

Казахский национальный университет имени аль-Фараби

УДК 519.62; 517.972.7

На правах рукописи

БЕКТЕМЕСОВ ЖОЛАМАН МАҚТАҒАЛИҰЛЫ

Численное моделирование обратных задач в биомедицине и экономике

6D070500 - Математическое и компьютерное моделирование

Диссертация на соискание степени доктора философии (PhD)

Отечественный научный консультант
доктор физико-математических наук,
профессор Бектемесов М.А.

Зарубежный научный консультант
доктор физико-математических наук,
член-корреспондент Российской
академии наук, профессор
Кабанихин С.И.

Зарубежный научный консультант
доктор PhD Ксин-Ши Янг (Xin-She
Yang), Мидлсекский университет,
Лондон, Великобритания.

Республика Казахстан
Алматы 2020 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
1 ИДЕНТИФИЦИРУЕМОСТЬ В МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ.....	11
1.1 Основные понятия идентифицируемости.....	11
1.2 Методы идентифицируемости.....	13
1.3 Чувствительность параметров.....	17
2 МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРОЦЕССОВ.....	19
2.1 Структурная постановка задачи профилактики сахарного диабета ...	19
2.2 Описание модели секреции С-пептида. Описание результатов идентифицируемости. Решение прямой задачи.....	21
3 ОПТИМИЗАЦИОННАЯ ЗАДАЧА И ЧИСЛЕННЫЙ АЛГОРИТМ.....	32
3.1 Постановка обратной задачи.....	32
3.2 Алгоритм дифференциальной эволюции.....	33
3.3 Результаты решения обратной задачи алгоритмом дифференциальной эволюции.....	35
4 ОПИСАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЗАДАЧИ.....	37
4.1 Описание связи экономической задачи с биомедицинскими процессами.....	37
4.2 Неоклассическая модель экономического роста Солоу.....	38
4.3 Пространственная модель экономического роста Солоу.....	50
4.3.1 Численные результаты при постоянном технологическом уровне $A(x, t) = 1$	55
4.3.2 Анализ чувствительности для пространственной математической модели Солоу.....	57
4.3.3 Численные результаты при пространственно-зависимом технологическом уровне $A(x)$	59
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	63
БЛАГОДАРНОСТИ.....	66
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	67
ПРИЛОЖЕНИЕ А	75
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	77
ПРИЛОЖЕНИЕ В	81

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ОДУ	– обыкновенные дифференциальные уравнения;
PDE	– partial differential equations (дифференциальные уравнения в частных производных);
СДУ	– стохастические дифференциальные уравнения;
θ	– набор параметров;
$\varepsilon(t)$	– ошибка измерений;
$\sigma^2(t)$	– дисперсия;
ARE	– средняя относительная ошибка оценки;
FIM	– матрица информации Фишера;
H	– Гессиан матрицы;
C	– ковариантная матрица;
$\chi^2(\alpha, df)$	– квантиль;
LHS	– латинский гиперкуб;
G	– концентрация глюкозы;
cp_n	– концентрация С-пептида в n -ой камере;
x	– количество неустойчивого (labile) инсулина в бета-клетках;
y	– доля запаса инсулина;
$SR(t)$	– поджелудочная секреция;
V_c	– объем распределения камеры n ;
ДИ	– доверительный интервал;
ПП	– профиль правдоподобия;
E	– Евклидово пространство измерений;
J	– функционал;
DE (ДЭ)	– алгоритм дифференциальной эволюции;
F	– дифференциальный вес;
Cr	– вероятность скрещивания;
ВВП	– валовой внутренний продукт;
Q, q	– производственная функция;
$Y(t)$	– изменение валового продукта;
$L(t)$	– трудовые ресурсы;
$K(t)$	– накопительный капитал;
$A(t)$	– технологический прогресс;
s_k	– норма сбережений;
δ	– амортизация;
СО РАН	– Сибирское Отделение Российской Академии Наук;
ρ_ε	– относительная погрешность;

ВВЕДЕНИЕ

Как известно математическое моделирование играет большую роль в исследованиях различных научных направлений естествознания. При этом система обыкновенных дифференциальных уравнений является мощным инструментом для моделирования динамических процессов биомедицины, в особенности процессов фармакокинетики, эпидемиологии и иммунологии, и экономики. Описание динамического процесса происходит путем реализации алгоритма для решения математической модели, используя входные параметры и начальные условия. Данные параметры математической модели являются коэффициентами ОДУ, описывающие изменения происходящего процесса, но зачастую они нуждаются в уточнении и не могут быть доступны из статистических данных.

Существует много типов математических моделей биомедицины, начиная от булевых моделей, моделей обыкновенных дифференциальных уравнений (ODE), стохастических моделей и заканчивая моделями уравнений в частных производных (PDE) [1]. Таким образом, развитие математического моделирования биологических систем, основанного на численном решении систем ОДУ, получено благодаря исследованиям Марчука Г.И. [2]; Романюхи А.А. [3], Яшина А.И. [4], Руднева С.Г. [5], С. Cobelli, E. Carson [6]; Н.Т. Waaler et all. [7, 8, 9]; Н.Т. Banks [10, 11] и других. В общем случае разработанные биологические модели характеризуются своими параметрами, которые описывают эпидемию, патоген, особенности иммунитета пациента, фармакокинетические коэффициенты, особенности окружающей среды и т.п. Эти параметры специфичны в каждом конкретном случае.

В настоящее время в связи с распространением пандемии во всем мире, ученые ищут возможность прогнозирования дальнейшего протекания заболевания населения планеты. Если раньше к вопросам эпидемиологии и, вообще биомедицины, интерес у мирового научного сообщества был относительным, то теперь это наиболее актуальная сфера исследований. Этими вопросами успешно занимаются зарубежные исследователи, также в совместных исследованиях Российские и Казахстанские ученые академик Колчанов Н.А. (Институт цитологии и генетики СО РАН), член-корреспондент РАН Кабанихин С.И., Шишленин М.А., Криворотько О.И. и Бектемесов М.А., Ильин А.И. (Научный центр противоинфекционных препаратов, г. Алматы) и др. работают в области обратных задач, связанных с математическими моделями в эпидемиологии и генетики.

Широкий обзор литературы по исследованиям приведен для каждой главы отдельно.

В статье [1, С. 36] представлены математические методы из области обратных задач для идентификации неизвестных параметров в моделях ОДУ клеточных процессов на основе измерений временных рядов с шумом. Авторы считают, что среди существующих методов преобладающая стратегия состоит в нахождении значений параметров, которые минимизируют несоответствие

данных, возникающее между экспериментальными наблюдениями и смоделированными данными. Основная предпосылка заключается в том, что оптимальный набор параметров - это тот, который дает смоделированные данные, максимально соответствующие экспериментальным наблюдениям. С вычислительной точки зрения минимизация целевого функционала может включать некоторую комбинацию методов локальной и глобальной минимизации.

Одним из методов эффективной глобальной оптимизации является алгоритм дифференциальной эволюции, предложенный Р. Сторном и К. Прайсом, который был изучен благодаря стажировке в Мидлсекском университете (Лондон, Великобритания) под руководством доктора PhD Ксин-Ши Янга (Xin-She Yang).

Индивидуальность параметров, характеризующих модели биологических процессов, нуждаются в уточнении для каждого отдельного случая. Идентификация данных параметров позволяет получить информацию о характере протекания заболевания, ответе иммунной системы, восприимчивости лекарств пациентом, скорости распространения эпидемии и т.д. Подход решения обратной задачи представляет собой идентификацию параметров модели по экспериментальным данным.

Нередко возникает вопрос неединственности решения при идентификации параметров модели. В этом случае проводится априорный анализ информативности этих данных. Такой анализ не только определяет идентифицируемость модели, но и позволяет найти замену переменных специального вида, приводящую исходную модель к идентифицируемой.

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 и/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 конференция «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.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ [12, 69-71, 91, 96, 97, 100, 104-106], 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 [100] и Thomson Reuters, с импакт фактором 0,926, citescore 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, описанный 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.

1 ИДЕНТИФИЦИРУЕМОСТЬ В МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ

1.1. Основные понятия идентифицируемости

Употребление лекарств стало частью нашей повседневной жизни. Поэтому их свойства необходимо улучшать, а сами препараты должны быть максимально безопасными. Некоторые препараты не полностью усваиваются человеческим организмом, только на половину или даже меньше, а остальная часть покидает организм или теряется в нем, причиняя ему вред. Поэтому возникает вопрос: как создать лекарственный препарат в таблетках, который был бы абсолютно полезный и без излишеств? Для создания такого лекарства необходимо знать все свойства препарата, что зачастую бывает очень сложно. Необходимо провести тысячи экспериментов, а это требует больших финансовых затрат. По этим причинам математическое моделирование процесса распространения лекарств внутри организма может в этом помочь. Математические модели фармакокинетики основаны на законе баланса масс и часто описываются системами обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ). Но коэффициенты этих систем не всегда известны, так как они характеризуют параметры абсорбции лекарств в разных “камерах” организма, скорости переходов препарата между органами человека, что зачастую бывает труднодоступно для измерения. Анализ идентифицируемости – это первый шаг к определению неизвестных параметров [12].

В статье [13], авторами предлагается доступное введение в анализ идентифицируемости и демонстрируется, как существующие идеи для анализа моделей ОДУ могут быть применены к моделям стохастических дифференциальных уравнений (СДУ) с помощью четырех практических примеров. Для оценки структурной идентифицируемости авторами изучались ОДУ, которые описывают статистические моменты стохастического процесса, используя программные инструменты с открытым исходным кодом. Применяя практически обоснованные синтетические данные и метод Монте-Карло, авторы оценивали идентифицируемость параметров в контексте имеющихся данных. Их анализ показывает, что модели (СДУ) часто могут извлекать больше информации о параметрах, чем детерминированные описания.

В исследовании [14] авторы рассматривают различные модели, предлагаемые в литературе, составляя список из 36 модельных структур и оценивая их способность предоставлять надежную информацию. Авторы рассматривают задачу, используя теоретические концепции управления структурной идентифицируемостью и наблюдения. Поскольку некоторые параметры могут изменяться в течение эпидемии, были рассмотрены как постоянные, так и изменяющиеся во времени допущения. При этом были проанализированы структурная идентифицируемость и наблюдаемость всех моделей, учитывая все возможные варианты выходных данных и изменяющихся во времени параметров, что привело к анализу 255 различных версий моделей.

В работе [15] разрабатывается основа для эффективной параметризации моделей топливных элементов с полимерно-электролитной мембраной с ограниченными и неинвазивными измерениями. Авторами была представлена систематическая процедура анализа идентифицируемости, где разработанная модель анализируется на предмет чувствительности ее выходных прогнозов к множеству структурных и подгоночных параметров. Это достигается путем проведения локального анализа нескольких точек в пространстве параметров для получения чувствительности, которая более репрезентативна для всего пространства, чем локальные значения, оцененные в одной точке, которые обычно используются в литературе. Было обнаружено, что напряжение ячейки чувствительно ко многим параметрам модели, тогда как другие прогнозы модели демонстрируют более разреженный образец чувствительности. Далее результаты анализируются с точки зрения коллинеарности пар параметров, и показано, что многие параметры имеют аналогичное влияние на прогнозы напряжения, что снижает возможность их идентификации.

Для ознакомления с процессом анализа идентифицируемости запишем динамическую систему в общем виде:

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t), u(t), \theta), \quad (1.1)$$

$$y(t) = h(x(t), u(t), \theta). \quad (1.2)$$

Здесь $x(t)$ - n -мерный вектор переменных, $y(t)$ - k -мерная функция экспериментальных данных, $u(t)$ - функция входных данных, θ - s -мерный вектор параметров, t - время, $\dot{x}(t)$ – производная $x(t)$ по времени t , f и h - функции.

Зачастую возникает вопрос о том, единственный ли набор параметров $\theta = [\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_s]$, удовлетворяющий экспериментальным данным. С другой стороны, по имеющимся измеренным данным невозможно определить набор параметров θ , характеризующий рассматриваемый процесс. Тогда анализ идентифицируемости может по данным на входе и на выходе определить единственность искомого набора параметров [12, С. 107].

Исследование идентифицируемости моделей получило развитие в 80-е годы XX века. К первым публикациям по идентифицируемости относятся работы [16, 17, 18], основные понятия и определения введены в работе [19], а наиболее важные первые результаты получены в статьях [20, 21, 22, 23]. Среди ученых из СНГ можно отметить следующих авторов: Щербак В.Ф. [24], Леваков А.А. [25], Карелин В.В. [26], среди зарубежных: С. Cobelli [27, 28], J.D. Mori [29], J. DiStefano [30], R. Brown [31, 32]. В настоящее время этой областью активно занимаются ученые за рубежом: М. Eisenberg [33] (Университет Мичиган, США); М. Saccomani [34, 35], С. Cobelli (Университет Падуи, Италия); N. Meshkat [36, 37, 38] (Университет Калифорнии, Лос-Анджелес); Е. Carson [39] (Лондонский городской университет, Великобритания); S. Audoly [40] (Университет Кальяри, Италия).

Введем понятие идентифицируемости. Динамическая система, заданная уравнениями (1.1-1.2) называется *идентифицируемой*, если набор параметров θ можно определить единственным или конечным образом по входным данным $u(t)$ и данным измерений $y(t)$, иначе система называется *неидентифицируемой* [12, С. 108, 41].

Система называется *глобально идентифицируемой*, если для любых допустимых входных данных $u(t)$ и двух векторов параметров θ_1 и θ_2 в параметрическом пространстве θ , $y(u, \theta_1) = y(u, \theta_2)$ тогда и только тогда, когда $\theta_1 = \theta_2$. [42]

Система называется *локально идентифицируемой*, если для любых θ в открытой окрестности некоторой точки θ^* в параметрическом пространстве θ , $y(u, \theta_1) = y(u, \theta_2)$ тогда и только тогда, когда $\theta_1 = \theta_2$. [43]

Понятие идентифицируемости делится на две части: структурная идентифицируемость и практическая идентифицируемость. Структурная идентифицируемость - это точно определенное и бинарное понятие. Практическая идентифицируемость менее ясна и может быть определена как способность оценивать данный набор параметров с точностью, которая считается удовлетворительной в соответствии с контекстом исследования. Очень четкое объяснение различий между этими понятиями дано в [44]: “структурная идентифицируемость основана на структуре модели и доступных измеряемых данных, и дает указание на максимальное количество информации, которая может быть получена из теоретического эксперимента. С другой стороны, практическая идентифицируемость зависит не только от структуры модели, но и от условий эксперимента”. Следовательно, даже если структурная идентифицируемость определена, то практическая идентифицируемость может быть не допустима. [12, С. 108]

В практической идентифицируемости к уравнению (1.2) добавляется ошибка измерений (погрешность) $\varepsilon(t)$:

$$y(t) = h(x(t), u(t), \theta) + \varepsilon(t). \quad (1.3)$$

Здесь $\varepsilon(t)$ имеет среднее квадратичное значение 0 и дисперсию, равную $\sigma^2(t)$. Тогда для определения практической идентифицируемости применяется ряд методов, такие как метод Монте-Карло, метод размножения выборки, метод корреляции матрицы, основанный на матрице информации Фишера, метод доверительного интервала [12, С. 108].

1.2 Методы идентифицируемости

Метод Монте-Карло

Этот метод основывается на выборке с использованием случайных чисел и распределений вероятностей. Более конкретно, в методе Монте-Карло [42, С. 18],

[43, С. 335] сначала определяются возможные входные значения (например, уровень шумов измерения), затем случайным образом генерируются входные значения в соответствии с определенными вероятностными распределениями (например, нормальное распределение с нулевым средним значением), а затем используются входные значения для выполнения определенных вычислений (например, добавляются случайные ошибки к данным) и, наконец, агрегируются отдельные результаты вычислений (например, средняя ошибка в оценках параметров). Это полезно не только для практического анализа идентифицируемости, но и для экспериментального проектирования.

Как только параметры или подмножество параметров модели определены как структурно идентифицируемые, можно использовать метод Монте-Карло, чтобы оценить, можно ли определить структурно идентифицируемые параметры с приемлемой точностью из зашумленных данных. Очевидно, что для оценки практической идентифицируемости должны быть доступны статистические методы оценки, такие как метод наименьших квадратов.

Метод Монте-Карло позволяет моделировать различные сценарии с разным количеством наблюдений при разных уровнях шума или погрешности измерений для различных экспериментальных проектов, хотя такие проекты могут оказаться неприменимыми для практических экспериментов. Данные моделирования можно использовать для оценки достоверности параметров модели или подмножества параметров при различных условиях. В целом процедуру моделирования методом Монте-Карло можно охарактеризовать следующим образом [12, С. 109], [42, С. 18], [43, С. 336]:

- Определить номинальные значения параметров θ_0 для имитационных исследований, которые могут быть получены путем подгонки модели к экспериментальным данным, если таковые имеются. В противном случае его можно получить из литературы или других ресурсов.
- Использовать номинальные значения параметров, чтобы численно решить модель, представленную в виде ОДУ, и получить решение выходных или измеренных переменных в экспериментальных временных точках проектирования.
- Сгенерировать N (к примеру, 1000 и/или больше) набор смоделированных данных из выходных или измеренных данных модели (1.3) с заданной ошибкой.
- Подогнать ОДУ модель для каждого набора из N смоделированных данных для определения оценки параметра $\tilde{\theta}_i$, $i = 1, 2, \dots, N$.
- Вычислить среднюю относительную ошибку оценки (average relative estimation error - ARE) для каждого элемента θ , следующим образом

$$ARE = 100\% \times \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|\theta_0^{(k)} - \tilde{\theta}_i^{(k)}|}{\theta_0^{(k)}}, \quad (1.4)$$

где $\theta_0^{(k)}$ - k -тый элемент θ_0 , $\tilde{\theta}_i^{(k)}$ - k -тый элемент $\tilde{\theta}_i$

ARE можно использовать для определения допустимости оценки параметров. Так при очень маленьких значениях погрешности, оценки параметров должны быть близки к истине, и тогда значение ARE должно быть близко к 0. Когда значение погрешности возрастает, то и ARE оценки параметров тоже увеличивается. Тем не менее, ARE может значительно увеличиваться для одних оценок параметров и совсем немного для других.

Тем не менее, для допустимого или практического уровня погрешности, если ARE оценки параметров неприемлемо высок, тогда можно утверждать, что этот параметр не является практически или статистически идентифицируемым. Некоторые параметры могут быть не чувствительны к погрешностям и всегда хорошо просчитываются, в то время как другие параметры могут быть весьма чувствительны к погрешностям, и их ARE велики даже для небольшой погрешности, и в то же время некоторые параметры могут быть средними [12, С. 110].

Однако нет четкого правила того, насколько высока потребность в ARE до того, как они будут утверждены как “неприемлемые” для конкретной задачи. Таким образом, **практическая идентифицируемость** зависит от задачи и суждений исследователей. Также стоит отметить, что различные подходы статистической оценки могут быть использованы для получения оценок параметров, и ARE может зависеть от методов оценки [12, С. 110].

Метод корреляции матрицы

Метод основан на корреляции между параметрами модели [12, С. 110], [42, С. 19]. Сама матрица корреляции параметров модели может быть вычислена, основываясь на матрице информации Фишера [45, 46], и имеет вид:

$$\begin{array}{cccc}
 r_{11}(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_1) & r_{12}(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2) & \cdots & r_{1q}(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_q) \\
 r_{21}(\hat{\theta}_2, \hat{\theta}_1) & r_{22}(\hat{\theta}_2, \hat{\theta}_2) & \cdots & r_{2q}(\hat{\theta}_2, \hat{\theta}_q) \\
 \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\
 r_{q1}(\hat{\theta}_q, \hat{\theta}_1) & r_{q2}(\hat{\theta}_q, \hat{\theta}_2) & \cdots & r_{qq}(\hat{\theta}_q, \hat{\theta}_q)
 \end{array}$$

Здесь r_{ij} – коэффициент корреляции между оценками параметров $\hat{\theta}_i$ и $\hat{\theta}_j$. Если он близок к единице, то между данными оценками параметров есть сильная положительная корреляция, и они называются практически не различимыми. Это означает, что один параметр сильно зависит от другого и их нельзя вычислять раздельно.

Для нахождения коэффициента корреляции r_{ij} необходимо использовать следующую формулу:

$$r_{ij} = \begin{cases} \frac{C_{ij}}{\sqrt{C_{ii}C_{jj}}}, & i \neq j, \\ 1, & i = j. \end{cases}$$

Здесь $C = FIM^{-1}$, основываясь на теореме Крамера-Рао [47]. В свою очередь FIM есть матрица информации Фишера, которая определяется по следующей формуле [48]:

$$FIM = \sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial \hat{y}_i}{\partial \hat{\theta}} \right)^T \mathbf{V}^{-1} \left(\frac{\partial \hat{y}_i}{\partial \hat{\theta}} \right)$$

Метод доверительного интервала

Данный метод, как и метод корреляции матрицы, включает в себя функцию правдоподобия [12, С. 111]

$$L(\theta, y) = \prod \rho(y_i, \theta),$$

где $L(\theta)$ - это функция правдоподобия по параметру θ
Рассмотрим функцию

$$\chi^2(\theta) = \sum_k^n \sum_l^m \frac{(y_k(\theta, t_l) - h(t_l, \theta))^2}{\sigma_{kl}^2} = const - 2\log(L(\theta)).$$

Затем минимизируется функция $\chi^2(\theta)$

$$\hat{\theta} = \operatorname{argmin}[\chi^2(\theta)]$$

для дальнейшего расчета доверительного интервала $[\sigma_i^-, \sigma_i^+]$.

Доверительный интервал $[\sigma_i^-, \sigma_i^+]$ оценки параметра $\hat{\theta}_i$ до уровня доверия α означает, что истинное значение $\hat{\theta}_i^*$ находится в пределах этого интервала с вероятностью α . Доверительные интервалы делятся на асимптотические и выборки конечного объема [12, С. 111], [49].

Асимптотические доверительные интервалы. Доверительные интервалы могут быть получены из кривизны правдоподобия, т.е. матрицы Гессииана $\mathbf{H} = \nabla^T \nabla \chi^2 |_{\hat{\theta}_i}$. Используя ковариантную матрицу $\mathbf{C} = 2\mathbf{H}^{-1}$ оценки параметров, получаются асимптотические доверительные интервалы следующим образом:

$$\sigma_i^\pm = \hat{\theta}_i \pm \sqrt{\chi^2(\alpha, df) \cdot C_{ii}},$$

где $\chi^2(\alpha, df)$ есть α квантиль χ^2 -распределения с df степенями свободы.

Асимптотические доверительные интервалы являются не подходящими из-за того, что даже для простейшей реакционной сети, наблюдаемые измерения y_i нелинейно зависят от θ , а количество и качество экспериментальных данных часто неудовлетворительны. [12, С. 111]

Поэтому, рассмотрим доверительные интервалы *конечного объема выборки*. Эти так называемые доверительные интервалы на основе функции правдоподобия, которые определяются областью доверия

$$\{\theta | \chi^2(\theta) - \chi^2(\hat{\theta}) < \Delta_\alpha\}, \quad \Delta_\alpha = \chi^2(\alpha, df).$$

1.3 Чувствительность параметров

Локальная параметрическая чувствительность [50] для данного эксперимента e , наблюдаемого переменного o и времени t_s определяется следующим образом:

$$S_p^{e,o}(t_s^{e,o}) = \frac{\partial y^{e,o}}{\partial \theta_p}(t_s^{e,o}); p = 1 \dots n_\theta.$$

Соответствующие относительные чувствительности,

$$S_p^{e,o} = \frac{\Delta \theta_p}{\Delta y^{e,o}} \frac{\partial y^{e,o}}{\partial \theta_p},$$

могут использоваться для оценки влияния или важности отдельного локального параметра, то есть для установления ранжирования параметров [51].

Конечно, значения параметров априори неизвестны, и даже при их восстановлении, оптимальные значения подвержены неопределенности в зависимости от типа экспериментов и наличия экспериментального шума. Следовательно, ранжирование для заданного значения параметров может иметь ограниченное значение. В качестве альтернативы можно вычислить ранжирование для достаточно большого числа векторов параметров в допустимом пространстве параметров.

Самый простой подход - применить выборку по методу Монте-Карло. Повторяя выборку из предполагаемой совместной плотности вероятности параметров и оценивая чувствительность для каждой выборки, можно оценить распределение значений чувствительности, а также значение средних и других характеристик. Такой подход дает разумные результаты, если количество выборок достаточно велико, что требует больших вычислительных усилий.

Одним из методов, дающих более точные результаты оценки, можно назвать стохастическую выборку, так называемый «латинский гиперкуб» (LHS). Этот метод выбирает n_{lhs} различных значений для каждого из параметров, которым он оперирует, деля диапазон каждого параметра на n_{lhs}

неперекрывающихся интервалов на основе равной вероятности. Далее, из каждого интервала случайным образом выбирается одно значение для параметров по плотности вероятности в интервале. Значения n_{lhs} , полученные таким образом для первого параметра, затем соединяются случайным образом (одинаково вероятные комбинации) с значениями n_{lhs} для второго параметра и последующих параметров [52]. Этот метод позволяет исследовать общее пространство параметров, не требуя чрезмерно большого количества выборок. Наиболее значимые параметры:

$$\begin{aligned}\delta_p^{msqr} &= \frac{1}{n_{lhs}n_d} \sqrt{\sum_{mc=1}^{n_{lhs}} \sum_{d=1}^{n_d} ([s_d]_{mc})^2} \\ \delta_p^{mabs} &= \frac{1}{n_{lhs}n_d} \sum_{mc=1}^{n_{lhs}} \sum_{d=1}^{n_d} |[s_d]_{mc}| \\ \delta_p^{mean} &= \frac{1}{n_{lhs}n_d} \sum_{mc=1}^{n_{lhs}} \sum_{d=1}^{n_d} [s_d]_{mc} \\ \delta_p^{max} &= \sum_{mc=1}^{n_{lhs}} [\max s_d]_{mc} \\ \delta_p^{min} &= \sum_{mc=1}^{n_{lhs}} [\min s_d]_{mc}\end{aligned}$$

где δ^{msqr} и δ^{mabs} показывают чувствительность модели к рассматриваемому параметру, принимая во внимание взаимосвязь δ^{mabs} с параметрами; значение δ^{max} и δ^{min} дают возможность определить скачок в наблюдениях и указывают на знак, δ^{mean} – это усредненное значение изменения, которое получается на выходе.

Учитывая вышеуказанные критерии, порядок параметров ранжируется в порядке убывания важности.

Заметим, что суммирование обычно скрывает различные эффекты от разных экспериментов и наблюдаемых переменных, если только они не имеют один порядок величины. Аналогичные анализы могут быть выполнены для экспериментов и наблюдаемых данных, таким образом предоставляя информацию о параметрах, которые более важны для конкретного наблюдаемого в конкретном типе эксперимента.

Выводы по разделу

В разделе было рассмотрено понятие идентифицируемости, даны ее классификация и основные функции и предназначение. Были представлены методы анализа идентифицируемости такие, как метод Монте Карло, метод

корреляции матрицы и метод доверительного интервала. Проверка чувствительности параметров и информация об оценке ранга важности параметра может быть полезна для принятия решений о перестройке модели или определении менее важных параметров для улучшения структурной и/или практической идентифицируемости. Это в свою очередь необходимо для решения обратной задачи построенной математической модели биомедицинского процесса, рассматриваемого в следующем разделе.

2 МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРОЦЕССОВ

2.1. Структурная постановка задачи профилактики сахарного диабета

Инсулин является основным регулятором гомеостаза глюкозы и оказывает многогранное влияние на обмен веществ, практически во всех тканях. Основное действие инсулина заключается в снижении концентрации глюкозы в крови. Инсулин образуется бета-клетками поджелудочной железы в воротной вене в ответ на повышение концентрации глюкозы. Перед достижением системного кровообращения он проходит через печень, где разрушается постоянная доля секретируемого поджелудочной железой инсулина в размере, приблизительно 50-60%. Остаточный инсулин достигает целевого органа или тканей, таких как печень, мышцы и жировая ткань, где он оказывает гипогликемическое действие - способствует усвоению глюкозы и ингибирует (подавляет) выработку глюкозы в печени до того, как она устранилась печенью и другими органами, такими как почки. Нарушение секреции инсулина вследствие деструкции бета-клеток — абсолютная недостаточность инсулина — является ключевым звеном патогенеза сахарного диабета 1-го типа. Нарушение действия инсулина на ткани — относительная инсулиновая недостаточность — имеет важное место в развитии сахарного диабета 2-го типа. Действие инсулина зависит от его концентрации в непосредственной близости от чувствительных к инсулину клеток. Это результат трех процессов: секреции поджелудочной железой, экстракции печени и кинетики инсулина (Рисунок 1).

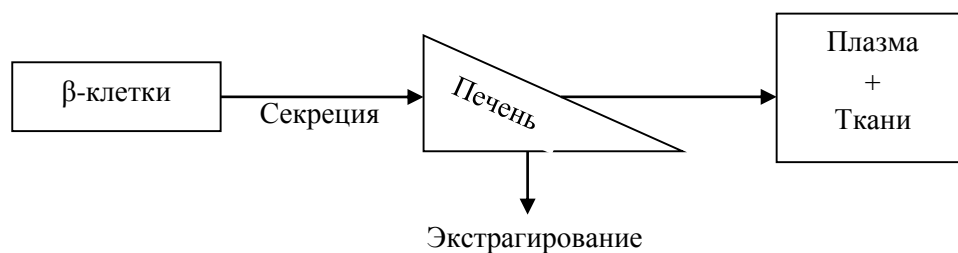


Рисунок 1 - Система инсулина: секреция, экстракция печени и кинетика.

К сожалению, провести количественное описание этих процессов у пациента достаточно тяжело, поскольку процессы инсулина непосредственно не могут быть измерены, для этого нужно проводить инвазивные и сложные экспериментальные протоколы. Поэтому косвенные методы измерения, основанные на математических моделях, становятся важными для вывода из доступных переменных, как правило, плазменного инсулина и концентрации глюкозы, на недопустимые потоки и представляющие интерес параметры.

Ниже представлен вывод уравнений кинетической модели С-пептида предложенной [53] в 2001 году, которая может помочь определить, сколько

вырабатывает человек собственного природного инсулина, поскольку С-пептид секретируется в эквимольном равенстве инсулину. Уровни С-пептида измеряются вместо уровней инсулина, так как С-пептид может оценивать собственную секрецию инсулина пациента, даже если они получают инсулиновые инъекции, а также потому, что печень метаболизирует большое и переменное количество инсулина, секретируемого в воротной вене, но не метаболизирует С-пептид, то есть С-пептид в крови может быть лучшим показателем секреции портального инсулина, чем сам инсулин [54, 55]. Аномально низкие уровни С-пептида могут свидетельствовать о снижении выработки инсулина и подтверждают, таким образом, наличие сахарного диабета 1-го типа, излишне высокие — позволяют говорить о возможном наличии инсулиномы [56].

Чувствительность поджелудочной железы к глюкозе, пороговый уровень глюкозы для секреции инсулина, скорости переноса концентрации между камерами (хранения) и др., в модели можно определить методами решения обратных задач с помощью заданной дополнительной информации. Однако для качественного анализа результатов моделирования необходимо знать, насколько надежны значения параметров. На практике недостаточные или зашумленные данные, а также сильная корреляция параметров или даже их функциональная связь могут помешать однозначному определению значений параметров. Кроме того, многие модели, используемые в системной биологии, имеют параметры оценки, которые могут меняться на порядки без существенного влияния на качество подгонки. Эти неопределенности могут стать особенно проблематичными, когда модели используются явно для извлечения биологической информации из оценочных значений параметров или для прогнозирования динамического поведения модели при различных значениях параметров. Например, если несколько значений параметров являются фиксированными, и, если эти параметры коррелируют с параметрами, оцененными путем подгонки, правильный прогноз поведения системы может стать невозможным. Обнаружение неидентифицируемых параметров является предметом анализа идентифицируемости.

Восстановление данных значений параметров может быть неединственным, давая не истинный набор параметров, но подходящий для поставленных условий модели, или такие параметры могут быть и вовсе не восстанавливаемыми. Для этого проводится анализ идентифицируемости, который проверяет модель и его параметры на определение их уникальности и определяемости.

Анализ идентифицируемости помог в решении задачи определения коэффициентов данных моделей по дополнительной статистической информации. При решении был применен алгоритм дифференциальной эволюции.

2.2. Описание модели секреции С-пептида. Решение прямой задачи

Модель развернутой двухкамерной кинетической модели С-пептида содержит 8 неизвестных параметров [53, С. 326]

$$\begin{cases} \dot{c}p_1(t) = -[k_{01} + k_{21}]cp_1(t) + k_{12}cp_2(t) + mx(t) \\ \dot{c}p_2(t) = k_{21}cp_1(t) - k_{12}cp_2(t) \\ \dot{x}(t) = -mx(t) + y(t) \\ \dot{y}(t) = -\alpha(y(t) - \beta[G - h]) \\ cp_1(0) = 0, cp_2(0) = 0, x(0) = x_0, y(0) = 0 \end{cases} \quad (2.1)$$

Три из них относятся к кинетике С-пептида (показателя, отражающего уровень секреции инсулина): k_{21} , k_{12} и k_{01} ; остальные пять относятся к секреции поджелудочной железы: α , β , m , G и h . Параметр G отвечает за концентрацию глюкозы [12, С. 114].

Для данной модели по умолчанию $G=100$, $x_0=1500$. cp_1 - концентрация С-пептида в камере 1, cp_2 - концентрация С-пептида в камере 2. Здесь камера 1 представляет плазму крови, а камера 2 – ткани; x - количество неустойчивого (labile) инсулина в бета-клетках; y - доля запаса инсулина, которая распределяется в бета-клетках, способных его высвободить [12, С. 112].

Параметры k_{21} и k_{12} обозначают скорость передачи между двумя камерами, k_{01} - убыток из камеры 1. Условия, при которых решалась прямая задача данной модели, указаны в таблице 1, взятых из [53, С. 327] и примененных в [57].

Таблица 1 – Условия и параметры прямой задачи.

Временные параметры модели		
T	Время моделирования, дни	10
ht	Шаг разбиения сетки по времени	0,1
Начальные данные модели		
$cp_1(0)$	Концентрация С-пептида в камере 1	0
$cp_2(0)$	Концентрация С-пептида в камере 2	0
$x(0)$	Количество неустойчивого (labile) инсулина в бета-клетках	1500
$y(0)$	Доля запаса инсулина, которая распределяется в бета-клетках, способных его высвободить	0
Параметры уравнений модели		
k_{01}	Параметр кинетика С-пептида	0,064
k_{21}	Параметр кинетика С-пептида	0,05
k_{12}	Параметр кинетика С-пептида	0,056
m	Параметр секреции поджелудочной железы	0,57

α	Параметр секреции поджелудочной железы	0,065
----------	--	-------

Продолжение таблицы 1

β	Параметр секреции поджелудочной железы	11,32
G	Концентрация глюкозы	100
h	Параметр секреции поджелудочной железы	4,94

Для решения прямой задачи был применен метод Рунге-Кутты четвертого порядка для получения синтетических данных модели с использованием вышеуказанных параметров. На графиках продемонстрированы изменения концентраций С-пептида и инсулина в камерах [57, С. 39].

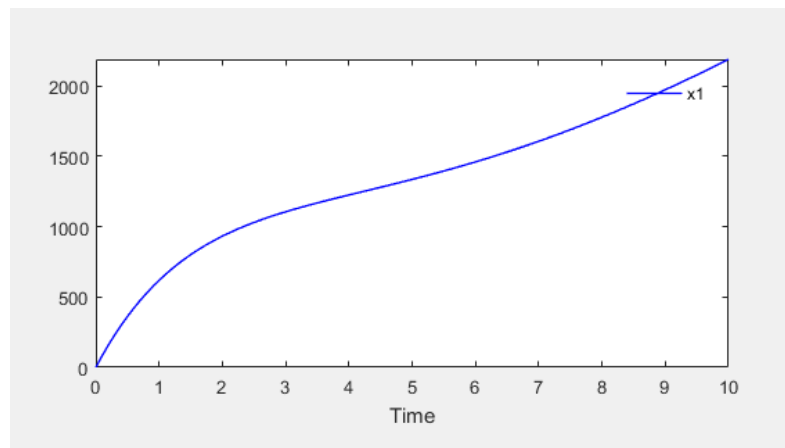


Рисунок 2 - Решение прямой задачи системы (2.1) – изменение концентрации $ср_1$.

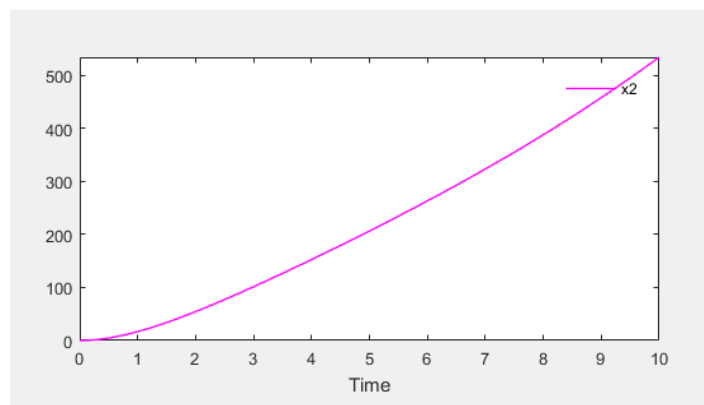


Рисунок 3 - Решение прямой задачи системы (2.1) – изменение концентрации $ср_2$.

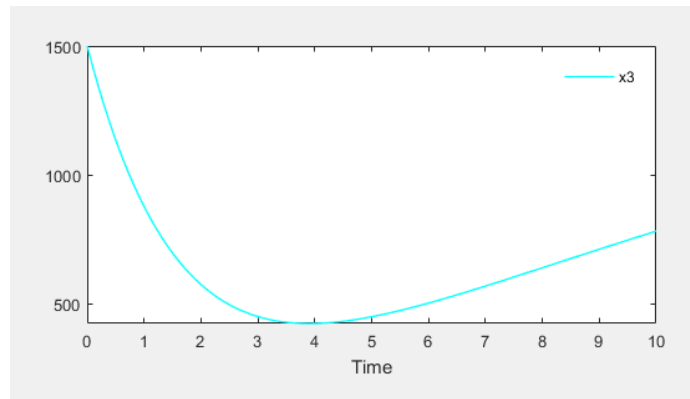


Рисунок 4 - Решение прямой задачи системы (2.1) – изменение концентрации x .

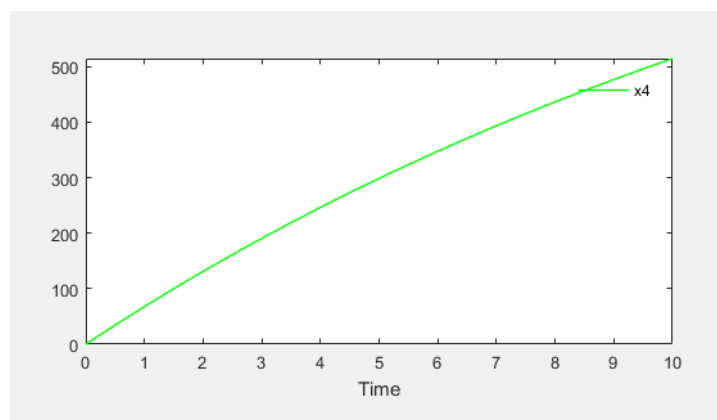


Рисунок 5 - Решение прямой задачи системы (2.1) – изменение концентрации y .

Наблюдаемые переменные по-разному зависят от разных параметров, и это можно использовать для ранжирования параметров в порядке их относительного влияния на прогнозы модели. Такое влияние может быть количественно оценено с помощью параметрической чувствительности.

Анализ практической идентифицируемости и определение доверительных интервалов неизвестных параметров был проведен с помощью программного пакета PottersWheel. Программа PottersWheel была разработана для обеспечения интуитивно понятной и в то же время мощной структуры для моделирования на основе данных динамических систем. Его ключевая функциональность - это подгонка множественных экспериментов, где несколько экспериментальных наборов данных из разных лабораторных условий устанавливаются одновременно, чтобы улучшить оценку неизвестных параметров модели и проверить ее достоверность. Новые эксперименты могут быть разработаны интерактивно. Модели создаются либо на основе программного текста, либо с помощью дизайнера визуальной модели. Динамически сгенерированные и скомпилированные C-файлы обеспечивают быстрое моделирование и подгонку процедур. К каждой функции можно получить доступ, используя графический

интерфейс пользователя или через командную строку, что позволяет выполнять пакетную обработку в пользовательских сценариях Matlab. PottersWheel представляет собой набор инструментов Matlab, состоящий из 250 000 строк кода Matlab и языка программирования С. Подробное описание установки и ознакомительные видеоролики можно найти на сайте www.potterswheel.de [12, С. 111].

Результаты численных экспериментов приведены для упрощенной и развернутой двухкамерной кинетической модели С-пептида.

Многокамерная модель подходяще определяет выработку и иссечение С-пептида. Исходные физиологические соображения предполагают использование двухкамерной системы, состоящей из внутрисосудистых и внесосудистых обменных камер. Эта модель показана на рисунке 6, где cp_1 - общее количество С-пептида в плазме в момент времени t , cp_2 - общее количество С-пептида во всех внесосудистых участках.

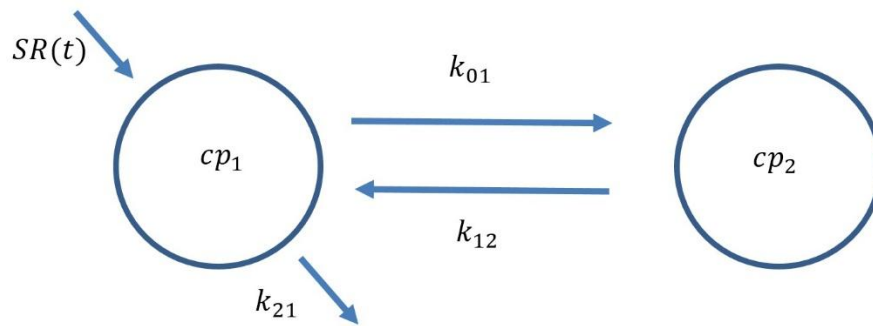


Рисунок 6 - Физиологическая схема двухкамерной системы секреции С-пептида.

Исследуем практическую идентифицируемость упрощенной двухкамерной кинетической модели С-пептида с 3 параметрами k_{01} , k_{12} и k_{21} [12, С. 112], [58]:

$$\begin{cases} \dot{cp}_1(t) = -[k_{01} + k_{21}]cp_1(t) + k_{12}cp_2(t) + SR(t)/V_C \\ \dot{cp}_2(t) = k_{21}cp_1(t) - k_{12}cp_2(t) \\ cp_1(0) = cp_{10}, cp_2(0) = 0, \end{cases} \quad (2.2)$$

измерения в которой заданы для первой камеры. Здесь камера 1 представляет плазму крови, а камера 2 - ткани. Соответственно, $cp_1(t)$ – концентрация С-пептида в крови, $cp_2(t)$ – концентрация С-пептида в тканях, $SR(t)$ – поджелудочная секреция (в целях упрощения она равна нулю), V_C – объем распределения камеры 1, начальное значение $cp_{10}=1500$. Параметры k_{01} , k_{12} и k_{21} обозначают то же, что и в задаче (2.1).

После определения модели и начальных данных методом доверительных интервалов была реализована и просчитана обратная задача для математической

модели (2.2), также определена структурная и практическая идентифицируемость. Для каждого из параметров и измеренной концентрации первой камеры были выведены доверительные интервалы (рис.7).

Как показано на графиках (рис. 7) профили функции правдоподобия параметров k_{01} , k_{12} и k_{21} достигают верхних доверительных интервалов (относительного порогового значения в виде синей пунктирной линии), это означает, что данные параметры являются практически идентифицируемыми [12, С. 113].

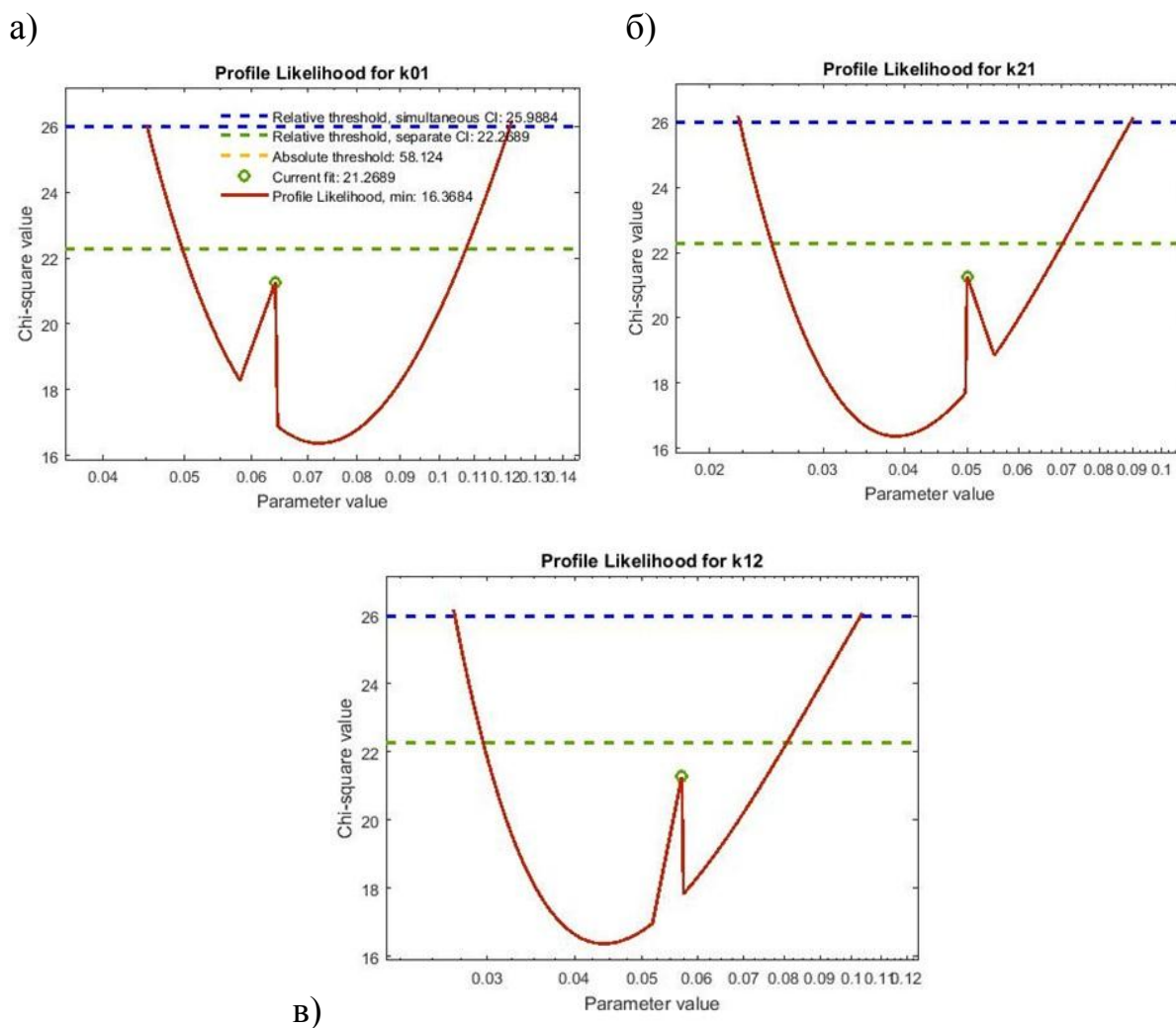


Рисунок 7 - Профили функции правдоподобия для каждого из параметров: а) k_{01} , б) k_{21} , в) k_{12} .

Для каждого из параметров были установлены наибольшие и наименьшие пороговые значения, которые могут принимать параметры, области значений были взяты в районе от 0,01 до 0,1. Установка параметров и вычислительных настроек, таких как максимальное количество шагов, относительный рост χ^2 , указаны в таблице 2 [12, С. 113].

Таблица 2 - Расчетные показатели параметров с областью значений от 0,01 до 0,1.

Параметр	Значение	Наименьшее значение	Наибольшее значение	Наибольшее количество шагов	Относительный рост χ^2
k_{01}	0.064	0.01	0.1	100	0.1
k_{21}	0.05	0.01	0.1	100	0.1
k_{12}	0.057	0.01	0.1	100	0.1

Для каждого параметра были достигнуты верхний и нижний доверительные интервалы, как для профиля функции правдоподобия, так и для доверительного интервала, основанного на Гессiane матрицы (таблица 3).

Таблица 3 - Расчетные показатели профилей правдоподобия и доверительных интервалов (ДИ), основанных на Гессiane матрицы параметров, с определениями идентифицируемости с областью значений от 0,01 до 0,1.

Параметр	Идентифицируемость	Нижний ДИ (ПП)	Верхний ДИ (ПП)	Нижний ДИ (Гессian)	Верхний ДИ (Гессian)
k_{01}	Идентифицируемый	0.0516	0.1030	0.0445	0.0921
k_{21}	Идентифицируемый	0.0261	0.0649	0.0286	0.0873
k_{12}	Идентифицируемый	0.0307	0.0744	0.0326	0.0998

Экспериментируя с наибольшими и наименьшими пороговыми значениями, которые могут принимать параметры, области значений были увеличены от 0,01 и 0,1 до 0,00001 и 100000 (таблица 4), можно заметить, что параметры также оказались практически идентифицируемыми, были достигнуты доверительные интервалы для профилей правдоподобия. Отметим, что значения доверительных интервалов, основанных на Гессiane матрицы, при разных областях значений, оказались одинаковыми (таблица 5).

Таблица 4 - Расчетные показатели параметров с областью значений от 0,00001 до 100000.

Параметр	Значение	Наименьшее значение	Наибольшее значение	Наибольшее кол-во шагов	Относительный рост χ^2
k_{01}	0.064	0.00001	100000	100	0.1
k_{21}	0.05	0.00001	100000	100	0.1

k_{12}	0.057	0.00001	100000	100	0.1
----------	-------	---------	--------	-----	-----

Таблица 5 - Расчетные показатели профилей правдоподобия и доверительных интервалов, основанных на Гессiane матрицы параметров, с определениями идентифицируемости с областью значений от 0,00001 до 100000.

Параметр	Идентифицируемость	Нижний ДИ (ПП)	Верхний ДИ (ПП)	Нижний ДИ (Гессиан)	Верхний ДИ (Гессиан)
k_{01}	Идентифицируемый	0.0416	0.0899	0.0445	0.0921
k_{21}	Идентифицируемый	0.0302	0.1152	0.0286	0.0873
k_{12}	Идентифицируемый	0.0356	0.1377	0.0326	0.0998

Рассматривая попарную корреляцию параметров (рис. 8), можно определить сильную положительную корреляцию для параметров k_{21} и k_{12} , почти равную 1, означающую практическую неотличимость данных параметров, и расчет их должен проводиться не по отдельности.

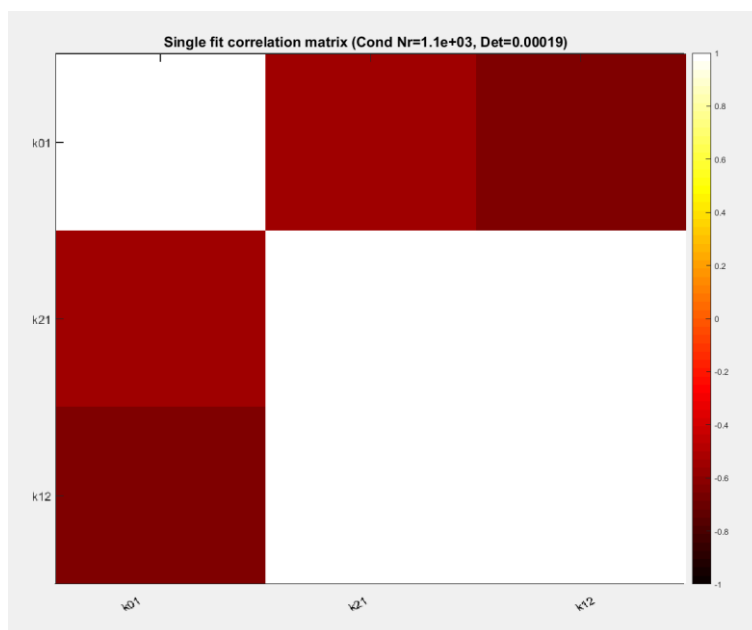


Рисунок 8 - Матрица корреляции параметров упрощенной модели С-пептида.

Далее рассматривалась развернутая [53, С. 326] двухкамерная кинетическая модель С-пептида (2.1), где была определена структурная и практическая идентифицируемость параметров, и были выведены доверительные интервалы (рис. 9).

Как видно из графиков, профили функции правдоподобия параметров k_{12} , β и G не достигают верхних доверительных интервалов, т.е. относительного порогового значения в виде синей пунктирной линии. Это означает, что

параметры структурно идентифицируемы, но практически неидентифицируемы. Что касается параметра h , то он является структурно неидентифицируемым, так как профиль функции правдоподобия данного параметра не достигает ни одного из доверительных интервалов и уходит в бесконечность. Тогда как, такие параметры как k_{01} , k_{21} , α и t являются практически идентифицируемыми, что показано в таблице 6 [12, С. 115].

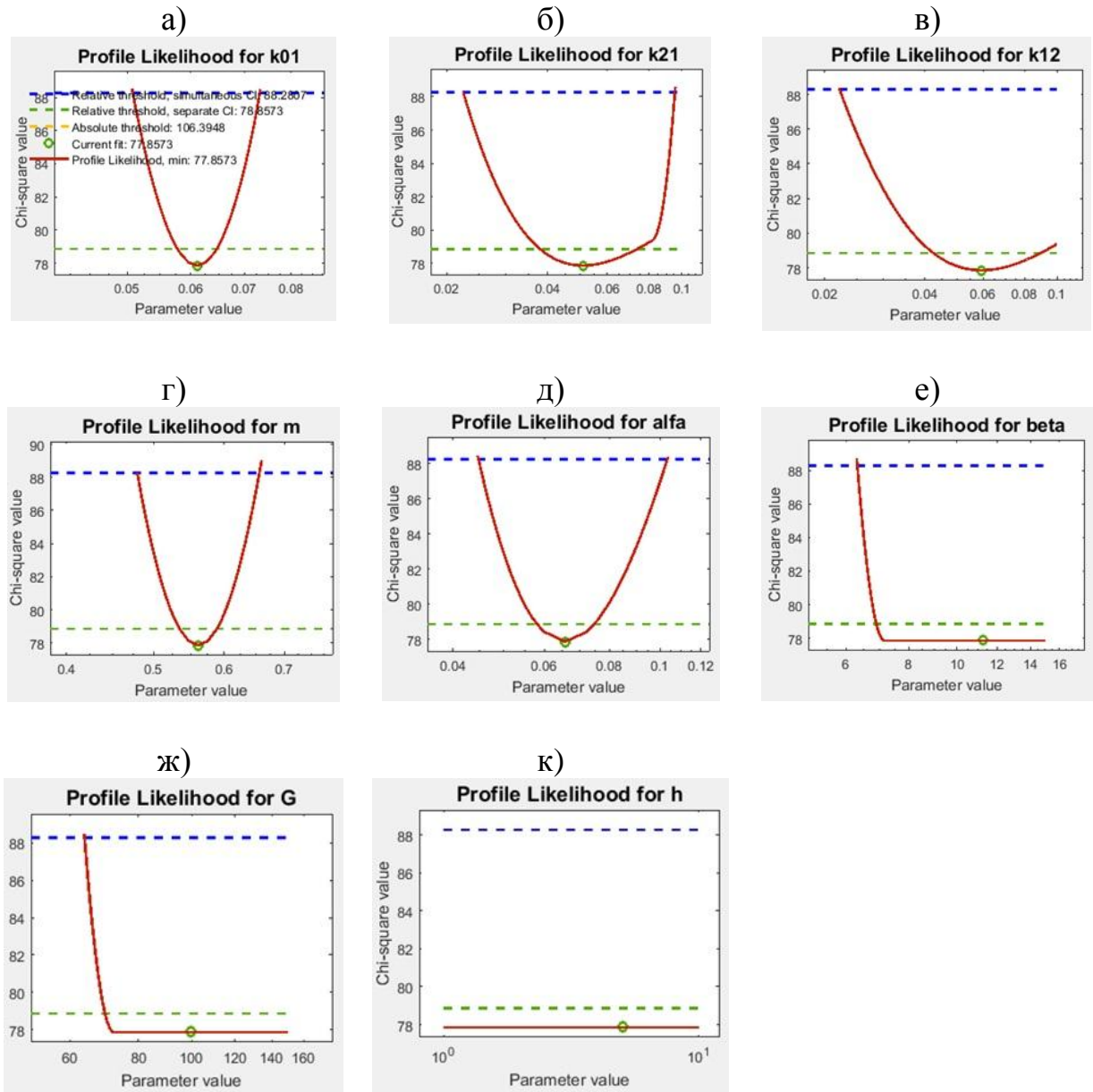


Рисунок 9 - Профили функции правдоподобия для каждого из параметров развернутой модели С-пептида:
а) k_{01} , б) k_{21} , в) k_{12} , г) t , д) α , е) β , ж) G , к) h .

Таблица 6 - Расчетные показатели профилей правдоподобия и доверительных интервалов, основанных на Гесссиане матрицы параметров, с определениями идентифицируемости для развернутой модели С-пептида.

Параметр	Идентифицируемость	Нижний ДИ (ПП)	Верхний ДИ (ПП)	Нижний ДИ (Гесссиан)	Верхний ДИ (Гесссиан)
k_{01}	Идентифицируемый	0.0508	0.0731	0.0504	0.0741
k_{21}	Идентифицируемый	0.0224	0.0956	0.0177	0.1464
k_{12}	Практически неидентифицируемый	0.0222	∞	0.0179	0.1969
m	Идентифицируемый	0.4797	0.6566	0.4786	0.6577
α	Идентифицируемый	0.0447	0.1034	0.0436	0.0987
β	Практически неидентифицируемый	6.3195	∞	0	∞
G	Практически неидентифицируемый	63.7745	∞	0	∞
h	Структурно неидентифицируемый	0	∞	0	∞

Для каждого из идентифицируемых параметров были достигнуты оба (верхний и нижний) доверительные интервалы, тогда как у практически неидентифицируемых параметров был достигнут только нижний доверительный интервал, а у структурно неидентифицируемого параметра h соответствующий нижний доверительный интервал равен нулю, так как отображение параметров выполняется в логарифмическом пространстве, а $e^{-\infty} = 0$, и верхний доверительный интервал не был достигнут, как для профиля функции правдоподобия, так и для доверительного интервала, основанного на Гесссиане матрицы. Такие же показатели доверительных интервалов, основанных на Гесссиане матрицы, у практически неидентифицируемых параметров β и G , а что касается параметра k_{12} , то у данного параметра были достигнуты оба доверительных интервала, основанных на Гесссиане матрицы, также как у идентифицируемых параметров [12, С. 115].

Для каждого из параметров были установлены наибольшие и наименьшие пороговые значения, которые могут принимать параметры, области значений были взяты в районе от $\pm 50 - 100\%$ в зависимости от их истинных значений. Установка параметров и вычислительных настроек, таких как максимальное количество шагов, относительный рост χ^2 , наименьший и наибольший размер шага указаны в таблице 7.

Таблица 7 - Расчетные показатели параметров для развернутой модели С-пептида.

Параметр	Значение	Наименьшее значение	Наибольшее значение	Наибольшее количество шагов	Относительный рост χ^2
k_{01}	0.064	0.01	0.1	100	0.1
k_{21}	0.05	0.01	0.1	100	0.1
k_{12}	0.056	0.01	0.1	100	0.1
m	0.57	0.1	1	100	0.1
α	0.065	0.01	0.1	100	0.1
β	11.32	5	15	100	0.1
G	100	50	150	100	0.1
h	4.94	1	10	100	0.1

Матрица корреляции показывает попарную корреляцию всех параметров. Диагональ симметричной квадратной матрицы имеет значение 1, поскольку корреляция параметра с самим собой равна единице. Ковариационная матрица будет содержать дисперсию на диагонали. Также матрица показывает, как различные параметры имеют тенденцию коррелировать друг с другом. Низкое значение, близкое к 0, означает, что они не коррелируют, и что их можно отличить друг от друга. Высокое значение, близкое к 1, означает, что они сильно коррелированы и не могут быть идентифицированы независимо [12, С. 114].

В данном случае в матрице корреляции (рис. 10) можно заметить, что сильная положительная корреляция между параметрами k_{21} и k_{12} , близкая по значению к 1 сохранилась, что означает, что данные два параметра практически неотличимы, тоже самое можно сказать и про параметры с низким значением корреляции, близким к -1, например, β и G .

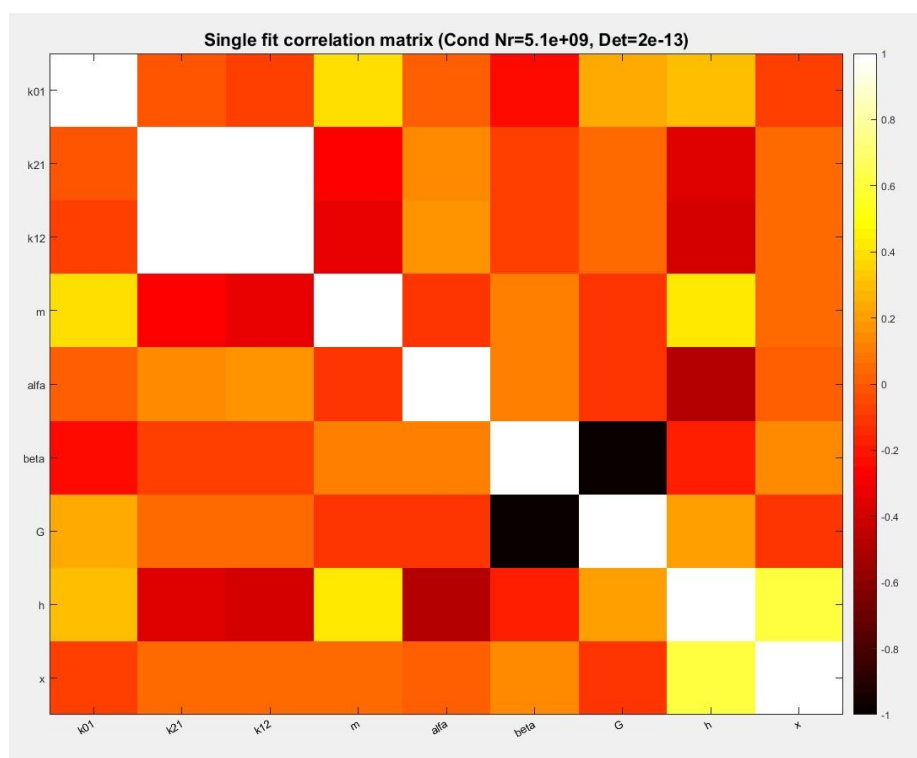


Рисунок 10 - Матрица корреляции развернутой модели С-пептида.

Пример структурно неидентифицируемой математической модели можно увидеть в Приложении А.

Выводы по разделу

В разделе были описаны математические модели биомедицинских процессов: была представлена структурная постановка задачи профилактики сахарного диабета в виде упрощенной и развернутой двухкамерной модели секреции С-пептида. Был проведен анализ идентифицируемости, который проверил параметры модели на определение их уникальности и определяемости. Прямая задача решалась методом Рунге-Кутты для определения правильности реализации модели при данных известных значениях параметров и начальных условиях. Были применены программные пакеты *potterswheel* и *AMIGO* для построения доверительных интервалов, функций правдоподобия и матрицы корреляции параметров для дальнейшего решения обратной задачи.

Проведя анализ идентифицируемости, можно переходить к решению обратной задачи и численному алгоритму, описанному в Главе 3 на примерах сокращенной и развернутой двухкамерной модели С-пептида.

3 ОПТИМИЗАЦИОННАЯ ЗАДАЧА И ЧИСЛЕННЫЙ АЛГОРИТМ

3.1 Постановка обратной задачи

Контролируя уровень С-пептида в организме, можно иметь представление о выработке инсулина и подтверждать таким образом наличие болезней или состояние их протекания у наблюдаемого пациента. Для определения чувствительности поджелудочной железы к глюкозе, пороговый уровень глюкозы для секреции инсулина, скорости переноса концентрации между камерами (хранения) и др., в модели можно определить методами решения обратных задач с помощью заданной дополнительной информации.

Модель развернутой двухкамерной кинетической модели С-пептида содержит 8 неизвестных параметров [53, С. 326]

$$\begin{cases} \dot{c}p_1(t) = -[k_{01} + k_{21}]cp_1(t) + k_{12}cp_2(t) + mx(t) \\ \dot{c}p_2(t) = k_{21}cp_1(t) - k_{12}cp_2(t) \\ \dot{x}(t) = -mx(t) + y(t) \\ \dot{y}(t) = -\alpha(y(t) - \beta[G - h]) \\ cp_1(0) = 0, cp_2(0) = 0, x(0) = x_0, y(0) = 0 \end{cases} \quad (3.1)$$

Три из них относятся к кинетике С-пептида (показателя, отражающего уровень секреции инсулина): k_{21} , k_{12} и k_{01} ; остальные пять относятся к секреции поджелудочной железы: α , β , m , G и h . Параметр G отвечает за концентрацию глюкозы [12, С. 114].

Допустим, что у нас есть дополнительная информация о концентрации С-пептида в крови и тканях в фиксированное время:

$$k(t_j) = f_j + \varepsilon_j, \quad t_j \in [0, T], \quad j = 1, \dots, N, \quad (3.2)$$

где ε_j – Гауссовский шум в измерениях.

Обратная задача (3.1), (3.2) состоит в определении параметров модели начально-краевой задачи (3.1), используя дополнительную информацию (3.2).

Это означает, что имеется нелинейная карта параметр-к-решению $A: q \in Q_{adm} \rightarrow f^\varepsilon \in E^N$ сопоставляющая параметры q с соответствующим распределением концентрации С-пептида $f^\varepsilon = \{f_j + \varepsilon_j\}_{j=1, \dots, N}$, т.е., $A(q) = f^\varepsilon$. Здесь E означает Евклидово пространство измерений.

Оптимизационная задача

Обратная задача (3.1), (3.2) сводится к оптимизационной задаче, заключающейся в минимизации функционала:

$$J(q) = \|A(q) - f^\varepsilon\|_{L^2_\chi([0,T])}^2 := \int_0^T \chi(t)(A(q) - f^\varepsilon)^2 dt, \quad (3.3)$$

где $\chi(t)$ – характеристическая функция неполных измерений (3.2). В нашем случае функционал (3.3) принимает следующий вид:

$$J(q) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (k(t_j; q) - f_j^\varepsilon)^2, \quad (3.4)$$

Оптимизационная задача может быть решена различными методами, такими как градиентный метод, стохастический метод и другие [59]. В данной работе был применен стохастический алгоритм глобальной оптимизации, основанный на решении простых эволюционных задач из биологии, который называется алгоритмом дифференциальной эволюции.

3.2. Алгоритм дифференциальной эволюции

Алгоритм дифференциальной эволюции (DE), входящий в класс эволюционных алгоритмов, был впервые предложен Райнером Сторном и Кеннетом Прайсом в 1995 году [60, 61, 62, 63] для решения задачи полиномиальной подгонки. Алгоритм прост в реализации, также очень эффективен как мета-эвристический алгоритм, основанный на использовании популяций [64]. Алгоритм характеризуется простой, эффективностью и надежностью. Кроме того, он удобен в использовании, требует всего несколько управляющих параметров и обладает быстрой сходимостью [63]. Благодаря этим преимуществам, он имеет широкий спектр примеров реализации в различных областях, таких как акустика, биология, материаловедение, механика, медицинская визуализация, оптика, математика, физика, сейсмология, экономика и т.д. Более подробная информация и примеры реализации алгоритма дифференциальной эволюции для решения различных задач приведены в [64]. Предыдущие всесторонние исследования реальных задач показали, что алгоритм дифференциальной эволюции работает лучше с точки зрения скорости сходимости и надежности [65, 66], чем другие эволюционные алгоритмы, такие как: генетический алгоритм, метод роя частиц [67], метод имитации отжига [68] и другие.

Алгоритм дифференциальной эволюции выглядит следующим образом [57, С. 43], [69]:

1) *Генерация*. Создаем начальную популяцию целевых векторов параметров $q_{i,G} = (q_{i,G}^1, q_{i,G}^2, q_{i,G}^3)$, $i = 1, \dots, Np$, где Np размер популяции, G обозначает обозначает текущее поколение. Здесь $q_{i,G}^1 = \alpha_{1,i,G}$, $q_{i,G}^2 = \alpha_{2,i,G}$, $q_{i,G}^3 = p_{i,G}$. Алгоритм генерируется случайно созданной совокупностью в предварительно определенном пространстве поиска с учетом верхней (индекс u) и нижней (индекс l) границ каждого параметра $q_{i,G}^j \in [q_l^j, q_u^j]$, $j = 1, 2, 3$.

2) *Выбор критерия остановки.* Выбираем параметр остановки ε_{stop} для функционала и максимальное количество итераций G_{max} . Если $J(q_{i,G}) < \varepsilon_{stop}$ для какой-либо $i = 1, \dots, Np$ или $G = G_{max}$, то тогда происходит остановка итераций и выбирается i с наименьшим значением функционала $J(q_{i,G})$. В противном случае идет переход на шаг (3).

3) *Мутация.* На каждой итерации алгоритм генерирует новое поколение векторов, случайным образом комбинируя векторы из предыдущего поколения. Для каждого нового поколения ($G + 1$) вектора из заданного целевого вектора q_i из алгоритма старого поколения (G) случайным образом выбираются три вектора $q_{r_1,G}$, $q_{r_2,G}$ и $q_{r_3,G}$ такие, что i, r_1, r_2, r_3 различны и создают донорский вектор

$$v_{i,G+1} = q_{r_1,G} + F(q_{r_2,G} - q_{r_3,G}); \quad F \in [0,2] - \text{дифференциальный вес.}$$

4) *Скрещивание (рекомбинация).* Создается пробный вектор $u_{i,G}$ из элементов целевого вектора $q_{i,G}$ и донорского вектора $v_{i,G+1}$ с вероятностью $Cr \in [0,1]$ с использованием формулы

$$u_{i,G+1}^j = \begin{cases} v_{i,G+1}^j, & \text{если } rand_{i,j} \leq Cr \text{ или } j = j_{rand}, \\ q_{i,G}^j, & \text{в противном случае} \end{cases} \quad j = 1, 2, 3.$$

Здесь $rand_{i,j}$ представляет собой равномерно распределенную случайную величину в диапазоне $[0, 1)$, j_{rand} – случайно выбранное целое число в диапазоне $[1, 3]$, чтобы гарантировать, что пробный вектор не дублирует целевой вектор.

5) *Отбор.* Вектор, полученный после скрещивания, является пробным вектором. Если он окажется лучше базового вектора, то в новом поколении базовый вектор заменяется пробным, в противном случае базовый вектор сохраняется в новом поколении. Следующее поколение выбирается как:

$$q_{i,G+1} = \begin{cases} u_{i,G+1}, & J(u_{i,G+1}) \leq J(q_{i,G}), \\ q_{i,G}, & \text{в противном случае} \end{cases} \quad i = 1, \dots, Np$$

и идет переход на шаг (2) до того, как $G + 1 < G_{max}$.

3.3. Результаты решения обратной задачи алгоритмом дифференциальной эволюции

Численные результаты решения обратной задачи (3.1), (3.2) по восстановлению значений параметров по некоторой дополнительной информации представлены в таблице 8. Алгоритм дифференциальной эволюции был реализован на высокоуровневом языке и интерактивной среде для программирования, численных расчетов и визуализации результатов – Matlab.

Обратная задача была рассмотрена в интервале (0,10) с расчетными данными по каждому уравнению модели в 5 временных точках, равномерно распределенных по интервалу. Для алгоритма дифференциальной эволюции размер популяции полагается $Np = 100$ и выбираются параметры $F = 0.7$ и $Cr = 0.9$ как лучшая комбинация характеристик сходимости для алгоритма [62, С. 345]. Устанавливается максимальное количество итераций $G_{max} = 500$ и $\varepsilon_{stop} = 10^{-4}$. Для получения оптимизированного решения обратной задачи 500 раз запускается алгоритм дифференциальной эволюции для всех описанных численных расчетов, и затем выбирается их среднее арифметическое.

Таблица 8 – Результаты обратной задачи.

Истинные значения параметров							
k_{01}	k_{21}	k_{12}	m	α	β	G	h
0.064	0.05	0.056	0.57	0.065	11.32	100	4.94
Осредненное значение восстановленных параметров							
0,064575	0,0521	0,0726	0,5739	0,0555	12,7488	114,821	5,65
Относительная ошибка							
0,0090	0,0425	0,2964	0,0068	0,1461	0,1262	0,1482	0,14

Таким образом, были восстановлены значения параметров модели секреции С-пептида с относительной ошибкой у наиболее идентифицируемых параметров, не превышающих 1-4% (k_{01} , k_{21} , m), в то время как у наименее идентифицируемых данный показатель не превышает 15% (α , β , G , h), что также является достаточно хорошим результатом восстановления значений параметра. И только у одного параметра значение относительной ошибки около 30% (k_{12}).

Если рассмотреть модель (3.1), то можно заметить, что у параметров α , β , G , h большая степень свободы, поэтому раскрыв скобки в уравнении

$\dot{y}(t) = -\alpha(y(t) - \beta[G - h])$ модели (3.1) получаем:

$$\dot{y}(t) = -\alpha \cdot y(t) + \alpha \cdot \beta \cdot G - \alpha \cdot \beta \cdot h = -\alpha \cdot y(t) + \delta,$$

где $\delta = \alpha \cdot \beta \cdot G - \alpha \cdot \beta \cdot h$.

Тогда при истинных значениях параметров α , β , G , h , параметр δ равен 69,94, а при восстановленных значениях $\delta = 77,244$. В таком случае относительная ошибка равна 0.104, что эквивалентно 10%.

В таблице 9 представлены упорядоченные параметры от наиболее идентифицируемого к наименее идентифицируемому, по их относительной ошибке.

Таблица 9 – Ранжирование параметров по относительной ошибке слева на право, от наиболее идентифицируемого к неидентифицируемому параметру.

Параметры							
k_{01}	m	k_{21}	β	h	α	G	k_{12}
Относительная ошибка							
0,0090	0,0068	0,0425	0,1262	0,14	0,1461	0,148 2	0,2964
Относительная ошибка при раскрытии скобок							
k_{01}	m	k_{21}	δ				k_{12}
0,0090	0,0068	0,0425	0,1044				0,2964

Данный подход был применен не только для решения задачи профилактики сахарного диабета (фармакокинетика), но и для реализации других биомедицинских процессов [70, 71]. Пример решения оптимизационной задачи математической модели динамики ВИЧ (иммунология) показан в Приложении Б.

Описание апробации алгоритма дифференциальной эволюции, который был применен для среднесрочного прогнозирования распространения COVID-19 в Казахстане (эпидемиология) приведено в Приложении В.

Выводы по разделу

Данный раздел был посвящен постановке обратной задачи, которая была сведена к оптимизационной задаче. Был описан метод - алгоритм дифференциальной эволюции, который относится к классу эволюционных алгоритмов. В отличие от классических алгоритмов, с помощью которых можно было найти только локальный минимум, нахождение глобального минимума оказалось возможным за счет многократной прогонки алгоритма и вычисления среднего арифметического их значений.

Визуализированы результаты решения обратной задачи алгоритмом дифференциальной эволюции. Были восстановлены значения параметров модели секреции С-пептида с относительной ошибкой у наиболее идентифицируемых параметров – k_{01} , k_{21} , m , не превышающих 4%, у наименее идентифицируемых α , β , G , h параметров данный показатель не превышает 15%, что является достаточно хорошим результатом восстановления значений параметра. Только у одного параметра k_{12} значение относительной ошибки около 30%.

Эффективность данного подхода также можно рассмотреть при применении математической модели к экономическим задачам.

4 ОПИСАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЗАДАЧИ

4.1. Описание связи экономической задачи с биомедицинскими процессами

В ходе исследования было выявлено, что методы, предложенные в данной работе, применимы не только к задачам биомедицины, но и к задачам экономики. Так, путем анализа, сравнения и решения математических моделей биомедицины и экономического роста, была выведена универсальная математическая модель (4.1):

$$\dot{x}(t) = a \cdot x(t)^\alpha y(t)^\beta - b \cdot x(t) + c \cdot y(t) + d \cdot z(t). \quad (4.1)$$

в которой при выборе тех или иных значений параметров можно получить как модели биомедицины, так и экономики.

Например, возьмем обыкновенное дифференциальное уравнение типа:

$$\dot{x}(t) = a \cdot x(t)^\alpha y(t)^\beta - b \cdot x(t) + c \cdot y(t) + d \cdot z(t).$$

При выборе значений следующих параметров:

$$\alpha = 1; \quad a < 0; \quad \beta, b = 0; \quad c, d \neq 0,$$

получим первое уравнение (4.1) модели, описывающей секрецию С-пептида:

$$\dot{x}(t) = a \cdot x(t) + c \cdot y(t) + d \cdot z(t). \quad (4.2)$$

В случае:

$$\alpha, a, b \neq 0; \quad \beta = 0; \quad c, d = 0,$$

получаем уравнение:

$$\dot{x}(t) = a \cdot x(t)^\alpha - b \cdot x(t). \quad (4.3)$$

При значениях параметров:

$$\alpha, \beta, a, b \neq 0; \quad c, d = 0,$$

универсальная модель (4.1) принимает форму первого уравнения из модели Солоу неоклассического экономического роста с добавлением человеческого капитала:

$$\dot{x}(t) = a \cdot x(t)^\alpha y(t)^\beta - b \cdot x(t). \quad (4.4)$$

Также если в уравнении (4.3) произвести замену слагаемого $a \cdot x(t)^\alpha$ на производственную функцию $\frac{\alpha_1 k^p}{1 + \alpha_2 k^p}$, $\alpha_1, \alpha_2 \geq 0, p > 1$, то получим пространственную модель экономического роста Солоу.

Таким образом, методы исследования и решения математических моделей биомедицины могут в полной мере быть применимы для решения математической модели экономического роста Солоу и ее модификаций, и наоборот.

4.2. Неоклассическая модель экономического роста Солоу

Поскольку модель экономического роста Солоу [72] была построена с использованием производственной функции (естественно, производственной функции Кобба-Дугласа), закона движения запаса капитала и функции сбережений/инвестиций, модель можно легко расширить, включив в нее проблему домашних хозяйств (модель Рэмси – Касса – Купманса). Обычно интерес модели Солоу заключается в ее непрерывном экономическом росте, который может быть получен с помощью сбалансированного пути роста и технологического прогресса с течением времени. Выработка на одного работника может расти только до тех пор, пока растет капитал на одного рабочего, а ключом к постоянному росту является наличие неумещающегося предельного продукта капитала. Еще один способ непрерывного экономического роста - это позволить технологическому прогрессу изменяться в модели, то есть позволить технологическим параметрам экзогенно расти с течением времени.

Зачастую математическую модель экономического роста Солоу, которая является основой современной теории экономического роста, в университетах Мира читают на курсах продвинутой макроэкономики, где говорится о том, что экономический рост может происходить за счет увеличения капитала или повышения общей производительности факторов производства. Это означает, что рост может происходить за счет сбережений и инвестиций или повышения производственной эффективности, т.е. изучается роль данных двух элементов в достижении устойчивости экономического роста. [73]

Модель Солоу предполагает, что экономики достигнут равновесных уровней выпуска и капитала, соответствующих их основным характеристикам, независимо от того, откуда они начинаются. Ряд примеров показывает, что в экономике гораздо меньше капитала, чем соответствует их фундаментальным характеристикам (например, после войн). В целом поддерживая прогноз Солоу о том, что страны, участвовавшие в войнах, имеют тенденцию оправляться от этих неудач и вернуться к своим дошоковым уровням капитала и выпуска. Например, и Германия, и Япония очень сильно выросли после Второй мировой

войны. Другой пример - исследование Эдварда Мигеля и Джерарда Роланда [74] о долгосрочных последствиях американских бомбардировок Вьетнама в 1960-х и 1970-х годах.

Несмотря на большие различия в степени ущерба, нанесенного разным регионам, Э. Мигель и Д. Роланд обнаружили мало доказательств того, что к 2002 году наиболее пострадавшим регионам нанесен относительно устойчивый ущерб.

Модель Солоу показывает, что однократное повышение технологической эффективности $A(t)$ имеет те же эффекты, что и однократное повышение нормы сбережений s .

Однако в любой экономике, вероятно, будут ограничения на долю выпуска, которая может быть направлена на сбережения и инвестиции, особенно если это капиталистическая экономика, в которой решения о сбережениях принимаются частными гражданами.

С другой стороны, нет особых оснований полагать, что технологическая эффективность $A(t)$ должна иметь верхний предел. Действительно, в большинстве стран исследования по учету роста обычно показывают неуклонное улучшение $A(t)$.

Модель Солоу предсказывает, что политика поощрения роста за счет большего накопления капитала будет иметь тенденцию со временем прекращаться, приводя к единовременному увеличению выпуска на одного работника. Напротив, политика, способствующая росту СФП, может привести к устойчиво более высоким темпам роста выпуска на одного работника.

В «Мифе об азиатском чуде» П. Кругман [75] обсуждает ряд примеров, когда экономика в основном базировалась на накоплении капитала, как в случае с азиатской экономикой, такой как Сингапур.

Другой интересный случай, на котором он сосредотачивается, - это экономика Советского Союза. Советская экономика сильно выросла после Второй мировой войны, и многие предсказывали, что она обгонит западные экономики. Однако некоторые экономисты, изучавшие советскую экономику, были менее впечатлены, заявляя: «Но на самом деле экономисты обнаружили, что советский рост был основан на быстром росте затрат - конец истории. Темпы роста эффективности были не только впечатляющими, но и значительно ниже темпов, достигнутых в странах Запада. Действительно, по некоторым оценкам, его практически не существовало... Поскольку рост, определяемый вводимыми ресурсами, по своей сути является ограниченным процессом, советский рост практически наверняка замедлился. Задолго до того, как замедление советского роста стало очевидным, это было предсказано на основе учета роста».

В статье [73, С. 2] использовалась модель Солоу для моделирования перспектив роста в группе стран зоны евро. Был описан сценарий, в котором прогнозируется, что рост СФП в зоне евро составит всего 0,2 процента в год - средний показатель с 2000 года. С производственной функцией Кобба-Дугласа и $\alpha = 13$ это означает установившиеся темпы роста выпуска, а на единицу трудоемкости всего 0,3 процента в год.

В статье [76] представлена переформулировка классической модели роста Солоу-Свона, в которой учтена динамика эндогенного населения. В представленной модели темпы роста населения постоянно зависят от потребления на душу населения. Авторами было обнаружено, что - как и в классической модели Солоу-Свона - существует устойчивое состояние для отношения капитал - труд, которое всегда ниже, чем полученное из исходной модели с нулевым темпом роста населения, но оно не обязательно уникально. При определенных условиях существует нечетная сумма, и только наименьшая и наибольшая локально стабильны. Наконец, исследование сравнительной статики стационарных состояний выполняется путем изменения общей факторной производительности, и результаты сравниваются с результатами исходной модели. Обнаружено, что влияние экзогенных переменных (переменные, задающиеся извне, значения которых задаются вне модели.) на эндогенные переменные (переменные, значение которых формируется внутри модели) отличается от исходной модели.

В сравнении с работой [77], в которой исследование проводилось по нейтральной по Харроду идентификации технологического прогресса для моделей экономического роста с использованием также производственной функции Кобба-Дугласа, в исследованиях рассматривалось стационарное состояние модели Солоу и сбалансированная траектория роста, и в результате был сделан вывод, что технический прогресс следует считать нейтральным по Харроду. В то время как использование нейтрального показателя Хикса приведет к предположению, что технологический уровень должен быть постоянным для стабильности.

Модель Солоу-Свона также была проанализирована в [78], где темпы роста населения были приняты как постоянные, с фиксированной задержкой в производственной функции Кобба-Дугласа и амортизации. Авторы доказали уменьшение устойчивого состояния по мере увеличения задержки, и тогда и только тогда, когда доля капитала меньше критического значения, устойчивое состояние может увеличиваться при небольших задержках. Было показано, что линейная оценка скорости сходимости капитала и выпуска продукции одинакова. Задержка, как правило, снижает сходимость, что приводит к более реалистичной модели, поскольку слишком быстрая сходимость была подвержена серьезной критике в исходной модели Солоу-Свона.

В работе [79] по модели Солоу исследовалась отсталость двух регионов с различным технологическим оснащением, нормами амортизации и различными факторами. Первый регион - промышленный, второй - сельскохозяйственный. Когда появляется новая технология, оба региона могут получить выгоду при определенных условиях. Для выравнивания доходов между регионами осуществляются финансовые переводы. Исследование демонстрирует влияние инвестиций в экономику, постоянных темпов амортизации, роста населения и влияние технологического прогресса на благоприятность двух регионов.

В работе [80] были добавлены доходы, зависящие от масштаба операций в одномерной пространственной модели экономического роста Солоу-Свона, в

которой авторы рассмотрели трудовую миграцию, вызванную капиталом, стоимостью транспортировки капитала, производственной функцией Кобба–Дугласа и логистическим органическим ростом рабочей силы. С помощью численного моделирования авторы показали, что более высокие доходы, зависящие от масштаба, облегчают формирование экономических агломераций и/или циклов в экономике. Повышение доходов, зависящих от масштаба в агломерациях, означает, что регионы с более высоким уровнем капитала и рабочей силы также демонстрируют более высокий объем производства на душу населения. На примере Бразилии они наблюдали положительную корреляцию между распределением ВВП на душу населения и популяцией.

В [81] модель Солоу была протестирована в прогнозировании эволюции межстранового неравенства доходов между современными промышленно развитыми странами. Используя детерминированное и стохастическое моделирование, они продемонстрировали, что модель предсказывает низкое неравенство доходов между странами до промышленной революции, сильно увеличивающее неравенство доходов между странами после и сокращение неравенства доходов между странами до уровня, превышающего уровень до промышленной революции. Тесты с использованием квадратичных многочленов, дробных многочленов, полиномиальной регуляризации Тихонова и полиномиальных регрессий LASSO подтвердили полное соответствие эмпирической эволюции неравенства доходов между странами с конца 19 века.

В работе [82] представлен новый подход, известный как расширенный фильтр Калмана (Extended Kalman Filter), для оценки модели Солоу с использованием производственной функции Кобба–Дугласа с изменяющимися во времени параметрами и состоянием системы на основе подмножеств частично доступных измерений экономических данных. Предлагаемый ЕКФ-подход применяется для исследования различных подмножеств измерений, которые могут использоваться для оценки состояния системы, и для определения теоретически необходимых условий для достижения свойства наблюдаемости системы.

Как было написано в [83], модель экономического роста Солоу рассматривалась с допущениями в виде вогнутой однородной производственной функции (вместо производственной функции Кобба–Дугласа), экспоненциально растущей рабочей силы и постоянной функции сбережений. Кроме того, они рассматривали проблему максимизации потребления на душу населения при условии экономического равновесия. Авторы рассмотрели два случая, когда производственная функция является логистической, а рабочая сила растет экспоненциально, и когда они обе являются логистическими, чтобы свести их к параметрической задаче максимизации с одной переменной. Убедившись, что производственная функция невыпуклая и удовлетворяет условиям Липшица, авторы решили задачу невыпуклой оптимизации с помощью методов глобальной оптимизации, рассматриваемых на достаточно большом интервале. Решение находится методом кусочно-линейной функции [84].

В статье [85] Смирнова и Ванга, работа Рюдзо Сато [86], посвященная разработке моделей экономического роста в рамках теории групп Ли, была расширена до новой модели экономического роста, основанная на предположении логистического роста с использованием модели экономического роста Солоу (в качестве отправной точки). Авторы утверждали, что функция Кобба-Дугласа больше не может адекватно описывать экономический рост в долгосрочной перспективе, она была нацелена на разработку новой математической парадигмы, которую можно использовать для изучения текущего состояния экономики и заменить неоклассическую модель роста по Сато, представляющей экспоненциальный рост с логистическим ростом. Кроме того, они использовали новую «S-образную» производственную функцию, являющуюся следствием логистического роста факторов, для решения проблемы максимизации прибыли в условиях совершенной конкуренции, используя те же аргументы, что и с учетом соответствующих изменений, предполагая, что выручка фирмы от продаж будет определяться.

Другими словами, логистический рост можно описать с помощью пространственной модели Солоу, которая использовалась в [87], где авторы идентифицировали производственную функцию с использованием (зашумленных) данных, что является некорректной обратной задачей, с использованием непараметрического подхода и применением регуляризации Тихонова для устойчивости вычислений. Поскольку нет четкого выбора, какая производственная функция будет лучше всего соответствовать ситуации, было предложено идентифицировать производственную функцию на основе данных о распределении капитала в некоторой пространственной экономике, более того они получили следующую оптимизационную задачу, которую необходимо минимизировать. Для решения задачи минимизации авторы применили алгоритм градиентного спуска. Поскольку целевая функция была дифференцируемой по Фреше, они использовали производные лагранжиана по направлению, а для нахождения минимума функционала были использованы простой метод наискорейшего спуска и обратный метод линейного поиска [88]. Поэтому они реконструировали производственную функцию в пространственную модель Солоу с разными уровнями шума и разными технологическими уровнями (постоянный и пространственно-зависимый технологический уровень).

В работе была использована пространственная математическая модель Солоу, как в [87, С. 2], и исследована обратная задача для нее, с использованием стохастического подхода для глобальной оптимизации. Такого рода задача решается в виде системы дифференциальных уравнений в частных производных, как в статье [89], где рассматривалось влияние загрязнения окружающей среды на качественное поведение и управление системой географической экономики. Кроме того, были рассмотрены различные классы производственных функций как классические производственные функции Кобба – Дугласа, так и выпукло-вогнутые производственные функции и др. Авторы связывали уравнение диффузии для моделирования динамики загрязнения через интегральный

источник с географически распределенным производством. Они предположили, что загрязнение может отрицательно повлиять на производственную функцию и накопление капитала. Также исследователями была предложена задача оптимального управления для модели и способ решения системы дифференциальных уравнений в частных производных, которая описывает условия оптимальности с помощью метода прямой-обратной прогонки (Forward-Backward Sweep).

В [90] говорилось о различных математических моделях, основанных на уравнениях в частных производных, которые появляются в различных отраслях науки и техники, расширяясь в сторону биомедицины, социальных и экономических наук.

Неоклассическая экономическая модель Солоу описывает эволюцию валового выпуска - $Y(t)$ с использованием следующих показателей, таких как: трудовые ресурсы - $L(t)$, накопительный капитал - $K(t)$ и технологический прогресс - $A(t)$. И поскольку выходной параметр модели должен быть стабильным показателем продуктивной экономики, берется валовой внутренний продукт (ВВП), который представляет собой макроэкономический индекс, отражающий рыночную стоимость всех конечных товаров и услуг, произведенных в течение года в стране [84, С. 3]. Математическим обозначением, связывающим эти переменные, является: $Y(t) = A(t)Q(K(t), L(t))$, где Q представляет собой производственную функцию. Предполагается, что производственная функция однородна, что означает $Q(\alpha K(t), \alpha L(t)) = \alpha Q(K(t), L(t))$.

Также можно отметить, что производственная функция удовлетворяет следующему условию

$$Q(0, L(t)) = 0 = Q(K(t), 0).$$

В модели Солоу темпы сбережения, роста населения и технического прогресса принимаются как экзогенные. Есть два источника, капитал и труд, которым выплачиваются их предельные продукты. Предполагалось использование производственной функции Кобба-Дугласа, поэтому производство в момент времени t дается как

$$Y(t) = k(t)^\alpha (A(t)L(t))^{1-\alpha}; 0 < \alpha < 1 \quad (4.5)$$

Предполагается, что L и A растут экзогенно со скоростью [69, С. 59]

$$L(t) = L(0)e^{nt} \quad (4.6)$$

$$A(t) = A(0)e^{gt} \quad (4.7)$$

Количество эффективных единиц труда, $A(t)L(t)$, растет со скоростью $n + g$. В модели предполагается, что s_k - это норма сбережений. Определяя k как

капиталовооруженность на эффективную единицу труда, $k = K/A$ и y как производительность на эффективную единицу труда, $y = Y/AL$, где $y(t)$ заменяется как $k(t)^\alpha$, тогда эволюция k определяется как [69, С. 60]

$$\dot{k}(t) = s_k \cdot k(t)^\alpha - (n + g + t) \cdot k(t), \quad (4.8)$$

где δ - темп износа капитала (амортизация). Сумма скоростей роста населения, технологического прогресса и амортизации может быть переписана как s . Поэтому прямая задача, которая была решена, имеет следующий вид

$$\begin{cases} \dot{k}(t) = s_k \cdot k(t)^\alpha - s \cdot k(t) \\ k(0) = 1 \end{cases} \quad (4.9)$$

Произведённый продукт тратится на инвестиции в физический и человеческий капитал, а также на потребление (экспорт/импорт отсутствуют). Также считается, что заданы темпы технологического прогресса g , темпы роста населения n и темпы выбытия (износа) капитала δ .

В обозначенных условиях основные уравнения модели выглядят следующим образом:

$$\begin{aligned} \dot{K} &= s_K Y_t - \delta K_t; \\ \dot{H} &= s_H Y_t - \delta H_t. \end{aligned}$$

Эти уравнения соответствуют динамике физического и человеческого капитала (их увеличение на число инвестиций и уменьшение в соответствии с нормой выбытия капитала δ). Далее, перейдём к удельным единицам – будем рассматривать величины $k = \frac{K}{LE}$, $h = \frac{H}{LE}$.

Тогда, учитывая основные уравнения модели, а также условия $L_t = nL$, $E_t = gE$, получим:

$$\begin{cases} \dot{k} = s_k f(k, h) - (n + \delta + g)k \\ \dot{h} = s_H f(k, h) - (n + \delta + g)h \end{cases} \quad (4.10)$$

Здесь $f(k, h)$ - нормированная производственная функция:

$$y = \frac{Y(K, H, LE)}{LE} = Y\left(\frac{K}{LE}, \frac{H}{LE}, 1\right) = Y(k, h, 1) = f(k, h)$$

Для производственной функции Кобба-Дугласа имеется: $f(k, h) = k^\alpha h^\beta$.

Тогда уравнения модели Менкью-Ромера-Уэйла принимают следующий вид:

$$\begin{cases} \dot{k} = s_K k^\alpha h^\beta - (n + \delta + g)k \\ \dot{h} = s_H k^\alpha h^\beta - (n + \delta + g)h \end{cases} \quad (4.11)$$

Также рассмотрим начальные данные вида:

$$k(0) = k_0, h(0) = h_0 \quad (4.12)$$

Система (4.11 - 4.12) является задачей Коши для системы дифференциальных уравнений первого порядка и однозначно разрешима (в силу гладкости правых частей).

Таким образом была поставлена задача идентификации параметров модели (4.11 - 4.12), заключающаяся в определении одного или нескольких параметров системы $(\alpha, \beta, s_K, s_H, n, g, \delta)$ по дополнительной информации:

$$k(t_i) = f_i^{(1)}; h(t_i) = f_i^{(2)}, i = 1 \dots N$$

Такие задачи возникают, например, при необходимости уточнения нескольких коэффициентов системы для того, чтобы получить лучшее приближение рассматриваемого экономического процесса. Для простоты изложения рассматривается задача определения параметра s_K .

Для решения этой задачи был выбран обобщённый метод наименьших квадратов. Суть метода заключается в минимизации следующего функционала:

$$J(s_K) = \sum_{i=1}^N \omega_i^{(1)} \left(k(t_i) - f_i^{(1)} \right)^2 + \sum_{i=1}^N \omega_i^{(2)} \left(h(t_i) - f_i^{(2)} \right)^2$$

Здесь $\omega_i^{(1)}, \omega_i^{(2)}$ – весовые коэффициенты, отражающие значимость того или иного измерения. В случае если все весовые коэффициенты равны единице, то все данные обратной задачи равнозначны. В общем случае выбором подходящих весовых коэффициентов можно повысить устойчивость метода к ошибкам измерений, что особенно важно в силу некорректности и переопределённости поставленной задачи. Алгоритмы минимизации этого функционала могут быть различными.

4.2.1. Решение обратной задачи модели Солоу алгоритмом дифференциальной эволюции

В первом эксперименте была решена прямая задача модели Солоу с заданными коэффициентами и начальными условиями, $k(0) = 1$, в период времени t от 0 до 0.5 исчисляемого в годах (т.е. за полгода), и были получены следующие результаты (рисунок 11) [69, С. 60]:

$$\begin{cases} \dot{k}(t) = s_k \cdot k(t)^\alpha - s \cdot k(t) \\ k(0) = 1 \end{cases} \quad (4.13)$$

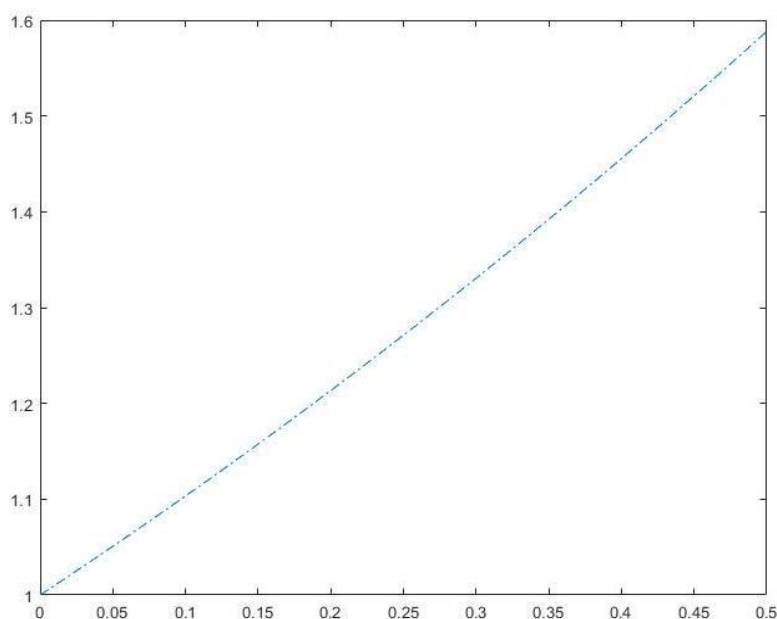


Рисунок 11 - Рост капиталоемкости с заданными коэффициентами: ось абсцисс – время t , ось ординат – капитал k .

К полученным результатам была добавлена 5% ошибка для восстановления параметров. Так, используя их в алгоритме дифференциальной эволюции, были получены следующие результаты идентифицированных коэффициентов (таблица 10).

Таблица 10 - Сравнение восстановленных значений с истинными.

Коэффициенты	Истинное значение	Восстановленные значения	Разница
s_k	0.5	0.4749	0.0251
α	0.3	0.3487	0.0487
s	-0.5	-0.1344	0.3656

Как показано в таблице 10, восстановленные неизвестные коэффициенты весьма схожи с истинными. Значение идентифицированного параметра s_k равно 0.4749, что отличается от истинного значения, равного 0.5, а значение параметра α равно 0.3487, что расходится с истинным решением, равным 0.3, на 0.0487. Однако, по сравнению с предыдущими коэффициентами, последний параметр s при восстановлении показал не такие хорошие результаты и имеет разницу с истинными примерно 0.37, что очень много для столь маленьких коэффициентов.

В данном эксперименте была использована модель, предложенная Мэнкью-Ромером-Уэйлом на базе модели Солоу [69, С. 69], где они поменяли производственную функцию как

$$\begin{cases} \dot{k} = s_k k^\alpha h^\beta - s \cdot k \\ \dot{h} = s_h k^\alpha h^\beta - s \cdot h, \end{cases} \quad (4.14)$$

где $k = K/AL$ и $h = H/AL$ вооружённость на эффективную единицу труда физическим и человеческим капиталом соответственно. Они предположили, что одна и та же производственная функция относится к человеческому капиталу, физическому капиталу и потреблению. Это означает, что одна единица потребления может без каких-либо затрат превращаться в одну единицу физического капитала или одну единицу человеческого капитала. Кроме того, предполагается, что человеческий капитал обесценивается с той же скоростью, что и физический капитал [91, 92, 93].

Для решения прямой задачи второго эксперимента были использованы следующие начальные условия и коэффициенты (истинные): $k(0) = 10$, $h(0) = 0.1$, $s_k = 0.3$, $s_h = 0.2$, $s = 0.042$, $\alpha = 0.6$, $\beta = 0.5$, на временном промежутке до 10 лет и были получены следующие результаты решения прямой задачи (Рисунок 12).

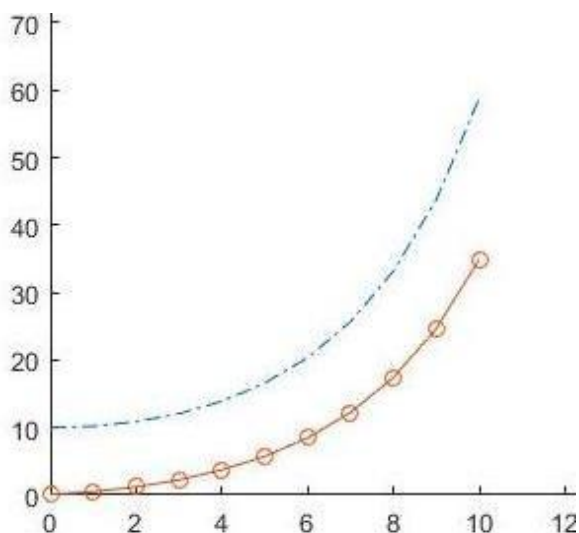


Рисунок 12 – График прямых решений по k – запас физического капитала (голубая пунктирная линия) и h – запас человеческого капитала (красная линия с кругами)

На графике показано, что оба капитала, физический и человеческий, испытывают экспоненциальный рост на всем временном промежутке $T \in [0, 10]$, повторяя траектории друг друга и не пересекаясь. График физического капитала начинался с 10 миллиардов и за 10 лет достиг почти 60 млрд., тогда как человеческий капитал вырос с 0.1 млрд. до 36 млрд. за аналогичный период. Полученный результат, где было взято всего 10 точек, помог восстановить

график (Рисунок 13), используя только полученные данные по физическому капиталу и идентификации неизвестных 5 коэффициентов (Таблица 11).

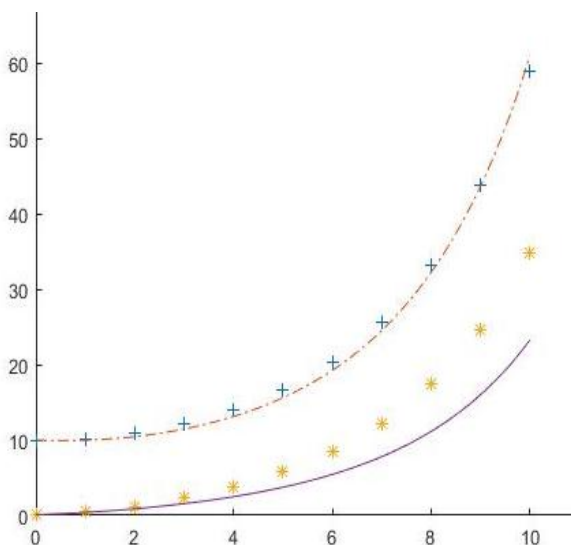


Рисунок 13 – Восстановление двух графиков (красная пунктирная и фиолетовая линии), используя только полученные данные по физическому капиталу (10 синих крестиков)

Таблица 11 – Сравнение восстановленных значений (используя только полученные данные по физическому капиталу) с истинными

Коэффициенты	Истинное значение	Восстановленные значения	Разница
s_k	0.3	0.3576	0.0576
s_h	0.2	0.1469	0.0531
α	0.6	0.6599	0.0599
β	0.5	0.5031	0.0031
s	0.042	0.0806	0.0386

Как видно, воссозданная линия графика проходит через известные данные, что означает, что обратная задача решена достаточно корректно. Также график повторил экспоненциальный рост и не превысил последнюю измеренную точку при $T = 10$, тогда как линия графика запаса человеческого капитала показала аналогичный путь и повторила график прямого решения (желтые звезды), но с 4-го года график начал различаться с данными, и с годами он становился все больше. Четко показано, что два коэффициента из пяти идентифицированы почти правильно с небольшими расхождениями, как 0,0599 и 0,0576 в коэффициентах α и s_k , а также коэффициент β показал отличный результат с остатком от истинного решения, равным 0,0031, в то время как другие два параметра s_h и s имеют ошибки и разницу в значениях от истинного решения, равные 0.0531 и 0.0386 соответственно.

После довольно успешного восстановления параметров только с использованием данных одной переменной, была предпринята попытка сделать это с набором данных обеих переменных, и получились достаточно хорошие результаты (Рисунок 14, Таблица 12).

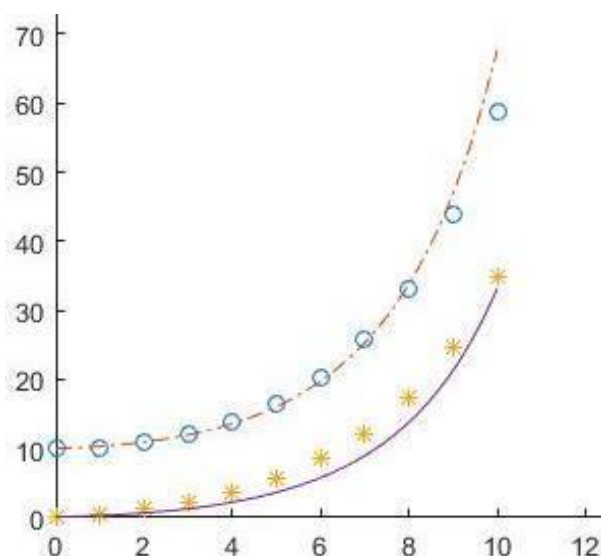


Рисунок 14 – Восстановление двух графиков (красная пунктирная и фиолетовая линии) используя только полученные данные по физическому и человеческому капиталу (10 синих кругов и звезд)

Несмотря на то, что есть некоторые расхождения физического капитала с известными данными, а также его рост в конце периода и расхождения человеческого капитала с его известными данными в середине периода, коэффициенты идентифицированы намного лучше, чем в предыдущем эксперименте (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение восстановленных значений (используя полученные данные по физическому и человеческому капиталу) с истинными

Коэффициенты	Истинное значение	Восстановленные значения	Разница
s_k	0.3	0.3134	0.0134
s_h	0.2	0.1783	0.0217
α	0.6	0.5212	0.0788
β	0.5	0.6402	0.1402
s	0.042	0.0038	0.0382

Как видно, коэффициенты α и β немного ухудшились, на 0.0788 и 0.1402 соответственно, чем в эксперименте, описанном выше, но также близки к истинному решению. Что касается параметров s_k и s_h , они показали значительный прогресс в идентификации, став действительно близкими к

истинным значениям, и уменьшили разницу до 0.0134 и 0.0217 соответственно. Также коэффициент s идентифицировался слишком плохо и был далеко за 0.0382 от истинного значения. Ухудшение параметров α и β можно объяснить сильным сходством уравнений и небольшой разницей значений коэффициентов.

Такая проблема с большими остатками при идентификации неизвестных параметров относится к проблеме анализа идентифицируемости, которая может дать нам дополнительную уверенность в запрограммированной программе, выбранном методе и алгоритме, который помогает находить неизвестные значения путем указания идентифицируемых и неидентифицируемых параметров, к которым некоторые из наших коэффициентов могут относиться.

В результате всех трех экспериментов, можно сказать, что, хотя третий коэффициент (s) во всех экспериментах был идентифицирован некорректно и разница варьировалась от большого к малому, но все же была существенней, чем у s_k и s_h , во втором эксперименте. Это можно определить как неидентифицируемость коэффициентов.

4.3. Пространственная модель экономического роста Солоу

Рассмотрим основное уравнение для пространственной модели Солоу [72, С. 88], [94, 95]:

$$\frac{dk(t)}{dt} = sA(t)q(k(t)) - (\delta + n)k, \quad (4.15)$$

Стоит пояснить, что интерес для исследования представляет изменение капитала на рабочую единицу (то есть на одного работника) - соотношение капитала к труду, или, точнее, ситуация, когда капитал на единицу работы достигает своего устойчивого состояния. Для этого рассматривается стационарное решение уравнения (4.15)

$$0 = sA(t)q(k(t)) - (\delta + n)k.$$

Если предположить, что $A(t) = 1$, то это означает, что технического прогресса нет вообще. Тогда есть только три переменные, описывающие соотношение капитала и труда: норма сбережений - s , норма амортизации - δ и скорость роста населения или используемой единицы труда - n . Следовательно, капиталоемкость будет увеличиваться (расти), если

$$sq(k(t)) > (\delta + n)k$$

и уменьшаться (падать) в противном случае. Таким образом, если коэффициент достаточности капитала является константой, то экономика будет стремиться к своему устойчивому состоянию k_E , то есть имеется достаточно сбережений,

чтобы покрыть расходы, связанные с ростом населения, и сумму капитала, потерянного из-за амортизации. Более того, темп экономического роста в устойчивом состоянии равен темпам роста населения (т.е. n). Далее, предполагается, что такие параметры, как темп роста населения и коэффициент амортизации, всегда постоянны, тогда единственной переменной, влияющей на модель, является норма сбережений - s . Также предполагается, что при сохранении изменений с s_0 на s_1 (в случае $s_1 > s_0$) функция показывает резкий рост, а затем устойчивое состояние увеличивается с k_0 до k_1 . Это хорошо для экономики на короткий срок, потому что экономический рост происходит быстрее, но в долгосрочной перспективе экономика будет стремиться к новому устойчивому состоянию, и тогда темпы экономического роста снова будут равны n [96, 97].

Таким образом, n не только константа, но и равна нулю, поскольку численность населения не меняется. Норма сбережений за большой промежуток времени, в свою очередь, никак не влияет на темпы экономического роста. Единственный способ добиться экономического роста - это технический прогресс [98]. Таким образом, если параметр n не влияет на модель, то $n = 0$, учитывая, что было установлено $s = 1$ для упрощения, тогда уравнение (4.15) должно быть переписано как

$$\frac{dk(t)}{dt} = A(t)q(k(t)) - \delta k, \quad (4.16)$$

Рассмотрим масштабированную начально-краевую задачу для математической модели, описывающей динамику капитала характерным доходом населения, расположенного в точке x во временной точке t [99]. Затем математическая модель $\frac{dk(t)}{dt} = A(t)q(k(t)) - \delta k$, с добавлением начальных и граничных условий переписывается следующим образом [100]:

$$\begin{cases} \frac{\partial k}{\partial t} - d\Delta k(x, t) = g(k, x, t), & x \in \Omega, t \in [0, T], \\ k(x, 0) = k_0(x) > 0, & x \in \Omega, \\ \nabla k \cdot n = 0 & \text{on } \partial \in \Omega \times [0, T] \end{cases} \quad (4.17)$$

Здесь $d = \frac{1}{\delta L^2}$ - масштабированный коэффициент, а δ - скорость амортизации капитала.

$$g(k, x, t) = \frac{A(x, t)}{\delta} q(k) - k,$$

$A(x, t)$ обозначает технологический уровень в точке x во временной точке t . Предполагается, что стандартная неоклассическая производственная функция является неотрицательной, возрастающей и вогнутой, и соответствует условиям Инада, то есть

$$\lim_{k \rightarrow 0} q'(k) = +\infty, \quad \lim_{k \rightarrow \infty} q'(k) = 0, \quad q(0) = 0.$$

Далее, отталкиваясь от предположений относительно вогнутости в районе нуля, а также от первого условия Инада и допуская общие выпукло-вогнутые производственные функции, как например в [87, С. 2], имеем производственную функцию вида

$$q(k) = \frac{\alpha_1 k^p}{1 + \alpha_2 k^p}, \quad \alpha_1, \alpha_2 \geq 0, p > 1. \quad (4.18)$$

Такие примеры q представляют особый интерес, потому что они связаны с потенциальным существованием «ловушек» бедности. Определяем множество допустимых производственных функций

$$Q_{adm} = \{q \in H^1(0, K): q(0) = 0, \quad 0 \leq q'(k) \leq q'_{max} \text{ for } k \in (0, K), q'(k) = 0 \text{ else}\},$$

где q'_{max} является фиксированной константой, которую можно понимать как максимальный рост, на который способна экономика.

Технологический уровень $A(x, t)$ определяется уравнением диффузии вида

$$\begin{cases} \frac{\partial A}{\partial t} - \Delta A = Ag_A, & x \in \Omega, t \in [0, T], \\ A(x, 0) = A_0(x) > 0, & x \in \Omega, \\ \frac{\partial A}{\partial x} = 0 & \text{on } \partial\Omega \times [0, T], \end{cases}$$

где g_A может быть либо константой, либо функцией, зависящей только от пространства; либо функцией, зависящей как от пространства, так и от времени.

Граничное условие Неймана в задаче (4.17) представляет собой отсутствие потока капитала через границу и, следовательно, замкнутую экономику.

В [87, С. 4] авторы доказали корректность прямой задачи (4.17) в пространстве $L^2([0, T], H^1(\Omega)) \cap H^1([0, T], H^{-1}(\Omega))$, если $k_0 \in L^\infty(\Omega)$, $q \in Q_{adm}$ и $A \in C(\Omega \times [0, T])$. Более подробный анализ этой модели можно найти в [69, С.59], [101].

Выбор производственной функции имеет решающее значение для экономической модели, поскольку ее форма сильно влияет на распределение капитала. В целом, данные об экономической ситуации, например, о валовом внутреннем продукте (ВВП) в разных регионах и разных странах, легко доступны. Предположим, что у нас есть дополнительная информация о ВВП некоторой пространственной экономики в фиксированные пространственные и временные интервалы:

$$k(x_m, t_j) = f_{mj} + \varepsilon_{mj}, \quad x_m \in \Omega, \quad t_j \in [0, T], \quad m = 1, \dots, M, \quad j = 1, \dots, N. \quad (4.19)$$

Здесь ε_{mj} – Гауссовский шум в измерениях. Обратная задача (4.17), (4.19) заключается в идентификации производственной функции (4.19) (или идентификации параметров α_1, α_2, p) начально-краевой задачи (4.17) с использованием дополнительных измерений (4.19). Это означает, что имеется нелинейное отображение параметра в решении

$$A: q \in Q_{adm} \mapsto f^\varepsilon \in E^{MN},$$

которое переносит производственную функцию q на соответствующее распределение капитала $f^\varepsilon = \{f_{mj} + \varepsilon_{mj}\}_{m=1, \dots, M, j=1, \dots, N}$, т.е. $A(q) = f^\varepsilon$. Где E – Евклидово пространство измерений.

Обратная задача (4.17), (4.19) некорректна [102], т.е. решение $q(k)$ неединственно и может быть неустойчивым.

Сведем обратную задачу (4.17), (4.19) к задаче оптимизации, заключающейся в минимизации функционала

$$J(q) = \|A(q) - f^\varepsilon\|_{L^2_{\chi(\Omega \times [0, T])}}^2 := \int_0^T \int_{\Omega} \chi(x, t) (A(q) - f^\varepsilon)^2 dx dt, \quad (4.20)$$

где $\chi(x, t)$ – это характеристическая функция неполных измерений (4.19). В таком случае функционал (4.20) имеет следующую форму

$$J(q) = \frac{1}{MN} \sum_{j=1}^N \sum_{m=1}^M (k(x_m, t_j; q) - f_{mj}^\varepsilon)^2$$

Оптимизационная задача может быть решена такими различными методами, как градиентные метод, стохастические методы и т.д. [59, С. 904]. Функционал (4.20) имеет множество локальных минимумов из-за некорректности обратной задачи (4.17), (4.19). В работе [87, С. 9] авторы применили метод регуляризации Тихонова, основанный на градиентном методе с использованием оператора регуляризации Тихонова. Основными недостатками такого подхода являются сложность выбора параметра регуляризации и зависимость сходимости градиентного метода от выбора начального приближения (локальная сходимость). Для данной задачи был выбран стохастический алгоритм глобальной оптимизации, основанный на решении более простых эволюционных задач из биологии, названный алгоритмом дифференциальной эволюции.

Рассмотрим масштабируемую область моделирования $[0, L] \times [0, T]$ с $L = 50$ и $T = 150$ (здесь L пронумерованные регионы с различным ВВП и T время

в годах). После обезразмеривания мы получаем новую расчетную область $[0, 1] \times [0, \delta T]$, в которой формулируется математическая задача (4.17). Предположим, что $\delta = 0,05$. Была задана равномерная сетка с $N_x = 26$ узловыми точками в пространстве и $N_t = 251$ узловыми точками по времени, что приводит к размерам пространственного шага $h_x = \frac{1}{N_x} = 0.04$ и временного шага $h_t = \frac{\delta T}{N_t} = 0,03$. Для дискретизации диффузии использовалась классическая разностная аппроксимация второго порядка. Производная по времени аппроксимируется конечной разностью «назад» первого порядка.

Предполагаем начальное условие $k_0(x)$ как кусочную функцию на интервале $[0, 1]$:

$$k_0(x) = \begin{cases} 0, & x \in [0, 0.3), \\ 25(x - 0.3), & x \in [0.3, 0.7], \\ 10, & x \in (0.7, 1]. \end{cases}$$

Были получены смоделированные данные f_{mj} из (4.19) для разных M и N , решая прямую задачу (4.17) с производственной функцией

$$q_{ex}(k) = \frac{0.0005k^4}{1+0.0005k^4},$$

представленной на рисунке 15 (слева) и двумя типа технологического уровня $A(x, t)$ (см. ниже). Измерения равномерно распределены в пространстве на отрезке $[0, 1]$ и времени на отрезке $[\frac{\delta T}{2}, \delta T]$ (пример для $M = 5$, $N = 6$ на рисунке 14(справа)).

Затем добавляется гауссовский шум к данным обратной задачи (4.19) следующим образом:

$$f_{mj}^\varepsilon = f_{mj} + \varepsilon f_{mj} \xi_{mj}, \quad m = 1, \dots, M, \quad j = 1, \dots, N.$$

Здесь $\xi_{mj} \sim N_{0,1}$ - нормально распределенные моделируемые случайные величины с нулевым средним и единичной дисперсией, ε - уровень погрешности.

Для алгоритма дифференциальной эволюции полагается размер популяции $Np = 100$ и выбираем параметры $F = 0.7$ и $Cr = 0.9$ как лучшую комбинацию характеристик сходимости для алгоритма [103]. Устанавливаем максимальное количество итераций $G_{max} = 5000$ и $\varepsilon_{stop} = 10^{-4}$.

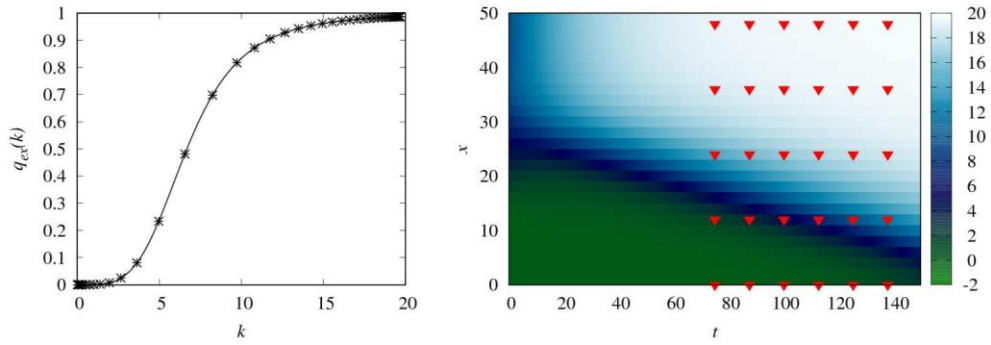


Рисунок 15 – Точная производственная функция $q_{ex}(k)$ (слева) и карта решения прямой задачи $k(x, t; q_{ex})$ с точками $m = 1, \dots, M, j = 1, \dots, N$ измерений (4.19) для $M = 5, N = 6$ (справа)

Для получения оптимизированного решения обратной задачи 1000 раз был запущен алгоритм дифференциальной эволюции для всех описанных численных расчетов на кластере NKS-30T в Сибирском суперкомпьютерном центре в Институте вычислительной математики и математической геофизики СО РАН и затем выбрано их среднее арифметическое.

4.3.1 Численные результаты при постоянном технологическом уровне $A(x, t) = 1$

Решая оптимизационную задачу (4.20) с постоянным технологическим уровнем $A(x, t) = 1$, используем алгоритм дифференциальной эволюции (4.20). Для $\varepsilon = 0.1$ в данных (4.19) получаем решение обратной задачи $q_e(k)$ для четырех вариантов M и N . Рисунок 16 изображает разницу

$$\delta(k) = q_{ex}(k) - q_e(k)$$

точного и посчитанного решения обратной задачи с четырьмя разными измерениями. Из таблицы 13 видно, что $M = 5, N = 6$ достаточно для восстановления производственной функции с необходимой точностью при относительной погрешности

$$\rho_\varepsilon = \frac{\|k(\cdot, \cdot; q_{ex}) - k(\cdot, \cdot; q_\varepsilon)\|_{L^2}}{\|k(\cdot, \cdot; q_{ex})\|_{L^2}}.$$

Чем меньше точек измерений, тем больше разница $\delta(k)$ (Рисунок 17, слева).

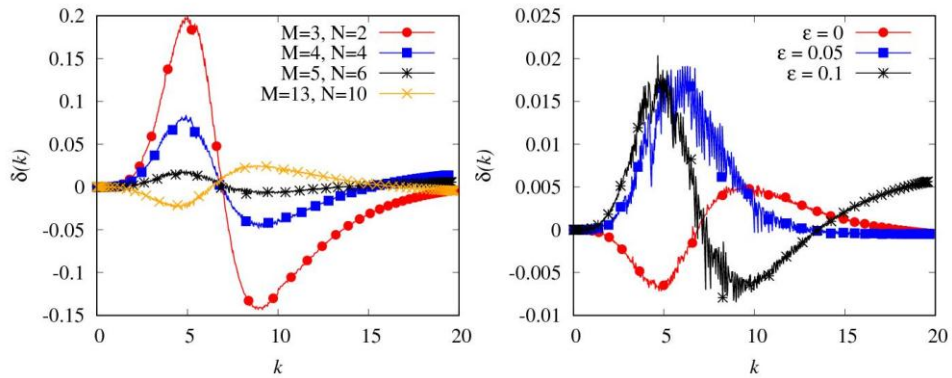


Рисунок 16 – Разница $\delta(k)$ точного и приближенного решения для разных точек измерений M и N с фиксированным уровнем погрешности в данных (4.19) $\varepsilon = 0.1$ (слева). Разница $\delta(k)$ точного и приближенного решения для разных уровней погрешности $\varepsilon = 0, 0.05, 0.1$ в измерениях для $M = 5, N = 6$ (справа)

Таблица 13 – Относительные погрешности и значения функционала $J(q_\varepsilon)$ для разных количеств измерений (4.19) с уровнем погрешности $\varepsilon = 0.1$ и постоянным технологическим уровнем $A(x, t) = 1$

Значения M и N	$\max \delta(k) $	ρ_ε	$J(q_\varepsilon)$
$M = 3, N = 2$	0.171	0.024	0.102
$M = 4, N = 4$	0.053	0.015	0.479
$M = 5, N = 6$	0.02	0.004	0.293
$M = 13, N = 10$	0.01	0.006	0.199

Для $\varepsilon = 0, 0.05$ и 0.1 в данных (3.12), $M = 5, N = 6$ получаем решение обратной задачи $q_\varepsilon(k)$ (разности $\delta(k)$ показаны на рисунке 15 (справа)). В таблице 14 приведены восстановленные параметры α_1, α_2 и p в функции (4.18) для разного уровня погрешности в измеренных данных. Если у нас есть бесшумные данные обратной задачи, то разность $\delta(k)$ близка к нулю. Это означает, что восстановление параметров α_1, α_2 и p близко к тестируемым параметрам (максимум абсолютной разности $\delta(k)$ равен 0.005, как указано в таблице 14). Отметим, что максимальная абсолютная погрешность решения обратной задачи для $M = 5, N = 6$ составляет менее 2%, т.е. $\max |\delta(k)| \leq 0.02$ для максимального уровня погрешности в данных обратной задачи (4.19) $\varepsilon = 0.1$.

Таблица 14 – Восстановленные параметры в функции $q_\varepsilon(k)$ для разных уровней погрешности $\varepsilon = 0, 0.05, 0.1$ в измерениях (4.19) для $M = 5, N = 6$ и постоянным технологическим уровнем $A(x, t) = 1$.

Параметр	Точное значение	Уровень погрешности в данных обратной задачи		
		$\varepsilon = 0$	$\varepsilon = 0.05$	$\varepsilon = 0.1$
α_1	0.0005	0.00057	0.00048	0.00036
α_2	0.0005	0.00057	0.00048	0.00036
p	4	3.9226	4.0202	4.1806
$\max \delta(k) $		0.005	0.019	0.02

Решение $k(x, t; q_\varepsilon)$ пространственной математической модели Солоу для восстановленных $q_\varepsilon(k)$ и измеренных данных (4.19) для $\varepsilon = 0.1$ показано на рисунке 18. На рисунке 17 также отображено соответствие модельного решения $k(x, t; q_\varepsilon)$ (красная линия для фиксированного момента времени) с измеренными синтетическими зашумленными данными с уровнем погрешности $\varepsilon = 0, 1$ (черные треугольники).

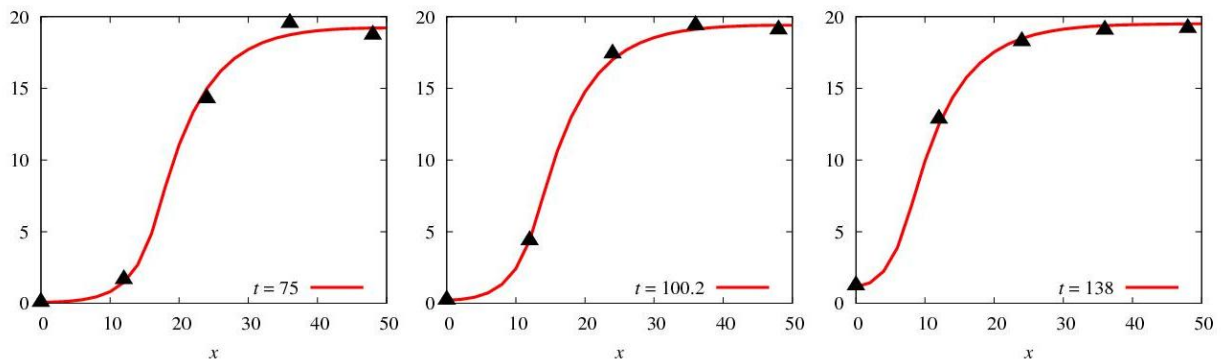


Рисунок 17 – Решение $k(x, t_j; q_\varepsilon)$ прямой задачи (4.17) для воссозданной $q_\varepsilon(k)$ с уровнем погрешности $\varepsilon = 0.1$ в измерениях и точками измерений для $M = 5, N = 6$ для постоянного технологического уровня. Здесь $t_1 = 75, t_3 = 100.2, t_6 = 138$

4.3.2 Анализ чувствительности для пространственной математической модели Солоу

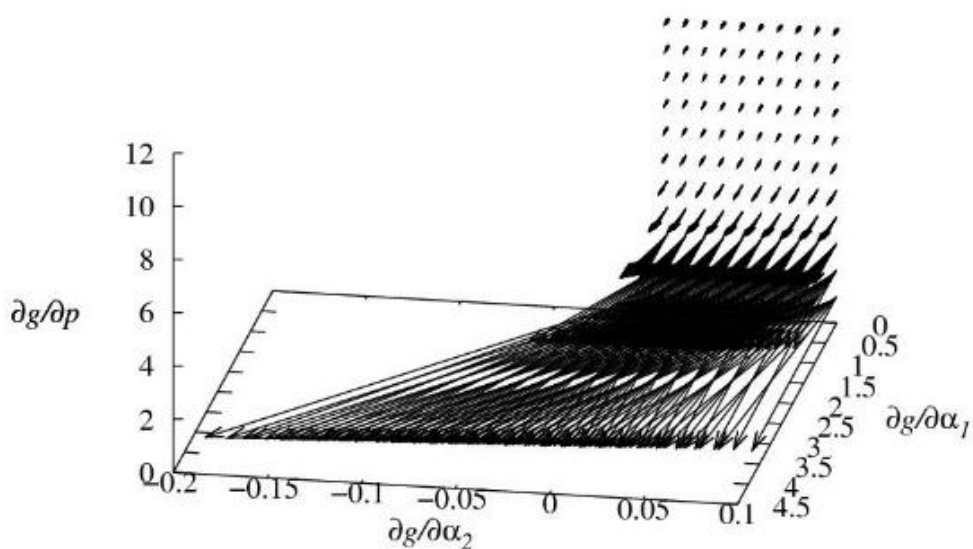
Исследуем влияние параметров α_1, α_2 и p на математическую модель (4.17), а именно на правую часть

$$g(k, x, t) = \gamma \frac{\alpha_1 k^p}{1 + \alpha_2 k^p} - k, \quad \gamma = \frac{A(x, t)}{\delta}.$$

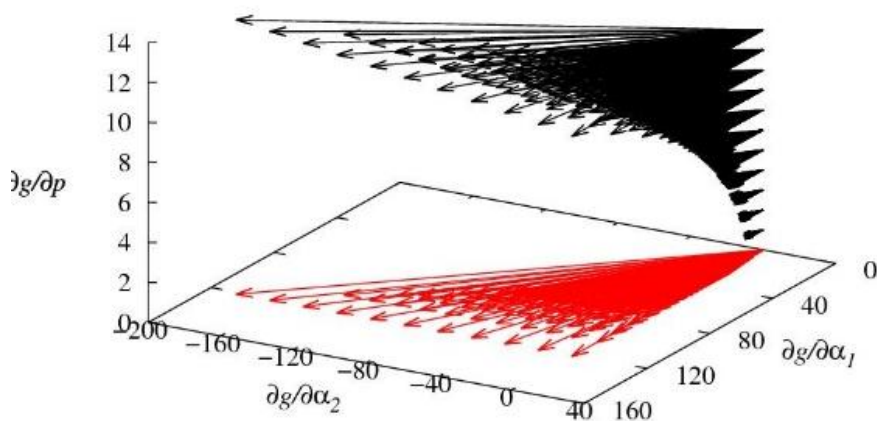
Для данной функции g , рассмотрим его градиент по параметрам

$$\frac{\partial g}{\partial \alpha_1} = \frac{\gamma k^p}{1 + \alpha_2 k^p}, \quad \frac{\partial g}{\partial \alpha_2} = \frac{\gamma \alpha_2 k^{2p}}{(1 + \alpha_2 k^p)^2}, \quad \frac{\partial g}{\partial p} = \frac{\gamma \alpha_1 \ln(k) k^p}{(1 + \alpha_2 k^p)^2}.$$

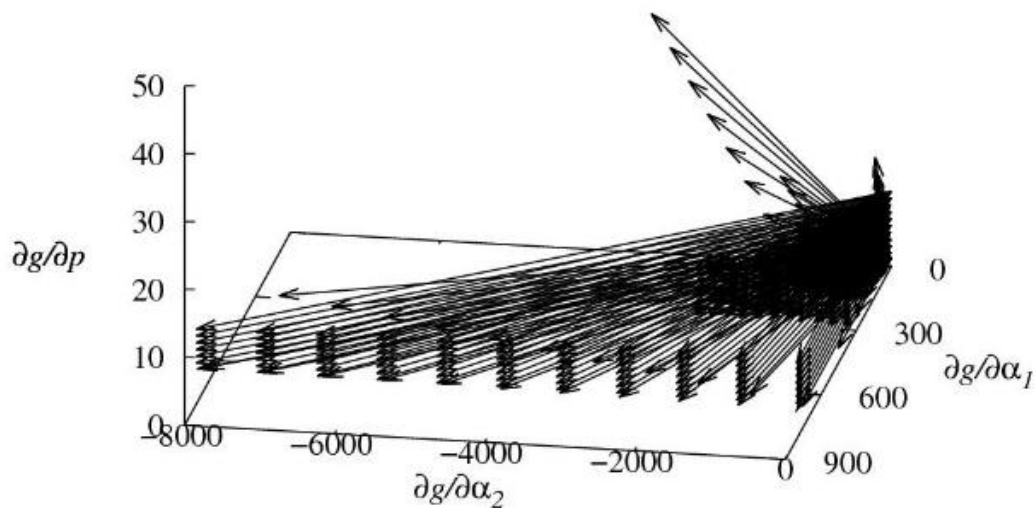
Для разных значений функций $k(x, t)$ строим градиентную область функции g . Рисунок 18 показывает, что максимальная скорость изменчивости градиента для малых значений основного капитала $k(x, t)$ соответствует параметрам α_1 и α_2 . Для больших значений $k(x, t)$ (Рисунок 17, б) и для малых значений параметров α_1 и α_2 градиент увеличивается в направлении параметра p , но, когда значения параметров α_1 и α_2 становятся больше, рост градиента снова меняется к параметрам α_1 и α_2 .



а)



б)



в)

Рисунок 18 - Градиентная область $(\frac{\partial g}{\partial \alpha_1}, \frac{\partial g}{\partial \alpha_2}, \frac{\partial g}{\partial p})$ для фиксированных значений $k(x, t)$. Красные стрелки показывают проекцию градиентной области на плоскости (α_1, α_2) .

4.3.3 Численные результаты при пространственно-зависимом технологическом уровне $A(x)$

Был рассмотрен технологический уровень $A(x)$, зависящий от пространства, который показан на рисунке 19 (слева). Тогда решение прямой задачи (4.17) для точной функции q_{ex} представлено на рисунке 19 (справа).

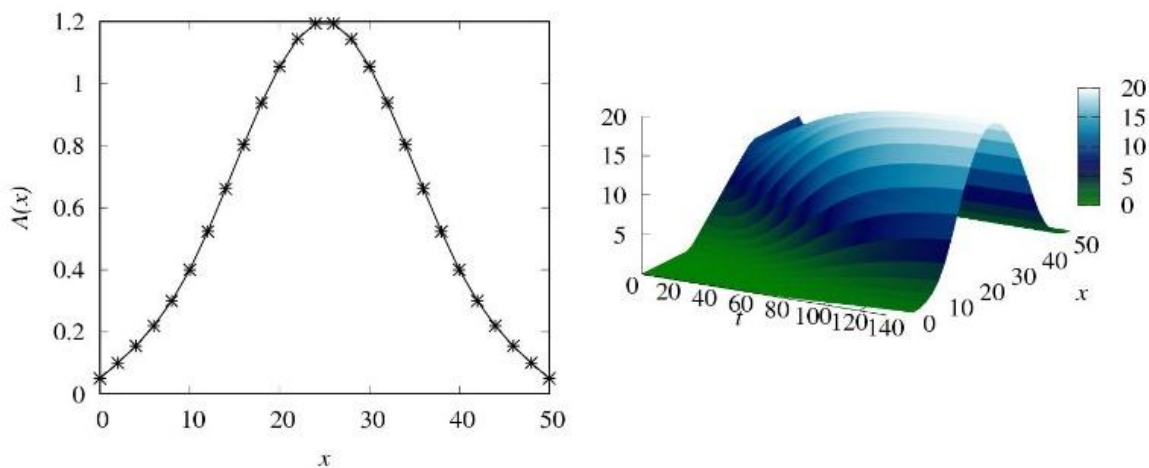


Рисунок 19 - Пространственно-зависимый технологический уровень $A(x)$ (слева) и решение прямой задачи (4.18) с пространственно-зависимым технологическим уровнем $A(x)$ и $q_{ex}(k)$ (справа)

Используя тот же набор смоделированных данных, обратная задача (4.17), (4.19) решается для количества измерений $M = 5, N = 6$ и различных уровней погрешности $\varepsilon = 0, 0.05, 0.1$. Результаты собраны в таблице 15 и показаны на рисунке 20. Обратите внимание, что результаты решения обратной задачи такие же, как и для постоянного технологического уровня A , т.е. точность относительной погрешности ρ_ε меньше 10^{-2} , максимум абсолютной разности точного и приближенного решений обратной задачи $\max |\delta(k)|$ имеет такой же порядок 10^{-2} . Разница точного и приближенного решений обратной задачи $\delta(k)$ для $\varepsilon = 0, 0.05, 0.1$ в данных обратной задачи (4.19) представлена на рисунке 20 (справа). Невооруженным взглядом видно, что такая ошибка восстановления параметров α_1, α_2 и p (Таблица 15) не критична для поведения функции $q(k)$ (Рисунок 20 слева, на котором показаны точные и восстановленные решения обратной задачи для уровня ошибки в данных (4.19) $\varepsilon = 0.1$ и $M = 5, N = 6$) [100, С. 11].

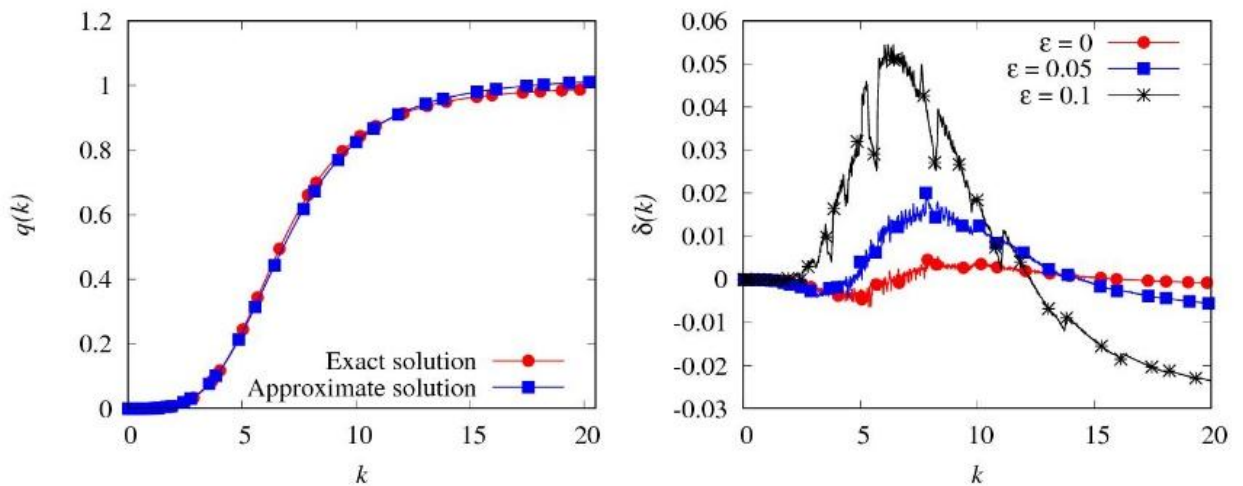


Рисунок 20 - Точное $q_{ex}(k)$ и приближенное $q_e(k)$ решение обратной задачи пространственной модели Солоу уровнем погрешности в измерениях (4.19) $\varepsilon = 0.1$ (слева) и разностью $\delta(k)$ точного и приближенного решения обратной задачи для различного уровня шума $\varepsilon = 0, 0.5, 0.1$ в измерениях (справа) для $M = 5, N = 6$ для пространственно-зависимого технологического уровня $A(x)$

Решение $k(x, t_j ; q_\varepsilon)$ пространственной математической модели Солоу для восстановленных $q_\varepsilon(k)$ и измеренных данных (4.19) с погрешностью $\varepsilon = 0.1$ показано на рисунке 21 в случае пространственно-зависимого технологического уровня $A(x)$. Обратите внимание, что запасы капитала $k(x, t_j ; q_\varepsilon)$, $j = 1, 2, 3$ (фиолетовые линии) близки к точкам измерения f^ε (черные треугольники), как и ожидалось.

Таблица 15 – Восстановленные параметры в функции $q_\varepsilon(k)$ для разных уровней погрешности $\varepsilon = 0, 0.05, 0.1$ в измерениях (4.19) для $M = 5, N = 6$ и пространственно-зависимым технологическим уровнем $A(x)$.

Параметр	Точное значение	Уровень погрешности в данных обратной задачи		
		$\varepsilon = 0$	$\varepsilon = 0.05$	$\varepsilon = 0.1$
α_1	0.0005	0.00055	0.00065	0.00018
α_2	0.0005	0.00055	0.00064	0.00018
p	4	3.9409	3.843	4.5525
$\max \delta(k) $		0.005	0.02	0.05
ρ_ε		0.001	0.005	0.009
$J(q_\varepsilon)$		$9 \cdot 10^{-5}$	$3.8 \cdot 10^{-2}$	0.118

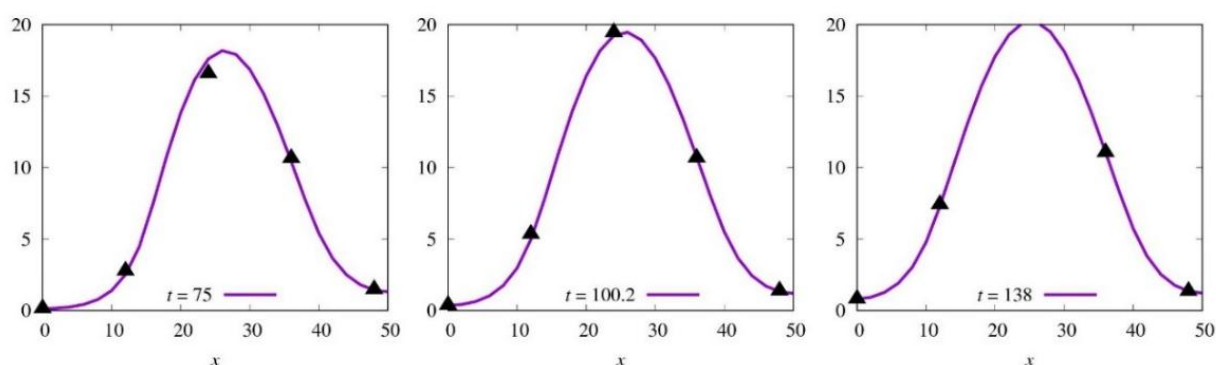


Рисунок 21 - Решение $k(x, t_j ; q_\varepsilon)$ прямой задачи (4.17) для воссозданной $q_\varepsilon(k)$ с уровнем погрешности $\varepsilon = 0.1$ в измерениях и точками измерений для $M = 5, N = 6$ для пространственно-зависимого технологического уровня.

Здесь $t_1 = 75, t_3 = 100.2, t_6 = 138$

Сегодня экономисты используют расчеты экономического роста Солоу для оценки отдельных эффектов технологических изменений, капитала и рабочей силы на экономический рост. Одним из важных применений модели экономического роста Солоу является оценка доли наблюдаемого роста, которая является результатом роста совокупной факторной производительности (СФП), а не увеличения затрат - рабочей силы, капитала и человеческого капитала (в результате чего повышаются производственные навыки от образования и обучения). Используя модель Солоу для аппроксимации результата, который привел бы к отсутствию каких-либо изменений в СФП, можно вычесть это значение из фактически произведенного продукта и отнести эту разницу к росту СФП. Модель экономического роста Солоу является отправной точкой всех анализов в современных теориях экономического роста, поэтому понимание модели необходимо для понимания теорий роста Солоу [100, С. 12].

Алгоритм дифференциальной эволюции применяется к задаче оптимизации восстановления производственной функции $q(k)$ для пространственной модели Солоу с использованием дополнительных измерений

типа ВВП для фиксированного пространства и времени. Несмотря на некорректность рассматриваемой обратной задачи, численные расчеты показывают хороший результат с точностью восстановления производственной функции более 95% (при уровне ошибки в измеренных данных 10%). Было проведено сравнение полученных результатов с расчетами из статьи [87, С. 9], где авторы применили регуляризацию Тихонова и градиентный метод для решения регуляризованной оптимизационной задачи. В случае полных данных измерений (что означает $f^\varepsilon(x, t) = k(x, t) + \varepsilon(x, t)$) и уровня ошибки 10%, точность восстановления производственной функции составила 80% для обоих случаев технологических уровней. Причина заключается в чувствительности методов локальной регуляризации к начальному приближению, в то время как результаты реконструкции для алгоритма дифференциальной эволюции не зависят от начальной популяции.

Выводы по разделу

В четвертом разделе было дано описание связи экономической задачи с биомедицинскими процессами: предложена универсальная модель, при подстановке различных значений параметров, описывающая как процессы биомедицины, так и процессы экономического роста. Также были представлены постановка и решение обратной задачи неоклассической экономической модели Солоу и модели Менкью-Ромера-Уэйла (модернизированная модель Солоу с добавлением человеческого капитала). Были восстановлены параметры алгоритмом дифференциальной эволюции как в виде обычных коэффициентов, так и представленных в виде степени.

Модель неоклассического экономического роста получила развитие в виде пространственной модели Солоу, где для решения обратной задачи был проведен анализ чувствительности модели Солоу, и восстановлена производственная функция при постоянном и пространственно-зависимом технологическом уровне.

Таким образом можно с уверенностью сказать, что обобщенная модель применима как для решения математических моделей биомедицинских процессов, так и для решения математической модели экономического роста Солоу и ее модификаций при применении алгоритма дифференциальной эволюции, что дает точность восстановления параметров до 95%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа является завершённым научным исследованием, которое было посвящено численному моделированию обратных задач в биомедицине, построены теоретические аспекты этих задач, включая анализ идентифицируемости, являющийся важным шагом в исследовании математической модели и необходим для корректного решения обратной задачи.

В работе содержатся новые научно обоснованные результаты, совокупность которых является достижением в математическом моделировании процессов биомедицины и экономики.

Основные результаты и выводы диссертации заключаются в следующем:

1. Показана необходимость проведения анализа чувствительности параметров; методами Монте Карло, доверительных интервалов и методом корреляции матрицы был осуществлен анализ практической идентифицируемости для дальнейшего построения алгоритма регуляризации численного решения обратных задач. Исследования идентифицируемости обратных и некорректных задач ранее в Казахстане не проводились.

2. Исследована идентифицируемость для задач упрощенной и развернутой двухкамерной модели секреции С-пептида для профилактики сахарного диабета, представленной в виде обыкновенных дифференциальных уравнений. Были применены программные пакеты *potterswheel* и *AMIGO* для построения доверительных интервалов, функций правдоподобия и матрицы корреляции параметров для дальнейшего решения обратной задачи.

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, который ранее не использовался казахстанскими учеными. Установлено, что проведенная визуализация численных результатов показала хорошее согласование статистических данных с данными моделирования.

4. Была разработана универсальная модель, которая при различных значениях параметров позволяет описывать как процессы биомедицины, так и процессы экономического роста.

5. Была исследована неоклассическая экономическая модель Солоу. Установлено, что модель Менкью-Ромера-Уэйла является развитием модели Солоу за счёт включения человеческого капитала в факторы производства, что даёт возможность описать межстрановые различия экономических параметров.

6. Была исследована пространственная экономическая модель Солоу. С применением алгоритма дифференциальной эволюции была восстановлена производственная функция для временизависимого и постоянного технологического уровня.

Была поставлена задача идентификации параметров выбранной модели, заключающаяся в определении параметров системы по дополнительной информации. Был применен обобщенный метод наименьших квадратов для минимизации функционала при уточнении коэффициентов неоклассической

модели экономического роста, с использованием начальных данных. Установлено, что при выборе подходящих весовых коэффициентов, повышается устойчивость метода к ошибкам измерений, что важно в силу некорректности и переопределённости поставленной задачи.

Были разработаны численные методы идентификации неоклассических моделей экономического роста и было получено оптимизационное решение обратной задачи восстановления ее коэффициентов.

Была решена обратная задача восстановления производственной функции при постоянном и пространственно-зависимом технологическом уровне, проведен численный анализ.

Был применен алгоритм дифференциальной эволюции для решения задачи оптимизации для восстановления производственной функции и идентификации пространственной математической модели Солоу с использованием дополнительных измерений валового внутреннего продукта в фиксированных точках.

Поскольку обратная задача является некорректной, применяется регуляризованный алгоритм дифференциальной эволюции. Для получения оптимизированного решения обратной задачи алгоритм дифференциальной эволюции был распараллелен 32 ядрами. Установлено, что численные результаты для различных технологических уровней и погрешностей в измеренных данных показывают хороший результат с точностью восстановления производственной функции более 95% (при уровне ошибки в измеренных данных 10%).

Результаты исследований хорошо согласуются с результатами работ других авторов, изучавших применение идентифицируемости при решении обратных задач в различных областях естествознания и экономики.

Инновационность исследований заключается в том, что разработанные программные продукты могут быть адаптированы для решения широкого класса обратных и некорректных задач, встречающихся во многих практических приложениях, которые возникают в междисциплинарных областях.

Оценка полноты решений поставленных задач. В результате проведенных исследований в диссертационной работе рассмотрены математические модели двухкамерной секреции С-пептида и экономического роста Солоу. Для анализа идентифицируемости моделей в работе используются метод Монте Карло, доверительных интервалов и метод корреляции матрицы, которые дают представление о восстанавливаемости значений параметров модели. Восстановлены параметры двухкамерной модели секреции С-пептида, описывающие скорость перехода концентрации из одной камеры в другую, для профилактики сахарного диабета. Разработана универсальная модель, описывающая как биомедицинские, так и экономические процессы, при различных значениях параметров. Исследована модель неоклассического экономического роста Солоу, а также ее модификации, как добавление человеческого капитала, так и пространственная модель Солоу. Рассмотрены случаи постоянного и зависящего от времени технологического роста. Проведен

численный анализ моделей, выявлено влияние параметров на развитие страновой экономики и прогноз в будущем. Указанное подтверждает выполнение в диссертационной работе всех поставленных задач и достижение цели исследования.

Рекомендации по конкретному использованию полученных результатов. Данное диссертационное исследование в области биологии и медицины позволило применить новые подходы и методы исследования в математическом моделировании, давая возможность прогнозировать течение болезни пациента, обновляя протокол лечения индивида по мере необходимости, или прогнозировать возможный сценарий хода эпидемии.

Разработка численных методов идентификации моделей экономики и финансовой математики, является первостепенной задачей не только государственных структур, но и корпораций, и банковского сектора. При нынешнем мировом экономическом кризисе в связи с введенными ограничениями эти задачи становятся особенно своевременными.

Оценка научного уровня выполненной работы в сравнении с лучшими достижениями в данной области. Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современных вычислительных технологий и новых методов. Применение в работе ранее не используемых численных методов решения обратных задач вносит новизну в их исследовательский аппарат. Работа выполнена на уровне лучших достижений в исследуемой области. В ней исследуются малоизученные методы анализа идентифицируемости и восстановления параметров модели, необходимой для решения обратных задач.

В связи со сказанным, результаты данной диссертационной работы конкурентоспособны, выполнены на современном научном уровне и максимально приближены к реальным условиям здравоохранения и экономических рынков РК.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность и глубокое уважение своим зарубежным научным консультантам член-корреспонденту РАН Кабанихину Сергею Игоревичу за выбор актуального направления исследования, своевременные советы и наставления, возможность общения с мировым научным сообществом и доктору PhD, профессору Ксин-Ши Янгу (Xin-She Yang) за теплый прием в Англии и подбор эффективного метода исследования. Также выражает безмерную благодарность своему отечественному научному руководителю д.ф.-м.н., профессору Бектемесову Мактагали Абдимажитовичу за общее руководство работой и постоянную поддержку.

Автор благодарит своих соавторов и коллег за интересную совместную исследовательскую деятельность и предоставленные возможности использования ресурсов КазНУ им. аль-Фараби, Университета Миддлсекс (Лондон, Англия), ИВМиМГ СО РАН и НГУ (Новосибирск, Россия).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Engl H.W., Flamm C., Kügler P., Lu J., Müller S., Schuster P. Inverse problems in systems biology // *Inverse Problems*. – 2009. – No. 25 (12), 123014. – 51 p. DOI: 10.1088/0266-5611/25/12/123014.

2 Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии: Вычислительные методы и эксперименты // Г.И. Марчук. – 3-е изд., перераб. И доп. – Москва: Наука, 1991. – 300 с.

3 Romanyukha A., Yashin A. Age related changes in population of peripheral T cells: Towards a model of immunosenescent // *Mech. Ageing Dev.*, 2003. - No. 124. – pp.433-443.

4 Михальский А.И., Яшин А.И. Биологическая регуляция и продолжительность жизни // *Проб. Управл.* – 2003. - № 3. – С. 61-65.

5 Романюха А.А., Руднев С.Г., Зуев С.М. Анализ данных и моделирование инфекционных заболеваний // *Современные проблемы вычислительной математики и математического моделирования*. Т. 2. – М.: Наука, 2005. – С. 352-404.

6 Carson E., Cobelli C. *Modelling methodology for physiology and medicine*. – New York: Academic Press, 2001. – 421 p.

7 Waaler H., Geser A., Andersen S. The Use of Mathematical Models in the Study of Epidemiology of Tuberculosis // *Am J Public Health Nations Health*. – 1962. – No. 52 (6). – 1002-13. DOI: 10.2105/ajph.52.6.1002.

8 Waaler H., Anton G., Stig A. The Use of Mathematical Models in the Study of Epidemiology of Tuberculosis // *American journal of public health and the nation's health*. – No.52 (6): 1002-13, July 1962.

9 Waaler H.T., Piot M.A. The use of an epidemiological model for estimating the effectiveness of tuberculosis control measures. *Bulletin of the World Health Organization*, 41(1), 75-93, 1969. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/262217>

10 Banks H.T., Hu Sh., Thompson W.C. *Modeling and Inverse Problems in the Presence of Uncertainty*. New York: Chapman and Hall // CRC. – 2014.

11 Banks H.T., Kabanikhin S.I., Krivorotko O.I., Yermolenko D.V. A numerical algorithm for constructing an individual mathematical model of HIV dynamics at cellular level // *Journal of Inverse and ill-Posed Problems*. 2018. – Vol. 26. – No. 6. – P. 859-873.

12 Кабанихин С.И., Криворотько О.И., Воронов Д.А., Бектемесов Ж.М. Практическая идентифицируемость математических моделей биомедицинских процессов // *Вестник КазНУ, Серия математика, механика, информатика*. Казахский национальный университет им. аль-Фараби. – 2017. - №3 (95). – С. 105-118.

13 Browning A.P., Warne D.J., Burrage K., Baker R.E., Simpson M.J. Identifiability analysis for stochastic differential equation models in systems biology // *J. R. Soc. Interface*. – 2020/ - 1720200652.

14 Massonis G., Banga J.R., Villaverde A.F. Structural identifiability and observability of compartmental models of the COVID-19 pandemic. *Annual Reviews in Control.* – 2020. – 10.1016/j.arcontrol.2020.12.001.

15 Goshtasbi A., Chen J., Waldecker J.R., Hirano Sh., Ersal T. Effective Parameterization of PEM Fuel Cell Models – Part I: Sensitivity Analysis and Parameter Identifiability. *Journal of the Electrochemical Society*, 2020. – 167 044504. – 19 p.

16 Габасов Р., Кириллова Ф.М. Качественная теория оптимальных процессов. – Москва: Наука, 1971. – 508 с.

17 Glover K., Willems J. Parametrization of linear dynamical systems: canonical forms and identifiability // *IEEE Trans. On Automatic Control.* – 1974. – Vol. 19. – pp. 640-646.

18 Bellman R. On structural identifiability // *Mathematical Biosciences.* – 1970. – Vol. 30, No.4. – pp. 65-74.

19 Grewal M., Glover K. Identifiability of linear and nonlinear dynamical systems // *IEEE Trans. On Automatic Control.* – 1976. – Vol. 21, No. 6. – pp. 833-837.

20 Vajda S. Identifiability of first order reaction systems // *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis.* – 1979. – Vol. 11. - No. 1. – pp. 39-43.

21 Reid J.G. Structural identifiability in linear time invariant systems // *IEEE Trans. On Automatic Control.* – 1977. – Vol. 22, No. 2. – pp. 242-246.

22 Cobelli C., Di Stefano J. Parameter and Structural Identifiability Concepts and Ambiguities: A Critical Review and Analysis // *Amer. J. Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* – 1980. – Vol. 3. - No. 3. – pp. 369-380.

23 Tunali T.T. New results for identifiability of nonlinear systems // *IEEE Transactions on Automatic Control.* – 1987. – Vol. 32. – No. 2. – pp. 146-154.

24 Щербак В.Ф. Условия идентифицируемости динамических систем // *Математическая физика.* – 1983. – Т. 34. – С. 105-108.

25 Леваков А.А. Идентификация нелинейных систем // *Дифференциальные уравнения.* – 1983. – Т. 19, № 6. – С. 1074-1078.

26 Карелин В.В. Алгоритм для оценки вектора параметров линейных динамических систем с дискретно-измеряемыми функциями // *Вопросы механики и процессов управления.* – 1982. – Т. 359, № 5.

27 Cobelli C., Lepschy G. Identifiability of compartmental systems and related structural properties // *Mathematical Biosciences.* – 1976. – Vol. 132. – No.2. – pp. 115-140.

28 Saccomani M., Cobelli C. Qualitative experiment designing physiological system identification // *IEEE Control System.* – 1992. – Vol. 12. – No.6. – pp. 18-23.

29 Mori J.D. Optimal nonuniform sampling interval and test input design for identification of physiological systems from very limited data // *IEEE Trans Aut Control.* - 1979. – Vol. 24. – pp. 893-900.

30 DiStefano J. Tracer experiment design for unique identification of nonlinear physiological systems // *Amer. J. Physiology.* – 1976. – Vol. 6. – No. 3. – pp. 131-141.

31 Brown R. Compartmental system analysis: state of the art // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* – 1980. – Vol. 14. – No.3. – pp. 31-41.

-
- 32 Brown R. Identifiability: role in design of pharmacokinetic experiments // IEEE Transaction on Biomedical engineering. – 1982. – Vol. 14. – No.3. – pp. 31-41.
- 33 Meshkat N., Eisenberg M., DiStefano J. An algorithm for finding globally identifiable parameter combinations of nonlinear ODE models using Groebner Bases // Mathematical Biosciences. – 2009. – Vol. 222. – pp. 61-72.
- 34 Bellu G., Saccomani M.P. DAYSI: A new software tool to test global identifiability of biological and physiological systems // Comput. Methods programs biomed. – 2007. – Vol. 88. – pp. 52-61.
- 35 Saccomani M. An effective automatic procedure for testing parameter identifiability of HIV/AIDS models // Bulletin of Mathematical Biology. – 2011. – Vol. 73. – No. 8. – pp. 1734-1753.
- 36 Meshkat N., Anderson J.D. Alternative to Ritt's Pseudodivision for finding the input-output equations of multi-output models // Mathematical Biosciences. – 2012. – Vol. 239. – No.1. – pp. 117-123.
- 37 Meshkat N. Identifiable reparametrizations of linear compartment models // J. Symbolic Computation. – 2014. – Vol. 63.- pp. 46-67.
- 38 Meshkat N., Kuo C.E., DiStefano J. On finding and using identifiable parameter combinations in nonlinear dynamic systems biology models and COMBOS: A novel web implementation // Plos One. – 2014. – Vol. 9. – No.10.
- 39 Carson E., Cobelli C. Introduction to modelling in physiology and medicine. – New-York: Academic Press, 2008. – 324 p.
- 40 Audoly S. On the identifiability of linear compartmental system: are visited transfer function approach based on topological properties // Mathematical Biosciences. – 1983. – Vol. 10. – No. 5. – pp. 10-17.
- 41 Walter E.Y., Lecourtier J.H. On the structural output distinguishability of parametric models, and its relations with structural identifiability // IEEE Trans. Aut. Controll. – 1984. – Vol. 1. – pp. 60-67.
- 42 Miao H., Xia X., Perelson A., Wu H. On Identifiability of Nonlinear ODE Models and Applied in Viral Dynamics // SIAM review. Society for Industrial and Applied Mathematics. – 2011. – Vol. 53. – pp. 3-39. DOI: 10.1137/090757009
- 43 Metropolis N., Ulam S. The Monte Carlo method // J. Am Stat Assoc. – 1949. – Vol. 44 (247). – pp. 335-341. DOI: 10.1080/01621459.1949.10483310
- 44 Petersen B., Gernaey K., Vanrolleghem P. Practical Identifiability of Model Parameters by Combined Respirometric-Titrimetric Measurements // Water science and technology: a journal of the International Association on Water Pollution Research. – 2001. – Vol. 43. – pp. 347-355.
- 45 Trees V. Detection, estimation, and modulation theory, Part I // Wiley, New-York. – 1968.
- 46 Freiden B.R. Science from Fisher Information // Cambridge University Press, New-York. – 2004.
- 47 Rao C.R. Information and the accuracy attainable in the estimation of statistical parameters // Bull. Calcutta Math. Soc. – 1945. – Vol. 37. – pp. 81-89.

-
- 48 Rodriguez-Fernandez M., Egea J.A., Banga J. Novel Metaheuristic for Parameter Estimation in Nonlinear Dynamic Biological Systems // BMC bioinformatics. – 2006. – Vol. 7. – pp. 483.
- 49 Meeker W., Escobar L. Teaching about approximate confidence regions based on maximum likelihood estimation // The American Statistician. – 1995.
- 50 Saltelli A., Chan K., Scott M. Sensitivity Analysis // Wiley Series in Probability and Statistics, John Wiley & Son, New-York. – 2000.
- 51 Cacuci D.G. Sensitivity and Uncertainty Analysis: Theory, Vol. 1 // Chapman & Hall/CRC Boca Raton, FL. – 2003.
- 52 Balsa-Canto E., Henriques D., Gábor A., Banga J.R. AMIGO2. Theoretical Background // (Bio)Process Engineering Group. IIM-CSIC, Spain. - June 9, 2016. – 28 p.
- 53 Toffolo G.M., Cobelli C. Chapter 11 – Insulin Modeling // Modeling Methodology for Physiology and Medicine. Academic Press. – 2001. – pp. 305-335, <https://doi.org/10.1016/B978-012160245-1/50012-X>
- 54 Clark P.M/ Assays for insulin, proinsulin and C-peptide. Ann. Clin Biochem. – 1999. – Vol. 36. – pp. 541-564.
- 55 Shapiro E.T., Tillil H., Rubenstein A.H., Polonsky K.S. Peripheral insulin parallels changes in insulin secretion more closely than C-peptide after bolus intravenous glucose administration. J. Clin Endocrinol & Metab. – 1988. – Vol. 67(5). - pp. 194-199. DOI:10.1210/jcem-67-5-1094
- 56 Chandni R., Paul B.J., Udayabhaskaram V., Ramamoorthy K.P. A study of non-obese diabetes mellitus in adults in a tertiary care hospital in Kerala, India // International Journal of Diabetes in Developing Countries. – 2003. – Vol. 33(2). – pp. 83-85. DOI:1.1007/s13410-013-0113-7
- 57 Промежуточный отчет о научно-исследовательской работе по теме: Численные методы идентифицируемости обратных и некорректных задач естествознания. ИРН АР0513412. – 2018. – 100 с.
- 58 Eaton R.P., Allen R.C., Schade D.S., Erickon K.M., Standefer J. Prehepatic Insulin Production in Man: Kinetic Analysis Using Peripheral Connecting Peptide Behavior // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. -1980. – No. 51 (3). - pp. 520-528. DOI:10.1210/jcem-51-3-520
- 59 Kabanikhin S., Krivorotko O., Zhang Sh. and Kashtanova V. Global and local optimization in identification of parabolic systems // Journal of Inverse and Ill-posed problems. – 2020.
- 60 Price K.V., Storn R.N. and Lampinen J.A. Differential Evolution // Nat. Comput. Ser., Springer, Berlin. – 2005.
- 61 Storn R. Differential Evolution Research – Trends and open questions, in: Advances in Differential Evolution // Stud. Comput. Intell. 143. Springer, Berlin. – 2008.
- 62 Storn R., Price K. Differential Evolution – A simple and efficient adaptive scheme for global optimization over continuous spaces // Report no. TR – 95 – 012, International Computer Science Institute, Berkeley. – 1995.

-
- 63 Storn R., Price K. Differential Evolution – a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces // *J. Global Optim.* – 1997. – Vol. 11 (4). – pp. 341-359.
- 64 Qing A. *Differential Evolution: Fundamentals and Applications in Electrical Engineering* // John Wiley & Sons, New York. -2009.
- 65 Dasgupta S., Das S., Biswas and Abraham A. In stability and convergence of the population – dynamics in differential evolution // *AI Commun.* – 2009. – Vol. 22 (1). – pp. 1-20.
- 66 Hahn W. *Theory and Application of Liapunov's Direct Method* // Prentice-Hall, Englewood Clifs. – 1963.
- 67 Kennedy J., Eberhart R. *Particle Swarm Optimization* // IEEE International Conference in Neural Networks, IEEE Press, Piscataway. – 1995. – pp. 1942-1948.
- 68 Kirkpatrick S., Gelatt C.D., Vecchi Jr. and M.P. Optimization by simulated annealing // *Science.* – 1983. – Vol. 220 (4598). – pp. 671-680.
- 69 Kabanikhin S.I., Bektemessov M.A., Shishlenin M.A., Yang Xin-She, Bektemessov Zh. Application of differential evolution for solving the Solow model with the addition of human capital // *Вестник КазНУ, Серия математика, механика, информатика. Казахский национальный университет им. аль-Фараби.* – 2018. - №2 (98). – С. 57-66.
- 70 Yermolenko D.V., Krivorotko O.I., Kabanikhin S.I., Bektemessov Zh. Optimal treatment control for the mathematical model of HIV dynamics // *Материалы VIII международной научно-методической конференции «Математическое моделирование и информационные технологии в образовании и науке» КазНПУ им. Абая. - Алматы, 3-4 октября 2018.* – С. 142-145.
- 71 Kabanikhin S.I., Bektemessov M.A., Krivorotko O.I., Bektemessov Zh.M. Determination of the coefficients of nonlinear ordinary differential equations systems using additional statistical information // *International Journal of Mathematics and Physics.* – 2019. – [S.I.], Vol. 10. – No. 1. – pp. 36-42.
- 72 Solow R.M. A contribution to the theory of economic growth // *Quart. J. Econ.* – 1956. – Vol. 70. – pp. 65-94.
- 73 McQuinn K., Whelan K. “Europe’s Long-Term Growth Prospects: With and Without Structural Reforms” // *Papes WP501, Economic and Social Research Institute (ESRI).* – 2015.
- 74 Edward M., Roland G. The Long-run Impact of Bombing Vietnam // *Journal of Development Economics.* – 2011. – No. 96 (1). – pp. 1-15.
- 75 Krugman P. The Myth of Asia’s Miracle. *Foreign Affairs. Council on Foreign Relations.* – 1994. – Vol. 73. - No. 6. – pp. 62-78.
- 76 Cayssials G., Picasso S. The Solow-Swan model with endogenous population growth // *Journal of Dynamic & Games.* – 2020. 7(3). – pp. 17-208. DOI: 10.3934/jdg.2020014.
- 77 Acikgoz S., Mert M. A short note on the fallacy of identification of technological progress in models of economics growth // *SAGE Open* 5 (2015). - pp. 1-5.

-
- 78 Varszegi B. On the convergence and the steady state in a delayed Solow model // IFAC-Papers on Line 51 (2018). - pp. 94-99.
- 79 Gumpert M. Regional economic disparities under the Solow model // Qual. Quant. (2009), DOI: 10.1007/s11135-019-00836-2.
- 80 Juchem Neto J.P., Claeysen J.C.R., Porto Junior S.S. Returns to scale in a spatial Solow-Swan economic growth model // Phys. A 533 (2019), Article ID 122055.
- 81 Prettner K., Kufenko V., Geloso V. Divergence, convergence, and the History-augmented Solow model // Struct. Change Econ. Dynam. 53 (2000.). - pp. 62-76.
- 82 Davalos J., Munguia R., Urzua S. Estimation of the Solow-Cobb-Douglas economic growth model with a Kalman filter: an observability-based approach // Heliyon 5 (2019), e0159.
- 83 Bayanjargal D., Enkhbat R., Griewank A. Global optimization approach to the Solow growth theory // Adv. Model. Optimiz. 12 (2010). - pp. 133-140.
- 84 Horst R., Pardalos P.M., Thoai N.V. Introduction to Global Optimization // Nonconvex Optim. Appl. 3, Kluwer Academic, Dordrecht, 1995.
- 85 Smirnov R.G., Wang K. In search of a new economic model determined by logistic growth // European J. Appl. Math. 31 (2020), No. 2. - pp. 339-368.
- 86 Sato R. The impact of technical change on the holotheticity of production functions // Rev. Econ. Stud. 47 (1980). - pp. 767-776.
- 87 Engbers R., Burger M., Capasso V. Inverse problems in geographical economics: Parameter identification in the spatial Solow model // Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. A Math. Phys. Eng. Sci. 372 (2014), no. 2028, Article ID 201304002.
- 88 Wright S.J., Nocedal J. Numerical Optimization // Springer Ser. Oper. Res. Financ. Eng., Springer, New York, 1999.
- 89 Anita S., Capasso V., Kunze H., Torre D.La. Dynamics and control of an integro-differential system of geographical economics // Ann. Acad. Rom. Sci. Ser. Math. Appl. 7 (2015). - No. 1. – pp. 8-26.
- 90 Burger M., Caffarelli L., Markowich P.A. Partial differential equation models in the socio-economic sciences // Philos. Trans R. Soc. Lond. Ser. A Math. Phys. Eng. Sci. 372 (2014). - No. 2028, Article ID 20130406.
- 91 Бектемесов Ж.М. Восстановление параметров в экономической модели Солоу с применением алгоритма дифференциальной эволюции // VI Международные Фарабиевские чтения. Материалы международной конференции студентов и молодых ученых «Фараби Әлемі», Алматы, Казахстан. - 8-11 апреля 2019. – С. 83.
- 92 Temple J. The Growth Evidence // Journal of economic Literature. -1999. – Vol. 37, No. 1. - pp. 112-156.
- 93 Durlauf S.N., Johnson P.A., Temple J.R.W. Chapter 8 Growth Econometrics // Handwork of Economic Growth. -2005. – Vol. 1. – pp. 555-677.
- 94 Krugman P. Increasing returns and economic geography // J. Political Econ. 99 (1991). - pp. 483-499.
- 95 Mossay P. Increasing returns and heterogeneity in a spatial economy // Regional Sci. Urban Econ. 3 (2003). – pp. 419-444.

-
- 96 Kondakova E.A., Kabanikhin S.I., Bektemessov Zh. The optimal control method for stochastic differential equations in finance economy // Вестник КазНПУ им. Абая, Серия «Физико-математические науки», - 2018. - №4 (64). – С. 37-40.
- 97 Kabanikhin S.I., Bektemessov M.A., Krivorotko O.I., Bektemessov Zh.M. Solving an Inverse Problem for the Spatial Solow Mathematical Model // Inverse Problems, Design and Optimization Symposium – IPDO219. Tianjin, China. – September 24-26, 2019.
- 98 Engbers R. Spatial Structures in Geographical Economics // Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, 2009.
- 99 Camacho C., Zou B., Briani M. On the dynamics of capital accumulation across space // European J. Oper. Res. – 2008. – Vol. 186. - No. 2. – pp. 451-456.
- 100 Kabanikhin S., Krivorotko O., Bektemessov Zh., Bektemessov M., Zhang S. Differential evolution algorithm of solving an inverse problem for the spatial Solow mathematical model // Journal of Inverse and Ill-Posed Problems. – 2020. – No. 5 (28). – pp. 761-774.
- 101 Capasso V., Engbers R., Torre D. La. On a spatial Solow model with technological diffusion and nonconcave production function // Nonlinear Anal. Real World Appl. – 2010. – Vol. 11. - No. 5. – pp. 3858-3876.
- 102 Kabanikhin S.I. Definitions and examples of inverse and ill-posed problems // Inverse Ill-Posed Probl. – 2008. – Vol. 16. - No. 4. – pp. 317-357.
- 103 Balkaya C. An implementation of differential evolution algorithm for inversion of geoelectrical data // Journal of Applied Geophysics. – 2013. – Vol. 98. – pp. 160-175.
- 104 Bektemessov Zh. Identifiability in mathematical models // IV Международные Фарабиевские чтения. Материалы международной конференции студентов и молодых ученых «Фараби Әлемі». – Алматы, Казахстан. – 2017.
- 105 Yang X.-S., Bektemessov Zh. Parameter estimation of nonlinear dynamical systems using differential evolution // VI Конгресс математического общества тюркоязычных стран. Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан, 2-5 октябрь 2017.
- 106 Bektemessov Zh. Identifiability analysis of nonlinear dynamical system // Abstracts the 3-rd International Symposium «Mathematical Modeling and High-Performance Computing in Bioinformatics, Biomedicine and Biotechnology». – Novosibirsk, Russia, 21-24.08, 2018. – pp. 13.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Пример неидентифицируемости параметров модели биомедицины

Рассмотрим модель [A1] контроля глюкозы-инсулина (A1), где также используется камерный подход к моделированию фармакокинетических процессов.

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = -q_1x_1(t) - q_2x_2(t) + \delta(t), & x_1(0) = 0 \\ \dot{x}_2(t) = -q_3x_1(t) + q_4x_2(t), & x_2(0) = 0 \\ y_1(t) = \frac{x_1(t)}{V_1} \end{cases} \quad (A1)$$

где $x_1(t), x_2(t)$ – массы глюкозы (1-ая камера) и инсулина (2-ая камера) соответственно, $u(t) = \delta(t)$ – доза, $q = [q_1, q_2, q_3, q_4, V_1]$ – вектор неизвестных параметров, V_1 – объем камеры 1, V_2 – объем камеры 2.

Записав передаточную функцию для данной модели (A1), получаем:

$$H(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} = \frac{\frac{s+q_3}{V_1}}{s^2+(q_1+q_3)s+q_1q_3+q_2q_4} = \frac{\varphi_2s+\varphi_1}{s^2+\varphi_4s+\varphi_3} \quad (A2)$$

Записываем систему алгебраических уравнений (A3), приравнивая коэффициенты при мономах к наблюдаемым параметрам φ_i :

$$\begin{cases} \frac{q_3}{V_1} = \varphi_1, \\ \frac{1}{V_1} = \varphi_2, \\ q_1q_3 + q_2q_4 = \varphi_3, \\ q_1 + q_3 = \varphi_4. \end{cases} \quad (A3)$$

Система (A3) не имеет единственного решения, следовательно, модель априорно неидентифицируема и набор параметров q_1, q_2, q_3, q_4, V_1 априорно неидентифицируемы.

Однако, если предположить, что концентрация инсулина в плазме измерена:

$$y_2(t) = \frac{x_2(t)}{V_2},$$

тогда свойства идентифицируемости улучшатся и набор идентифицируемых параметров имеет вид:

$$q = [q_1, q_3, V_1, q_2 V_2, \frac{q_4}{V_2}]$$

Следует отметить, что с предположением о том, что, если значение V_2 известно или $V_1 = V_2$, модель станет априорно однозначно идентифицируема.

Список использованных источников Приложения А

- A1. Carson E., Cobelli C. Introduction to modelling in physiology and medicine. - New-York: Academic Press, 2008. – 324 p.

Пример оптимального контроля лечения ВИЧ

В работе [Б1] исследуется задача выбора оптимального контроля лечения для математической модели динамики ВИЧ инфекции. Проблема оптимального контроля сводится к задаче минимизации целевого функционала, который характеризует комбинацию вирусной нагрузки в организме и затрат на лечение. Для нахождения непрерывного контроля лечения в работе используется принцип максимума Понтрягина. Согласно этому принципу задача была сведена к задаче минимизации гамильтониана. Показано, что в конечный момент времени количество вируса и инфицированных клеток при применении оптимального контроля меньше, чем в случае применения полного лечения.

Математическая модель динамики ВИЧ [Б2] описывается следующей системой нелинейных дифференциальных уравнений (Б1) [Б1, С. 143]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{T}_1 = \lambda_1 - d_1 T_1 - (1 - \varepsilon) k_1 V T_1, \\ \dot{T}_2 = \lambda_2 - d_2 T_2 - (1 - f \varepsilon) k_2 V T_2, \\ \dot{T}_1^* = (1 - \varepsilon) k_1 V T_1 - \delta T_1^* - m_1 E T_1^*, \\ \dot{T}_2^* = (1 - f \varepsilon) k_2 V T_2 - \delta T_2^* - m_2 E T_2^*, \\ \dot{V} = N_T \delta (T_1^* + T_2^*) - c V - [(1 - \varepsilon) \rho_1 k_1 T_1 + (1 - f \varepsilon) \rho_2 k_2 T_2] V, \\ \dot{E} = \lambda_E + \frac{b_E (T_1^* + T_2^*)}{(T_1^* + T_2^*) + K_b} E + \frac{d_E (T_1^* + T_2^*)}{(T_1^* + T_2^*) + K_d} E - \delta_E E. \end{array} \right. \quad (Б1)$$

В качестве начальных условий для математической модели (Б1) взят следующий вектор [Б1, С. 143]:

$$T_1(0) = 10^6, T_2(0) = 3198, T_1^*(0) = 0, T_2^*(0) = 0, V(0) = 1, E(0) = 15 \quad (Б2)$$

Где (T_1, T_1^*) неинфицированные и инфицированные Т-лимфоциты, соответственно, (T_2, T_2^*) неинфицированные и инфицированные макрофаги, V – свободный вирус, E это иммунноэффекторы. Математическая модель (Б1) содержит 19 параметров, характеризующих заболевание и иммунную систему пациента: $\lambda_1, \lambda_2, d_1, d_2, k_1, k_2, \delta, m_1, m_2, N_T, c, \rho_1, \rho_2, \lambda_E, b_E, d_E, K_b, K_d, \delta_E$. Степень медицинского вмешательства в модели (А1) характеризуется параметрами ε и f , которые могут принимать значения в отрезке от 0 до 1. Чем ближе к 1, тем эффективнее лечение. Исходя из данных статьи [Б2, С. 18] значение параметра f выбрано равной 0.34 [Б1, С. 143].

Задача определения оптимального управления лечением состоит в нахождении функции лечения $\varepsilon(t)$ по известным параметрам модели (1) и

исходным данным (Б2). Эта задача сводится к задаче минимизации функционала $J(\varepsilon)$ вида [Б1, С. 143]:

$$J(\varepsilon) = \int_0^T (\omega_1 V(t) + \omega_2 \varepsilon^2(t)) dt \quad (Б3)$$

Здесь $\omega_1 = 0.1, \omega_2 = 10^4$ – это весовые константы вируса и контроля соответственно. Решая данную задачу, мы оптимизируем динамику лечения ВИЧ. Когда мы минимизируем функционал $J(\varepsilon)$, мы минимизируем как вирусную нагрузку, так и системные издержки для организма [Б1, С. 143].

Другими словами, необходимо найти оптимальный контроль лечения $\hat{\varepsilon}$, такой, чтобы

$$J(\hat{\varepsilon}) = \min J(\varepsilon | \varepsilon \in U), \quad (Б4)$$

где $U = \{\varepsilon(t) | 0 \leq a \leq \varepsilon \leq b \leq 1\}$ это набор элементов управления [Б1, С. 143].

Принцип максимума Понтрягина [Б3] дает необходимые условия для задачи оптимального управления. Согласно этому принципу задача (Б1) - (Б4) сводится к задаче минимизации гамильтониана H над $\varepsilon(t)$ [Б1, С. 143].

$$H = \omega_1 V(t) + \omega_2 \varepsilon^2(t) + \sum_{i=1}^6 \xi_i f_i \quad (Б5)$$

где f_i – правая часть i -го дифференциального уравнения системы (1), $i = 1, \dots, 6$.

Используя принцип максимума Понтрягина [Б3, С. 1115] и результаты существования оптимального управления [Б4], мы получаем следующую теорему [Б1, С. 143], [Б2, С. 36], [Б5].

Теорема 1. *Существует оптимальное управление $\hat{\varepsilon}(t)$ и соответствующая оптимальная траектория $\hat{T}_1, \hat{T}_2, \hat{T}_1^*, \hat{T}_2^*, \hat{V}, \hat{E}$ и \hat{J} , минимизирующая $J(\varepsilon)$ над U . Кроме того, существуют сопряженные функции $\xi_1, \xi_2, \xi_3, \xi_4, \xi_5, \xi_6$, удовлетворяющие*

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{\xi}_1 = -\{\xi_1(-d_1 - (1 - \varepsilon)k_1\hat{V}) + \xi_3(1 - \varepsilon)k_1\hat{V} - \xi_5(1 - \varepsilon)\rho_1 k_1\hat{V}\} \\ \dot{\xi}_2 = -\{\xi_2(-d_2 - (1 - f\varepsilon)k_2\hat{V}) + \xi_4(1 - f\varepsilon)k_2\hat{V} - \xi_5(1 - f\varepsilon)\rho_2 k_2\hat{V}\} \\ \dot{\xi}_3 = -\{\xi_3(-\delta - m_1\hat{E}) + \xi_5 N_T \delta + \xi_6 \left(\frac{b_E \hat{E} K_b}{(\hat{T}_1^* + \hat{T}_2^* + K_b)^2} - \frac{d_E \hat{E} K_d}{(\hat{T}_1^* + \hat{T}_2^* + K_d)^2} \right)\} \\ \dot{\xi}_4 = -\{\xi_4(-\delta - m_1\hat{E}) + \xi_5 N_T \delta + \xi_6 \left(\frac{b_E \hat{E} K_b}{(\hat{T}_1^* + \hat{T}_2^* + K_b)^2} - \frac{d_E \hat{E} K_d}{(\hat{T}_1^* + \hat{T}_2^* + K_d)^2} \right)\} \\ \dot{\xi}_5 = -\{\omega_1 - \xi_1(1 - \varepsilon)k_1\hat{T}_1 - \xi_2(1 - f\varepsilon)k_2\hat{T}_2 + \xi_3(1 - \varepsilon)k_1\hat{T}_1 + \\ + \xi_4(1 - f\varepsilon)k_2\hat{T}_2 + \xi_5(-c - (1 - \varepsilon)\rho_1 k_1\hat{T}_1 - (1 - f\varepsilon)\rho_2 k_2\hat{T}_2)\} \\ \dot{\xi}_6 = -\{-\xi_3 m_1 \hat{T}_1^* - \xi_4 m_2 \hat{T}_2^* + \xi_6 \left(\frac{b_E(\hat{T}_1^* + \hat{T}_2^*)}{(\hat{T}_1^* + \hat{T}_2^* + K_b)} - \frac{d_E(\hat{T}_1^* + \hat{T}_2^*)}{(\hat{T}_1^* + \hat{T}_2^* + K_d)} - \delta_E \right)\} \end{array} \right. \quad (Б6)$$

$$\xi_i(T) = 0, i = 1, \dots, 6. \quad (\text{Б7})$$

При этом оптимальное управление $\hat{\varepsilon}$ имеет следующий вид:

$$\hat{\varepsilon} = \max(a, \min(b, \frac{-(\xi_1 - \xi_3 + \rho_1 \xi_5)k_1 \hat{V} \hat{T}_1 - (\xi_2 - \xi_4 + \rho_2 \xi_5)fk_2 \hat{V} \hat{T}_2}{2\omega_2})) \quad (\text{Б8})$$

Численное решение задачи оптимального управления лечением

Используя полу-явную схему, был получен оптимальный контроль $\varepsilon(t)$ лечения (см. Рисунок Б1). На рисунке Б2 показано распределение концентрации свободного вируса V , инфицированных Т-лимфоцитов $T_1^*(t)$, инфицированных макрофагов $T_2^*(t)$, иммунных эффекторов $E(t)$, неинфицированных Т-лимфоцитов $T_1(t)$, неинфицированные макрофаги $T_2(t)$ для оптимального контроля, полученного с помощью принципа максимума Понтрягина (сплошная линия) и для полного контроля лечения $\varepsilon = 0.8$ (пунктирная линия). Видно, что в конечный момент времени количество вируса $V(t)$ и инфицированных клеток $T_1^*(T)$, $T_2^*(T)$ для оптимального контроля лечения меньше, чем в случае полного лечения ($\varepsilon = 0.8$). Но количество иммунных эффекторов $E(t)$ и количество неинфицированных Т-лимфоцитов $T_1(t)$ для полного лечения больше, чем для оптимального случая. Объясняется это тем, что при увеличении вирусной нагрузки в организме происходит обратный рост иммунного эффектора $E(t)$ и Т-лимфоцитов $T_1(t)$ [Б1, С. 144].

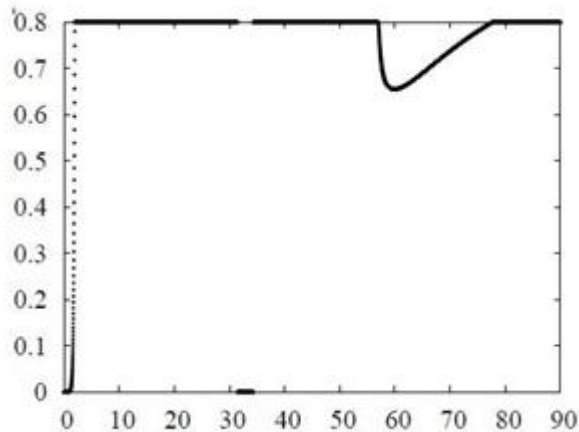


Рисунок Б1 - Оптимальный контроль лечения $\varepsilon(t)$, полученный с помощью принципа максимума Понтрягина.

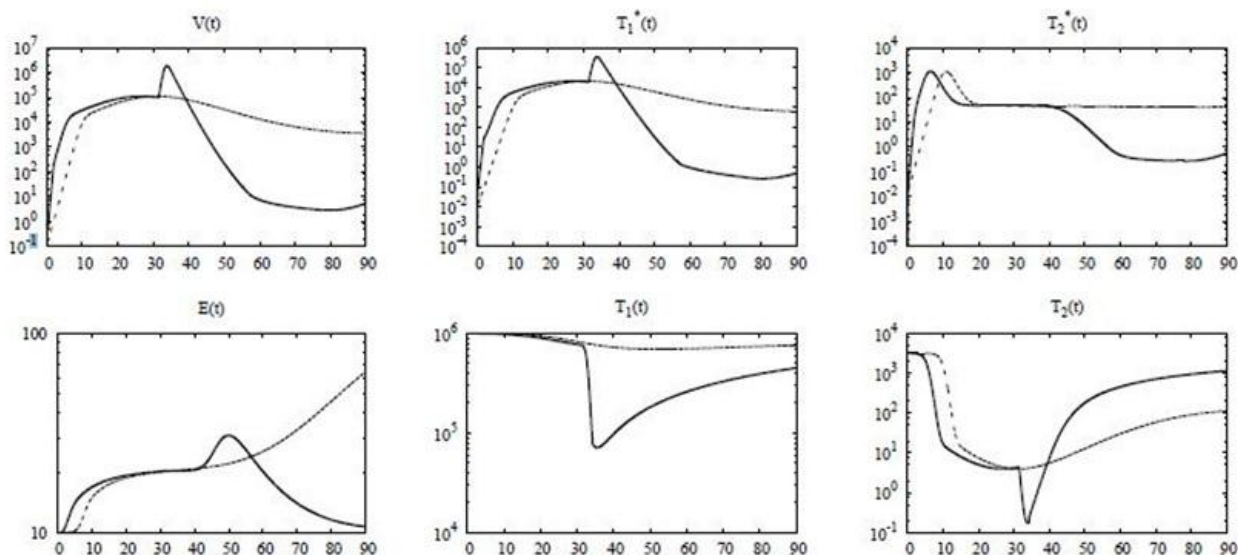


Рисунок Б2 - Концентрации свободного вируса $V(t)$, инфицированных Т-лимфоцитов $T_1^*(t)$, инфицированных макрофагов $T_2^*(t)$, иммунных эффекторов $E(t)$, неинфицированных Т-лимфоцитов $T_1(t)$, неинфицированных макрофагов $T_2(t)$ для оптимального контроля, полученного с помощью принципа максимума Понтрягина (сплошная линия) и для полного контроля лечения $\varepsilon = 0.8$ (пунктирная линия) в логарифмической шкале.

Список использованных источников Приложения Б

- Б1. Yermolenko D.V., Krivorotko O.I., Kabanikhin S.I., Bektemessov Zh. Optimal treatment control for the mathematical model of hiv dynamics // Материалы VIII международной научно-методической конференции «Математическое моделирование и информационные технологии в образовании и науке», КазНПУ имени Абая. Алматы, 3-4 октября 2018. – С.142-145.
- Б2. Adams B., Banks H., Kwon H.D. et al. HIV dynamics: Modeling, data analysis, and optimal treatment protocols // Journal of Computational and Applied Mathematics. 2005. Vol. 184. P. 10–49.
- Б3. Pontryagin L., Boltyanskii V., Gamkrelidze R. et al. The Mathematical Theory of Optimal Processes. New York: Wiley, 1962.
- Б4. Fleming W., Rishel R. Deterministic and Stochastic Optimal Control. New York: Springer Verlag, 1975.
- Б5. Hattaf K., Rachik M., Saadi S. et al. Optimal Control of Tuberculosis with Exogenous Reinfection // Applied Mathematical Sciences. 2009. V. 3, no. 5. P. 231–240.

Пример среднесрочного прогноза COVID-19 в Казахстане

В данной работе используется модель SEIR-D, где популяция делится на 5 групп. К четырем базовым популяциям SEIR добавляется популяция умерших от инфекции (D). Данный выбор модели основывается на том, что заболевание COVID-19 имеет достаточно длительный инкубационный период (5-14 дней), где инфицированный еще долго не проявляет каких-либо симптомов, при этом являясь носителем данного заболевания. Так же выбор модели обуславливается имевшимися данными. Исследование проводилось на основе официальных данных текущего состояния системы здравоохранения и принимаемых мер по охране здоровья людей.

В рамках модели SEIR-D рассматривается система из 5 нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений на отрезке времени $t \in [t_0, T]$ [B1]. В модели учитывается наличие инкубационного периода заболевания. Это достигается за счет второй группы населения – контактных (exposed). Таким образом, в процессе заражения восприимчивый к болезни человек сначала оказывается контактным и лишь потом становится инфицированным. А далее инфицированный либо выздоравливает, либо его ожидает летальный случай. Так же инфицированные без симптомов могут оказаться в группе с выздоровевшими, не зная даже о своей болезни. Что касается группы выздоровевших индивидуумов, то у них есть риск быть восприимчивыми к болезни (рис. B1).

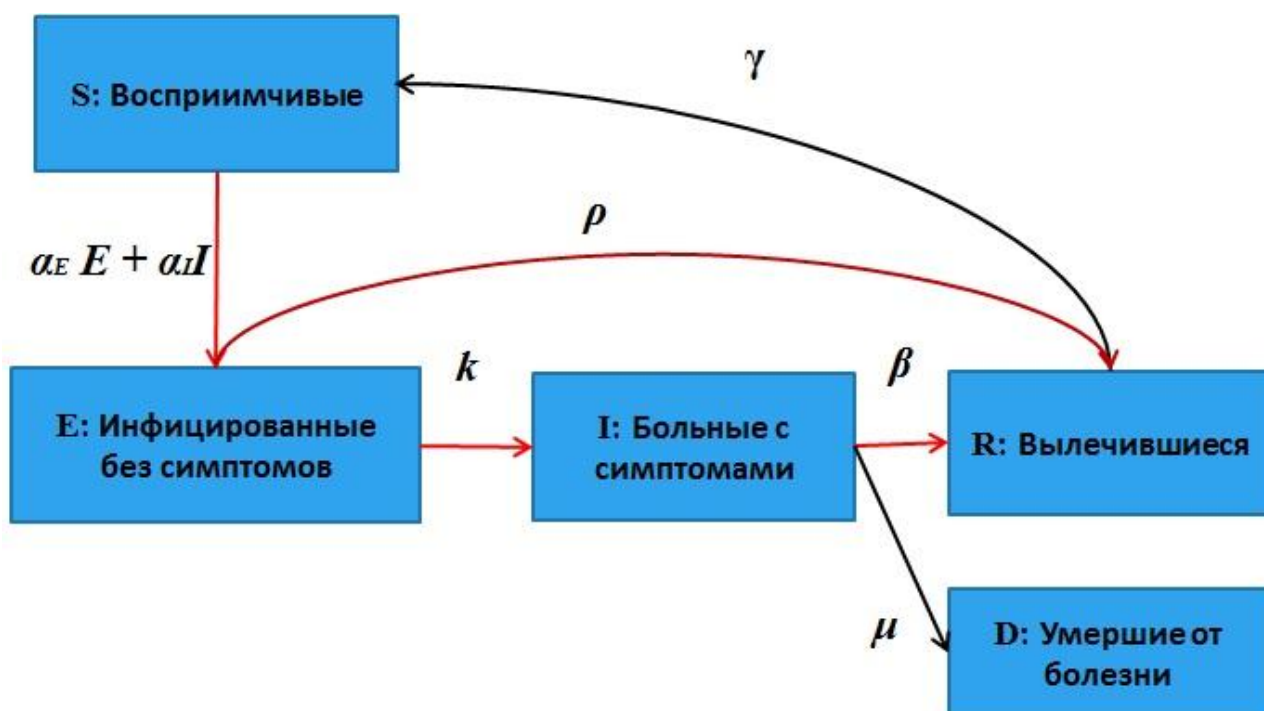


Рисунок B1 - Схема математической модели SEIR-D.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial S}{\partial t} = -\alpha_E \frac{S(t)E(t)}{N(t)} - \alpha_I \frac{S(t)I(t)}{N(t)} + \gamma R(t), \\ \frac{\partial E}{\partial t} = \alpha_E \frac{S(t)E(t)}{N(t)} + \alpha_I \frac{S(t)I(t)}{N(t)} - kE(t) - \rho E(t), \\ \frac{\partial I}{\partial t} = kE(t) - \beta I(t) - \mu I(t), \\ \frac{\partial R}{\partial t} = \beta I(t) + \rho E(t) - \gamma R(t), \\ \frac{\partial D}{\partial t} = \mu I(t). \end{array} \right. \quad (B1)$$

$$N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t) + D(t)$$

где S – восприимчивые индивидуумы, E – зараженные индивидуумы без симптомов, I – инфицированные индивидуумы с симптомами, R – вылечившиеся индивидуумы, D – летальные случаи заболевания среди населения, N – вся популяция. Описание параметров модели и их усредненное значение представлены в таблице B1.

Начальные данные:

$$S(t_0) = S_0; \quad E(t_0) = E_0; \quad I(t_0) = I_0; \quad R(t_0) = R_0; \quad D(t_0) = D_0. \quad (B2)$$

Таблица B1 - Описание параметров модели SEIR-D и их усредненное значение

Параметр	Описание	Усредненное значение
α_E	Параметр заражения между бессимптомной и восприимчивой группами населения ($\alpha_E \gg \alpha_I$)	0.65
α_I	Параметр заражения между инфицированным и восприимчивым населением, который связан с контагиозностью вируса и социальными факторами	0.005
γ	Скорость повторного заражения. Этот параметр является обратной величиной уровня иммунитета вируса (0 – устойчивый иммунитет)	(0)
k	Частота появления симптомов в открытых случаях, что приводит к переходу от бессимптомной к зараженной популяции	0.05
ρ	Скорость восстановления выявленных случаев (случаи, которые выявлены, но выздоравливают без каких-либо симптомов)	0.08

β	Скорость выздоровления зараженных случаев	0.1
μ	Уровень смертности зараженных случаев	0.02

Результаты. Для восстановления параметров и решения обратной задачи был использован алгоритм дифференциальной эволюции. Рассмотрим период времени с момента снятия жестких карантинных мер в Казахстане и момента, когда Министерство здравоохранения РК (МЗ) проводило подсчет статистики заболевших COVID-19 и пневмонией отдельно, т.е. с 1 июня 2020 г. Были использованы данные с официальных ресурсов по коронавирусу в Казахстане для сравнения с восстановленной функцией зарегистрированных инфицированных (рис. В2) и выздоровевших индивидуумов (рис. В3).

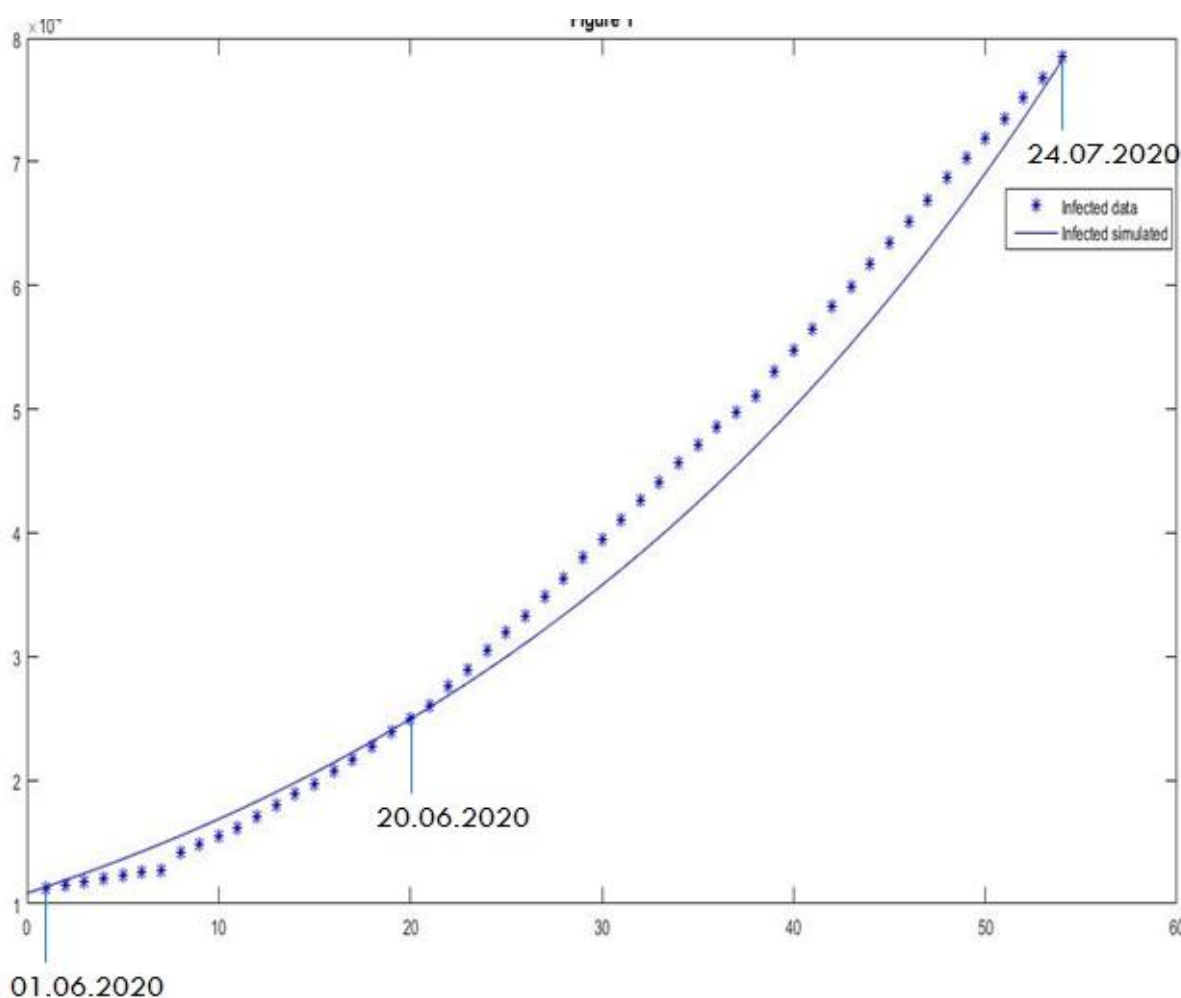


Рисунок В2 - Сравнение модельных данных по инфицированным больным с реально зарегистрированными больными COVID-19 в период с 01.06.2020 по 24.07.2020. График смоделированных инфицированных индивидуумов за счет восстановленных параметров- сплошная синяя линия. График зарегистрированных инфицированных индивидуумов – синие звездочки.

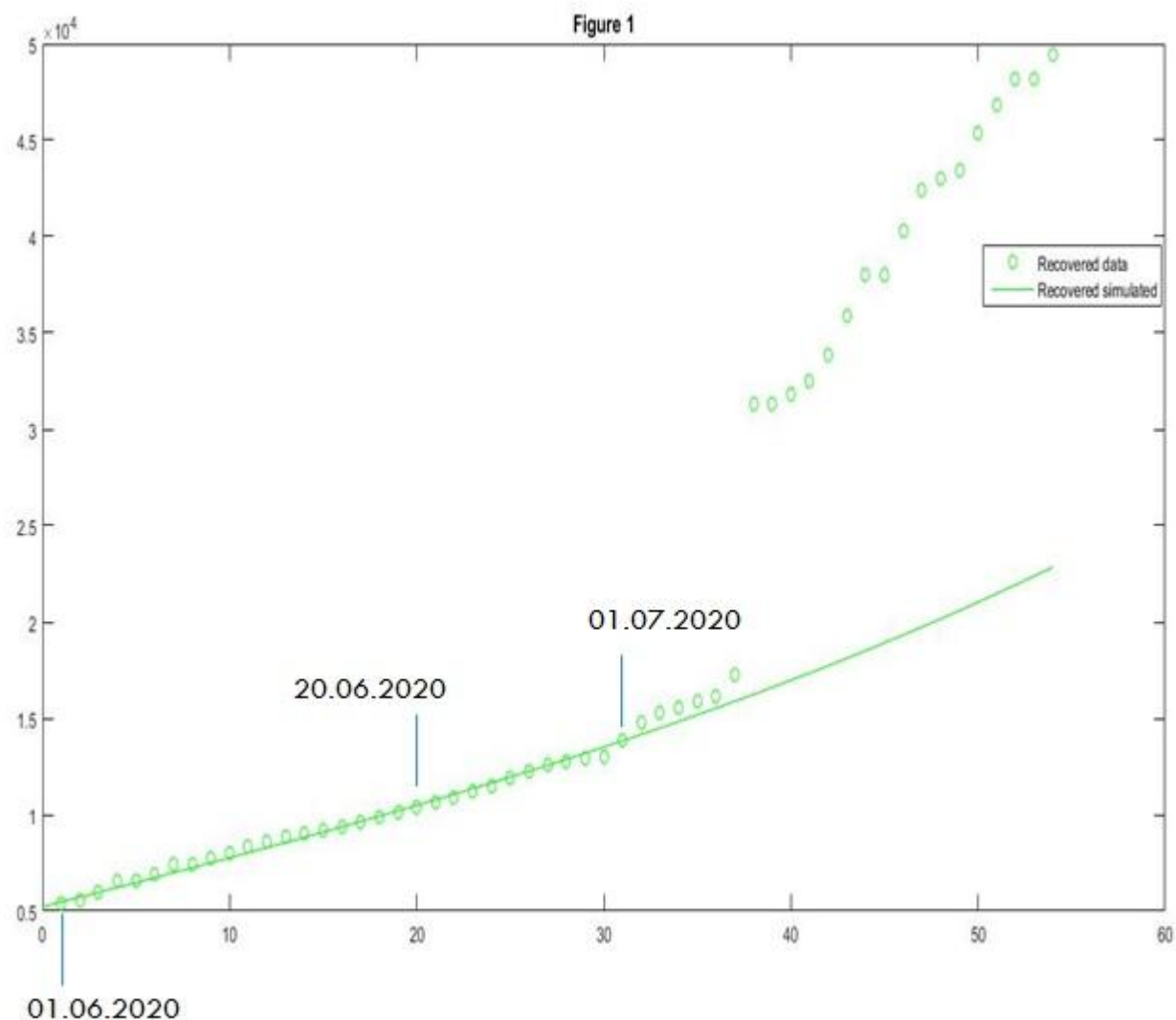


Рисунок В3 - Сравнение модельных данных по выздоровевшим инфицированным больным с реально зарегистрированными выздоровевшими от COVID-19 в период с 01.06.2020 по 24.07.2020. График смоделированных выздоровевших индивидуумов за счет восстановленных параметров - сплошная зеленая линия. График зарегистрированных выздоровевших индивидуумов – зеленые круляшки.

Но так как затем МЗ стали считать пневмонию как COVID-19, данные за тот период были объединены и количество выздоровевших резко выросло, что в результате дало резкий скачок реальных данных примерно на 17000 индивидуумов в день 07.07.2020. Такое развитие событий модель учесть не могла, поэтому далее был рассмотрен период начиная с 08.07.2020.

На период с 08.07.2020 по 24.07.2020 была проведена отдельная расчетная работа по восстановлению параметров модели SEIR-D и построена симуляция. Так на рисунке В4 можно заметить, что восстановленный график инфицированных полностью совпадает с официальными данными (синяя линия и звездочки).

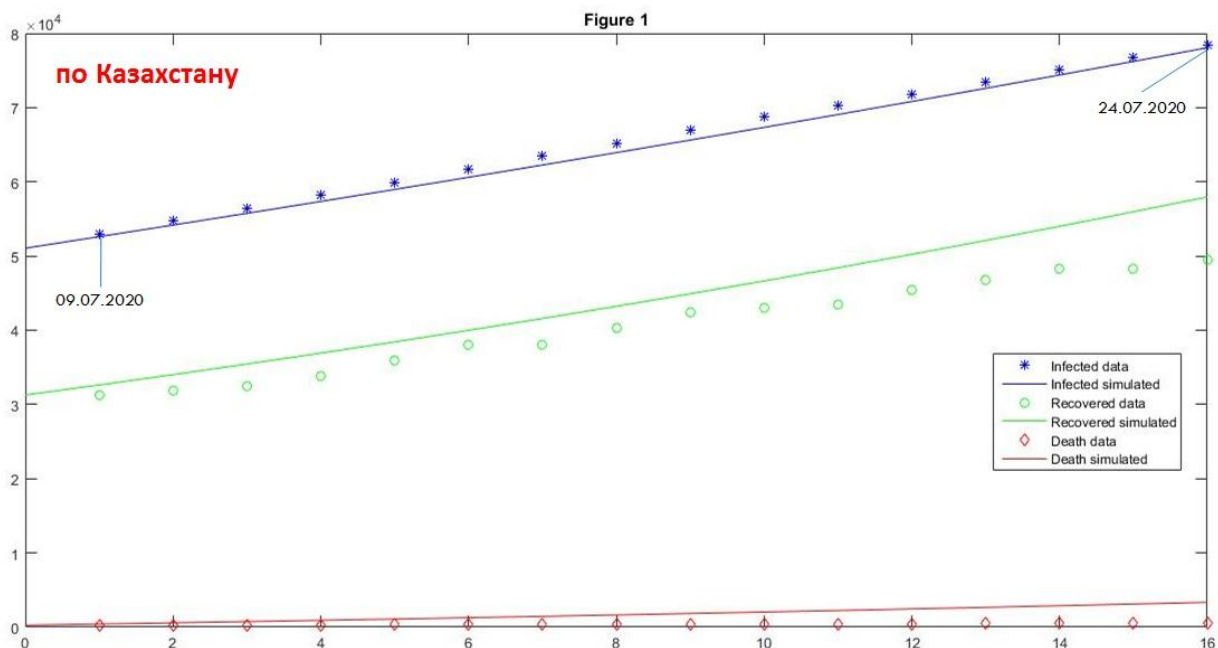


Рисунок В4 - Сравнение модельных данных по инфицированным, выздоровевшим и умершим с реально зарегистрированными случаями в период с 08.07.2020 по 24.07.2020. График смоделированных инфицированных, выздоровевших и умерших индивидуумов за счет восстановленных параметров – синие, зеленые и красные сплошные линии соответственно. График зарегистрированных инфицированных, выздоровевших и умерших индивидуумов – синие звездочки, зеленые кругляшки и красные ромбы соответственно.

Данные по выздоровевшим разнятся с смоделированными данными (зеленая линия и кругляшки на рис. В4), так как есть инфицированные индивидуумы не обращавшиеся в больницы, поликлиники и скорую помощь, но при этом выздоровели. Тоже касается и летальные случаи заболевания (красная линия и ромбы на рис. В4).

Так как метод себя оправдал и показал более чем правдоподобные результаты симуляции схожие с реальными данными, был проведен прогноз на месяц (период с 08.07.2020 до 08.08.2020), полгода (до 06.01.2021) и год (до 08.07.2021).

Список использованных источников Приложения В

В1. R. Sameni. Mathematical Modeling of Epidemic Diseases. A Case Study of the COVID-19 Coronavirus. - arXiv:2003.11371. 2020.