DOI: 10.18287/2541-7525-2023-29-3-57-63

УДК 517.928

Дата: поступления статьи: 14.07.2023
после рецензирования: 21.08.2023
принятия статьи: 30.10.2023

М.А. Сметанников
Самарский национальный исследовательский университет
имени академика С.П. Королева, г. Самара, Российская Федерация
E-mail: ssmetannikoff@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6744-2222

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ДЕКОМПОЗИЦИИ И ИНТЕГРАЛЬНЫХ МНОГООБРАЗИЙ К СИНГУЛЯРНО ВОЗМУЩЕННОЙ ЗАДАЧЕ КИНЕТИКИ СУИЦИДНОГО СУБСТРАТА

АННОТАЦИЯ

Целью данной статьи является редукция сингулярно возмущенной системы кинетики суицидного субстрата. Применяются методы декомпозиции и интегральных многообразий. Понижается размерность исходной задачи. Проводится анализ полученных уравнений на интегральном многообразии на устойчивость. Приводится пример сравнения численных решений исходной системы и полученной после понижения размерности вышеуказанными методами.

Ключевые слова: дифференциальные уравнения; метод декомпозиции; интегральное многообразие; кооперативное явление; энзимная кинетика; суицидный субстрат.

Цитирование. Сметанников М.А. Применение методов декомпозиции и интегральных многообразий к сингулярно возмущенной задаче кинетики суицидного субстрата // Вестник Самарского университета. Естественнонаучная серия / Vestnik of Samara University. Natural Science Series. 2023. Т. 29, № 3. С. 57–63. DOI: http://doi.org/10.18287/2541-7525-2023-29-3-57-63.

Информация о конфликте интересов: автор и рецензенты заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Михаил Андреевич Сметанников — аспирант кафедры дифференциальных уравнений и теории управления, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, 443086, Российская Федерация, г. Самара, Московское шоссе, 34.

1. Предварительные сведения

В моделях химической кинетики наличие малого параметра связано с тем, что в химической системе одновременно происходят существенно разнящиеся скоростью процессы. Значительное число публикаций по теории и приложениям как методов упрощения моделей макроскопической кинетики, так и моделирования критических явлений включает в себя большое разнообразие задач, сочетающихся со сравнительно небольшим арсеналом применяемых средств анализа и довольно распространенным мнением, что эти задачи не имеют ничего общего как по своей постановке, так и по методам решения. Понижение размерности моделей является важнейшим приемом исследования сложных систем любой природы, разумеется, не только в области энзимной кинетики, а критические явления исключительно важны и сами по себе, и как инструмент познания сложных процессов. Основываясь на геометрической теории сингулярных возмущений, появился подход, позволяющий с единых позиций этой теории рассматривать и методы редукции кинетических систем, и методы математического моделирования критических явлений в таковых. В статье описывается применение метода интегральных многообразий к редукции [1] системы [2] из раздела "Кинетика суицидного субстрата". Работа [3] подробно описывает обоснование алгоритма декомпозиции задачи энзимной кинетики для динамических систем с быстрыми и медленными переменными и построения интегральных многообразий [4–8], основные результаты теории интегральных многообразий содержатся в [9], источники [10–11] также относятся к вышеупомянутым категориям. Для указанных выше систем данные субстраты важны, поскольку они обеспечивают способ нацеливания на определенный фермент для инактивации. Они особенно полезны при введении лекарственных средств, поскольку они не вредны в своей обычной форме, и только определенный фермент может преобразовать их в форму ингибитора. Например, субстраты самоубийства были исследованы для использования при лечении депрессии, эпилепсии и некоторых опухолей.

2. Постановка задачи. Исходная система и ее матричная форма

В данной работе рассматривается система уравнений кинетики суицидного субстрата с безразмерными коэффициентами и переменными:

$$\frac{ds(t)}{dt} = -s((\epsilon p + 1) - \epsilon p\xi - (\epsilon p + 1)\zeta - (\epsilon p + 1)e_i) + \frac{\rho}{1+\rho}\xi, \tag{2.1}$$

$$\frac{de_i(t)}{dt} = \omega\zeta, \tag{2.2}$$

$$\epsilon\frac{d\xi(t)}{dt} = s((\epsilon p + 1) - \epsilon p\xi - (\epsilon p + 1)\zeta - (\epsilon p + 1)e_i) - \xi, \tag{2.3}$$

$$\epsilon\frac{d\zeta(t)}{dt} = \frac{\epsilon p}{(1+\epsilon p)(1+\rho)}\xi - \psi\zeta \tag{2.4}$$

с начальными условиями:

$$s(0) = 1, \xi(0) = 0, \zeta(0) = 0, e_i(0) = 0. \tag{2.5}$$

В фундаментальной монографии [2] описан алгоритм сведения кооперативного явления к данной обезразмеренной системе (2.1)–(2.5). Коэффициенты системы (2.1)–(2.5) и малый параметр ϵ определяются формулами:

$$K_m = \frac{k_{-1}+k_2}{k_1}, \sigma = \frac{s_0}{K_m}, \epsilon = \frac{e_0}{e_0+K_m}, \rho = \frac{k_{-1}}{k_2}, p = \frac{\sigma}{\epsilon}, \psi = \frac{k_3+k_4}{k_{-1}+k_2}, \omega = \frac{\phi}{1+\epsilon p}, \phi = \frac{k_4}{k_{-1}+k_2}.$$

Здесь e_0 — начальная концентрация фермента, s_0 — начальная концентрация субстрата, k_{-1}, k_1, k_2, k_3 и k_4 — постоянные положительные параметры скоростей реакций.

Поскольку $0 < \epsilon \ll 1$, система (2.1)–(2.4) содержит разнотемповые переменные. Непосредственное численное интегрирование таких систем связано с вычислительной жесткостью, что продиктовано наличием малого параметра в знаменателе правой части дифференциального уравнения. Поэтому в данной статье к решению и анализу системы (2.1)–(2.5) применяются методы декомпозиции и интегральных многообразий [3; 4; 8; 12–18].

Обозначим через $x = \begin{pmatrix} s(t) \\ e_i(t) \end{pmatrix}, y = \begin{pmatrix} \xi(t) \\ \zeta(t) \end{pmatrix}$, $F = \begin{pmatrix} \epsilon ps + \frac{\rho}{\rho+1} & (\epsilon p+1)s \\ 0 & \omega \end{pmatrix}$,
$f = \begin{pmatrix} (\epsilon p+1)(e_i-1)s \\ 0 \end{pmatrix}$, $G = \begin{pmatrix} -\epsilon sp - 1 & -s(\epsilon p+1) \\ \frac{p\epsilon}{(1+\epsilon p)(1+\rho)} & -\psi \end{pmatrix}, g = \begin{pmatrix} (\epsilon p+1)s - (\epsilon p+1)se_i \\ 0 \end{pmatrix}$

Тогда система (2.1)–(2.4) в матричной форме примет вид:

$$\dot{x} = f(x,t,\epsilon) + F(x,t,\epsilon)y, \tag{2.6}$$

$$\epsilon\dot{y} = g(x,t,\epsilon) + G(x,t,\epsilon)y. \tag{2.7}$$

Начальные условия (2.5) тоже запишем в векторной форме:

$$x(0) = \begin{pmatrix} s(0) \\ e_i(0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}, y(0) = \begin{pmatrix} \xi(0) \\ \zeta(0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}. \tag{2.8}$$

Полученная система (2.6), (2.7) является сингулярно возмущенной системой дифференциальных уравнений, линейной по быстрым переменным.

Вопросы существования интегрального многообразия систем типа (2.6)–(2.8), алгоритм построения асимптотики подробно описаны в работах [1–4].

3. Существование, построение и устойчивость интегрального многообразия

Для (2.1)–(2.4) вырожденная система (при $\epsilon = 0$) имеет вид:

$$\frac{ds(t)}{dt} = -s(1-\zeta-e_i) + \frac{\rho}{1+\rho}\xi, \tag{3.1}$$

$$\frac{de_i(t)}{dt} = \omega\zeta, \tag{3.2}$$

$$0 = s(1-\zeta-e_i) - \xi, \tag{3.3}$$

$$0 = -\psi\zeta. \tag{3.4}$$

Отметим, что:

I. Уравнения (3.3) и (3.4) дают единственное решение $\xi = s(1-\zeta-e_i)$, $\zeta = 0$.

II. Функции правых частей уравнений (2.6), (2.7) и их частные производные по всем переменным до третьего порядка включительно равномерно непрерывны и ограничены.

III. Определитель матрицы $\det G_0(x,t) = \begin{vmatrix} -1 & -s \\ 0 & -\psi \end{vmatrix} = \psi$ и след матрицы $-G_0(x,t)$, равный $1+\psi$, положительны.

Из [1; 4] следует, что система (2.1)–(2.4) имеет устойчивое интегральное многообразие медленных движений вида $y = h(t,x,\epsilon)$, движение по которому описывается уравнениями (опускаем промежуточные преобразования):

$$\dot{s} = -\frac{1}{\rho+1} - \epsilon\frac{p+p\rho-\rho}{(\rho+1)^2}s + \frac{1}{\rho+1}e_i s + \epsilon P(s,e_i) \tag{3.5}$$

$$\dot{e_i} = \epsilon T(s,e_i), \tag{3.6}$$

где $P(s,e_i) = \frac{p\rho+p-2\rho}{(\rho+1)^2}e_i s + \frac{p\rho\psi+p\psi+p}{\psi(\rho+1)^2}s^2 - \frac{p\rho\psi+p\psi+p}{\psi(\rho+1)^2}e_i s^2 + \frac{\rho}{(\rho+1)^2}e_i^2 s$,
$T(s,e_i) = \frac{p\omega}{\psi(\rho+1)}s - \frac{p\omega}{\psi(\rho+1)}e_i s$, где медленное инвариантное многообразие — это:

$$\begin{pmatrix} \xi \\ \zeta \end{pmatrix} = h(s,e_i,\epsilon) = h_0(s,e_i) + \epsilon h_1(s,e_i) + O(\epsilon^2) =$$

$$= \begin{pmatrix} -e_i s + s \\ 0 \end{pmatrix} + \epsilon \begin{pmatrix} \frac{1+p\rho+p}{\rho+1}s - \frac{p(\psi\rho+\psi+1)}{\psi(\rho+1)}s^2 - \frac{p\rho+p+2}{\rho+1}se_i + \frac{1}{\rho+1}e_i^2 s + \frac{p(\psi\rho+\psi+1)}{\psi(\rho+1)}e_i s^2 \\ \frac{p}{\psi(\rho+1)}s - \frac{p}{\psi(\rho+1)}e_i s \end{pmatrix} + O(\epsilon^2). \tag{3.7}$$

Следуя [1; 4], выполним замену переменных в системе (2.9), (2.10) по формулам $x = w + \epsilon H(t,w,z,\epsilon), y = h(t,x,\epsilon) + z$, где $H = H_0 + O(\epsilon) = \begin{pmatrix} \frac{\rho}{\rho+1} & -\frac{w_1\rho}{(1+\rho)\psi} + \frac{w_1}{\psi} \\ 0 & \frac{\omega}{\psi} \end{pmatrix} z + O(\epsilon)$ и запишем ее результат:

$$\dot{w_1} = -\frac{1}{\rho+1} - \epsilon\frac{p+p\rho-\rho}{(\rho+1)^2}w_1 + \frac{1}{\rho+1}w_1 w_2 + \epsilon P(w_1,w_2), \tag{3.8}$$

$$\dot{w_2} = \epsilon T(w_1,w_2), \tag{3.9}$$

Начальные условия примут вид:

$$w_1(0,\epsilon) = 1 - \epsilon\frac{\rho}{\rho+1}, w_2 = 0. \tag{3.10}$$

Получили систему специального вида (3.8), (3.9), описывающую движение по интегральному многообразию, с начальными условиями (3.10).

Для исследования (3.8), (3.9) на устойчивость перепишем систему (2.1)–(2.4) в виде:

$$\frac{ds(t)}{dt} = -(\epsilon p+1)s + S(s,e_i,\xi,\zeta), \tag{3.11}$$

$$\frac{de_i(t)}{dt} = E_i(s,e_i,\xi,\zeta), \tag{3.12}$$

$$\epsilon\frac{d\xi(t)}{dt} = -\xi + \Xi(s,e_i,\xi,\zeta), \tag{3.13}$$

$$\epsilon\frac{d\zeta(t)}{dt} = \frac{\epsilon p}{(1+\epsilon p)(1+\rho)}\xi - \psi\zeta, \tag{3.14}$$

где $S(s,e_i,\xi,\zeta) = \epsilon ps\xi + (\epsilon p+1)s\zeta + (\epsilon p+1)se_i + \frac{\rho}{1+\rho}\xi$, $E_i(s,e_i,\xi,\zeta) = \omega\zeta$ $\Xi(s,e_i,\xi,\zeta) = (\epsilon p+1)s - \epsilon ps\xi - (\epsilon p+1)s\zeta - (\epsilon p+1)se_i$. Находим: $S(0,e_i,0,0) = 0, E_i(0,e_i,0,0) = 0, \Xi(0,e_i,0,0) = 0$. Система (2.1)–(2.4) имеет многообразие стационарных положений, а также устойчивое интегральное многообразие (3.7), для которого справедлив обобщенный принцип сведения [4]. Движение по этому многообразию описывается системой дифференциальных уравнений (3.8), (3.9), которая тоже имеет многообразие стационарных положений. Перепишем (3.8), (3.9) в виде:

$$\dot{w}_1 = Kw_1 + S(w_1, w_2, t, \epsilon), \tag{3.15}$$

$$\dot{w}_2 = \epsilon E_i(w_1, w_2, t, \epsilon) \tag{3.16}$$

где

$$K = -\frac{1}{\rho+1} - \epsilon\frac{p + p\rho - \rho}{(\rho+1)^2},$$

$$S(w_1, w_2, t, \epsilon) = \frac{1}{\rho+1}w_1w_2 + \epsilon\frac{p\rho + p - 2\rho}{(\rho+1)^2}w_1w_2 + \epsilon\frac{p\rho\psi + p\psi + p}{\psi(\rho+1)^2}w_1^2 - \epsilon\frac{p\rho\psi + p\psi + p}{\psi(\rho+1)^2}w_1^2w_2 + \epsilon\frac{\rho}{(\rho+1)^2}w_1w_2^2,$$

$$E_i(w_1, w_2, t, \epsilon) = \epsilon\left(\frac{p\omega}{\psi(\rho+1)}w_1 - \frac{p\omega}{\psi(\rho+1)}w_1w_2\right).$$

Согласно [4], многообразие стационарных положений устойчиво по отношению к переменным e_i, ξ, η, ζ в том и только в том случае, если устойчиво по отношению к переменной w_1, а на это влияет коэффициент $K = -\frac{1}{\rho+1} - \epsilon\frac{p+\rho(p-1)}{(\rho+1)^2}$. Так как k_i — коэффициенты скоростей реакций, $\rho = \frac{k_{-1}}{k_2} > 0$, а ϵ малый положительный параметр, $K < 0$ и решение уравнения (3.15) устойчиво относительно w_1. Отсюда следует, что многообразие стационарных положений устойчиво относительно w_1 и решение (3.8), (3.9) устойчиво.

4. Пример и численное сравнение решений

Пусть в исходной системе (2.1)–(2.4) $\rho = \frac{1}{3}$, $\sigma = \frac{1}{16}$, $\psi = \frac{3}{4}$, $\omega = \frac{1}{8}$,$p = 1$. После применения вышеописанных методов и подстановки коэффициентов система на интегральном многообразии примет вид:

$$\dot{w}_1 = (w_2 - 1)(\frac{15}{9}w_1^3 - \frac{25}{9}w_1^2 + \frac{5}{9}w_2w_1^2 + 2w_1 - \frac{1}{4}), w_1(0, \epsilon) = 1 - \epsilon\frac{1}{4},$$

$$\dot{w}_2 = \frac{-w_1(w_2 - 1)}{8}, w_2(0, \epsilon) = 0.$$

Рисунки 4.1, 4.2 отображают численные сравнения решений исходной и конечной систем, то есть до преобразований и после применения методов, при значении малого параметра $\epsilon = 0.1$.

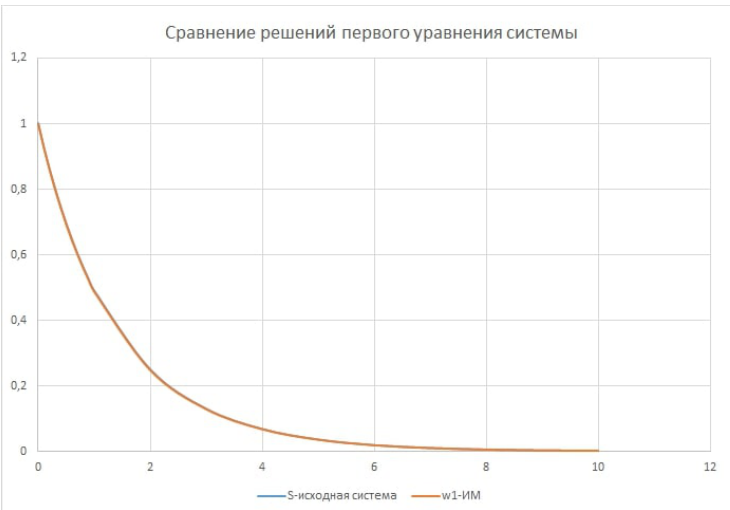

Рис. 4.1. Сравнение решений для первого уравнения задачи до и после построения интегрального многообразия при $\epsilon = 0,1$

Fig. 4.1. Comparison of solutions for the first equation of the problem before and after constructing the integral varieties for $\epsilon = 0,1$

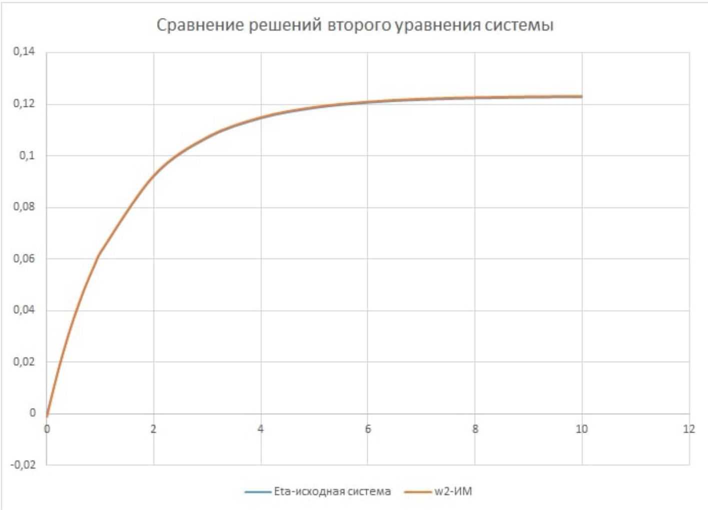

Рис. 4.2. Сравнение решений для второго уравнения задачи до и после построения интегрального многообразия при $\epsilon = 0,1$

Fig. 4.2. Comparison of solutions for the second equation of the problem before and after constructing the integral varieties for $\epsilon = 0,1$

Заключение

Данная статья включает в себя применение методов декомпозиции и интегральных многообразий к модели из второго случая, описанного в фундаментальной монографии Mathematical Biology. Метод декомпозиции сокращает размерность исходной системы, метод интегральных многообразий вводит так называемые многообразия, существенно упрощающие сложность вычислительных операций. Сравнение численных решений задач при значении малого параметра $\epsilon = 0,1$ приводится графически.

Литература

[1] Соболев В.А., Щепакина Е.А. Редукция моделей и критические явления в макрокинетике. Москва: ФИЗМАТЛИТ, 2010. 320 с. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=21326259. EDN: https://elibrary.ru/ryrtfh.

[2] Murray J.D. Mathematical Biology I. An Introduction. New York: Springer. 2001. 551 p. DOI: https://doi.org/10.1007/b98868.

[3] Воропаева Н.В., Соболев В.А. Геометрическая декомпозиция сингулярно возмущенных систем. Москва: ФИЗМАТЛИТ, 2009. 256 с. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=15211477. EDN: https://elibrary.ru/muwrwb.

[4] Стрыгин В.В., Соболев В.А. Разделение движений методом интегральных многообразий. Москва: Наука, 1988. 256 с. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=30130147. EDN: https://elibrary.ru/zjiugb.

[5] Гольдштейн В.М., Соболев В.А. Качественный анализ сингулярно возмущённых систем. Новосибирск: Ин-т математики АН СССР, Сиб. отд-ние, 1988. 154 с. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=48397980. EDN: https://elibrary.ru/ruopbm.

[6] Щепакина Е.А. Интегральные многообразия, траектории-утки и тепловой взрыв // Вестник Самарского государственного университета. 1995. Спец. вып. С. 10–19.

[7] Shchepakina E., Sobolev V. Integral manifolds, canards and black swans // Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications. 2001. Vol. 44, Issue 7. Pp. 897–908. DOI: https://doi.org/10.1016/S0362-546X(99)00312-0.

[8] Sobolev V.A. Integral manifolds and decomposition of singulary perturbed system // Systems & Control Letters. 1984. Vol. 5, Issue 3. Pp. 169–179. DOI: https://doi.org/10.1016/S0167-6911(84)80099-7.

[9] Митропольский Ю.А., Лыкова О.Б. Интегральные многообразия в нелинейной механике. Москва: Наука, 1973. 512 с. URL: https://reallib.org/reader?file=789024&ysclid=lnslze77hh615738.

[10] Knobloch H.-W., Aulbach B. Singular perturbations and integral manifolds // Journal of Mathematical and Physical Sciences. 1984. Vol. 18, Issue 5. Pp. 415–424. URL: https://zbmath.org/0587.34044.

[11] Seiler N., Jung M.J., Koch-Weser J. Enzyme-activated Irreversible Inhibitors. Amsterdam: Elsevier/North-Holland, 1978. 426 p.

[12] Walsh C.T. Suicide substrates, mechanism-based enzyme inactivators: recent developments. // Annual Review of Biochemistry. 1984. Vol. 53. Pp. 493-–535. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.bi.53.070184.002425.

[13] Berding C., Keymer A.E., Murray J.D., Slater A.F.G. The population dynamics of acquired immunity to helminth infections // Journal of Theoretical Biology, 1986, vol. 122, issue 4, pp. 459–471. DOI: https://doi.org/10.1016/S0022-5193(86)80186-2.

[14] Бобылев Н.А., Емельянов С.В., Коровин С.К. Геометрические методы в вариационных задачах. Москва: Магистр, 1998. 658 с.

[15] Емельянов С.В., Коровин С.К., Мамедов И.Г. Структурные преобразования и пространственная декомпозиция дискретных регулируемых систем – метод квазирасщепления // Техническая кибернетика, 1986. № 6, С. 118–128.

[16] Коровин С.К., Мамедов И.Г., Мамедова А.П. Равномерная по малому параметру устойчивость и стабилизация дискретных сингулярно возмущенных динамических систем // Техническая кибернетика, 1989. № 1. С. 21–29.

[17] Тихонов А.Н. Системы дифференциальных уравнений, содержащие малые параметры при производных // Математ. сборник (новая серия). 1952. Т. 31 (73). С. 575–586. URL: https://www.mathnet.ru/rus/sm5548.

[18] Задирака К.В. О нелокальном интегральном многообразии нерегулярно возмущенной дифференциальной системы // Украинский математический журнал. 1965. Т. 17, № 1. С. 47–63.

Scientific article

DOI: 10.18287/2541-7525-2023-29-3-57-63

Submited: 14.07.2023
Revised: 21.08.2023
Accepted: 30.10.2023

M.A. Smetannikov
Samara National Research University, Samara, Russian Federation
E-mail: ssmetannikoff@gmal.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6744-2222

APPLICATION OF DECOMPOSITION AND INTEGRAL MANIFOLDS TO THE SINGULARLY PERTURBED PROBLEM OF KINETICS OF SUICIDE SUBSTRATE

ABSTRACT

The purpose of this work is to reduce the singularly perturbed system of kinetics of a suicidal substrate. Methods of decomposition and integral manifolds are used. The dimension of the original problem is reduced. The obtained equations on the integral manifold are analyzed for stability. An example is given of comparing the numerical solutions of the original system and those obtained after reducing the dimensionality using the above methods.

Key words: differential equations; decomposition method; integral manifolds; cooperative phenomenon; enzyme kinetics; suicide substrate.

Citation. Smetannikov M.A. Application of decomposition and integral manifolds to the singularly perturbed problem of kinetics of suicide substrate. *Vestnik Samarskogo universiteta. Estestvennonauchnaya seriya / Vestnik of Samara University. Natural Science Series*, 2023, vol. 29, no. 3, pp. 57–63. DOI: http:/doi.org/10.18287/2541-7525-2023-29-3-57-63. (In Russ.)

Information about the conflict of interests: author and reviewers declare no conflict of interests.

Mikhail A. Smetannikov — postgraduate student of the Department of Differential Equations and Conrol Theory, Samara National Research University, 34, Moskovskoye shosse, 443086, Russian Federation.

References

[1] Sobolev V.A., Shchepakina E.A. Reduction of models and critical phenomena in macrokinetics. Moscow: FIZMATLIT, 2010, 320 p. Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=21326259. EDN: https://elibrary.ru/ryrtfh. (In Russ.)

[2] Murray J.D. Mathematical Biology I. An Introduction. New York: Springer, 2001, 551 p. DOI: https://doi.org/10.1007/b98868.

[3] Voropaeva N.V., Sobolev V.A. Geometric decomposition of singularly perturbed systems. Moscow: FIZMATLIT, 2009, 256 p. Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=15211477. EDN: https://elibrary.ru/muwrwb. (In Russ.)

[4] Strygin V.V., Sobolev V.A. Separation of motions by the method of integral manifolds. Moscow: Nauka, 1988, 256 p. Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=30130147. EDN: https://elibrary.ru/zjiugb. (In Russ.)

[5] Goldshtein V.M., Sobolev V.A. Qualitative analysis of singularly perturbed systems. Novosibirsk: In-t matematiki AN SSSR, Sib. otd-nie, 1988, 154 p. Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=48397980. EDN: https://elibrary.ru/ruopbm. (In Russ.)

[6] Shchepakina E.A. Integral manifolds, duck trajectories and heat explosion. *Vestnik of Samara University*, 1995. Special edition. P. 10–19. (In Russ.)

[7] Shchepakina E., Sobolev V. Integral manifolds, canards and black swans. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*, 2001, vol. 44, issue 7, pp. 897–908. DOI: https://doi.org/10.1016/S0362-546X(99)00312-0.

[8] Sobolev V.A. Integral manifolds and decomposition of singulary perturbed system. *Systems & Control Letters*, 1984, vol. 5, issue 3, pp. 169–179. DOI: https://doi.org/10.1016/S0167-6911(84)80099-7.

[9] Mitropolskiy U.A., Lykova O.B. Integral manifolds in nonlinear mechanics. Moscow: Nauka, 1973, 512 p. Available at: https://reallib.org/reader?file=789024&ysclid=lnslze77hh615738. (In Russ.)

[10] Knobloch H.-W., Aulbach B. Singular perturbations and integral manifolds. *Journal of Mathematical and Physical Sciences*, 1984, vol. 18, issue 5, pp. 415–424. Available at: https://zbmath.org/0587.34044.

[11] Seiler N., Jung M.J., Koch-Weser J. Enzyme-activated Irreversible Inhibitors. Amsterdam: Elsevier/North-Holland, 1978, 426 p.

[12] Walsh C.T. Suicide substrates, mechanism-based enzyme inactivators: recent developments. *Annual Review of Biochemistry*, 1984, vol. 53, pp. 493–535. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.bi.53.070184.002425.

[13] Berding C., Keymer A.E., Murray J.D., Slater A.F.G. The population dynamics of acquired immunity to helminth infections. *Journal of Theoretical Biology*, 1986, vol. 122, issue 4, pp. 459–471. DOI: https://doi.org/10.1016/S0022-5193(86)80186-2.

[14] Bobylev N.A., Emelyanov S.V., Korovin S.K. Geometric methods in variational problems. Moscow: Magistr, 1998, 658 p. (In Russ.)

[15] Emelyanov S.V., Korovin S.K., Mamedov I.V. Structural transformations and spatial decomposition of discrete controlled systems: quasi-decoupling method. *Tekhn. kibern.*, 1986, no. 6, pp. 118–128. (In Russ.)

[16] Korovin S.K., Mamedov I.G., Mamedova A.P. Uniform over a small parameter stability and stabilization of discrete singularly perturbed dynamic systems. *Tekhn. kibern.*, 1989, no. 1, pp. 21–29. (In Russ.)

[17] Tikhonov A.N. Systems of differential equations containing small parameters in the derivatives. *Matematicheskii Sbornik. Novaya Seriya*, 1952, vol. 31 (73), pp. 575–586. Available at: https://www.mathnet.ru/rus/sm5548. (In Russ.)

[18] Zadiraka K.V. On the nonlocal integral manifold of an irregularly perturbed differential system. *Ukrainian Mathematical Journal*, 1965, vol. 17, no. 1, pp. 47–63. (In Russ.)