korobov V.I. the controllability function method was proposed in the article [1] and developed in the monograph [2]. In works [3, 4], the controllability function was obtained as time of motion from an arbitrary initial point to the origin. A family of controls solving synthesis problem was found. An extended control set was proposed for a two-dimensional canonical system in [5].

Let us consider the canonical system

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = x_2, \\ \dot{x}_2 = x_3, \\ \dots \\ \dot{x}_{n-1} = x_n, \\ \dot{x}_n = u \end{cases} \quad (1)$$

with the constraint  $|u| \leq d$ .

To solve the control synthesis problem for the system  $\dot{x} = f(x, u)$  is to construct a control  $u = u(x)$  which satisfies a given constraint  $|u| \leq d$ . And for which the trajectory of the closed-loop system  $\dot{x} = f(x, u(x))$  starts at an arbitrary point  $x_0$  and reaches the origin in a finite time.

In the Korobov's method  $\Theta(x)$  is a controllability function and the control  $u(x)$  is constructed on base of  $\Theta(x)$

$$u(x) = \sum_{i=1}^n \frac{a_i x_i}{\Theta^{n-i+1}(x)}. \quad (2)$$

Let us denote  $a = (a_1, a_2, \dots, a_n)^*$ ,  $a_i < 0$ .

The function  $\Theta(x)$  needs further definition.

If the following inequality holds

$$\dot{\Theta} = \sum_{i=1}^n \frac{\partial \Theta(x)}{\partial x_i} f_i(x, u(x)) \leq -\beta \Theta^{1-\frac{1}{\alpha}}(x), \quad (3)$$

then the time of motion is finite.

A particular case of inequality (3) is the equation (4) for  $\alpha = \beta = 1$

$$\dot{\Theta} = \sum_{i=1}^n \frac{\partial \Theta(x)}{\partial x_i} f_i(x, u(x)) = -1. \quad (4)$$

In this case, the controllability function is the time of motion from an arbitrary point  $x_0$  to the origin. This problem was considered in works [3, 4]. There was highlighted a special case when the matrix  $F^{-1}$  has the form  $F^{-1} = D_n C D_n$ . Where  $C$  is a Hankel matrix  $C = (c_{i+j})_{i,j=0}^{n-1}$  and  $D_n = \text{diag}((-1)^{i-1}/(i-1)!)_{i=1}^n$ . Our work though considers the whole class of controllability functions without constraints on matrix  $F^{-1}$ . Let us move on to the construction of a controllability function.

Let us consider the canonical system with the constraint  $|u| \leq d$ . We will choose a control according to the formula (2).

And the controllability function is defined as the only positive solution of the equation

$$2a_0\Theta = (D(\Theta)FD(\Theta)x, x),$$

where  $x \neq 0$  and  $\Theta(0) = 0$ , if  $x = 0$ . Here  $D(\Theta) = \text{diag} \left( \Theta^{-\frac{-2n-2i+1}{2}} \right)_{i=1}^n$ . Matrix  $F = \{f_{ij}\}_{i,j=1}^n$  is a positive definite matrix and  $a_0 > 0$  is such a number that the constraints on a control are satisfied. The value of  $a_0$  found [2]  $2a_0 = \frac{1}{(F^{-1}a,a)}$ .

Let us denote  $y(\Theta, x) = D(\Theta)x$ . Then the control function satisfies the equation

$$2a_0\Theta(x) = (Fy(\Theta(x), x), y(\Theta(x), x)). \tag{5}$$

Derivative  $\dot{\Theta}(x)$  of the controllability function  $\Theta(x)$  has the following form

$$\dot{\Theta}(x) = \frac{((F(A_0 + b_0a^*) + (A_0 + b_0a^*)^*F)y(\Theta(x), x), y(\Theta(x), x)))}{((F - HF - FH)y(\Theta(x), x), y(\Theta(x), x)))}, \tag{6}$$

where  $b_0 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$ ,  $A_0 = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \end{pmatrix}$  and  $H = \text{diag}(-\frac{-2n-2i+1}{2})_{i=1}^n$ .

We equate the derivative of  $\Theta(x)$  (6) to -1 and get

$$F \left( A_0 + b_0a^* + \frac{1}{2}I - H \right) + \left( A_0 + b_0a^* + \frac{1}{2}I - H \right)^* F = 0. \tag{7}$$

Denote  $A = (A_0 + b_0a^* + \frac{1}{2}I - H)$ . It has the following form

$$\begin{pmatrix} n & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & n-1 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 2 & 1 \\ a_1 & a_2 & a_3 & \dots & a_{n-1} & 1 + a_n \end{pmatrix}. \tag{8}$$

We obtain

$$FA + A^*F = 0. \tag{9}$$



Our task is to find parameters of the matrix  $F$  and the column vector  $a$  so that the equation (9) is fulfilled. Then the controllability function  $\Theta(x)$  is time of motion from an arbitrary point  $x_0$  to the origin.

Let us move on to the construction of the controllability function. From the lemma [2, p. 79] we get  $a_n = -\frac{n(n+1)}{2}$ . Consider  $\det(A - \lambda E)$ . Matrix  $A$  is similar to the skew-symmetric matrix  $F^{\frac{1}{2}}AF^{-\frac{1}{2}}$ , therefore real parts of eigenvalues are equal to zero. All coefficients of  $\lambda^{n-k}$  are zero where  $k$  is odd and  $k \leq n$ . In this way we obtain equations for parameters  $a_i$ . We substitute these parameters into the matrix  $A$  and solve the equation (9). It should be noted, that the matrix  $FA$  is skew-symmetric, therefore all main-diagonal elements are zeros. We obtain the matrix  $F$ , which is positive definite as was said earlier. We use Sylvester's criterion and find conditions for parameters of the matrix  $F$  and  $a_i$ . In this way we describe the whole class of controllability functions  $\Theta(x)$  and controls  $u(x)$ , which transfer some initial point to the origin of coordinates. Moreover, the controllability function is the time of motion.

Next, we find a trajectory of the canonical system (1), which reduces to an Euler equation  $(\Theta_0 - t)^n x_1^{(n)} - (\Theta_0 - t)^{n-1} a_n x_1^{(n-1)} - \dots - a_1 x_1 = 0$ .

Looking for a solution in the form  $x_1(t) = (\Theta_0 - t)^\lambda$  we get the characteristic equation. After solving we get an analytical solution.

## 2. Construction of the controllability function in the two-dimensional case

Consider a solution of the synthesis problem. We find the controllability function  $\Theta(x)$ . On base of  $\Theta(x)$ , we construct the control  $u(x)$ , which transfers an arbitrary given point to the origin.

System has the following form

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = x_2, \\ \dot{x}_2 = u. \end{cases} \quad (10)$$

**Theorem 1.** *Let*

$$a_1 < -\frac{9}{2}, \quad f_{22} > 0. \quad (11)$$

*The controllability function  $\Theta = \Theta(x)$  is defined as the only positive root of the equation*

$$-\frac{4 + a_1}{a_1(3 + a_1)}\Theta^4 = -a_1 x_1^2 + 4x_1 x_2 \Theta + x_2^2 \Theta^2, \quad (12)$$

*at  $x = 0$ , we put  $\Theta(0) = 0$ .*

*Then control*

$$u(x) = \frac{a_1 x_1}{\Theta^2(x)} - \frac{3x_2}{\Theta(x)}. \quad (13)$$

*transfers an arbitrary initial point  $x_0 \in \mathbb{R}^2$  to the origin in time  $\Theta(x_0)$ .*

Indeed, in this case

$$F = \begin{pmatrix} f_{11} & f_{12} \\ f_{12} & f_{22} \end{pmatrix}, \quad A = \begin{pmatrix} 2 & 1 \\ a_1 & a_2 + 1 \end{pmatrix}$$

Recall that the real parts of the eigenvalues are equal to zero, hence the coefficients near odd powers of  $\lambda$  are equal to zero. We have

$$\det(A - \lambda E) = 2 - a_1 + 2a_2 - (a_2 + 3)\lambda + \lambda^2,$$

then  $a_2 = -3$ .

Equation (9) has the form

$$\begin{cases} 2f_{11} + a_1 f_{12} = 0, \\ f_{12} + (a_2 + 1)f_{22} = 0, \\ f_{11} + (a_2 + 3)f_{12} + a_1 f_{22} = 0. \end{cases}$$

It follows that

$$F = \begin{pmatrix} -a_1 f_{22} & 2f_{22} \\ 2f_{22} & f_{22} \end{pmatrix}, \quad A = \begin{pmatrix} 2 & 1 \\ a_1 & -2 \end{pmatrix}, \quad F^{-1} = \begin{pmatrix} -4a_1 f_{22} & 6f_{22} \\ 6f_{22} & 2f_{22} \end{pmatrix}. \quad (14)$$

We use Sylvester criterion and get (11).

Therefore, from (5) where  $y(\Theta(x), x) = (x_1 \Theta^{-3/2}, x_2 \Theta^{-1/2})$  and  $2a_0 = \frac{1}{(F^{-1}a, a)}$  we get (12). The solution is any control (13), where  $a_1 < -\frac{9}{2}$ . It should be noted that we choose only parameters  $a_1$  and  $f_{22}$ . The other ones we calculate from (14) according to the formulas:  $f_{11} = -a_1 f_{22}$ ,  $f_{12} = 2f_{22}$  and inequalities (11) must be fulfilled.

For example, let us choose  $a_1 = -6$ ,  $f_{22} = 1$ , then  $f_{11} = 6$ ,  $f_{12} = 2$ , conditions (11) fulfilled. We have  $a_0 = \frac{1}{18}$ . We obtain the equation relating  $\Theta$

$$\frac{1}{9}\Theta^4 = 6x_1^2 + 4x_1x_2\Theta + x_2^2\Theta^2$$

The system has the form (10), where

$$u = -\frac{6x_1(t)}{\Theta^2(x_1, x_2)} - \frac{3x_2(t)}{\Theta(x_1, x_2)}.$$

So, a control is found that satisfies the constraints and translates any given initial point to the origin in a finite time. Let  $\{1, 1\}$  be the initial point. Let's find the trajectory of the system. Equation (12) takes the form

$$\frac{1}{9}\Theta^4 = 6 + 4\Theta + \Theta^2$$

It has a unique positive solution  $\Theta_0 \approx 4.4512$ .

As was mentioned earlier, the system (10) reduces to Euler equation

$$(\Theta_0 - t)^2 \ddot{x}_1 + 3(\Theta_0 - t)\dot{x}_1 + 6x_1 = 0.$$

Looking for a solution in the form  $x_1(t) = (\Theta_0 - t)^\lambda$  we get a characteristic equation

$$\lambda^2 - 4\lambda + 6 = 0.$$

We find roots  $\lambda_{1,2} = 2 \pm i\sqrt{2}$  and obtain

$$x_1(t) = (\theta_0 - t)^2 \left( c_1 \cos(\sqrt{2} \ln(\theta_0 - t)) + c_2 \sin(\sqrt{2} \ln(\theta_0 - t)) \right).$$

From the initial conditions  $x_1(0) = 1, x_2(0) = 1$  we find  $c_1 = 0.17, c_2 = 0.16$ . Let us denote  $\tau(t) = \sqrt{2} \ln(\Theta_0 - t)$ . Finally, we have the solution in analytical form

$$\begin{aligned} x_1(t) &= (\Theta_0 - t)^2 (0.17 \cos(\tau(t)) + 0.16 \sin(\tau(t))), \\ x_2(t) &= -2(\Theta_0 - t) (0.29 \cos(\tau(t)) + 0.04 \sin(\tau(t))). \end{aligned}$$

The trajectory is shown in Fig. 1 and time of motion  $\Theta_0 \approx 4.4512$ .

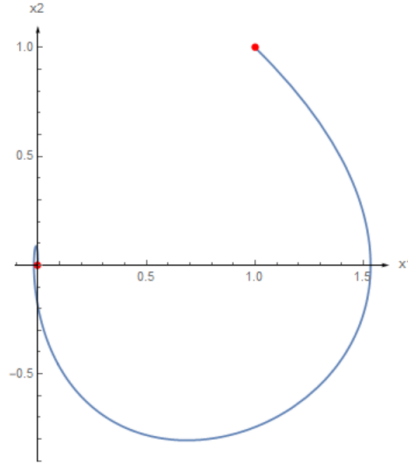


Fig. 1. The trajectory  $(x_1(t), x_2(t))$  of the point  $\{1, 1, 1\}$  which reaches the origin in time  $\Theta_0 \approx 4.4512$ .

### 3. Construction of the controllability function in the three-dimensional case

Similarly to the previous case, we will consider a solution of the synthesis problem.

The system has the following form

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = x_2, \\ \dot{x}_2 = x_3, \\ \dot{x}_3 = u. \end{cases} \quad (15)$$

**Theorem 2.** *Let*

$$a_1 < -\frac{75}{2}, f_{23} > 0,$$

$$\frac{15f_{23}}{8} < f_{13} < -\frac{a_1f_{23}}{20}. \tag{16}$$

The controllability function  $\Theta = \Theta(x)$  at  $x \neq 0$  is defined as the only positive root of the equation (5), at  $x = 0$  we put  $\Theta(0) = 0$ .

Then view control

$$u = \frac{a_1x_1(t)}{\Theta^3(x)} + \frac{(a_1 - 30)x_2(t)}{3\Theta^2(x)} - \frac{6x_3(t)}{\Theta(x)}. \tag{17}$$

translates an arbitrary point  $x_0 \in \mathbb{R}^3$  to the origin in time  $\Theta(x_0)$ .

Here

$$F = \begin{pmatrix} f_{11} & f_{12} & f_{13} \\ f_{12} & f_{22} & f_{23} \\ f_{13} & f_{23} & f_{33} \end{pmatrix}, \quad A = \begin{pmatrix} 3 & 1 & 0 \\ 0 & 2 & 1 \\ a_1 & a_2 & 1 + a_3 \end{pmatrix}.$$

Recall that the real parts of the eigenvalues are equal to zero, therefore the coefficients for even powers of  $\lambda$  are equal to zero. Then  $a_3 = -6, a_2 = \frac{1}{3}a_1 - 10$ .

We solve an equation (9) and get

$$F = \begin{pmatrix} -\frac{1}{3}a_1f_{13} & 2f_{13} - \frac{1}{5}a_1f_{23} & f_{13} \\ 2f_{13} - \frac{1}{5}a_1f_{23} & -f_{13} + (5 - \frac{1}{15}a_1)f_{23} & f_{23} \\ f_{13} & f_{23} & \frac{1}{5}f_{23} \end{pmatrix}, \tag{18}$$

$$A = \begin{pmatrix} 3 & 1 & 0 \\ 0 & 2 & 1 \\ a_1 & \frac{1}{3}a_1 - 10 & -5 \end{pmatrix}, \tag{19}$$

$$F^1 = \begin{pmatrix} -2a_1f_{13} & 10f_{13} - a_1f_{23} & 4f_{13} \\ 10f_{13} - a_1f_{23} & -4f_{13} + 4(5 - \frac{1}{15}a_1)f_{23} & 3f_{23} \\ 4f_{13} & 3f_{23} & \frac{2}{5}f_{23} \end{pmatrix}.$$

We use Sylvester’s criterion for  $F$  and  $F^1$  and obtain (16).

Therefore, from the equation (5), where  $y(\Theta(x), x) = (x_1\Theta^{-\frac{5}{2}}, x_2\Theta^{-\frac{3}{2}}, x_3\Theta^{-\frac{1}{2}})$  we get (12). And control (17) is a solution of the synthesis problem. Note that we choose only the parameters  $a_1, f_{13}$  and  $f_{23}$ , and we calculate the others from (18),(19) according to the formulas:  $a_2 = \frac{1}{3}a_1 - 10, f_{11} = -\frac{1}{3}a_1f_{13}, f_{12} = 2f_{13} - \frac{1}{5}a_1f_{23}, f_{22} = -f_{13} + (5 - \frac{1}{15}a_1)f_{23}, f_{33} = \frac{1}{5}f_{23}$ . Inequalities (16) must be satisfied.

For example, let’s choose  $a_1 = -57, f_{13} = 2, f_{23} = \frac{19}{20}$ , then  $a_2 = -29, f_{11} = 38, f_{12} = \frac{1483}{100}, f_{22} = \frac{159}{25}, f_{33} = \frac{19}{100}$ , conditions (16) fulfilled. We have  $a_0 = \frac{667}{259000}$ . Equation (5) for chosen parameters

$$\frac{667}{1295}\Theta^6 = 3800x_1^2 + 2966x_1x_2\Theta + (636x_2^2 + 400x_1x_2)\Theta^2 + 190x_2x_3\Theta^3 + 19x_3^2\Theta^4.$$

And control solving synthesis problem

$$u = -\frac{57x_1(t)}{(\Theta_0 - t)^3} - \frac{29x_2(t)}{(\Theta_0 - t)^2} - \frac{6x_3(t)}{\Theta_0 - t}.$$

Let  $\{1, 1, 1\}$  be an initial point. We get

$$\frac{667}{1295}\Theta^6 = 3800 + 2966\Theta + 1036\Theta^2 + 190\Theta^3 + 19\Theta^4$$

We have a unique positive solution  $\Theta_0 \approx 10.0131$ .

The system (15) reduces to an Euler equation

$$(\Theta_0 - t)^3 \ddot{x}_1 + 6(\Theta_0 - t)^2 \dot{x}_1 + (10 - \frac{1}{3}a_1)(\Theta_0 - t)\dot{x}_1 - a_1x_1 = 0.$$

As earlier, we find the characteristic equation

$$-\lambda^3 + 9\lambda^2 - 37\lambda + 57 = 0.$$

We get roots  $\lambda_1 = 3, \lambda_{2,3} = 3 \pm i\sqrt{10}$  and obtain an expression for  $x_1$ .

From the initial conditions we find  $c_1 = 0.017, c_2 = -0.005, c_3 = -0.016$ . Let us denote  $\tau(t) = \sqrt{10}\ln(\Theta_0 - t)$ . Finally, we have an analytical solution

$$\begin{aligned} x_1(t) &= (\Theta_0 - t)^3(0.017 - 0.005 \cos \tau(t) - 0.016 \sin \tau(t)), \\ x_2(t) &= -3(\Theta_0 - t)^2(0.017 - 0.021 \cos \tau(t) - 0.01 \sin \tau(t)), \\ x_3(t) &= 6(\Theta_0 - t)(0.017 - 0.038 \cos \tau(t) + 0.024 \sin \tau(t)). \end{aligned}$$

The trajectory is shown in Fig. 2 and time of motion  $\Theta_0 \approx 10.0131$ .

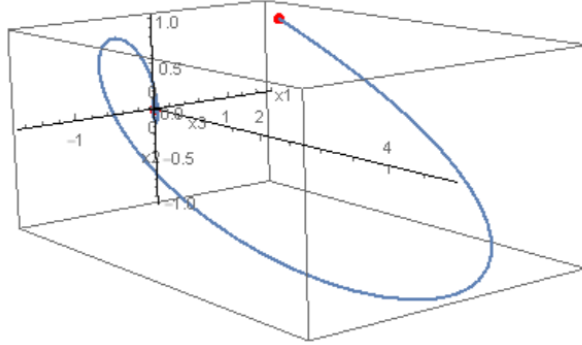


Fig. 2. The trajectory  $(x_1(t), x_2(t), x_3(t))$  of the point  $\{1, 1, 1\}$  which reaches the origin in time  $\Theta_0 \approx 10.0131$ .

Note that in order to use the methods described [3, 4] in three-dimensional space, matrix  $F^{-1}$  must have a representation  $F^{-1} = D_3CD_3$ . For this, the matrix  $D_3^{-1}F^{-1}D_3^{-1}$  must be Hankel. This holds only if  $f_{13} = 2f_{23}$ . In our example, we selected such parameters for which it was not fulfilled.

#### 4. Construction of the controllability function in four-dimensional case

Let us consider a solution of the synthesis problem. We have a system

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = x_2, \\ \dot{x}_2 = x_3, \\ \dot{x}_3 = x_4, \\ \dot{x}_4 = u. \end{cases} \quad (20)$$

**Theorem 3.** *Let*

$$a_1 < -\frac{3675}{8}, \quad \frac{1}{16}a_1 - 39 < a_3 < -23 - 2\sqrt{-a_1},$$

$$\frac{23+a_3+\sqrt{4a_1+(23+a_3)^2}}{8a_1}f_{14} < f_{44} < \frac{23+a_3-\sqrt{4a_1+(23+a_3)^2}}{8a_1}f_{14}, \quad f_{14} > 0,$$

$$(30 + a_3)(3a_1 - 49(30 + a_3))f_{14}^2 + 6a_1(-2a_1 + 49(30 + a_3))f_{14}f_{44} - 441a_1^2f_{44}^2 > 0,$$

$$\frac{1}{2}(-a_1(155 + 6a_3) + 2(30 + a_3)(1770 + 49a_3))f_{14}^3 + 2(6a_1^2 + 98(30 + a_3)^2(33 + a_3) -$$

$$-a_1(8175 + a_3(415 + 6a_3)))f_{14}^2f_{44} + a_1(-98(30 + a_3)(636 + 17a_3) +$$

$$+ 3a_1(945 + 34a_3))f_{14}f_{44}^2 - 72a_1^2(3a_1 - 49(30 + a_3))f_{44}^3 > 0,$$

$$\frac{1}{4}(f_{14}^2 + 4(21 + a_3)f_{14}f_{44} - 18a_1f_{44}^2)((5125 - 8a_1 + 130a_3)f_{14}^2 + 4(-a_1(107 + 6a_3) +$$

$$+ 49(1425 + a_3(115 + 2a_3)))f_{14}f_{44} + 2a_1(48a_1 - 49(633 + 16a_3))f_{44}^2) > 0.$$

(21)

The controllability function  $\Theta = \Theta(x)$  at  $x \neq 0$  is defined as the only positive root of the equation (5), at  $x = 0$  we put  $\Theta(0) = 0$ .

Control

$$u = \frac{a_1x_1(t)}{\Theta^4(x)} + \frac{7(30 + a_3)x_2(t)}{\Theta^3(x)} + \frac{a_3x_3(t)}{\Theta^2(x)} - \frac{10x_3(t)}{\Theta(x)}. \quad (22)$$

translates an arbitrary point  $x_0 \in \mathbb{R}^3$  to the origin in time  $\Theta(x_0)$ .

In this case

$$F = \begin{pmatrix} f_{11} & f_{12} & f_{13} & f_{14} \\ f_{12} & f_{22} & f_{23} & f_{24} \\ f_{13} & f_{23} & f_{33} & f_{34} \\ f_{14} & f_{24} & f_{34} & f_{44} \end{pmatrix}, \quad A = \begin{pmatrix} 4 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 3 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 2 & 1 \\ a_1 & a_2 & a_3 & 1 + a_4 \end{pmatrix}.$$

As earlier we obtain  $a_4 = -10, a_2 = 7(30 + a_3)$ .

We solve the equation (9) and get  $F = \{f_{ij}\}_{i,j=1}^4$

$$\begin{aligned}
f_{11} &= -\frac{a_1}{4}f_{14}, \\
f_{12} &= -(30 + a_3)f_{14} - 3a_1f_{44}, \\
f_{13} &= 5f_{14} - a_1f_{44}, \\
f_{22} &= -\frac{1}{4}(30 + a_3)f_{14} + (a_1 - 49(30 + a_3))f_{44}, \\
f_{23} &= \frac{1}{2}f_{14} - 7(12 + a_3)f_{44}, \\
f_{24} &= \frac{1}{4}f_{14} + 21f_{44}, \\
f_{33} &= -\frac{1}{4}f_{14} - (a_3 - 42)f_{44}, \\
f_{34} &= 9f_{44},
\end{aligned} \tag{23}$$

$$A = \begin{pmatrix} 4 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 3 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 2 & 1 \\ a_1 & 7(30 + a_3) & a_3 & -9 \end{pmatrix}.$$

From Sylvester criterion we get (21).

From (5), where  $y(\Theta(x), x) = (x_1\Theta^{-\frac{7}{2}}, x_2\Theta^{-\frac{5}{2}}, x_3\Theta^{-\frac{3}{2}}, x_4\Theta^{-\frac{1}{2}})$  we get an equation relative to  $\Theta(x)$ . Note that we choose only parameters  $a_1, a_3, f_{14}$  and  $f_{44}$  so that inequalities (21) are fulfilled, and we calculate the others according to the formulas  $a_2 = 7(30 + a_3), a_4 = -10$  and (23).

For example, let's choose parameters  $a_1 = -550, a_3 = -73$  and  $f_{14} = 75, f_{44} = 1$ , conditions (21) are fulfilled. Then we have  $a_2 = -301, f_{11} = \frac{20625}{2}, f_{12} = 4875, f_{13} = 925, f_{22} = \frac{9453}{4}, f_{23} = \frac{929}{2}, f_{24} = \frac{159}{4}, f_{33} = \frac{385}{4}, f_{34} = 9$  and  $a_0 = \frac{23}{6536}$ . Equation is relative to  $\Theta$

$$\begin{aligned}
\frac{23}{3268}\Theta^8 &= \frac{20625}{2}x_1^2 + 9750x_1x_2\Theta + \left(\frac{9453}{4}x_2^2 + 1850x_1x_3\right)\Theta^2 + (929x_2x_3 + \\
&+ 150x_1x_4)\Theta^3 + \left(\frac{385}{4}x_3^2 + \frac{159}{2}x_2x_4\right)\Theta^4 + 18x_3x_4\Theta^5 + x_4^2\Theta^6.
\end{aligned} \tag{24}$$

We obtain control

$$u = -\frac{550x_1(t)}{\Theta^4(x)} - \frac{301x_2(t)}{\Theta^3(x)} - \frac{73x_3(t)}{\Theta^2(x)} - \frac{10x_4(t)}{\Theta(x)}.$$

Let  $\{1, 1, 1, 1\}$  be the initial point. From (24) we get

$$\frac{23}{1634}\Theta^8 = \frac{20625}{2} + 9750\Theta + \frac{16853}{4}\Theta^2 + 1079\Theta^3 + \frac{703}{4}\Theta^4 + 18\Theta^5 + \Theta^6.$$

Here the solution is  $\Theta_0 \approx 19.2179$ .

We have Euler equation

$$(\Theta_0 - t)^4 \ddot{x}_1 - a_4(\Theta_0 - t)^3 \dot{x}_1 - a_3(\Theta_0 - t)^2 \ddot{x}_1 - a_2(\Theta_0 - t)\dot{x}_1 - a_1x_1 = 0,$$

We find characteristic equation and get the roots  $\lambda_{1,2} = 4 \pm 1.31129i, \lambda_{3,4} = 4 \pm 0.964628i$ .

We use the initial conditions to find constants  $c_1 = 0.0083$ ,  $c_2 = 0.0015$ ,  $c_3 = 0.00005$ ,  $c_4 = 0.0011$ . Let us denote  $\tau(t) = \ln(\Theta_0 - t)$ ,  $\beta_1 = \sqrt{9 - 5\sqrt{3}}$ ,  $\beta_2 = \sqrt{9 + 5\sqrt{3}}$ . Finally, we have a solution in analytical form

$$\begin{aligned}x_1(t) &= (\Theta_0 - t)^4(0.0083 \cos \beta_1 \tau(t) + 0.0015 \sin \beta_1 \tau(t) + \\ &\quad 0.00005 \cos \beta_2 \tau(t) + 0.0011 \sin \beta_2 \tau(t)) \\x_2(t) &= -4(\Theta_0 - t)^3(0.0085 \cos \beta_1 \tau(t) - 0.0003 \sin \beta_1 \tau(t) + \\ &\quad + 0.0011 \cos \beta_2 \tau(t) - 0.0012 \sin \beta_2 \tau(t)) \\x_3(t) &= 12(\Theta_0 - t)^2(0.0086 \cos \beta_1 \tau(t) - 0.0014 \sin \beta_1 \tau(t) + \\ &\quad + 0.0028 \cos \beta_2 \tau(t) - 0.0004 \sin \beta_2 \tau(t)) \\x_4(t) &= -24(\Theta_0 - t)(0.0082 \cos \beta_1 \tau(t) - 0.0039 \sin \beta_1 \tau(t) + \\ &\quad + 0.0020 \cos \beta_2 \tau(t) - 0.0064 \sin \beta_2 \tau(t)).\end{aligned}$$

The trajectory is shown in Fig. 3 and time of motion  $\Theta_0 \approx 19.2179$ .

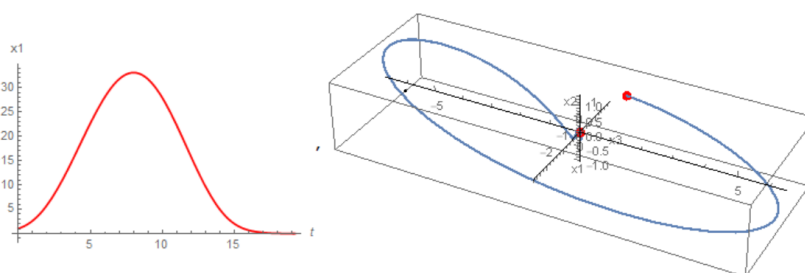


Fig. 3. The trajectory  $(x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t))$  of the point  $\{1, 1, 1, 1\}$  which reaches the origin in time  $\Theta_0 \approx 19.2179$

## REFERENCES

1. V. I. Korobov, A general approach to the solution of the bounded control synthesis problem in a controllability problem, *Mat. Sb. (N.S.)*, 109(151):4(8) (1979), 582-606; *Math. USSR-Sb.*, 37:4 (1980), 535-557.
2. V.I. Korobov, *Method of controllability function*, R&C Dynamics, Moscow-Ijevsk, 2007. ISBN 978-5-93972-610-8.
3. V.I. Korobov, A.E. Choque Rivero, V.O. Skoryk: Controllability function as time of motion I, *Mat. Fiz. Anal. Geom.*, 11(2), (2004), 208-225.
4. V.I. Korobov, A.E. Choque Rivero, V.O. Skoryk: Controllability function as time of motion II, *Mat. Fiz. Anal. Geom.*, 11(3), (2004), 341-354.
5. A. E. Choque-Rivero, Extended set of solutions of a bounded finite-time stabilization problem via the controllability function, *IMA Journal of Mathematical Control and Information*, Volume 38, Issue 4, December 2021, P. 1174-1188, 10.1093/imamci/dnab028



Article history: Received: 29 April 2023. Accepted: 7 June 2023.

How to cite this article:

V. I. Korobov, T. V. Andriienko, Construction of controllability function as time of motion, Visnyk of V. N. Karazin Kharkiv National University. Ser. Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics, Vol. 97, 2023, p. 13–24. DOI: 10.26565/2221-5646-2023-97-02

### Побудова функції керованості як часу руху

В. І. Коробов, Т. В. Андрієнко

*Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна  
майдан Свободи, Харків, 61022, Україна*

Дана стаття присвячена методу функції керованості в задачах допустимого синтезу для лінійних канонічних систем. В роботі розглянуто спосіб побудови такого керування, щоб функція керованості була часом руху довільної точки в початок координат. Розглядається канонічна керована система лінійних рівнянь  $\dot{x}_i = x_{i+1}$ ,  $i = \overline{1, n-1}$ ,  $\dot{x}_n = u$  з обмеженнями на управління  $|u| \leq d$ . Функція керованості  $\Theta$  знаходиться як єдиний додатний розв'язок неявного рівняння  $2a_0\Theta = (D(\Theta)FD(\Theta)x, x)$ , де  $D(\Theta) = \text{diag}(\Theta^{-\frac{-2n-2i+1}{2}})_{i=1}^n$ . Матриця  $F = \{f_{ij}\}_{i,j=1}^n$  додатно визначена, а  $a_0 > 0$  обирається так, щоб виконувались обмеження на керування. Функція керованості є часом руху, якщо  $\dot{\Theta} = -1$ . З цієї умови отримано рівняння, розв'язання якого розглядається у даній роботі. На відміну від попередніх робіт з цієї теми, на вигляд матриці  $F$  не накладено додаткові обмеження. В цій статті знайдено множину параметрів матриці  $F$  та вектор-стовпця  $a$ , які задовільняють отриманому рівнянню та для яких функція керованості час руху із точки  $x$  у початок координат. Таким чином описується весь клас функцій керованості, які є часом руху. У загальному випадку при знаходженні розв'язку задачі Коші відповідної системи можуть виникати труднощі. Система, яка розглядалась у даній роботі зводиться до рівняння Ейлера, для якого можна знайти характеристичне рівняння, а отже і траєкторію у явному вигляді. Розглянуто двовимірну, тривимірну та чотиривимірну канонічні системи. У кожному випадку розв'язано матричне рівняння та знайдено множини параметрів, при яких значення функції керованості буде часом руху довільної точки в початок координат. Також обрано деякий довільний набір параметрів, які задовільняють умовам додатної визначеності матриці  $F$  та побудовано траєкторії з обраних початкових точок в початок координат.

**Ключові слова:** керованість; функція керованості; функція керованості як час руху.

Історія статті: отримана: 29 квітня 2023; прийнята: 7 червня 2023.


### L. V. Batyuk

PhD biol, docent

Assoc. Prof. Dep. of Med. Biol. Phys. and Med. Inform.

Kharkiv National Medical University

4 Nauki av., Kharkiv, Ukraine, 61000

*lili.batyuk@gmail.com*  <http://orcid.org/0000-0003-1863-0265>


### N. M. Kizilova

DSc mech, prof.

Prof. Dep. Appl. Math.

V. N. Karazin Kharkiv National University

4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022

*n.kizilova@gmail.com*  <http://orcid.org/0000-0001-9981-7616>


### S. O. Poslavski

PhD mech

Assoc. Prof. Dep. Appl. Math.

V. N. Karazin Kharkiv National University

4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022

*s.poslavski@gmail.com*  <http://orcid.org/0000-0002-1049-9947>

## A review on rheological models and mathematical problem formulations for blood flows

A review on constitutive equations proposed for mathematical modeling of laminar and turbulent flows of blood as a concentrated suspension of soft particles is given. The rheological models of blood as a uniform Newtonian fluid, non-Newtonian shear-thinning, viscoplastic, viscoelastic, tixotropic and micromorphic fluids are discussed. According to the experimental data presented, the adequate rheological model must describe shear-thinning tixotropic behavior with concentration-dependent viscoelastic properties which are proper to healthy human blood. Those properties can be studied on the corresponding mathematical problem formulations for the blood flows through the tubes or ducts. The corresponding systems of equations and boundary conditions for each of the proposed rheological models are discussed. Exact solutions for steady laminar flows between the parallel plates and through the circular tubes have been obtained and analyzed for the Ostwald, Hershel-Bulkley, and Bingham shear-thinning fluids. The influence of the model parameters on the velocity profiles has been studied for each model. It is shown, certain sets of fluid parameters lead to flattening of the velocity profile while others produce its sharpening around the axis of the

---

© L. V. Batyuk, N. M. Kizilova, S. O. Poslavsky, 2023

channel. It is shown, the second-order terms in the viscoelastic models give the partial derivative differential equations with high orders in time and mixed space-time derivatives. The corresponding problem formulations for the pulsatile flows of the fluids with generalized rheological laws through the soft tubes are derived. Their analytical solutions for the flow velocity, hydrostatic pressure and cross-sectional area of the tube are derived in the form of the normal mode. It is shown, the dispersion equations produce an additional set for the speed of sound (so called second sound) in the fluid. It is concluded, the most general rheological model of blood must include shear-thinning, concentration and second sound phenomena.

**Keywords:** differential equations; rheological models; suspensions; fluid dynamics.

*2010 Mathematics Subject Classification:* 93C20; 76Axx; 35Q35.

## 1. Introduction

Recent progress in numerical methods and high performance computing stimulated development of sophisticated patient-specific mathematical models for different physiological systems, organs and tissues [1,2]. The models are based on the systems of partial differential equations (PDE) described the blood flow as a viscous liquid (i) along the complex tree-type or network-type structures of the blood vessels (ii) accounting for the complicated rheological relationships for the blood (iii) and viscoelastic walls (iv) of arteries, veins and capillaries. The first set of PDE (i) comprises the compressible Navier-Stokes equations for the hydrostatic pressure  $p_b$ , blood flow velocity  $\vec{v}_b$  and temperature  $T_b$ . Dynamics of the blood vessel walls (ii) which are in direct fluid-structure interaction (FSI) with the blood flow is described based on the 3D models of viscoelastic solid [3], 2D thin wall models [4], shell theory models [5], or membrane models [6] for the vessel walls. The two sets (i), (ii) of PDEs give a formulation of the FSI problem in mathematical hemodynamics [3,4]. Both sets are interconnected via common boundary conditions (BC) at the fluid-solid interfaces. In the case of non-Newtonian models of blood and viscoelastic vessel wall, the systems (i), (ii) are combined via the flow-dependent material parameters (blood viscosity  $\mu_b$ , wall viscosity  $\mu_w$ , etc.) and temperature dependencies. The governing system (i)-(ii) accounted for complex rheological relations (iii)-(iv) is quite sensitive to the choice of rheological models and material parameters [3-6]. Therefore, significant attention has been paid to experimental and theoretical study of blood rheology and vessel wall rheology.

The linear relationship between the shear rate  $\dot{\gamma}$  and shear stress  $\tau$  in the moving fluids was first discovered by I. Newton in his experiments with uniform liquids [7]. In 1836-1848 French doctor J. Poiseuille experimentally studied slow steady flows of different fluids (including blood of some experimental animals) through circular glass and copper tubes, and found the linear dependence between the pressure drop  $\Delta p$  from the inlet to the outlet of the tube and the volumetric

flow rate  $Q$  (Hagen-Poiseuille law). In 1845 English mathematician G. Stokes published mathematical derivation of the Hagen-Poiseuille formula

$$Q = \frac{\pi R^4 \Delta p}{8\mu_b L}, \tag{1}$$

where  $R$  and  $L$  are the radius and length of the tube.

Eq.(1) allows experimental estimation of the fluid viscosity when the value  $Q$  can be measured at a given  $\Delta p = const$ . In 1930-th it was shown in a series experiments that the blood flows through small capillaries ( $R \leq 100\mu m$ ) are characterized by lower values of  $\mu_b$  at low shear rates, while in the larger tubes it is noticeably higher. The effect was discovered by R. Fahraeus and T. Lindqvist [8]. Besides,  $\mu_b$  increases with shear rate  $\dot{\gamma}$  of the flow, and at  $\dot{\gamma} \geq 100s^{-1}$  it becomes almost constant (i.e. flow-independent). In order to keep the same general form (1) of the Hagen-Poiseuille law, the efficient viscosity was introduced as

$$\mu_{eff} = k \frac{\Delta p}{Q(\Delta p)}, \quad k = \frac{\pi R^4}{8L}, \tag{2}$$

computed from (1) on the experimental data; the efficient viscosity can be a flow-dependent function  $\mu_{eff}(\dot{\gamma})$ .

Later the Fahraeus-Lindqvist effect was found not only in blood but also in other suspensions of small solid particles in a uniform fluid. In some suspensions  $d\mu_{eff}/d\dot{\gamma} > 0$  (shear-thickening fluids) while in others  $d\mu_{eff}/d\dot{\gamma} < 0$  (shear-thinning fluids). For dilute suspensions the effect was explained by the particle-free layer (PFL) appeared near the wall of the tube (Fig.1a) due to the net hydrodynamic forces directed the particles towards the axis of the capillary (Segre–Silberberg effect). One of the main components of the net force is the Magnus force acting on the rotating particles in the Newtonian fluid flow [9,10]. In the flows of diluted blood, the cell-free layer of the thickness  $\delta \sim 3\mu m$  composed by the blood plasma (BP) only is clearly visible in the glass tubs, small arteries and capillaries (Fig.1b). The value of  $\delta$  is comparable to the mean radius of the red blood cells (RBC)  $r_{RBC} = 3.5\mu m$ .

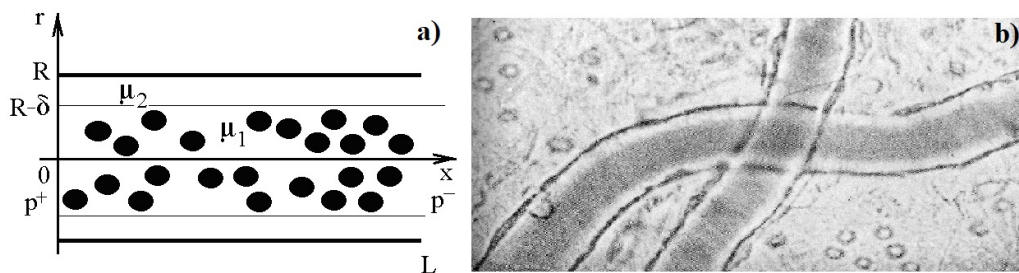


Fig. 1. Cell-free layer in the flows of suspensions: a) a scheme; b) the blood flow with a PFL in a small artery.

The simplest mathematical model of the Fahraeus-Lindqvist effect is based on the Poiseuille flow of two immiscible fluids through a circular tube. The fluids occupy the core of the flow (Fig.1a)  $V_{core} = \{r \in [0, R - \delta], x \in [0, L]\}$  and the PFL  $V_{PFL} = \{r \in [R - \delta, R], x \in [0, L]\}$  with the viscosities  $\mu_1$  and  $\mu_2$ , respectively. Solution of the incompressible Navier-Stokes equations (Poiseuille flow) of the two liquids with the velocity and shear stress continuity BC at the interface  $r = R - \delta$  gives the following expression for the efficient viscosity [11]

$$\mu_{eff} = \frac{\mu_2}{1 - (1 - \mu_2/\mu_1)(1 - \delta/R)^4}. \quad (3)$$

At  $\delta = const$  (3) gives  $d\mu_{eff}/dR > 0$  that corresponds to the Fahraeus-Lindqvist effect.

Important contributions to rheology and the theory of fluid flows was done by French physicist M. Couette who experimentally studied (in 1880-th) steady flows between two rotating coaxial cylinders. His rotational rheometer is one of the most popular types of the viscometers used for the viscosity measurements until nowadays. Detailed experiments with blood in the capillary, rotational and other types of viscometers [12-14] revealed some other rheological properties of blood (behind its shear-thinning properties), namely

1) the dependency  $\mu_b(C_{RBC})$  on the RBC concentration  $C_{RBC}$  (or its medical term hematocrit Ht);

2) thixotropy (time-dependent shear-thinning due to the RBC aggregation/disaggregation);

3) viscoplasticity with the yield stress  $\tau_0$ ;

4) viscoelasticity (a combination of viscous and elastic properties);

5) micromorphic properties (due to local flow-induced deformations of RBC).

Some of those properties promote increase in the blood viscosity, while others led to its decrease, and their combination can produce some paradoxical effects like a constant viscosity measured at the presence of two opposed effects [15].

Besides, more rheological effects are produced by specific biochemical nature of the blood as a cellular suspension and its electromagnetic properties [16], namely

6) Electric potential of the RBC surface due to specific distribution of the positive and negative charged molecular groups in the outer layer (glycocalyx) and electric interaction (mostly repulsion) between the cells;

7) Formation of the hydration layer around the RBC in the aqueous solutions (in blood plasma as water solution of mineral and organic components);

8) Copley-Scott Blair phenomenon (specific adsorption of large molecules and cells to the vessel wall that lead to the double electric layer (DEL) formation, electric interaction with the moving cells and ions, and physical decrease in the vessel diameter) [10,17,18];

9) Active movement of leukocytes to/away from a chemokinetic agent [19];

10) Movement of leukocytes out of blood vessels through the vessel wall (extravasation) to the location of tissue damage/inflammation.

More complex effects are connected with the local, humoral and nervous regulation like

- 11) Local release of the chemical factors influencing the cell properties, wall thickness and vessel diameter, and therefore, the blood velocity;
- 12) Movement of the blood cells into the circulatory system from the marrow;
- 13) Release an additional blood volume into the circulation from the spleen;
- 14) Movement of the water component from/into the vessels controlled by the volume receptors in the vessel wall.

In this paper a review of the most popular rheological models of blood is presented, and the corresponding mathematical formulations for the blood flow in the blood vessels, tubes of biomedical units like cardiopulmonary bypass, microfluidic systems, lab-on-a-chip or experimental equipment are discussed.

## 2. Classification of the rheological models of blood.

### 2.1. Newtonian fluid model.

Newtonian fluid model has a flow-independent viscosity  $\mu_b = \mu_b(T, C_j)$  only dependent on the temperature  $T$  and concentrations  $C_j$  of some specific components like polyacrylic polyethylene. Small concentrations of those polymers can decrease the blood viscosity that is used in reanimation protocols. They can also decrease the flow resistivity in the high Reynolds regimes (polymer turbulence drag reduction Toms effect). In the simplest cases the Newton fluid approach  $\mu_b = const$  can be accepted and then the basic mathematical model of the blood flow is the incompressible Navier-Stokes equations

$$\begin{cases} \operatorname{div}(\vec{v}) = 0, \\ \rho_b \frac{d\vec{v}}{dt} = -\nabla p + \mu_b \Delta \vec{v} + \rho_b \vec{f}, \end{cases} \quad (4)$$

where  $\vec{f}$  is the external net force.

This approach is valid for the large vessels ( $d > 1 - 5mm$ ) and high shear rates  $\dot{\gamma} > 200 - 400c^{-1}$ . In the case of rigid boundaries and steady 1D flow (4) has analytical solutions for a cylindrical tube with any arbitrary smooth cross-sectional perimeter [7]. Such solutions are usually used for validation of the numerical models (finite difference, finite elements, finite volumes and others). The turbulent flows of blood at higher Reynolds numbers  $Re=1000-6000$  can also be computed by direct numerical computations on (1); therefore particular turbulent models ( $k - \varepsilon$ ,  $k - \omega$ , Spalart-Allmaras and others) are not considered here.

### 2.2. Shear-thinning models.

According to numerous experimental results, blood exhibits shear-thinning properties that can be modeled as a linear dependence between the shear stress  $\tau_{ik}$  and shear rate  $v_{ik}$  tensors with viscosity dependent on the components of the shear rate tensor  $\tau_{ik} = 2\mu_b(T, C_j, v_{ik}) v_{ik}$ . Since viscosity is a scalar function, the allowed dependence is  $\mu_b = \mu_b(I_{1v}, I_{2v}, I_{3v})$ , where  $I_{1v} = \operatorname{Tr}\{v_{ik}\} = v_{kk}$ ,  $I_{2v} = v_{xx}v_{yy} + v_{yy}v_{zz} + v_{xx}v_{zz} - v_{xy}^2 - v_{yz}^2 - v_{xz}^2$ ,  $I_{3v} = \operatorname{Det}|v_{ik}|$  are the main invariants of

the strain tensor. For an incompressible fluid  $I_{1v} = 0$  and the simplest rheological model is  $\mu_b = \mu_b(I_{2v})$ . When a synthetic invariant  $I_v = \sqrt{2(I_{1v}^2 - 2I_{2v})}$  is used instead of  $I_{2v}$ , for the 1D flows  $I_v = \dot{\gamma}$  that is convenient for both experiments and theoretical considerations. Therefore, the simplest rheological model of the blood as a shear-thinning fluid is  $\mu_b = \mu_b(T, C_j, \dot{\gamma})$ , where  $\partial\mu_b/\partial\dot{\gamma} < 0$ . The very first power model was proposed by Ostwald in the form

$$\mu = \tau/\dot{\gamma} = k(\dot{\gamma})^{n-1}, \quad (5)$$

where  $0 < n < 1$ . The value of  $n$  is computed from experiments with blood flows at different shear rates  $\dot{\gamma}$ .

Substitution of (5) or any other complex rheological law into (4) gives the non-linear system of PDEs

$$\begin{cases} \operatorname{div}(\vec{v}) = 0, \\ \rho_b \frac{d\vec{v}}{dt} = -\nabla p + \mu_b(I_v) \Delta \vec{v} + \rho_b \vec{f}. \end{cases} \quad (6)$$

For instance, for the 1D Poiseuille flow between two parallel plates along the axis  $0x$  (5), (6) gives

$$\begin{cases} \frac{\partial v_x}{\partial x} = 0, \\ \frac{\partial p}{\partial x} = \frac{k}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial v_x}{\partial r} \right) \left( \frac{\partial v_x}{\partial r} \right)^{n-1} + \rho_b f_x. \end{cases} \quad (7)$$

It is clear, the parabolic Poiseuille or linear Couette flow profiles do not satisfy (7). Its solution can be found by numerical methods. In the case of the circular tube and  $f_x = 0$  an analytical solution of (7) with the no-slip boundary conditions (BC) at the walls gives [20]

$$v(r) = \frac{nR}{(n+1)} \left( \frac{R\Delta p}{2kL} \right)^{1/n} \left( 1 - \left( \frac{r}{R} \right)^{(n+1)/n} \right). \quad (8)$$

The velocity profiles computed in (8) for different values  $n \in ]0, 1[$  are flattened (Fig.2a) compared to the parabolic solution (at  $n=1$ ) while for the shear thickening fluids ( $n>1$ ) they become closer to the cone-type profile sharpened around the axis  $0r$  (Fig.2b).

### 2.3. Viscoplastic models.

As other suspensions of aggregating particles, for starting the movement blood needs a big enough shear stress  $\tau > \tau_0$ , where  $\tau_0$  is the yield stress needed to destroy the network of aggregates (Fig.3a) those are chains of the RBCs (Fig.3b) such as

$$\begin{aligned} \dot{\gamma} &= 0 & \text{when } \tau < \tau_0, \\ \dot{\gamma} &> 0 & \text{when } \tau > \tau_0. \end{aligned} \quad (9)$$

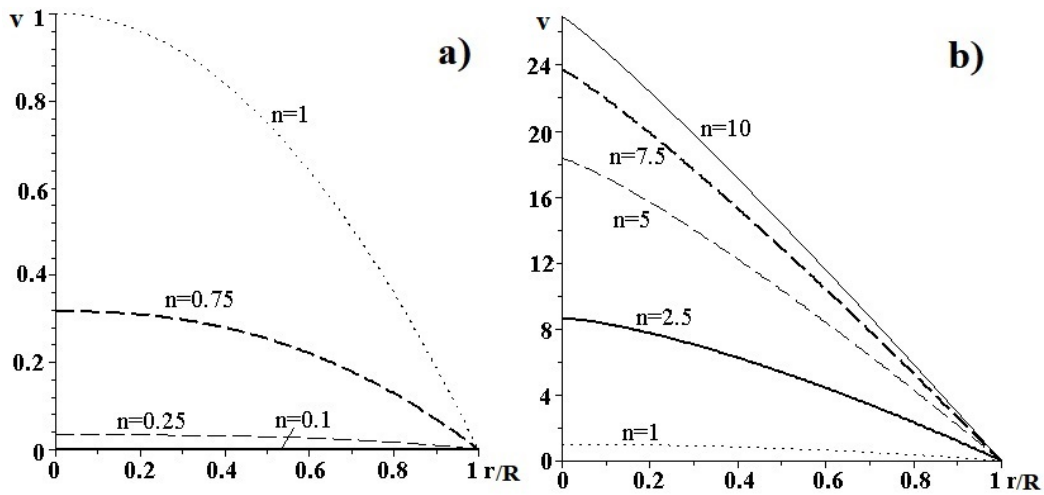


Fig. 2. Velocity profiles  $v(r)$  for the Ostwald fluid flow:  
 a) at  $0 < n < 1$ ; b) at  $n > 1$ .

The simplest linear model of (9) was proposed by E.C.Bingham (1916)

$$\tau = \tau_0 + \mu\dot{\gamma}, \quad \text{when } \tau > \tau_0 \quad (10)$$

or in the tensorial form

$$\tau_{ik} = 2 \left( \frac{\tau_0}{I_v} + \mu \right) v_{ik}, \quad \sqrt{I_{2\tau}} > 2\tau_0. \quad (11)$$

where  $I_{2\tau}$  is the second invariant of the shear stress tensor  $\tau_{ik}$ .

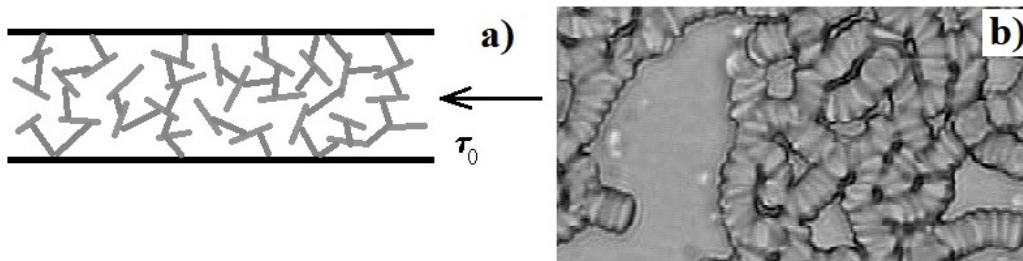


Fig. 3. a) A network of aggregates in the model viscoplastic fluid;  
 b) RBC chains in the blood.

A non-linear rheological model was proposed by N. Casson (1959) based on his experiments with pigment-oil suspensions of the ink type [21]

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_0} + \sqrt{\mu_b \dot{\gamma}}, \quad \text{when } \tau > \tau_0 \quad (12)$$

or in the tensorial form



$$\tau_{ik} = 2 \left( \sqrt{\frac{\tau_0}{I_v}} + \sqrt{\mu_b} \right)^2 v_{ik}, \quad \sqrt{I_{2\tau}} > 2\tau_0. \quad (13)$$

Detailed experimental measurements on blood and RBC suspensions revealed a very good correlation between  $\sqrt{\tau}$  and  $\sqrt{\dot{\gamma}}$  [12]. The yield stress value depends on the RBC concentration ( $Ht$ ) and concentration  $C_{fbg}$  of the protein fibrinogen (fbg) which is responsible for the REB aggregation:  $\tau_0 = \tau_0(Ht, C_{fbg})$ . A typical value for healthy blood is accepted as  $\tau_0 = 0.005 N/m^2$ . The most frequently used approximations are

$$\begin{aligned} \sqrt{\tau_0} &= (Ht - 0.07)^{3/2} (0.49C_{fbg} + 0.24); \\ \sqrt{\tau_0} &= 0.01 (Ht - 10) (C_{fbg} + 0.5). \end{aligned} \quad (14)$$

The asymptotic viscosity in blood as a shear-thinning viscoplastic fluid  $\mu_\infty = \lim_{\dot{\gamma} \rightarrow \infty} \mu(\dot{\gamma}) = \mu_\infty(Ht, \mu_{bp})$  is also a function of the RBC concentration ( $Ht$ ) and blood plasma viscosity  $\mu_{bp}$ . The former is a Newtonian fluid and its viscosity depends on the temperature  $\mu_{bp} = \mu_{bp}(T)$  and concentrations  $C_p$  of the most important proteins

$$\mu_{bp} = \frac{\mu_0}{1 - k_p C_p}, \quad (15)$$

where  $k_p = \text{const}$  determined for the prevalent proteins.

When (14) is used in the rheological model, the resulting system of PDE must be completed by the diffusion equation for  $C_p$ .

In 1926 the linear Bingham model (10) was generalized by W. Hershel and R. Bulkeley in the form

$$\tau = \tau_0 + \mu \dot{\gamma}^n, \quad \text{when } \tau > \tau_0. \quad (16)$$

The model (16) gives

- 1) Newtonian fluid at  $\tau_0 = 0, \quad n = 1$ ;
- 2) Shear-thinning fluid at  $\tau_0 = 0, \quad 0 < n < 1$ ;
- 3) Ostwald model (5) at  $\tau_0 = 0$ ;
- 4) Bingham fluid (10) at  $\tau_0 > 0, \quad n = 1$ ;
- 5) Generalized viscoplastic shear-thinning fluid at  $\tau_0 > 0, \quad 0 < n < 1$ .

The tensorial form of (16) can be written as

$$\tau_{ik} = 2\mu_b(I_{2v})v_{ik}, \quad \mu_b(I_{2v}) = kI_{2v}^{n-1} + \frac{\tau_0}{I_{2v}}, \quad (17)$$

where  $k$  is the constant from (5).

The second expression (17) can be reformulated for the 1D flow as

$$u_b(\dot{\gamma}) = \begin{cases} \mu_0, & \text{when } \tau < \tau_0, \\ \tau_0 |\dot{\gamma}|^{-1} + k |\dot{\gamma}|^{-1}, & \text{when } \tau > \tau_0, \end{cases} \quad (18)$$

where  $\mu_0 = \tau_0 |\dot{\gamma}_0|^{-1} + k |\dot{\gamma}_0|^{-1}$ ,  $\dot{\gamma}_0$  is the critical shear rate corresponded to the yield shear stress  $\tau_0$ .

Substitution (17) into the Navier-Stokes equations gives for the Poiseuille flow between the parallel plates located at the distance  $H$  [20]

$$\frac{\partial p}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial y} \left( \mu_b \frac{\partial v}{\partial y} \right) = \begin{cases} \mu_b \frac{\partial^2 v}{\partial y^2}, & \text{when } \left| \left( \frac{\partial v}{\partial y} \right) \right| < \gamma_0, \\ \frac{\partial}{\partial y} \left( \left( k \left( \frac{\partial v}{\partial y} \right)^{n-1} + \tau_0 \left( \frac{\partial v}{\partial y} \right)^{-1} \right) \left( \frac{\partial v}{\partial y} \right) \right), & \\ \text{when } \left| \left( \frac{\partial v}{\partial y} \right) \right| \geq \gamma_0. \end{cases} \quad (19)$$

Solution of (19) with the no-slip BC at the plates is

$$v(y) = \begin{cases} \frac{n}{(n+1)\pi_0} \left( ((y-\delta)\pi_0 + \dot{\gamma}_0^n)^{\frac{n}{n+1}} - (\dot{\gamma}_0^n - \delta\pi_0)^{\frac{n}{n+1}} \right), & \\ y \in [0, \delta[ , \quad \left| \frac{\partial v}{\partial y} \right| > \gamma_0, & \\ \frac{\pi_0}{2\mu_0} y(y-1) + k, & y \in [\delta, 1-\delta[ , \quad \left| \frac{\partial v}{\partial y} \right| < \gamma_0, & \\ \frac{n}{(n+1)\pi_0} \left( (\dot{\gamma}_0^n - (y-1+\delta)\pi_0)^{\frac{n}{n+1}} - (\dot{\gamma}_0^n - \delta\pi_0)^{\frac{n}{n+1}} \right), & \\ y \in [1-\delta, 1], \quad \frac{\partial v}{\partial y} < -\gamma_0, & \end{cases} \quad (20)$$

where  $\pi_0 = -\Delta P \frac{h}{L} \frac{\mu_0 \gamma_0 - \gamma_0^n}{\tau_0}$ ,  $\delta = \frac{\mu_0 \gamma_0}{|\pi_0|}$ ,  $k$  is computed from (19) according to the velocity continuity conditions at the interfaces  $y = \delta; 1 - \delta$ .

Expression (20) gives flattened shear-rate dependent velocity profiles  $v(r^{/circ})$ , where  $r^{/circ} = 2r/H$  (Fig.4).

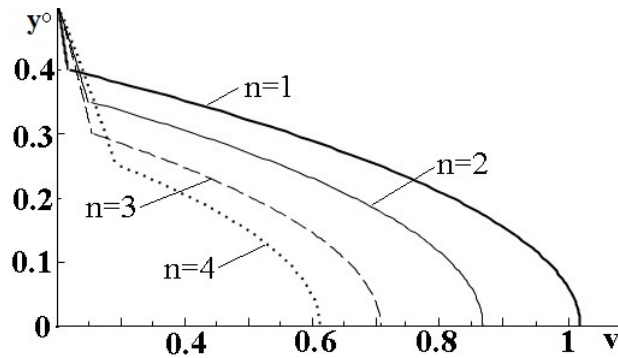


Fig. 4. Velocity profiles for generalized viscoplastic fluid (20) at  $n=1,2,3,4$ .

Efficient viscosity of the Hershel-Bulkley fluid (17) in steady laminar flow can be written as [22]

$$\mu_{eff} = \mu_0 \left( \frac{8v_{av}}{h} \right)^{n-1} \left( \frac{3n+1}{4n} \right)^n \frac{(1-X)^{-1}}{(1-aX-bX^2-cX^3)^n}, \quad (21)$$

where  $X = \frac{4L\tau_0}{h\Delta P}$ ,  $a = (2n+1)^{-1}$ ,  $b = 2na(n+1)^{-1}$ ,  $c = bn$ ,  $v_{av}$  is an averaged velocity of the fluid flow through the channel.

Numerical computations on (20) showed a good correspondence with experimental measurements on different fluids. When the Reynolds number is computed based on the efficient viscosity  $Re = \rho v_{av} h \mu_{eff}^{-1}$ , the standard Newtonian friction factor

$$f = \frac{64}{Re_{eff}} \quad (22)$$

is in agreement with measurement data.

The Hershel-Bulkley model is used for optimization of the long-range pipelines pumping such non-Newtonian fluids like oil. This model gives good results for steady [23] and pulsatile [24] blood flow through the curved and stenosed arteries.

#### 2.4. Viscoelastic models

Due to viscoelasticity of the erythrocyte membranes, their aqueous suspensions possess complex viscoelastic properties with stress and strain relaxations after each cycle of load-discharge by the external forces. The simplest 3-element model of blood as a suspension of the fluid-filled elastic shells is the Jeffrey model [25]

$$k_1 \frac{\partial \tau_{ik}}{\partial t} + \tau_{ik} = \mu_{bp} \frac{\partial v_{ik}}{\partial t} + k_2 \frac{\partial^2 v_{ik}}{\partial t^2}, \quad (23)$$

where  $k_1 = (\mu_{Hb} + \mu_{bp})/E_m$ ,  $k_2 = \mu_{Hb}\mu_{bp}/E_m$ ,  $E_m$  is the Young modulus of the membrane,  $\mu_{Hb}$  and  $\mu_{bp}$  are the viscosities of the hemoglobin solutions inside the erythrocytes and the blood plasma.

More sophisticated models accounted for the membrane sublayers and viscoelasticity of the blood plasma can be written in the general form

$$\dots + k_3 \frac{\partial^2 \tau_{ik}}{\partial t^2} + k_1 \frac{\partial \tau_{ik}}{\partial t} + \tau_{ik} = \mu_0 v_{ik} + k_2 \frac{\partial v_{ik}}{\partial t} + k_4 \frac{\partial^2 v_{ik}}{\partial t^2} + \dots \quad (24)$$

### 3. Mathematical problem formulations for generalized rheological laws

Substitution (24) into the Navier-Stokes equations gives the momentum equation (linearized 1D case) in the form

$$\left[ \dots + k_3 \frac{\partial^2}{\partial t^2} + k_1 \frac{\partial}{\partial t} + I \right] \left( \rho \frac{\partial v}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial x} \right) = \left[ \mu_0 I + k_2 \frac{\partial}{\partial t} + k_4 \frac{\partial^2}{\partial t^2} + \dots \right] \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}, \quad (25)$$

where  $I$  is the unit operator.

When  $k_{1-4} = 0$ , (25) gives the 1D equation for Newtonian fluids. When  $k_{2-4} = 0$ ,  $k_1 \neq 0$ , the hyperbolic equation (25) describes the wave propagation in the viscoelastic fluid. In the case of plane waves propagation through a long fluid-filled soft tube with a given unstrained cross-section profile  $S_0(x)$ , the well-known J.Lighthill's model can be generalized for the viscoelastic fluid with rheological equation (24) in the form

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} + S_0 \frac{\partial U}{\partial x} = 0, \\ \frac{\partial U}{\partial t} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} - \frac{\mu_0 U}{S_0} = 0, \\ \dots + k_4 \frac{\partial^2 S}{\partial t^2} + k_2 \frac{\partial S}{\partial t} + S = k_0 P + k_1 \frac{\partial P}{\partial t} + k_3 \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \dots, \end{cases} \quad (26)$$

where P and U are the mean pressure and flow velocity through the cross-section of the tube,  $k_0^{-1}$  is the circumferential elasticity of the soft tube per unit length.

By excluding the variables  $S(t, x)$  and  $P(t, x)$  from (26), one can obtain a partial derivative differential equation for  $U(t, x)$  in the form

$$\begin{aligned} \dots - k_3 \frac{\partial^4 U}{\partial t^4} + \left( \frac{k_3 \mu_0}{S_0} - k_1 \right) \frac{\partial^3 U}{\partial t^3} + \left( \frac{k_1 \mu_0}{S_0} - k_0 \right) \frac{\partial^2 U}{\partial t^2} + \frac{k_0 \mu_0}{S_0} \frac{\partial U}{\partial t} + \\ \frac{S_0}{\rho} \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} + \frac{k_2 S_0}{\rho} \frac{\partial^3 U}{\partial t \partial x^2} + \frac{k_4 S_0}{\rho} \frac{\partial^4 U}{\partial t^2 \partial x^2} + \dots = 0. \end{aligned} \quad (27)$$

Eq.(27) has a solution in the form of running wave  $U(t, x) = U^* \cdot \exp(i(\omega t - nx))$ , where  $U^*$  is the amplitude,  $n$  is the wave number. Substitution gives the dispersion equation

$$\dots + \omega^4 + ip_1 \omega^3 + \omega^2 (p_2 - p_3 n^2) + i\omega (p_4 n^2 - p_5) + p_6 n^2 = 0, \quad (28)$$

where  $p_1 = \frac{\mu_0}{S_0} - \frac{k_1}{k_3}$ ,  $p_2 = \frac{k_1 \mu_0}{k_3 S_0} - \frac{k_0}{k_3}$ ,  $p_3 = \frac{k_4 S_0}{k_3 \rho}$ ,  $p_4 = \frac{k_2 S_0}{k_3 \rho}$ ,  $p_5 = \frac{k_0 \mu_0}{k_3 S_0}$ ,  $p_6 = \frac{S_0}{k_3 \rho}$ .

For the case  $k_{5,6,7,\dots} = 0$  the expressions for the wave speed  $c(\omega)$  and wave dispersion  $\omega(n)$  have been computed in [26]. Numerical computations on the generalized Lighthill-Shapiro model have been performed with the material parameters of blood and arterial vessel walls. Despite the four different solutions for the wave speed obtained in [25] (two Young's fluid-based modes and two Lamb's solid-based modes), the model (28) gives more types of the solid-based wave modes which could characterize the micro- and nanostructure of the wall material. The models with additional relaxation times gives the stress-strain rate curves, strain relaxation curves in the isotopic experiments and stress relaxation curves in the isometric experiments which fit better to the experimental curves

measured on biological tissues compared to the standard 3-element rheological models [27].

In the 3D case (24) can be rewritten as

$$\begin{aligned} & \rho \left( \dots + k_3 \frac{\partial^3 \vec{v}}{\partial t^3} + k_1 \frac{\partial^2 \vec{v}}{\partial t^2} + \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} \right) = \\ & = - \left[ I + k_1 \frac{\partial}{\partial t} + k_3 \frac{\partial^2}{\partial t^2} + k_5 \frac{\partial^3}{\partial t^3} + \dots \right] \nabla p + \\ & + \left[ \mu_0 + k_2 \frac{\partial}{\partial t} + k_4 \frac{\partial^2}{\partial t^2} + k_6 \frac{\partial^3}{\partial t^3} + \dots \right] \Delta \vec{v}. \end{aligned} \quad (29)$$

Eq.(29) also admits wave solutions in the form of normal mode

$$f(t, x) = f^* \cdot \exp(i(\omega t - n\vec{r})), \quad f = \{p, \vec{v}\}. \quad (30)$$

Substitution of (30) into (29) gives the sound speed and dispersion in the bulk viscoelastic fluid. In the case of a long axisymmetric fluid-filled distensible tubes when the fluid flow is initiated by periodic pressure oscillations  $P(t)|_{x=0} = P^* e^{i\omega t}$  at the inlet of the tube, (30) describes 2D cylindrical wave propagation  $v_x(t, r, x) = v^*(r) \cdot \exp(i\omega(t - x/c))$ ,  $c = \omega/n(\omega)$ , and the wave amplitude is a solution of the Bessel's equation

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial v^*}{\partial r} \right) - \Xi v^*(r) = \Theta P^*, \quad (31)$$

$$\begin{aligned} \text{where } \Xi &= \rho \frac{\dots - ik_3\omega^3 - k_1\omega^2 + i\omega}{\mu_0 + ik_2\omega - k_4\omega^2 - ik_6\omega^3 + \dots} + \frac{\omega^2}{c^2}, \\ \Theta &= \frac{i\omega(1 + ik_1\omega - k_3\omega^2 - k_5\omega^3 + \dots)}{c(\mu_0 + ik_2\omega - k_4\omega^2 - ik_6\omega^3 + \dots)}. \end{aligned}$$

In the case  $k_{5,6,7,\dots} = 0$  the solution of (31) has been computed and analyzed in [28] for the material parameters corresponded to blood as the fluid and arterial vessel wall of healthy individuals and patients with some diseases.

Similar problem formulations can be derived for shear-thinning and viscoplastic models as well as their combinations with viscoelastic model (25). For each separate case the problem of solution existence and uniqueness, stability and physical relevance must be studied. Moreover, correct formulation of boundary and initial conditions for the partial differential equations with time derivatives of order  $n \geq 2$  must be a case for special considerations.

#### 4. Conclusions

Real liquids usually possess more complex rheological properties that cannot be described by uniform Newtonian fluids. Many sophisticated constitutive equations for complex solids and fluids have been developed in theoretical rheology. Recently, an attention was attracted by the suspensions of micro- and nanoparticles (micro/nanofluids, respectively), and blood is one the most studied microfluids. The rheological models developed for blood and other suspensions can be divi-

ded into the shear-thinning, viscoplastic, viscoelastic general models. Their combinations allow characterization of their viscous, elastic, shear rate dependent, yield stress (tixotropy) and other mechanical properties. Substitution of more general rheological laws into the Navier-Stokes equations for viscous fluids give systems of partial differential equations with time derivatives of the orders  $n \geq 2$  that needs correct formulations of additional boundary and initial conditions for the variables. It is shown, for the viscoelastic models the governing system of equations is hyperbolic and allows solution in the form of running pressure and flow waves. Due to the high order derivatives, the dispersion relations produce a big variety of the frequency-dependent properties and types of the stress and strain relaxation. Bifurcations and stability of the solutions as well as the problem formulations of the mixed shear-thinning, viscoplastic and viscoelastic rheological properties will be a subject for our future studies.

### REFERENCES

1. J. Carson, R. Van Loon, P. Nithiarasu. Mathematical Techniques for Circulatory Systems, Encyclopedia of Biomedical Engineering, Elsevier. – 2019. – P. 79-94. 10.1016/B978-0-12-801238-3.99982-3
2. S.K. Zhou, D. Rueckert, G. Fichtinger. Handbook of Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention, Elsevier. – 2020. 10.1016/C2017-0-04608-6
3. W.W. Nichols, M.F. O'Rourke, Ch. Vlachopoulos. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. CRC Press. – 2011. 10.1201/b13568
4. D. Rubenstein, W. Yin, M. Frame. Biofluid Mechanics. An Introduction to Fluid Mechanics, Macrocirculation, and Microcirculation. Academic Press 2021. 10.1016/C2018-0-02144-1
5. J.R. Womersley. Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known, J. Physiol. – 1955. Vol. **127**, No **3**. – P. 553-563. 10.1113/jphysiol.1955.sp005276
6. Y.C. Fung. Biomechanics Motion, flow, stress and growth. Springer-Verlag. – 1990. 10.1007/978-1-4757-2257-4
7. F.M. White. Fluid Mechanics. 9-th edition. McGraw Hill. – 2021. M9781260258318
8. P.R. Fahraeus, T. Lindqvist. The viscosity of the blood in narrow capillary tubes, American J. Physiol. – 1931. Vol. **96**. – P. 562–568. 10.1152/ajplegacy.1931.96.3.562
9. N. Kizilova, V. Cherevko. Mathematical modeling of particle aggregation and sedimentation in concentrated suspensions, Mechanika w Medycynie. Rzeszow Univ.Press. – 2014. Vol.**12**. – P.43–52.

10. L. V. Batyuk, N.N. Kizilova. Modeling of laminar flows of the erythrocyte suspensions as Bingham fluids, Bull. T.Shevchenko Kyiv National University. Ser. Physical and Mathematical Sciences. – 2017. No **4**. – P.23–28.
11. V. Cherevko, N. Kizilova. Complex flows of immiscible microfluids and nanofluids with velocity slip boundary conditions, Nanophysics, Nanomaterials, Interface Studies, and Applications, Springer Proceedings in Physics. – 2017. Vol. **183**. P. 207–230. 10.1007/978-3-319-56422-7-15
12. H. Liu, L. Lan, J. Abrigo, et al. Comparison of Newtonian and Non-newtonian Fluid Models in Blood Flow Simulation in Patients With Intracranial Arterial Stenosis, Front. Physiol., Sec. Computational Physiology and Medicine. – 2021. Vol. **12**. 10.3389/fphys.2021.718540
13. N. Elie, S. Sarah, R. Marc, et al. Blood Rheology: Key Parameters, Impact on Blood Flow, Role in Sickle Cell Disease and Effects of Exercise Frontiers in Physiology. – 2019. Vol. **10**. 10.3389/fphys.2019.01329
14. G. Barshtein, A. Gural, O. Zelig, et al. Unit-to-unit variability in the deformability of red blood cells, Transfusion and Apheresis Sci. – 2020. Vol. **59**, No **5**. – P.102876. 10.1016/j.transci.2020.102876
15. Kizilova N.M., Solovjova O.M. Analysis of discrete rheological models of bioactive soft and liquid materials, Visnyk of V.N. Karazin Kharkin National University. Ser. Mathematical modeling. Information Technology. Automated control systems. – 2017. Vol.**35**. – P.21–30.
16. N. Kizilova. Electromagnetic Properties of Blood and Its Interaction with Electromagnetic Fields, Advances in Medicine and Biology. – 2019. Vol. **137**. – P.1–74.
17. V.L. Sigal. The Copley-Scott Blair phenomenon. Will it be explained by the effect of an electric double layer? Biorheology. – 1984. Vol. **21**, No **3**. – P. 297–302. 10.3233/bir-1984-21301 10.3233/bir-1984-21301
18. S. Oka. Copley-Scott Blair phenomenon and electric double layer, Biorheology. – 1984. Vol. **21**, No **3**. – P. 417–421. 10.3233/bir-1984-21311
19. A. Yazdani, Y. Deng, H. Li, et al. Integrating blood cell mechanics, platelet adhesive dynamics and coagulation cascade for modelling thrombus formation in normal and diabetic blood, J. Royal Soc. Interface. – 2021. Vol. **18**, No**175**. – P. 33530862. 10.1098/rsif.2020.0834
20. D.J. Acheson. Elementary Fluid Mechanics. Oxford Applied Mathematics and Computing Science Series. – 1990. 10.1002/aic.690380518
21. N.S. Wahid, N.M. Arifin, M. Turkyilmazoglu, et al. Effect of magnetohydrodynamic Casson fluid flow and heat transfer past a stretching surface in porous medium with slip condition, J. Physics: Conference Series. – 2019. Vol. 1366. – P. 012028. 10.1088/1742-6596/1366/1/012028
22. A.K.T. Radhakrishnan, C. Poelma, J. van Lier, F. Clemens. Laminar-turbulent transition of a non-Newtonian fluid flow, J. Hydraulic Res. – 2021. Vol. **59**, No. **2**. – P. 235-249. 10.1080/00221686.2020.1770876

23. N. A. Konan, E. Rosenbaum, M. Massoudi. On the response of a Herschel-Bulkley fluid due to a moving plate, *Polymers*. – 2022. Vol. 14. – P.3890. 10.3390/polym14183890
24. Z. Abbas, M. S. Shabbir. Analysis of rheological properties of Herschel-Bulkley fluid for pulsating flow of blood in  $\pi$ -shaped stenosed artery, *AIP Advances*. – 2017. Vol. 7, No 10. – P. 105123. 10.1063/1.5004759
25. M. Asgir, A. A. Zafar, A. M. Alsharif, et al. Special function form exact solutions for Jeffery fluid: an application of power law kernel, *Adv. Differ. Equ.* – 2021. Vol. 384. – P.2021. 10.1186/s13662-021-03539-x
26. N. M. Kizilova, I. V. Mayko. Generalization of the Lighthill's problem for the case of tubes with complicated wall rheology filled with a viscous liquid, *Bull. T.Shevchenko Kyiv National University. Ser. Physical and Mathematical Sciences*. – 2020. No 1-2. – P.67–70.
27. N. M. Kizilova, O. M. Solovjova. Analysis of discrete rheological models of bioactive soft and liquid materials. *Visnyk of V.N. Karazin Kharkiv National University. Ser. Mathematical modeling. Information Technology. Automated control systems*. – 2017. Vol. 35. – P.21–30.
28. Ya. I. Braude, N. M. Kizilova Study on periodic axisymmetric flow of viscoelastic fluid through a cylindrical tube. *Bull. T.Shevchenko Kyiv National University. Ser. Physical and Mathematical Sciences*. – 2020. No 1-2. – P.49–52.

Article history: Received: 4 January 2023; Final form: 17 May 2023

Accepted: 7 June 2023.

How to cite this article:

L. V. Batiuk, N. M. Kizilova, S. O. Poslavsky, A review on rheological models and mathematical problem formulations for blood flows, *Visnyk of V. N. Karazin Kharkiv National University. Ser. Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics*, Vol. 97, 2023, p. 25–40. DOI: 10.26565/2221-5646-2023-97-03

**Огляд реологічних моделей і постановок математичних задач для кровотоку**

Батиук Л. В.<sup>1</sup>, Кізілова Н. М.<sup>2</sup>, Пославський С. О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет  
проспект Науки 4, 61000, Харків, Україна

<sup>2</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна  
майдан Свободи 4, 61022, Харків, Україна

Наведено огляд реологічних рівнянь, які запропоновані в літературі для математичного моделювання ламінарних і турбулентних течій крові як концентрованої суспензії м'яких частинок. Детально обговорюються реологічні моделі крові як однорідної ньютонівської та неньютонівської рідин; рідини, що розріджують зі зсувом; в'язкопластичної; в'язкопружної; тиксотропної та мікрморфної рідин. Згідно з наведеними експериментальними даними, адекватна реологічна модель крові повинна




описувати псевдопластичну і тіксотропну поведінку з залежними від концентрації в'язкопружними властивостями, які властиві крові здорової людини. Ці властивості можна детальніше вивчати на відповідних математичних формулюваннях задач для течій крові крізь трубки або канали. Обговорені системи рівнянь і граничні умови для кожної із запропонованих реологічних моделей. Точні рішення для стаціонарних ламінарних течій між паралельними пластинами та через трубки кругового перерізу виписані та проаналізовані для рідин Оствальда, Гершеля-Балклі та Бінгама. Для кожної моделі досліджено вплив параметрів моделі на профілі швидкості. Показано, що певні набори параметрів рідини призводять до сплюснення профілю швидкості, а інші викликають його загострення навколо осі каналу. Показано, що члени другого порядку в моделях в'язкопружності приводять до систем диференціальних рівнянь з частинними похідними з високими порядками за часом і змішаними просторово-часовими похідними. Наведені відповідні постановки задач для хвильових течій рідин з узагальненими реологічними законами крізь м'які трубки. Отримано аналітичні розв'язки для швидкості течії, гідростатичного тиску і площі перерізу трубки у вигляді нормальних мод. Показано, що дисперсійні рівняння дають додатковий набір для швидкості звуку (так званий другий звук) у рідині. Зроблено висновок, що найбільш загальна реологічна модель повинна включати ефекти псевдопластичні, концентрації частинок та другого звуку.


*Ключові слова:* диференціальні рівняння; реологічні моделі; суспензії; гідродинаміка.

Історія статті: отримана: 4 січня 2023; останній варіант: 17 травня 2023  
прийнята: 7 червня 2023.

## Карєва В. В.

викладач кафедри прикладної математики  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна  
майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022  
*valerija.kareva@gmail.com*  <http://orcid.org/0000-0003-2121-5214>

## Львов С. В.

науковий співробітник науково-дослідницького інституту біології  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна  
майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022  
*lvovser@gmail.com*  <http://orcid.org/0000-0003-4055-7172>

# Задача знаходження верхньої оцінки оптимальності для стратегій регенерації печінки у випадку часткової гепатектомії.

У цій роботі розглядається одна з важливих проблем математичної біології, а саме розробка математичних моделей динаміки складних біологічних систем, які мають задовільну пояснювальну та прогнозовану силу. Необхідною умовою розробки таких моделей є розв'язання задачі ідентифікації об'єктивних принципів і правил регуляції «клітинної системи», що визначає серед усіх можливостей саме «справжній шлях» її динаміки, яку ми спостерігаємо в експерименті.

Один з перспективних підходів до розв'язання цієї задачі ґрунтується на гіпотезі, що регуляція процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу тканин та органів організму відбувається за деякими принципами, критеріями оптимальності, що розвинулися завдяки природному відбору організму під час його попередньої еволюції.

В даний час розв'язати цю задачу досить важко через безліч невизначеностей у шляхах попередньої еволюції організму, динаміки зміни зовнішніх умов, а також високої обчислювальної складності розв'язання такої задачі.

Замість цього нами запропоновано спрощену постановку задачі пошуку стратегій керування регуляцією, що дає верхню оцінку оптимальності для процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу печінки. Верхня оцінка оптимальності регуляції та тестування гіпотез для моделі регенерації печінки розглянуто для випадку часткової гепатектомії (РНх) та було вирішено програмними методами Python.

Було показано, що у випадку часткової гепатектомії отримані у чисельних експериментах стратегії регенерації печінки для задачі верхньої оцінки оптимальності якісно збігаються з тими процесами регенерації печінки, які можна спостерігати під час біологічних експериментів.

---

© Карєва В. В., Львов С. В., 2023

Також у чисельних експериментах перевірено такі гіпотези: наскільки вагомий вклад робить процес контрольованого апоптозу, як впливають на стратегію регенерації печінки інші процеси (поліплоїдія, ділення і утворення двоядерних гепатоцитів).

**Ключові слова:** математична модель процесів регенерації; часткова гепатектомія; динамічне програмування; критерій оптимальності.

*2010 Mathematics Subject Classification:* 92C37; 65Y99.

## 1. Вступ

Однією з фундаментальних та практично важливих проблем теоретичної та математичної біології є розробка математичних моделей динаміки складних клітинних систем, що володіють задовільною пояснювальною та передбачувальною силою. Зокрема, до таких складних клітинних систем, що викликають найбільший практичний інтерес, належать органи та тканини організму, та їх штучні аналоги – органоїди та органи.

Як правило, математичні моделі таких складних клітинних систем представляють динамічні мережі взаємодіючих агентів-клітин вищих порядків, в яких протікають множинні внутрішньоклітинні процеси і процеси міжклітинних взаємодій. Такі мережі можуть містити сотні мільйонів і більше клітин різних типів і набагато більше множинних міжклітинних взаємодій різних типів. Їх динаміка може протікати в різних характеристичних масштабах часу і може включати міграцію агентів-клітин, зміни типів агент-клітин, їх народження і смерть; зміни типів множинних взаємодій між агентами-клітинами, виникнення нових взаємодій та їх зникнення.

Такі нелінійні динамічні мережі дуже складні [1]. Навіть якісно їх динаміка може мати практично необмежений набір своєї фазової організації: різні типи статичних та/або динамічних фазових переходів та химерних станів; різні типи фазових переходів, глобальні та/або локальні біфуркації.

З іншого боку, ми спостерігаємо лише обмежену кількість якісних поведінок «клітинної системи» та в індивідуальному експерименті спостерігаємо лише один «справжній шлях» її динаміки.

Можна припустити, що динаміка «клітинних систем» підпорядковується певним правилам цілеспрямованої регуляції (керування), що зводить величезну складність їх динаміки лише до певної обмеженої кількості якісних поведінок [2].

Очевидно, що без явного уявлення принципів, правил і механізмів цілеспрямованої регуляції (керування) у «клітинних системах» будь-яка їхня математична модель дасть нам лише неосяжний набір потенційних можливостей, серед яких є справжня динаміка, що спостерігається нами в експерименті.

Ідентифікація об'єктивних принципів і правил регуляції «клітинної системи», що визначає серед усіх можливостей саме «справжній шлях» її динаміки, яку ми спостерігаємо в експерименті/спостереженні, є необхідною умовою

розробки математичних моделей із задовільною пояснювальною та передбачуваною силою.

Один з перспективних підходів до розв'язання цієї задачі ґрунтується на гіпотезі, що правила регуляції біологічних процесів підпорядковані деяким об'єктивним принципам, критеріям (суб)оптимальності [3, 4].

В силу об'єктивності даних принципів і критеріїв оптимальності, правила регуляції, які їм задовольняють, будуть справедливими для будь-якого рівня деталізації опису біологічної системи, в тому числі і для процесів, які ми не спостерігаємо в експерименті або не можемо описати через їхню надзвичайну складність.

Принципи оптимальності у біології використовуються вже давно. Спочатку гіпотеза оптимальної конструкції організму була формально сформульована Рашевським [5], а потім розширена Розеном [6]. Цей принцип стверджує, що біологічні структури, необхідні для виконання певної функції, мають бути максимально простими і оптимальними з погляду потреб у енергії та ресурсах. Було показано, що аналогічні принципи оптимальності узгоджуються зі спостереженнями про живу речовину на різних рівнях організації, від основних явищ молекулярної та клітинної біології до рівнів органів, індивідуумів, популяцій та їх еволюції [4, 7, 8, 9, 10, 11].

Наразі цей підхід досить успішно застосовується для малих біофізичних та біохімічних систем на основі принципів та критеріїв оптимальності, статистичної фізики, нерівноважної термодинаміки та фізики конденсованого стану речовини [12, 13, 14].

Однак, для таких складних клітинних систем як органи та тканини організму застосування основних принципів та критеріїв оптимальності теоретичної фізики, дуже важко і, на нашу думку, не зовсім коректно.

Найбільш природно припускати, що принципи, яким підкоряються правила регуляції процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу органів та тканин організму, відповідають процесу природного відбору під час його попередньої еволюції щодо деякого критерію (суб)оптимальності, наприклад, критерію ефективність/стійкість (fitness) [10, 11]. Наприклад, виведення правил регуляції спрощено можна представити як процес навчання з підкріпленням у часі, який звертається до минулого на основі еволюційних (генетичних) алгоритмів [15].

В даний час розв'язання цієї задачі, навіть у її спрощеній постановці, досить важко через безліч невизначеностей у шляхах попередньої еволюції організму, динаміки зміни зовнішніх умов, в яких вона відбувалася, а також високої обчислювальної складності розв'язання такої задачі.

Ми пропонуємо розглянути значно простішу постановку задачі верхньої оцінки оптимальності, для якої оптимальна стратегія регуляції гарантовано краща чи еквівалентна об'єктивним правилам регуляції, які ми можемо спостерігати в реальних біологічних системах.

Постановка та розв'язання задачі верхньої оцінки оптимальності стратегій регуляції біологічних процесів може мати важливий як теоретичний, так і

практичний інтерес.

Як відомо, постановка біологічного експерименту, що дозволяє спостерігати як відбувається регуляція процесів в органах і тканинах організму з задовільним рівнем деталізації, є дорогою і трудомісткою операцією, яка як правило потребує унікального обладнання. Охопити усі значущі для отримання нових даних та знань про регуляцію біологічних процесів умови та сценарії експерименту практично неможливо. Також багато тонких аспектів процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу на сьогоднішньому рівні розвитку технології ми не спостерігаємо.

Задача пошуку верхньої оцінки оптимальності може, в принципі, на якісному рівні оцінити особливості регуляції біологічних процесів в умовах та сценаріях, не охоплених біологічним експериментом, та проаналізувати можливі процеси регуляції, спостереження яких є в даний час технологічно недосяжні.

Ця задача дозволяє на якісному рівні попередньо перевірити гіпотези щодо того, як відбувається регуляція біологічних процесів з метою їх подальшої перевірки в біологічному експерименті.

Наприклад, для багатьох процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу ми не знаємо чи підлягає їх регуляція цілеспрямованому керуванню, їх регуляція детермінована або має випадковий характер. Ми можемо формулювати гіпотези про той чи інший тип регуляції процесів й у порівнянні зі стратегіями верхньої оптимальної оцінки за умов повної керованості, оцінювати, чи має той чи інший тип регуляції фізіологічне значення. Ці дані можуть бути підставою для планування та проведення біологічного експерименту, що підтверджує або спростовує цю гіпотезу.

У цій роботі задачу визначення верхньої оцінки оптимальності регуляції та перевірку гіпотез ми розглянемо на прикладі математичної моделі фізіологічної регенерації печінки, зокрема, моделі регенерації печінки при частковій гепатектомії (РНх).

## **2. Постановка задачі верхньої оцінки оптимальності стратегій підтримки/відновлення динамічного гомеостазу при фізіологічній регенерації печінки.**

Печінка - одна з найбільш відомих та вивчених біологічних модельних система процесів регенерації органів та тканин організму.

Печінка відома своїм високим регенеративним потенціалом, оскільки вона здатна відновлювати до 70% своєї маси після травми або часткової резекції [17]. Процес регенерації є складною взаємодією різних типів клітин і сигнальних шляхів [18]. Відомо, що в залежності від обставин активуються два різні режими регенерації. У разі порушення проліферації гепатоцитів, наприклад, після важкого або хронічного пошкодження печінки, стовбурові клітини печінки та клітини-попередники активуються у якості механізму регенерації та відновлення функції печінки [19], також задіюється процес фіброзу. Навпаки, після часткової резекції або помірного пошкодження печінки

внаслідок токсичного впливу повна регенерація печінки в основному досягається за рахунок процесів гіперплазії паренхіматозних клітин та проліферації паренхіматозних і непаренхімних клітин, що залишилися (процес фізіологічної регенерації печінки).

Необхідно відзначити, що однією зі специфічних рис процесу регенерації є суттєво різні характеристичні часи кожного із згаданих процесів. В ідеальних умовах реплікація триває – 24 години, перехід у поліплоїдність – 12 годин, гіперплазія – 30-60 хвилин, поділ двоядерних гепатоцитів – 1 год. В умовах зовнішнього стресового впливу їх характеристичні часи можуть значно збільшуватися.

### 2.1 Математична модель процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу при фізіологічній регенерації печінки

На попередніх етапах нами було розроблено модель процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу при фізіологічній регенерації [15] в припущеннях однорідного наближення; незалежності біологічних процесів; помірного токсичного впливу, а також проведено її верифікацію [16]. У заданій математичній моделі процес регенерації печінки відбувається за рахунок процесів гіперплазії, реплікації, поліплоїдії, ділення двоядерних гепатоцитів та контрольованого апоптозу. Важливою особливістю моделі є те, що печінка, як і будь-який інший орган людини, обмежена за об'ємом, тому вона може вмістити лише певну кількість клітин. Через це під час регенерації виникає міжклітинна конкуренція за ємність печінки.

В розробленій моделі для того, щоб врахувати істотно різні характеристичні часи основних перехідних процесів, які також залежать від зовнішнього (нестационарного) токсичного впливу, кожен такий процес моделюємо окремо: процес реплікації, гіперплазії, антистрессова програма і процеси некрозу та апоптозу.

Розроблена математична модель [15], яка описує процеси підтримання/відновлення динамічного гомеостазу (регенерації) печінки, є узагальненням таких відомих моделей популяційної динаміки, як узагальнені рівняння Лотки-Вольтерра, рівняння Лотки-Вольтерра з запізнілими аргументами, інтегро-диференціальні рівняння Вольтерра.

У нашій моделі печінкову часточку представляємо у вигляді її клітинного складу. Як основні функціональні клітини, розглядаємо тільки гепатоцити різних типів:  $\Gamma(t)$  - кількість нормальних гепатоцитів в момент часу  $t$ ;  $\Gamma_2(t)$  - кількість чотириплоїдних гепатоцитів в момент часу  $t$ ;  $\Gamma_4(t)$  - кількість восьмиплоїдних гепатоцитів в момент часу  $t$ ;  $\Gamma^2(t)$  - кількість двоядерних гепатоцитів в момент часу  $t$ ;  $\Gamma_{gip}(t)$  - кількість гепатоцитів в стані гіперплазії в момент часу  $t$ ;  $As(t)$  - кількість гепатоцитів в стані антистресу в момент часу  $t$ ;  $Ap(t)$  - кількість гепатоцитів в стані апоптозу в момент часу  $t$ ;  $N(t)$  - кількість гепатоцитів в стані некрозу в момент часу  $t$ .

Фактор токсичності –  $Tox(t) = \tau(t) + DP(t)$ .

Тут:  $\tau(t)$  - зовнішня токсичність (екзотоксичність) в момент часу  $t$ ;  $DP(t)$

- токсичність, що виникає за рахунок продуктів некрозу (ендотоксичність) в момент часу  $t$ .

Токсична дія рівномірно розподіляється на всі клітини печінки. Зовнішня токсичність знижується за рахунок функціональної активності гепатоцитів (програма антистресу) та за рахунок кровотоку ( $e_1$ ). Внутрішня токсичність у свою чергу знижується за рахунок фагоцитарної активності ( $F$ ) і також рахунок кровотоку ( $e_2$ ).

$$\tau(t+1) = \tau(t) - \tau(t)x(t) - \tau(t)e_1$$

де  $x(t) = \sum_k c_k \Gamma(t)$  - коефіцієнт зниження токсичності внаслідок функціональної активності гепатоцитів.

$$DP(t+1) = DP(t) - DP(t)F - DP(t)e_2$$

Динаміка зміни клітинного складу печінки визначається параметрами переходу:  $a(t)$  - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються для входження в цикл реплікації;  $b(t)$  - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються в поліплоїдію;  $b_{2j}(t)$  - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються в двоядерні;  $a_{2j}(t)$  - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються з двоядерних гепатоцитів на розподіл;  $g(t)$  - відносна кількість гепатоцитів, що почали процес гіперплазії;  $\omega(t)$  - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються на контрольований апоптоз.

Конкуренція в моделі враховується у вигляді:

$$k(t) = 1 - \frac{1}{\Omega} (\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^2(t) + \Gamma_{gip}(t))$$

де  $\Omega$  - ємність середовища.

При припущенні однорідності і незалежності справедливо наближення в середньому, яке призводить до рівнянь популяційної динаміки для різних типів клітин печінки.

Рівняння, що описують динаміку популяцій різних типів клітин печінки:

$$\begin{aligned} \Gamma(t+1) = & \Gamma(t) - a(t)k(t)\Gamma(t) + 2\mu(Tox(t))\Gamma(t) + a_{2j}(t)\Gamma^2(t) - g(t)\Gamma(t) - \\ & - \omega(t)\Gamma(t) - k(t)b(t)\Gamma(t) - r(Tox(t))\Gamma(t) + As(t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Gamma_2(t+1) = & \Gamma_2(t) - a(t)k(t)\Gamma_2(t) + 2\mu(Tox(t))\Gamma_2(t) + k(t)b(t)\Gamma(t) - g(t)\Gamma_2(t) - \\ & - k(t)b(t)\Gamma_2(t) - \omega(t)\Gamma_2(t) - r(Tox(t))\Gamma_2(t) + As(t) \end{aligned}$$

$$\Gamma^2(t+1) = \Gamma^2(t) + b_{2j}(t)\Gamma(t) - a_{2j}(t)\Gamma^2(t) - g(t)\Gamma^2(t) - \omega(t)\Gamma^2(t) - r(Tox(t))\Gamma^2(t) + As(t)$$

$$\Gamma_{gip}(t+1) = \Gamma_{gip}(t) + g(t) (\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^2(t)) - \omega(t)\Gamma_{gip}(t) - \\ - r(Tox(t))\Gamma_{gip}(t) + As(t)$$

$$As(t+1) = As(t) + \mu(Tox(t)) (\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^2(t) + \Gamma_{gip}(t)) - \\ - \omega(t)As(t) - r(Tox(t))As(t) - As(t)$$

$$Ap(t+1) = Ap(t) + \omega(t) (\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^2(t) + \Gamma_{gip}(t)) - r(Tox(t))As(t)$$

$$N(t+1) = N(t) + r(Tox(t)) (\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^2(t) + \Gamma_{gip}(t) + As(t) + Ap(t))$$

де:  $\mu(Tox(t))$  - параметр циклу, що відповідає за затримку перебігу регенераційних процесів через токсичність;  $r(Tox(t))$  - параметр, який посиляє клітини до некрозу під час високої токсичності.

## 2.2. Постановка задачі пошуку верхньої оцінки оптимальності регуляції процесів регенерації печінки.

В задачі пошуку верхньої оцінки оптимальності регуляції процесів регенерації печінки для заданої моделі передбачається, що організм здатний повністю керувати часовими параметрами переходів:

$$\bar{\lambda}(t) = (a(t), b(t), b_{2j}(t), a_{2j}(t), g(t), \omega(t)) - \text{керуючі параметри,} \\ 0 \leq \lambda_i(t) \leq 1, \forall t \in [0, T], i = 1, \dots, 6.$$

Нехай узагальнені рівняння, що описують динаміки популяцій різних типів клітин печінки і надані у попередньому пункті, є:

$$\bar{x}(t+1) = f(\bar{x}(t), \tau(t), \bar{\lambda}(t)), 0 \leq \lambda_i(t) \leq 1, \forall t \in [0, T] \quad (1)$$

де  $\bar{x}(t) = (\Gamma(t), \Gamma_2(t), \Gamma_4(t), \Gamma^2(t), \Gamma_{gip}(t), As(t), Ap(t), N(t)) \in \mathbb{R}^n$  - типи функціональних клітин печінки в момент часу  $t$ ,  $\tau(t)$  - задана функція зовнішньої токсичності,  $\bar{x}(0)$  - заданий початковий розподіл функціональних клітин печінки.

Вважаємо, що кожен з різних типів гепатоцитів має свій показник функціональності. Цей коефіцієнт визначає, наскільки ефективно клітина виконує свої функції. Процес гіперплазії підвищує функціональність печінки з допомогою нарощування білкових комплексів. Поліплоїдні та двоядерні гепатоцити функціонують ефективніше за рахунок збільшеного числа хромосом. А в результаті процесу реплікації утворюється дві клітини, що повністю функціонують.



Узагальнений показник функціональності печінки в момент часу  $t$  –  $\Phi(t) = \sum_{i=1}^n c_i x_i(t)$ .

Задача верхньої оцінки оптимальності полягає у знаходженні оптимальної стратегії  $\bar{\lambda}^*(t)$ , що доставляє мінімум сумарної зваженої середньоквадричного відхилення функціональності печінки від її оптимальної функціональності на інтервалі життєвого циклу організму.

$$\bar{\lambda}^*(t) = \arg \min_{\bar{\lambda}(t)} \sum_{i=0}^N v(t_i) (K - \Phi(t_i))^2 \quad (2)$$

$t_i = i\Delta t$ ,  $\Delta t$  – крок дискретизації,  $[0, T] = \Delta t N$  – інтервал життєвого циклу організму.

$K$  – оптимальна функціональна активність організму.

$0 \leq v(t_i) \leq 1$  – відносна вага моменту життєвого циклу.

### 3. Визначення верхньої оцінки оптимальності стратегій регенерації печінки в умовах часткової гепатектомії (РНх).

Найбільш часто використовуваною моделлю для вивчення фізіологічної регенерації печінки є модель часткової гепатектомії (РНх), вперше описана Хіггінсом і Андерсоном на щурах [20]. В цій моделі приблизно дві третини печінки видаляється хірургічним шляхом. Процес регенерації починається негайно, що призводить до повного відновлення маси печінки протягом 7-10 днів [18, 21]. Перевага хірургічної моделі в порівнянні з моделями токсичного пошкодження полягає в тому, що процес регенерації після РНх не пов'язаний з масивним некрозом і викликаним негострим запаленням, так що всі зміни, що спостерігаються після РНх, можна віднести до фізіологічного процесу регенерації. У клінічному контексті цей фізіологічний процес регенерації стає важливим у пацієнтів, які перенесли часткову резекцію печінки, у донорів та реципієнтів після трансплантації печінки від живого донора та у пацієнтів із гострою печінковою недостатністю.

Що нам відомо про процес резекції печінки з експериментів біологів? Збільшення розміру гепатоцитів (гіперплазія) відбувається вже через кілька годин після 70% РНх, набагато раніше, ніж їх вступ у клітинний цикл, і досягає піку через 1 день після 70% РНх, що дозволяє припустити, що збільшення розміру клітин є першою реакцією гепатоцитів на втрату маси печінки, як зазначили Хіггінс та Андерсон [20]. Оскільки гепатоцити трохи зменшуються в розмірах і починають активно вступати в клітинний цикл від 1 дня до 2 днів після 70% РНх, цей проміжний час може бути періодом, коли гепатоцити переходять з фази гіперплазії в фазу реплікації. Однак результати біологічних експериментів показують, що гіпертрофія виникає в нормальних гепатоцитах і передують реплікації клітин при регенерації печінки. Важливо відзначити, що рівень гіпертрофії печінки приблизно однаковий після 30 і 70% РНх, а гепатоцити практично не діляться після 30% РНх. Таким чином, гіпертрофія є

першою реакцією при регенерації, а реплікація ініціюється, якщо гіпертрофії недостатньо для відновлення функціональності печінки.

Поліплоїдія є характерною рисою гепатоцитів ссавців і близько 70% гепатоцитів дорослих гризунів є тетраплоїдними. Давно відомо, що плідність гепатоцитів збільшується після РНх [23, 24]. Хоча більшість гепатоцитів проходять фазу S при регенерації печінки після 70% РНх, не всі гепатоцити проходять цикл реплікації в повному обсязі, що зумовлює збільшення плоїдності.

Бінуклеація – ще одна цікава особливість гепатоцитів дорослих, яка починається з неонатальної печінки. Давно відомо, що кількість біядерних гепатоцитів зменшується під час регенерації печінки після 70% РНх, за оцінкою мікроскопічних спостережень та ручного підрахунку [25, 26].

Отже, при 30% РНх печінка відновлює свою початкову масу за рахунок збільшення розміру гепатоцитів, але ні число клітин, ні число ядер гепатоцитів не змінюються. Крім того, оскільки лише невелика частина гепатоцитів проходить фазу S, їх плоїдність істотно не змінюється. Навпаки, при видаленні 70% печінки через кілька годин після РНх відбувається гіперплазія гепатоцитів, за якою слідує реплікація клітин. Майже всі гепатоцити входять у S-фазу, але близько половини піддається клітинному поділу збільшення свого числа. Під час реплікації біядерні гепатоцити, мабуть, переважно піддаються нетрадиційному клітинному поділу, за якого хромосоми з двох ядер поділяються на два ядра з утворенням двох мононуклеарних дочірніх гепатоцитів. В результаті ядерне число зменшується, а плідність збільшується.

### 3.1 Задача пошуку верхньої оцінки оптимальності регенерації печінки в умовах часткової гепатектомії (РНх).

Оскільки процес регенерації після резекції займає приблизно 7-10 днів задачу пошуку верхньої оцінки оптимальності (2) можна звести до такої:

$$\bar{\lambda}^*(t) = \arg \min_{\bar{\lambda}(t)} \sum_{i=0}^N (K - \Phi(t_i))^2 \quad (3)$$

Часовий крок дискретизації  $\Delta t$  потрібно обрати так, щоб було враховано швидкість протікання усіх модельованих процесів. Кожен із згаданих процесів має характеристичний час перебігу. В ідеальних умовах реплікація триває - 24 години, перехід у поліплоїдність - 12 годин, гіперплазія - 30 - 60 хвилин, розподіл двоядерних гепатоцитів - 1-2 години. Згідно цього, крок дискретизації  $\Delta t$  було обрано - 10 хвилин, а інтервал моделювання  $[0, T]$  - 10 днів.

Для 30% РНх та 70% РНх було задано такий початковий розподіл клітин  $\bar{x}(0)$ : (30% РНх) 51% - кількість нормальних гепатоцитів; 7% - кількість поліплоїдних гепатоцитів; 4% - кількість двоядерних гепатоцитів; 8% - кількість гепатоцитів в стані гіперплазії; (70% РНх) 21% - кількість нормальних гепатоцитів; 5% - кількість поліплоїдних гепатоцитів; 3% - кількість двоядерних гепатоцитів; 1% - кількість гепатоцитів в стані гіперплазії. При резекції

печінки внаслідок травми утворюється певна кількість некротичних клітин, продукти розпаду яких затримують процес регенерації.

Кількість некротичних клітин для обох випадків задаємо на рівні 10%.

Функція зовнішньої токсичності  $\tau(t) = 0$ .

Задачу пропонується розв'язувати методом Нелдера – Міда [27], метод оптимізації (пошуку мінімуму) функції від кількох змінних. Цей метод використовувався в функції optimize з модуля scipy.optimize бібліотеки для python мови, яка використовується для математичних розрахунків.

Алгоритм полягає у формуванні симплексу та подальшого його деформування у напрямку мінімуму, за допомогою трьох операцій: відображення; розтягування; стиску. Використаємо реалізацію методу Нелдера-Міда, в якому параметри розширення, звуження та звуження залежать від розмірності задачі оптимізації [28].

### 3.2. Результати чисельних розрахунків для задачі пошуку верхньої оцінки оптимальності регенерації печінки після 30% та 70% РНх

При розв'язанні задачі оптимізації для відновлення функціонального стану печінки були отримані такі стратегії регенерації (Рис.1).

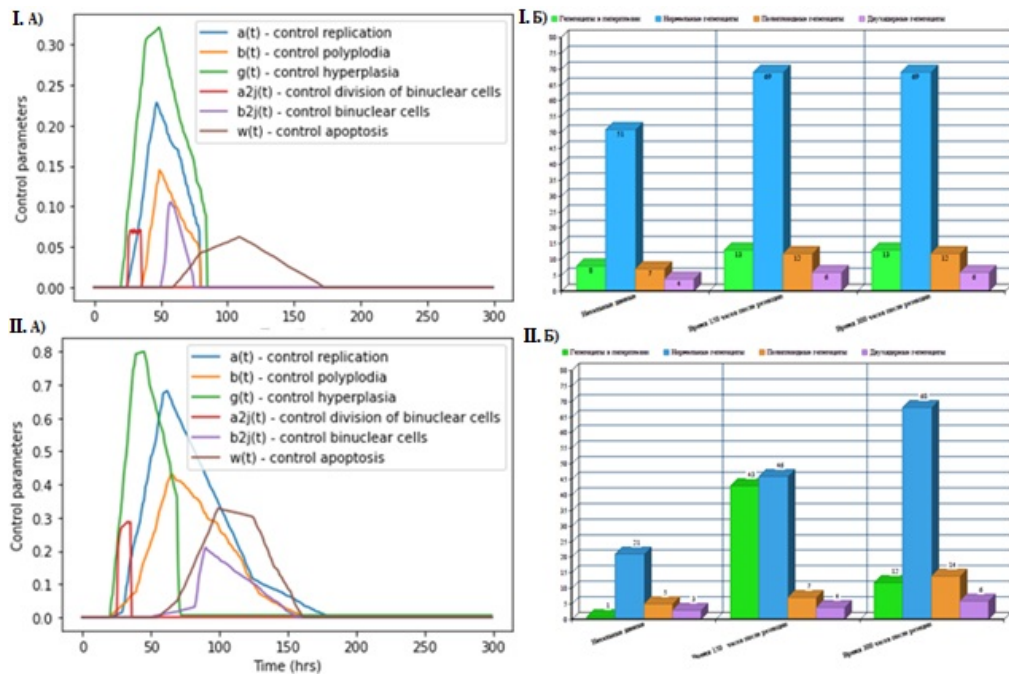


Рис. 1. Стратегія відновлення функціонального стану печінки (А) та клітинний склад печінки (Б) після 30% РНх (I) або 70% РНх (II).

Помітимо на графіках, що перші години процес регенерації не відбувається через внутрішню токсичність від продуктів розпаду некрозу. Далі починається процес збільшення розміру гепатоцитів (гіперплазія, керуючий параметр  $g(t)$ ) - це перша реакція організму задля відновлення його функціо-

нальності. Майже водночас з гіперплазією відбувається ділення двоядерних клітин (керуючий параметр  $a_{2j}(t)$ ). Бінуклеація теж є швидким процесом для поновлення функціональності печінки. Після 70% і 30% РНх гіперплазія відбувається вже через добу, набагато раніше, ніж всі інші процеси, що збігається з біологічними експериментами. Процес гіперплазії досягає піку через 2 дні. Далі гепатоцити починають активно вступати в клітинний цикл у 2-4 дні після 70% РНх, гепатоцити переходять з фази гіперплазії в фазу реплікації. Можна побачити на графіках рис.2, що параметр  $(t)$ , що відповідає за відносну долю гепатоцитів, які ініціюються в реплікацію, для випадка 30% РНх значно менший, ніж для випадка 70% РНх. Таким чином, у випадку 30% РНх гепатоцити майже не діляться. Це відповідає тому, що ми спостерігаємо у житті. Процес  $\omega(t)$ , що відповідає за контрольований апоптоз гіпертрофованих гепатоцитів, допомагає зробити клітинний склад печінки більш оптимальним для реакції на подальші стресові впливи на печінку. Цей процес поступово оновлює склад печінки і позбавляється від гіпертрофованих гепатоцитів і замість них звільняє місце для нормальних гепатоцитів, які утворюються в результаті циклів реплікації.

Відновлення функціонального стану печінки після 30% РНх та 70% РНх наведено на графіках (Рис.2).

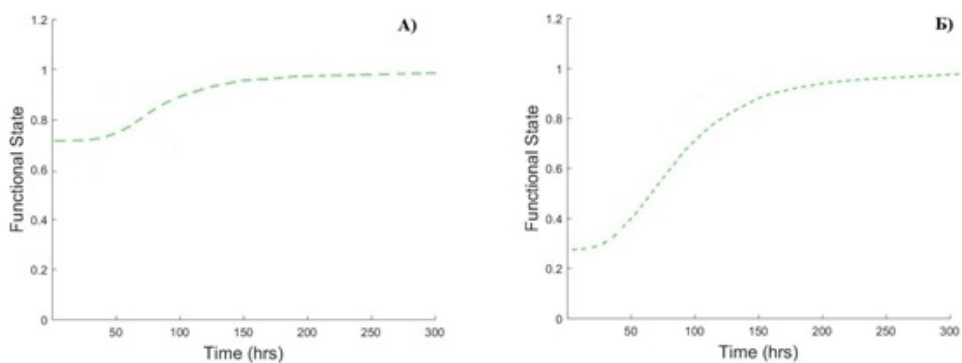


Рис. 2. Відновлення функціонального стану печінки після 30% РНх (А) або 70% РНх (Б).

Отримані у чисельних експериментах стратегії регенерації печінки для задачі верхньої оцінки оптимальності якісно збігаються з тими процесами регенерації печінки, які можна спостерігати під час біологічних експериментів.

### 3.3. Перевірка гіпотез.

На сучасному рівні розвитку техніки біологічного експерименту ми не можемо спостерігати багато ключових молекулярних процесів, які відбуваються в клітині під час регенерації печінки. Як наслідок цього математичні моделі регенерації печінки передбачають велику кількість гіпотез щодо правил регуляції.

Тому давайте для задачі верхньої оцінки оптимальності в випадку регенерації печінки після 70% РНх оцінимо, який вклад має кожен з керуючих параметрів у процесі регенерації печінки. Перевіримо такі гіпотези: наскільки вагомий вклад має процес  $\omega(t)$  - контрольованого апоптозу (для цього розглянемо випадки з відсутністю процесу апоптозу і з випадковим апоптозом), як впливають на стратегію регенерації печінки інші процеси (випадки постійних поліплодії, ділення двоядерних і утворення двоядерних).

**Гіпотеза 1. Відсутність процесу апоптозу.**

Розв'яжемо задачу верхньої оцінки оптимальності в випадку регенерації печінки після 70% РНх у випадку, коли  $\lambda_6(t) = \omega(t) = 0, \forall t$ .

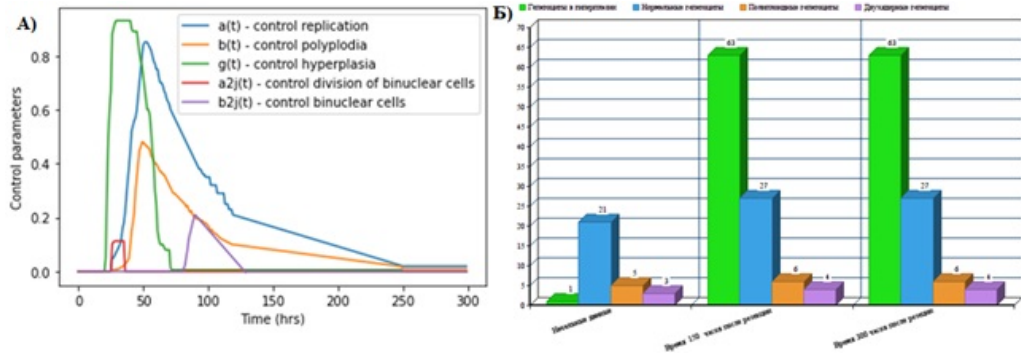


Рис. 3. Стратегія відновлення функціонального стану печінки (А) та клітинний склад печінки (Б) після 70% РНх у випадку відсутності апоптозу.

На рис. 3 маємо стратегію регенерації печінки після 70% РНх у випадку відсутності контрольованого апоптозу. Як бачимо з клітинного складу печінки (рис.3.Б), що після збільшення свого розміру клітини так і залишаються у гіпертрофованому стані.

**Гіпотеза 2. Процес апоптозу гіперплазичних клітин є випадковим.**

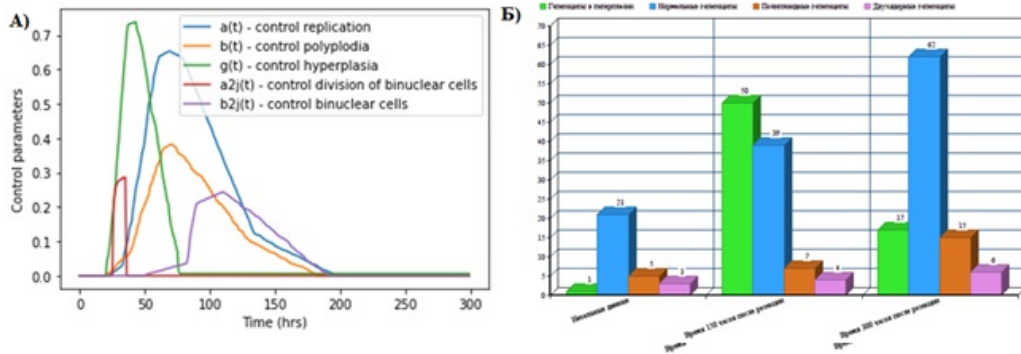


Рис. 4. Стратегія відновлення функціонального стану печінки (А) та клітинний склад печінки (Б) після 70% РНх у випадку неконтрольованого апоптозу.

Розв'яжемо задачу верхньої оцінки оптимальності в випадку регенерації

печінки після 70% РНх у випадку, коли процес апоптозу є випадковим і має експоненційний розподіл  $\lambda_6(t) = \omega(t) = \alpha e^{\alpha t}, \forall t, \alpha > 0$ .

Якщо порівняти стратегії регенерації печінки у випадках повної керованості (рис.2.ІІ) і контрольованого апоптозу (рис.4), побачимо, що отримані стратегії дуже схожі, хоча у випадку неконтрольованого апоптозу процеси дещо менш інтенсивні.

**Гіпотеза 3. Процес поліплодії є постійним.**

Розв'яжемо задачу верхньої оцінки оптимальності в випадку регенерації печінки після 70% РНх у випадку, коли  $\lambda_2(t) = b(t) = 0.1, \forall t$ .

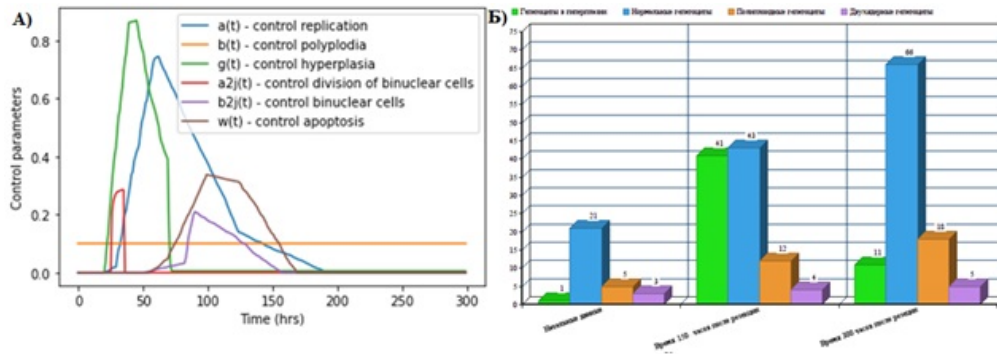


Рис. 5. Стратегія відновлення функціонального стану печінки (А) та клітинний склад печінки (Б) після 70% РНх у випадку постійної поліплодії.

Порівняємо стратегії регенерації печінки у випадках повної керованості (рис.2.ІІ) і постійної поліплодії (рис.5). Отримані стратегії регенерації дуже схожі, однак у випадку постійної поліплодії (рис.5.Б) підсумкова доля поліплоїдних гепатоцитів більша, ніж у випадку повної керованості.

**Гіпотеза 4. Процес ділення двоядерних гепатоцитів є постійним.**

Розв'яжемо задачу верхньої оцінки оптимальності в випадку регенерації печінки після 70% РНх у випадку, коли  $\lambda_4(t) = a_{2j}(t) = 0.2, \forall t$ .

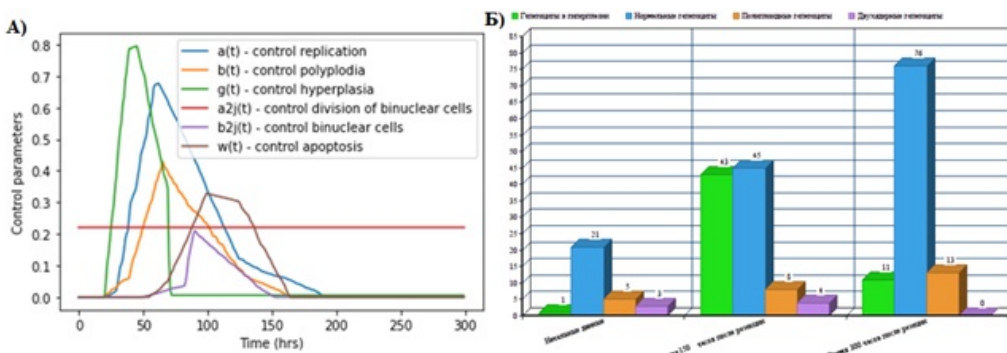


Рис. 6. Стратегія відновлення функціонального стану печінки (А) та клітинний склад печінки (Б) після 70% РНх у випадку постійної бінуклеації.

Порівняємо стратегії регенерації печінки у випадках повної керованості (рис.2.П) і постійного ділення двоядерних гепатоцитів (рис.6). Отримані стратегії регенерації схожі, однак у випадку постійного ділення двоядерних гепатоцитів (рис.6.Б) після протікання процесу регенерації печінки підсумкова доля двоядерних гепатоцитів нульова, тому що діє постійний сигнал на їх ділення.

**Гіпотеза 5. Процес утворення двоядерних гепатоцитів є постійним.**

Розв'яжемо задачу верхньої оцінки оптимальності в випадку регенерації печінки після 70% РНх у випадку, коли  $\lambda_3(t) = b_{2j}(t) = 0.2, \forall t$ .

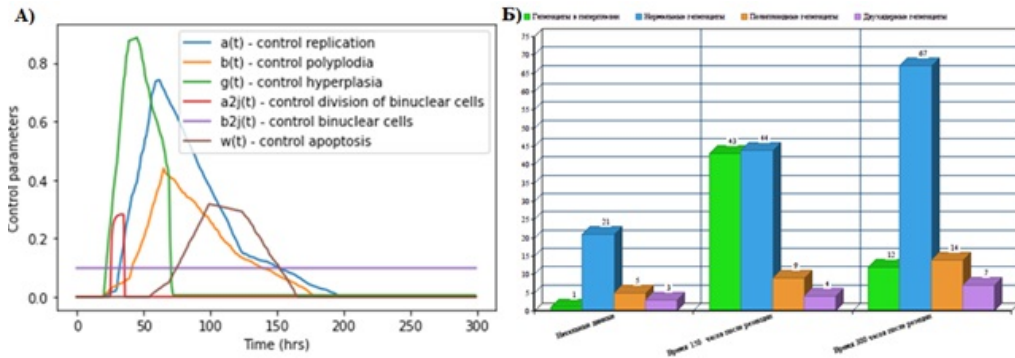


Рис. 7. Стратегія відновлення функціонального стану печінки (А) та клітинний склад печінки (Б) після 70% РНх у випадку постійного сигналу на утворення двоядерних гепатоцитів.

Порівняємо стратегії регенерації печінки у випадках повної керованості (рис.2.П) і постійного сигналу на утворення двоядерних гепатоцитів (рис.7). Отримані стратегії регенерації схожі, однак у випадку постійного сигналу на утворення двоядерних гепатоцитів (рис.7.Б) бачимо, що при закінченні процесу регенерації печінки підсумкова доля двоядерних гепатоців більша, ніж у випадку повної керованості.

Таким чином, верхня оцінка оптимальності процесів регенерації печінки найточніше відображає процеси, що відбуваються в біологічному експерименті під час регенерації. Як наслідок, це призводить до гіпотези, що гіперплазні клітини підпорядковані контролюваному апоптозу з боку організму, яку потрібно підтвердити в біологічному експерименті.

#### 4. Висновки

У випадку часткової гепатектомії отримані у чисельних експериментах стратегії регенерації печінки для задачі верхньої оцінки оптимальності якісно збігаються з тими процесами регенерації печінки, які можна спостерігати під час біологічних експериментів.

Розглянуто гіпотези про ключові процеси регенерації печінки. При аналізі цих гіпотез було виявлено, що розв'язання запропонованої нами задачі

оптимізації є верхньою оцінкою всіх гіпотез. Стратегії регенерації печінки, отримані для різних гіпотез, не сильно відрізняються, оскільки значну роль у процесі регенерації після часткової гепатектомії має процес гіперплазії, який у всіх гіпотезах є керованим параметром.

У цій роботі розглянуто обмежений сценарій регенерації печінки (випа-док часткової гепатектомії печінки). Задача верхньої оцінки оптимальності та перевірку гіпотез необхідно розглянути в інших розширених сценаріях: випадки зовнішнього токсичного впливу різної інтенсивності та комбінації зовнішнього токсичного впливу та резекції печінки.

Історія статті: отримана: 29 березня 2023; прийнята: 6 червня 2023.

## REFERENCES

1. N. Kiani, D. Gomez-Cabrero, G. Bianconi. *Networks of Networks in Biology: Concepts, Tools and Applications*. Cambridge: Cambridge University Press. 2021. 214 pp. DOI 10.1017/9781108553711
2. O. Wolkenhauer, M. Mesarovic. Feedback dynamics and cell function: why systems biology is called systems biology. *Mol BioSyst.* – 2005. – Vol. 1(1). – P. 14–16. DOI: 10.1039/B502088N
3. E.T. Liu. Systems biology, integrative biology, predictive biology. *Cell.* – 2005. – Vol. 121(4). – P. 505–506. DOI: 10.1016/j.cell.2005.04.021
4. W.J. Sutherland. The best solution. *Nature.* – 2005. – Vol. 435. DOI: 10.1038/435569a
5. N. Rashevsky. *Mathematical principles in biology and their applications*. 1961. Springfield, LA. 128 pp.
6. R. Rosen. *Optimality Principles in biology*. 1967. Springer New York, NY. 198 pp. DOI 10.1007/978-1-4899-6419-9
7. N. Tsiantis, J.R. Banga. Using optimal control to understand complex metabolic pathways. *BMC Bioinformatics.* – 2020. – Vol. 21. DOI 10.1186/s12859-020-03808-8
8. E. Todorov. Optimality principles in sensorimotor control. *Nature neuroscience.* – 2004. – Vol. 7(9). – P. 907–915. DOI 10.1038/nn1309
9. M. G. J. de Vos, F. J. Poelwijk, S. J. Tans. Optimality in evolution: new insights from synthetic biology. *Current opinion in biotechnology.* – 2013. – Vol. 24(4). – P. 797–802. DOI 10.1016/j.copbio.2013.04.008



10. J.M. Smith. Optimization theory in evolution. *Annu Rev Ecol Syst.* – 1978. – Vol. 9(1). – P. 31–56. DOI: 10.1146/annurev.es.09.110178.000335
11. G.A. Parker, J.M. Smith et al. Optimality theory in evolutionary biology. *Nature.* – 1990. – Vol. 348(6296). – P. 27–33. DOI: 10.1038/348027a0
12. I. Yegorov, F. Mairet, H. De Jong, J.L. Gouze. Optimal control of bacterial growth for the maximization of metabolite production. *J Math Biol.* – 2019. – Vol. 78(4). – P. 985–1032. DOI: 10.1007/s00285-018-1299-6
13. L. Bayon, P.F. Ayuso, J. Otero, P. Suarez, C. Tasis. Influence of enzyme production dynamics on the optimal control of a linear unbranched chemical process. *J Math Chem.* – 2019. – Vol. 57(5). – P. 1330–1343. DOI: 10.1007/s10910-018-0969-36
14. M.D. Petkova, G. Tkacik, W. Bialek, E.F. Wieschaus, T. Gregor. Optimal decoding of cellular identities in a genetic network. *Cell.* – 2019. – Vol. 176(4). – P. 844–855. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.007
15. V. V. Karieva, S. V. Lvov. Mathematical model of liver regeneration processes: homogeneous approximation, *Visnyk of V.N.Karazin Kharkiv National University. Ser. “Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics”.* – 2018. – Vol. 87. – P. 29–41. DOI: 10.26565/2221-5646-2018-87-03
16. V. V. Karieva, S. V. Lvov, L. P. Artyukhova. Different strategies in the liver regeneration processes. Numerical experiments on the mathematical model. *Visnyk of V.N.Karazin Kharkiv National University. Ser. “Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics”.* – 2020. – Vol. 31. – P. 36–44. DOI: 10.26565/2221-5646-2020-91-03
17. G. Y. Minuk. Hepatic regeneration. If it ain’t broke, don’t fix it. *Can. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 17. – P. 418–424. DOI: 10.1155/2003/615403
18. R. Taub. R. Liver Regeneration: From Myth to Mechanism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* – 2004. – Vol. 5. – P. 836–847. DOI: 10.1038/nrm1489
19. T. Itoh, A. Miyajima. Liver regeneration by stem/progenitor cells. *Hepatology.* – 2014. – Vol. 59(4)– P. 1617–1626. DOI: 10.1002/hep.26753
20. G. M. Higgins, R. M. Anderson. Experimental pathology of the liver. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal, *Archives of Pathology.* – 1931. – Vol. 12. – P. 186–202.
21. K. Nishiyama, H. Nakashima, M. Ikarashi, M. Kinoshita, M. Nakashima, S. Aosasa et al. Mouse CD11b+Kupffer cells recruited from bone marrow accelerate liver regeneration after partial hepatectomy. *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(9). DOI: 10.1371/journal.pone.0136774

22. Y. Miyaoka, A. Miyajima. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell Division*. – 2013. – Vol. 8. – P. . DOI: 10.1186/1747-1028-8-8
23. Y. Miyaoka, K. Ebato, H. Kato, S. Arakawa, S. Shimizu, A. Miyajima. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr Biol*. – 2012. – Vol. 22. – P. 1166–1175. DOI: 10.1016/j.cub.2012.05.016
24. G. Gentric, S. Celton-Morizur, C. Desdouets. Polyploidy and liver proliferation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. – 2012. – Vol. 36. – P. 29–34. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.05.011
25. H.W. Beams, R.L. King. The origin of binucleate and large mono nucleate cells in the liver of the rat. *Anat Rec*. – 1942. – Vol. 83. – P. 281–297. DOI: 10.1002/ar.1090830207
26. P. M. G. St. Aubin, N. L. R. Bucher. A study of binucleate cell counts in resting and regenerating rat liver employing a mechanical method for the separation of liver cells. *Anat Rec*. – 1952. – Vol. 112. – P. 797–809. DOI: 10.1002/ar.1091120406
27. J. Nelder, R. Mead. A simplex method for function minimization. *Computer Journal*. – 1965. – Vol. 7 (4). – P. 308–313. DOI: 10.1093/comjnl/7.4.308
28. F. Gao, L. Han. Implementing the Nelder-Mead simplex algorithm with adaptive parameters. *Computational Optimization and Applications*. – 2012. – Vol. 51. – P. 259–277. DOI: 10.1007/s10589-010-9329-3

**Liver regeneration after partial hepatectomy:  
the upper optimality estimate**

V. V. Karieva<sup>1</sup>, S. V. Lvov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Department of Applied Mathematics*

<sup>2</sup> *Research Institute of Biology*

*V. N. Karazin Kharkiv National University  
4, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022*

This work deals with one of the important problems in Biomathematics, namely the development of mathematical models for the dynamics of complex biological systems, which are sufficiently clear and predictable. A necessary condition for the development of such models is the solution to the problem of identifying the objective regulation principles and rules of the "cellular system", which determines among all possibilities the "true path" of its dynamics, which we observe in the experiment.

One of the promising approaches to solving this problem is based on the hypothesis that the processes' regulation of maintaining/restoring the dynamic homeostasis of body's tissues and organs occurs according to certain

principles, optimality criteria, which have developed due to the natural selection of the organism during its previous evolution.

Currently, it is quite difficult to solve this problem due to many uncertainties in the ways of the previous organism's evolution, changes in external conditions, as well as the high computational complexity of solving such a problem.

Instead, we proposed a simplified task of finding regulation control strategies, which gives a upper optimality estimate for the processes of maintaining/restoring dynamic liver homeostasis. The upper optimality estimate of the regulation and hypothesis testing for the liver regeneration model was considered for the case of partial hepatectomy (PHx) and was solved by Python methods.

It was shown that in the case of partial hepatectomy the liver regeneration strategies, which are obtained in numerical experiments for the problem of upper optimality estimation, qualitatively coincide with those processes of liver regeneration that can be observed during biological experiments.

The following hypotheses were also tested in numerical experiments: how important is the process of controlled apoptosis, how other processes (polyploidy, division and formation of binucleated hepatocytes) affect the liver regeneration strategy.

*Keywords:* **mathematical model of regeneration processes; partial hepatectomy; dynamic programming; optimality criterion.**

Article history: Received: 29 March 2023. Accepted: 6 June 2023.

How to cite this article:

V. V. Karieva, S. V. Lvov, Liver regeneration after partial hepatectomy: the upper optimality estimate. *Visnyk of V. N. Karazin Kharkiv National University. Ser. Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics*, Vol. 97, 2023, p. 41–58. DOI: 10.26565/2221-5646-2023-97-04 (in Ukrainian)

**Правила для авторів**  
**«Вісника Харківського національного університету**  
**імені В. Н. Каразіна»,**  
**Серія «Математика, прикладна математика і механіка»**

Редакція просить авторів при направленні статей керуватися наступними правилами.

1. В журналі публікуються статті, що мають результати математичних досліджень (англійською або українською мовами).

2. Поданням статті вважається отримання редакцією файлів статті оформлених у редакторі LATEX (версія 2e), анотацій, відомостей про авторів та архіва, що включає LATEX файли статті та файли малюнків. Файл-зразок оформлення статті можна знайти в редакції журналу та на веб-сторінці (<http://vestnik-math.univer.kharkov.ua>).

3. Стаття повинна починатися з розширеної анотації (обсягом **не менш ніж 1800 знаків**), в якій повинні бути чітко сформульовані мета та результати роботи. Анотація повинна бути тією мовою (англійською або українською), якою є основний текст статті. Закордонні автори можуть звернутися до редакції за допомогою з перекладом анотацій на українську мову. Повинні бути наведені прізвища, ініціали авторів, назва роботи, ключові слова та номер за міжнародною математичною класифікацією (Mathematics Subject Classification 2010). Анотація не повинна мати посилань на літературу чи малюнки. На першій сторінці вказується номер УДК класифікації. В кінці статті треба додати переклад анотації (обсягом **не менш ніж 1800 знаків**) на другу мову (англійську чи українську).

4. Список літератури повинен бути оформлений латинським шрифтом. Приклади оформлення списку літератури:

1. А.М. Ляпунов. A new case of integrability of differential equations of motion of a solid body in liquid, Rep. Kharkov Math. Soc., – 1893. – 2. V.4. – P. 81-85.
2. А.М. Ляпунов. The general problem of the stability of motion. Kharkov Mathematical Society, Kharkov. - 1892. - 251 p.

5. Кожний малюнок повинен бути пронумерований та представлений окремим файлом в одному з форматів: EPS, BMP, JPG. В файлі статті малюнок повинен бути вставлений автором. Під малюнком повинен бути підпис. Назви файлів малюнків повинні починатись з прізвища першого автора.

6. Відомості про авторів повинні містити: прізвища, імена, по батькові, службові адреси та номери телефонів, науковий ступінь, посаду, адреси електронних скриньок та інформацію про наукові профайли авторів ([orcid.org](http://orcid.org), [www.researcherid.com](http://www.researcherid.com), [www.scopus.com](http://www.scopus.com)) з відповідними посиланнями. Прохання також повідомити прізвище автора, з яким треба вести листування.

7. Рекомендуємо використовувати в якості зразка оформлення останні випуски журналу ([http://periodicals.karazin.ua/mech\\_math](http://periodicals.karazin.ua/mech_math) ).

8. У випадку порушення правил оформлення редакція не буде розглядати статтю.

Електронна скринька: [vestnik-khnu@ukr.net](mailto:vestnik-khnu@ukr.net)

Електронна адреса в Інтернеті: <http://vestnik-math.univer.kharkov.ua>

[http://periodicals.karazin.ua/mech\\_math](http://periodicals.karazin.ua/mech_math)

*Наукове видання*

Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна,  
Серія “Математика, прикладна математика і механіка”, Том 97, 2023 р.

Збірник наукових праць

Англійською та українською мовами

Підписано до друку 29.06.2023 р.

Формат 70 × 108/16. Папір офсетний. Друк цифровий.

Ум. друк. арк. 3,5

Обл.– вид. арк. 4,4

Наклад 100 пр. Зам. № 2/23

Безкоштовно.

Видавець і виготовлювач Харківський національний університет  
імені В. Н. Каразіна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09

Видавництво Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна  
тел. 705-24-32