



doi 10.26089/NumMet.v27r217

УДК 519.6:532.5

Зональная марковская модель конвективного переноса в задаче ПЦР в микропробирке

Л. Ю. Привалов

Институт механики имени Р. Р. Мавлютова,
Уфа, Российская Федерация

ORCID: 0000-0002-3555-376X, e-mail: lavrenty.privalov@gmail.com

Аннотация: Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в закрытых микропробирках осуществляется за счет естественной конвекции, создающей термоциклирование без внешних механических компонентов. Численное моделирование конвективного течения формирует поля скорости и температуры на расчетной сетке из нескольких сотен тысяч ячеек, что затрудняет прямое использование модели для анализа переноса реагентов. Предлагается подход, основанный на разбиении расчетной области на квазигомогенные зоны методом спектральной кластеризации на графе смежности с учетом температурного, пространственного, направленного и сдвигового подобию соседних ячеек. Переходные вероятности между зонами определяются через объемные потоки через общие границы, формируя марковскую цепь. Стационарное распределение дает предельную долю времени нахождения молекулы ДНК в каждой зоне. Валидация методом трассировки частиц показала среднее абсолютное отклонение 2.7% и корреляцию Пирсона 0.928, что подтверждает адекватность предложенной модели. Марковский подход обеспечивает непосредственное нахождение стационарного распределения, тогда как для его оценки методом трассировки частиц потребовалось бы моделирование длинных траекторий.

Ключевые слова: спектральная кластеризация, марковская цепь, конвективная ПЦР, граф перетоков, трассировка частиц.

Для цитирования: Привалов Л.Ю. Зональная марковская модель конвективного переноса в задаче ПЦР в микропробирке // Вычислительные методы и программирование. 2026. 27, № 2. 261–273. doi 10.26089/NumMet.v27r217.

Zonal Markov model of convective transport in the PCR problem in a microtube

Lavrentii Yu. Privalov

Mavlyutov Institute of Mechanics,
Ufa, Russia

ORCID: 0000-0002-3555-376X, e-mail: lavrenty.privalov@gmail.com

Abstract: The polymerase chain reaction (PCR) in sealed microtubes is driven by natural convection, creating thermocycling without external mechanical components. Numerical simulation of convective flow produces velocity and temperature fields on a computational mesh of several hundred thousand cells, which makes it difficult to use the model for reagent transport analysis directly. We propose an approach based on partitioning the computational domain into quasi-homogeneous zones



using spectral clustering on a similarity graph that accounts for temperature, spatial proximity, flow direction, and velocity shear of adjacent cells. Transition probabilities between zones are determined from volume fluxes through common boundaries, forming a Markov chain. The stationary distribution gives the limiting fraction of time a DNA molecule spends in each zone. Validation via particle tracing showed a mean absolute deviation of 2.7% and Pearson correlation of 0.928, confirming proposed model adequacy. The Markov approach provides direct computation of the stationary distribution, whereas its estimation by particle tracing would require modelling long trajectories.

Keywords: spectral clustering, Markov chain, convective PCR, flux graph, particle tracing.

For citation: L. Yu. Privalov, “Zonal Markov model of convective transport in the PCR problem in a microtube,” *Numerical Methods and Programming*. 27 (2), 261–273 (2026). doi 10.26089/NumMet.v27r217.

1. Введение. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) является фундаментальным методом молекулярной биологии, обеспечивающим экспоненциальную амплификацию заданных последовательностей ДНК [1]. Традиционная реализация ПЦР требует циклического изменения температуры реакционной смеси через три характерных диапазона: денатурация ($\sim 95^\circ\text{C}$), отжиг праймеров ($\sim 55\text{--}65^\circ\text{C}$) и элонгация ($\sim 72^\circ\text{C}$), что в контексте генетики называется термоциклированием. В стандартных термоциклерах это достигается периодическим нагревом и охлаждением реакционного объема, что занимает от одного до двух часов [2].

Альтернативный подход — конвективная ПЦР, впервые продемонстрированная Кришнаном и соавторами в 2002 г. [1]. В закрытой микропробирке с вертикальным градиентом температуры возникает естественная конвекция (типа Рэлея–Бенара), которая непрерывно перемещает реакционную смесь между зонами нагрева и охлаждения. Таким образом, термоциклирование осуществляется без внешних механических компонентов — достаточно поддерживать две постоянные температуры на противоположных концах пробирки. Этот подход обеспечивает существенное ускорение реакции за счет быстрого перемещения жидкости между температурными зонами и упрощения конструкции устройства [2].

С момента первой публикации конвективная ПЦР получила значительное развитие. Были предложены различные конструкции реакторов: капиллярные трубки с одним изотермическим нагревателем [3], микроиммерсионные нагреватели [4], градиентные конвективные системы для параллельной амплификации [5]. Обзоры развития метода и его коммерциализации приведены в работах [2, 6]. Несмотря на экспериментальные успехи, количественное описание переноса реагентов в конвективном потоке остается недостаточно изученным.

Численное моделирование методом вычислительной гидродинамики позволяет получить детальные поля скорости и температуры в реакторе [7]. Однако результат моделирования задается на расчетной сетке из нескольких сотен тысяч контрольных объемов, что затрудняет непосредственную интерпретацию в терминах переноса молекул ДНК между температурными зонами. Прямая трассировка частиц дает статистическую картину, но требует моделирования большого числа траекторий для достижения сходимости.

В инженерной практике для описания переноса в биохимических реакторах широко применяются компартментные модели (compartment models, или “network-of-zones”) [8, 9]. При этом расчетная область разбивается на ограниченное число квазигомогенных зон, между которыми заданы потоки вещества. Традиционно зоны выделяются на основе визуального анализа полей скорости или геометрического разбиения, что не всегда отражает реальную структуру течения.

В настоящей работе предлагается метод автоматического выделения зон на основе спектральной кластеризации графа смежности расчетной сетки. Весовая функция на ребрах графа учитывает температурное, пространственное, направленное и сдвиговое подобие соседних ячеек, что обеспечивает физическую осмысленность разбиения. Переходные вероятности между зонами определяются через объемные потоки через общие границы, формируя марковскую цепь. Стационарное распределение этой цепи характеризует долгосрочное поведение молекул ДНК в реакторе.

Как показали предыдущие исследования [10, 11], конвективное течение в микропробирке характеризуется сложной зависимостью от угла наклона: при угле около 14° наблюдается формирование двойного



вихря со значительным снижением средней скорости течения (число Рейнольдса $Re < 1.5$, течение ламинарное), тогда как при вертикальном положении пробирки циркуляция имеет наиболее выраженный характер. Трассировка случайных частиц в установившемся поле скорости по методу Монте-Карло позволяет оценить распределение температур, через которые проходят молекулы ДНК [11]. Такой подход используется в настоящей работе для валидации предлагаемой марковской модели.

Целью данной работы является построение и валидация марковской модели переноса для задачи конвективной ПЦР в вертикальной микропробирке. Для проверки адекватности модели проводится сравнение с прямой трассировкой невзаимодействующих частиц.

2. Постановка задачи конвективного течения в микропробирке. В качестве расчетной области рассматривается стандартная полипропиленовая микропробирка номинального объема 0.2 мл, которая широко применяется для проведения ПЦР [1, 2]. Геометрия пробирки, параметры сетки и характер течения подробно описаны в предыдущей работе [10]. Поскольку на практике объем реакционной смеси составляет порядка 50 мкл, для численного моделирования достаточно ограничиться нижней частью пробирки, где формируется основная циркуляция. Геометрически эта область представляет собой усеченный конус, расширяющийся кверху, который снизу плавно сопрягается со сферическим дном (рис. 1). Ключевые геометрические параметры приведены в табл. 1.

Поверхность жидкости на свободной границе (мениск) в рассматриваемой постановке моделируется как плоская. Это допущение хорошо согласуется с экспериментальными наблюдениями: в капиллярах характерного для микропробирки размера капиллярная длина значительно превышает радиус канала, поэтому искривлением мениска под действием силы тяжести можно пренебречь. Форма свободной поверхности остается практически плоской при любой ориентации сосуда относительно гравитационного поля, что подтверждается непосредственным визуальным контролем.

На наружной поверхности пробирки выделяются две локальные зоны теплового контакта: область нагрева на скругленном дне и область охлаждения на наклонной стенке верхней части. Каждая из указанных зон занимает приблизительно четверть длины огибающей окружности поперечного сечения, что соответствует угловому размеру $\pi/2$ по азимутальной координате. Остальная поверхность стенок считается теплоизолированной, что обосновано низкой теплопроводностью полипропилена.

В декартовой системе координат ось z направлена вертикально вверх (к открытому краю пробирки). Вектор ускорения свободного падения \mathbf{g} допускает наклон на угол α вокруг оси Oy ; в предыдущих исследованиях [10, 11] было рассмотрено 37 конфигураций в диапазоне от -90° до 90° , выявлено, что при угле

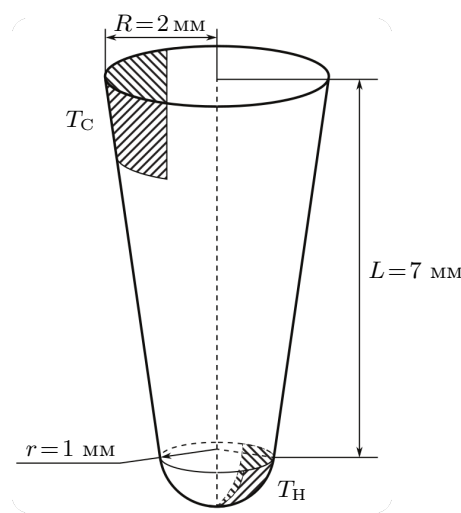


Рис. 1. Схема расчетной области

Fig. 1. Schematic of the computational domain

Таблица 1. Геометрические параметры расчетной области
 Table 1. Geometric parameters of the computational domain

Параметр Parameter	Обозначение Notation	Значение Value
Верхний радиус Top radius	R	2 мм
Нижний радиус сопряжения Bottom junction radius	r	1 мм
Высота конической части Height of conical part	L	7 мм
Полный объем области Total volume of domain	V	≈ 53.5 мкл $\approx 53.5 \mu\text{l}$

около 14° происходит смена режима течения с образованием двойного вихря. Настоящее исследование направлено на подтверждение достоверности использования кластеризации для вертикального положения пробирки $\alpha = 0$; при этом полученные результаты логически обобщаются на случай произвольного наклона.

На внутренней поверхности пробирки задаются следующие граничные условия. В области нагрева — фиксированная температура $T_H = 373$ К и условие прилипания $\mathbf{u} = \mathbf{0}$. В области охлаждения — фиксированная температура $T_C = 323$ К и условие прилипания $\mathbf{u} = \mathbf{0}$. На прочих стенках — тепловая изоляция $\nabla T \cdot \mathbf{n} = 0$ и условие прилипания. На верхнем торце (границе с воздухом) — условие свободного проскальзывания для скорости и тепловая изоляция $\nabla T \cdot \mathbf{n} = 0$.

Выбор температур T_H и T_C обеспечивает формирование зон денатурации ($\approx 95^\circ\text{C}$), отжига ($\approx 55^\circ\text{C}$) и элонгации ($\approx 72^\circ\text{C}$), необходимых для протекания ПЦР.

Для моделирования конвективного течения используется приближение Буссинеска — модификация уравнений Навье–Стокса, достаточная для данной задачи при умеренных перепадах температур [12, 13]:

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0, \tag{1}$$

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} = -\frac{1}{\rho_0} \nabla p + \nu \Delta \mathbf{u} + \beta (T - T_0) \mathbf{g}, \tag{2}$$

$$\frac{\partial T}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) T = \alpha_T \Delta T. \tag{3}$$

Здесь значения физических констант соответствуют воде при ожидаемой температуре $T_0 = 350.15$ К: кинематическая вязкость $\nu = 3.9 \times 10^{-7}$ м²/с, коэффициент теплового расширения $\beta = 4 \times 10^{-4}$ К⁻¹, теплопроводность определяется через число Прандтля равенством $\alpha_T = \nu / \text{Pr}$ при $\text{Pr} = 2.4$; $\mathbf{g} = (0, 0, -g)$ — вектор ускорения свободного падения при $\alpha = 0$, $g = 9.81$ м/с². Физические свойства (кинематическая вязкость, коэффициент теплового расширения, число Прандтля) рабочей среды (дистиллированной воды) выбраны на основе расчетов, описанных в [11].

Решение системы уравнений (1)–(3) выполнено в программном пакете OpenFOAM [14] с использованием решателя buoyantBoussinesqPimpleFoam, который реализует алгоритм PIMPLE для несжимаемых течений с учетом плаучести. Расчетная область дискретизирована структурированной гексагональной сеткой, содержащей 316 149 узлов, 307 328 ячеек и 930 608 граней (рис. 2).

Временная дискретизация осуществлялась с постоянным шагом, обеспечивающим выполнение условия устойчивости Куранта ($\text{CFL} < 1$). Расчет проводился до выхода на стационарный режим ($t = 30$ с), который определялся по малости относительного изменения поля скорости между временными шагами. После установления стационарные поля скорости $\mathbf{u}(\mathbf{x})$ и температуры $T(\mathbf{x})$ использовались для последующего зонального анализа.

3. Зональное разбиение и марковская модель переноса. Результатом численного моделирования являются поля скорости $\mathbf{u}(\mathbf{x})$ и температуры $T(\mathbf{x})$, заданные на сетке из нескольких сотен тысяч контрольных объемов. Для перехода к интегральным характеристикам переноса удобно агрегировать ячейки в небольшое число квазигомогенных зон, сохраняющих основные физические особенности течения. Разбиение расчетной области на зоны на основе данных численного моделирования широко применяется для моделирования переноса в биореакторах [8, 9]. В области конвективной ПЦР формирование температурных зон под действием естественной конвекции впервые было продемонстрировано в [1], а подробный обзор методов см. в [2]. Структуры конвективных течений в микрофлюидных чипах также визуализировались экспериментально [15]. Настоящий раздел описывает двухэтапную процедуру: спектральную кластеризацию, формирующую зоны, и построение марковской цепи переходов между ними.

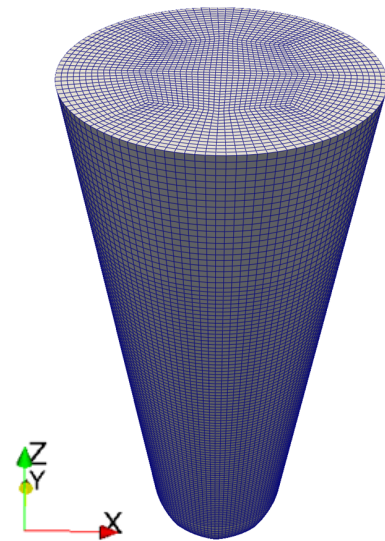


Рис. 2. Расчетная сетка
 Fig. 2. Computational mesh



Конечно-объемная сетка естественным образом определяет граф $G = (V, E)$: каждому контрольному объему Ω_i ставится в соответствие вершина $v_i \in V$, а ребра $(i, j) \in E$ связывают соседние ячейки, имеющие общую грань. На установившемся решении каждой вершине приписываются физические величины: координата центра \mathbf{x}_i , температура T_i , вектор скорости \mathbf{U}_i .

Для учета термогидродинамического подобия соседних ячеек вводится весовая функция на ребрах:

$$w_{ij} = \omega_T(i, j) \omega_x(i, j) \omega_{\text{dir}}(i, j) \omega_{\text{shear}}(i, j), \quad (4)$$

где отдельные множители характеризуют температурное, пространственное, направленное и сдвиговое подобие соответственно:

$$\omega_T(i, j) = \exp\left(-\frac{(T_i - T_j)^2}{s_T^2}\right), \quad (5)$$

$$\omega_x(i, j) = \exp\left(-\frac{|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j|^2}{s_x^2}\right), \quad (6)$$

$$\omega_{\text{dir}}(i, j) = \exp\left(-\frac{\mu_{ij}^3}{\eta s_{\text{dir}}}\right), \quad (7)$$

$$\omega_{\text{shear}}(i, j) = \exp\left(-\frac{|\mathbf{U}_j - \mathbf{U}_i|^2}{\zeta s_{\text{shear}}^2}\right). \quad (8)$$

Таким образом, температурный множитель ω_T способствует объединению ячеек с близкими температурами, пространственный ω_x — геометрически соседних, направленный ω_{dir} — областей с сонаправленными скоростями, а сдвиговый ω_{shear} — зон с плавным изменением модуля скорости. Совместное действие всех множителей обеспечивает кластеризацию именно по термогидродинамическому подобию, а не по отдельным физическим полям.

Здесь s_T и s_x — масштабные параметры, определяемые как q -й квантиль ($q = 0.9$) распределения разности температур $|T_i - T_j|$ и расстояния $|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j|$ соответственно по всем ребрам графа. Использование квантиля вместо, например, среднего значения позволяет автоматически адаптировать масштабные параметры к конкретной сетке и физическому режиму, не требуя ручной подстройки. Аналогично определяются s_{dir} и s_{shear} . Параметр $\mu_{ij} = \frac{1}{2}(|\cos \theta_i| + |\cos \theta_j|)$ — мера рассогласования направлений скорости соседних ячеек относительно соединяющего их ребра (θ_i — угол между \mathbf{U}_i и \mathbf{e}_{ij}); η и ζ — весовые коэффициенты. Отдельно отметим высокую чувствительность направленного множителя ω_{dir} к показателю степени при μ_{ij} : использование третьей степени μ_{ij}^3 применено для усиления эффекта направленности кластеров, чтобы ячейки с существенно различающимися направлениями скорости гарантированно не объединялись в одну зону. Значение показателя степени, как и все весовые коэффициенты η , ζ , подобрано эвристически на основе анализа качества получающегося разбиения. Влияние вариаций параметров кластеризации на результаты модели оценено в разделе 4.

Кроме того, в матрицу весов $W = [w_{ij}]$ вводится малое изотропное сглаживание: вместо W используется

$$\widetilde{W} = (1 - \varepsilon) W + \varepsilon S, \quad (9)$$

где $S_{ij} = \exp(-|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j|^2/s_x^2)$ — чисто пространственная мера близости, $\varepsilon \ll 1$. Смысл сглаживания заключается в том, чтобы избежать ситуации, когда резкие градиенты температуры на границах зон нагрева и охлаждения приводят к чрезмерному “стягиванию” весов ребер в этих областях, из-за чего алгоритм кластеризации группирует все ячейки вблизи границ в отдельные мелкие зоны, тогда как области с плавным изменением параметров оказываются слабо сегментированными. Небольшая добавка пространственно-изотропного члена обеспечивает балансировку: кластеризация учитывает не только градиенты, но и геометрическую связность, что приводит к более равномерному разбиению на зоны. Экспериментально установлено, что введение сглаживания эффективно предотвращает кучные скопления ячеек вблизи температурных границ и способствует более равномерному распределению зон по объему пробирки.

По построенной симметричной матрице весов \widetilde{W} выполняется спектральная кластеризация на N кластеров. Спектральная кластеризация, основанная на теории нормализованных разрезов графа [16],

представляет собой один из наиболее широко применяемых методов разбиения данных [17]. Алгоритм состоит из следующих шагов.

1. Вычисляется нормированный лапласиан графа

$$L^{\text{norm}} = I - D^{-1/2} \widetilde{W} D^{-1/2},$$

где D — диагональная матрица степеней, $D_{ii} = \sum_j \widetilde{W}_{ij}$.

2. Находятся N собственных векторов, соответствующих N наименьшим собственным значениям лапласиана. Разреженная матрица размером порядка $300\,000 \times 300\,000$ делает стандартные методы (ARPACK) вычислительно дорогими (порядка 15 мин). Применение метода алгебраической мульти-сетки (AMG) к задачам на собственные значения [18] сокращает это время до приблизительно 20 с без значительной потери точности.
3. Строки матрицы собственных векторов рассматриваются как точки в \mathbb{R}^N , на которых применяется метод k -средних (в реализации `cluster_qr`) для получения итоговых меток кластеров.

В результате каждая ячейка получает метку $c_i \in \{1, \dots, N\}$, определяющую принадлежность к зоне Z_k . В настоящей работе использовалось $N = 60$ зон. Выбор числа зон $N = 60$ является компромиссом между детализацией разбиения (достаточной для различения температурных стадий), вычислительной эффективностью марковской модели и наглядностью визуализации; при увеличении N растет число состояний цепи, при уменьшении — теряется пространственная дифференциация, а избыточное число зон перегружает графическое представление результатов. Пример полученного разбиения показан на рис. 3.

Зоны представляют собой квазигомогенные области, внутри которых температура и направление скорости изменяются слабо, а границы зон согласуются с изотермами и линиями тока. Такое разбиение позволяет перейти от непрерывного поля к дискретной зональной модели.

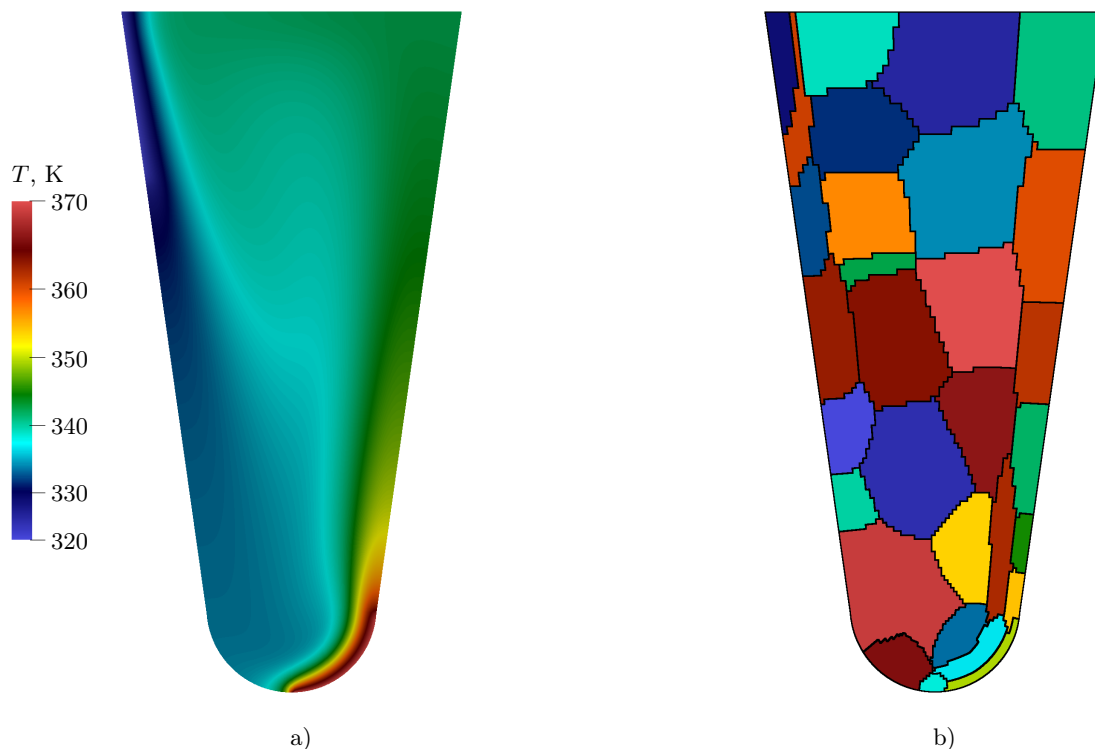


Рис. 3. Формирование зон спектральной кластеризации: а) распределение температуры в сечении микропробирки; б) зональное разбиение сечения микропробирки при $N = 60$ (цветом показаны зоны с близкими значениями скорости и температуры, черными линиями — границы между зонами)

Fig. 3. Formation of spectral clustering zones: a) temperature distribution in the microtube cross-section; b) zonal decomposition of the microtube cross-section at $N = 60$ (colours indicate zones with similar velocity and temperature values, black lines show zone boundaries)



Для описания переноса между зонами используется эйлеров подход, основанный на интегральных потоках через общие границы. Пусть $\Gamma_{ij} = \partial Z_i \cap \partial Z_j$ — множество внутренних граней, разделяющих зоны Z_i и Z_j , а \mathbf{n}_{ij} — единичная нормаль, направленная из Z_i в Z_j . Суммарный объемный поток из зоны Z_i в зону Z_j определяется как

$$\Phi_{ij} = \sum_{f \in \Gamma_{ij}} \max(Q_f, 0), \quad (10)$$

где $Q_f = \mathbf{u}_f \cdot \mathbf{n}_{ij} S_f$ — объемный расход через грань f площадью S_f . Поток Φ_{ij} учитывает только перенос из Z_i в Z_j и по определению неотрицателен.

Нормируя по суммарному оттоку из зоны Z_i , получаем матрицу P переходных вероятностей

$$P_{ij} = \frac{\Phi_{ij}}{\sum_{k \neq i} \Phi_{ik}}, \quad \sum_j P_{ij} = 1. \quad (11)$$

Такое определение задает марковскую цепь на множестве зон, индуцированную полем конвективного переноса.

Стационарное распределение $\boldsymbol{\pi} = (\pi_1, \dots, \pi_N)$ определяется из условия $\boldsymbol{\pi} = \boldsymbol{\pi} P$, $\sum_{i=1}^N \pi_i = 1$, и интерпретируется как предельная доля времени пребывания частицы в соответствующей зоне. Для его вычисления используется итерационное умножение на P до сходимости с точностью 10^{-12} . Для каждой зоны также вычисляются средняя температура \bar{T}_i и локальная энтропия Шеннона $H_i = - \sum_{j: P_{ij} > 0} P_{ij} \ln P_{ij}$, характеризующая неопределенность направления перехода.

Для оценки принадлежности зон к температурным стадиям ПЦР используется весовая функция $k_{\text{band},i}$, определяющая степень близости средней температуры зоны к целевому диапазону (денатурация: $T_{\text{den}} = 368.15$ К (95°C); отжиг: $T_{\text{ann}} = 333.15$ К (60°C); элонгация: $T_{\text{ext}} = 345.15$ К (72°C)). Колоколообразный характер функции обеспечивает плавное убывание вклада при удалении от центра диапазона, что позволяет ранжировать зоны по их значимости для каждой стадии реакции.

Интегральный вклад зоны Z_i в данную стадию определяется как

$$C_{\text{band},i} = \pi_i k_{\text{band},i} V_i, \quad (12)$$

где V_i — объем зоны. Нормированная величина $\tilde{C}_{\text{band},i} = C_{\text{band},i} / \sum_j C_{\text{band},j}$ показывает относительный вклад зоны в суммарный реакционный потенциал стадии.

Полная вычислительная процедура построения зональной марковской модели состоит из следующих шагов.

1. На установившемся решении ($t = 30$ с) выгружаются координаты центров ячеек (\mathbf{x}_i), температуры (T_i), скорости (\mathbf{U}_i) и список пар соседних ячеек с объемными потоками через общие грани (Q_f).
2. Для каждой пары соседних ячеек (i, j) вычисляется вес w_{ij} по формулам (4)–(8). Матрица W симметризуется, и к ней применяется сглаживание (9).
3. По матрице \tilde{W} производится спектральная кластеризация на N зон с решателем AMG для задачи на собственные значения. Результат — вектор меток $\{c_i\}_{i=1}^{N_C}$.
4. Для каждой пары зон (Z_k, Z_l) суммируются положительные потоки через общие грани по формуле (10), строится матрица потоков Φ_{kl} .
5. Матрица переходных вероятностей P вычисляется нормировкой (11). Стационарное распределение $\boldsymbol{\pi}$ находится итерационным методом.

4. Валидация марковской модели трассировкой частиц. Определение переходных вероятностей P_{ij} через объемные потоки (11) основано на эйлеровом подходе, т.е. на мгновенном поле скорости. Естественным вопросом является соответствие этих вероятностей реальной статистике перемещения частиц в данном поле течения. Для проверки этого соответствия проводится прямое лагранжево моделирование: большое число невзаимодействующих частиц отслеживается в установившемся поле скорости, после чего вычисленные по их траекториям частоты переходов между зонами сравниваются с предсказаниями марковской модели.

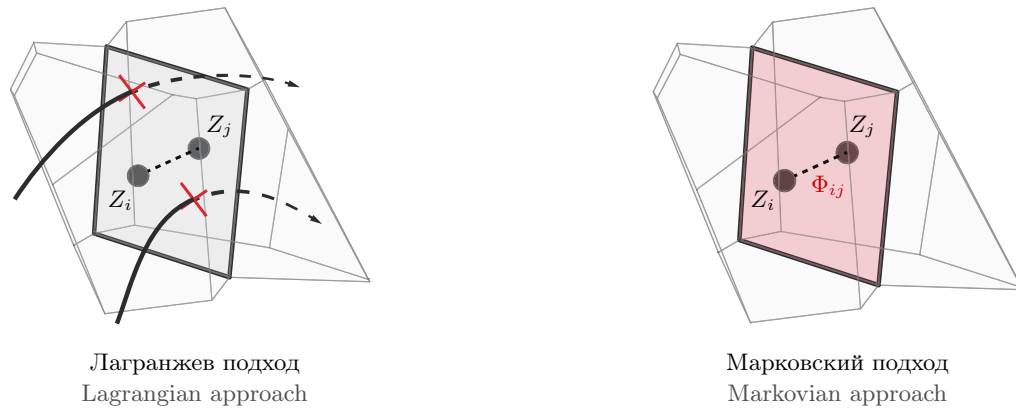


Рис. 4. Схематичное сравнение лагранжева и марковского подходов к описанию переноса между зонами
 Fig. 4. Schematic comparison of Lagrangian and Markovian approaches to describing transport between zones

Схематичное сравнение двух подходов показано на рис. 4, на котором для простоты в качестве двух соседних зон приняты ячейки Вороного. Прерывистая линия соединяет центры зон Z_i и Z_j . Красная заливка — граница раздела зон, используемая в марковском подходе для вычисления объемных потоков Φ_{ij} . Линии тока, пересекающие границу в точках, отмеченных красными крестиками, иллюстрируют лагранжев подход к определению переходов между зонами.

Для верификации марковской модели проводится прямое лагранжево моделирование перемещения пассивных жидких частиц, имитирующих молекулы ДНК в водном растворе. Как было установлено в [11], оценка коэффициента диффузии молекулы ДНК по формуле Стокса–Эйнштейна $D = k_B T / (6\pi\eta r)$ показывает, что за короткие интервалы времени диффузия пренебрежимо мала по сравнению с конвективным переносом. В настоящей работе исследуется мгновенная картина переноса частиц на очень коротких траекториях, где конвекция абсолютно доминирует. Следовательно, частицы можно считать жидкими, т.е. они переносятся полем скорости без проскальзывания. Отметим, что при нахождении стационарного распределения π как предельной доли времени пребывания в зонах долгосрочный вклад диффузии теоретически может оказаться существенным; однако данный вопрос требует отдельного исследования и в рамках настоящей статьи не рассматривается. В установившемся поле скорости $\mathbf{u}(\mathbf{x})$ запускается N_p невзаимодействующих бесконечно малых частиц. Начальные положения выбираются случайным образом из равномерного распределения по центрам ячеек с малым возмущением, что соответствует подходу Монте-Карло, описанному в [11].

Интегрирование траекторий выполняется методом Рунге–Кутты 4-го порядка, являющимся стандартным для решения обыкновенных дифференциальных уравнений подобного типа. Шаг по времени составляет $\Delta t = 10^{-3}$ с при общем числе шагов $n_{\text{steps}} = 100$.

Поскольку поле скорости задано дискретно на сетке конечных объемов, необходимо определять скорость в произвольной точке пространства, где в данный момент находится частица. Для этого используется метод ближайшего соседа: $\mathbf{u}(\mathbf{x}) \approx \mathbf{u}_{i^*}$, где $i^* = \arg \min_i |\mathbf{x} - \mathbf{x}_i|$ — индекс ближайшего центра ячейки сетки. Данный подход обеспечивает простое вычисление с сохранением константности скорости внутри каждой ячейки. Для ускорения поиска ближайшего узла используется k -d дерево, обеспечивающее сложность $O(\log N_C)$ на запрос.

В контексте настоящей задачи использование метода ближайшего соседа является оправданным: траектории частиц моделируются на очень коротких интервалах времени ($n_{\text{steps}} = 100$ шагов с $\Delta t = 10^{-3}$ с), поэтому погрешность дискретизации не успевает накапливаться. При этом сохраняется физическая консистентность: частица перемещается внутри ячейки с той же скоростью, что определяет конвективный перенос через границу данной ячейки в эйлеровом подходе.

На каждом шаге интегрирования определяется текущая зона частицы по метке ближайшей ячейки. При смене зоны регистрируется переход. Общее число моделируемых частиц — $N_p = 10^5$ при $n_{\text{steps}} = 100$ шагах на частицу. Вычислительно это занимает около 1 с реального времени (вместе со временем чтения данных — около 11 с на рабочей станции с процессором AMD Ryzen 9 9950X3D). Для получения наиболее



точных результатов потребовалось бы 10^6 – 10^7 частиц, что по объему сопоставимо с подходом [11], где для каждого угла наклона было получено около 1.7 млн значений температуры при трассировке через **paraView**. Для валидации марковской модели выбранных параметров достаточно: число сравниваемых переходов (658) обеспечивает репрезентативную выборку. По сути, данный подход представляет собой метод Монте-Карло с ограниченным числом реализаций, достаточным для сравнительного анализа.

Лагранжева оценка переходных вероятностей вычисляется как

$$P_{ij}^{(\text{tracer})} = \frac{N_{i \rightarrow j}}{\sum_k N_{i \rightarrow k}},$$

где $N_{i \rightarrow j}$ — число зарегистрированных переходов из зоны Z_i в зону Z_j .

Сравнение марковских и лагранжевых вероятностей проводилось по всем 658 ненулевым переходам в графе из 60 зон. Основные статистические показатели приведены в табл. 2.

Обозначим через $P_{ij}^{(M)}$ и $P_{ij}^{(T)}$ вероятности переходов из зоны i в зону j по марковской и лагранжевой моделям соответственно. Для сравнения используются следующие показатели: среднее абсолютное отклонение $\delta_{\text{mean}} = \frac{1}{M} \sum |P_{ij}^{(M)} - P_{ij}^{(T)}|$, медиана абсолютных отклонений, стандартное отклонение разностей

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{M} \sum d_{ij}^2}, \text{ где } d_{ij} = P_{ij}^{(M)} - P_{ij}^{(T)}, \text{ и максимальное отклонение } \delta_{\text{max}} = \max |P_{ij}^{(M)} - P_{ij}^{(T)}|.$$

Распределение абсолютных отклонений по переходам носит асимметричный характер: медиана (1.4%) существенно меньше среднего (2.7%), что свидетельствует о том, что для большинства переходов ошибки малы, а правый хвост распределения формируется единичными редкими переходами в зонах с малым числом посещений (максимальное отклонение 31.1%).

Среднее абсолютное отклонение в 2.7% характеризует среднюю ошибку предсказания вероятности одного перехода. Медиана 1.4% показывает, что для большинства переходов расхождения еще меньше. Стандартное отклонение 3.4% отражает разброс ошибок: большинство отклонений укладывается в $\pm 3.4\%$. Максимальное отклонение 31.1% соответствует единичным редким переходам в зонах с малым числом посещений и не влияет на общую картину течения. Коэффициент корреляции Пирсона $r = 0.928$ указывает на сильную линейную связь между двумя оценками вероятностей. Все 60 зон имеют корректные суммы строк переходных вероятностей, равные единице.

Наибольшие отклонения ($> 10\%$) наблюдаются для зон с малым числом зарегистрированных переходов, что объясняется статистической погрешностью при недостаточном числе попаданий частиц в данные области. Для основных магистралей течения, где число переходов велико, отклонения не превышают 5%.

Источники наблюдаемых отклонений включают: 1) дискретизацию поля скорости методом ближайшего соседа, не учитывающую градиенты внутри ячейки; 2) статистическую погрешность при малом числе посещений зоны; 3) отличие определения перехода — в эйлеровом подходе учитывается поток че-

Таблица 2. Статистические показатели сравнения марковских и лагранжевых переходных вероятностей

Table 2. Statistical indicators for comparison of Markov and Lagrangian transition probabilities

Показатель Indicator	Значение Value
Число сравниваемых переходов Number of compared transitions	658
Среднее абсолютное отклонение Mean absolute deviation	0.027
Медиана абсолютных отклонений Median of absolute deviations	0.014
Стандартное отклонение разностей Standard deviation of differences	0.034
Максимальное отклонение Maximum deviation	0.311
Коэффициент корреляции Пирсона Pearson correlation coefficient	0.928

рез границу, а в лагранжевом подходе учитывается фактическое перемещение частицы. Тем не менее, для задачи качественного и количественного анализа конвективного переноса в микропробирке точность марковской модели является достаточной.

Дополнительно проведен анализ чувствительности результатов к вариациям параметров спектральной кластеризации: степень сглаживания ε (0.01; 0.04; 0.10), квантиль температурного масштаба q_T (0.85; 0.90) и вес направленного штрафа η (0.1; 0.3). При точном задании температурного диапазона денатурации ($\sigma_{\text{band}} = 3$ К) нормированный вклад зон в реакционный потенциал (12) остается устойчивым: доля ведущей зоны варьируется от 0.567 (при $\varepsilon = 0.01$) до 0.652 (при чрезвычайно сильном размытии $\varepsilon = 0.10$), а суммарный вклад двух доминирующих зон составляет 90–100%. Соответственно, доля времени в зонах денатурации изменяется лишь в пределах 1.8–2.8%, отжига — 40–45%, элонгации — 45–49%. Таким образом, вариации параметров кластеризации в разумных пределах не приводят к качественному изменению картины.

Вместе с тем параметры кластеризации влияют на абсолютную величину C_{den} в адекватных масштабах: например, при увеличении сглаживания ε с 0.01 до 0.10 суммарный вклад C_{den} изменяется с 0.108 до 0.0026, что отражает уменьшение граничной площади между зонами. Это означает, что при необходимости скорректировать точность в области денатурации можно подстроить веса кластеризации, не опасаясь выхода результата за физически обоснованные рамки. При большей ширине температурного диапазона ($\sigma = 5$ К и 10 К) вклад прогрессивно размывается, что соответствует уже иной биохимической постановке.

Все вычисления проводились на персональной рабочей станции с процессором AMD Ryzen 9 9950X3D. Следует отметить, что одно вычисление на сетке из 307 328 ячеек в пике требует около 14 ГБ оперативной памяти, что обусловлено необходимостью хранения полей скорости и температуры, а также разреженных матриц весов размера $300\,000 \times 300\,000$; современные персональные компьютеры обеспечивают достаточный запас ресурсов для воспроизведения результатов.

5. Обсуждение результатов. Представленный подход к анализу конвективного переноса в микропробирке объединяет численное решение задач теплогидродинамики, спектральную кластеризацию и теорию марковских цепей. В данном разделе обсуждаются ключевые особенности метода и его применимость для изучения конвективной ПЦР.

Весовая функция (4), лежащая в основе кластеризации, играет определяющую роль в формировании физически осмысленных зон. Комбинация температурного, пространственного, направленного и сдвигового множителей обеспечивает объединение ячеек не просто по геометрической близости, а по термодинамическому подобию. В результате границы зон согласуются с изотермами и линиями тока, что придает разбиению физический смысл: каждая зона представляет собой квазигомогенную область с характерным режимом течения. Без учета направленного и сдвигового подобия кластеризация сводилась бы к простой температурной сегментации, не отражающей конвективные структуры.

Вычислительный выигрыш марковского подхода по сравнению с трассировкой частиц заключается в гарантированном нахождении стационарного распределения. Прямое моделирование траекторий 10^5 частиц на 100 шагов выполняется за ~ 1 с реального времени на рабочей станции с процессором AMD Ryzen 9 9950X3D, однако этот результат является лишь оценкой по методу Монте-Карло с ограниченным числом реализаций. Для достижения наиболее точных результатов потребовалось бы 10^6 – 10^7 частиц и значительно большее время, при этом все равно оставалась бы неопределенность в том, достаточно ли длинными были траектории для выхода на предельный режим. Марковская цепь, напротив, дает стационарное распределение π как точный предельный случай — оно вычисляется за несколько итераций умножения матрицы и не зависит от числа “частиц”. Построение матрицы переходных вероятностей P по объемным потокам требует лишь однократного прохода по граням сетки, что занимает доли секунды.

Результаты кластеризации хорошо согласуются с данными прямого трассирования. Среднее абсолютное отклонение переходных вероятностей составляет 2.7%, а корреляция Пирсона достигает 0.928, что подтверждает адекватность весовой функции и корректность определения потоков между зонами. Наибольшие расхождения наблюдаются для редких переходов в зонах с малым временем посещения, что объясняется статистической погрешностью лагранжевой оценки.

Важным преимуществом марковского подхода является возможность получения стационарного распределения, которое характеризует долгосрочное поведение молекул ДНК в растворе. В отличие от трассировки, дающей информацию на конечном интервале времени, стационарное распределение описывает асимптотический режим, что особенно полезно для оценки эффективности конвективного термоциклирования. Зоны с высокой стационарной вероятностью соответствуют основным магистралям течения, через



которые проходит большая часть молекул. Сопоставление π_i с весовой функцией $k_{\text{band},i}$ позволяет оценить, какую долю времени молекула проводит в температурных зонах каждого этапа ПЦР — денатурации, отжига и элонгации.

Для практической задачи анализа ПЦР в микропробирке это означает возможность количественной оценки эффективности конвективного режима. Распределение времени пребывания между температурными стадиями показывает, насколько хорошо реализован цикл термоциклирования: частое прохождение через зону денатурации может преждевременно обрывать реакцию, тогда как доминирование зон отжига и элонгации свидетельствует о благоприятных условиях для амплификации.

Важно подчеркнуть, что кинетика самой ПЦР в настоящей работе рассматривается как демонстрация практического применения предложенного марковского подхода и “источник вдохновения” для выделения температурных стадий. Детальное описание скоростей стадий реакции, эффективности амплификации и прочих кинетических параметров должно проводиться для конкретной реакционной смеси со своими индивидуальными характеристиками, поскольку существует большое множество коммерческих составов. Включение таких деталей снизило бы общую направленность пространственного анализа марковского подхода. Настоящая статья фокусируется прежде всего на принципе построения зональной модели переноса, тогда как детальное кинетическое моделирование представляет собой прикладное исследование, требующее отдельной работы.

Дальнейшее развитие метода может включать учет кинетики биохимической реакции на каждом этапе. Весовая функция $k_{\text{band},i}$, характеризующая близость температуры зоны к целевому диапазону, может быть использована для оценки вероятности завершения соответствующей стадии реакции. Более точный учет времени пребывания в зонах и температурной истории молекулы позволит перейти от чисто конвективной модели к модели полной реакции с кинетическими параметрами.

6. Заключение. Предложен подход к анализу конвективного переноса в микропробирке для задач конвективной ПЦР, основанный на построении зональной марковской модели. Основные результаты исследования заключаются в следующем.

1. Разработана весовая функция на ребрах графа смежности расчетной сетки, учитывающая температурное, пространственное, направленное и сдвиговое подобие соседних ячеек. Это позволило получить физически осмысленное разбиение на зоны, согласованное с изотермами и линиями тока.
2. Спектральная кластеризация с применением метода алгебраической мультисетки (AMG) обеспечила существенное ускорение вычислений: время нахождения собственных векторов лапласиана сокращено с 15 мин до 20 с при сохранении приемлемой точности.
3. Марковская цепь переходов между зонами, построенная на основе объемных потоков через общие границы, показала высокую степень согласия с трассировкой частиц: среднее абсолютное отклонение вероятностей переходов составило 2.7%, коэффициент корреляции Пирсона — 0.928.
4. Показано, что марковский подход является вычислительно эффективной альтернативой прямому трассированию: построение матрицы переходных вероятностей требует лишь однократного прохода по граням сетки и не зависит от числа моделируемых частиц, при этом стационарное распределение находится гарантированно, тогда как для его оценки методом трассировки частиц потребовалось бы моделирование длинных траекторий.

Практическая значимость работы заключается в возможности количественной оценки эффективности конвективного режима ПЦР: распределение времени пребывания между температурными стадиями позволяет определить, насколько благоприятны условия для протекания каждого этапа реакции. Перспективными направлениями дальнейшего исследования являются учет кинетики биохимической реакции и переход к модели полной ПЦР с температурно-зависимыми параметрами.

Список литературы

1. Krishnan M., Ugaz V.M., Burns M.A. PCR in a Rayleigh–Bénard convection cell // *Science*. 2002. **298**, N 5594. Article Number 793. doi [10.1126/science.298.5594.793](https://doi.org/10.1126/science.298.5594.793).
2. Miao G., Zhang L., Zhang J., et al. Free convective PCR: from principle study to commercial applications — a critical review // *Anal. Chim. Acta*. 2020. N 1108. 177–197. doi [10.1016/j.aca.2020.01.069](https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.01.069).
3. Chou W.P., Chen P.H., Miao Jr. M., et al. Rapid DNA amplification in a capillary tube by natural convection with a single isothermal heater // *BioTechniques*. 2011. **50**, N 1. 52–57. doi [10.2144/000113589](https://doi.org/10.2144/000113589).

4. Hennig M., Braun D. Convective polymerase chain reaction around micro immersion heater // Appl. Phys. Lett. 2005. **87**, N 18. Article Number 183901. doi [10.1063/1.2051787](https://doi.org/10.1063/1.2051787).
5. Zhang C., Xing D. Parallel DNA amplification by convective polymerase chain reaction with various annealing temperatures on a thermal gradient device // Analytical Biochemistry. 2009. **387**, N 1. 102–112. doi [10.1016/j.ab.2009.01.017](https://doi.org/10.1016/j.ab.2009.01.017).
6. Shu J.-I., Baysal O., Qian S., et al. Performance of convective polymerase chain reaction by doubling time // Int. J. Heat Mass Transfer. 2019. **133**. 1230–1239. doi [10.1016/j.ijheatmasstransfer.2018.12.179](https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2018.12.179).
7. Ferziger J.H., Perić M., Street R.L. Computational methods for fluid dynamics. 4-th ed. Cham: Springer, 2020. doi [10.1007/978-3-319-99693-6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99693-6).
8. Delafosse A., Delvigne F., Collignon M.-L., et al. Development of a compartment model based on CFD simulations for description of mixing in bioreactors // Biotechnol. Agron. Soc. Environ. 2010. **14**, N S2. 517–522.
9. De Carfort J.L.N., Laborda V.P.I., Nielsen L.K., et al. Flow-informed clustering of bioreactor volumes to build CFD-based compartment models // Chem. Eng. Sci. 2025. **320**. Article Number 122539.
10. Привалов Л.Ю., Михайленко К.И. Характер течения в стандартной полипропиленовой микропробирке при конвекционной ПЦР // Вестн. Перм. ун-та. Физика. 2025. № 2. 58–65. doi [10.17072/1994-3598-2025-2-58-65](https://doi.org/10.17072/1994-3598-2025-2-58-65).
11. Привалов Л.Ю. Влияние угла наклона микропробирки на температурный режим конвективной ПЦР: численное моделирование и статистический анализ // Вестн. Башкир. ун-та. 2025. **30**, № 4. 183–188. doi [10.33184/bulletin-bsu-2025.4.1](https://doi.org/10.33184/bulletin-bsu-2025.4.1).
12. Gray D.D., Giorgini A. The validity of the Boussinesq approximation for liquids and gases // Int. J. Heat Mass Transfer. 1976. **19**, N 5. 545–551.
13. Barletta A. The Boussinesq approximation for buoyant flows // Mech. Res. Commun. 2022. **124**. Article Number 103939. doi [10.1016/j.mechrescom.2022.103939](https://doi.org/10.1016/j.mechrescom.2022.103939).
14. User Guide: buoyantPimpleFoam. <https://doc.openfoam.com/2312/tools/processing/solvers/rtm/heat-transfer/buoyantPimpleFoam/>. Cited May 21, 2026.
15. Gazzola D., Franchi Scarselli E., Guerrieri R. 3D visualization of convection patterns in lab-on-chip with open microfluidic outlet // Microfluid. Nanofluid. 2009. **7**, N 5. 659–668. doi [10.1007/s10404-009-0426-5](https://doi.org/10.1007/s10404-009-0426-5).
16. Shi J., Malik J. Normalized cuts and image segmentation // IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell. 2000. **22**, N 8. 888–905. doi [10.1109/34.868688](https://doi.org/10.1109/34.868688).
17. Von Luxburg U. A tutorial on spectral clustering // Stat. Comput. 2007. **17**, N 4. 395–416. doi [10.1007/s11222-007-9033-z](https://doi.org/10.1007/s11222-007-9033-z).
18. Zhang N., Han X., He Y., et al. An algebraic multigrid method for eigenvalue problems in some different cases // arXiv preprint arXiv:1503.08462. 2020. doi [10.48550/arXiv.1503.08462](https://doi.org/10.48550/arXiv.1503.08462).

Получена
13 апреля 2026 г.

Принята
12 мая 2026 г.

Опубликована
26 мая 2026 г.

Информация об авторе

Лаврентий Юрьевич Привалов — аспирант; Институт механики имени Р. Р. Мавлютова, Проспект Октября, 71, 450054, Уфа, Российская Федерация.

References

1. M. Krishnan, V. M. Ugaz, and M. A. Burns, “PCR in a Rayleigh–Bénard Convection Cell,” *Science* **298** (5594), Article Number 793 (2002). doi [10.1126/science.298.5594.793](https://doi.org/10.1126/science.298.5594.793).
2. G. Miao, L. Zhang, J. Zhang, et al., “Free Convective PCR: From Principle Study to Commercial Applications — A Critical Review,” *Anal. Chim. Acta* **1108**, 177–197 (2020). doi [10.1016/j.aca.2020.01.069](https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.01.069).
3. W. P. Chou, P. H. Chen, M. Miao Jr., et al., “Rapid DNA amplification in a capillary tube by natural convection with a single isothermal heater,” *BioTechniques* **50** (1), 52–57 (2011). doi [10.2144/000113589](https://doi.org/10.2144/000113589).
4. M. Hennig and D. Braun, “Convective polymerase chain reaction around micro immersion heater,” *Appl. Phys. Lett.* **87** (18), Article Number 183901 (2005). doi [10.1063/1.2051787](https://doi.org/10.1063/1.2051787).
5. C. Zhang and D. Xing, “Parallel DNA amplification by convective polymerase chain reaction with various annealing temperatures on a thermal gradient device,” *Analytical Biochemistry* **387** (1), 102–112 (2009). doi [10.1016/j.ab.2009.01.017](https://doi.org/10.1016/j.ab.2009.01.017).



6. J.-I. Shu, O. Baysal, S. Qian, et al., “Performance of convective polymerase chain reaction by doubling time,” *Int. J. Heat Mass Transfer* **133**, 1230–1239 (2019). doi [10.1016/j.ijheatmasstransfer.2018.12.179](https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2018.12.179).
7. J. H. Ferziger, M. Perić, and R. L. Street, *Computational Methods for Fluid Dynamics. 4-th ed.* (Springer, Cham, 2020). doi [10.1007/978-3-319-99693-6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99693-6).
8. A. Delafosse, F. Delvigne, M.-L. Collignon, et al., “Development of a compartment model based on CFD simulations for description of mixing in bioreactors,” *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* **14** (S2), 517–522 (2010).
9. J. L. N. De Carfort, V. P. I. Laborda, L. K. Nielsen, et al., “Flow-Informed Clustering of Bioreactor Volumes to Build CFD-Based Compartment Models,” *Chem. Eng. Sci.* **320**, Article Number 122539 (2025).
10. L. Yu. Privalov and C. I. Mikhaylenko, “Flow properties in a standard polypropylene microtube during a convective PCR,” *Vestnik Permskogo Universiteta. Fizika*, № 2, 58–65 (2025). doi [10.17072/1994-3598-2025-2-58-65](https://doi.org/10.17072/1994-3598-2025-2-58-65).
11. L. Yu. Privalov, “Influence of Micro-Tube Tilt Angle on the Temperature Profile in Convective PCR: Numerical Simulation and Statistical Analysis,” *Vestnik Bashkirskogo Universiteta* **30** (4), 183–188 (2025). doi [10.33184/bulletin-bsu-2025.4.1](https://doi.org/10.33184/bulletin-bsu-2025.4.1).
12. D. D. Gray and A. Giorgini, “The Validity of the Boussinesq Approximation for Liquids and Gases,” *Int. J. Heat Mass Transfer* **19** (5), 545–551 (1976).
13. A. Barletta, “The Boussinesq approximation for buoyant flows,” *Mech. Res. Commun.* **124**, Article Number 103939 (2022). doi [10.1016/j.mechrescom.2022.103939](https://doi.org/10.1016/j.mechrescom.2022.103939).
14. User Guide: buoyantPimpleFoam. <https://doc.openfoam.com/2312/tools/processing/solvers/rtm/heat-transfer/buoyantPimpleFoam/>. Cited May 21, 2026.
15. D. Gazzola, E. Franchi Scarselli, and R. Guerrieri, “3D visualization of convection patterns in lab-on-chip with open microfluidic outlet,” *Microfluid. Nanofluid.* **7** (5), 659–668 (2009). doi [10.1007/s10404-009-0426-5](https://doi.org/10.1007/s10404-009-0426-5).
16. J. Shi and J. Malik, “Normalized cuts and image segmentation,” *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* **22** (8), 888–905 (2000). doi [10.1109/34.868688](https://doi.org/10.1109/34.868688).
17. U. von Luxburg, “A Tutorial on Spectral Clustering,” *Stat. Comput.* **17** (4), 395–416 (2007). doi [10.1007/s11222-007-9033-z](https://doi.org/10.1007/s11222-007-9033-z).
18. N. Zhang, X. Han, Y. He, et al., “An Algebraic Multigrid Method for Eigenvalue Problems in Some Different Cases,” arXiv preprint arXiv:1503.08462 (2020). doi [10.48550/arXiv.1503.08462](https://doi.org/10.48550/arXiv.1503.08462).

Received
April 13, 2026

Accepted
May 12, 2026

Published
May 26, 2026

Information about the author

Lavrentii Yu. Privalov — PhD student; Mavlyutov Institute of Mechanics, Oktyabrya prospekt 71, 450054, Ufa, Russia.