Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КАРЄВА ВАЛЕРІЯ ВІТАЛІЇВНА

УДК 519.857, 519.67, 51-76, 004.942

ДИСЕРТАЦІЯ

ЗАДАЧА ЗНАХОДЖЕННЯ ВЕРХНЬОЇ ОЦІНКИ ОПТИМАЛЬНОСТІ ДЛЯ СТРАТЕГІЙ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПЕЧІНКИ МЕТОДАМИ АДАПТИВНОГО ДИНАМІЧНОГО ПРОГРАМУВАННЯ

Спеціальність 113 Прикладна математика

(Галузь знань 11 Математика та статистика)

Подається на здобуття наукового ступеня
доктора філософії з прикладної математики.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання
ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело.

_____ В. В. Карєва

Науковий керівник: Коробов Валерій Іванович,
доктор фізико-математичних наук, професор

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Карєва В.В. Задача знаходження верхньої оцінки оптимальності для стратегій регенерації печінки методами адаптивного динамічного програмування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 113 Прикладна математика (Галузь знань 11 Математика та статистика). – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Міністерства освіти і науки України, Харків, 2025.

Дисертацію присвячено математичному моделюванню процесів регенерації печінки у вигляді узагальнених рівнянь Лотки-Вольтерра та визначенню критеріїв оптимальності для знаходження стратегій відновлення печінки. В дисертації розглянуто методи адаптивного динамічного програмування для розв'язання задачі знаходження верхньої оцінки оптимальності для стратегій регенерації печінки.

Перший розділ присвячений історії вивчення питань, розглянутих в дисертації. Наводиться стислий опис флагманських проєктів, які були присвячені дослідженню печінки і побудові математичних моделей для неї. Сформульовані відомі методи моделювання біологічних процесів і наведені приклади з вищезазначених проєктів. Також розглядаються можливі підходи до задачі оптимізації, що використовуються в подальшому.

У **другому розділі** детально проаналізовано ключові процеси, які забезпечують регенерацію печінки за умов помірного токсичного впливу та часткової гепатектомії. До таких процесів належать реплікація клітин, гіперплазія, поліплоїдія, активація антистресових механізмів, апоптоз і некроз. Кожен із цих процесів відіграє важливу роль у відновленні печінкової тканини, забезпечуючи адаптацію до ушкоджень та підтримку функціональності органу.

На основі цих процесів розроблено математичні рівняння, які

описують динаміку різних популяцій клітин печінки. Зокрема, було змодельовано динаміку нормальних гепатоцитів (2.2), поліплоїдних клітин (2.3), двоядерних гепатоцитів (2.4), гіпертрофованих клітин (2.5), а також гепатоцитів у стані антистресу (2.6), апоптозу (2.7) та некрозу (2.8). Крім того, створено математичні моделі, які описують процеси детоксикації організму, пов'язані з екзогенними (2.10) та ендогенними токсинами (2.11).

Всі ці рівняння були об'єднані в узагальнену математичну модель (2.12), яка подана у вигляді системи рівнянь. Ця система є розширенням відомих моделей популяційної динаміки, таких як інтегро-диференціальні рівняння Вольтерра, узагальнені рівняння Лотки-Вольтерра та їх модифікації з запізнілими аргументами. Завдяки цьому модель дозволяє враховувати складну взаємодію клітинних популяцій та вплив зовнішніх і внутрішніх факторів.

Для перевірки коректності запропонованої моделі проведено її верифікацію як для кожного процесу окремо, так і для їх сукупності, зокрема у випадку часткової гепатектомії. Це дозволило оцінити точність моделі та її здатність відтворювати динаміку відновлення печінки в реальних умовах.

Третій розділ присвячений адаптації методів адаптивного динамічного програмування для задачі оцінювання механізмів регенерації печінки.

На практиці в задачах адаптивного динамічного програмування часто використовуються стаціонарні стратегії керування, де керуючі дії залежать від стану системи. Такі системи є окремим випадком систем із нестаціонарним керуванням.

Оскільки стратегія керування, описана у другому розділі, є нестаціонарною, методи адаптивного динамічного програмування були адаптовані до цієї задачі. Для цього зроблено кілька припущень. По-перше, процес регенерації печінки розглядається в межах скінченного інтервалу часу, що відповідає фізичному сенсу (обмежений життєвий

цикл організму). Але формально систему рівнянь, що описують процеси регенерації печінки, можна продовжити на нескінченну вісь. По-друге, функція вартості вважається обмеженою, що природно для біологічних систем.

Для заданої стратегії керування визначено можливий шлях як послідовність переходів між станами під впливом керуючих дій. Шлях можна візуалізувати у вигляді послідовності переходів, де кожен стан пов'язаний із відповідним керуванням. Визначено сумарну вартість шляху, яка обчислюється як границя часткових сум вартості на нескінченному часовому горизонті.

Було введено поняття «хвоста» шляху, що відповідає продовженню шляху з певного моменту часу. На основі цього поняття сформульовано функцію Ляпунова, яка є функцією сумарної вартості «хвостів». Ця функція задовольняє корекурентному рівнянню, що пов'язує її значення у послідовних моментах часу.

Оптимальні стратегії керування були визначені як ті, що мінімізують сумарну вартість відповідних «хвостів». Оптимальна функція Ляпунова описує вартість для таких стратегій і також задовольняє корекурентному рівнянню (Ляпунова-Беллмана).

Функція Ляпунова та її оптимальний аналог розглядаються як підмножини Банахового простору обмежених функцій із відповідною нормою. Доведено теорему про існування єдиної нерухомої точки відображень, що відповідають функції Ляпунова і її оптимальному аналогу.

Як наступний крок, переходимо до методів он-лайн навчання з підкріпленням. Використовуючи рівняння Ляпунова-Беллмана, формулюємо рівняння для обчислення похибки часової різниці, а також функцію Ляпунова апроксимуємо за допомогою нейронної мережі.

Оскільки рівняння похибки часової різниці є рівнянням з фіксованою точкою, для його розв'язання можна використовувати різноманітні ітераційні процедури, які дозволяють поступово уточнювати значення

функції вартості або вдосконалювати стратегію керування. У розділі розглядаються алгоритми навчання з підкріпленням, які базуються на ітераціях за стратегіями та значеннями функції вартості, для знаходження оптимальної стратегії керування. Кожен з цих алгоритмів складається з трьох етапів: ініціалізація початкової стратегії керування, етап оцінки стратегії та етап удосконалення стратегії.

Четвертий розділ присвячено численним експериментам, спрямованим на вивчення впливу різних керуючих параметрів на процеси регенерації печінки після часткової гепатектомії (70% PHx) та у випадках алкогольного ураження. Основну увагу приділено аналізу ключових механізмів, таких як гіперплазія, реплікація, утворення і поділ двоядерних гепатоцитів, поліплоїдність і контрольований апоптоз.

В умовах часткової гепатектомії (70% PHx) було перевірено декілька гіпотез.

1) Відсутність контрольованого апоптозу ($\omega(t) = 0$). За умов, коли апоптоз відсутній, регенерація призводить до накопичення гіпертрофованих клітин, що не оновлюються. Це свідчить про вирішальне значення апоптозу для підтримання оптимального клітинного складу печінки та її довгострокової функціональності.

2) Випадковий апоптоз (експоненційний розподіл). Неконтрольований апоптоз із випадковою інтенсивністю суттєво знижує ефективність регенерації порівняно з її регульованим варіантом, що підкреслює важливість точного управління цим процесом.

3) Постійна поліплоїдність ($b(t) = const$). Стабільний сигнал на утворення поліплоїдних клітин призводить до значного збільшення їх частки, що перевищує норму за умов динамічного регулювання. Це свідчить про важливість балансування поліплоїдності для підтримки адаптаційного потенціалу печінки.

4) Постійний поділ двоядерних клітин ($a_{2j}(t) = 0.2$). Постійний сигнал для поділу двоядерних гепатоцитів сприяє росту кількості мононуклеарних клітин, однак це повністю зменшує кількість двоядерних клітин.

5) Постійне утворення двоядерних клітин ($b_{2j}(t) = 0.2$). Стабільний сигнал на утворення двоядерних клітин збільшує їхню частку після завершення регенерації, що підтверджує їх роль у резервних механізмах адаптації органа.

Чисельні експерименти демонструють, що апоптоз гіпертрофованих клітин є критичним для оновлення клітинного складу печінки та забезпечення її адаптації до майбутніх стресів. Ефективна регенерація можлива лише за умов динамічного регулювання поліплоїдності. Постійний рівень поліплоїдності сприяє стабільності функціонування, однак зменшує адаптаційний резерв органа. Баланс між утворенням і поділом двоядерних клітин є важливим для збереження оптимального клітинного складу і функціональності печінки в довгостроковій перспективі.

Чисельний експеримент для алкогольного ураження печінки було проведено для надмірного споживання етанолу протягом двох тижнів. Отримані стратегії регенерації підтверджують відомі біологічні дані, що після припинення токсичного впливу навіть значно пошкоджена печінка здатна до відновлення своїх функцій.

Ключові слова: математичне моделювання, комп'ютерне моделювання, регенерація печінки, дискретна система, динамічне програмування, адаптивне керування, оптимальне керування, навчання з підкріпленням

ABSTRACT

Karieva V. V. The Problem of Finding an Upper Optimality Estimate for Liver Regeneration Strategies Using Adaptive Dynamic Programming Methods. – Qualification scientific work is as a manuscript.

A thesis on the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the Specialty 113 Applied Mathematics (Mathematics and statistics). – V.N.Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The thesis is devoted to the mathematical modeling of liver regeneration processes in the form of generalized Lotka-Volterra equations and determining optimality criteria for finding liver recovery strategies. It considers adaptive dynamic programming methods for solving the problem of finding an upper optimality estimate for liver regeneration strategies.

The first chapter is dedicated to the history of the study of the topics discussed in the dissertation. It provides a brief description of the state-of-the-art projects focused on liver research and the associated mathematical model development. Well-known methods of modeling biological processes are formulated, and examples from the aforementioned projects are provided. Possible approaches to the optimization problem that are used further are also discussed.

In the **second chapter**, a detailed analysis of the key processes that ensure liver regeneration under moderate toxic exposure and partial hepatectomy is provided. These processes include cell replication, hyperplasia, polyploidy, activation of anti-stress mechanisms, apoptosis, and necrosis. Each of these processes plays a crucial role in the restoration of liver tissue, ensuring adaptation to damage and maintaining the functionality of the organ.

Based on these processes, mathematical equations have been developed to describe the dynamics of various liver cell populations. Specifically, the

dynamics of normal hepatocytes (2.2), polyploid cells (2.3), binuclear hepatocytes (2.4), hypertrophic cells (2.5), as well as hepatocytes in a state of anti-stress (2.6), apoptosis (2.7), and necrosis (2.8) have been modeled. Additionally, mathematical models have been created to describe the detoxification processes in the organism, related to exogenous (2.10) and endogenous toxins (2.11).

All of these equations were combined into a generalized mathematical model 2.12, which is presented as a system of equations. This system is an extension of well-known population dynamics models, such as Volterra integral-differential equations, generalized Lotka-Volterra equations, and their modifications with delayed arguments. As a result, the model accounts for the complex interaction of cell populations and the impact of external and internal factors.

To verify the correctness of the proposed model, it was validated both for each process individually and for their combination, specifically in the case of partial hepatectomy. This allowed for the evaluation of the model's accuracy and its ability to reproduce the dynamics of liver regeneration under real conditions.

The third chapter is dedicated to adapting methods of adaptive dynamic programming to the problem of evaluating liver regeneration mechanisms.

In practice, adaptive dynamic programming tasks often employ stationary control strategies, where control actions depend on the state of the system. Such systems are a particular case of systems with nonstationary control.

Since the control strategy described in Chapter Two is nonstationary, the methods of adaptive dynamic programming have been adapted to this problem. To achieve this, several assumptions were made. First, the liver regeneration process is considered within a finite time interval, consistent with its biological context (a limited organism lifespan). However, formally, the system of equations describing liver regeneration processes can be extended to an infinite time axis. Second, the cost function is assumed to be bounded, which is natural for biological systems.

For a given control strategy, the possible path is defined as a sequence of state transitions under the influence of control actions. This path can be

visualized as a series of transitions, where each state is linked to the corresponding control action. The total cost of the path is defined as the limit of the partial sums of the cost over an infinite time horizon.

The concept of a "tail"of a path, representing the continuation of the path from a specific moment in time, was introduced. Based on this concept, a Lyapunov function was formulated as a function of the total cost of the "tails."This function satisfies a co-recursive equation that links its values at consecutive points in time.

Optimal control strategies were defined as those that minimize the total cost of the corresponding "tails."The optimal Lyapunov function describes the cost for such strategies and also satisfies the co-recursive equation (Lyapunov-Bellman).

The Lyapunov function and its optimal counterpart are considered as subsets of a Banach space of bounded functions with an appropriate norm. A theorem was proven on the existence of a unique fixed point of the mappings corresponding to the Lyapunov function and its optimal counterpart.

As the next step, we transition to online reinforcement learning methods. Using the Lyapunov-Bellman equation, an equation for calculating the temporal difference error is formulated, and the Lyapunov function is approximated using a neural network.

Since the temporal difference error equation is a fixed-point equation, it can be solved using various iterative procedures that progressively refine the cost function values or improve the control strategy. The chapter discusses reinforcement learning algorithms based on policy and value iteration methods to determine the optimal control strategy. Each of these algorithms consists of three stages: initialization of the initial control strategy, a policy evaluation stage, and a policy improvement stage.

The chapter also discusses online reinforcement learning algorithms for iteration based on strategies and value function values.

The **fourth chapter** is dedicated to numerical experiments aimed at studying the impact of various control parameters on liver regeneration

processes after partial hepatectomy (70% PHx) and in cases of alcoholic liver injury. The main focus is on analyzing key mechanisms such as hyperplasia, replication, the formation and division of binuclear hepatocytes, polyploidy, and controlled apoptosis.

Several hypotheses were tested under the conditions of partial hepatectomy (70% PHx).

1) The absence of controlled apoptosis ($\omega(t) = 0$). Under conditions where apoptosis is absent, regeneration leads to the accumulation of hypertrophic cells that do not renew. This highlights the crucial importance of apoptosis in maintaining the optimal cellular composition of the liver and its long-term functionality.

2) Random apoptosis (exponential distribution). Uncontrolled apoptosis with random intensity significantly reduces the effectiveness of regeneration compared to its regulated counterpart, highlighting the importance of precise control over this process.

3) Constant polyploidy ($b(t) = const$). A stable signal for the formation of polyploid cells leads to a significant increase in their proportion, exceeding the normal levels under dynamic regulation conditions. This underscores the importance of balancing polyploidy to maintain the liver's adaptive potential.

4) Constant division of binuclear cells ($a_{2j}(t) = 0.2$). A constant signal for the division of binuclear hepatocytes promotes the growth of mononuclear cells, but this completely reduces the number of binuclear cells.

5) Constant formation of binuclear cells ($b_{2j}(t) = 0.2$). A stable signal for the formation of binuclear cells increases their proportion after the completion of regeneration, confirming their role in the reserve mechanisms of organ adaptation.

Numerical experiments demonstrate that apoptosis of hypertrophic cells is critical for renewing the cellular composition of the liver and ensuring its adaptation to future stresses. Effective regeneration is only possible under conditions of dynamic regulation of polyploidy. A constant level of polyploidy promotes the stability of functioning, but reduces the organ's adaptive

reserve. The balance between the formation and division of binuclear cells is essential for maintaining the optimal cellular composition and functionality of the liver in the long term.

A numerical experiment for alcoholic liver injury was conducted for excessive ethanol consumption over two weeks. The obtained regeneration strategies confirm well-known biological data that, after the cessation of toxic exposure, even significantly damaged liver tissue can recover its functions.

Key words: mathematical modeling, computer simulation, liver regeneration, discrete system, dynamic programming, adaptive control, optimal control, reinforcement learning

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. **Karieva V.V.**, Lvov S.V. Mathematical model of liver regeneration processes: homogeneous approximation. *Visnyk of V.N.Karazin Kharkiv National University. Ser. "Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics"*. 2018. **87**, 29-41.

   DOI: 10.26565/2221-5646-2018-87-03

   Особистий внесок здобувача: побудова математичної моделі. Було розроблено рівняння динаміки різних функціональних клітин печінки на основі рівняння Лотки-Вольтерра.

   Особистий внесок Львова С. В.: пояснення процесів регенерації печінки з біологічної точки зору.

2. **Karieva V.V.**, Lvov S.V., Artyukhova L.P. Different strategies in the liver regeneration processes. Numerical experiments on the mathematical model. *Visnyk of V.N.Karazin Kharkiv National University. Ser. "Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics"*. 2020. **91**, 36-44.

   DOI: 10.26565/2221-5646-2020-91-03

   Особистий внесок здобувача: розробка програмного забезпечення для реалізації побудованої математичної моделі, чисельні експерименти. Відповідні результати наведені в практичній частині роботи.

   Особистий внесок Львова С. В.: вибір і затвердження біологічних гіпотез, перевірка результатів чисельних експериментів на відповідність біологічним тенденціям.

Особистий внесок Артюхової Л.П.: перевірка результатів чисельних експериментів на відповідність біологічним тенденціям.

3. **Карєва В. В.**, Львов С. В. Задача знаходження верхньої оцінки оптимальності для стратегій регенерації печінки у випадку часткової гепатектомії. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Математика, прикладна математика і механіка»*. 2023 **97**, 41-58.

   DOI: 10.26565/2221-5646-2023-97-04

   Особистий внесок здобувача: розробка програмного забезпечення для реалізації побудованої математичної моделі, критерію оптимізації, а також чисельні експерименти. Відповідні результати наведені в практичній частині роботи.

   Особистий внесок Львова С. В.: вибір і затвердження чисельних експериментів у відповідності з існуючими біологічними експериментами, перевірка результатів чисельних експериментів на відповідність біологічним тенденціям.

4. **Карєва В. В.**, Львов С. В. Методи адаптивно динамічного програмування для визначення оптимальної стратегії регенерації печінки. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Математика, прикладна математика і механіка»*. 2024. **99**, 22-35.

   DOI: 10.26565/2221-5646-2024-99-02

   Особистий внесок здобувача: модифікація алгоритмів навчання з підкріпленням для побудованої нестаціонарної системи: за стратегіями керування та за значеннями.

   Особистий внесок Львова С. В.: вибір і затвердження методу адаптивного динамічного програмування, концептуалізація, перевірка результатів.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи:

5. Карєва В. В. Математична модель процессів регенерації печінки в однорідному наближенні. *Збірник тез доповідей XII Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні проблеми математики та її застосування у природничих науках та інформаційних технологіях"*. 2017 Харків, с. 17.
6. Карєва В. В. Регуляція процесів регенерації печінки організму, як рішення задач оптимального керування. *Збірник тез доповідей XIII Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні проблеми математики та її застосування у природничих науках та інформаційних технологіях"*. 2018, Харків, с. 35.
7. Karieva V., Lvov S. Representation of the organs' and tissues' regeneration processes, as a solution of some optimal control problems, the criteria and methods of which are derived from the biological principles of evolutionary developmental biology. In: *Book of Abstracts of the 3rd International Conference "Differential Equations and Control Theory"*. 2018, Kharkiv, p. 27.
8. Karieva V., Lvov S. The identification of the rules processes' regulation during restoration (regeneration) of dynamic homeostasis by methods of Adaptive Dynamic Programming. In: *Book of Abstracts of the 5th International Conference "Differential Equations and Control Theory"*. 2021, Kharkiv, p. 22.
9. Карєва В.В., Львов С. В. Ідентифікація правил регуляції процесів регенерації печінки методами адаптивного динамічного програмування. *Збірник тез доповідей XVIII Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні проблеми математики та її застосування у природничих науках та інформаційних технологіях"*. 2024, Харків, с. 34.

ЗМІСТ

ВСТУП 18

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ І МЕТОДИ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПЕЧІНКИ 25

1.1. Флагманські проєкти дослідження і моделювання печінки . 27

1.1.1. Проєкт HepatoSys/HepatoSys2 27

1.1.2. Проєкт Virtual Liver Network 28

1.1.3. Проєкт Liver Systems Medicine (LiSyM) 29

1.2. Методи моделювання процесів регенерації печінки 31

1.2.1. Диференціальні рівняння 31

1.2.2. Дискретні методи моделювання 32

1.3. Принципи оптимальності 34

1.4. Методи адаптивного динамічного програмування 36

1.4.1. Цілеспрямована оптимальна продуктивність 38

1.4.2. Принцип оптимальності Беллмана та динамічне програмування 39

1.4.3. Навчання з підкріпленням, АДП і адаптивне керування 41

РОЗДІЛ 2. МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСІВ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПЕЧІНКИ 44

2.1. Феноменологічний опис процесів регенерації печінки 45

2.2. Побудова математичної моделі процесів регенерації 48

2.2.1. Процес реплікації і процеси переходів в ході реплікації 52

2.2.2. Процес гіперплазії 55

2.2.3. Процес клітинної антистресової відповіді 56

2.2.4. Апоптоз 57

2.2.5. Некроз 59

2.2.6. Токсичність 60

2.2.7. Узагальнена математична модель процесів регенерації печінки 62
2.3. Верифікація математичної моделі 64
Висновки до розділу 2 68
РОЗДІЛ 3. МЕТОДИ АДАПТИВНОГО ДИНАМІЧНОГО ПРОГРАМУВАННЯ ДЛЯ ЗНАХОДЖЕННЯ ВЕРХНЬОЇ ОЦІНКИ ОПТИМАЛЬНОСТІ СТРАТЕГІЙ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПЕЧІНКИ 70
3.1. Постановка задачі АДП визначення стратегії верхньої оцінки оптимальності регенерації печінки організму 72
3.2. Задача адаптивного динамічного програмування 74
3.2.1. Рівняння Ляпунова та Ляпунова-Беллмана 77
3.2.2. Метод розв'язання задачі АДП 81
3.3. Алгоритми розв'язання задачі АДП 86
3.3.1. Алгоритм ітерації за стратегіями он-лайн 89
3.3.2. Алгоритм ітерації за значеннями он-лайн 92
Висновки до розділу 3 95
РОЗДІЛ 4. ЧИСЕЛЬНІ ЕКСПЕРИМЕНТИ ДЛЯ ЗАДАЧІ ПОШУКУ ВЕРХНЬОЇ ОЦІНКИ ОПТИМАЛЬНОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПЕЧІНКИ 97
4.1. Визначення верхньої оцінки оптимальності стратегій регенерації печінки в умовах часткової гепатектомії (PHx) . 98
4.1.1. Визначення початкових умов 100
4.1.2. Результати чисельних розрахунків для задачі пошуку верхньої оцінки оптимальності регенерації печінки після 30% та 70% PHx 101
4.1.3. Перевірка гіпотез щодо процесів регенерації печінки . 105
4.2. Визначення верхньої оцінки оптимальності стратегій регенерації печінки в умовах алкогольної хвороби печінки . 115
4.2.1. Визначення початкових умов 119

4.2.2. Результати чисельних розрахунків для задачі пошуку верхньої оцінки оптимальності регенерації печінки після алкогольного ураження 120
Висновки до розділу 4 123
ВИСНОВКИ ДО ДИСЕРТАЦІЇ 126
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 129
ДОДАТОК А 138
ДОДАТОК Б 141

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Застосування математичних методів і математичне моделювання набуває все більш важливого значення в біології й медицині. Вони забезпечують дослідника потужним інструментарієм аналізу даних і пояснення спостережуваних явищ, прогнозування поведінки біологічних систем і передбачення нових явищ у біологічних системах.

Однією з невирішених фундаментальних проблем біології й медицини є визначення принципів, правил і механізмів, що керують біологічними процесами підтримки та відновлення функціональності(регенерації) органів і тканин організму під час його розвитку й старіння (життєвого циклу).

Печінка є одним з найважливіших органів організму. Вона, в порівнянні з іншими органами, володіє унікальними можливостями до регенерації.

З цієї точки зору печінка є досить цікавим модельним об'єктом для розробки адекватних математичних моделей, що надалі застосовуватимуться як для вирішення фундаментальних задач біології, так і для вирішення практичних задач регенеративної медицини.

Наразі розроблена достатня кількість математичних моделей, що описують процес функціонування й регенерації печінки на різних рівнях їх деталізації.

Основна частина таких моделей були розроблені в рамках наступних спільних флагманських проєктів: Німеччини, Франції та Європейського Союзу.

2004-2009 роки. Проєкт HepatoSys/HepatoSys2. Консорціум 69 дослідницьких груп з більш ніж 250 вченими.

2010-2015 роки. Проєкт "Virtual liver" і мережа 39 проектів з більш ніж 200 вченими [72].

2016 - 2020 роки. Проєкт "LiSyM" - дослідницька мережа в області

системної медицини печінки. Чотири спільні проекти, в яких беруть участь 22 дослідницькі групи [40].

Основна проблема розроблених математичних моделей полягає в тому, що в них правила й механізми регуляції процесів регенерації печінки моделюються лише частково. Це відбувається у зв'язку з тим, що на нинішньому рівні розвитку біологічного експерименту багато ключових молекулярних процесів, що відбуваються в клітинах печінки в ході регенерації, ми не спостерігаємо.

Внаслідок цього при побудові математичних моделей доводиться робити велику кількість гіпотетичних припущень, які ще тільки належить підтвердити в експериментах.

Один з можливих підходів до вирішення задачі побудови математичної моделі процесів регенерації печінки ґрунтується на гіпотезі, що правила й механізми регуляції цих процесів сформувалися в ході еволюції на основі розв'язання деякої задачі оптимізації.

Саме цими питаннями і зумовлений вибір теми дисертації. Дана дисертаційна робота присвячена дослідженню та розвитку засад математичного і комп'ютерного моделювання динаміки клітинного складу печінки, та розробці на основі отриманих результатів системи комп'ютерного моделювання з використанням методів адаптивного динамічного програмування.

Мета і завдання дослідження. *Метою* даної дисертації є моделювання процесів регенерації печінки і дослідження методів знаходження оптимальних стратегій регенерації печінки.

Об'єкт дослідження – правила й механізми регуляції процесів регенерації печінки, моделювання даних процесів.

Предмет дослідження – критерій оптимальності стратегії процесів регенерації печінки.

Завдання дослідження:

– побудувати математичну модель процесів регенерації печінки, яка

достатньо точно відображає процеси динамічного гомеостазу печінки в біологічних експериментах;

- визначити критерій оптимальності стратегії процесів регенерації печінки;
- описати методи адаптивного динамічного програмування для розв'я - зання задачі пошуку верхньої оцінки оптимальності стратегії процесів регенерації печінки;
- написати програмне забезпечення, що розв'язує задачу пошуку верхньої оцінки оптимальності стратегії процесів регенерації печінки методами адаптивного динамічного програмування;
- порівняти отримані результати чисельних розрахунків з відомими результатами біологічних експериментів.

Методи дослідження. У роботі використовуються сучасні методи глибокого машинного навчання, зокрема навчання з підкріпленням (адаптивне динамічне програмування), яке було застосовано для розв'язання задач оптимізації. Крім того, залучалися класичні обчислювальні підходи, такі як методи дискретної математики для побудови математичної моделі процесів регенерації печінки, алгоритмізація і моделювання для створення програмного коду, а також методи комп'ютерного експерименту для емпіричної перевірки й підтвердження адекватності отриманих результатів. Поєднання сучасних технологій штучного інтелекту з традиційними математичними й обчислювальними методами забезпечило комплексний підхід до аналізу і моделювання процесів регенерації печінки.

Наукова новизна одержаних результатів. У цій дисертації розроблено вдосконалену математичну модель, яка враховує динаміку практично всіх типів клітин печінки, що дозволяє більш точно описати процеси регенерації органа. На відміну від попередніх моделей, які переважно поділяли клітини лише на функціональні й нефункціональні, запропонована модель деталізує їхню поведінку та взаємодію, враховуючи

різноманітні клітинні стани, такі як гіперплазія, поліплоїдність, бінуклеація, некроз та апоптоз.

На основі цієї моделі була сформульована задача оптимізації, що базується на гіпотезі про те, що регуляція процесів підтримки та відновлення динамічного гомеостазу печінки забезпечується за принципами самоорганізації, які формуються протягом еволюції організму. Припускається, що ці процеси підпорядковуються оптимальним критеріям, які мінімізують витрати організму та максимізують ефективність його функціонування в умовах адаптації до зовнішніх і внутрішніх змін.

Для розв'язання цієї задачі були використані методи адаптивного динамічного програмування. Цей підхід був спеціально адаптований і розширений для застосування до нестаціонарних систем із обмеженою функцією вартості, що дозволило врахувати складну динаміку клітинних процесів печінки в умовах мінливого токсичного впливу. Отримані результати продемонстрували ефективність розробленої моделі для аналізу регенераційних процесів та підтвердили адекватність гіпотези про оптимізацію регуляції на основі еволюційно сформованих критеріїв.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано на кафедрі прикладної математики факультету математики і інформатики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна у відповідності до тематики пріоритетних досліджень кафедри та в рамках Науково дослідної роботи "Оптимальне керування, стійкість і стабілізація динамічних систем складної природи". (№ держреєстрації 0119 U 002530)

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження мають значне практичне значення для вирішення низки прикладних завдань у галузі біології, медицини та обчислювального моделювання, а саме:

– Удосконалення медичних підходів до регенерації печінки.

Розроблена математична модель, яка враховує динаміку майже всіх типів клітин печінки, може бути використана для прогнозування процесів відновлення органа після часткової резекції, трансплантації або токсичного пошкодження. Це дозволяє оптимізувати терапевтичні стратегії, зокрема щодо дозування та часу введення препаратів, які стимулюють регенерацію.

- Моделювання та оцінка впливу токсичних речовин. Модель дозволяє оцінити вплив зовнішніх (екзотоксичних) і внутрішніх (ендотоксичних) факторів на регенераційні процеси. Це може бути корисним для розробки безпечних доз ліків або оцінки ризиків токсичних впливів на печінку у фармакологічних і токсикологічних дослідженнях.
- Адаптація моделі до інших органів і систем. Використаний підхід може бути адаптований для моделювання регенераційних процесів у інших органах (наприклад, у нирках або легенях), що відкриває можливості для розширення сфери застосування результатів дослідження.
- Розробка програмних засобів. Отримані результати, реалізовані у вигляді алгоритмів та програмного забезпечення, можуть бути використані в навчальних і дослідницьких цілях для моделювання регенерації органів у реальному часі.

Таким чином, результати цього дослідження сприяють розвитку теоретичних і практичних підходів до вивчення та оптимізації процесів регенерації печінки, що має велике значення для сучасної медицини та біології.

Особистий внесок здобувача. Усі результати, що ввійшли до дисертації, були отримані авторкою особисто, але постійно обговорювалися з Львовим С.В., науковим співробітником науково-дослідницького інституту біології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

В роботі [32] здобувачеві належить побудова математичної моделі. Було розроблено рівняння динаміки різних функціональних клітин печінки на основі рівняння Лотки-Вольтерра. У статтях [31] і [1] здобувачці належить розробка програмного забезпечення для реалізації побудованої математичної моделі, критерію оптимізації, а також реалізація програмного коду і чисельні експерименти. У статті [2] здобувачкою було зроблено модифікацію алгоритмів навчання з підкріпленням для побудованої нестаціонарної системи: за стратегіями керування та за значеннями. Результати, що належать іншим вченим, згадуються за необхідністю для повноти викладу та супроводжуються відповідними посиланнями.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації доповідалися й обговорювалися на наступних конференціях та семінарах:

1. XII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Сучасні проблеми математики та її застосування в природничих науках та інформаційних технологіях», Харків, Україна, 25–26 квітня, 2017. (Форма участі у конференції: очна.)
2. XIII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Сучасні проблеми математики та її застосування в природничих науках та інформаційних технологіях», Харків, Україна, 16–17 березня, 2018. (Форма участі у конференції: очна.)
3. The 3-rd International Conference "Differential Equations and Control Theory" (DECT 2018), Kharkiv, Ukraine, September 25-27, 2018. (Форма участі у конференції: очна.)
4. The 5-th International Conference "Differential Equations and Control Theory" (DECT 2021), Kharkiv, Ukraine, September 27-29, 2021. (Форма участі у конференції: онлайн.)
5. XVIII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Сучасні проблеми математики та її застосування в

природничих науках та інформаційних технологіях», Харків, Україна, 10–11 травня, 2024. (Форма участі у конференції: онлайн.)

Публікації. Всі основні результати роботи опубліковані у фахових журналах, пройшли апробацію на наукових конференціях і семінарах. Результати дисертації містяться у дев'ятьох наукових публікаціях, у тому числі в чотирьох статтях [32, 31, 1, 2] у спеціалізованих фахових журналах, а також в тезах доповідей [3, 4, 33, 34, 5] на 5 конференціях.

Структура дисертації. Дисертація складається з анотації, змісту, вступу, чотирьох розділів, висновків до дисертації, переліку використаних джерел та двох додатків. Повний обсяг роботи – 146 сторінок. Обсяг основної частини дисертації – 111 сторінок. Розділ 1, присвячений огляду літератури, займає 19 сторінок. Робота ілюстрована 28 рисунками. Список використаних джерел містить 76 найменувань.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ І МЕТОДИ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПЕЧІНКИ

Однією фундаментальних та практично важливих проблем теоретичної та математичної біології є розробка математичних моделей динаміки складних клітинних систем, що володіють задовільною пояснювальною та передбачувальною силою.

Зокрема, до таких складних клітинних систем, що викликають найбільший практичний інтерес, належать органи та тканини організму, та їх штучні аналоги – органоїди та органи на чіпі.

Печінка має найбільшу пластичність і найбільший набір можливих стратегій регенерації в порівнянні з іншими органами та тканинами. Крім того, є великий набір модельних систем регенерації печінки in vivo та експериментальних даних, що дозволяють розробляти математичні моделі та вивчати процеси регенерації печінки in silico.

Захворювання печінки є важливою медичною проблемою. Знання про правила та механізми регенерації печінки організму є основою для розробки нових ефективних лікарських препаратів та вибору раціональних стратегій терапії захворювань печінки в медицині.

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

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

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

Можна припустити, що динаміка клітинних систем підпорядковується певним правилам цілеспрямованої регуляції (керування), що зводить величезну складність їх динаміки лише до певної обмеженої кількості якісних стратегій.

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

Ідентифікація об'єктивних принципів і правил регуляції «клітинної системи», що визначає серед усіх можливостей саме «справжній шлях» її динаміки, яку ми спостерігаємо в експерименті/спостереженні, є необхідною умовою розробки математичних моделей із задовільною пояснювальною та передбачуваною силою.

Один з перспективних підходів до розв'язання цієї задачі ґрунтується на гіпотезі, що правила регуляції біологічних процесів підпорядковані деяким об'єктивним принципам, критеріям (суб)оптимальності [15].

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

1.1. Флагманські проєкти дослідження і моделювання печінки

1.1.1. Проєкт HepatoSys/HepatoSys2

Проєкти HepatoSys (2004–2008) та його продовження HepatoSys2 (2008–2012) є частиною національної програми Німеччини з розвитку системної біології. Головною метою було моделювання функцій і регуляторних механізмів клітин печінки для кращого розуміння їхнього внеску у процеси регенерації. Проєкти фінансувалися Федеральним міністерством освіти і наукових досліджень Німеччини (BMBF) і об'єднали багатопрофільні команди з біології, медицини, математики та інформатики.

HepatoSys і HepatoSys2 були спрямовані на створення математичних моделей, що пояснюють поведінку окремих гепатоцитів і механізми їхнього функціонального відновлення після пошкодження.

У межах цих проєктів досліджувалась клітинна сигналізація. Зосередження на основних сигнальних шляхах, які регулюють клітинну проліферацію, апоптоз і метаболізм, таких як:

- Wnt/β-catenin – відповідає за регуляцію регенерації;
- TGF-β – впливає на контроль апоптозу;
- HGF (гепатоцитарний фактор росту) – ключовий стимулятор проліферації.

На основі даних досліджень моделювалась клітинна динаміка, створювались математичні моделі, які відображають відповідь гепатоцитів на зовнішні стимули, зокрема після часткової гепатектомії. Також відбувалась валідація моделей, математичні прогнози перевірялись на експериментальних даних, отриманих у лабораторіях.

Під час роботи над проєктами використовувались наступні методи і підходи: молекулярно-орієнтоване моделювання (використання

кінетичних рівнянь для опису сигнальних шляхів, таких як MAPK та PI3K/Akt), моделювання одноклітинних систем (вивчення поведінки окремих гепатоцитів у змодельованих середовищах), мультиагентні моделі (імітація взаємодії великої кількості клітин, що дає змогу вивчати вплив клітинної архітектури на регенерацію), просторово-часове моделювання (аналіз змін концентрації факторів росту та цитокінів у тканинах печінки).

Внаслідок проєктів HepatoSys/HepatoSys2 було змодельовано регенерацію після часткової гепатектомії; створені моделі апоптозу і визначені умови, за яких клітини обирають між виживанням і апоптозом; виконано мультиагентні симуляції і виявлено, як клітинна взаємодія впливає на рівномірність росту тканин; експериментально підтверджено результати, прогнози математичних моделей підтверджувалися лабораторними експериментами, що зробило моделі універсальними для подальших досліджень. Отже, проєкт заклав основи для інтеграції математичних моделей у дослідження регенерації органів. Його результати використовувалися у токсикології, фармакології, а також для тестування гіпотез про механізми регенерації.

1.1.2. Проєкт Virtual Liver Network

Проєкт Virtual Liver Network [72] (2010–2015) є масштабною ініціативою федерального уряду Німеччини для створення цифрової "віртуальної печінки". Метою проєкту було моделювання функцій печінки на різних рівнях організації – від молекулярного до тканинного та органного рівнів. Бюджет проєкту становив понад 50 мільйонів євро, а до реалізації долучилося понад 70 наукових установ.

Цей проєкт мав на меті зібрати і об'єднати експериментальні, клінічні і математичні дані у єдину платформу. Науковці прагнули змоделювати метаболічних процесів, тобто створити моделі, які пояснюють обмін речовин у печінці, зокрема метаболізм лікарських препаратів, а також

побудувати багаторівневі моделі: від молекулярної кінетики до органних функцій. Ці моделі передбачалося використовувати для розуміння наслідків пошкодження органу або впливу токсичних речовин.

Методи, які було обрано для реалізації даного проєкту, це: побудова молекулярних моделей, використання кінетичних рівнянь для опису ферментативних реакцій у гепатоцитах; обчислювальна гідродинаміка (CFD), яку використовували для моделювання кровообігу та транспорту речовин у печінці; мережевий підхід, а саме побудова графів для аналізу метаболічних шляхів і взаємодії генів.

Таким чином, проєкт Virtual Liver Network створив моделі токсичності, які стали основою для прогнозування гепатотоксичності ліків, і цифрову печінкову часточку, що стала першою моделлю, яка враховувала циркуляцію крові, транспорт речовин і клітинний метаболізм. Цей проєкт заклав основу для персоналізованої медицини, забезпечивши нові підходи до діагностики, лікування та розробки ліків.

1.1.3. Проєкт Liver Systems Medicine (LiSyM)

Liver Systems Medicine (LiSyM) [40] (2016–2021) є масштабним продовженням і розвитком ідеї "віртуальної печінки що має на меті інтегрувати сучасні наукові досягнення у вивчення печінки та перенести їх у клінічну практику. Ця міждисциплінарна дослідницька мережа об'єднала молекулярних і клітинних біологів, клінічних дослідників, фармакологів, експертів із математичного моделювання та фахівців у сфері обчислювальних наук, що дозволило здійснювати комплексні дослідження функціонування печінки як системи.

Основна мета проєкту полягала у впровадженні математичних моделей у клінічну практику. У фокусі проєкту – патологічні стани печінки, як-от цироз, жировий гепатоз і рак печінки (гепатоцелюлярна карцинома).

LiSyM прагнув відповісти на питання про походження та прогресування метаболічної хвороби печінки - неалкогольної жирової хвороби печінки.

Що ініціює цю хворобу? Як воно розвивається? Як ми можемо покращити діагностику та лікування?

Саме на цьому запитанні і були зосереджені дослідження цього проєкту. Було зроблено аналіз багатофакторних моделей для вивчення взаємодії молекулярних і клітинних рівнів, використано дані МРТ і КТ для калібрування моделей, ідентифіковано нові маркери захворювань на основі моделювання.

Протягом п'яти років існування LiSyM досяг значних успіхів у вивченні метаболічних захворювань печінки. Моделі використовувалися для оцінки відповіді пацієнтів на певні лікарські препарати, що допомогло підвищити індивідуалізацію терапії. Дані біопсій і зображень печінки стали основою для створення високоточних моделей, які враховують індивідуальні характеристики пацієнтів. Було детально вивчено механізми прогресування фіброзу, що є ключовою ланкою в розвитку цирозу та раку печінки.

Після завершення LiSyM було запропоновано новий напрям досліджень – створення мережі LiSyM-Cancer, яка зосереджена на ранньому виявленні та профілактиці раку печінки. Ця мережа продовжує працювати, застосовуючи підходи системної медицини для подальшого розвитку моделей і вдосконалення методів лікування.

Проєкт LiSyM став важливим кроком у розвитку системної медицини, об'єднавши новітні досягнення в науці, технологіях та клінічній практиці для розв'язання актуальних проблем, пов'язаних із печінкою. Його результати створили базу для майбутніх досліджень і заклали основу для інновацій у лікуванні захворювань печінки.

1.2. Методи моделювання процесів регенерації печінки

1.2.1. Диференціальні рівняння

Як уже зазначалось вище, динаміка біосистеми печінки, що створені штучно (змодельовані програмно чи роботизовані механізми), тісно пов'язана з різними самоорганізаційними процесами, що в них протікають, а структура складається з декількох функціональних рівнів. Як правило, біоподібні системи характеризуються відкритістю, нелінійністю і дисипативністю, оскільки вони обмінюються енергією, речовиною та інформацією з навколишнім середовищем. Ці системи зазвичай далекі від стану термодинамічної рівноваги, що дозволяє їм демонструвати складну динаміку, зокрема автоколивання, хаос, самоорганізацію тощо. Неперервні методи, які використовуються для аналізу таких систем, ґрунтуються на математичних описах, які дозволяють виявляти їхню динаміку, що може моделюватися звичайними диференціальними рівняннями (ODE), диференціальними рівняннями у частинних похідних, чи системами диференціальних рівнянь, тощо.

Математична модель Фішера-Колмогорова-Петровського-Піскунова [20, 37] є одним із перших прикладів математичного опису самоорганізаційних процесів у системах, які далекі від рівноваги. Ця модель базується на диференціальному рівнянні з частинними похідними і описує поширення хвилі густини популяції у просторі.

У випадку моделювання біосистеми печінки диференціальні рівняння можна використати, наприклад, для опису змін концентрацій молекул або станів клітин у часі[16].

$$\frac{dC}{dt} = k_1 \cdot [F] - k_2 \cdot C, \tag{1.1}$$

де C – концентрація молекули, $[F]$ – концентрація фактора росту, k_1, k_2 – константи.

Така модель може використовуватись для опису регуляції гепатоцитів гепатоцитарним фактором росту (HGF) у проєкті 1.1.1. HGF стимулює

проліферацію гепатоцитів. Модель ODE може описувати, як концентрація HGF змінює кількість клітин, що вступають у цикл поділу.

Диференціальні рівняння у частинних похідних (PDEs) використовуються для врахування просторових змін і транспорту речовин. Наприклад, модель дифузії кисню в печінкових часточках [16]. PDE описує, як кисень транспортується з кровоносних судин до гепатоцитів, враховуючи його споживання клітинами.

$$\frac{dC}{dt} = D \cdot \nabla^2 C - k \cdot C, \tag{1.2}$$

де D – коефіцієнт дифузії, ∇^2 – лапласіан, k – швидкість споживання речовини.

Системи диференціальних рівнянь поєднують кілька ODE або PDE для моделювання взаємодій між сигналами, клітинами та факторами росту. Міжклітинні взаємодії у печінці після часткової гепатектомії можуть бути описані системою диференціальних рівнянь.

Для опису зміни кількості клітинних популяцій (гепатоцитів, купферівських клітин, стромальних клітин) у часі зазвичай використовують логістичне рівняння [18, 16]:

$$\frac{dN}{dt} = r \cdot N \cdot \left(1 - \frac{N}{K}\right), \tag{1.3}$$

де N – кількість клітин, r – швидкість росту, K – місткість середовища.

Таке рівняння моделює відновлення кількості гепатоцитів після пошкодження. Воно також враховує обмеження на максимальну кількість клітин у печінці.

1.2.2. Дискретні методи моделювання

Дискретні методи враховують факт, що моделювання біологічних процесів передбачає використання обчислювальних можливостей комп'ютерних систем, які оперують лише дискретними даними. Тому неминуче, що в процесі розробки програмних комплексів будь-яка

неперервна модель апроксимується до дискретного стану. Дискретні методи моделювання, на відміну від вище розглянутих неперервних, не містять проблем, пов'язаних з чисельним розв'язком диференціальних рівнянь. Крім того, механізми росту і ділення біологічних клітин (зокрема, у печінці) більшою мірою визначаються не рівняннями, а сукупністю певних правил [16]. Дискретні моделі дозволяють отримувати не тільки кількісні, але і якісні характеристики процесу чи структури, що моделюються, та детальну візуалізацію цих характеристик.

Також для моделювання біологічних процесів широко використовується агентний підхід – метод обчислювального моделювання, який базується на правилах та взаємодіях між окремими компонентами чи агентами системи [22].

Такий метод моделювання має на меті виділити значимі компоненти системи та змоделювати їх взаємодію у віртуальному світі. Агентні моделі зосереджуються на правилах поведінки і в процесі моделювання відбувається реконструкція цих правил у процесах, які досліджуються [59]. Моделі на основі агентів мають ряд переваг, важливих для біологічних досліджень:

- Поведінка моделі визначається правилами її агентів. Існуючі правила можуть бути модифіковані або можна додати нових агентів без зміни всієї моделі;

- Агентні моделі є абстрактними. Вони можуть бути побудовані за відсутності повних знань про досліджувану систему. Це дозволяє моделі бути максимально простою і узгодженою;

- Біологічні системи проявляють поведінку, яка здається випадковою. Ймовірність певної поведінки може бути визначена для системи в цілому і потім переведена в правила для окремих агентів.

1.3. Принципи оптимальності

Принципи оптимальності в біології мають довгу історію використання, оскільки вони забезпечують фундаментальну основу для розуміння організації живих систем. Ідея оптимальної конструкції організму була формалізована Рашевським [61], а пізніше розширена Розеном [62]. Згідно з цим принципом, біологічні структури, необхідні для виконання певної функції, мають бути максимально простими та економними з точки зору енергетичних і ресурсних витрат. Цей підхід дозволяє пояснити, чому еволюційно сформовані системи демонструють ефективність і стійкість, необхідні для адаптації та виживання.

Дослідження показують, що принципи оптимальності узгоджуються з феноменами живої речовини на різних рівнях організації, починаючи від молекулярних і клітинних процесів і закінчуючи рівнями органів, індивідуумів, популяцій і навіть екосистем [64, 70, 69, 71, 63, 56]. Наприклад, на молекулярному рівні це спостерігається у мінімізації енергетичних витрат на синтез білків чи транспорт речовин. На рівні органів оптимізація виявляється у забезпеченні балансу між функціональною ефективністю та анатомічною простотою, як-от у конструкції судинних чи нервових мереж.

Сьогодні принципи оптимальності знаходять успішне застосування в дослідженнях малих біофізичних і біохімічних систем. У цьому контексті використовуються інструменти статистичної фізики, нерівноважної термодинаміки та фізики конденсованих середовищ, які дозволяють моделювати системи з високою точністю [75, 11, 57]. Однак, коли справа доходить до складних біологічних систем, таких як органи та тканини, пряме застосування цих принципів стає проблематичним. Причини цього криються у багаторівневій ієрархічній організації живих систем, значній кількості невідомих параметрів, а також складності взаємодії різних компонентів.

Для опису регуляції процесів підтримки і відновлення динамічного

гомеостазу органів і тканин організму природніше припустити, що ці процеси підпорядковуються еволюційно сформованим критеріям субоптимальності. Вони виникли внаслідок природного добору та є результатом тривалого адаптивного вдосконалення системи щодо критерію ефективності й стійкості (fitness) [63, 56]. Такі критерії часто проявляються у формах компромісу між короткостроковою ефективністю та довгостроковою стабільністю.

Механізм еволюційного відбору можна умовно порівняти із процесом навчання з підкріпленням, де адаптація регуляторних механізмів відбувається на основі попереднього досвіду. У випадку біологічних систем цю адаптацію можна описати через еволюційні алгоритми, які використовують генетичну інформацію, накопичену протягом тривалого часу [41]. Наприклад, правила регуляції можуть бути представлені у вигляді динамічної моделі, що відображає процес оптимізації функціональних властивостей системи з урахуванням змінних умов.

Водночас вирішення подібних задач залишається надзвичайно складним через кілька основних причин. По-перше, невизначеність еволюційного шляху. Процеси, які призвели до формування сучасних біологічних структур і механізмів, залишаються значною мірою невідомими. Це ускладнює створення достовірних моделей, що описують їхню поведінку. По-друге, зовнішні фактори, які впливали на еволюцію систем, могли змінюватися непередбачувано, створюючи різноманітні адаптивні виклики. По-третє, навіть у спрощеній формі моделювання таких процесів вимагає значних обчислювальних ресурсів, оскільки передбачає врахування численних змінних і нелінійних взаємодій.

Попри ці труднощі, дослідження в цьому напрямі є надзвичайно перспективними. Розуміння оптимізаційних принципів може значно розширити можливості моделювання складних біологічних систем і знайти застосування в медицині, зокрема для розробки нових терапевтичних стратегій.

1.4. Методи адаптивного динамічного програмування

Модифікацію дій на основі взаємодії з навколишнім середовищем називають навчанням з підкріпленням (reinforcement learning, RL) [45]. Існує багато типів навчання, включаючи контрольоване навчання, неконтрольоване навчання тощо. Навчання з підкріпленням стосується агента, який взаємодіє зі своїм середовищем і змінює свої дії або стратегію керування на основі стимулів, отриманих у відповідь на його дії. Це базується на оціночній інформації з навколишнього середовища і може називатися навчанням, заснованим на діях. RL передбачає причинно-наслідковий зв'язок між діями та винагородою чи покаранням.

Алгоритми RL побудовані на ідеї, що успішні контрольні рішення слід запам'ятовувати за допомогою сигналу підкріплення, щоб вони з більшою ймовірністю були використані вдруге. RL тісно пов'язаний з теоретичної точки зору з прямими та непрямими адаптивними методами оптимального керування. Адаптивне динамічне програмування (АДП) та навчання з підкріпленням, крім «оф-лайн» методів передбачає «он-лайн» методи, що працюють у реальному режимі часу і які, зрештою, не вимагають знання рівнянь динаміки системи – методи, що базуються на даних, у тому числі методів, які обробляють дані, що надходять у реальному масштабі часу [39].

Межі, в яких організми можуть виживати, часто досить вузькі, а ресурси, доступні більшості видів, мізерні. Тому більшість організмів діють оптимальним чином, щоб зберегти ресурси, але досягають своїх цілей. Оптимальні дії можуть базуватися на принципах мінімального палива, мінімальної енергії, мінімального ризику, максимальної винагороди тощо [48, 14]. У випадку оптимальних алгоритмів RL процес навчання переміщується на вищий рівень, об'єктом інтересу якого є не деталі динаміки системи, а індекс продуктивності, який кількісно визначає, наскільки близько до оптимальності працює система керування замкнутим циклом. У такій схемі навчання з підкріпленням є засобом

навчання оптимальній поведінці шляхом спостереження за реакцією оточення на неоптимальну стратегію керування.

Теорія керування зі зворотним зв'язком — це дослідження методів розробки засобів керування для систем, створених людиною, щоб надати їм гарантовану продуктивність і безпеку.

Основна частина досліджень у галузі АДП була проведена для систем, які працюють у дискретному часі [39]. Спочатку розглянемо нелінійні системи DT і окреслюємо оптимальне керування, розвиваючи деякі поняття обчислювального інтелекту.

Існують стандартні методи вибірки або дискретизації нелінійних звичайних диференціальних рівнянь у просторі станів неперервного часу для отримання форм вибіркових даних, зручних для комп'ютерного керування [39]. Отримані системи розгортаються в дискретному часі і, як правило, мають форму простору станів

$$x_{t+1} = F(x_t, \lambda_t), \tag{1.4}$$

з t індексом дискретного часу, $x_t \subseteq \mathbb{R}^n, \lambda_t \in \mathbb{R}^m$. Ці системи задовольняють однокроковій властивості Маркова, оскільки їх стан у момент часу $t+1$ залежить лише від стану та вхідних даних у попередній момент часу t.

Для полегшення аналізу часто розглядають клас систем з дискретним часом, що описуються нелінійною динамікою у формі різницевого рівняння афінного простору станів:

$$x_{t+1} = g_1(x_t) + g_2(x_t)\lambda_t. \tag{1.5}$$

Такий підхід є зручним для аналізу та може бути поширений на загальні вибірки даних, що мають подібну структуру (1.4).

Стратегія керування є функція з простору станів до простору керування $\lambda(.) : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^m$. Визначається керуюча дія $\lambda_t = \lambda(x_t)$.

Такі відображення також відомі як контролери зі зворотним зв'язком. У спільноті засобів керування зі зворотним зв'язком стратегію керування зі зворотним зв'язком можна розробити за допомогою багатьох методів,

включаючи оптимальне керування за допомогою розв'язку рівняння Ріккаті, адаптивне керування, керування H_∞, класичне керування в частотній області тощо [14]. У навчанні з підкріпленням стратегія керування вивчається в режимі реального часу на основі стимулів, отриманих із навколишнього середовища [65].

1.4.1. Цілеспрямована оптимальна продуктивність

Поняття цілеспрямованої оптимальної поведінки фіксується шляхом визначення показника продуктивності або функції витрат

$$V_\lambda(x_t) = \sum_{i=t}^{\infty} \gamma^{i-t} r(x_i, \lambda_i), \tag{1.6}$$

$0 < \gamma \leq 1$ - коефіцієнт дисконтування. Це відоме як собівартість і є сумою дисконтованих майбутніх витрат від поточного часу t до нескінченного горизонту майбутнього. Коефіцієнт дисконтування відображає той факт, що ми менше турбуємося про витрати, які будемо мати в майбутньому. Функція $r_t = r(x_t, \lambda_t)$, відома як корисність (utility) і є мірою вартості керування за один крок.

Припускаємо, що система є стабілізованою на деякій множині $\Omega \subset \mathbb{R}^n$, тобто існує стратегія керування $\lambda_t = \lambda(x_t)$ така, що замкнута система (1.5) є асимптотично стійкою на Ω. Стратегія керування λ_t називається допустимою, якщо вона є стабілізуючою і дає кінцеву вартість $V_\lambda(x_t)$.

Для будь-якої допустимої стратегії $\lambda_t = \lambda(x_t)$ називаємо $V_\lambda(x_t)$ її вартістю. Стратегії з меншими значеннями вважаються кращими за інші. Важливо відзначити, що для будь-якої допустимої стратегії її значення можна визначити шляхом оцінки нескінченної суми (1.6). У деяких випадках це можна зробити шляхом явного обчислення, або шляхом моделювання за допомогою цифрового комп'ютера, або шляхом фактичної оцінки в реальному часі шляхом спостереження за траєкторіями замкнутої системи.

Метою теорії оптимального керування є вибір стратегії, яка мінімізує собівартість:

$$V^*(x_t) = \min_{\lambda(.)} \left(\sum_{i=t}^{\infty} \gamma^{i-t} r(x_i, \lambda(x_i)) \right), \tag{1.7}$$

яка відома як оптимальна вартість. Тоді оптимальна стратегія керування визначається як:

$$\lambda^*(x_t) = \arg\min_{\lambda(.)} \left(\sum_{i=t}^{\infty} \gamma^{i-t} r(x_i, \lambda(x_i)) \right). \tag{1.8}$$

Недалекоглядний або короткозорий планувальник буде стурбований лише мінімізацією витрат або корисності одного кроку $r(x_t, \lambda_t)$. Однак проблема полягає в тому, щоб мінімізувати не просто вартість одного кроку, а суму всіх дисконтованих витрат, або собівартість.

Зауважимо, що в обчислювальному інтелекті (1.6) часто інтерпретується як винагорода, а метою є її максимізація.

1.4.2. Принцип оптимальності Беллмана та динамічне програмування

Запишемо вираз (1.6) у вигляді:

$$V_\lambda(x_t) = r(x_t, \lambda_t) + \gamma \sum_{i=t+1}^{\infty} \gamma^{i-t-1} r(x_i, \lambda_i). \tag{1.9}$$

видно, що різницеве рівняння еквівалентне заданому:

$$V_\lambda(x_t) = r(x_t, \lambda(x_t)) + \gamma V_\lambda(x_{t+1}), \quad V_\lambda(x_0) = 0. \tag{1.10}$$

Тобто замість оцінки нескінченної суми (1.6) можна розв'язати різнеценве рівняння, щоб отримати значення за допомогою поточної стратегії.

Це нелінійне рівняння Ляпунова, відоме як рівняння Беллмана. Як ми побачимо, оцінка цінності поточної стратегії за допомогою рівняння Беллмана є першою ключовою концепцією в розробці методів навчання з підкріпленням.

Дискретний гамільтоніан можна визначити як

$$H(x_t, \lambda(x_t), \triangle V_t) = r(x_t, \lambda(x_t)) + \triangle V_t, \tag{1.11}$$

де $\triangle V_t = \gamma V_\lambda(x_{t+1}) - V_\lambda(x_t)$ - різницевий оператор, який виражає зміни дисконтованої вартості вперед під час переходу зі стану x_k у стан x_{k+1}, у результаті керуючої дії $\lambda(x_k)$. Рівняння Беллмана вимагає, щоб гамільтоніан дорівнював нулю для значення, пов'язаного із встановленою стратегією.

Оптимальне значення можна записати за допомогою рівняння Беллмана як

$$V^*(x_t) = \min_{\lambda(.)} \left(r(x_t, \lambda(x_t)) + \gamma V_\lambda(x_{t+1}) \right). \tag{1.12}$$

Цю задачу оптимізації все ще важко вирішити.

Принцип Беллмана є основою оптимального керування, і він стверджує, що "незважаючи на те, якими були попередні рішення (тобто керування), необхідно вибрати такий варіант керування, щоб собівартість на цьому та всіх наступних кроках були мінімальними"[13]. З точки зору рівнянь, це означає, що:

$$V^*(x_t) = \min_{\lambda(.)} \left(r(x_t, \lambda(x_t)) + \gamma V^*(x_{t+1}) \right). \tag{1.13}$$

Рівняння (1.13) відоме як рівняння оптимальності Беллмана або рівняння Гамільтона-Якобі-Белмана (HJB) з дискретним часом. Тоді оптимальна стратегія виглядає як:

$$\lambda^*(x_t) = \arg\min_{\lambda(.)} \left(r(x_t, \lambda(x_t)) + \gamma V^*(x_{t+1}) \right). \tag{1.14}$$

Визначення оптимального керування за допомогою цих рівнянь значно легше, ніж за (1.12), оскільки вони містять оптимальне значення всередині аргументу мінімізації.

Оскільки необхідно знати оптимальну стратегію в момент часу $t+1$ для (1.13), щоб визначити оптимальну стратегію в момент часу t, принцип Беллмана дає зворотну в часі процедуру для вирішення проблеми оптимального керування. Це основа для алгоритмів динамічного програмування, які широко використовуються в теорії систем керування, дослідженні операцій тощо. За своєю природою це офлайнові методи планування. Методи динамічного програмування зазвичай вимагають повного знання динамічних рівнянь системи (1.5).

1.4.3. Навчання з підкріпленням, АДП і адаптивне керування

Оптимальне керування на основі динамічного програмування реалізується через процедуру зворотного руху в часі, яка дозволяє поступово визначати оптимальні стратегії на кожному етапі, починаючи з кінцевого стану системи і повертаючись назад до початкового. Такий підхід, хоч і ефективний у теоретичному сенсі, може бути обчислювально затратним і складним для реалізації в системах із високою розмірністю чи невизначеностями.

Для вирішення цих проблем широко використовуються методи он-лайн навчання з підкріпленням, які працюють у реальному часі. Ці методи відомі як адаптивне динамічне програмування (АДП) або нейродинамічне програмування (НДП) [14]. Вони забезпечують ефективне розв'язання задач оптимального керування навіть у тих випадках, де пряме застосування традиційних методів динамічного програмування є неможливим через високі обчислювальні витрати.

Оптимальне керування на основі динамічного програмування реалізується через процедуру зворотного руху в часі, що дозволяє поступово визначати оптимальні стратегії на кожному етапі. Методи он-лайн навчання з підкріпленням працюють у реальному часі для вирішення задачі оптимального керування [65, 39]. Ці підходи широко відомі як адаптивне динамічне програмування (АДП) або нейродинамічне програмування (НДП) [14] і забезпечують ефективне вирішення задач, у яких пряме використання традиційних методів динамічного програмування є обчислювально складним.

Методи АДП базуються на двох ключових компонентах: похибці часової різниці і апроксимації функції вартості, які разом забезпечують обчислювальну ефективність і здатність працювати в реальному часі.

Похибка часової різниці (Temporal Difference, TD). Визначається на основі рівняння Беллмана (1.10), яке є фундаментом для оцінки оптимальної вартості керування

$$e_t = r(x_t, \lambda(x_t)) + \gamma V_\lambda(x_{t+1}) - V_\lambda(x_t). \tag{1.15}$$

Зазначимо, що права частина виразу (1.15) є гамільтоновою функцією (1.11). Тому при виконанні рівняння Беллмана, похибка часової різниці дорівнює нулю.

Використовуючи це рівняння, ми формулюємо рівняння похибки часової різниці, яке визначає різницю між поточною оцінкою функції вартості та її оцінкою на основі очікуваного значення майбутніх станів. Цей підхід дозволяє адаптивно оновлювати оцінку вартості та коригувати стратегію керування в режимі реального часу.

Ключовою особливістю рівняння похибки часової різниці є те, що вона не вимагає знання явних рівнянь динаміки системи. Справді, якщо ми маємо такі дані: траєкторія системи, що спостерігається, на основі вимірювань $x_0, x_1, x_2, ...$; функція вартості кроку $r_t = r(x_t, \lambda_t)$; деяке передбачуване керування $\lambda(.)$ або деяка передбачувана оцінка вартості $V(x_t)$, тоді, відповідно до рівняння (1.4), ми можемо послідовно обчислити її похибку часової різниці.

Апроксимація функції вартості (Value Function Approximation). Для обчислення оптимального керування у складних системах, де функція вартості має складну або високовимірну структуру, використовуються методи апроксимації. Найпоширенішими підходами є використання базових функцій, таких як поліноми, сплайни або радіальні базисні функції, які забезпечують компактне представлення функції вартості, або застосування нейронних мереж, які є потужним інструментом для апроксимації складних нелінійних функцій завдяки своїй здатності навчатися на основі даних.

Ці методи дозволяють зосередитися на ключових особливостях функції вартості, водночас значно скорочуючи час і ресурси, необхідні для її обчислення.

Завдяки використанню цих компонентів методи АДП дозволяють

розв'язувати задачі оптимального керування навіть для нестаціонарних, нелінійних систем із великим простором станів. У цьому контексті, як буде показано в наступних розділах, вони особливо ефективні для моделювання регенераційних процесів у печінці, оптимізації її функціональності та розробки терапевтичних стратегій для забезпечення її довготривалого здоров'я.

Висновки до розділу 1

В даному розділі проведено огляд проєктів, які займалися дослідженням і моделюванням печінки, висвітлено методи моделювання біологічних процесів, переваги та недоліки.

Описано основні методи моделювання біологічних процесів та структур, а також наведено їх порівняльну характеристику. Дискретні методи виявилися найбільш ефективними в порівнянні з неперервними, які мають наступні недоліки: похибка при чисельних методах знаходження розв'язків диференціальних рівнянь; складність опису більшості біологічних систем засобами диференціальних рівнянь; неузгодженість неперервної у часі динаміки модельованого простору із дискретними часовими характеристиками комп'ютера.

Було розглянуто методи адаптивного динамічного програмування, а також обґрунтовано можливість їх використання для біологічних систем. Надано основні положення і означення даних методів.

Виходячи з проведеного огляду, було обрано дискретний метод будування математичної моделі процесів регенерації печінки. Також вирішено обрати методи адаптивно динамічного програмування для розв'язання задачі оптимізації.

РОЗДІЛ 2. МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСІВ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПЕЧІНКИ

Як було зазначено у розділі 1 процеси регенерації печінки та їх математичні моделі досліджувалися в багатьох міждисциплінарних проектах [72, 40].

Незважаючи на досягнення в галузі моделювання процесів регенерації печінки, залишається ще достатньо «важких» проблем, які потребують нових ідей, підходів і методів обґрунтування та розробки математичних моделей.

Математичні моделі регенерації печінки можна розглядати як динамічні мережі внутрішньоклітинних процесів і процесів міжклітинної комунікації. Такі нелінійні динамічні мережі надзвичайно складні. Відповідно до однієї з найбільш загальних гіпотез теоретичної біології регуляція процесів підтримки та відновлення динамічного гомеостазу реалізується за рахунок феномену появи самоорганізації в складній динамічній мережі взаємодіючих клітин печінки [19]. Але загальні правила та механізми самоорганізації та регуляції регенерації печінки спостерігаються в експерименті невідомі.

Математична клітинна біологія в даний час є емпіричною дисципліною. Вона представлена набором експериментальних даних, знань і правил, які виводяться з експерименту і визначають властивості системи та її можливу динаміку.

За допомогою сучасних біологічних експериментальних технологій ми не можемо спостерігати багато найважливіших молекулярних процесів, які відбуваються в клітині під час регенерації печінки. Отже, математичні моделі регенерації печінки припускають велику кількість гіпотез щодо законів регуляції. Перевірка цих гіпотез вимагає проведення великої кількості дослідів з високою вартістю.

Можливим шляхом вирішення проблем, пов'язаних зі складністю і неспостережуваністю біологічних процесів регенерації печінки, базується на наступному припущенні [73].

Основна гіпотеза. *Регуляція процесів підтримки/відновлення динамічного гомеостазу печінки на основі виниклої самоорганізації забезпечується за деякими принципами, оптимальними критеріями, які формуються в процесі еволюції організму.*

Ці принципи та критерії справедливі для будь-якого рівня детальності опису процесів регенерації печінки. Регуляція процесів, які ми не спостерігаємо в експерименті або не можемо охарактеризувати через їх надзвичайну складність, є відповідно до цих принципів і критеріїв.

Одним з основних підходів до розробки математичних моделей є агентна модель, згадана у розділі 1.2.2., яка ґрунтується на емпіричних правилах [27].

У цьому підході агент представляє деяку модель «вхід-стан-вихід» комірки (групи комірок). Мережа взаємодії між агентами визначається як карти, які з'єднують виходи та входи агентів. Ці карти визначають колективну динаміку мережі в залежності від стану агентів.

Навіть на узагальненому рівні опису процесу такі мережі містять сотні тисяч параметрів. За допомогою таких моделей неможливо вирішити проблеми перевірки різноманітних гіпотез про принципи та критерії регулювання.

Таким чином, для підтвердження гіпотез потрібні прості («іграшкові») моделі в явній залежності від керуючих параметрів.

2.1. Феноменологічний опис процесів регенерації печінки

Печінка є центральним органом обміну речовин хребетних. По-перше, печінка підтримує концентрацію численних сполук плазми, таких як амінокислоти, жирні кислоти, нуклеозиди, білки плазми та ліпопротеїни, у вузькому діапазоні концентрацій у різних фізіологічних умовах

(наприклад, голодування або фізичні вправи), щоб забезпечити майже постійний метаболічний процес. середовище для не печінкових тканин. Ця гомеостатична функція включає тимчасове зберігання в печінці вуглеводів і ліпідів. По-друге, печінка забезпечує виділення жовчі. Вироблення жовчі в печінці необхідне для ефективного кишкового перетравлення ліпідів і служить шляхом виведення продуктів метаболізму, багатьох ксенобіотиків, а також холестерину. Нарешті, найважливішою функцією печінки є детоксикація ендогенних і екзогенних сполук і видалення патогенів [25].

Більшість метаболічних функцій виконується паренхіматозними клітинами (гепатоцитами та холангіоцитами), які складають приблизно дві третини клітинної популяції органу та мають найрізноманітнішу метаболічну функцію з усіх типів клітин людини. Видалення патогенів і антигенів здійснюється переважно печінковими ендотеліальними клітинами і макрофагами печінки (печінкові клітини Купфера). Печінкові зірчасті клітини беруть участь у формуванні сполучної тканини печінки і активно сприяють фіброзу печінки після пошкодження або травми органу. Резидентні стовбурові клітини можна трансформувати практично в будь-який тип клітин печінки [28]. Стовбурові клітини/клітини-попередники є одними з найбільш стійких клітин по відношенню до різних ушкоджувальних факторів і відіграють основну роль у процесах регенерації [29, 30] .

Найменшим структурним відділом печінки є печінкова часточка. Має форму приблизно шестикутної призми розміром 1-2 μ м і складається з усіх типів клітин печінки. Кількість часточок у печінці може коливатися від сотень тисяч до мільйона, залежно від організму.

Сучасні дослідження визначають два основні типи регенерації печінки, залежно від характеру пошкодження та впливу токсичних факторів [6]:

1. Регенерація при значному пошкодженні або сильному токсичному впливі. У випадках серйозного ураження печінки чи дії високих рівнів токсичних факторів процеси регенерації активуються завдяки реплікації

стовбурових клітин, клітин-попередників та зірчастих клітин.

Стовбурові клітини здатні диференціюватися в клітини паренхіми печінки, включаючи гепатоцити, та епітеліальні клітини жовчних протоків. Це дозволяє відновлювати не лише функціональну тканину органа, але й забезпечувати структурну цілісність печінки [7, 76]. Зірчасті клітини активуються у відповідь на пошкодження, ініціюючи фіброзні процеси для репарації тканин. Хоча фіброз у довгостроковій перспективі може призвести до патологічних змін, він є важливим елементом короткострокового виживання органа під час серйозного стресу [66].

2. Регенерація при помірних ушкодженнях. У випадку часткової гепатектомії (видалення до 70% печінки) або дії помірних токсичних факторів, регенерація печінки відбувається без участі стовбурових клітин або процесів фіброзу [50, 43].

Цей тип регенерації базується на наступних процесах:

- Гіперплазії. Збільшення розмірів і функціональної активності клітин без їх поділу.
- Реплікації: Поділ існуючих клітин для створення нових повноцінних клітин.
- Поділі двоядерних гепатоцитів: Перетворення їх на мононуклеарні клітини, що сприяє збільшенню кількості функціонально активних гепатоцитів.

Всі перераховані вище процеси спрямовані на підвищення функціональної активності печінки. В якості основних функціональних клітин ми розглядаємо тільки гепатоцити різних типів. Кожен із різних типів гепатоцитів у часточці має свій власний показник функціональності. Цей коефіцієнт визначає, наскільки ефективно клітина виконує свої функції. Процес гіперплазії підвищує функціональність печінки за рахунок збільшення білкових комплексів. Поліплоїдні та двоядерні гепатоцити функціонують ефективніше за рахунок збільшення

кількості хромосом. В результаті процесу реплікації утворюються дві повноцінно функціонуючі клітини.

Кожен із цих процесів має свій характерний час. В ідеальних умовах реплікація триває 24 години, перехід до поліплоїдії - 12 годин, гіперплазія - 6 годин, поділ двоядерних гепатоцитів - 1 година. Основні процеси регенерації печінки відбуваються в неоднорідних умовах зовнішнього стресу, що призводить до значного збільшення їх характерних часів. Також різні типи гепатоцитів мають різні показники стійкості до токсичних факторів і швидкість підвищення їх функціональності внаслідок гіперплазії. Наприклад, завдяки більшій кількості хромосом поліплоїдні та двоядерні гепатоцити більш стійкі до токсичних факторів.

2.2. Побудова математичної моделі процесів регенерації

Для моделювання другого типу регенерації печінки (резекція або вплив малих токсичних факторів) ми розробляємо математичну модель, яка враховує клітинну структуру печінкової часточки як основний функціональний елемент органа.

Печінкова часточка є функціональною одиницею печінки, у якій реалізуються всі основні метаболічні та регенераційні процеси. Загальна кількість часточок у печінці становить приблизно мільйон.

У моделі передбачається, що клітинна будова часточок однакова в просторі, що дозволяє застосувати припущення про однорідність середовища.

Умовно вважається, що токсичні фактори рівномірно розподіляються по клітинах печінки. Це припущення спрощує аналіз, оскільки дозволяє уникнути моделювання складних градієнтів концентрації токсичних речовин у просторі.

Процеси, що відбуваються в різних клітинах печінки, моделюються як незалежні. Це означає, що кожна клітина функціонує автономно, без прямого впливу з боку сусідніх.

Незалежність і однорідність є коректним наближенням для аналізу середніх характеристик регенерації в масштабах всієї печінки.

Припущення про однорідність середовища і незалежність процесів спрощують обчислення та дозволяють отримувати узагальнені результати. У середньому це наближення забезпечує адекватне відображення основних динамічних характеристик системи.

У нашій моделі клітинна структура печінки в кожен момент часу описується такими параметрами:

- $\Gamma(t)$ - кількість нормальних гепатоцитів в момент часу t;
- $\Gamma_2(t)$ - кількість чотириплоїдних гепатоцитів в момент часу t;
- $\Gamma_4(t)$ - кількість восьмиплоїдних гепатоцитів в момент часу t;
- $\Gamma^{[2]}(t)$ - кількість двоядерних гепатоцитів в момент часу t;
- $\Gamma_{gip}(t)$ - кількість гепатоцитів в стані гіперплазії в момент часу t;
- $As(t)$ - кількість гепатоцитів в стані антистресу в момент часу t;
- $Ap(t)$ - кількість гепатоцитів в стані апоптозу в момент часу t;
- $N(t)$ - кількість гепатоцитів в стані некрозу в момент часу t.

Фактор токсичності – $Tox(t)$:

- $\tau(t)$ - зовнішня токсичність (екзотоксичність) в момент часу t;
- $DP(t)$ - токсичність, що виникає за рахунок продуктів некрозу (ендотоксичність) в момент часу t.

Динаміка зміни клітинного складу печінки визначається параметрами переходу:

- $a(t)$ - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються для входження в цикл реплікації;

- $b(t)$ - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються в поліплоїдію;
- $b_{2j}(t)$ - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються в двоядерні;
- $a_{2j}(t)$ - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються з двоядерних гепатоцитів на розподіл;
- $g(t)$ - відносна кількість гепатоцитів, що почали процес гіперплазії;
- $\omega(t)$ - відносна кількість гепатоцитів, які ініціюються на контрольований апоптоз.

Враховуючи, що основні регенераційні процеси печінки (гіперплазія, реплікація, поліплоїдія, поділ клітин тощо) мають суттєво різні характерні часи, а також залежать від зовнішніх нестаціонарних токсичних факторів, кожен із цих процесів слід моделювати окремо. Такий підхід дозволяє більш точно врахувати специфіку динаміки кожного процесу, а також їхній взаємозв'язок у рамках загальної системи регенерації.

Припустимо, що всі змодельовані процеси є циклічними за своєю природою. Це означає, що кожен процес проходить через набір визначених етапів, які повторюються в ході його виконання. Наприклад, процес реплікації включає ініціацію, синтез ДНК, завершення та підготовку до поділу; поліплоїдія відображає поступовий перехід клітини до стану з вищою кількістю хромосом; гіперплазія моделюється як циклічний приріст функціональних компонентів клітини, таких як білкові комплекси.

Перехід до нового циклу, вихід із поточного циклу або ініціація нового процесу визначаються керуючими параметрами, які залежать від рівня функціональності клітини або кількості наявних ресурсів; токсичних факторів, рівня стресу; тощо.

Керуючі параметри дозволяють адаптувати модель до змінних умов і відображати залежність процесів регенерації від динаміки зовнішнього середовища.

Для моделювання процесів регенерації використовується дискретний простір станів, який описує можливі етапи кожного процесу. Цей простір є набором станів $(1, 2, ..., n)$, де n – кількість станів, яка залежить від характерного часу процесу в ідеальних умовах та обраного дискретного інтервалу часу Δt. Кожен стан i відповідає конкретному етапу циклу або виконанню певної частини процесу.

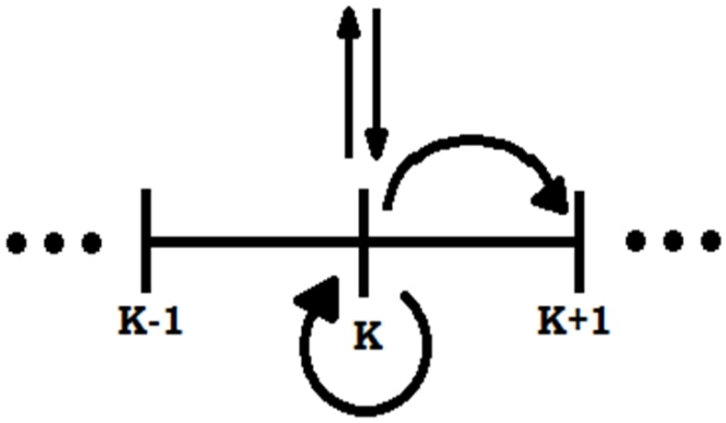

Рис. 2.1. Дискретний простір станів процесу

Кількість станів n визначається за формулою:

$$n = \frac{T_{char}}{\Delta t},$$

де T_{char} – характерний час для завершення процесу в ідеальних умовах, а Δt – дискретний інтервал часу, що встановлюється залежно від вимог точності моделювання.

Наприклад, для процесу реплікації з $T_{char} = 24$ години і при $\Delta t = 1$ година, кількість станів $n = 24$.

Конкуренція в моделі враховується у вигляді:

$$k(t) = 1 - \frac{1}{\Omega}\left(\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^{[2]}(t) + \Gamma_{gip}(t)\right), \qquad (2.1)$$

де Ω - ємність середовища.

До переваг такого підходу у моделюванні можна віднести: гнучкість (окреме моделювання процесів дозволяє адаптувати модель до різних сценаріїв пошкодження печінки та умов середовища); точність (дискретизація станів дає змогу більш детально описувати динаміку

кожного процесу, враховуючи його часові особливості); адаптивність (керуючі параметри дозволяють відобразити динаміку регенераційних процесів залежно від змінних зовнішніх умов); інтегрованість (різні процеси можуть бути включені у загальну модель регенерації, що забезпечує її комплексність).

2.2.1. Процес реплікації і процеси переходів в ході реплікації

Процес реплікації в нормальних умовах триває 24–32 години, залежно від типу клітини та впливу зовнішніх факторів.

Наша модель враховує, що в процесі реплікації можливі такі основні події: подвоєння клітини (успішне завершення клітинного циклу з утворенням двох дочірніх клітин), перехід до поліплоїдії (клітини можуть виходити з циклу поділу у фазі S і продовжувати функціонувати як поліплоїдні клітини, що мають підвищену функціональність і стійкість до токсичних факторів), перехід до двоядерних клітин (у середині M-фази клітини можуть завершити мітоз без поділу цитоплазми, утворюючи двоядерні клітини), поділ двоядерних клітин(двоядерні клітини можуть завершити цикл і утворити дві мононуклеарні клітини).

Процес реплікації і зазначені переходи властиві нормальним гепатоцитам, чотириплоїдним гепатоцитам і гепатоцитам у стані гіперплазії.

Клітинний цикл включає строго детермінований ряд послідовних процесів [26]:

1) підготовча фаза до поділу клітини - «інтерфаза», що складається з фази $G1$, S і $G2$,

2) період поділу клітин - «мітоз» (phase M).

Зазвичай інтерфаза займає не менше 90 % часу всього клітинного циклу (фаза M триває 1-2 години).

Період інтерфази, коли відбувається реплікація ДНК клітинного ядра, був названий "фаза S". Період між фазою і початком фази S позначений

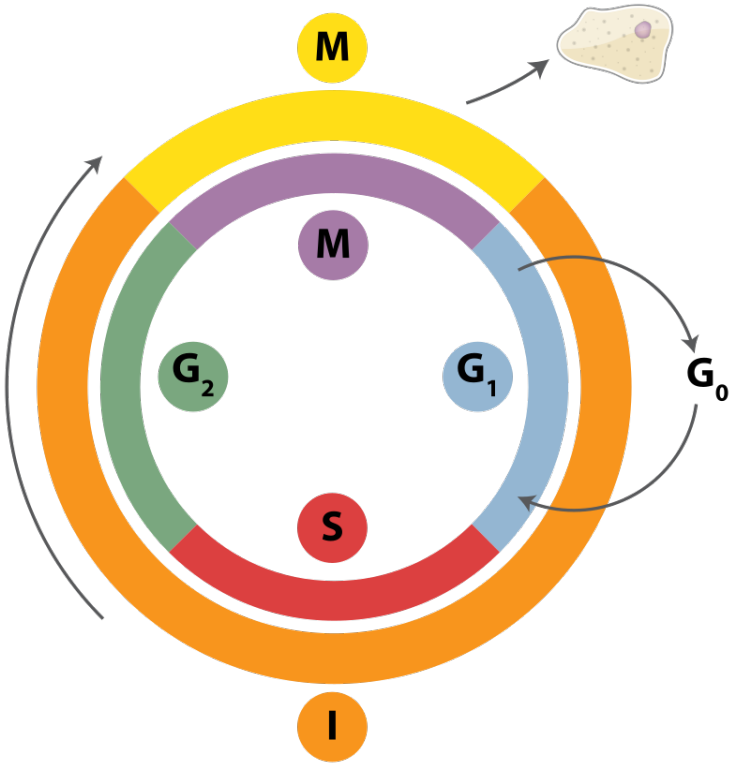

Рис. 2.2. Клітинний цикл у еукаріот
(By Richard Wheeler (Zephyris), 2006)

як фаза $G1$ (від слова gap - проміжок), а період між кінцем фази S і подальшої фазою - як фаза $G2$.

В результаті S-фази молекул ДНК в кожній хромосомі виявляється вдвічі більше, ніж було до S-періоду, тобто кількість ДНК у диплоїдних клітинах відповідає тетраплоїдному набору.

Період клітинного ділення (фаза) включає дві стадії: мітоз (поділ клітинного ядра) і цитокинез (поділ цитоплазми). У свою чергу, мітоз ділиться на п'ять стадій: профаза, прометафаза, метафаза, анафаза, телофаза. В результаті мітозу з однієї клітини виникають дві дочірні з тим самим набором хромосом.

Під час циклу поділу клітина проходить так звані «звіряльні точки» (checkpoints). Контрольні точки запобігають прогресуванню клітинного циклу в певних точках, дозволяючи перевірити необхідні фазові процеси та відновити пошкодження ДНК. У разі непроходження контрольної точки клітина відправляється на апоптоз. Є три найважливіші точки:

контрольна точка $G1$ (обмеження), контрольна точка $G2$ (пошкодження ДНК) і контрольна точка мітозу (веретена) [10]. У разі виявлення порушень клітина може перейти до апоптозу або активувати механізми репарації.

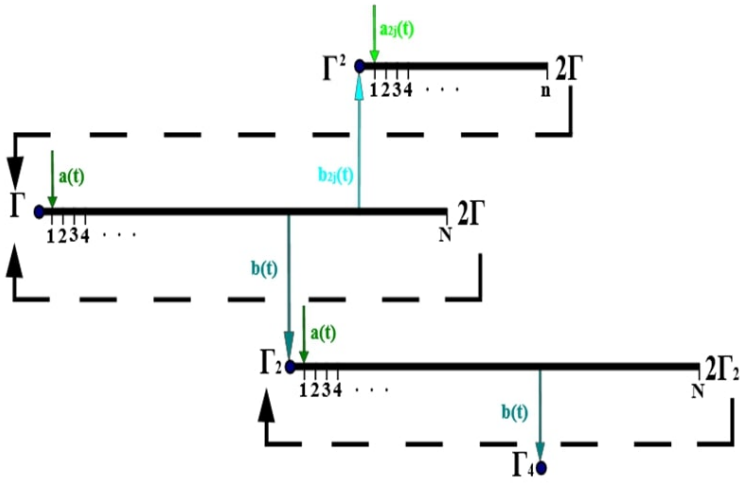

Рис. 2.3. Процес реплікації і процеси переходів в ході реплікації

Під дією керуючого сигнала $b(t)$ деякі клітини виходять з клітинного циклу і повертаються до функціонування як поліплоїдні клітини. Такий перехід може відбутися в S фазі клітинного циклу.

У середині мітозу деякі клітини виходять з клітинного циклу під дією керуючого сигналу $b_{2j}(t)$ і перетворюються на двоядерні клітини, які виконують нормальні функції гепатоцита. Двоядерні гепатоцити внаслідок керуючого сигналу $a_{2j}(t)$ завершують клітинний цикл і утворюють дві нормальні клітини.

У нашій моделі процесу реплікації також враховується, що при токсичному впливі процес ділення істотно сповільнюється. Також при високих коефіцієнтах токсичності клітина може піти в апоптоз або некроз і підвищується ймовірність негативного результату проходження контрольних точок.

Отже, динаміки популяції нормальних гепатоцитів, поліплоїдних

гепатоцитів і двоядерних гепатоцитів виглядають наступним чином:

$$\Gamma(t+1) = \Gamma(t) - a(t)k(t)\Gamma(t) + 2\mu(Tox(t))\Gamma(t) + a_{2j}(t)\Gamma^{[2]}(t) - \\ - g(t)\Gamma(t) - \omega(t)\Gamma(t) - k(t)b(t)\Gamma(t) - r(Tox(t))\Gamma(t) + As(t). \quad (2.2)$$

$$\Gamma_2(t+1) = \Gamma_2(t) - a(t)k(t)\Gamma_2(t) + 2\mu(Tox(t))\Gamma_2(t) + k(t)b(t)\Gamma(t) - \\ - g(t)\Gamma_2(t) - k(t)b(t)\Gamma_2(t) - \omega(t)\Gamma_2(t) - r(Tox(t))\Gamma_2(t) + As(t). \quad (2.3)$$

$$\Gamma^{[2]}(t+1) = \Gamma^{[2]}(t) + b_{2j}(t)\Gamma(t) - a_{2j}(t)\Gamma^{[2]}(t) - g(t)\Gamma^{[2]}(t) - \\ - \omega(t)\Gamma^{[2]}(t) - r(Tox(t))\Gamma^{[2]}(t) + As(t). \quad (2.4)$$

де: $\mu(Tox(t))$ - параметр циклу, який відповідає за реакцію процесу на токсичний вплив; $r(Tox(t))$ - параметр, який посилає клітини до некрозу під впливом високої токсичності.

2.2.2. Процес гіперплазії

Процес гіперплазії, що характеризується збільшенням кількості клітин у тканині чи органі, є важливим біологічним явищем, яке відіграє ключову роль як у нормальних фізіологічних процесах, так і в патологічних станах. Наприклад, фізіологічна гіперплазія спостерігається при регенерації тканин, а патологічна — у випадках онкологічних захворювань.

Гіперплазія є додатковою експресією внутрішньоклітинних молекулярних комплексів і структур, що забезпечують підвищення її функціональної активності [43].

Нарощення молекулярних структур у клітині відбувається циклічно. У кожному циклі здійснюється експресія білка, і в клітині збільшується кількість білкових комплексів. Один цикл гіперплазії триває близько години. Слід зазначити, що для поліплоїдних і двоядерних гепатоцитів процес гіперплазії відбувається швидше за рахунок більшої кількості ДНК.

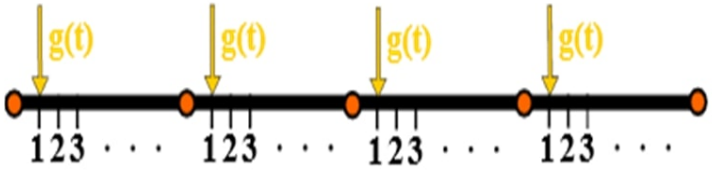

Рис. 2.4. Процес гіперплазії

Процес гіперплазії розповсюджений для всіх типів клітин.

Ініціалізація процесу гіперплазії контролюється параметром $g(t)$, який визначає відносну кількість гепатоцитів для гіперплазії.

Рівняння динаміки для гепатоцитів у стані гіперплазії:

$$\Gamma_{gip}(t+1) = \Gamma_{gip}(t) + g(t)\left(\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^{[2]}(t)\right) - \\ - \omega(t)\Gamma_{gip}(t) - r(Tox(t))\Gamma_{gip}(t) + As(t) \quad (2.5)$$

2.2.3. Процес клітинної антистресової відповіді

Антистресова програма клітини є критично важливим механізмом виживання у відповідь на дію токсичних факторів. Ця програма активується у разі виникнення пошкоджень клітини та має на меті нейтралізацію токсичних впливів шляхом експресії специфічних білкових комплексів [21].

Кожен цикл антистресової програми триває близько 15 хвилин. У нашій математичній моделі передбачається, що антистресова програма має найвищий пріоритет і скасовує всі інші процеси.

Зазначимо, що гепатоцити в S, M фазі клітинного циклу не можуть запустити антистресову програму, оскільки в цих фазах ДНК клітини не функціонує. Програма активується у фазах $G1$ або $G2$ клітинного циклу за умови, що $Tox(t) > Tox_{critical}$.

Якщо після одного циклу антистресової програми дія токсичних факторів на клітину зменшилася, клітина завершує антистресовий процес

і повертається до перерваного процесу. Однак, якщо дія токсичних факторів на клітину залишається незмінною, клітина переходить на новий цикл антистресової програми. У раз збою цієї програми клітина переходить або в апоптоз, або в некроз залежно від рівня токсичних факторів [21].

Рівняння динаміки для гепатоцитів у стані антистресу:

$$As(t+1) = As(t) + \mu(Tox(t))\left(\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^{[2]}(t) + \Gamma_{gip}(t)\right) - \\ - \omega(t)As(t) - r(Tox(t))As(t) - As(t). \quad (2.6)$$

2.2.4. Апоптоз

Апоптоз — це запрограмована загибель клітини, природний процес, який відіграє ключову роль у підтриманні гомеостазу організму [21]. Його можна розглядати як своєрідне "клітинне самогубство", яке дозволяє організму ефективно й безпечно позбавлятися непотрібних, старих, пошкоджених або потенційно небезпечних клітин. Відмінною рисою апоптозу є те, що цей процес відбувається в контрольованому режимі, не завдаючи шкоди навколишнім тканинам.

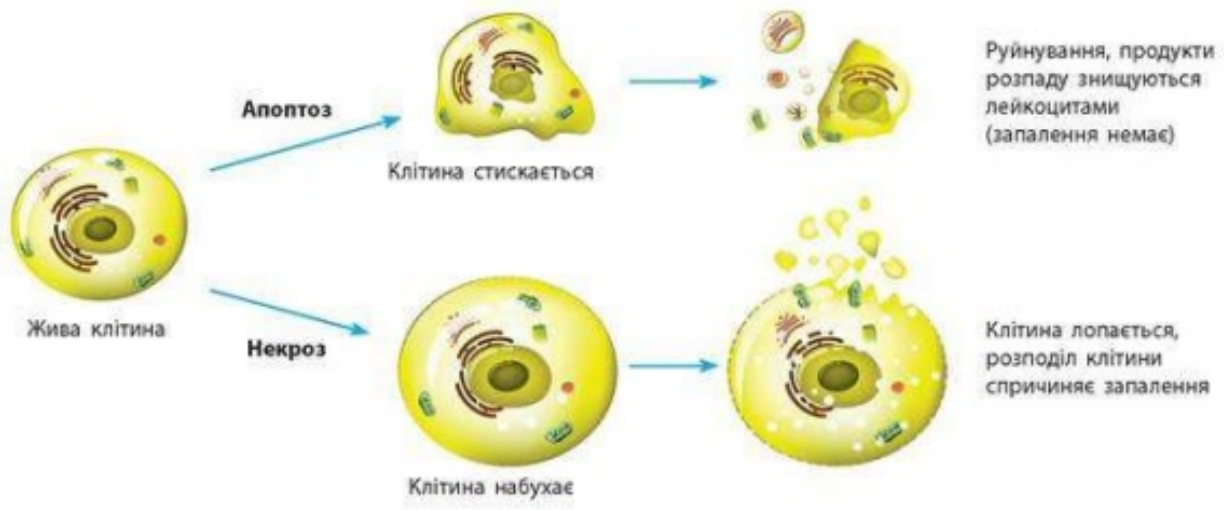

Рис. 2.5. Схема подій під час процесів апоптозу і некрозу клітин (Підручник з Біології і екології (рівень стандарту), 10 клас)

Механізми апоптозу активуються, коли рівень токсичних впливів недостатній, щоб викликати некроз, який супроводжується появою продуктів розпаду клітини й запаленням. На відміну від некрозу, апоптоз забезпечує збереження цілісності тканин: продукти розпаду клітини під час апоптозу швидко утилізуються резидентними макрофагами. Це запобігає їхньому накопиченню та виключає токсичний вплив на сусідні клітини.

Апоптоз є досить тривалим процесом, який у середньому займає більше 24 годин. Його тривалість залежить від типу клітини, інтенсивності сигналу апоптозу й стану навколишнього середовища.

Одна з найважливіших властивостей організму — здатність цілеспрямовано регулювати чисельність клітинної популяції через контрольований апоптоз. Це дозволяє організму ефективно адаптувати клітинний склад до змін умов, наприклад, зменшувати кількість пошкоджених або нефункціональних клітин, звільняючи місце для новоутворених здорових клітин. Контрольований апоптоз забезпечує баланс між гіперплазією та реплікацією, підтримуючи оптимальний функціональний стан тканин.

У запропонованій моделі регенерації печінки контрольований апоптоз моделюється через керуючий сигнал $\omega(t)$, який визначає відносну частку гепатоцитів, ініційованих до апоптозу. Сигнал $\omega(t)$ є динамічним параметром, який залежить від поточного стану клітинного складу та необхідності регуляції клітинної маси. Цей механізм дозволяє ефективно коригувати клітинний склад печінки, видаляючи гіпертрофовані, пошкоджені або зайві клітини, і створює оптимальні умови для адаптації органу до стресів або подальших змін.

Контрольований апоптоз є невід'ємним компонентом регенераційних процесів, оскільки саме він забезпечує клітинну самоорганізацію та довгострокову стабільність функціонування печінки. У моделі регенерації його роль полягає не лише у підтриманні клітинного балансу, але й у забезпеченні можливості адаптації організму до нових умов, таких як

стрес або пошкодження.

Рівняння для клітин у стані апоптозу виглядає так:

$$Ap(t+1) = Ap(t) + \omega(t)\left(\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^2(t) + \Gamma_{gip}(t)\right) - \\ - r(Tox(t))As(t). \quad (2.7)$$

2.2.5. Некроз

Некроз — це форма неконтрольованої загибелі клітин, яка виникає під впливом зовнішніх факторів, таких як фізичні травми, інфекції, недостатнє кровопостачання (ішемія) або вплив токсинів. На відміну від апоптозу, що є природним і регульованим процесом, некроз носить патологічний характер і часто супроводжується гострим запаленням, пошкодженням сусідніх тканин та значним порушенням функцій печінки.

У ході некрозу клітини руйнуються, їхні мембрани втрачають цілісність, а внутрішній вміст виходить у міжклітинний простір, спричиняючи токсичний вплив на навколишні клітини. Цей процес супроводжується появою продуктів розпаду некрозу ($DP(t)$), які є сильними ендотоксинами. Вони не лише підвищують внутрішню токсичність середовища, але й створюють умови для запуску "каскадного ефекту", коли некроз поширюється на здорові клітини навколо.

Продукти розпаду некротичних клітин негативно впливають на ключові процеси регенерації. Вони сприяють гальмуванню апоптозу. У токсичних умовах клітини не переходять у фазу контрольованого апоптозу, що порушує оновлення клітинного складу органа. Також продукти розпаду некрозу перешкоджають регенерації. Некроз може повністю зупинити процеси гіперплазії та реплікації клітин, необхідні для відновлення функціональної маси печінки.

Некроз характеризується швидким протіканням. Зазвичай процес некротичного пошкодження клітини завершується протягом години, що значно швидше порівняно з апоптозом. Швидкість і масштаб поширення

некрозу залежать від локалізації пошкодження, концентрації токсинів і здатності органа до компенсації.

Зважаючи на локальний характер некротичних ушкоджень, для точного опису цього процесу потрібні просторово-часові математичні моделі, які враховують розташування некротичних клітин і дифузію токсинів у тканинах. Однак для спрощення аналізу в цій роботі було прийнято припущення про однорідність середовища, тобто токсичний вплив продуктів некрозу рівномірно розподіляється на всі клітини органа незалежно від їхньої просторової локалізації.

Зокрема, передбачається, що кожна некротична клітина вражає певну кількість здорових клітин за одиницю часу, що створює детермінований внесок у динаміку системи. Це спрощення дозволяє оцінити загальний вплив некрозу на регенерацію без ускладнень, пов'язаних із розв'язанням рівнянь просторової динаміки.

Хоча некроз є патологічним і шкідливим процесом, його детальне моделювання й аналіз можуть сприяти розробці ефективних підходів до лікування й регенерації уражених органів.

$$N(t+1) = N(t) + r(Tox(t))(\Gamma(t) + \Gamma_2(t) + \Gamma_4(t) + \Gamma^{[2]}(t) + \\ + \Gamma_{gip}(t) + As(t) + Ap(t)). \quad (2.8)$$

2.2.6. Токсичність

Як зазначалося на початку розділу 2.2., загальна токсичність є результатом взаємодії двох ключових компонентів: зовнішньої токсичності, що описується як функція, залежна від зовнішніх факторів, та внутрішньої токсичності, яка виникає через продукти розпаду тканин унаслідок некрозу. Це можна математично виразити через рівняння:

$$Tox(t) = DP(t) + \tau(t). \quad (2.9)$$

Оскільки печінка виконує роль основного детоксикаційного органа в організмі, її функціонування критично залежить від активності

гепатоцитів і фагоцитів. Основні етапи детоксикації включають: перетворення токсинів (ферменти печінки забезпечують метаболічну активацію токсичних речовин, переводячи їх у більш реактивні форми), кон'югація токсичних метаболітів (печінка сприяє зв'язуванню токсинів із молекулами, такими як глюкуронова кислота, глутатіон та сульфати, що полегшує їхнє виведення з організму).

Цей процес базується на злагодженій роботі двох типів клітин: гепатоцити виконують функції хімічної модифікації токсинів, підготовлюючи їх до виведення; фагоцити (зокрема, купферівські клітини) відповідають за фагоцитарне поглинання і нейтралізацію продуктів розпаду.

Зміна зовнішньої токсичності описується рівнянням:

$$\tau(t+1) = \tau(t) - \tau(t)x(t) - \tau(t)e_1, \tag{2.10}$$

де $x(t) = \sum_k c_k \Gamma(t)$ – коефіцієнт зниження токсичності завдяки функціональній активності гепатоцитів, який залежить від кількості активних клітин і їхньої функціональності, e_1 – коефіцієнт зниження токсичності, що визначається ефективністю кровотоку, який сприяє швидкому розподілу і видаленню токсинів.

Внутрішня токсичність, яка є наслідком некрозу тканин, моделюється таким чином:

$$DP(t+1) = DP(t) - DP(t)F - DP(t)e_2, \tag{2.11}$$

де F – коефіцієнт зниження токсичності, що відображає фагоцитарну активність клітин (наприклад, купферівських клітин), e_2 – коефіцієнт, що описує зниження токсичності за рахунок кровотоку.

Зауваження 2.1. *1. Продукти розпаду некрозу діють локально. Згідно з умовою $e_2 << e_1$, продукти розпаду клітин переважно діють локально, впливаючи на прилеглі ділянки. Водночас зовнішня токсичність має ширший радіус впливу, поширюючись завдяки кровообігу.*

2. Значення кровотоку. Коефіцієнти e_1 та e_2 показують важливість підтримання ефективного кровотоку, який забезпечує своєчасне видалення токсинів, як зовнішніх, так і внутрішніх.

Поєднання зовнішньої та внутрішньої токсичності визначає загальне токсичне навантаження на організм. Завдяки моделюванню стає можливим оцінити ефективність різних механізмів детоксикації печінки. Це також дозволяє прогнозувати наслідки порушень у роботі гепатоцитів, фагоцитів або кровотоку. Такі підходи можуть бути корисними для розробки терапевтичних стратегій, спрямованих на підтримання функціонального стану печінки та оптимізацію її роботи в умовах підвищеного токсичного навантаження.

2.2.7. Узагальнена математична модель процесів регенерації печінки

Отже, розроблено модель процесів регенерації печінки [32] в припущеннях помірного токсичного впливу; однорідного наближення; незалежності біологічних процесів. У цьому розділі змодельовано процеси, які беруть участь в регенерації печінки: процес реплікації, гіперплазії, поліплодії, ділення двоядерних гепатоцитів та контрольованого апоптозу. Важливою особливістю розробленої моделі є те, що печінка, обмежена за об'ємом, тому вона може вмістити лише певну кількість клітин. Через це під час регенерації виникає міжклітинна конкуренція за ємність печінки (2.1).

Також зауважимо, що для врахування істотно різних характеристичних часів протікання основних процесів, які водночас залежать від нестаціонарного токсичного впливу, кожен такий процес моделюється окремо.

Математична модель [32], яка описує процеси підтримання/відновлення динамічного гомеостазу печінки, є узагальненням таких відомих моделей популяційної динаміки, як

інтегро-диференціальні рівняння Вольтерра, узагальнені рівняння Лотки-Вольтерра, рівняння Лотки-Вольтерра з запізнілими аргументами.

Нехай узагальнені рівняння, що описують динаміки популяцій різних типів клітин печінки (2.2), (2.3), (2.4), (2.5), (2.6), (2.7), (2.8), записані у вигляді:

$$x_{t+1} = f(x_t, \tau_t, \lambda_t), 0 \leq \lambda_t \leq 1, x_0 = x^0, x_t \in X, \lambda_t \in U, t \in \mathbb{N}, \qquad (2.12)$$

де $x_t = (\Gamma(t), \Gamma_2(t), \Gamma_4(t), \Gamma^{[2]}(t), \Gamma_{gip}(t), As(t), Ap(t), N(t))$ - типи функціональних клітин печінки в момент часу t; $X \subseteq \mathbb{R}^n$ - простір станів системи; $x^0 \in X$ - заданий початковий розподіл функціональних клітин печінки; $\lambda_t = (a(t), b(t), b_{2j}(t), a_{2j}(t), g(t), \omega(t))$ - керуючі параметри, $U \subseteq \mathbb{R}^m$ - простір керуючих дій; τ_t - задана функція зовнішньої токсичності.

Маємо автономну, керовану, детерміновану, динамічну систему $\mathcal{S}(X, U, f)$ у термінах індексів дискретних часів t, для якої функція $f(x_t, \tau_t, \lambda_t)$ задана у явному вигляді для моделі регенерації печінки [32].

Така система задовольняє однокроковій властивості Маркова та для спрощення аналізу може бути зведена до форми (1.5).

Передбачається, що кожен тип гепатоцитів має власний рівень функціональності, який визначає ефективність виконання клітиною своїх завдань. Процес гіперплазії сприяє підвищенню функціональності печінки за рахунок збільшення кількості білкових комплексів. Поліплоїдні та двоядерні гепатоцити демонструють вищу функціональність завдяки збільшеній кількості хромосом. У процесі реплікації утворюються дві клітини, кожна з яких зберігає повну функціональність.

Загальний рівень функціональності печінки в певний момент часу визначається як

$$\Phi(t) = \sum_{i=1}^{n} c_i x_i(t). \qquad (2.13)$$

2.3. Верифікація математичної моделі

Печінка здатна до регенерації після впливу токсинів. Фармакологічна модель виявляється зручнішою для досягнення більшої клінічної значущості, оскільки вона спричиняє некротичні ураження, що імітують певні захворювання печінки. Ці особливості зробили таку модель прийнятним інструментом для вивчення процесу регенерації печінки. Проте підвищення концентрації токсину може викликати гостре ураження печінки, а його повторне введення — призвести до розвитку цирозу. Системні та локальні ефекти токсину залежать від дози, виду тварин тощо [54, 60].

У запропонованій математичній моделі регенерація печінки описується через процеси реплікації, гіперплазії, поліплоїдії, поділу двоядерних клітин і контрольованого апоптозу. Усі ці механізми є необхідними для точного відтворення процесу регенерації печінки.

Наприклад, разовий та хронічний вплив токсичних агентів демонструють, що вищезгадані механізми можуть бути неспроможними ефективно протидіяти токсинам, які накопичуються в організмі. Відновлення функціонального стану печінки потребує складної та добре продуманої стратегії регенерації.

Для перевірки та верифікації створеної моделі передбачається самостійно задавати параметри керування та рівень токсичного впливу на систему. Це дозволить відстежувати, як різні сценарії впливають на функціональність печінки, а також оцінити адекватність і точність моделі в прогнозуванні її регенеративної здатності.

Зокрема, буде моделюватися реакція печінки на зміну умов, таких як інтенсивність токсичного впливу, частота введення токсинів і стратегія підтримуючого керування. Основна увага зосередиться на визначенні функціональних показників, таких як рівень метаболічної активності, швидкість регенерації клітин та ефективність виконання печінкою її основних фізіологічних функцій.

Цей підхід дозволить виявити слабкі місця моделі, уточнити параметри та підвищити її надійність для подальшого використання в дослідженнях регенерації печінки.

На початку розглянемо процес реплікації гепатоцитів у таких сценаріях:

(A) $Tox(0) = Const, Tox(t) = 0, t = 1, 2, \ldots$

(B) $Tox(t) = Const, t = 0, 1, 2, \ldots$

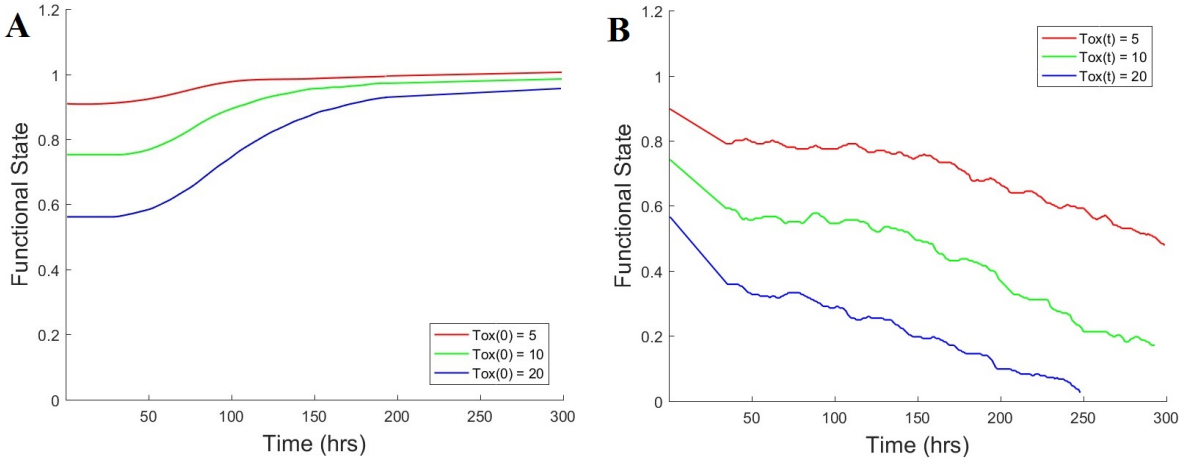

Рис. 2.6. Відновлення функціональності печінки за рахунок процесу реплікації у випадках одноразового (A) і постійного (B) токсичного впливу

Як показано на рисунку 2.6 (A), відновлення функціональності організму завдяки реплікації клітин печінки триває приблизно від 32 до 48 годин. На рисунку 2.6 (B) можна побачити поступове зниження функціональних можливостей організму під впливом токсичних факторів. Важливо зазначити, що через 30–40 годин процес сповільнюється, оскільки гепатоцити завершують цикл реплікації. Проте, як ілюструє рисунок 2.6 (B), реплікація клітин печінки не здатна компенсувати зростаючий токсичний вплив. Крім того, на клітини печінки негативно впливають продукти розпаду, які виникають унаслідок некрозу.

Рисунки 2.7 (A) і 2.7 (B) демонструють, як процес гіперплазії реагує на одноразовий і тривалий токсичний вплив. Завдяки тому, що гіперплазія триває близько однієї години, у випадку одноразового токсичного впливу (рисунок 2.7 (A)) відновлення функціональності організму відбувається майже миттєво. Водночас рисунок 2.7 (B) показує,

що гіперплазія не справляється з тривалим токсичним навантаженням. Це пояснюється тим, що клітина має обмежені можливості для зростання. Після вичерпання свого ресурсу клітини печінки поступово втрачають життєздатність, що призводить до зниження загальної функціональності органу.

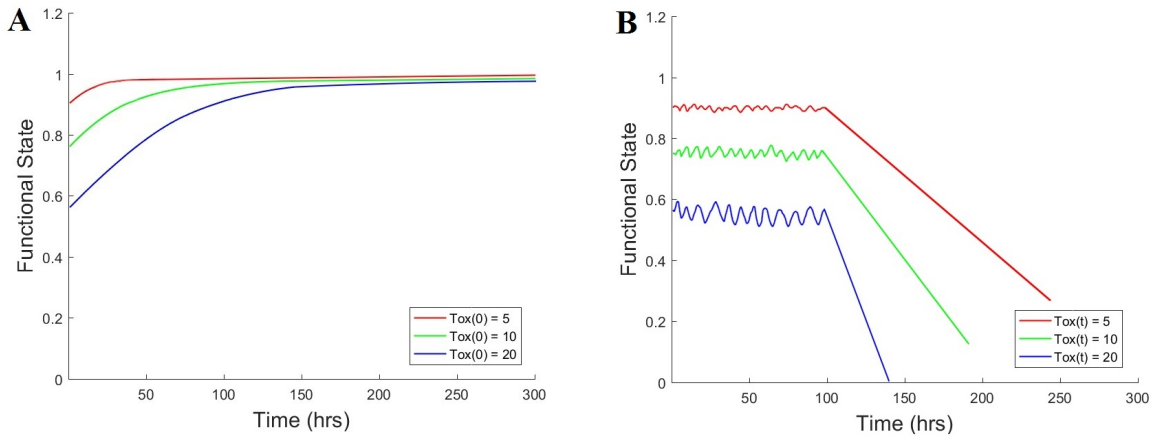

Рис. 2.7. Відновлення функціональності печінки за рахунок процесу гіперплазії у випадках одноразового (A) і постійного (B) токсичного впливу

Далі розглянемо процес регенерації печінки за рахунок поділу двоядерних клітин. На малюнку 2.8 (A) видно, що через 6-10 годин працездатність організму відновлюється. Однак кількість двоядерних клітин у печінці обмежена; як тільки всі двоядерні клітини відокремляться, печінка не зможе регенерувати. Таким чином, вона руйнується під впливом токсинів.

Процес поліплодії подібний до процесу реплікації. Так що висновки можна зробити аналогічні. Відновлення функціональності внаслідок процесу поліплодії показано на малюнках 2.9 (A) та 2.9 (B).

Показано, що процес регенерації печінки є складним складовим процесом.

Регенерація печінки після видалення двох третин органу є найпоширенішою експериментальною моделлю гризунів, яка використовується для вивчення цього видатного явища [24]. Щоб побудувати математичну модель регуляції регенерації печінки після

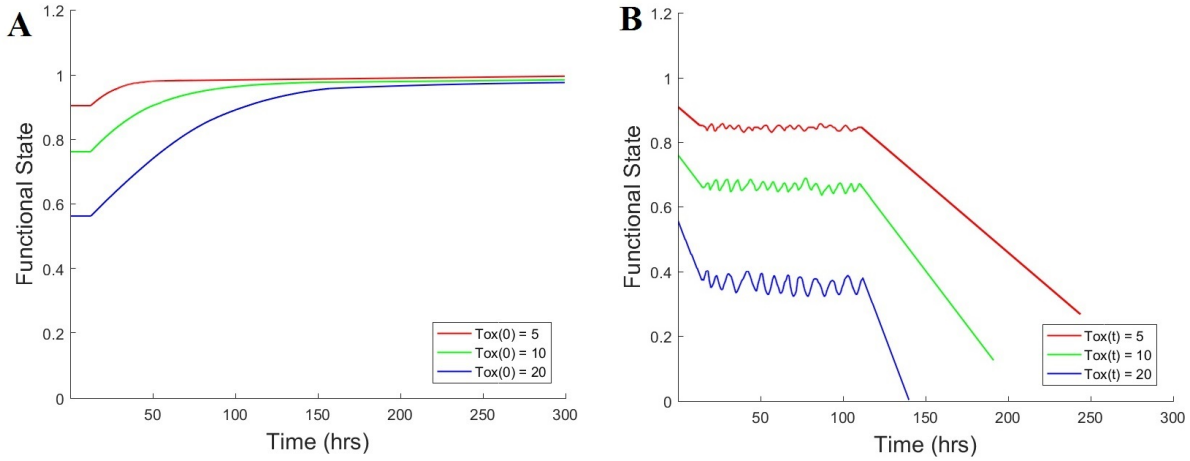

Рис. 2.8. Відновлення функціональності печінки за рахунок поділу двоядених гепатоцитів у випадках одноразового (A) і постійного (B) токсичного впливу

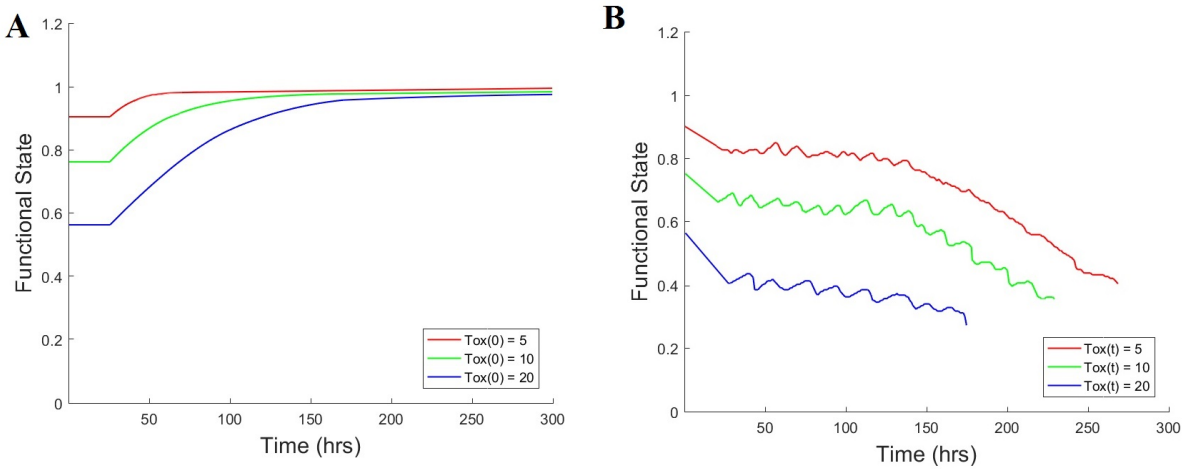

Рис. 2.9. Відновлення функціональності печінки за рахунок процесу поліплодії у випадках одноразового (A) і постійного (B) токсичного впливу

часткової гепатектомії, потрібні деякі основні специфікації та абстракції біологічного сценарію.

Після резекції печінкова тканина, що залишилася, проліферує та збільшується в розмірі, щоб зберегти початкову масу з п'яти часток протягом 5–7 днів. Пік проліферації припадає на 24 години у щурів, тоді як у мишей — від 36 до 48 годин [42, 46]. Останнє дослідження показує, що ріст печінки обумовлений ростом часточок, а не зміною кількості часточок [55]. На пізнішій фазі ремоделювання частки печінки реорганізуються в часточки нормального розміру шляхом

реструктуризації [47].

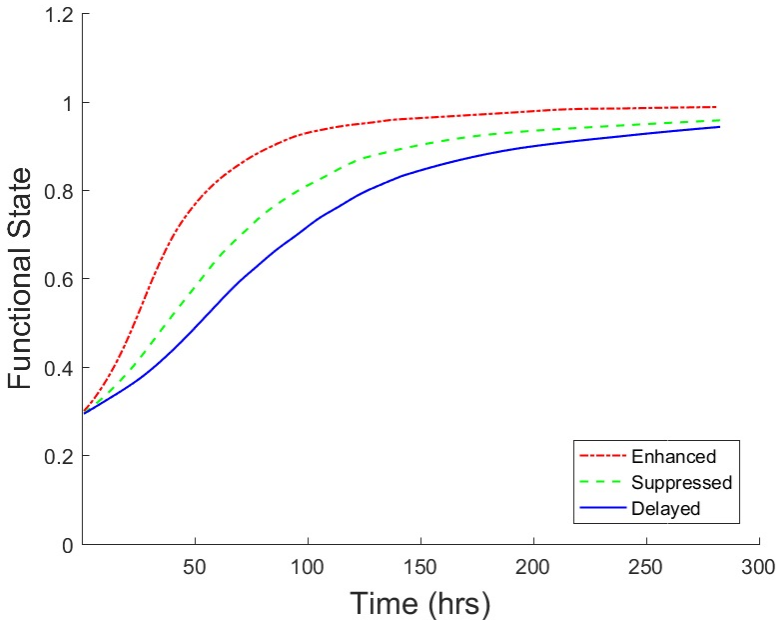

Рис. 2.10. Відновлення функціональності печінки після часткової гепатектомії

Для верифікації побудованої моделі змодельовано регенерацію печінки після 70 % гепатектомії. Було задано три регенераційні режими відповіді на гепатектомію (рис. 2.10): сповільнений, пригнічений і посилений. Отримані розрахунки відповідають процесу біологічної регенерації [17].

Результати проведених чисельних експериментів показали, що окремо процеси регенерації не в змозі впоратися з токсичними факторами, які накопичуються в організмі. Процес відновлення функціонального стану організму вимагає нетривіальної стратегії регенерації печінки. Числові розрахунки показали, що математична модель відповідає біологічним процесам для різних стратегій регенерації печінки. На підставі розрахунків у випадку часткової гапатектомії зроблено висновок про необхідність використання змішаної стратегії регенерації для процесу регенерації. Отже, потрібно шукати методи знаходження таких стратегій.

Висновки до розділу 2

У цьому розділі ми розглядали різні біологічні процеси, які беруть участь у відновленні динамічного гомеостазу печінки. Будували рівняння,

що описують динаміку зміни клітинного складу органу. Ми провели верифікацію побудованої моделі для випадків різного токсичного впливу, а також у випадку часткової 70 % гапатектомії.

Основні результати розділу:

- Розглянуто основні процеси, за рахунок яких відбувається регенерація печінки у випадках помірного токсичного впливу і печінкової гапатектомії: процес реплікації, гіперплазії, поліплодії, антистресової програми, апоптозу і некрозу.

- Змодельовано математичні рівняння, які враховують вище згадані процеси і задають динаміку популяції різних клітин печінки, а саме (2.2) – динаміка нормальних гепатоцитів печінки, (2.3) – поліплоїдних гепатоцитів, (2.4) – двоядерних гепатоцитів, 2.5 – гіпертрофованих гепатоцитів, 2.6 – гепатоцитів у стані антистресу, (2.7) – у стані апоптозу, (2.8) – некрозу. Також було змодельовано рівняння, які описують процес детоксикації печінки (2.10), (2.11).

- Змодельовані рівняння були узагальнені в одну математичну модель (2.12). Ця модель є узагальненням таких відомих моделей популяційної динаміки, як інтегро-диференціальні рівняння Вольтерра, узагальнені рівняння Лотки-Вольтерра, рівняння Лотки-Вольтерра з запізнілими аргументами.

- Проведено верифікацію моделі для кожного з процесів окремо і для їх сукупності (часткова гапатектомія).

Розроблена математична модель може бути модифікована і доповнена для випадку високих токсичних впливів шляхом додавання більшої кількості клітин печінки – стовбурових / клітин-попередників, макрофагів, фіброзу, тощо.

Результати розділу були надруковані в [32, 3]. Верифікація моделі опублікована в [31, 4].

РОЗДІЛ 3. МЕТОДИ АДАПТИВНОГО ДИНАМІЧНОГО ПРОГРАМУВАННЯ ДЛЯ ЗНАХОДЖЕННЯ ВЕРХНЬОЇ ОЦІНКИ ОПТИМАЛЬНОСТІ СТРАТЕГІЙ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПЕЧІНКИ

Розробка математичних моделей, здатних точно описувати динаміку складних клітинних систем із задовільними пояснювальними та передбачувальними властивостями, залишається однією з центральних проблем математичної біології. Без чіткого розуміння принципів, правил і механізмів, які керують регуляцією таких систем, будь-яка модель може лише запропонувати широкий спектр потенційних сценаріїв, серед яких істинна динаміка, що відповідає спостереженням у біологічному експерименті, може залишитися нерозпізнаною.

Ключовим завданням є ідентифікація фундаментальних принципів і правил, які визначають специфічну динаміку клітинної системи серед усіх можливих варіантів. Лише на основі такого розуміння можливо створити моделі, які б не тільки пояснювали, але й передбачали поведінку системи. Перспективним підходом до цієї проблеми є гіпотеза, що регуляція біологічних процесів підпорядковується певним об'єктивним принципам і критеріям оптимальності. Ця ідея базується на припущенні, що природний відбір під час еволюції організму оптимізував механізми регуляції процесів відновлення динамічного гомеостазу в органах і тканинах відповідно до певних критеріїв [63, 56].

Однак розв'язання цієї задачі навіть у спрощеній формі стикається з численними труднощами, зокрема через недостатнє розуміння еволюційних механізмів, динаміки змін зовнішніх умов та високу обчислювальну складність. Тому дослідження значно спрощують,

зосереджуючись на верхній оцінці оптимальності, яка дозволяє аналізувати регуляторні стратегії, що є гарантовано кращими або еквівалентними спостережуваним у реальних системах.

Задача пошуку такої оцінки дозволяє досліджувати особливості регуляції процесів регенерації у сценаріях, які важко реалізувати в біологічних експериментах, або у випадках, де спостереження технологічно недоступні. Цей підхід також надає можливість перевіряти гіпотези щодо регуляторних механізмів регенерації печінки до їхньої експериментальної перевірки.

Як зазначено у роботах [32, 31], регенерація печінки охоплює процеси з різними часовими масштабами, причому короткочасні процеси можуть мати ключове значення. Часовий горизонт розгляду регенерації варіюється від тижнів до місяців, що значно ускладнює завдання моделювання через експоненціальну складність обчислень, пов'язану з великою кількістю часових точок переходу між станами системи.

Для розв'язання цієї складної задачі ефективними є методи адаптивного динамічного програмування (АДП) та навчання з підкріпленням (RL). Навчання з підкріпленням дозволяє агенту взаємодіяти з середовищем і змінювати свої стратегії регуляції на основі стимулів, які він отримує, що сприяє оптимізації дій [45]. Алгоритми RL запам'ятовують успішні стратегії через сигнали підкріплення, що дозволяє покращити ефективність ухвалення рішень у майбутньому.

RL тісно пов'язаний із адаптивними методами оптимального керування, як у теорії, так і на практиці. У сучасних дослідженнях використовуються як офлайн, так і онлайн методи, що працюють у реальному часі та не вимагають знання рівнянь динаміки системи. Такі методи, засновані на обробці даних, є особливо перспективними для аналізу регенераційних процесів у біології [39].

Для знаходження верхньої оцінки оптимальності для стратегій регенерації печінки зосередимося на онлайн методах вирішення задачі у контексті адаптивного динамічного програмування, що відкриває нові

перспективи для вивчення механізмів регуляції регенерації печінки.

3.1. Постановка задачі АДП визначення стратегії верхньої оцінки оптимальності регенерації печінки організму

Означення 3.1. *Абстрактна шкала координат є природно впорядкована множина натуральних чисел* $\overrightarrow{\mathbb{N}}$*, що кодує послідовність спрямованих переходів системи з попереднього стану безпосередньо у наступне.*

У розділі 2.2.7. ми визначили автономну, керовану, детерміновану, динамічну систему $\mathcal{S}(X, U, f)$ у термінах індексів дискретних часів t, для якої функція $f(x_t, \tau_t, \lambda_t)$ задана у явному вигляді для моделі регенерації печінки [32]. Далі для вивчення математичної моделі введемо більш точне означення дискретної, керованої, динамічної системи.

Означення 3.2. *Дискретна, детермінована, керована динамічна система є четвірка* $\mathcal{S}(X, U, f, \Lambda)$*, де:*
$X \subseteq \mathbb{R}^n$ *– множина станів системи;*
$U \subseteq \mathbb{R}^m$ *– множина керуючих дій у системі;*
$f : X \times U \to X$ *– відображення, що визначає можливі переходи системи зі стану* $x \in X$ *безпосередньо у наступний стан* $y = f(x, \lambda)$ *в результаті застосування керуючої дії* $\lambda \in U$*;*
$\Lambda \subseteq U^{\overrightarrow{\mathbb{N}}}$ *– множина допустимих стратегій керуючих дій на абстрактній шкалі координат* $\overrightarrow{\mathbb{N}}, \lambda : \overrightarrow{\mathbb{N}} \to U, \lambda \in \Lambda$*;*
$x^0 \in X$ *- заданий початковий стан системи.*

Зауваження 3.1. *На практиці при постановці задачі АДП часто розглядають стаціонарні стратегії керування, де вибір керуючої дії залежить від стану системи* $\lambda' : X \to U, \lambda' \in \Lambda' \subseteq U^X$*. Не важко бачити, що динамічна система зі стаціонарними стратегіями керування* $S(X, U, f, \Lambda')$ *є окремим випадком динамічної системи з*

нестаціонарними керуваннями $S(X,U,f,\Lambda)$. *Справді,* $\forall\lambda' : X \to U,\ \lambda' \in \Lambda'$ *ми завжди можемо визначити таку нестаціонарну стратегію керування* $\lambda : \overrightarrow{\mathbb{N}} \to U$, *що:* $\lambda(0) = \lambda'(x_0)$, $x_0 = x^0, \lambda(i) = \lambda'(x_i), x_i = f(x_{i-1}, \lambda'(x_{i-1})), i-1 \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$.

Наведене вище визначення, задає динамічну систему локально, за допомогою функції переходу $f : X \times U \to X$, яка визначає переходи системи з деякого стану $x \in X$ безпосередньо у наступний стан $y = f(x,u)$ в результаті застосування керуючої дії $\lambda \in U$.

Розглянемо динамічну систему з глобальної точки зору, що представляє її поведінку по всій шкалі координат $\overrightarrow{\mathbb{N}}$.

Означення 3.3. *Для заданої довільної стратегії керування* $\lambda : \overrightarrow{\mathbb{N}} \to U,\quad \lambda \in U^{\overrightarrow{\mathbb{N}}}$ *потенційно можливий шлях на шкалі координат* $\overrightarrow{\mathbb{N}}$ *є індексована послідовність переходів з попереднього стану безпосередньо у наступний під дією керування, що визначається відображенням:*

$$\mathrm{path}_x^\lambda : \overrightarrow{\mathbb{N}} \to X,$$

де $\mathrm{path}_x^\lambda(0) = x^0$ *– початковий стан шляху і*

$$\mathrm{path}_x^\lambda(i+1) = f\left(\mathrm{path}_x^\lambda(i), \lambda\left(\mathrm{path}_x^\lambda(i)\right)\right), \lambda \in U^{\overrightarrow{\mathbb{N}}}, i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}.$$

Наочно шлях можна уявити графічно у вигляді послідовності помічених стрілок переходів

$\mathrm{path}_x^\lambda : x_0 \xrightarrow{\lambda_1} x_1 \xrightarrow{\lambda_2} x_2 \xrightarrow{\lambda_3} x_3 \ldots \xrightarrow{\lambda_k} x_k \xrightarrow{\lambda_{k+1}} \ldots$, $\mathrm{path}_x^\lambda(0) = x = x_0$,
$\mathrm{path}_x^\lambda(i) = x_i, \quad i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$,
$\lambda_i = \lambda(x_{i-1}), \quad \lambda \in U^{\overrightarrow{\mathbb{N}}}$ або $\lambda \in \Lambda, i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$.

Очевидно, для детермінованої системи завдання початкового стану $x_0 \in X$ і стратегії керування $\lambda \in U^{\overrightarrow{\mathbb{N}}}$ однозначно визначає шлях $\mathrm{path}_{x_0}^\lambda$.

Позначимо символами Path і Path_Λ множини усіх потенційно можливих шляхів, що визначаються довільними стратегіями керування і множину шляхів, що визначаються допустимими стратегіями керування, відповідно:

$$\mathrm{Path} = \left\{ \mathrm{path}_x^\lambda \mid x \in X, \lambda \in U^{\overrightarrow{\mathbb{N}}} \right\},$$

$$\mathrm{Path}_\Lambda = \left\{ \mathrm{path}_x^\lambda \mid x \in X, \lambda \in \Lambda \right\}.$$

Означення 3.4. *Динамічна система $\mathcal{S}$ на абстрактній шкалі координат $\overrightarrow{\mathbb{N}}$ є підмножиною шляхів $\mathcal{S} \subset \mathrm{Path}_\Lambda$, множини допустимих шляхів Path_Λ, що виходять з виділеного початкового стану $x^0 \in \Lambda$:*

$$\mathcal{S} = \left\{ \mathrm{path}_x^\lambda \mid \mathrm{path}_x^\lambda(0) = x^0, \mathrm{path}_x^\lambda \in \mathrm{Path}_\Lambda \right\}.$$

Очевидно, що $\mathcal{S} \subset \mathrm{Path}_\Lambda \subseteq \mathrm{Path}$.

Зауваження 3.2. *Задача знаходження стратегії регенерації печінки має фізичний зміст для скінченного інтервалу часу (життєвий цикл організму скінченний). Але формально систему рівнянь, що описують процеси регенерації печінки, можна продовжити на нескінченну вісь $t \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$.*

3.2. Задача адаптивного динамічного програмування

Нехай на множині станів X динамічної системи (2.12) задана функція вартості:

$r : X \to \mathbb{R}, r_t = r(x_t, \lambda_t)$.

Далі будемо припускати, що функція вартості $r(.)$ обмежена.

$\exists\, \mathrm{const} > 0, \forall x \in X, |r(x)| \leq \mathrm{const}$

Принаймні для біологічних систем припущення, що корисність, ефективність, вартість стану не можуть бути необмежено великими, природно [74].

Припущення про обмеженість функції вартості дозволяє зробити кілька важливих висновків, які мають теоретичне та практичне значення.

По-перше, обмеженість функції вартості гарантує стабільність системи, оскільки забезпечує контрольоване зростання значень функції навіть у тривалих часових інтервалах. Це важливо для аналізу динаміки систем, де необхідно уникати неконтрольованого накопичення помилок чи витрат.

По-друге, дане припущення обмежує простір допустимих стратегій, звужуючи його до таких, які забезпечують досягнення мети за оптимальних умов. Це дозволяє зменшити складність обчислювальних процедур, що використовуються для пошуку оптимального рішення.

По-третє, обмеженість функції вартості є основою для доведення існування оптимальної стратегії керування. У математичних моделях, де функція вартості необмежена, оптимальні стратегії можуть не існувати або бути недосяжними у практичних умовах.

Нарешті, це припущення сприяє формуванню теоретичних рамок для дослідження поведінки систем у граничних випадках. Наприклад, аналіз асимптотичних властивостей системи стає можливим завдяки тому, що функція вартості залишається обмеженою незалежно від початкових умов або зовнішніх впливів.

Введемо поняття показника продуктивності по типу (1.6) для нестаціонарної системи (2.12).

Означення 3.5. *Поточна дисконтована вартість* $c_{\mathrm{path}_{x0}^{\lambda}}$ *шляху* $\mathrm{path}_x^{\lambda} \in \mathcal{S}$ *динамічної системи* $\mathcal{S}$ *є функція:*

$$c_{\mathrm{path}_{x0}^{\lambda}} : \overrightarrow{\mathbb{N}} \to \mathbb{R},$$

така що:

$$c_{\mathrm{path}_{x0}^{\lambda}}(i) = \gamma^i r\left(\mathrm{path}_{x0}^{\lambda}(i)\right), i \in \overrightarrow{\mathbb{N}},$$

де γ *– показник дисконту,* $0 < \gamma < 1$

Простір функцій поточних дисконтованих вартостей шляхів динамічної системи $\mathcal{S}$ позначимо символом $c_{\mathcal{S}}$:

$$c_{\mathcal{S}} = \left\{ c_{\mathrm{path}_{x0}^{\lambda}} \mid \mathrm{path}_{x0}^{\lambda} \in \mathcal{S} \right\}$$

Означення 3.6. *Сумарна вартість* $C_{\text{path}_x^\lambda}$ *шляху* $\text{path}_x^\lambda \in \mathcal{S}$, *є величина, що дорівнює границі часткових сум його поточної дисконтованої вартості:*

$$C_{\text{path}_x^\lambda} = \lim_{n\to\infty} \sum_{i=0}^{n} c_{\text{path}_\lambda}(i) = \sum_{i=0}^{\infty} c_{\text{path}_\lambda}(i)$$

Позначимо $C_{\mathcal{S}} \subset \mathbb{R}$ множину значень сумарних вартостей шляхів динамічної системи $\mathcal{S}$:

$$C_{\mathcal{S}} = \left\{ C_{\text{path}_x^\lambda} \mid \text{path}_x^\lambda \in \mathcal{S} \right\}$$

Наслідком припущення про обмеженість функції вартості стали наступні твердження.

Наслідок 3.1. *Простір поточних дисконтованих вартостей шляхів* $c_{\mathcal{S}}$ *динамічної системи* $\mathcal{S}$ *визначається як простір функцій, які експоненційно спадають на нескінченності. Це означає, що для будь-якої функції* $c \in c_{\mathcal{S}}$ *існують додатні константи* M *і* α, *такі що для всіх* t *виконується нерівність:*

$$|c(t)| \leq M \exp^{-\alpha t}.$$

Такий підхід забезпечує обмеженість внеску майбутніх значень у загальну вартість, що відповідає стандартним вимогам для дисконтованих функціоналів у задачах оптимального керування та аналізу динамічних систем.

Наслідок 3.2. *Для будь-якого шляху* $\text{path}_x^\lambda \in \mathcal{S}$ *динамічної системи* $\mathcal{S}$ *його сумарна вартість* $C_{\text{path}_x^\lambda}$ *визначена (границя існує).*

Наслідок 3.3. *Множина сумарних вартостей шляхів* $C_{\mathcal{S}}$ *динамічної системи* $\mathcal{S}$ *обмежена:*

$$\exists\ const > 0, \quad \forall C_{\text{path}_x^\lambda} \in C_{\mathcal{S}}, \quad \left| C_{\text{path}_x^\lambda} \right| \leq const$$

Дамо постановку задачі адаптивного динамічного програмування для динамічної системи $\mathcal{S}$ (2.12).

Означення 3.7. *Задача АДП для динамічної системи $\mathcal{S}$ полягає у знаходженні оптимальної стратегії керування $\lambda^* \in \Lambda$, що визначає шлях $\text{path}_{x0}^{\lambda^*} \in \mathcal{S}$, сумарна вартість якого $C_{\text{path}_{x0}^{\lambda^*}}$ доставляє мінімум сумарних вартостей шляхів $C_{\mathcal{S}}$ системи, якщо такий існує:*

$$\lambda^*(.) = \arg\min_{\lambda \in \Lambda} C_{\text{path}_{x0}^{\lambda}}$$

де $C^* = C_{\text{path}_{x0}^{\lambda^*}}$ – мінімальна вартість шляхів динамічної системи.

Динамічна система $\mathcal{S}$ (2.12), яку ми змоделювали, має такі властивості, що задача адаптивного динамічного програмування, а також пов'язані з нею часткові задачі мінімізації, що ми розглянемо нижче, мають розв'язки, при цьому мінімум завжди досягається.

Це означає, що функція вартості, яка оптимізується в задачах АДП, є обмеженою та неперервною у відповідному просторі станів і керувань системи $\mathcal{S}$. Крім того, припускається, що простір допустимих стратегій є компактним, що забезпечує існування оптимального розв'язку.

Для конкретних задач мінімізації, що виникають у процесі побудови оптимальних стратегій керування, також виконуються умови регулярності. Наприклад, функції вартості та обмежень є достатньо гладкими.

Досягнення мінімуму забезпечує стійкість системи та оптимальне керування в контексті задач довгострокового планування або сценаріїв з обмеженим часом. Цей результат є важливим для практичної реалізації алгоритмів АДП, оскільки гарантує, що оптимальні стратегії можуть бути не лише теоретично визначені, але й реалізовані в реальних умовах.

3.2.1. Рівняння Ляпунова та Ляпунова-Беллмана

Розглянемо рівняння Ляпунова та Ляпунова-Беллмана, що лежать в основі розв'язання задачі АДП.

Нехай заданий певний шлях $\text{path}_{x0}^{\lambda} \in \mathcal{S}$ динамічної системи.

Означення 3.8. *«Хвіст»* $\operatorname{tail}^i \operatorname{path}^\lambda_{x^0}$ *шляху* $\operatorname{path}^\lambda_{x^0} \in \mathcal{S}$ *для* i *– ого відліку шкали координат* $\overrightarrow{\mathbb{N}}$ *є шлях* $\operatorname{tail}^i \operatorname{path}^\lambda_{x^0} : \overrightarrow{\mathbb{N}} \to X$ *такий що:*

$$\operatorname{tail}^i \operatorname{path}^\lambda_{x^0}(k) = \operatorname{path}^\lambda_{x^0}(k+i), k \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$$

Зауваження 3.3. *Загалом хвости шляху* $\operatorname{path}^\lambda_{x^0} \in \mathcal{S}$ *динамічної системи і відповідно керуючі стратегії, що їх визначають, можуть не належати до множини шляхів динамічної системи* $\mathcal{S}$ *і навіть не належать до множини допустимих шляхів* $\operatorname{Path}_\Lambda$*, але належать множини всіх можливих шляхів* $\operatorname{tail}^i \operatorname{path}^\lambda_{x^0} \in \operatorname{Path}$.

Розглянемо сімейство функцій $c_{\operatorname{tail}^i \operatorname{path}^\lambda_{x^0}}, i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$ поточних дисконтованих вартостей хвостів $\operatorname{tail}^i \operatorname{path}^\lambda_{x^0}$ шляху $\operatorname{path}^\lambda_{x^0}$ і, відповідно, їх сумарних вартостей $C_{\operatorname{tail}^i \operatorname{path}^\lambda_{x^0}}, i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$.

Визначимо рівняння Ляпунова (1.9) як:

Означення 3.9. *Функція Ляпунова* $L_{\operatorname{path}^\lambda_{x^0}}$ *шляху* $\operatorname{path}^\lambda_{x^0} \in \mathcal{S}$ *динамічної системи* $\mathcal{S}$ *є функція поточних сумарних вартостей його «хвостів»* $L_{\operatorname{path}^\lambda_{x^0}} : \overrightarrow{\mathbb{N}} \to \mathbb{R}$,
$L_{\operatorname{path}^\lambda_{x^0}}(i) = C_{\operatorname{tail}^i \operatorname{path}^\lambda_{x^0}}, \quad i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$.

Очевидно, що значення функції Ляпунова шляху $\operatorname{path}^\lambda_{x^0} \in \mathcal{S}$ в нулі є сумарна вартість цього шляху:
$L_{\operatorname{path}^\lambda_{x^0}}(0) = C_{\operatorname{path}^\lambda_{x^0}}$

Лема 3.1. *Функція Ляпунова* $L_{\operatorname{path}^\lambda_{x^0}}$ *шляху* $\operatorname{path}^\lambda_{x^0} \in \mathcal{S}$ *динамічної системи* $\mathcal{S}$ *задовольняє корекурентному рівнянню Ляпунова:*

$$L_{\operatorname{path}^\lambda_{x^0}}(i) = r\left(\operatorname{path}^\lambda_{x^0}(i)\right) + \gamma L_{\operatorname{path}^\lambda_{x^0}}(i+1), \quad i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}. \tag{3.1}$$

Доведення. Для $\forall i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$ маємо наступні рівності

$$L_{\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}}(i) = r\left(\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(i)\right) + \gamma r\left(\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(i+1)\right) + \gamma^2 r\left(\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(i+2)\right) +$$
$$\cdots + \gamma^k r\left(\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(i+k)\right) + \cdots = r\left(\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(i)\right) + \gamma\left(r\left(\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(i+1)\right) +$$
$$\gamma^1 r\left(\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(i+2)\right) + \cdots \gamma^{k-1} r\left(\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(i+k)\right) + \cdots = r\left(\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(i)\right) +$$
$$\gamma \sum_{k=0}^{\infty} \gamma^k r\left(\mathrm{tail}^{i+1}\,\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}\right) = r\left(\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(i)\right) + \gamma C_{\mathrm{tail}^{i+1}\,\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}} = r\left(\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(i)\right) +$$
$$\gamma L_{\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}}(i+1)$$

■

Розглянемо деякий шлях $\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0} \in \mathcal{S}$ динамічної системи.

Визначимо множину «хвостів» $\mathrm{Tail}^i\,\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}$ шляху $\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}$ для i-ого відліку шкали координат $\overrightarrow{\mathbb{N}}$, як таку множину шляхів $\mathrm{path}^{\hat{\lambda}}_{x^0} \in \mathrm{Path}$, $x_i = \mathrm{path}^{\hat{\lambda}}_{x^0}(i), \hat{\lambda} \in U^{\overrightarrow{\mathbb{N}}}$, що:
$\mathrm{path}^{\hat{\lambda}}_{x_i} \in \mathrm{Tail}^i\,\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0} \Leftrightarrow \exists\,\mathrm{path}^{\breve{\lambda}}_{x^0} \in \mathcal{S}$,

$$\mathrm{path}^{\breve{\lambda}}_{x^0}(k) = \begin{cases} \mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(k), k < i, k \in \overrightarrow{\mathbb{N}}, \\ \mathrm{path}^{\breve{\lambda}}_{x^0}(k) = \mathrm{path}^{\hat{\lambda}}_{x}(k-i), k \geq i, \quad k \in \overrightarrow{\mathbb{N}} \end{cases}$$

Позначимо символом $\Lambda_{\mathrm{Tail}^i\,\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}} \subset U^{\overrightarrow{\mathbb{N}}}, i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$ множину стратегій керування, що визначають шляхи множини «хвостів» $\mathrm{Tail}^i\,\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}$, що виходять з початкового стану $x_i = \mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(i)$:

$$\Lambda_{\mathrm{Tail}^i\,\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}} = \left\{\hat{\lambda} \in U^{\overrightarrow{\mathbb{N}}} \mid \mathrm{path}^{\hat{\lambda}}_{x_i} \in \mathrm{Tail}^i\,\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}, x_i = \mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(i)\right\}$$

Зауваження 3.4. *У загальному випадку шлях* $\mathrm{path}^{\hat{\lambda}}_{x_i} \in \mathrm{Tail}^i\,\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}$ *шляху* $\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0} \in \mathcal{S}$ *динамічної системи і відповідно керуючі стратегії, що їх визначають, можуть не належати до множини шляхів динамічної системи* $\mathcal{S}$ *і навіть не належать до множини допустимих шляхів* Path_{Λ}, *але належать до множини усіх можливих шляхів* $\mathrm{tail}^i\,\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0} \in \mathrm{Path}$.

Нехай $C_{\mathrm{Tail}^i\,\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}} \subset \mathbb{R}$ – множина значень сумарних вартостей i-их «хвостів» $\mathrm{path}^{\hat{\lambda}}_{x} \in \mathrm{Tail}^i\,\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}, i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}, \mathrm{path}^{\lambda}_{x^0} \in \mathcal{S}$.

$$C_{\mathrm{Tail}^i\,\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}} = \left\{C_{\mathrm{path}^{\hat{\lambda}}_{x}} \mid \mathrm{path}^{\hat{\lambda}}_{x} \in \mathrm{Tail}^i\,\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}\right\}$$

Розглянемо сімейство задач АДП для множини «хвостів» $\operatorname{Tail}^i \operatorname{path}_{x^0}^{\lambda}, i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$, що складаються у знаходженні оптимальних стратегій керування $\lambda_i^* \in U^{\overrightarrow{\mathbb{N}}}$, які визначають оптимальні шляхи $\operatorname{path}_{x_i}^{\lambda^*} \in \operatorname{Path}$, сумарна вартість яких визначає мінімум сумарних вартостей $C_{\operatorname{Tail}^i \operatorname{path}_{x^0}^{\lambda}}$ i-их «хвостів» шляху $\operatorname{path}_{x^0}^{\lambda}$:

$$\lambda_i^* = \arg \min_{\lambda \in \Lambda_{\operatorname{Tail}^i \operatorname{path}_{x^0}^{\lambda}}} \left(C_{\operatorname{Tail}^i \operatorname{path}_{x^0}^{\lambda}} \right), i \in \overrightarrow{\mathbb{N}},$$

де

$C_i^* = c_{\operatorname{path}_{x^0}^{\lambda_i^*}}$ – оптимальна вартість «хвостів» $\operatorname{Tail}^i \operatorname{path}_{x^0}^{\lambda}$.

Означення 3.10. *Оптимальна функція Ляпунова* $L^*_{\operatorname{path}_{x^0}^{\lambda}}$ *шляху* $\operatorname{path}_{x^0}^{\lambda} \in \mathcal{S}$ *динамічної системи* $\mathcal{S}$ *є функція вартості його оптимальних «хвостів»*

$L^*_{\operatorname{path}_{x^0}^{\lambda}} : \overrightarrow{\mathbb{N}} \to \mathbb{R}$,

$L^*_{\operatorname{path}_{x^0}^{\lambda}}(i) = c_{\operatorname{path}_{x^0}^{\lambda_i^*}}, \quad i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$.

Зауваження 3.5. *Задача АДП при* $i = 0$ *є вихідною задачею АДП для динамічної системи* $\mathcal{S}$ *і, відповідно, значення оптимальної функції Ляпунова в нулі є мінімальною вартістю шляхів динамічної системи* $L^*_{\operatorname{path}_{x^0}^{\lambda}}(0) = C^* = C_{\operatorname{path}_{x^0}^{\lambda^*}}$.

Лема 3.2. *Оптимальна функція Ляпунова* $L^*_{\operatorname{path}_{x^0}^{\lambda}}$ *шляху* $\operatorname{path}_{x^0}^{\lambda} \in \mathcal{S}$ *динамічної системи* $\mathcal{S}$ *задовольняє корекурентному рівнянню Беллмана-Ляпунова:*

$$L^*_{\operatorname{path}_{x^0}^{\lambda}}(i) = \min_{\operatorname{path}_x^{\widehat{\lambda}} \in \operatorname{Tail}^i \operatorname{path}_{x^0}^{\lambda}} \left(r\left(\operatorname{path}_x^{\widehat{\lambda}}(i) \right) + \gamma C_{\operatorname{tail}^{i+1} \operatorname{path}_x^{\widehat{\lambda}}} \right), i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}.$$

Доведення. Для $\forall i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$ маємо наступні рівності

$$L^*_{\mathrm{path}^{\lambda}_{x0}}(i) = \min_{\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x \in \mathrm{Tail}^i\, \mathrm{path}^{\lambda}_{x0}} \left(r\left(\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x(i)\right) + \gamma r\left(\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x(i+1)\right) + \right.$$
$$\left. \gamma^2 r\left(\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x(i+2)\right) + \cdots + \gamma^k r\left(\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x(i+k)\right) + \cdots \right) =$$
$$\min_{\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x \in \mathrm{Tail}^i\, \mathrm{path}^{\lambda}_{x0}} \left(r\left(\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x(i)\right) + \gamma \left(r\left(\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x(i+1)\right) + \right.\right.$$
$$\left.\left. \gamma^1 r\left(\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x(i+2)\right) + \cdots \gamma^{k-1} r\left(\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x(i+k)\right) + \cdots \right) =$$
$$\min_{\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x \in \mathrm{Tail}^i\, \mathrm{path}^{\lambda}_{x0}} \left(r\left(\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x(i)\right) + \gamma C_{\mathrm{tail}^{i+1}\, \mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x} \right.$$

■

Неважко бачити, що згідно з принципом оптимальності Беллмана [13] рівняння Беллмана-Ляпунова набуває вигляду оптимального рівняння Беллмана-Ляпунова:

$$L^*_{\mathrm{path}^{\lambda}_{x0}}(i) = \min_{\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x \in \mathrm{Tail}^i\, \mathrm{path}^{\lambda}_{x0}} \left(r\left(\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x(i)\right) + \gamma L^*_{\mathrm{path}^{\lambda}_{x0}}(i+1) \right), i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}, \quad (3.2)$$

де

$$L^*_{\mathrm{path}^{\lambda}_{x0}}(i) = C_{\mathrm{path}^{\lambda^*_i}_{x0}}, i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$$
$$\lambda^*_i = \arg \min_{\lambda \in \Lambda_{\mathrm{Tail}^i\, \mathrm{path}^{\lambda}_{x0}}} \left(C_{\mathrm{Tail}^i\, \mathrm{path}^{\lambda}_{x0}} \right), i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}.$$

3.2.2. Метод розв'язання задачі АДП

Позначимо символами $L_{\mathcal{S}}$ і $L^*_{\mathcal{S}}$ множина функцій Ляпунова та множина оптимальних функцій Ляпунова шляхів динамічної системи $\mathcal{S}$ відповідно:

$$L_{\mathcal{S}} = \left\{ L_{\mathrm{path}^{\lambda}_{x0}} \mid \mathrm{path}^{\lambda}_{x^0} \in \mathcal{S} \right\}$$
$$L^*_{\mathcal{S}} = \left\{ L^*_{\mathrm{path}^{\lambda}_{x0}} \mid \mathrm{path}^{\lambda}_{x^0} \in \mathcal{S} \right\}$$

Розглянемо множини функцій Ляпунова та оптимальних функцій Ляпунова динамічної системи $\mathcal{S}$ як підмножини Банахова простору $l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$ обмежених функцій $g : \overrightarrow{\mathbb{N}} \longrightarrow \mathbb{R}, g \in l_\infty(\mathbb{Z}^+)$ на шкалі координат $\overrightarrow{\mathbb{N}}$, з нормою $\|g(.)\|_\infty = \sup_{i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}} |g(i)|$.

З огляду на рівняння Ляпунова (3.1) і Беллмана-Ляпунова (3.2) визначимо пару відображень $T_{\text{path}_{x0}^{\lambda}}$ і $T^{*}_{\text{path}_{x0}^{\lambda}}$ Банахова простору $l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$ в себе:

$$T_{\text{path}_{x0}^{\lambda}} : l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}) \to l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}),$$
$$T_{\text{path}_{x0}^{h}}(g(i)) = r\left(\text{path}_{x^0}^{\lambda}(i)\right) + \gamma g(i+1), g \in l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}), i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}, 0 < \gamma < 1$$

та

$$T^{*}_{\text{path}_{x0}^{\lambda}} : l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}) \to l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}),$$
$$T^{*}_{\text{path}_{x0}^{\lambda}}(g(i)) = \min_{\text{path}_x^{\hat{\lambda}} \in \text{Tail}^i \text{path}_{x0}^{\lambda}} \left(r\left(\text{path}_x^{\hat{\lambda}}(i)\right) + \gamma g(i+1)\right),$$
$$g \in l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}), i \in \overrightarrow{\mathbb{N}}, 0 < \gamma < 1.$$

Зауваження 3.6. *В силу повноти простору $l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$ всі мінімуми у визначенні відображення $T^{*}_{\text{path}_{x0}^{\lambda}}$ досягаються.*

Теорема 3.1. *Відображення $T_{\text{path}_{x0}^{\lambda}} : l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}) \to l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$ і $T^{*}_{\text{path}_{x0}^{\lambda}} : l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}) \to l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$ є стискаючими відображеннями у Банаховому просторі $l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$:*
$\exists \alpha, 0 < \alpha < 1 :$

$$\|f(.) - g(.)\|_\infty \geq \alpha \|T_{\text{path}_{x0}^{\lambda}}(f(.)) - T_{\text{path}_{x0}^{\lambda}}(g(.))\|_\infty, \forall f(.), g(.) \in l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$$

та

$$\|f(.) - g(.)\|_\infty \geq \alpha \|T^{*}_{\text{path}_{x0}^{\lambda}}(f(.)) - T^{*}_{\text{path}_{x0}^{\lambda}}(g(.))\|_\infty, \forall f(.), g(.) \in l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$$

Доведення. Випишемо у явному вигляді праву частину нерівності для відображення $T_{\text{path}_{x0}^{\lambda}}$:

$$\|T_{\text{path}_{x0}^{\lambda}}(f(.)) - T_{\text{path}_{x0}^{\lambda}}(g(.))\|_\infty =$$
$$= \sup_{i \in \overline{\mathbb{N}}} \left|r\left(\text{path}_{x^0}^{\lambda}(i)\right) + \gamma f(i+1) - r\left(\text{path}_{x^0}^{\lambda}(i)\right) - \gamma g(i+1)\right| =$$
$$\sup_{i \in \overline{\mathbb{N}}} |\gamma f(i+1) - \gamma g(i+1)| = \gamma \sup_{i \in \overline{\mathbb{N}}} |f(i+1) - g(i+1)|$$

Враховуючи, що $\sup_{i\in\overline{\mathbb{N}}}|f(i)-g(i)| \geq \sup_{i\in\overline{\mathbb{N}}}|f(i+1)-g(i+1)|$ і $0<\gamma<1$ отримуємо справедливість нерівності, де $\alpha=\gamma$.

Аналогічно для відображення $T^*_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}}$:

$$\|T^*_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}}(f(.)) - T^*_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}}(g(.))\|_\infty =$$
$$\sup_{i\in\overline{\mathbb{N}}}\Big|\min_{\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x\in \mathrm{Tail}^i\,\mathrm{path}^\lambda_{x0}}\Big(r\Big(\mathrm{path}^{\widehat{h}}_x(i)\Big)+\gamma f(i+1)\Big) -$$
$$-\min_{\mathrm{path}^{\widehat{\lambda}}_x\in \mathrm{Tail}^i\,\mathrm{path}^\lambda_{x0}}\Big(r\Big(\mathrm{path}^{\widehat{h}}_x(i)\Big)+\gamma g(i+1)\Big)\Big| = \sup_{i\in\overline{\mathbb{N}}}|\gamma f(i+1)-\gamma g(i+1)| =$$
$$=\gamma\sup_{i\in\overline{\mathbb{N}}}|f(i+1)-g(i+1)|$$

Враховуючи, що $\sup_{i\in\overline{\mathbb{N}}}|f(i)-g(i)| \geq \sup_{i\in\overline{\mathbb{N}}}|f(i+1)-g(i+1)|$ і $0<\gamma<1$ отримуємо справедливість нерівності, де $\alpha=\gamma$. ■

Теоретичною основою ітераційних алгоритмів розв'язання задачі АДП для динамічної системи $\mathcal{S}$ є наступне твердження.

Теорема 3.2. *Відображення* $T_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}} : l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}) \to l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$ *і* $T^*_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}} : l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}) \to l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$ *мають єдину нерухому точку і їх нерухомі точки це функція Ляпунова* $L_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}}$ *та оптимальна функція Ляпунова* $L^*_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}}$ *відповідно:*

$$\exists!\dot{g}\in l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}),\quad T_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}}(\dot{g})=\dot{g},\quad \dot{g}=L_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}},$$
$$\exists!\dot{f}\in l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}),\quad T^*_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}}(\dot{f})=\dot{f},\quad \dot{f}=L^*_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}}.$$

Доведення. Перша частина цієї теореми є безпосереднім наслідком теореми Банаха про нерухому точку. У силу того, що ітераційна процедура, що використовується в доведенні теореми Банаха, є основою для виведення ітераційних алгоритмів розв'язання задачі АДП, наведемо її доведення для відображень $T_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}}$ і $T^*_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}}$ повністю.

Нехай відображення $T : l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}) \to l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$ представляє стискаючі відображення $T_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}}$ або $T^*_{\mathrm{path}^\lambda_{x0}}$.

Нехай $\varphi\in l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$ є деякий довільний елемент Банахова простору.

Розглянемо послідовність елементів простору $l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$, утворену шляхом послідовного застосування відображення T до початкового елемента $\varphi \in l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$:

$$f_0 = T(\varphi), f_1 = T\left(f_0\right), \ldots, f_i = T\left(f_{i-1}\right), \ldots$$
$$\{f_i\}_{i\in\overrightarrow{\mathbb{N}}} = \left\{ f_i \mid f_0 = T(\varphi), f_{i+1} = T\left(f_i\right), i \in \overrightarrow{\mathbb{N}} \right\}.$$

Покажемо, що послідовність є послідовністю Коші.

$\|f_1 - f_0\|_\infty = \|T\left(f_0\right) - T(\varphi)\|_\infty < \gamma \|f_0 - \varphi\|_\infty = \gamma\|T(\varphi) - \varphi\|_\infty$

$\|f_2 - f_1\|_\infty = \|T(f_1) - T(f_0)\|_\infty < \gamma \|f_1 - f_0\|_\infty < \gamma^2\|T(\varphi) - \varphi\|_\infty$

$\ldots$

$\|f_{n+1} - f_n\|_\infty = \|T(f_n) - T(f_{n-1})\|_\infty < \gamma \|f_n - f_{n-1}\|_\infty < \gamma^{n+1}\|T(\varphi) - \varphi\|_\infty, n \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$

Для будь-яких $n \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$ і $p \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$, згідно з нерівністю трикутника, маємо:
$\|f_{n+p} - f_n\|_\infty \le \|f_{n+1} - f_n\|_\infty + \|f_{n+2} - f_n\|_\infty + \cdots + \|f_{n+p} - f_n\|_\infty <$
$< \gamma^n \left(1 + \gamma + \gamma^2 + \cdots + \gamma^p\right) \|T(\varphi) - \varphi\|_\infty =$
$= \frac{\gamma^n - \gamma^{n+p}}{1-\gamma}\|T(\varphi) - \varphi\|_\infty.$

З умови $0 < \gamma < 1$ випливає нерівність:
$\|f_{n+p} - f_n\|_\infty < \frac{\gamma^n}{1-\gamma}\|T(\varphi) - \varphi\|_\infty$

Звідки маємо, що $\forall p \in \overrightarrow{\mathbb{N}} : \lim_{n\to\infty} \|f_{n+p} - f_n\|_\infty = 0$

Отже, послідовність $\{f_i\}_{i\in\overrightarrow{\mathbb{N}}}$ є послідовністю Коші в Банаховому просторі $l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$ і, відповідно, існує єдиний елемент простору $l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$, який є границею послідовності $\{f_i\}_{i\in\overrightarrow{\mathbb{N}}}$.

$\exists! w \in l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}), \lim_{i\to\infty} f_i = w.$

Покажемо, що границя $w = \lim_{i\to\infty} f_i$ послідовності $\{f_i\}_{i\in\overrightarrow{\mathbb{N}}}$ є нерухомою точкою $T(w) = w$ відображення T.

Відповідно до нерівності трикутника:

$$\|T(w) - w\|_\infty \le \|f_n - w\|_\infty + \|f_n - T(w)\|_\infty < \|f_n - w\|_\infty + \gamma \|f_{n-1} - w\|_\infty .$$

Оскільки $w = \lim_{i\to\infty} f_i$ то для будь-якого $\varepsilon > 0$, завжди знайдеться досить велике $n \in \overrightarrow{\mathbb{N}}$, таке що: $\|f_n - w\|_\infty < \frac{\varepsilon}{2}$ і $\|f_{n-1} - w\|_\infty < \frac{\varepsilon}{2}$. Через довільність $\varepsilon > 0$, отримуємо, що $\|T(w) - w\|_\infty = 0$, тобто $T(w) = w$.

Доведемо від протилежного єдиність нерухомої точки стискаючого відображення $T : l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}) \to l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$.

Припустимо, що існують два різні елементи $w, v \in l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}}), \quad w \neq v$ Банахова простору таких, що $T(w) = w$ і $T(v) = v$.

Тоді $\|v - w\|_\infty = \|T(v) - T(w)\|_\infty < \gamma\|v - w\|_\infty$.

Припустимо, що $\|v - w\|_\infty > 0$. Тоді, з цього припущення випливає, що $\gamma \geq 1$. Але це суперечить умові $0 < \gamma < 1$. Тим самим, наше припущення, що $\|v - w\|_\infty > 0$ не вірне і, отже, $w = v$.

Тим самим перша частина теореми для стискаючих відображень $T_{\text{path}_{x0}^\lambda}$ і $T^*_{\text{path}_{x0}^\lambda}$ доведена.

Для другої частини твердження маємо наступне.

Функція Ляпунова $L_{\text{path}_{x0}^\lambda}$ задовольняє рівнянню Ляпунова (3.1).

З іншого боку, за визначенням відображення $T_{\text{path}_{x0}^\lambda}$ його нерухома точка задовольняє аналогічному рівнянню:

$$\dot{g}(i) = r\left(\text{path}_{x0}^\lambda\right) + \gamma\dot{g}(i+1).$$

В силу єдиності нерухомої точки відображення $T_{\text{path}_{x0}^\lambda}$ випливає що: $\dot{g} = L_{\text{path}_{x0}^\lambda}$.

Для нерухомої точки $\dot{f} \in l_\infty(\overrightarrow{\mathbb{N}})$, відображення $T^*_{\text{path}_{x0}^\lambda}(\dot{f})$ аналогічно.

Оптимальна функція Ляпунова $L^*_{\text{path}_{x0}^\lambda}$ задовольняє оптимальному рівнянню Беллмана-Ляпунова (3.2).

За визначенням відображення $T^*_{\text{path}_{x0}^\lambda}$ його нерухома точка задовольняє рівнянню аналогічному рівнянню Беллмана-Ляпунова:

$$\dot{f}(i) = \min_{\text{path}_x^{\widehat{\lambda}} \in \text{Tail}^i \text{path}_{x0}^\lambda} \left(r\left(\text{path}_x^{\widehat{h}}(i)\right) + \gamma\dot{f}(i+1)\right).$$

Із властивості єдиності нерухомої точки відображення $T^*_{\text{path}_{x0}^\lambda}$ випливає, що: $\dot{f} = L^*_{\text{path}_{x0}^\lambda}$. ■

3.3. Алгоритми розв'язання задачі АДП

Ітеративний підхід, заснований на застосуванні стискаючих відображень, що лежить в основі доведення теореми Банаха про нерухому точку, слугує універсальним інструментом для розробки алгоритмів, призначених для розв'язання рівнянь Ляпунова (3.1) та Беллмана-Ляпунова (3.2). Ця процедура дозволяє не лише довести існування єдиного розв'язку таких рівнянь, але й забезпечує конструктивний метод його побудови через послідовне наближення.

Завдяки властивостям стискаючих відображень, кожна ітерація такого алгоритму наближає поточне рішення до нерухомої точки із гарантованою збіжністю. Це особливо важливо в задачах оптимального керування та стабілізовності динамічних систем, де рівняння Ляпунова та Беллмана-Ляпунова відіграють центральну роль у формулюванні критеріїв оптимальності та стійкості.

Далі ми розглянемо конкретні приклади алгоритмів, які базуються на цьому підході, та проаналізуємо їхні властивості, зокрема збіжність, швидкість виконання та придатність до практичної реалізації.

Перейдемо до методів онлайнового навчання з підкріпленням, які працюють у реальному часі та призначені для розв'язання задач оптимального керування [65, 39].

Похибка часової різниці. Використовуючи рівняння Беллмана (3.1), формулюємо рівняння для обчислення похибки часової різниці (1.15), яке дозволяє адаптивно оцінювати ефективність поточної стратегії керування:

$$e_t = r(\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}(t)) + \gamma L_{\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}}(t+1) - L_{\mathrm{path}^{\lambda}_{x^0}}(t), \tag{3.3}$$

Варто зазначити, що права частина цього виразу відповідає гамільтоновій функції. Якщо рівняння Беллмана виконується, то похибка часової різниці дорівнює нулю.

Головною перевагою рівняння похибки часової різниці є те, що для його використання не потрібно знати явні рівняння динаміки системи.

Замість цього достатньо мати доступ до таких даних: траєкторії системи, отриманої з вимірювань $x_0, x_1, x_2, ...$; значень функції вартості на кожному кроці $r(\text{path}_{x^0}^{\lambda}(t))$; деякої передбаченої стратегії керування $\lambda(.)$ або оцінки функції вартості $C_{\text{path}_x^{\lambda}}$. На основі цих даних, відповідно до рівняння (2.12), похибку часової різниці можна обчислювати послідовно для кожного кроку.

Наступний крок – апроксимація функції вартості. Для цього можуть застосовуватися різні методи, такі як лінійна регресія, нейронні мережі, дерева рішень, метод найближчих сусідів тощо. Уявімо, що функція вартості може бути ефективно апроксимована нейронною мережею. Тоді вона має вигляд:

$$\widehat{L}_{\text{path}_{x_0}^{\lambda}} = W^T \phi(x), \tag{3.4}$$

де W - вектор параметрів (вагових коефіцієнтів) нейронної мережі, $\phi(.)$ – базисна функція активації. Такий підхід дозволяє будувати компактне представлення функції вартості, яке є достатньо гнучким для застосування в задачах оптимального керування.

Апроксимація функції вартості за допомогою нейронної мережі передбачає використання її для побудови наближеного представлення цієї функції на основі даних. У контексті нейронних мереж це означає визначення параметрів, таких як синаптичні ваги та, за наявності, зміщення (bias).

Процес обчислення цих параметрів називається навчанням нейронної мережі. Навчання — це процедура, під час якої мережа "вчиться" на основі вхідних даних і відповідних вихідних значень. Мета навчання — мінімізувати різницю між обчисленими (передбаченими) значеннями функції вартості та її реальними або еталонними даними.

Процедура навчання має наступні ключові аспекти:

1) Вхідні дані. Нейронна мережа отримує набір вхідних даних $x(t)$, які представляють стан системи в момент часу t. Ці дані перетворюються на вектори ознак $\phi(x)$, які подаються на входи мережі.

2) Функція активації. У кожному шарі мережі функції $\phi(x)$ визначають, як обробляються дані. Вони можуть бути лінійними або нелінійними (наприклад, ReLU, сигмоїда, тангенс гіперболічний тощо). Для нашої моделі візьмемо ReLU.

3) Параметри (вагові коефіцієнти) нейронної мережі. Синаптичні ваги (W) визначають, наскільки значущим є кожен вхід у визначенні виходу. Зміщення (b) дозволяють змістити активаційні функції, покращуючи здатність мережі адаптуватися до складних залежностей у даних.

4) Функція втрат. Під час навчання нейронна мережа використовує функцію втрат, яка визначає, наскільки поточна апроксимація функції вартості $\widehat{L}_{\text{path}^{\lambda}_{x0}}(i)$ відрізняється від її реальних значень. Будемо використовувати середньоквадратичну помилку:

$$\mathcal{L} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left(L_{\text{path}^{\lambda}_{x0}}(i) - \widehat{L}_{\text{path}^{\lambda}_{x0}}(i)\right)^2,$$

де n — кількість прикладів у навчальному наборі.

5) Оптимізація. Навчання мережі передбачає налаштування ваг W і зміщень b для мінімізації функції втрат. Для цього зазвичай використовують методи оптимізації, такі як градієнтний спуск або його модифікації (наприклад, Adam, RMSprop тощо). Будемо використовувати популярний метод Adam.

Навчена нейронна мережа дозволяє швидко оцінювати значення функції вартості для різних станів системи без необхідності обчислювати її аналітично. Це особливо важливо в задачах оптимального керування, де обчислення значення функції вартості в реальному часі має вирішальне значення для прийняття оперативних рішень.

Для деякого керування $\lambda(.)$ похибка часової різниці (3.3) набуває лінійного за параметрами W вигляду:

$$e_t = r(\text{path}^{\lambda}_{x^0}(t)) + \gamma W^T\phi(x_{t+1}) - W^T\phi(x_t). \tag{3.5}$$

Рівняння $e_t = 0$ є рівнянням із фіксованою точкою, що визначає стан узгодженості між функцією вартості та поточною стратегією керування.

Це рівняння узгодженості виконується для значення функції вартості $L_{\mathrm{path}_{x0}^{\lambda(\cdot)}}$, яке відповідає вибраній стратегії $\lambda(t)$ у кожен момент часу t. Воно забезпечує взаємозв'язок між оптимальністю стратегії та обчисленою вартістю, що є основою адаптивного налаштування системи керування.

Оскільки це рівняння з фіксованою точкою, для його розв'язання можна використовувати різноманітні ітераційні процедури, які дозволяють поступово уточнювати значення функції вартості або вдосконалювати стратегію керування. Два основні підходи до розв'язання цього рівняння включають:

- Ітерація за стратегіями. У цьому підході на кожному кроці алгоритм аналізує поточну стратегію $\lambda(t)$, порівнює її з умовами оптимальності та коригує для наближення до кращого рішення. Цей метод базується на ітераційному вдосконаленні стратегії керування, забезпечуючи поступове зменшення похибки.

- Ітерація за значеннями. Цей підхід зосереджується на обчисленні функції вартості $L_{\mathrm{path}_{x0}^{\lambda(t)}}$, поступово уточнюючи її значення на основі рівняння узгодженості. Функція вартості оновлюється до тих пір, поки похибка не зменшиться до прийнятного рівня.

Обидва підходи можна реалізувати як окремо, так і в комбінації, залежно від особливостей задачі. Застосування ітераційних процедур у вирішенні рівняння часових різниць дозволяє адаптивно налаштовувати систему оптимального керування навіть для складних нелінійних і нестаціонарних систем.

3.3.1. Алгоритм ітерації за стратегіями он-лайн

Алгоритм ітерації за стратегіями он-лайн (On-line policy iteration, PI).

Ініціалізація. Вибрати будь-яку допустиму стратегію керування $\lambda_0(t)$.

Етап оцінки стратегії. Визначити розв'язок W_{i+1}:

$$W_{i+1}^T(\phi(x_t) - \gamma\phi(x_{t+1})) = r(\text{path}_{x^0}^{\lambda_i}(t)). \tag{3.6}$$

Зазначимо, що рівняння форми (3.6) відповідають рівнянням, які розв'язуються за допомогою методу найменших квадратів (least squares method, LS). Цей метод дозволяє мінімізувати різницю між обчислюваними значеннями та спостережуваними даними, забезпечуючи найкраще наближення у сенсі мінімуму квадратичної помилки. Завдяки своїй гнучкості метод найменших квадратів може бути реалізований у режимі он-лайн, де він поступово оновлює параметри моделі на основі нових вхідних даних, досягаючи збіжності до оптимального розв'язку.

У контексті рівнянь форми (3.6) метод найменших квадратів використовується для адаптивного навчання та коригування параметрів моделі, що визначають функцію вартості або стратегію керування. Запишемо (3.6) як:

$$W_{i+1}^T\Phi(t) = r(\text{path}_{x^0}^{\lambda_i}(t)). \tag{3.7}$$

$\Phi(t) = \phi(x_t) - \gamma\phi(x_{t+1})$ – це вектор регресії, який описує зміну базисних функцій активації $\phi(x_t)$ у часі з урахуванням дисконтування γ, що враховує вплив майбутніх станів x_{t+1}. Вектор регресії є основним елементом методу найменших квадратів, оскільки він визначає, як саме модель коригує свої параметри, щоб мінімізувати похибку.

Для забезпечення коректної роботи алгоритму та збіжності методу найменших квадратів необхідно, щоб вектор регресії $\Phi(t)$ був коректно визначений і стійко збуджуючий (тобто його компоненти змінювалися в часі). Це має критичне значення, оскільки дозволяє уникнути виродженості. Якщо вектор регресії залишається незмінним (або занадто слабко змінюється), матриця нормальних рівнянь, що формується на основі $\Phi(t)$, може стати виродженою або погано обумовленою. Це призводить до нестабільності алгоритму та неможливості знайти оптимальний розв'язок.

Збудження вектора регресії також забезпечує, що всі компоненти простору ознак $\phi(x_t)$ поступово залучаються в процес корекції, що дозволяє методу навчання знаходити оптимальні параметри для всієї функції вартості. А динамічна зміна вектора регресії дозволяє моделі краще адаптуватися до змін у системі та забезпечувати збіжність до оптимального рішення навіть у випадках нестаціонарної динаміки.

Як забезпечити постійне збудження вектора регресії? Для того щоб вектор регресії був збудженний, необхідно дотримуватись кількох умов: різноманітність даних (вхідні дані x_t повинні охоплювати різні стани системи, забезпечуючи достатню змінність базисних функцій $\phi(x_t)$); дисконтування майбутніх станів (величина дисконтування γ повинна бути правильно налаштована, щоб балансувати між впливом поточного стану x_t та майбутнього стану x_{t+1}); модифікація базисних функцій.

Коли вектор регресії стійко збудженний, алгоритм навчання може ефективно враховувати всі аспекти динаміки системи, що дозволяє зменшувати похибку навчання швидше та стабільніше; забезпечувати стійкість отриманих параметрів; адаптувати модель до змінних умов і розв'язувати задачі навіть за обмеженої кількості даних.

Отже, динамічність і збудження вектора регресії є фундаментальними вимогами для успішної роботи методу найменших квадратів у задачах оптимального керування та адаптивного навчання.

Таким чином, коли вектор регресії стійко збудженний, маємо:

$$W_{i+1}^T = r(\mathrm{path}_{x^0}^{\lambda_i}(t))\Phi(t)^{-1}, \tag{3.8}$$

$$LS(W) = \sum_{t=1}^{T} \left(L_{\mathrm{path}_{x^0}^{\lambda}}(t) - \widehat{L}_{\mathrm{path}_{x^0}^{\lambda}}(t) \right)^2, \tag{3.9}$$

$$LS(W) = \sum_{t=1}^{T} \left(L_{\mathrm{path}_{x^0}^{\lambda}}(t) - r(\mathrm{path}_{x^0}^{\lambda_i}(t))\Phi(t)^{-1}\phi(x_t) \right)^2, \tag{3.10}$$

$$W_{i+1} = \arg\min_{W} \sum_{t=1}^{T} \left(L_{\mathrm{path}_{x^0}^{\lambda}}(t) - r(\mathrm{path}_{x^0}^{\lambda_i}(t))\Phi(t)^{-1}\phi(x_t) \right)^2. \tag{3.11}$$

Як альтернатива методу найменших квадратів, особливо коли нейронна мережа апроксимації є більш складною і нелінійною, може використовуватися метод градієнтного спуску та його численні модифікації. Цей підхід є ефективним для оптимізації параметрів (ваг і зміщень) нейронної мережі, навіть у високовимірних просторах, і широко застосовується в задачах машинного навчання та нейродинамічного програмування [35].

Етап удосконалення стратегії. Визначимо покращену стратегію за допомогою:

$$\lambda_{i+1}(t) = \arg\min_{\lambda(.)} \left(r(\text{path}_{x^0}^{\lambda}(t)) + \gamma W_{i+1}^T \phi(x_{t+1}) \right). \tag{3.12}$$

3.3.2. Алгоритм ітерації за значеннями он-лайн

Аналогічно, можна сформулювати онлайновий алгоритм навчання з підкріпленням, заснований на ітеративному оновленні значень функції вартості (On-line value iteration, VI).

Ініціалізація. Вибрати будь-яку стратегію керування $\lambda_0(t)$, не обов'язково допустиму або стабілізуючу.

Етап оновлення значення. Визначити розв'язок W_{i+1}:

$$W_{i+1}^T \phi(x_t) = r(\text{path}_{x^0}^{\lambda_i}(t)) + \gamma W_i^T \phi(x_{t+1}). \tag{3.13}$$

Для знаходження параметрів W_{i+1} можна використовувати метод найменших квадратів так само як і в PI алгоритмі. Звернемо увагу, що старі параметри ваг знаходяться в правій частині (3.13). Таким чином, вектор регресії тепер $\phi(x_t)$, який повинен збуджуватися для збіжності методу найменших квадратів.

$$W_{i+1} = \arg\min_{W} \sum_{t=1}^{T} \left(L_{\text{path}_{x^0}^{\lambda}}(t) - \left(r(\text{path}_{x^0}^{\lambda_i}(t)) + \gamma W_i^T \phi(x_{t+1})) \phi(x_t)^{-1} \phi(x_t) \right) \right)^2.$$

Для розв'язання задач у режимі реального часу можна використовувати різноманітні ефективні методи, які забезпечують

швидке оновлення параметрів моделі та адаптацію до змінних умов. Пакетні методи найменших квадратів дозволяють періодично оновлювати параметри моделі на основі фіксованих наборів даних (пакетів), мінімізуючи сумарну похибку. Це забезпечує баланс між точністю оцінок і обчислювальною ефективністю. Рекурсивні методи найменших квадратів (RLS) реалізують покрокове оновлення параметрів, використовуючи лише поточні й попередні дані. Завдяки цьому вони ефективно враховують нові спостереження без необхідності збереження великих обсягів даних, що робить їх ідеальними для режиму реального часу. Градієнтні методи та його модифікації дозволяють поступово мінімізувати функцію втрат шляхом обчислення градієнтів і адаптивного оновлення параметрів у напрямку їх зменшення.

Використання цих підходів у задачах реального часу забезпечує швидку адаптацію моделі до нових умов, високу обчислювальну ефективність і можливість застосування для задач різної складності.

Етап удосконалення стратегії. Визначимо покращену стратегію за допомогою:

$$\lambda_{i+1}(t) = \arg\min_{\lambda(.)} \left(r(\text{path}_{x^0}^{\lambda}(t)) + \gamma W_{i+1}^T \phi(x_{t+1}) \right). \tag{3.14}$$

Форма цих алгоритмів навчання з підкріпленням представлена на рисунку 3.1. Вони організовані за структурою Actor-Critic, яка складається з двох основних компонентів: критика, що оцінює якість поточної стратегії, та актора, який коригує керуючі дії на основі цієї оцінки. У критичній частині значення функції оцінюється шляхом розв'язання рівнянь (3.6) або (3.13) за допомогою стандартних методів адаптивного керування, таких як метод рекурсивних найменших квадратів (RLS). Після цього елемент керування оновлюється згідно з рівнянням (3.12).

Навчання з підкріпленням є прикладом непрямого адаптивного керування, у якому спершу оцінюються параметри функції значення (3.4). Потім керуюча дія обчислюється на основі цих параметрів.

Рис. 3.1. Навчання з підкріпленням зі структурою діяч-критик (actor/critic)

Однією з основних переваг навчання з підкріпленням є те, що воно забезпечує адаптивне керування, яке здатне наближатися до оптимального. Це новаторський підхід у галузі систем керування, де адаптивні контролери традиційно не забезпечують збіжності до оптимальних рішень.

Система навчання з підкріпленням працює у режимі подвійного часового масштабу. У внутрішньому циклі керуюча дія виконується під час кожної вибірки, тоді як продуктивність оцінюється у зовнішньому циклі на більш тривалому часовому горизонті, що відповідає часу, необхідному для збіжності RLS.

Рівняння з фіксованою точкою можуть бути оцінені онлайн уздовж траєкторій системи, використовуючи алгоритми навчання з підкріпленням. Це реалізується шляхом збору наборів даних, які включають поточний стан, наступний стан та отриману корисність $x_t, x_{t+1}, r(\mathrm{path}_{x^0}^{\lambda_i}(t))$. Такий підхід дозволяє проводити навчання оптимального керування онлайн через оцінку продуктивності неоптимальних керувань, поступово наближаючись до оптимальних рішень.

Зауважимо, що втілення (3.6) не може бути легко реалізоване в

нелінійному випадку, оскільки воно є неявно в керуванні, оскільки x_{t+1} залежить від $\lambda(.)$ і є аргументом нелінійної функції активації.

Ці проблеми вирішуються введенням другої нейронної мережі для стратегії керування, відомої як нейронна мережа діяча [48]. Тому введемо структуру параметричного апроксиматора діяча:

$$\lambda_t = \lambda(t) = U^T \sigma(x_t). \tag{3.15}$$

$\sigma(x) : \mathbb{R}^n \times U \to \mathbb{R}^M$ – вектор M функцій активації і $U \in \mathbb{R}^{M \times m}$ – матриця вагових коефіцієнтів або невідомих параметрів.

Реалізація навчання з підкріпленням з використанням двох нейронних мереж, однієї як критика, а іншої як діяча, дає структуру Actor-Critic. У цій системі керування критик і діяч налаштовуються послідовно як в PI, так і в VI. Тобто ваги однієї нейронної мережі зберігаються постійними, а ваги іншої налаштовуються до збіжності. Ця процедура повторюється до тих пір, поки обидві нейронні мережі не зійдуться. Таким чином, це адаптивна система оптимального керування он-лайн, у якій параметри функції значення налаштовуються в режимі он-лайн, а збіжність відбувається до оптимального значення та керування. Збіжність нелінійної ітерації за значеннями з використанням двох нейронних мереж була доведена в [8].

Висновки до розділу 3

Методи АДП продемонстрували свою ефективність у задачі пошуку оптимальних стратегій регенерації печінки. Завдяки здатності працювати з нестаціонарними, нелінійними системами й обробляти великі простори станів, ці методи забезпечують можливість врахування складної динаміки клітинних процесів, таких як гіперплазія, реплікація, поліплоїдність і апоптоз, а також вплив зовнішніх і внутрішніх токсичних факторів.

Основні результати розділу:

- Методи АДП дозволяють оновлювати стратегії керування в режимі

реального часу, реагуючи на зміни в динаміці регенераційних процесів. Це особливо важливо для моделювання складних біологічних систем, таких як печінка, де взаємодія між клітинами та регуляторними сигналами постійно змінюється.

- Використання нейронних мереж значно знижує обчислювальну складність і дозволяє враховувати широкий спектр клітинних станів і процесів без втрати точності.

- АДП забезпечує знаходження стратегій, які мінімізують функцію вартості, відображаючи енергетичні й ресурсні витрати організму на регенерацію печінки. Це дозволяє моделювати процеси самоорганізації, які оптимально сформувалися в ході еволюції.

- Застосування методів АДП дозволить перевірити різні біологічні гіпотези, наприклад, роль контрольованого апоптозу, вплив рівня поліплоїдності або важливість балансу між утворенням і поділом двоядерних клітин.

Результати розділу були опубліковані в [2, 33, 34, 5].

РОЗДІЛ 4. ЧИСЕЛЬНІ ЕКСПЕРИМЕНТИ ДЛЯ ЗАДАЧІ ПОШУКУ ВЕРХНЬОЇ ОЦІНКИ ОПТИМАЛЬНОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПЕЧІНКИ

В цьому розділі буде проведено чисельні експерименти для задачі пошуку верхньої оцінки оптимальності стратегій регенерації печінки.

Розроблена математична модель регенерації печінки (2.12) дозволяє описати складний процес відновлення динамічного гомеостазу через гіперплазію (2.5), реплікацію (2.2), поліплоїдію (2.3), поділ двоядерних гепатоцитів (2.4) і контрольований апоптоз (2.7). Зважаючи на обмежену ємність печінки, модель враховує міжклітинну конкуренцію за простір (2.1), а також вплив зовнішньої (екзотоксичність) і внутрішньої (ендотоксичність) токсичності (2.9). Кожен ключовий процес, залежно від його характерного часу і зовнішнього токсичного впливу, моделюється окремо. У структурі моделі клітинний склад печінки представлено різними типами гепатоцитів, а їхній внесок у загальну функціональність органа враховується через загальний показник ефективності (2.13). Особливо підкреслюється роль поліплоїдних і двоядерних клітин, які демонструють підвищену функціональність, а також важливість гіперплазії для нарощування білкових комплексів.

Для отримання практичних результатів проведено чисельні експерименти, які дозволять проаналізувати поведінку системи за різних умов токсичного впливу та внутрішньої динаміки клітин. Як основний метод розв'язання обрано адаптивне динамічне програмування у розділі 3, що забезпечить ефективний пошук оптимальних стратегій керування клітинними процесами. Це дозволить мінімізувати витрати функціонування системи та забезпечити максимальну функціональність печінки під час регенерації.

4.1. Визначення верхньої оцінки оптимальності стратегій регенерації печінки в умовах часткової гепатектомії (PHx)

Модель часткової гепатектомії (PHx) є найпоширенішою експериментальною системою для дослідження фізіологічної регенерації печінки. Вперше її описали Хіггінс і Андерсон на моделі щурів [24]. У цій методиці хірургічним шляхом видаляють близько двох третин печінки, що запускає негайний процес регенерації. Протягом 7–10 днів орган повністю відновлює свою масу, завдяки чому PHx стала еталонною моделлю для вивчення відновлювальних процесів [67, 52].

Головною перевагою цієї моделі є те, що регенерація після PHx не супроводжується масивним некрозом або запальними реакціями, характерними для моделей токсичного пошкодження. Це дозволяє зосередитися на дослідженні саме фізіологічних механізмів регенерації, без впливу гострого запалення чи інтоксикації. Такий підхід особливо цінний для клінічних застосувань, де фізіологічна регенерація печінки має критичне значення. Зокрема, цей процес є надзвичайно важливим для пацієнтів, які перенесли часткову резекцію печінки, для донорів і реципієнтів після трансплантації органа від живого донора, а також для пацієнтів із гострою печінковою недостатністю.

Що нам відомо про процес резекції печінки з експериментів біологів? Однією з перших реакцій гепатоцитів на втрату маси печінки є збільшення їхнього розміру, тобто гіперплазія. Цей процес розпочинається вже через кілька годин після видалення 70% печінки і досягає свого піку приблизно через добу. Як зазначили Хіггінс і Андерсон [24], гіперплазія є початковою відповіддю на втрату тканини ще до вступу клітин у клітинний цикл. Починаючи з першого дня після резекції, гепатоцити поступово зменшуються в розмірах, вступаючи у фазу реплікації, що триває до другого дня. Цей перехідний період є ключовим етапом, коли

клітини переключаються від гіпертрофії до активного поділу.

Дослідження також показують, що гіпертрофія є універсальною початковою реакцією печінки, незалежно від ступеня резекції. Після 30% PHx відновлення маси печінки відбувається виключно за рахунок збільшення розміру гепатоцитів, тоді як їхній поділ практично не відбувається. Навпаки, при 70% PHx гіперплазія слугує лише початковою фазою, після якої активується реплікація клітин. У цьому випадку майже всі гепатоцити входять у S-фазу клітинного циклу, але лише близько половини з них завершують повний цикл реплікації, що призводить до поділу клітин і збільшення їхньої кількості. Таким чином, якщо гіпертрофії виявляється недостатньо для відновлення функціональної маси печінки, орган компенсує це через ініціацію реплікації.

Ще одним важливим аспектом регенерації печінки є явище поліплоїдії. Гепатоцити ссавців, зокрема гризунів, зазвичай є поліплоїдними, причому близько 70% дорослих гепатоцитів мають восьмиплоїдний набір хромосом [51, 23]. Після PHx плідність клітин зростає, але не всі гепатоцити проходять повний цикл реплікації, що призводить до збільшення плоїдності клітин, які залишаються на проміжних етапах поділу.

Бінуклеація — ще одна характерна риса гепатоцитів дорослих, яка формується в неонатальному періоді. За даними мікроскопічних спостережень, кількість бінуклеарних клітин зменшується під час регенерації печінки після 70% PHx [12, 9]. У процесі поділу хромосоми з обох ядер у бінуклеарних гепатоцитах розподіляються між новими дочірніми клітинами, утворюючи два мононуклеарні гепатоцити. Цей механізм сприяє збільшенню числа функціональних клітин і зменшенню числа ядер.

Таким чином, регенерація печінки після PHx демонструє чітку фазність. Після невеликої резекції (30%) відновлення відбувається виключно за рахунок гіпертрофії, тоді як значні пошкодження (70%) вимагають активації як гіперплазії, так і реплікації. Ці механізми працюють у взаємодії, забезпечуючи повне відновлення маси й

функціональності печінки.

4.1.1. Визначення початкових умов

Оскільки процес регенерації печінки після резекції триває приблизно 7–10 днів, вибір кроку дискретизації Δt є критично важливим для точного відтворення всіх динамічних процесів, що моделюються. Для цього необхідно врахувати характеристичний час перебігу кожного з основних біологічних процесів. Наприклад, у нормальних умовах реплікація клітин займає близько 24 годин, перехід у поліплоїдність триває приблизно 12 годин, гіперплазія відбувається за 30–60 хвилин, а поділ двоядерних гепатоцитів — за 1–2 години.

З огляду на такі різні часові масштаби, крок дискретизації Δt було обрано рівним 10 хвилинам. Це рішення забезпечує достатню деталізацію для коректного моделювання як тривалих, так і короткочасних процесів.

Для моделювання регенерації печінки після часткової резекції (30% PHx та 70% PHx) був заданий початковий розподіл клітин x^0, який враховує пропорції основних типів гепатоцитів. Для випадку 30% PHx розподіл клітин виглядає наступним чином: 51% становлять нормальні гепатоцити, 7% — поліплоїдні, 4% — двоядерні, а 8% — гепатоцити в стані гіперплазії. У разі 70% PHx початковий розподіл клітин значно зменшений: 21% — нормальні гепатоцити, 5% — поліплоїдні, 3% — двоядерні, а лише 1% — гепатоцити в стані гіперплазії.

Під час резекції печінки, незалежно від об'єму видаленої тканини, утворюється певна кількість некротичних клітин, продукти розпаду яких можуть впливати на регенераційні процеси. Для обох сценаріїв (30% та 70% PHx) рівень некротичних клітин було встановлено на рівні 10%. Цей показник відображає ступінь пошкодження тканини і враховується в моделі як фактор, що уповільнює регенерацію через вплив продуктів розпаду некрозу (2.11).

Для зосередження на фізіологічних процесах регенерації функція

зовнішньої токсичності $\tau(t)$ приймається рівною нулю, тобто вплив екзотоксичних факторів на систему в даному випадку відсутній. Такий підхід дозволяє сконцентрувати увагу на внутрішніх механізмах відновлення клітинного складу печінки саме після травматичної резекції.

4.1.2. Результати чисельних розрахунків для задачі пошуку верхньої оцінки оптимальності регенерації печінки після 30% та 70% PHx

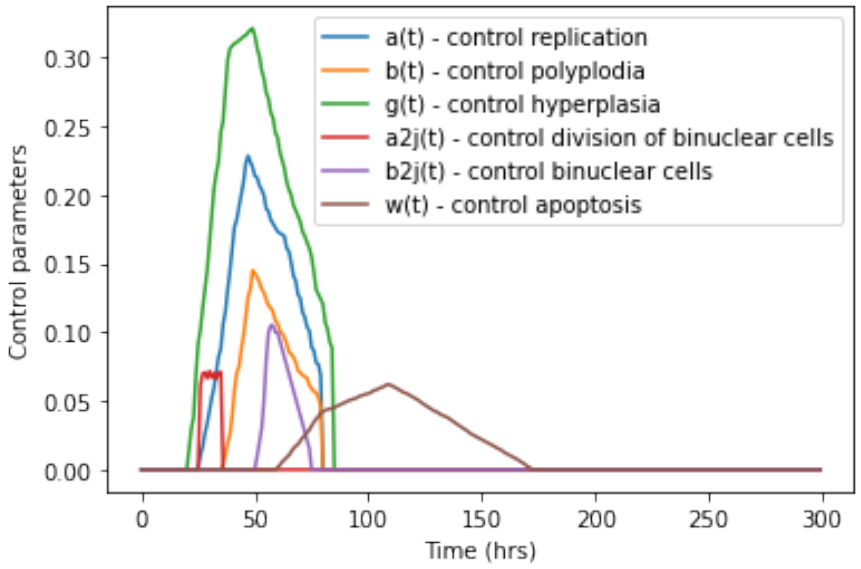

Рис. 4.1.(А) Стратегія регенерації печінки після 30% PHx

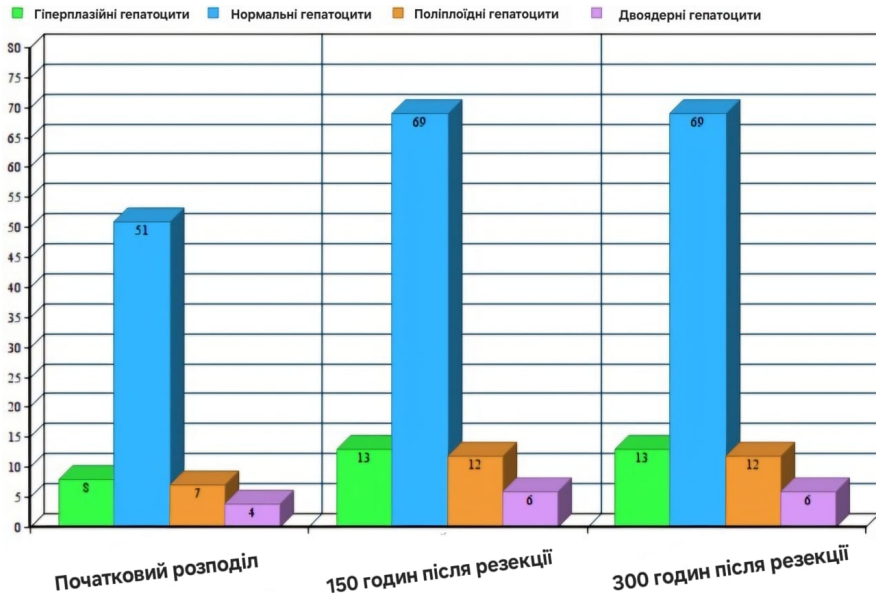

Рис. 4.1.(Б) Динаміка клітинного складу печінки після 30% PHx

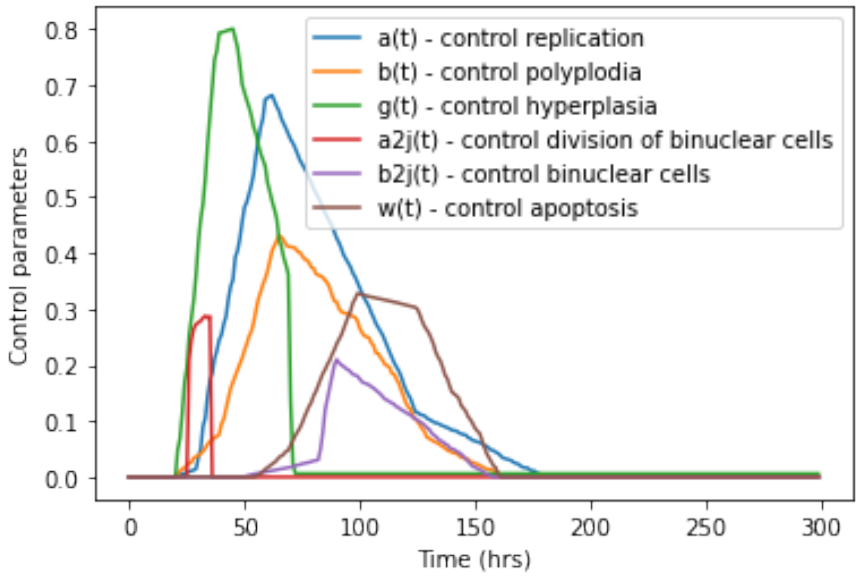

Рис. 4.2.(А) Стратегія регенерації печінки після 70% РНх

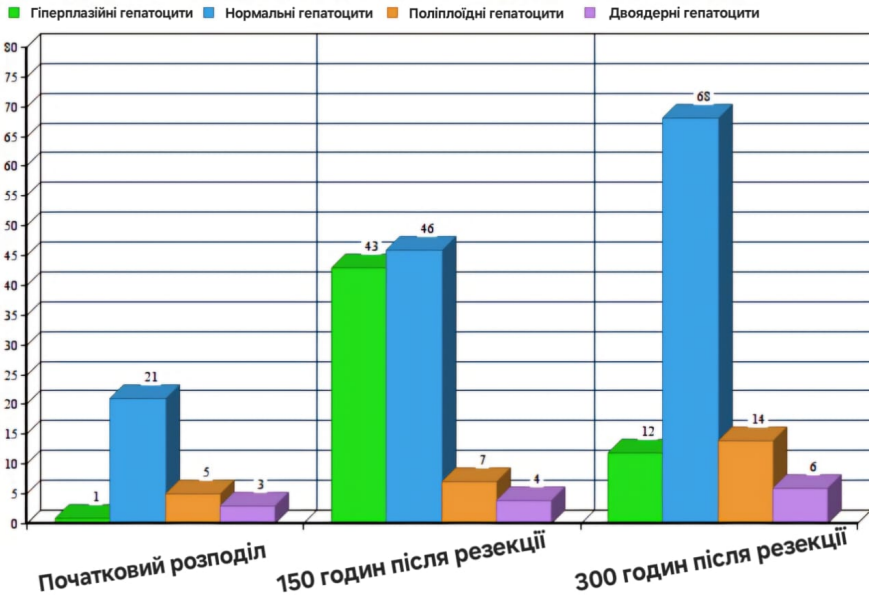

Рис. 4.2.(Б) Динаміка клітинного складу печінки після 70% РНх

При розв'язанні задачі оптимізації, спрямованої на максимальне відновлення функціонального стану печінки після часткової резекції, було отримано такі стратегії регенерації (Рис. 4.1, 4.2).Вони демонструють оптимальний розподіл клітин (Б) і регуляцію ключових механізмів (А), таких як гіперплазія, реплікація, поліплоїдія, контрольований апоптоз та поділ двоядерних гепатоцитів.

Отримані стратегії дозволяють оцінити, як саме різні процеси взаємодіють у часі для забезпечення ефективної регенерації печінки.

Наприклад, вони показують, на яких етапах активується гіперплазія для швидкого збільшення функціональної маси органа, а також коли ініціюється реплікація для відновлення клітинного складу.

На графіках 4.1 і 4.2 можна помітити, що в перші години після резекції процес регенерації фактично не розпочинається через вплив внутрішньої токсичності, викликаної продуктами розпаду некротичних клітин. Лише після зменшення токсичного навантаження активується перша фаза регенерації — збільшення розміру гепатоцитів (гіперплазія), яка керується параметром $g(t)$. Ця реакція є початковим захисним механізмом організму, спрямованим на швидке відновлення функціональності печінки. Паралельно з гіперплазією відбувається поділ двоядерних гепатоцитів (параметр $a_{2j}(t)$), що є швидким і ефективним процесом для підтримання функцій печінки.

Варто зазначити, що вже через добу після резекції, як у випадку 70% PHx, так і 30% PHx, гіперплазія починає активно діяти, що відповідає результатам біологічних експериментів. Процес гіперплазії досягає свого піку на другий день і є найбільш ранньою реакцією серед усіх механізмів регенерації. У період між другим і четвертим днем після 70% PHx гепатоцити переходять із фази гіперплазії у фазу реплікації, активно вступаючи в клітинний цикл. Це керується параметром $a(t)$, що відображає відносну частку гепатоцитів, які ініціюються до реплікації. Як видно з графіків, для випадку 30% PHx (Рис. 4.1(A)) цей параметр значно менший, ніж для 70% PHx (Рис. 4.2(A)), що свідчить про незначну активність поділу клітин у цьому сценарії. Це цілком узгоджується з біологічними спостереженнями: при невеликих ушкодженнях печінка відновлює функції переважно за рахунок гіпертрофії, а не поділу клітин [49].

Окрему роль у регенерації відіграє процес контрольованого апоптозу, що описується параметром $\omega(t)$. Він відповідає за поступове позбавлення від гіпертрофованих гепатоцитів, звільняючи простір для новоутворених клітин, які з'являються в результаті реплікації. Це дозволяє оптимізувати

клітинний склад печінки та підготувати її до можливих майбутніх стресових впливів. Таким чином, контрольований апоптоз виконує важливу роль у підтриманні балансу між гіпертрофованими й нормальними клітинами, сприяючи довготривалому відновленню функціональності органа.

Відновлення функціонального стану печінки після 30% PHx та 70% PHx наведено на графіках (Рис. 4.3).

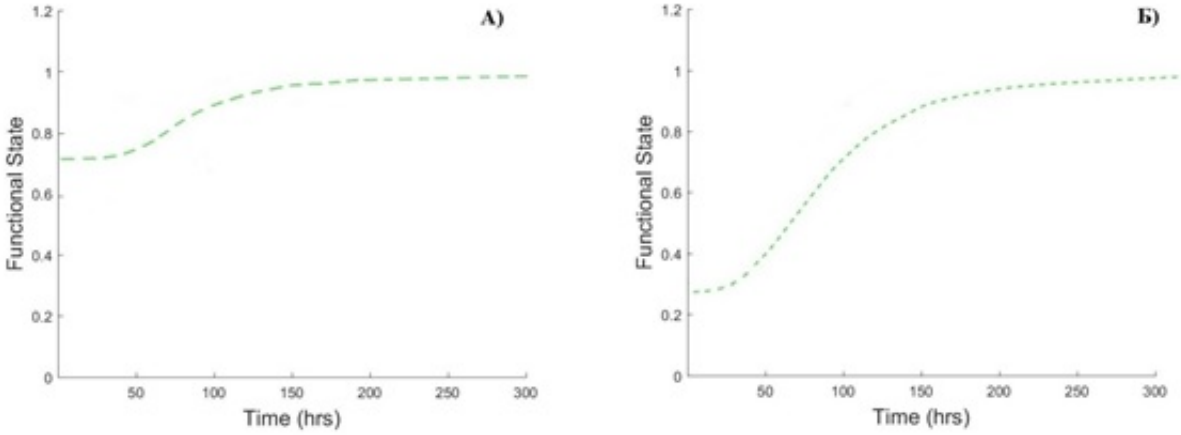

Рис. 4.3. Відновлення функціонального стану печінки після 30% PHx (А) або 70% PHx (Б)

Результати чисельних експериментів, отримані в рамках задачі пошуку верхньої оцінки оптимальності регенерації печінки після 30% та 70% PHx, демонструють якісну відповідність ключовим процесам регенерації печінки, які спостерігаються під час біологічних експериментів. Модель успішно відтворює основні етапи регенерації, зокрема гіперплазію, реплікацію, бінуклеацію, контрольований апоптоз і динаміку поліплоїдності гепатоцитів. Відповідність між теоретичними прогнозами та експериментальними спостереженнями свідчить про те, що запропонований підхід є ефективним для аналізу процесів регенерації й дозволяє не лише описати ці механізми, але й оптимізувати їх.

4.1.3. Перевірка гіпотез щодо процесів регенерації печінки

На сучасному етапі розвитку технологій біологічного експерименту ми стикаємося з обмеженнями у спостереженнях й вимірюваннях багатьох ключових молекулярних і клітинних процесів, що відбуваються під час регенерації печінки. Ці невидимі аспекти включають тонкі механізми клітинної регуляції, динаміку сигналів у межах клітини та взаємодії між клітинами. Через це математичні моделі регенерації печінки базуються на численних гіпотезах щодо правил і закономірностей, які керують цими процесами.

У зв'язку з цим для задачі верхньої оцінки оптимальності регенерації печінки після 70% PHx ми пропонуємо оцінити внесок кожного з керуючих параметрів у загальну стратегію регенерації. Зокрема, перевіримо низку важливих гіпотез.

Перевіримо, яку роль має контрольований апоптоз ($\omega(t)$) у процесах регенерації печінки. Для оцінки його впливу ми порівняємо сценарії, в яких апоптоз повністю відсутній або реалізується випадковим чином. Це дозволить зрозуміти, наскільки ефективно апоптоз сприяє оптимізації клітинного складу печінки та її функціонального відновлення.

Також подивимось на вплив інших ключових процесів, а саме:

- Поліплоїдія. Розглянемо сценарій з постійною часткою поліплоїдних клітин, щоб оцінити їхній внесок у підвищення функціональності печінки.

- Ділення двоядерних гепатоцитів. Проаналізуємо вплив цього процесу на швидкість відновлення клітинного складу.

- Утворення двоядерних гепатоцитів.

Таке дослідження дозволить з'ясувати, які саме процеси є критичними для регенерації, а які мають менший внесок або можуть бути компенсовані іншими механізмами. Це не лише сприятиме перевірці гіпотез, що закладені

в математичну модель, а й допоможе уточнити принципи регуляції процесу регенерації, створюючи основу для вдосконалення моделей і більш точного прогнозування поведінки печінки в різних умовах.

Гіпотеза 1. Процес апоптозу відсутній

Розглянемо розв'язання задачі верхньої оцінки оптимальності регенерації печінки після 70% PHx у сценарії, коли контрольований апоптоз відсутній, тобто $\lambda_6(t) = \omega(t) = 0, \forall t$. Цей випадок дозволяє оцінити вплив контрольованого апоптозу на процес регенерації та функціональний стан печінки.

На Рис. 4.4. наведено стратегію регенерації печінки за відсутності контрольованого апоптозу. Як видно з клітинного складу печінки (Рис. 4.4 (Б)), після початкового збільшення розміру клітин (гіперплазії) гепатоцити залишаються у гіпертрофованому стані. Це свідчить про те, що в умовах відсутності механізму апоптозу організм не може ефективно оновити клітинний склад, що призводить до накопичення гіпертрофованих клітин.

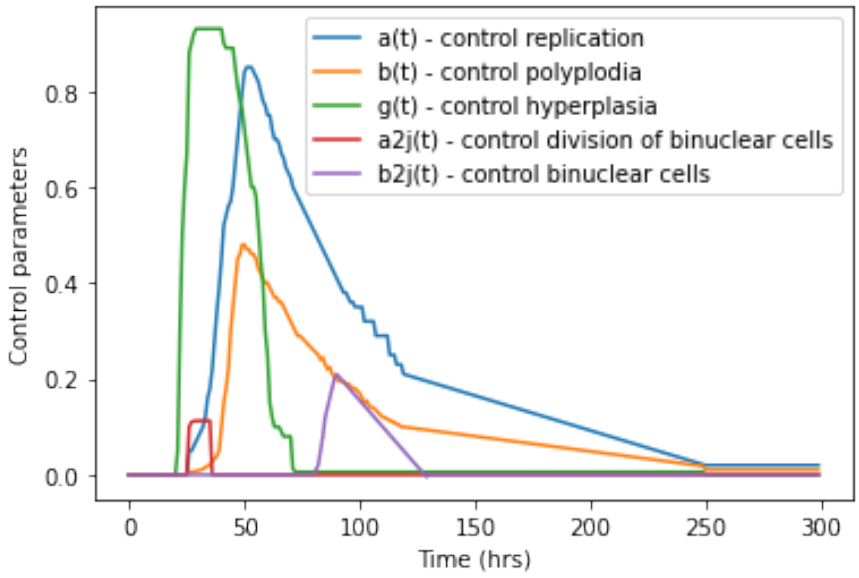

Рис. 4.4.(А) Стратегія регенерації печінки після 70% PHx у випадку відсутності апоптозу

Гіпертрофовані гепатоцити, хоча й сприяють тимчасовому відновленню функціональної маси печінки, не забезпечують оптимальної

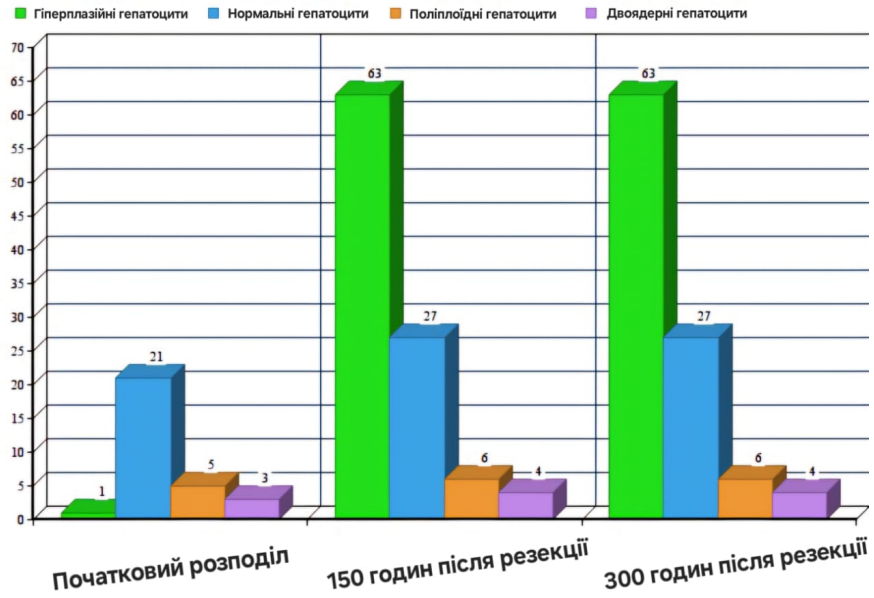

Рис. 4.4.(Б) Динаміка клітинного складу печінки після 70% PHx у випадку відсутності апоптозу

архітектури та довгострокової адаптації органа до стресових впливів. Відсутність контрольованого апоптозу унеможливлює усунення старих чи гіпертрофованих клітин, що створює перешкоди для звільнення простору для нових, повнофункціональних гепатоцитів, які могли б утворитися в результаті реплікації.

Таким чином, цей сценарій демонструє, що контрольований апоптоз є критично важливим компонентом процесу регенерації печінки. Він виконує функцію "перезавантаження" клітинного складу, забезпечуючи не лише короткострокове відновлення функціональності, але й створення оптимальних умов для адаптації печінки до подальших навантажень. Результати моделювання підкреслюють важливість врахування апоптозу в математичних моделях регенерації, оскільки його відсутність значно знижує ефективність процесу відновлення.

Гіпотеза 2. Процес апоптозу є випадковим.

Розглянемо задачу верхньої оцінки оптимальності для регенерації печінки після 70% PHx у випадку, коли апоптоз є випадковим процесом, що описується експоненційним розподілом: $\lambda_6(t) = \omega(t) = \alpha e^{-\alpha t}, \forall t, \alpha > 0$.

Порівнюючи отримані стратегії регенерації печінки у випадках повної

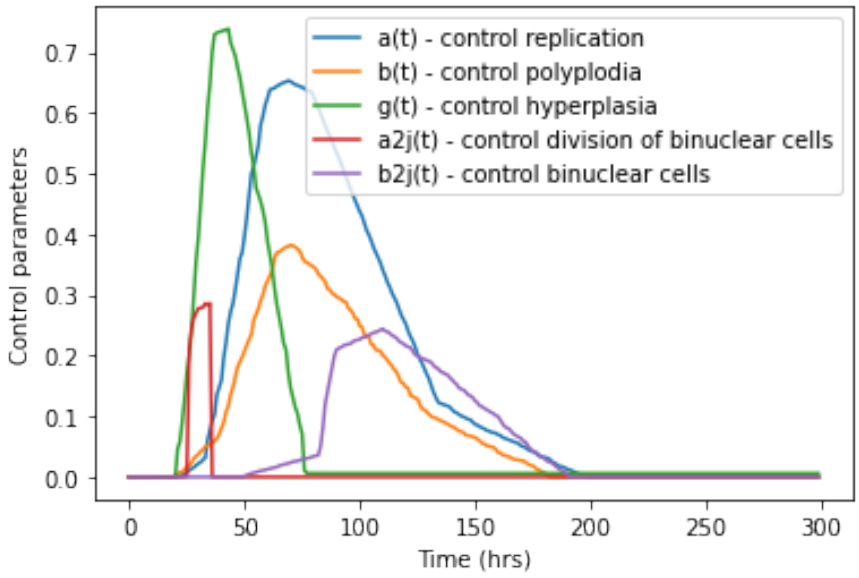

Рис. 4.5.(А) Стратегія регенерації печінки після 70% РНх у випадку неконтрольованого апоптозу

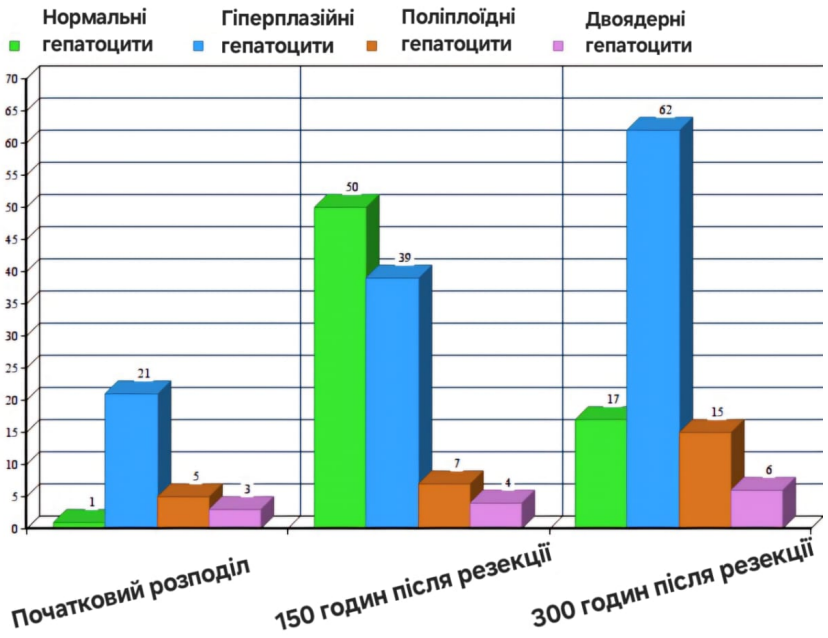

Рис. 4.5.(Б) Динаміка клітинного складу печінки після 70% РНх у випадку неконтрольованого апоптозу

керованості (Рис. 4.3) і неконтрольованого апоптозу (Рис. 4.5), можна побачити, що вони мають значну схожість. В обох випадках ключові процеси, такі як гіперплазія, реплікація та поділ двоядерних гепатоцитів, активуються в подібний спосіб, забезпечуючи відновлення функціональної маси печінки. Однак за умов неконтрольованого апоптозу

спостерігається менша інтенсивність цих процесів, що проявляється у більш повільному відновленні клітинного складу.

Цікаво, що експоненційна природа випадкового апоптозу вносить елемент непередбачуваності в оновлення клітинного складу. Такий сценарій демонструє, що, хоча випадковий апоптоз не забезпечує оптимального регулювання, він все ж сприяє видаленню частини гіпертрофованих або нефункціональних клітин. Це створює певні умови для утворення нових гепатоцитів у результаті реплікації, але ефективність цього процесу залишається нижчою, ніж у разі контрольованого апоптозу.

Загалом, результати моделювання підтверджують важливість оптимального регулювання апоптозу для ефективної регенерації печінки. Хоча неконтрольований апоптоз забезпечує базовий рівень оновлення клітинного складу, його випадковий характер і недостатня інтенсивність обмежують повноцінне відновлення функціонального складу печінки. Цей висновок підкреслює необхідність розробки математичних моделей і стратегій, які враховують регуляцію апоптозу як ключового механізму регенерації.

Гіпотеза 3. Процес поліплодії є постійним.

Розглянемо задачу верхньої оцінки оптимальності для регенерації печінки після 70% РНх у сценарії, коли параметр $\lambda_2(t) = b(t) = const$ є постійним, що відповідає фіксованій долі гепатоцитів, які переходять у стан поліплоїдності. Такий підхід дозволяє оцінити вплив незмінного рівня поліплоїдності на динаміку регенерації печінки.

Порівнюючи стратегії регенерації печінки за умов повної керованості (Рис. 4.3) та постійної поліплоїдності (Рис. 4.6), можна помітити значну подібність між ключовими процесами. В обох випадках відбувається активація гіперплазії, поділу двоядерних клітин та реплікації, які забезпечують основне відновлення функціональної маси печінки. Однак у сценарії постійної поліплоїдності (Рис. 4.6(Б)) кінцева частка поліплоїдних гепатоцитів є суттєво більшою, ніж у випадку повної

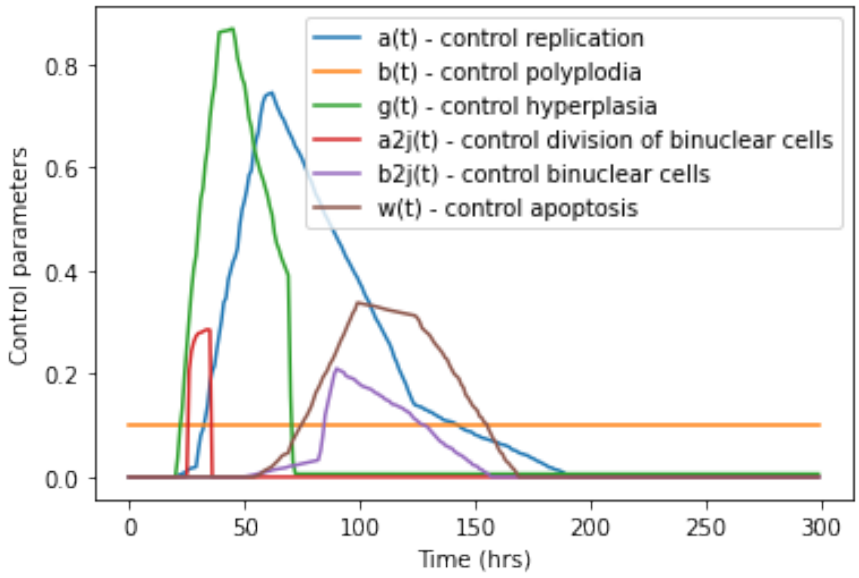

Рис. 4.6.(А) Стратегія регенерації печінки після 70% РНх у випадку постійної поліплодії

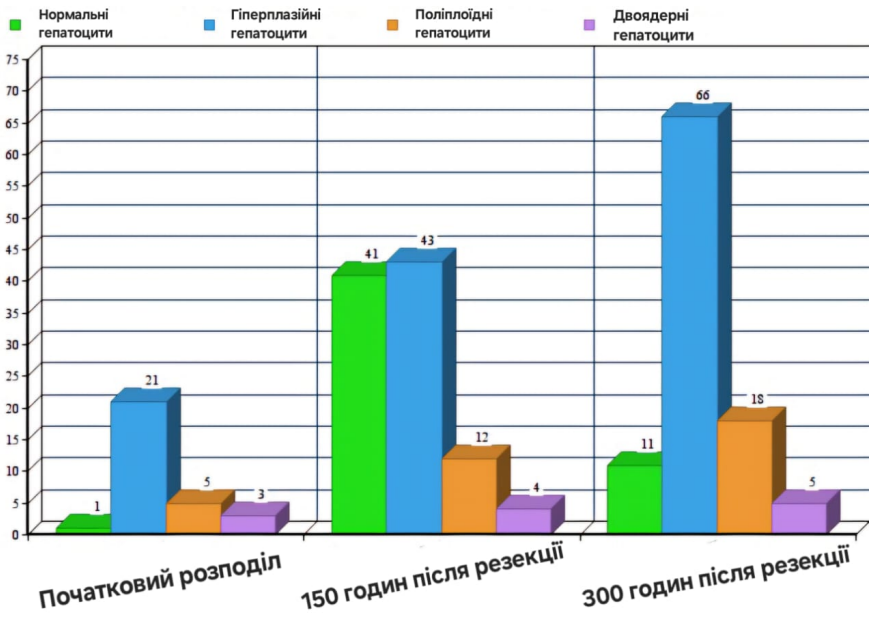

Рис. 4.6.(Б) Динаміка клітинного складу печінки після 70% РНх у випадку постійної поліплодії

керованості.

Підвищена частка поліплоїдних клітин при постійній поліплоїдності може бути пояснена відсутністю гнучкого регулювання цього процесу. Поліплоїдні гепатоцити мають підвищену функціональність завдяки збільшеній кількості хромосом, що дозволяє їм ефективніше виконувати свої функції. Проте надмірна кількість поліплоїдних клітин може

негативно вплинути на адаптацію печінки, оскільки це знижує здатність органа до швидкого реагування на майбутні пошкодження через зменшення частки клітин, здатних до поділу.

Таким чином, отримані результати демонструють важливість регульованої поліплоїдності для забезпечення ефективної регенерації. Фіксований рівень поліплоїдності забезпечує відновлення функціональної маси печінки, але водночас призводить до формування клітинного складу, який менш гнучко адаптується до майбутніх стресових умов. Ці висновки підкреслюють значення динамічного управління поліплоїдністю в розробці терапевтичних стратегій для оптимального відновлення печінки.

Гіпотеза 4. Процес ділення двоядерних гепатоцитів є постійним.

Розглянемо задачу верхньої оцінки оптимальності для регенерації печінки після 70% PHx у сценарії, коли параметр $\lambda_4(t) = a_{2j}(t) = 0.2, \forall t$. Це означає, що процес поділу двоядерних гепатоцитів відбувається з постійною інтенсивністю, незалежно від поточного стану печінки. Такий сценарій дозволяє оцінити вплив стабільного сигналу на поділ двоядерних клітин на загальну стратегію регенерації.

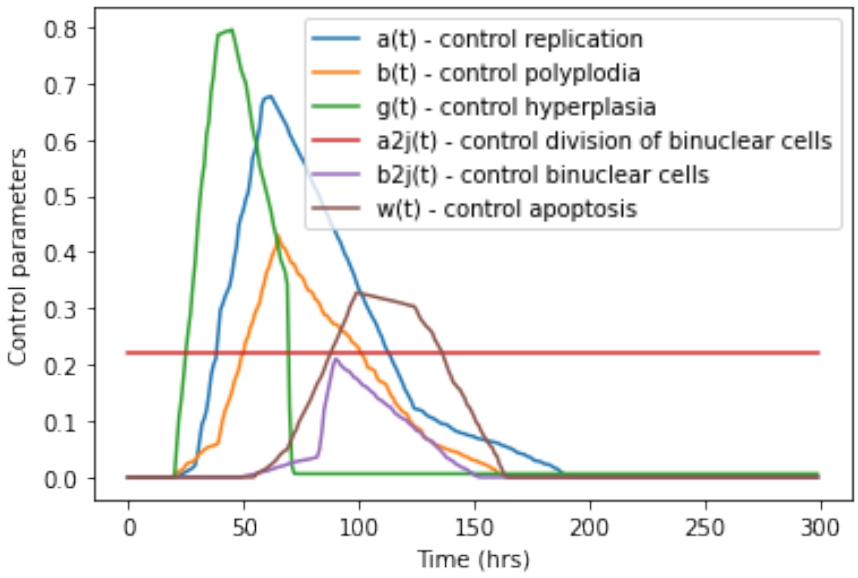

Рис. 4.7.(A) Стратегія регенерації печінки після 70% PHx у випадку постійної бінуклеації

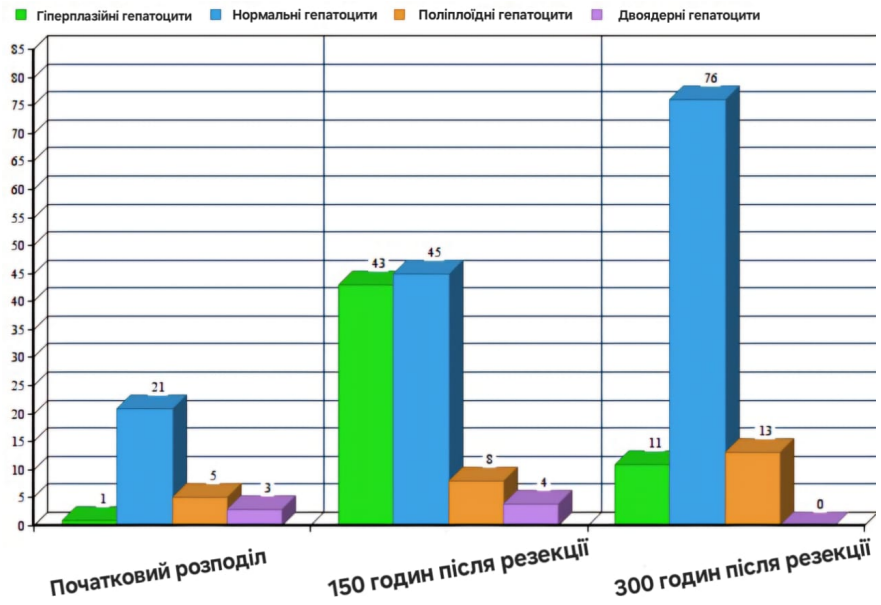

Рис. 4.7.(Б) Динаміка клітинного складу печінки після 70% РНх у випадку постійної бінуклеації

Порівнюючи стратегії регенерації печінки за умов повної керованості (Рис. 4.3) та постійного поділу двоядерних клітин (Рис. 4.7), можна відзначити їхню подібність у динаміці основних процесів, таких як гіперплазія, реплікація й апоптоз. Обидва сценарії забезпечують відновлення функціональної маси печінки. Однак у разі постійного поділу двоядерних гепатоцитів (Рис. 4.7 (Б)) наприкінці процесу регенерації їхня частка стає нульовою. Це зумовлено тим, що постійний сигнал поділу повністю прибирає двоядерні клітини з клітинного складу печінки.

Відсутність двоядерних гепатоцитів після завершення регенерації має двозначний ефект. З одного боку, цей процес забезпечує збільшення кількості мононуклеарних клітин, які краще пристосовані до подальшого поділу та відновлення. З іншого боку, двоядерні клітини відіграють важливу роль у підтриманні функціонального резерву печінки, тому їхня повна відсутність може зменшити здатність органа адаптуватися до майбутніх стресових умов.

Отримані результати підкреслюють важливість збалансованого підходу до регулювання процесу поділу двоядерних клітин. Хоча постійний сигнал поділу сприяє відновленню клітинного складу, його

надмірна інтенсивність може порушити баланс між різними типами клітин. Таким чином, для досягнення оптимальної регенерації необхідно враховувати не лише швидкість поділу клітин, але й їхню функціональну роль у довгостроковій перспективі.

Гіпотеза 5. Процес утворення двоядерних гепатоцитів є постійним.

Розглянемо задачу верхньої оцінки оптимальності для регенерації печінки після 70% PHx у сценарії, коли параметр $\lambda_3(t) = b_{2j}(t) = 0.2, \forall t$. Це відповідає постійному сигналу, який ініціює утворення двоядерних гепатоцитів протягом усього процесу регенерації. Такий підхід дозволяє оцінити, як незмінна інтенсивність цього процесу впливає на клітинний склад печінки та ефективність регенерації.

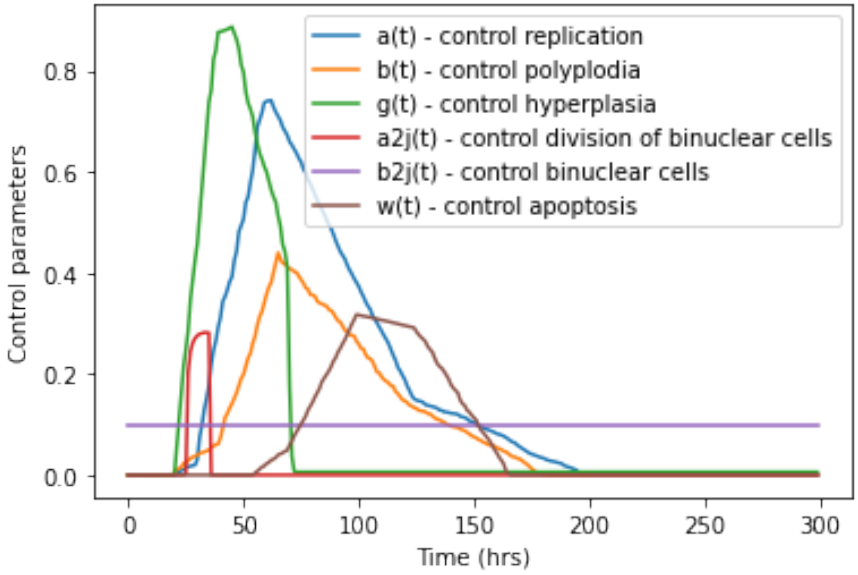

Рис. 4.8.(A) Стратегія регенерації печінки після 70% PHx у випадку постійного сигналу на утворення двоядерних гепатоцитів

Порівняння стратегій регенерації печінки у випадках повної керованості (Рис. 4.3) і постійного сигналу на утворення двоядерних клітин (Рис. 4.8) показує, що основні процеси відновлення, такі як гіперплазія, реплікація і апоптоз, мають подібну динаміку в обох випадках. Проте важливою відмінністю є збільшення частки двоядерних гепатоцитів наприкінці регенерації в сценарії з постійним сигналом (Рис.

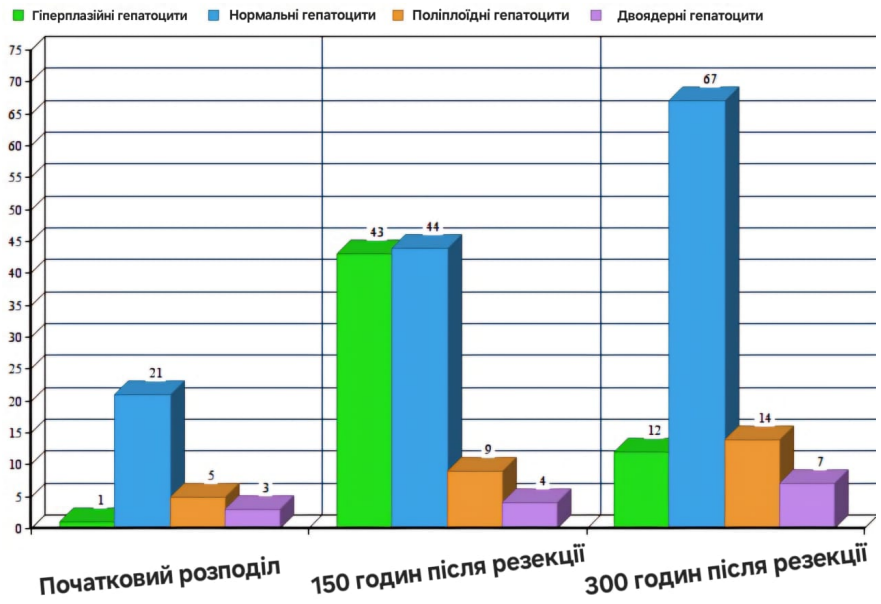

Рис. 4.8.(Б) Динаміка клітинного складу печінки після 70% РНх у випадку постійного сигналу на утворення двоядерних гепатоцитів

4.8 (Б)). Це свідчить про те, що стабільний стимул до утворення двоядерних клітин зберігає їхню більшу чисельність у клітинному складі після завершення процесу регенерації.

Цей результат має біологічне обґрунтування, оскільки двоядерні гепатоцити виконують важливу роль у підтримці резерву функціональності печінки, зокрема в умовах підвищених навантажень або додаткових стресів. Їхнє збільшення може слугувати адаптивним механізмом, що дозволяє органу більш ефективно реагувати на майбутні виклики. Однак збереження високої частки двоядерних клітин також може свідчити про необхідність додаткових механізмів регулювання, таких як контрольований апоптоз, для забезпечення балансу між різними типами клітин.

Отримані результати дозволяють зробити важливий висновок: верхня оцінка оптимальності процесів регенерації печінки добре відображає реальні біологічні механізми, спостережувані в експериментах. Зокрема, зростання частки двоядерних клітин у моделі вказує на те, що ці клітини можуть бути підпорядковані регуляції через контрольований апоптоз. Це призводить до формулювання гіпотези про те, що гіперпластичні клітини

організм контролює шляхом апоптозу для оптимізації клітинного складу печінки. Підтвердження цієї гіпотези через біологічний експеримент стане важливим кроком до глибшого розуміння процесів регенерації.

4.2. Визначення верхньої оцінки оптимальності стратегій регенерації печінки в умовах алкогольної хвороби печінки

Хронічне та надмірне вживання алкоголю є однією з основних причин структурних пошкоджень і порушень функцій органів, про що свідчать численні дослідження, проведені на людях і тваринах. Алкоголь особливо згубно впливає на печінку, яка через свою ключову роль у метаболізмі є найбільш чутливим органом до токсичних впливів. Разом із печінкою, інші органи, такі як шлунково-кишковий тракт, підшлункова залоза, серце та кістки, також страждають від порушень їхньої функції при тривалому впливі етанолу[53].

Печінка відіграє центральну роль у метаболізмі етанолу, переробляючи його в менш токсичні сполуки. Ацетальдегід, утворюваний у процесі окислення алкоголю, є значно токсичнішим за сам етанол. Ацетальдегід здатний зв'язуватися з білками, ліпідами та нуклеїновими кислотами, порушуючи їхню структуру і функцію. Хоча печінка ефективно перетворює ацетальдегід на ацетат, здатний включатися в подальші метаболічні реакції, постійне надмірне вживання алкоголю перевантажує цей механізм, призводячи до хронічних пошкоджень. Захворювання печінки, пов'язані з алкоголем, є однією з основних причин патологій цього органу, яким можна запобігти [53, 68].

Цікаво, що навіть після тривалого періоду зловживання алкоголем печінка має унікальну здатність до регенерації. Після припинення вживання алкоголю пошкоджена печінка може частково або повністю відновити свої функції та структуру, залежно від ступеня пошкоджень і

відсутності рецидивів. Інші органи також можуть зазнавати певного рівня відновлення, але їхній регенеративний потенціал є обмеженим.

Тому провести чисельні експерименти щодо наслідків хронічного вживання алкоголю для печінки, а також її здатності до природного відновлення після припинення алкоголізації. Розглянуто, як печінка метаболізує етанол, оскільки ця властивість тісно пов'язана зі ступенем ураження. Крім того, описано механізми пошкодження печінки, а також наведено докази відновлення після відмови від алкоголю.

Важливий аспект цього експерименту полягає в тому, що поняття «природне відновлення» відноситься до загоєння органів без використання зовнішніх терапевтичних агентів, які безпосередньо стимулюють процес регенерації. Представлені біологічні дані спираються на результати досліджень, проведених як на людях, так і на експериментальних моделях, що дозволяє отримати цілісне уявлення про вплив хронічного вживання алкоголю та можливість відновлення організму після припинення цієї шкідливої звички [58, 68, 53].

Жирова дистрофія печінки (стеатоз), що характеризується накопиченням ліпідів у гепатоцитах, є однією з найперших патологічних змін, які виникають у процесі розвитку алкогольної хвороби печінки. Цей стан є дуже поширеним серед людей, які регулярно споживають великі дози алкоголю — понад 90% тих, хто вживає 60 і більше грамів етилового спирту на день, розвивають стеатоз печінки [38].

Стеатотична печінка є значно більш вразливою до ушкоджень, викликаних запаленням (наприклад, фактором некрозу або ендотоксинами) і токсичними агентами. Ці чинники сприяють прогресуванню захворювання до алкогольного стеатогепатиту, фіброзу, цирозу і, у деяких випадках, до гепатоцелюлярної карциноми. Хоча жирова дистрофія печінки розвивається практично у всіх осіб із хронічним надмірним споживанням алкоголю, лише у 20-40% таких пацієнтів хвороба переходить у стадію стеатогепатиту. З них лише частина розвиває більш тяжкі стадії — цироз печінки або

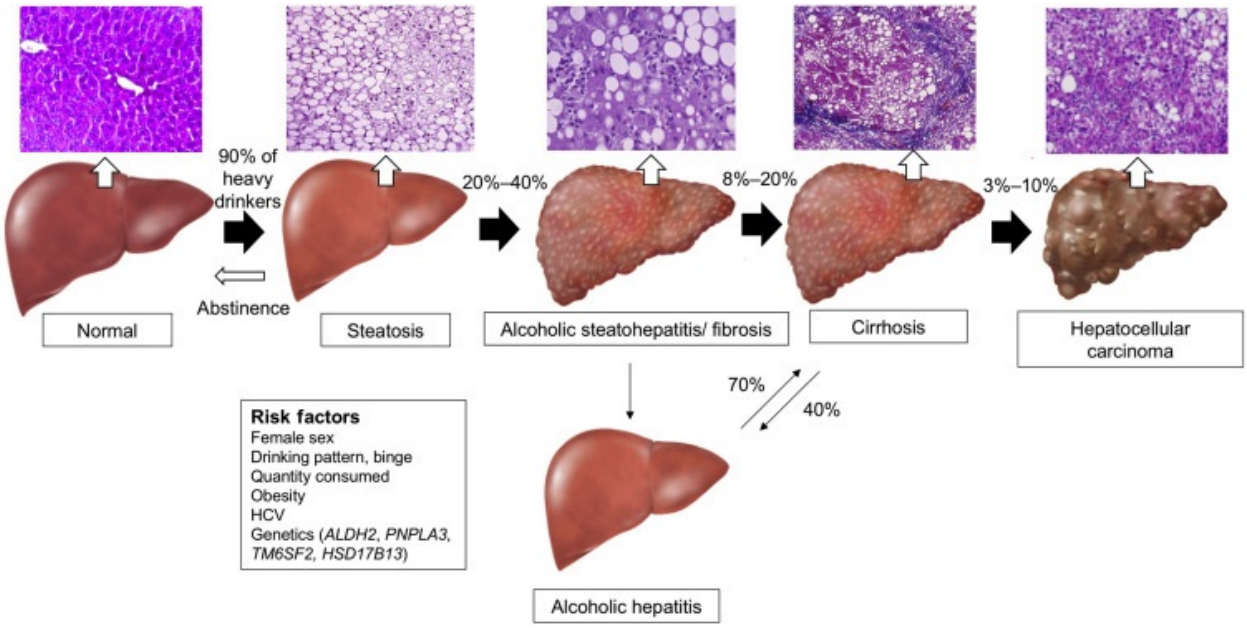

Рис. 4.9. Прогресування алкогольної хвороби печінки [53]

гепатоцелюлярну карциному [68].

Алкогольний стеатогепатит, який характеризується ожирінням печінки, запаленням із накопиченням нейтрофілів, балонною дегенерацією гепатоцитів з тільцями Меллорі-Денка або без них, а також фіброзом. Ступінь тяжкості стеатогепатиту може коливатися від легкого до важкого і накладається на хронічне захворювання печінки. Тяжкість стеатогепатиту можна оцінити за допомогою моделі термінальної стадії захворювання печінки (MELD). Оцінка MELD, що перевищує 20, була запропонована як визначення тяжкого стеатогепатиту з приблизно 20% летальністю. Симптоми стеатогепатиту включають зниження апетиту, нудоту і блювоту, біль у животі, втомлюваність і слабкість. У людей з важким алкогольним гепатитом спостерігається жовтяниця (пожовтіння шкіри), темна сеча, ниркова недостатність і сплутаність свідомості. Діагноз стеатогепатит встановлюється шляхом задокументованого вживання алкоголю більше 8 тижнів до звернення за допомогою. Що стосується стеатозу, то основною терапією, рекомендованою при легкому і тяжкому стеатогепатит із синдромом системної запальної відповіді, є утримання від вживання алкоголю. Це забезпечує найкращий довгостроковий результат для виживання та відновлення. Дійсно, Кірпіч

та ін. повідомили, що після 2 тижнів утримання у пацієнтів із запаленням і підвищеним вмістом ендотоксину в сироватці спостерігалося покращення. В інших статтях цієї тематичної серії надається інформація про фармакологічну терапію на додаток до когнітивно-поведінкової терапії, яка, як відомо, є ключовою для запобігання рецидивам під час утримання; обидві ці терапії демонструють прискорене одужання від стеатогепатиту. Крім того, харчові добавки є корисними для відновлення після ALD [36].

Повторні епізоди стеатогепатиту супроводжуються фіброзом печінки і характеризуються збільшенням і відмиранням гепатоцитів. Нормальні клітини паренхіми печінки замінюються регенеративними вузликами, оточеними фіброзною (рубцевою) тканиною. Якщо утворюється достатня кількість рубцевої тканини, печінка втрачає функцію в цих рубцях. Симптоми включають втому, павукоподібну ангіому, почервоніння долонь і пожовтіння шкіри. Ці пацієнти також мають підвищений ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми з ризиком протягом життя приблизно від 3% до 10% і щорічним ризиком приблизно 1% [68].

Прогресування хвороби від стеанозу до цирозу залежить від низки факторів, серед яких індивідуальна генетична схильність, спосіб життя (зокрема, раціон харчування та рівень фізичної активності), а також наявність вірусних інфекцій, які можуть значно посилювати тяжкість перебігу захворювання. Патогенез алкогольної хвороби печінки є складним і багатофакторним. Цими факторами ми знехтуємо.

Підкреслимо, що найефективнішою терапевтичною стратегією для лікування алкогольної хвороби печінки є повна відмова від алкоголю. Існують переконливі докази того, що утримання від алкоголю може значно покращити результати лікування на всіх стадіях захворювання, навіть у випадках із вираженим ураженням печінки [38].

4.2.1. Визначення початкових умов

Надмірне вживання алкоголю ($\geq$ 60 г/день) протягом більш ніж двох тижнів часто призводить до розвитку стеатозу. Це стан, при якому жир накопичується в більш ніж 5% гепатоцитів, переважно у вигляді макровезикулярного стеатозу — великих ліпідних крапель усередині клітин печінки. У більшості випадків стеатоз розвивається без виражених симптомів, хоча деякі пацієнти можуть скаржитися на слабкість, нудоту або біль у правому підребер'ї. У пацієнтів із цим станом також спостерігаються помірні підвищення рівнів печінкових ферментів у крові, таких як аланінтрансаміназа, аспартаттрансаміназа і гамма-глутамілтрансфераза [68].

Важливо, що стеатоз є зворотним процесом. Дослідження показують, що повна відмова від алкоголю протягом 2–3 тижнів сприяє повному зникненню жирових відкладень у печінці. У біоптатах, взятих після такого періоду утримання, структура печінкових тканин виглядає нормальною навіть при детальному аналізі за допомогою електронної мікроскопії. Подібні висновки було зроблено в роботі Мехта та співавторів [44], які повідомили, що утримання від алкоголю протягом одного місяця у людей із значним споживанням алкоголю (в середньому 258 г/тиждень) призвело до нормалізації рівнів печінкових ферментів в сироватці крові.

Ці зміни відбулися навіть без суттєвих змін способу життя, таких як корекція раціону чи збільшення фізичної активності. Це вказує на те, що утримання від алкоголю саме по собі є головним фактором, який сприяє відновленню функцій печінки та покращенню загального стану організму.

Для дослідження впливу тривалого вживання алкоголю на процеси регенерації печінки змоделюємо відповідну ситуацію. Процес двотижневого споживання етанолу буде описано через функцію зовнішньої токсичності τ_t, яка характеризує токсичний вплив етанолу на тканини печінки протягом цього періоду. Оскільки очікується, що

регенерація печінки після такого впливу триватиме щонайменше 6 тижнів, було обрано дискретизацію часу Δt, рівну 30 хвилинам. Такий вибір забезпечує достатню деталізацію для точного моделювання як довготривалих процесів, таких як регенерація клітинного складу, так і короткотривалих процесів, зокрема реакцій гепатоцитів на токсичний вплив.

Для початкових умов моделювання регенерації печінки був визначений розподіл клітин x^0, який відповідає типовому стану печінки середньостатистичної людини. У цьому розподілі 77% клітин становлять нормальні гепатоцити, 9% — поліплоїдні клітини, 6% — двоядерні клітини, і 8% — гепатоцити, які перебувають у стані гіперплазії. Такий розподіл забезпечує реалістичну основу для моделювання, оскільки відображає природну динаміку клітинного складу здорової печінки.

Вибір початкових умов та параметрів моделювання дає змогу не лише детально відобразити вплив етанолу на клітинний склад печінки, але й вивчити механізми її відновлення. Моделювання дозволяє врахувати, як різні типи гепатоцитів реагують на токсичний вплив та які процеси (гіперплазія, реплікація, апоптоз) сприяють відновленню функціональної маси органа.

4.2.2. Результати чисельних розрахунків для задачі пошуку верхньої оцінки оптимальності регенерації печінки після алкогольного ураження

При розв'язанні задачі оптимізації, спрямованої на максимальне відновлення функціонального стану печінки після двотижневого токсичного впливу алкоголю, були визначені оптимальні стратегії регенерації (Рис. 4.10). Отримані результати демонструють узгоджену регуляцію ключових механізмів, зокрема гіперплазії, реплікації, поліплоїдії, контрольованого апоптозу та поділу двоядерних гепатоцитів, що забезпечують відновлення печінкової функції.

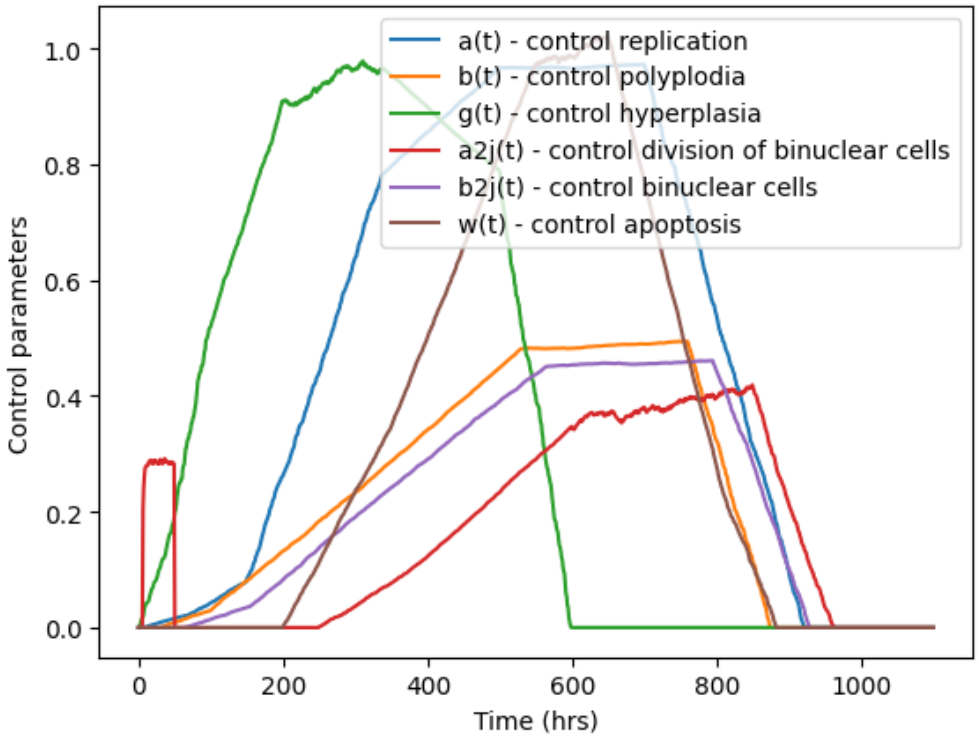

Рис. 4.10. Стратегія регенерації печінки після алкогольного ураження

На графіку 4.10 видно, що першою реакцією печінки на алкогольне ураження є збільшення розміру гепатоцитів, або гіперплазія (параметр $g(t)$, а також поділ двоядерних гепатоцитів (параметр $a2j(t)$). Ці процеси є швидкими та ефективними механізмами для підтримання функцій печінки в умовах стресу. Протягом двотижневого періоду накопичення етанолу в крові спостерігається зростання параметра гіперплазії, що свідчить про активізацію адаптаційних механізмів організму. Це зростання демонструє посилену проліферацію гепатоцитів, яка спрямована на компенсацію токсичного впливу алкоголю та підтримання функціональної активності печінки. Така відповідь організму є типовою для початкових етапів адаптації до хронічного токсичного навантаження. Однак, одночасно з цим, у гепатоцитах спостерігається надмірне накопичення жирів, що є ранньою ознакою патологічних змін і характерним маркером початкових стадій алкогольного ураження печінки.

Незважаючи на активізацію адаптаційних механізмів, таких як гіперплазія, надмірне накопичення жирів у гепатоцитах сигналізує про

обмеженість компенсаційних ресурсів організму. Без усунення впливу етанолу ці зміни можуть призвести до прогресування патологічного процесу, зокрема до розвитку алкогольного стеатогепатиту, фіброзу або цирозу печінки.

Після припинення вживання алкоголю наприкінці другого тижня починається поступовий процес відновлення печінки. На цьому етапі стають більш активними інші механізми регенерації, такі як реплікація (параметр $a(t)$) і поліплоїдія, що дозволяють ефективно збільшувати кількість функціональних клітин. Одночасно з цим контрольований апоптоз (параметр $w(t)$) забезпечує видалення гіпертрофованих клітин, які вже не можуть повноцінно виконувати свої функції. Це створює умови для оновлення клітинного складу та звільнення місця для нових, здорових гепатоцитів.

Варто зазначити, що оптимальні стратегії регенерації, визначені в ході моделювання, відповідають відомим біологічним даним. Результати чисельного експерименту регенерації печінки після двотижневого алкогольного ураження демонструють ключову роль скоординованої роботи механізмів відновлення, таких як гіперплазія, реплікація, поліплоїдія, поділ двоядерних клітин та контрольований апоптоз. На початковому етапі, в умовах алкогольного стресу, печінка компенсує втрату функціональності через гіперплазію та поділ двоядерних гепатоцитів, забезпечуючи тимчасову підтримку функціонального стану [58]. Після припинення вживання алкоголю починається активний процес відновлення, у якому беруть участь реплікація та контрольований апоптоз, що сприяють оновленню клітинного складу печінки та відновленню її структури. Залучення механізму апоптозу дозволяє організму видалити нефункціональні або пошкоджені клітини, звільняючи місце для новоутворених здорових гепатоцитів.

Отримані стратегії регенерації підтверджують відомі біологічні дані, а також підкреслюють важливість відмови від алкоголю для активації довгострокових механізмів відновлення. Встановлено, що після

припинення токсичного впливу навіть значно пошкоджена печінка здатна до відновлення своїх функцій.

Таким чином, моделювання процесів регенерації печінки забезпечує цінне розуміння механізмів відновлення та може бути використане для розробки персоналізованих підходів до лікування алкогольного ураження печінки. Результати дослідження також створюють підґрунтя для подальшого вивчення регенераційних механізмів та перевірки запропонованих гіпотез у клінічних умовах.

Висновки до розділу 4

У цьому розділі ми проводили чисельні експерименти і досліджували вплив різних керуючих параметрів на процеси регенерації печінки після часткової гепатектомії (70% PHx), а також у разі алкогольного ураження. Основна увага приділялася аналізу ключових механізмів, таких як гіперплазія, реплікація, утворення та поділ двоядерних гепатоцитів, поліплоїдність і контрольований апоптоз.

Основні результати розділу:

- Відсутність контрольованого апоптозу ($\omega(t) = 0$): У сценарії, де контрольований апоптоз відсутній, процес регенерації призводить до накопичення гіпертрофованих клітин, які не оновлюються. Це свідчить про критичну роль апоптозу в оптимізації клітинного складу печінки для забезпечення її довгострокової функціональності.

- Випадковий апоптоз (експоненційний розподіл): При неконтрольованому апоптозі з випадковою інтенсивністю регенерація залишається менш ефективною порівняно з повною керованістю, що підтверджує важливість точного регулювання цього процесу організмом.

- Постійна поліплоїдність ($b(t) = const$): У випадку постійного

сигналу на утворення поліплоїдних клітин, їхня кінцева частка значно перевищує ту, що спостерігається за умов повної керованості. Це вказує на необхідність динамічного регулювання поліплоїдності для збалансування функціональності печінки та її адаптаційного потенціалу.

- Постійний поділ двоядерних клітин ($a_{2j}(t) = 0.2$): Постійний сигнал на поділ двоядерних гепатоцитів забезпечує ефективне збільшення кількості мононуклеарних клітин, але призводить до повного зникнення двоядерних клітин.

- Постійне утворення двоядерних клітин ($b_{2j}(t) = 0.2$): Постійний сигнал на утворення двоядерних гепатоцитів збільшує їхню частку після завершення регенерації, що підкреслює їхню роль у резервних механізмах адаптації органа.

Результати чисельних експериментів підтверджують, що апоптоз гіпертрофованих клітин відіграє ключову роль у регенерації, забезпечуючи оновлення клітинного складу та створення умов для адаптації органа до майбутніх стресів. Також ефективне відновлення печінки можливе лише за умови динамічного регулювання поліплоїдності. Постійна поліплоїдність призводить до функціональної стабільності, але знижує адаптаційний резерв органа. Між утворенням і поділом двоядерних клітин потрібно зберігати баланс, оскільки їхня надмірна активація або відсутність порушує клітинний склад печінки, знижуючи її функціональність у довгостроковій перспективі.

У випадку отруєння етанолом зазначимо, що оптимальні стратегії регенерації, визначені в ході чисельних експериментів, відповідають відомим біологічним даним, що після припинення вживання алкоголю пошкоджена печінка здатна до відновлення своїх функцій.

Результати розділу були опубліковані в [1, 5].

Отримані результати підтверджують адекватність використаної моделі для дослідження регенераційних процесів, що відкриває

перспективи її застосування для прогнозування поведінки печінки за різних умов та розробки нових терапевтичних стратегій.

ВИСНОВКИ ДО ДИСЕРТАЦІЇ

У межах дисертаційної роботи було проведено комплексне дослідження процесів регенерації печінки, що включає аналіз біологічних механізмів, математичне моделювання, оптимізацію стратегій регенерації та чисельні експерименти. Основні результати роботи поділяються на кілька ключових етапів.

У першому розділі було проведено аналіз існуючих методів моделювання біологічних систем, зокрема печінки. Зроблено огляд проєктів, присвячених моделюванню біологічних процесів функціонування органу. Визначено переваги дискретних методів моделювання у порівнянні з неперервними, які мають низку обмежень, таких як чисельні похибки та складність опису складних біологічних систем. Обґрунтовано вибір дискретного методу для створення моделі регенерації печінки та використання адаптивного динамічного програмування для оптимізації процесів регенерації.

У другому розділі змодельовано динаміку клітинного складу печінки з урахуванням ключових процесів, таких як реплікація, гіперплазія, поліплоїдність, бінуклеація, апоптоз та некроз. Математична модель узагальнює відомі підходи до популяційної динаміки, такі як рівняння Лотки-Вольтерра, інтегро-диференціальні рівняння Вольтерра та їх модифікації. Проведено верифікацію моделі для різних сценаріїв, включаючи часткову гепатектомію та токсичне ураження.

Третій розділ зосереджено на дослідженні та оптимізації процесів регенерації печінки за допомогою методів адаптивного динамічного програмування. Ці методи були спеціально адаптовані для роботи з нестаціонарними і нелінійними системами, що характерно для біологічних процесів. Завдяки особливостям біоподібних систем, де функція вартості відображає енергетичні та ресурсні витрати організму, модифікація адаптивного динамічного програмування відбувається органічно,

враховуючи природну динаміку регуляції. У розділі детально розглянуто алгоритми розв'язання задачі адаптивного динамічного програмування двома підходами: за стратегіями (визначення оптимального набору дій залежно від поточного стану системи); за значеннями (обчислення оптимальної функції вартості для вибору найкращих стратегій).

Однією з ключових інновацій стало впровадження нейронних мереж, що значно знизило обчислювальну складність задачі. Це дозволило ефективно обробляти великі простори станів і дій без втрати точності, що є важливим для моделювання складних біологічних процесів, таких як регенерація печінки.

Результати дослідження підтвердили, що використання адаптивного динамічного програмування у поєднанні з нейронними мережами не лише підвищує точність прогнозів, а й дозволяє адаптувати модель до змінних умов, зокрема враховуючи вплив зовнішніх та внутрішніх факторів. Це відкриває можливості для більш глибокого розуміння механізмів регенерації та розробки персоналізованих підходів до їх оптимізації.

У четвертому розділі було проведено низку чисельних експериментів. Обрано чисельні дослідження для вивчення впливу різних параметрів регуляції на процеси регенерації печінки після часткової гепатектомії та токсичного ураження. Встановлено критичну роль контрольованого апоптозу та динамічного регулювання поліплоїдності у забезпеченні адаптаційного потенціалу органа. Виявлено, що баланс між утворенням і поділом двоядерних клітин має вирішальне значення для підтримання клітинного складу та функціональності печінки.

Розроблена математична модель регенерації печінки продемонструвала свою адекватність та потенціал для прогнозування поведінки печінки за різних умов. Методи адаптивного динамічного програмування забезпечують ефективну оптимізацію регенераційних процесів, дозволяючи розробляти нові терапевтичні стратегії. Проведені дослідження мають вагоме значення для науки, а також можуть знайти застосування у медичній практиці, зокрема у моделюванні реакції

організму на токсичні ураження та розробці підходів до лікування захворювань печінки.

У дисертаційний роботі отримані наступні нові результати:

1) Побудовано розширену математичну модель процесів регенерації печінки. Вона відображає такі клітинні стани, як гіперплазія, поліплоїдність, бінуклеація, некроз та апоптоз, що дозволяє деталізувати процеси регенерації органа.

2) Сформульовано гіпотезу, що регуляція процесів регенерації печінки базується на принципах самоорганізації, які виникли в результаті еволюції. Ця гіпотеза припускає, що такі процеси оптимізуються за критеріями, які мінімізують енергетичні витрати організму та підвищують його адаптаційний потенціал.

3) На основі розробленої моделі сформульовано задачу оптимізації, яка враховує як зовнішні, так і внутрішні зміни, а також адаптаційні властивості організму. Критерії оптимальності орієнтовані на мінімізацію витрат і максимізацію ефективності функціонування органа.

4) Використано та адаптовано методи адаптивного динамічного програмування для роботи з нестаціонарними системами. Модифікація методів дозволила врахувати обмежену функцію вартості та складну динаміку клітинних процесів у печінці, включно з реакцією на токсичні впливи.

5) Результати моделювання підтвердили адекватність розробленої моделі, що дозволяє використовувати її для аналізу регенераційних процесів. Це створює перспективи для застосування моделі в прогнозуванні поведінки печінки за різних умов та у розробці інноваційних терапевтичних підходів.

Всі результати роботи були опубліковані в наукових виданнях, що підтверджує їхню новизну та актуальність.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

[1] Карєва В. В., Львов С. В. Задача знаходження верхньої оцінки оптимальності для стратегій регенерації печінки у випадку часткової гепатектомії. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Математика, прикладна математика і механіка»*. 2023. **97**, 41–58. DOI: 10.26565/2221-5646-2023-97-04

[2] Карєва В. В., Львов С. В. Методи адаптивно динамічного програмування для визначення оптимальної стратегії регенерації печінки. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Математика, прикладна математика і механіка»*. 2024. **99**, 22–35. DOI: 10.26565/2221-5646-2024-99-02

[3] Карєва В. В. Математична модель процессів регенерації печінки в однорідному наближенні. *Збірник тез доповідей XII Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні проблеми математики та її застосування у природничих науках та інформаційних технологіях"*. 2017, Харків, с. 17.

[4] Карєва В. В. Регуляція процесів регенерації печінки організму, як рішення задач оптимального керування. *Збірник тез доповідей XIII Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні проблеми математики та її застосування у природничих науках та інформаційних технологіях"*. 2018, Харків, с. 35.

[5] Карєва В.В., Львов С. В. Ідентифікація правил регуляції процесів регенерації печінки методами адаптивного динамічного програмування. *Збірник тез доповідей XVIII Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні проблеми математики та її застосування у природничих науках та інформаційних технологіях"*. 2024, Харків, с. 34.

[6] Abu Rmilah A., Zhou W., Nelson E., Lin L., Amiot B., Nyberg S. L. Understanding the marvels behind liver regeneration. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2019. **8(3):e340** DOI: 10.1002/wdev.340

[7] Alison M.R., Islam S., Lim S. Stem cells in liver regeneration, fibrosis and cancer: the good, the bad and the ugly. *J Pathol.* 2009. **217(2)**, 282–298.

[8] Al-Tamimi, Lewis F.L., Abu-Khalaf M. Model-free Q-learning designs for linear discrete-time zero-sum games with application to H-infinity control. *Automatica.* 2007. **43**, 473–481. DOI: 10.1016/j.automatica.2006.09.019

[9] Aubin P.M.G.St., Bucher N.L.R. A study of binucleate cell counts in resting and regenerating rat liver employing a mechanical method for the separation of liver cells. *Anat Rec.* 1952. **112**, 797–809. DOI: 10.1002/ar.1091120406

[10] Barnum K. J., O'Connell M. J. Cell Cycle Regulation by Checkpoints. *Methods Mol Biol.* 2014. **1170**, 29–40.

[11] Bayon L., Ayuso P.F., Otero J., Suarez P., Tasis C. Influence of enzyme production dynamics on the optimal control of a linear unbranched chemical process. *J Math Chem.* 2019. **57(5)**, 1330–1343. DOI: 10.1007/s10910-018-0969-36

[12] Beams H.W., King R.L. The origin of binucleate and large mono nucleate cells in the liver of the rat. *Anat Rec.* 1942. **83**, 281–297. DOI: 10.1002/ar.1090830207

[13] Bellman R.E. Dynamic Programming. *Princeton, NJ: Princeton Univ.* 1957. 392 p. ISBN: 9780691146683

[14] Bertsekas D.P., Tsitsiklis J.N. Neuro-Dynamic Programming. *MA: Athena Scientific.* 1996, 512 p. DOI: 10.1007/978-0-387-74759-0-440

[15] Camazine S., Deneubourg J., Franks N.R., Sneyd J., Theraulaz G., Bonabeau E. Self-Organization in Biological Systems. *Princeton: Princeton University Press*. 2003, 562 p.

[16] Christ B., Dahmen U., Herrmann K-H., Konig M., Reichenbach JR., Ricken T., Schleicher J., Ole Schwen L., Vlaic S., Waschinsky N. Computational Modeling in Liver Surgery. *Frontiers in Physiology*. 2017. **8 (906)**, 1–26. DOI: 10.3389/fphys.2017.00906

[17] Cook D., Ogunnaike B. A., Vadigepalli R. Systems analysis of non-parenchymal cell modulation of liver repair across multiple regeneration models. *BMC Systems Biology*. 2015. **9:71**, 1–24. DOI: 10.1186/s12918-015-0220-9

[18] Cushing J. M. Integrodifferential Equations and Delay Models in Population Dynamics. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*. 1977. **20**, 196 p.

[19] Dayong Ye., Minjie Zh., Athanasios V. A survey of self-organization mechanisms in multiagent systems. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*. 2017. **47(3)**, 441–462. DOI:10.1109/TSMC.2015.2504350

[20] Fisher R. A. The genetical theory of natural selection. *Oxford: Univ. Press*. 1930, 237 p.

[21] Fulda S., Gorman A. M., Hori O., Samali A. Cellular Stress Responses: Cell Survival and Cell Death. *International Journal of Cell Biology*. 2010. 1–23.

[22] Gary An, Qi Mi, Joyeeta Dutta-Moscato, Yoram Vodovotz. Agentbased models in translational systems biology. *Systems Biology and Medicine*. 2009. **1(3)**, 159–171.

[23] Gentric G., Celton-Morizur S., Desdouets C. Polyploidy and liver

proliferation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012. **36**, 29–34. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.05.011

[24] Higgins G. M., Anderson R. M. Experimental pathology of the liver. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Archives of Pathology.* 1931. **12**, 186–202.

[25] Holzhutter H., Drasdo D., Preusser T., Lippert J., Henney A.M. The virtual liver: a multidisciplinary, multilevel challenge for systems biology. *WIREs Syst Biol Med.* 2012. **4(3)**, 221–235.

[26] Hutchison C., Glover D. M. Cell Cycle Control. *Frontiers in molecular biology.* 1995. **10**, 304 p.

[27] Hwang M., Garbey M., Bercali S. A., Tran-Son-Tay R. Rule-Based Simulation of Multi-Cellular Biological Systems—A Review of Modeling Techniques. *Cellular and Molecular Bioengineering.* 2009. **2(3)**, 285–294. DOI: 10.1007/s12195-009-0078-2

[28] Itoh T., Miyajima A. Liver regeneration by stem/progenitor cells. *Hepatology.* 2014. **59(4)**, 1617–1626. DOI: 10.1002/hep.26753

[29] Jungerman K. Metabolic zonation of liver parenchyma. *Semin Liver Dis.* 1988. **8**, 329–341.

[30] Jungermann K, Kietzmann T. Oxygen modulator of metabolic zonation and disease of the liver. *Hepatology.* 2000. **31**, 255–260.

[31] Karieva V.V., Lvov S.V., Artyukhova L.P. Different strategies in the liver regeneration processes. Numerical experiments on the mathematical model. *Visnyk of V.N.Karazin Kharkiv National University. Ser. "Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics".* 2020. **91**, 36–44. DOI: 10.26565/2221-5646-2020-91-03

[32] Karieva V.V., Lvov S.V. Mathematical model of liver regeneration processes: homogeneous approximation. *Visnyk of V.N.Karazin Kharkiv*

National University. Ser. "Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics". 2018. **87**, 29–41. DOI: 10.26565/2221-5646-2018-87-03

[33] Karieva V., Lvov S. Representation of the organs' and tissues' regeneration processes, as a solution of some optimal control problems, the criteria and methods of which are derived from the biological principles of evolutionary developmental biology. In: *Book of Abstracts of the 3rd International Conference "Differential Equations and Control Theory"*. 2018, Kharkiv, p. 27.

[34] Karieva, V., Lvov, S. The identification of the rules processes' regulation during restoration (regeneration) of dynamic homeostasis by methods of Adaptive Dynamic Programming. In: *Book of Abstracts of the 5th International Conference "Differential Equations and Control Theory"*. 2021, Kharkiv, p. 22.

[35] Kiani N., Gomez-Cabrero D., Bianconi G. Networks of Networks in Biology: Concepts, Tools and Applications. *Cambridge: Cambridge University Press*. 2021. 214 p. DOI: 10.1017/9781108553711

[36] Kirpich I.A., McClain C.J., Vatsalya V., et al. Liver injury and endotoxemia in male and female alcohol-dependent individuals admitted to an alcohol treatment program. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017. **41(4)**, 747–757. DOI: 10.1111/acer.13346

[37] Kolmogorov A., Petrovsky I., Piskunov N. Study of the diffusion equation coupled to an increase in mass and its application to a problem in biology. *Bull Uni Moskou Ser A*. 1937. **6**, 26 p.

[38] Leggio L., Lee M.R. Treatment of alcohol use disorder in patients with alcoholic liver disease. *Am J Med.*. 2017. **130(2)**, 124–134. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.10.004

[39] Lewis F.L., Vrabie D.L. Reinforcement learning and adaptive dynamic

programming for feedback control. *IEEE Circuits and Systems Magazine*. 2009. **9(3)**, 32–50. DOI: 10.1109/MCAS.2009.933854

[40] LiSyM - Liver Systems Medicine: Research network of German centers and institutions, 2016–2020. – lisym.org

[41] Liu E.T. Systems biology, integrative biology, predictive biology. *Cell*. 2005. **121(4)**, 505–506. DOI: 10.1016/j.cell.2005.04.021

[42] Mao S. A., Glorioso J. M., Nyberg S. L. Liver regeneration. *Translational Research*. 2014. **163(4)**, 352–362. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.01.005

[43] Marongiu, Fabio et al. Hyperplasia vs Hypertrophy in Tissue Regeneration after Extensive Liver Resection. *World Journal of Gastroenterology*. 2017. **23(10)**, 1764–1770.

[44] Mehta G., Macdonald S., Cronberg A. et al. Short-term abstinence from alcohol and changes in cardiovascular risk factors, liver function tests and cancer-related growth factors: A prospective observational study. *BMJ Open*. 2018. **8(5)**. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020673

[45] Mendel J.M., McLaren R.W. Reinforcement-Learning Control and Pattern Recognition Systems. *Mathematics in Science and Engineering*. 1970. **66**, 287–318. DOI: 10.1016/S0076-5392(08)60497-X

[46] Michalopoulos G. K. Principles of Liver Regeneration and Growth Homeostasis. *Comprehensive Physiology*. 2013. **3**, 485–513. DOI: 10.1002/cphy.c120014

[47] Michalopoulos G. K. Liver regeneration. *Journal of Cellular Physiology*. 2007. **213(2)**, 286–300. DOI: 10.1002/jcp.21172

[48] Miller W.T., Sutton R.S., Werbos P.J. Neural Networks for Control. *The MIT Press*. 1995. 544 p. ISBN: 9780262631617

[49] Minuk G.Y. Hepatic regeneration. If it ain't broke, don't fix it. *Can. J. Gastroenterol.* 2003. **17**, 418–424. DOI: 10.1155/2003/615403

[50] Miyaoka Y., Miyajima A. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell Division.* 2013. **8(1):8**, 1–12. DOI: 10.1186/1747-1028-8-8

[51] Miyaoka Y., Ebato K., Kato H., Arakawa S., Shimizu S., Miyajima A. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr Biol.* 2012. **22**, 166–1175. DOI: 10.1016/j.cub.2012.05.016

[52] Nishiyama K., Nakashima H., Ikarashi M., Kinoshita M., Nakashima M., Aosasa S. et al. Mouse CD11b+Kupffer cells recruited from bone marrow accelerate liver regeneration after partial hepatectomy. *PLOS ONE.* 2015. **10(9)**. DOI: 10.1371/journal.pone.0136774

[53] Ohashi K., Pimienta M., Seki E. Alcoholic liver disease: A current molecular and clinical perspective. *Liver Research.* 2018. **2(4)**, 161–172. DOI: 10.1016/j.livres.2018.11.002

[54] Palmes D., Spiegel H. U. Animal models of liver regeneration. *Biomaterials.* 2004. **25(9)**, 1601—1611. DOI:10.1016/s0142-9612(03)00508-8

[55] Papp V., Dezso K., Laszlo V., Nagy P., Paku S. Architectural changes during regenerative and ontogenic liver growth in the rat. *Liver Transplant.* 2009. **15**, 177–183. DOI:10.1002/lt.21665

[56] Parker G.A., Smith J.M. et al. Optimality theory in evolutionary biology. *Nature.* 1990. **348(6296)**, 27–33. DOI: 10.1038/348027a0

[57] Petkova M.D., Tkacik G., Bialek W., Wieschaus E.F., Gregor T. Optimal decoding of cellular identities in a genetic network. *Cell.* 2019. **176(4)**, 844–855. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.007

[58] Pi A., Jiang K., Ding Q., Lai S., Yang W., Zhu J., Guo R., Fan Y., Chi L. and Li S. Alcohol Abstinence Rescues Hepatic Steatosis and Liver Injury via Improving Metabolic Reprogramming in Chronic Alcohol-Fed Mice. *Front. Pharmacol.* 2021. **12**. DOI: 10.3389/fphar.2021.752148

[59] Politopoulos I. Review and analysis of agent-based models in biology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007.

[60] Pritchard M. T., Apte U. Models to study liver regeneration In *Apte U (Ed.) Liver regeneration: Basic mechanisms, relevant models and clinical applications*. Cambridge, MA: Academic press. 2015. 15–40.

[61] Rashevsky N. Mathematical principles in biology and their applications. *Springfield, LA*. 1961. 128 p.

[62] Rosen R. Optimality Principles in biology. *Springer New York, NY*. 1967. 198 p. DOI: 10.1007/978-1-4899-6419-9

[63] Smith J.M. Optimization theory in evolution. *Annu Rev Ecol Syst*. 1978. **9(1)**, 31–56. DOI: 10.1146/annurev.es.09.110178.000335

[64] Sutherland W.J. The best solution. *Nature*. 2005. **435**. DOI: 10.1038/435569a

[65] Sutton R.S., Barto A.G. Reinforcement Learning—An Introduction. *Cambridge, MA: MIT Press*. 1998. 526 p. ISBN: 978-0-262-19398-6

[66] Tanaka M., Itoh T., Tanimizu N., Miyajima A. Liver stem/progenitor cells: their characteristics and regulatory mechanisms. *J Biochem*. 2011. **149**, 231–239.

[67] Taub R. Liver Regeneration: From Myth to Mechanism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2004. **5**, 836–847. DOI: 10.1038/nrm1489

[68] Thomes P.G., Rasineni K., Saraswathi V., Kharbanda K.K., Clemens D.L., Sweeney S.A., Kubik J.L., Donohue T.M. Jr., Casey C.A. Natural Recovery

by the Liver and Other Organs after Chronic Alcohol Use. *Alcohol Res.* 2021. **41(1)**, 907–915. DOI: 10.35946/arcr.v41.1.05

[69] Todorov E. Optimality principles in sensorimotor control. *Nature neuroscience*. 2004. **7(9)**, 907–915. DOI: 10.1038/nn1309

[70] Tsiantis N., Banga J.R. Using optimal control to understand complex metabolic pathways. *BMC Bioinformatics*. 2020. **21:472**, 1–33. DOI: 10.1186/s12859-020-03808-8

[71] Vos M.G.J., Poelwijk F.J., Tans S.J. Optimality in evolution: new insights from synthetic biology. *Current opinion in biotechnology*. 2013. **24(4)**, 797–802. DOI: 10.1016/j.copbio.2013.04.008

[72] Virtual Liver Network: A major national initiative funded by the German Federal Ministry for Education and Research, 2010–2015. – virtual-liver

[73] Watkins N. W. and others. 25 years of self-organized criticality: concepts and controversies. *Space Science Reviews*. 2016. **198(1-4)**, 3–44.

[74] Wolkenhauer O., Mesarovic M. Feedback dynamics and cell function: why systems biology is called systems biology. *Mol BioSyst*. 2005. **1(1)**, 14–16. DOI: 10.1039/B502088N

[75] Yegorov I., Mairet F., Jong H., Gouze J.L. Optimal control of bacterial growth for the maximization of metabolite production. *J Math Biol*. 2019. **78(4)**, 985–1032. DOI: 10.1007/s00285-018-1299-6

[76] Zaret K.S., Grompe M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science*. 2008. **322**, 1490–1494.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. **Karieva V.V.**, Lvov S.V. Mathematical model of liver regeneration processes: homogeneous approximation. *Visnyk of V.N.Karazin Kharkiv National University. Ser. "Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics"*. 2018. **87**, 29-41.

   DOI: 10.26565/2221-5646-2018-87-03

   Особистий внесок здобувача: побудова математичної моделі. Було розроблено рівняння динаміки різних функціональних клітин печінки на основі рівняння Лотки-Вольтерра.

   Особистий внесок Львова С. В.: пояснення процесів регенерації печінки з біологічної точки зору.

2. **Karieva V.V.**, Lvov S.V., Artyukhova L.P. Different strategies in the liver regeneration processes. Numerical experiments on the mathematical model. *Visnyk of V.N.Karazin Kharkiv National University. Ser. "Mathematics, Applied Mathematics and Mechanics"*. 2020. **91**, 36-44.

   DOI: 10.26565/2221-5646-2020-91-03

   Особистий внесок здобувача: розробка програмного забезпечення для реалізації побудованої математичної моделі, чисельні експерименти. Відповідні результати наведені в практичній частині роботи.

   Особистий внесок Львова С. В.: вибір і затвердження біологічних гіпотез, перевірка результатів чисельних експериментів на відповідність біологічним тенденціям.

Особистий внесок Артюхової Л.П.: перевірка результатів чисельних експериментів на відповідність біологічним тенденціям.

3. **Карєва В. В.**, Львов С. В. Задача знаходження верхньої оцінки оптимальності для стратегій регенерації печінки у випадку часткової гепатектомії. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Математика, прикладна математика і механіка»*. 2023 **97**, 41-58.

DOI: 10.26565/2221-5646-2023-97-04

Особистий внесок здобувача: розробка програмного забезпечення для реалізації побудованої математичної моделі, критерію оптимізації, а також чисельні експерименти. Відповідні результати наведені в практичній частині роботи.

Особистий внесок Львова С. В.: вибір і затвердження чисельних експериментів у відповідності з існуючими біологічними експериментами, перевірка результатів чисельних експериментів на відповідність біологічним тенденціям.

4. **Карєва В. В.**, Львов С. В. Методи адаптивно динамічного програмування для визначення оптимальної стратегії регенерації печінки. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Математика, прикладна математика і механіка»*. 2024. **99**, 22-35.

DOI: 10.26565/2221-5646-2024-99-02

Особистий внесок здобувача: модифікація алгоритмів навчання з підкріпленням для побудованої нестаціонарної системи: за стратегіями керування та за значеннями.

Особистий внесок Львова С. В.: вибір і затвердження методу адаптивного динамічного програмування, концептуалізація, перевірка результатів.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи:

5. Карєва В. В. Математична модель процессів регенерації печінки в однорідному наближенні. *Збірник тез доповідей XII Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні проблеми математики та її застосування у природничих науках та інформаційних технологіях"*. 2017 Харків, с. 17.
6. Карєва В. В. Регуляція процесів регенерації печінки організму, як рішення задач оптимального керування. *Збірник тез доповідей XIII Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні проблеми математики та її застосування у природничих науках та інформаційних технологіях"*. 2018, Харків, с. 35.
7. Karieva V., Lvov S. Representation of the organs' and tissues' regeneration processes, as a solution of some optimal control problems, the criteria and methods of which are derived from the biological principles of evolutionary developmental biology. In: *Book of Abstracts of the 3rd International Conference "Differential Equations and Control Theory"*. 2018, Kharkiv, p. 27.
8. Karieva V., Lvov S. The identification of the rules processes' regulation during restoration (regeneration) of dynamic homeostasis by methods of Adaptive Dynamic Programming. In: *Book of Abstracts of the 5th International Conference "Differential Equations and Control Theory"*. 2021, Kharkiv, p. 22.
9. Карєва В.В., Львов С. В. Ідентифікація правил регуляції процесів регенерації печінки методами адаптивного динамічного програмування. *Збірник тез доповідей XVIII Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні проблеми математики та її застосування у природничих науках та інформаційних технологіях"*. 2024, Харків, с. 34.

Додаток Б

Лістинг частини коду програми

```
import numpy as np
import scipy.optimize
import matplotlib.patches as patches
import matplotlib.pyplot as plt
from matplotlib.path import Path

def Sum(List, time, number):
  Sum = 0
    for i in range (number):
      Sum = Sum + List[i][time]
    return Sum

from scipy.stats import expon
def apoptosis(alpha,x):
  pdf = alpha*expon.pdf(alpha*x)
  return pdf
x = np.linspace(20,400, 380)
alpha=0.01
pdf=apoptosis(alpha,x)

def k(time):
  k = 1-(1/K)*(Sum(G, time, N) + Sum(G4, time, N) + G8[
      time] + Sum(G2j, time, D) + sum(Ggip1[1][t][n] +
      Ggip2[1][t][n], 2,N), n = 1, R1*M-1) + sum(sum(Ggip1
      [r][t][n] + Ggip2[r][t][n], 2, N), n = 1, R2*M-1), r
       = 2, 3) + sum(Ggip1[4][t][n]+Ggip2[4][t][n], n = 1,
       R3*M))
```

```
23      return k
24
25  def ControlParam(time):
26      time = Symbol('t')
27      a = a(time)
28      b = b(time)
29      a2j = a2j(time)
30      b2j = b2j(time)
31      g = g(time)
32      w = w(time)
33      return a, b, a2j, b2j, g, w
34
35  def phi(x, y, z, a, alpha):
36      return ((z*x*x)/(1 + alpha*x*x) + a*y)*(1 - ((z*x*x)/(1
            + alpha*x*x)+a*y)/z)
37
38  K = 0.7*G[0][0] + 0.1*G4[0][0] + 0.05*G8[0] + 0.1*G2j
        [0][0] + 0.05*Ggip1[0][1][k]
39  T = 400
40
41  NN = [36, 36, 36, 36]
42  N = sum(NN)
43  D = 24
44  M = 30
45
46  G = np.zeros((N,T))
47  G4 = np.zeros((N,T))
48  G8 = np.zeros((T,1))
49  G2j = np.zeros((D,T))
50  G[0][0] = 500
51  G4[0][0] = 200
```

```
52 G8[0] = 100
53 G2j[0][0] = 200
54
55 s = [36, 144, 6]
56 S = np.zeros((N,T))
57 Sab = np.zeros((N,T))
58 Sn = np.zeros((N,T))
59 PrN = np.zeros((T,1))
60 Tox = np.zeros((T,1))
61 PrN[0] = 50
62 Toxic = [0.1, 0.3, 0.7]
63
64 nu = 0.4
65 mu = 0.8
66
67 t = 0
68 while (t < T):
69     a, b, a2j, b2j, g, g2 = ControlParam(t)
70     G[0][t+1] = G[0][t] - a(t)*k(t)*G[0][t] + 2*mu*G[N-1][t
          ]+a(t)*k(t)*nu*G[0][t]-g(t)*G[0][t]
71     G[1][t+1] = G[1][t] + (a(t)*k(t) - a(t)*k(t)*nu)*G[0][t
          ] - (mu - mu*nu)*G[1][t]
72     n = N[0]+N[1]
73     for i in range (2, n):
74       G[i][t+1] = G[i][t] + (mu - mu*nu)*G[i-1][t] - (mu -
            mu*nu)*G[i][t]
75     G[n][t+1] = G[n][t] + (mu - mu*nu)*G[n-1][t] - mu*G[n][
          t] + mu*nu*(1-b(t))*G[n2][t]
76     G[n+1][t+1] = G[n+1][t] + (mu - mu*nu)*(1 - b(t))*G[n][
          t] - (mu - mu*nu)*G[n+1][t]
77     nn = N - D
```

```
78  for i in range (n + 2, nn):
79    G[i][t+1] = G[i][t] + (mu - mu*nu)*G[i-1][t] - (mu -
        mu*nu)*G[i][t]
80  G[nn][t+1] = G[nn][t] + (mu - mu*nu)*G[nn-1][t] - mu*G[
      nn][t] + mu*nu*(1 - a2j(t))*G[nn][t]
81  G[nn+1][t+1] = G[nn+1][t] + (mu - mu*nu)*(1 - a2j(t)) *
      G[nn][t] - mu*G[nn+1][t] + mu*nu*G[nn+1][t] + b2j(t)
      *k(t)*G2j[0][t]
82  for i in range (nn+2, N-1):
83    G[i][t+1] = G[i][t] + (mu - mu*nu)*G[i-1][t] - (mu -
        mu*nu)*G[i][t]
84  G[N-1][t+1] = G[N-1][t] + (mu - mu*nu)*G[N-2][t] - mu*G
      [N-1][t]
85
86
87  G4[0][t+1] = G4[0][t] - a(t)*k(t)*G4[0][t] + 2*mu*G4[N
      -1][t] + a(t)*k(t)*nu*G4[0][t] + mu*b(t)*G[n][t] - g
      (t)*G4[0][t]
88  G4[1][t+1] = G4[1][t] + a(t)*k(t) - a(t)*k(t)*nu*G4[0][
      t] - mu*G4[1][t] + mu*nu*G4[1][t]
89  for i in range (2, n):
90    G4[i][t+1] = G4[i][t] + (mu - mu*nu)*G4[i-1][t] - (mu
        - mu*nu)*G4[i][t]
91  G4[n][t+1] = G4[n][t] + (mu - mu*nu)*G4[n-1][t] - mu*G4
      [n][t] + mu*nu*(1 - b(t))*G4[n][t]
92  G4[n+1][t+1] = G4[n+1][t] + (mu - mu*nu)*(1 - b(t))*G4[
      n][t] - mu*G4[n+1][t] + mu*nu*G4[n][t]
93  for i in range (n+2, N-1):
94    G4[i][t+1] = G4[i][t] + (mu - mu*nu)*G4[i-1][t] - (mu
        - mu*nu)*G4[i][t]
95  G4[N-1][t+1] = G4[N-1][t] + (mu - mu*nu)*G4[N-2][t] -
```

```
    mu*G4[N-1][t]
96
97
98  G8[t+1] = G8[t] + mu*nu*b(t)*G4[n][t] - g(t)*G8[t]
99  G2j[0][t+1] = G2j[0][t] + mu*a2j(t)*G[nn][t] - b2j(t)*k
        (t)*G2j[0][t] - g(t)*G2j[0][t]
100
101 if Toxic[0] < Tox[t] < Toxic[1]:
102   for r in range (6):
103     S[r*s3+1][t+1] = S[r*s3][t] + phi(Tox[t],alpha)*(S[
            r*s3][t] + G[1][t]) + mu*nu*S[r*s3+1][t]
104   S[1][t+1] = S[1][t] + phi(Tox[t], alpha)*(S[r*s3][t]
        + G[1][t]) + (mu*nu - mu)*S[1][t]
105   for k in range (2, s3-1):
106     S[r*s3+k][t+1] = S[r*s3+k][t] + (mu - mu*nu)*S[r*s3
            +k-1][t] - mu*S[r*s3+k][t] + mu*nu*S[r*s3+k][t]
107   S[r*s3][t+1] = S[r*s3][t] + mu*S[r*s3-1][t] - phi(Tox
        [t], alpha)*S[r*s3][t]
108 elif Toxic[1] <= Tox[t] < Toxic[2]:
109   Sab[1][t+1] = Sab[1][t] + phi(Tox[t], alpha)*G[1][t]
        + (mu*nu - mu)*Sab[1][t]
110   for k in range (2, s2-1):
111     Sab[k][t+1] = Sab[k][t] + (mu - mu*nu)*Sab[k-1][t]
            - mu*Sab[k][t] + mu*nu*Sab[k][t]
112   Sab[s2][t+1] = Sab[s2][t] + mu*Sab[s2-1][t]
113 else:
114   Sn[1][t+1] = Sab[1][t] + phi(Tox[t], alpha)*G[1][t] +
          (mu*nu - mu)*Sn[1][t]
115   for k in range (2, s3-1):
116     Sn[k][t+1] = Sn[k][t] + (mu - mu*nu)*Sn[k-1][t] -
            mu*Sn[k][t] + mu*nu*Sn[k][t]
```

```
117         Sn[s3][t+1] = Sn[s3][t] + mu*Sn[s3-1][t]
118
119     Tox[t+1] = Tox[t] - Tox[t]*x[t] - Tox[t]*c1
120     t = t+1
121
122 def fuctionality(time):
123     F = 1-(1/sum(G))*(c[0]*Sum(G, time, N) + c[1]*Sum(G4,
            time, N)+ c[2]*G8[time] + c[3]*Sum(G2j, time, D))+ c
            [4]*sum(Ggip1[1][t][n]+Ggip2[1][t][n] + Sum(Ggip3
            [1][t][n][p], 2,N), n = 1, R1*M-1) + c[5]*sum(sum(
            Ggip1[r][t][n]+Ggip2[r][t][n]+ Sum(Ggip3[r][t][n][p
            ], 2, N), n = 1, R2*M-1), r = 2, 3) + c[6]*sum(Ggip1
            [4][t][n]+Ggip2[4][t][n], n = 1, R3*M))
124 return sum(F*F)
```

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 16:54:32 24.02.2025

Назва файлу з підписом: Karieva_diss.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 1.9 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Karieva_diss.pdf
Розмір файлу без підпису: 2.4 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Карєва Валерія Віталіївна
П.І.Б.: Карєва Валерія Віталіївна
Країна: Україна
РНОКПП: 3442109541
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 16:54:24 24.02.2025
Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг
Серійний номер: 382367105294AF9704000000AACC6000A4FDC402
Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Кваліфікований
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00