

БЕКТЕМЕСОВ ЖОЛАМАН МАҚТАҒАЛИҰЛЫ

**ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБРАТНЫХ ЗАДАЧ В
БИОМЕДИЦИНЕ И ЭКОНОМИКЕ**

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание степени
доктора философии (PhD) по специальности
6D070500 – «Математическое и компьютерное моделирование»

Актуальность исследования. Такие термины как «обратная задача» и «некорректная задача» неуклонно и уверенно завоевывают популярность в современной науке с середины 20-го века. Всего за более чем 50 лет изучения таких задач, было показано, что множество задач различных направлений классической математики (вычислительная алгебра, дифференциальные и интегральные уравнения, дифференциальные уравнения в частных производных, функциональный анализ) можно классифицировать как обратные и/или некорректные задачи, которые являются самыми сложными, поскольку они неустойчивы и обычно нелинейны.

В то же время, обратные и некорректные задачи стали изучаться и систематически применяться в физике, геофизике, медицине, астрономии и других областях, где используются математические методы. Причина в том, что решения обратных задач описывают важные свойства среды, в том числе плотность и скорость распространения волны, параметры упругости, проводимость, диэлектрическая и магнитная проницаемость, а также свойства и расположение неоднородностей в недоступных областях и т.д.

В последнее время происходит бурное внедрение методов математического моделирования для решения актуальных задач биомедицины. Как нам известно, математическое моделирование играет огромную роль в исследованиях различных сфер науки. В частности, изучение и моделирование динамических процессов в биомедицине, в особенности моделирование процессов фармакокинетики, эпидемиологии и иммунологии. Практика научных исследований требует развития новых перспективных направлений в изучении и использовании процессов биомедицины, расширения круга исследуемых математических моделей, создания устойчивых математических методов решения возникающих при этом обратных задач на основе применения вычислительной техники.

Современное развитие естественных наук неразрывно связано с разработкой, анализом и практическим использованием математических моделей, возникающих при изучении процессов биомедицины. Полное описание этих моделей или процессов требует задания информации о количестве тех или иных составляющих объекта и предмета исследования, во многих случаях такие данные недоступны непосредственному измерению и

являются искомыми. Особенностью обратных задач в биомедицине является нахождение неизвестных параметров в моделях, описанных обыкновенными дифференциальными уравнениями, на основе экспериментальных данных.

Стоит заметить, что методы, применяемые к решению задач биомедицинских процессов, также можно применить к решению математических моделей экономических процессов.

Таким образом, с уверенностью можно считать, что тема исследования является актуальной и представляет научный и практический интерес.

Цель работы: моделирование и решение обратных задач в биомедицине на основе идентифицируемости и распространение этого метода для моделирования и решения экономических задач.

Были поставлены **следующие задачи исследования:**

- Исследование проверки чувствительности параметров для перестройки модели или упорядочения параметров с целью улучшения структурной или практической идентифицируемости с применением численного анализа.

- Исследование идентифицируемости для задач упрощенной и развернутой двухкамерной модели секреции С-пептида для профилактики сахарного диабета с применением численного анализа.

- Постановка обратной задачи для двухкамерной модели секреции С-пептида, ее сведение к оптимизационной задаче.

- Применение алгоритма дифференциальной эволюции для восстановления значения параметров модели.

- Разработка универсальной модели, при различных значениях параметров, описывающая как процессы биомедицины, так и процессы экономического роста.

- Исследование неоклассической экономической модели Солоу и оптимизационное решение обратной задачи восстановления ее коэффициентов.

- Решение обратной задачи восстановления производственной функции при постоянном и пространственно-зависимом технологическом уровне, проведение численного анализа.

Объект исследования. Объектом исследования является процесс фармакокинетики и экономического роста при влиянии различных параметров.

Предмет исследования. Предметом исследования являются параметры моделей биомедицины и экономической модели Солоу, наряду с производственной функцией.

Методы исследований. Были применены следующие методы анализа идентифицируемости: метод Монте Карло, метод корреляции матрицы и метод доверительного интервала; алгоритм дифференциальной эволюции; программный пакет *potterswheel* для построения доверительных интервалов, функций правдоподобия и матрицы корреляции параметров; программный пакет AMIGO для проведения анализа идентифицируемости; для технических

вычислений при решении задач, численного моделирования и визуализации процессов использовался пакет прикладных программ MATLAB, для параллельных вычислений был задействован кластер NKS-30T в Сибирском суперкомпьютерном центре.

Научная новизна работы состоит в восстановлении коэффициентов двухкамерных моделей секреции С-пептида для профилактики сахарного диабета; в применении стохастической оптимизации (алгоритм дифференциальной эволюции) при нахождении глобального минимума для необозримо большой матрицы, что ранее было невозможно при использовании классических алгоритмов; в получении универсальной модели, описывающей как процессы биомедицины, так и процессы экономического роста; в восстановлении коэффициентов модернизированной неоклассической экономической модели Солоу с добавлением человеческого капитала; в восстановлении производственной функции пространственной модели Солоу, используя современные подходы математического моделирования и компьютерной визуализации полученных результатов.

Научные положения, выносимые на защиту:

- анализ идентифицируемости и проверка чувствительности параметров математической модели, описывающей биомедицинские процессы;
- восстановление значений параметров математической модели биомедицины за счет дополнительной статистической информации;
- применение стохастической оптимизации (алгоритм дифференциальной эволюции) при нахождении глобального минимума для необозримо большой матрицы;
- новая модель, описывающая как процессы биомедицины, так и процессы экономического роста;
- восстановление значений параметров математической модели неоклассического экономического роста за счет дополнительной статистической информации;
- реконструкция функции, являющейся производственной для пространственной экономической модели Солоу, описанной дифференциальными уравнениями в частных производных.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и результатов диссертационной работы подтверждается использованием систем нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, которые строятся на основе закона баланса масс и работают в замкнутой системе при описании процессов в биомедицине и экономике и построении математических моделей; сравнением и анализом полученных результатов решения обратных задач полученных моделей с их достоверными аналогами.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Теоретическая значимость работы заключается в развитии нового направления идентифицируемости набора параметров математической модели; в применении стохастической оптимизации для нахождения

глобального минимума, что ранее было невозможно при использовании классических алгоритмов; в разработке новой универсальной математической модели, описывающей фармакокинетику С-пептида и процесс экономического роста; в развитии методов их решения и анализа, обобщении результатов их исследований.

Практическая значимость диссертационных исследований состоит в том, что с развитием и использованием компьютерных технологий и методов математического моделирования удалось приблизить полученные результаты к реальным процессам, в биомедицине позволяет с высокой точностью прогнозировать фармакокинетику лекарственных препаратов в организме человека, в сфере экономики дает возможность прогнозировать экономический рост с привлечением изменения человеческого капитала.

Связь данной работы с другими научно-исследовательскими работами. Диссертационное исследование выполнено по программе грантового финансирования МОН РК:

– «Теория и численные методы решения обратных и некорректных задач естествознания» (2015-2017 гг., №1746/ГФ4);

– «Численные методы идентифицируемости обратных и некорректных задач естествознания» (2018-2020 гг., № AP05134121).

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены и докладывались на следующих научных мероприятиях:

– IV-VII Международные Фарабиевские чтения (Алматы, Казахстан, 10-13 апреля 2017, 2018, 2019, 2020).

– VI Конгресс математического общества тюркоязычных стран (Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан 2-5 октября 2017).

– 3rd International Symposium «Mathematical Modeling and High-Performance Computing in Bioinformatics, Biomedicine and Biotechnology. (Новосибирск, Россия, 21-24 августа 2018).

– VIII международная научно-методическая конференция «Математическое моделирование и информационные технологии в образовании и науке» (ММИТОН, Алматы, Казахстан, 3-4 октября 2018).

– Inverse Problems, Design, and Optimization Symposium – IPDO2019 (Tianjin, China, September 24-26, 2019)

– XIII международная молодёжная научная школа - конференция "Теория и численные методы решения обратных и некорректных задач" (Академгородок, Новосибирск, Россия, август 2019).

– Международная научная конференцию «Inverse Problems In Finance, Economics and Life Sciences» (Алматы, Казахстан, 31 августа – 4 сентября 2019 года).

– Доклад в School of Science, Zhejaing Sci-Tech University (Жечианг, Китай, 25 октября 2019 года).

– "Теория и численные методы решения обратных и некорректных задач", XII международная молодёжная научная школа – конференция (Академгородок, Новосибирск, Россия, 4-12 октября 2020 года).

– научные семинары механико-математического факультета КазНУ им. аль-Фараби (2017-2020 гг., Алматы);

– научные семинары кафедры математического и компьютерного моделирования КазНУ им. аль-Фараби (2016-2020 гг., Алматы).

– в составе исследовательской группы ученых КазНУ им. аль-Фараби по прогнозированию распространения коронавирусной инфекции COVID-19 в Казахстане неоднократно докладывал перед Советом Безопасности Республики Казахстан (июль-август 2020 г.).

– Совместный с Миддлсекским университетом (Лондон, Великобритания), Институтом вычислительной математики и математической геофизики (Новосибирск, Россия) и КазНУ им. аль-Фараби международный научный семинар (январь 2021 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 4 публикации в научных изданиях, входящих в перечень рекомендованный Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК для публикации основных результатов научной деятельности; 1 в рейтинговом научном издании, индексируемом Scopus и Thomson Reuters, с импакт фактором 0,926, citesscore 1.7, SJR 0.501 и процентиль 48; 6 публикаций в материалах международных конференций, в том числе 2 публикации в материалах зарубежных конференций.

Опубликованные по теме диссертации работы приводятся в списке литературы.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из титульного листа, содержания, обозначений и сокращений, введения, четырех разделов, заключения, списка из 106 использованных источников. Общий объем диссертации составляет 74 страницы, включая 20 иллюстраций, 15 таблиц и три приложения.

Основное содержание диссертации. Данная работа посвящена численному моделированию обратных задач, возникающих в биомедицинских процессах. Прежде чем приступить к решению обратных задач необходимо провести анализ идентифицируемости, описанной в главе 1, где представлены ее основные понятия (определение идентифицируемости; глобальная, локальная, структурная и практическая идентифицируемость) и методы анализа идентифицируемости такие, как: метод Монте Карло, метод корреляции матрицы и метод доверительного интервала. Также важным элементом является проверка чувствительности параметров, помогающая перестроить модель или упорядочить параметры для определения менее важных параметров для улучшения структурной и/или практической идентифицируемости. Таким образом, методами Монте Карло, доверительных интервалов и методом корреляции матрицы был осуществлен анализ

практической идентифицируемости для дальнейшего построения алгоритма регуляризации численного решения обратных задач.

В главе 2 приведены результаты анализа идентифицируемости для задач упрощенной и развернутой двухкамерной модели секреции С-пептида, представленной в виде обыкновенных дифференциальных уравнений, для профилактики сахарного диабета. Описана постановка прямой задачи. Были применены программные пакеты *potterswheel* и AMIGO для построения доверительных интервалов, функций правдоподобия и матрицы корреляции параметров для дальнейшего решения обратной задачи.

В главе 3 была сформулирована обратная задача для двухкамерной модели секреции С-пептида, которая была сведена к оптимизационной задаче. Применен алгоритм дифференциальной эволюции для восстановления значения параметров модели, являющийся эффективным методом глобальной стохастической оптимизации для восстановления значений параметров, который был изучен и апробирован за время зарубежной научной стажировки в Мидлсекском Университете, Лондон, Англия. Установлено, что проведенная визуализация численных результатов показала хорошее согласование статистических данных с данными моделирования.

В ходе исследовательской работы была выведена универсальная модель, при подстановке различных значений параметров, описывающая как процессы биомедицины, так и процессы экономического роста, которая описана в Главе 4. Также в данной главе представлены постановка неоклассической экономической модели Солоу и модели Менкью-Ромера-Уэйла (модернизированная модель Солоу с добавлением человеческого капитала), где необходимо было восстановить параметры как в виде обычных коэффициентов, так и представленных в виде степени. Модель неоклассического экономического роста получила развитие в виде пространственной модели Солоу, где решение обратной задачи заключалось в восстановлении не только коэффициентов, но и производственной функции при постоянном и пространственно-зависимом технологическом уровне.