

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ

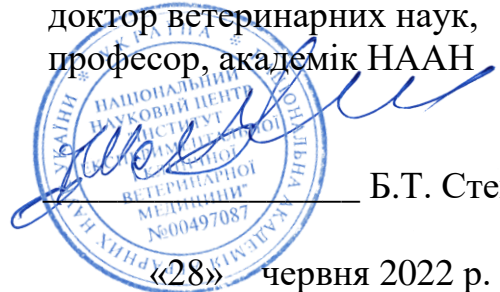
**Національний науковий центр
«Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»**

«ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ННЦ «ІЕКВМ»

доктор ветеринарних наук,

професор, академік НААН



Б.Т. Стегній

«28» червня 2022 р.

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ КОМПЛЕКС З ДИСЦИПЛІНИ

“Математичне моделювання та планування експерименту”

зі спеціальності 211 Ветеринарна медицина
(*освітнє, дослідницьке та прикладне спрямування*)

Харків

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ

Національний науковий центр
«Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Директор ННЦ «ІЕКВМ»
доктор ветеринарних наук,
професор, академік НААН


Б.Т. Стегній

« 28 » червня 2022 р.

РОБОЧА НАВЧАЛЬНА ПРОГРАМА З ДИСЦИПЛІНИ

“Математичне моделювання та планування експерименту”

Галузь знань 21 Ветеринарна медицина

Спеціальність 211 Ветеринарна медицина

Рівень вищої освіти Третій (освітньо-науковий) рівень

Відділ Лабораторія молекулярної діагностики

Розробник Лиманська О.Ю., головний науковий співробітник лабораторії, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник

Харків

ПЕРЕДМОВА

Сучасну науку неможливо уявити собі без широкого застосування математичного моделювання. Сутність цієї методології полягає в заміні вихідного об'єкта його "образом" — математичною моделлю — і подальшому вивченні моделі за допомогою обчислювально-логічних алгоритмів. Цей метод пізнання, конструювання, проектування поєднує в собі переваги як теорії, так і експерименту. Робота не з самим об'єктом (явищем, процесом), а з його моделлю дає можливість безболісно, відносно швидко і без істотних витрат досліджувати його властивості та поведінку за будь-яких можливих ситуацій (переваги теорії). У той же час обчислювальні (комп'ютерні, симуляційні, імітаційні) експерименти з моделями об'єктів дозволяють, спираючись на міць сучасних обчислювальних методів і технічних інструментів інформатики, детально і глибоко вивчати об'єкти в достатній повноті, недоступній теоретичним підходам (переваги експерименту). Не дивно, що методологія математичного моделювання бурхливо розвивається, охоплюючи все нові сфери - від розробки технічних систем і керування ними до аналізу складних економічних, соціальних та біологічних процесів. Ці проблемні питання вивчатимуться в навчальному курсі "Математичне моделювання та планування експерименту".

За результатами засвоєння дисципліни аспірант повинен:

а) знати:

- принципи побудування моделей складних об'єктів в області біотехнології, мікробіології та епідеміології;
- принципи побудування експерименту

б) вміти:

- оперувати теоретичними знаннями щодо способів моделювання біологічних об'єктів;
- побудувати власний експеримент від початку відбору матеріала для експерименту до статистичної обробки та моделювання із подальшою візуалізацією.

Згідно з типовим навчальним планом на вивчення дисципліни відведено 30 год., з них 6 год. лекційних, 4 год. – практичних занять, 20 год. самостійної роботи аспіранта.

Контроль знань та вмінь аспірантів здійснюється у формі заліку.

**СТРУКТУРА ПРОГРАМИ НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ
“МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ТА ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ”**

<p align="center">Курс: 1</p> <p align="center">Форма навчання: денна, заочна</p>	<p align="center">Напрямок, спеціальність, освітньо-кваліфікаційний рівень</p>	<p align="center">Характеристика навчальної дисципліни</p>
<p>Кількість кредитів, відповідних ECTS: 1 <i>(1 кредит = 30 год.)</i></p> <p>Модулів: 1</p> <p>Змістових модулів: 1</p> <p>Загальна кількість годин: 30</p>	<p>Шифр та назва напрямку <i>(09 «Біологія»)</i></p> <p>Шифр та назва спеціальності <i>(091 “Біологія”)</i></p> <p>Освітньо-кваліфікаційний рівень</p> <p><i>доктор філософії</i></p>	<p>Обов’язкова</p> <p>Рік підготовки: 1</p> <p>Денна, заочна форма навчання</p> <p>Семестр: 1</p> <p>Лекційні заняття <i>(теоретична підготовка):</i> 6</p> <p>Практичні заняття 4</p> <p>Самостійна робота 20</p> <p>Вид контролю: залік</p>

ЗМІСТ НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ
“Математичне моделювання та планування експерименту”
Теоретичні заняття (тези)
Змістовий модуль I

Тема 1. Концепція експерименту та наукового підходу. Основні поняття і терміни, для планування проведення експерименту. Етапи проведення експерименту. Обчислювальний експеримент

Концепція експерименту та наукового підходу. Основні поняття і терміни, для планування проведення експерименту. Етапи проведення експерименту: встановлення мети експерименту, уточнення умов проведення експерименту, виявлення і вибір вхідних та вихідних параметрів на основі збору і аналізу попередньої (апріорної) інформації, встановлення потрібної точності результатів вимірювань (вихідних параметрів), складання плану і проведення експерименту, статистична обробка результатів експерименту, інтерпретація отриманих результатів. Обчислювальний експеримент та основні етапи його проведення

Тема 2. Введення до математичної біології: інтеграція даних та знань, цілі та базові поняття математичного моделювання. Блок-схема моделі. Завдання моделювання. Класифікація моделей, поняття змінних та параметрів. Стаціонарний стан і його стійкість. Комп'ютерні програми. Ієрархія масштабів і часів в біологічних системах.

Введення до математичної біології: інтеграція даних та знань, цілі та базові поняття математичного моделювання. Інтеграція даних і знань. Моделі і моделювання. Бази і банки даних. Регуляторні та метаболічні мережі. Ієрархія масштабів і часів в біологічних системах. Якісні (базові) моделі. Лінійні і нелінійні моделі. Імітаційні моделі біологічних систем. Блок-схема моделі. Завдання моделювання. Фундаментальна задача: перевірка гіпотез про механізми взаємодії компонентів системи і механізми регуляції процесів. Поняття змінних та параметрів, математичний апарат. Стаціонарний стан і його стійкість. Комп'ютерні програми. Ієрархія масштабів і часів в біологічних системах.

Тема 3. Типи динамічної поведінки: монотонна зміна, мультистаціонарність, коливання. Стохастичні моделі. Моделі складних біологічних систем

Стаціонарний стан і його стійкість. Дослідження стійкості стаціонарних станів. Динамічні системи. Типи динамічної поведінки: монотонна зміна, мультистаціонарність, коливання. Популяційна динаміка - «математичний полігон» математичної біології. Моделі зростання популяцій. Експоненціальне зростання. Логістичний зростання. Моделі з найменшою критичної чисельністю. Дискретні моделі: стійке зростання, цикли, динамічний хаос. Моделі взаємодії біологічних видів. Класифікація типів взаємодії. Вольтерровські моделі взаємодії видів типу конкуренції і хижак-жертва. Узагальнені моделі взаємодії

Колмогорова, Розенцвейг і Базикіна. Модель взаємодії видів комах. Моделі переносу речовини і енергії у замкнутих за речовиною екосистемах. Трофічні мережі. Моделі клітинних автоматів. Математичне моделювання інфекційних захворювань.

ТЕМИ ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ ДИСЦИПЛІНИ
“Математичне моделювання та планування експерименту”
Змістовий модуль I

Практичне заняття № 1. Дизайн експерименту, науковий підхід до дизайну експерименту, приклади дизайну експерименту в мікробіології та біотехнології (2 години).

План

1. Загальні принципи планування експерименту: можливість порівняння, рандомізація, реплікація однорідність, фальсифікація та стратифікація експерименту.
2. Планування експерименту. Розрахунок кількості необхідних експериментальних точок.
3. Приготування хімічних розчинів. Розрахунок необхідних кількостей і концентрацій розчинів. Підготовка лабораторного обладнання та посуду.
4. Підготовка експериментального матеріалу для роботи.
5. Проведення експерименту і протоколювання його результатів.
6. Обробка результатів експерименту. Побудова таблиць і графіків.
7. Статистична та математична обробка результатів експерименту.
8. Приклади експериментів.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Лапач С.М. Теорія планування експериментів. К. : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2020. 86 с.
2. Воробьев Ф.П., Голобородько Н.К., Мануйлова А.М. Математическое планирование эксперимента в биохимии и медицине. Х. : Вища школа, 1977. 144 с.
3. Булашенко А.В. Основи наукових досліджень. Суми : Сумський державний університет, 2011. 92 с.
4. Свєрдан М.М. Основи наукових досліджень. Чернівці : Рута, 2006. 352 с.

Практичне заняття № 2. Моделі зростання популяції. Безперервні і дискретні моделі. Модель експоненціального зростання. Модель логістичного зростання. Модель з найменшою критичною чисельністю. Моделі взаємодії видів. Математичне моделювання інфекційних захворювань. Моделі в мікробіології (2 години).

План

1. Безперервні і дискретні моделі зростання популяцій, описувані одним рівнянням. Модель Мальтуса.
2. Безперервна модель логістичного зростання.
3. Модель з нижнім критичним кордоном чисельності популяції.
4. Дискретна модель логістичного зростання.
5. Класичні моделі Лотки і Вольтера. Модель конкуруючих видів у відсутності обмежень. Методи математичного опису обмежень чисельності.

6. Епідеміологічні моделі: стохастичні та детерміністичні.
7. Моделі в мікробіології.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Лаврик В.І. Методи математичного моделювання в екології. К. : Фітосоціоцентр, 1998. 132 с.
2. Білуха М.Т. Основи наукових досліджень. К.: Вища школа, 1997. 271 с.
3. Іванків К.С., Щербатий М.В. Математичне моделювання біологічних та еколого-економічних процесів. Львів : Видавничий центр ЛНУ імені Івана Франка, 2002. 60 с.
4. Ляшенко І.М. Моделювання біологічних та екологічних процесів. К. : Київський ун-т, 2002. 340 с.
5. Hethcote H.W. The mathematics of infectious diseases. *Society for Industrial and Applied Mathematics*. 2000. Vol. 42. P. 599–653.

ТЕМИ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ АСПІРАНТІВ

Тема 1. Математичне моделювання та планування експерименту (6 год.)

План

1. Основні поняття теорії подібності та розмірностей
2. Планування експерименту для визначення вхідних даних.
3. Статистична обробка результатів вихідних даних у процесі моделювання.

Тема 2. Біологічні тригери. Поняття біфуркації. Коливальні процеси в біологічних системах (7 год.)

План

1. Моделі перемикань в біологічних системах. Тригер. Модель відбору видів. Модель відбору при наявності обмежень на швидкість надходження субстрату в систему. Застосування методу квазістаціонарних концентрацій.
2. Модель синтезу двох ферментів Жакоба і Моно. Силове і параметричне перемикання тригера.
3. Поняття біфуркації. Біфуркація сідло-вузол. Якісна зміна поведінки системи при зміні значень параметрів.
4. Біологічні ритми. Біологічний годинник.
5. Роль автокаталізу у виникненні коливань.
6. Типи зворотного зв'язку.
7. Подання коливань на фазовій площині. Поняття граничного циклу і автоколивань.

Тема 3. Поведінка біологічних систем у часі і просторі (розподілені системи) Динамічний хаос. Фрактали. (7 год.)

План

1. Ієрархія часу в біологічних системах. Швидкі та повільні змінні.
2. Квазістохастичні процеси.
3. Динамічний хаос.
4. Поняття дивного атрактора.
5. Хаотична поведінка у моделях популяційної динаміки. Періодичні впливи та стохастичні фактори.

Рекомендована література:

1. Романчиков В.І. Основи наукових досліджень. К. : Центр навчальної літ-ри, 2007. 254 с.
2. Іванків К.С., Щербатий М.В. Математичне моделювання біологічних та еколого-економічних процесів. Львів : Видавничий центр ЛНУ імені Івана Франка, 2002. 60 с.
3. Ляшенко І.М. Моделювання біологічних та екологічних процесів. К. : Київський ун-т, 2002. 340 с.

4. Математичне моделювання в біології та медицині. Вінниця : ВНТУ, 2020. 55 с.
5. Allman S. E., Rhodes A.J. Mathematical models in biology: an introduction. Cambridge : Cambridge University Press, 2004. 200 p.

МОДУЛЬНА СИСТЕМА ВИКЛАДАННЯ ДИСЦИПЛІНИ ТА РЕЙТИНГОВЕ ОЦІНЮВАННЯ ЗНАТЬ АСПІРАНТІВ ПІСЛЯ ЇЇ ЗАСВОЄННЯ

Відповідно до «Положення про кредитно-модульну систему навчання в ННЦ «ІЕКВМ» навчальний матеріал дисципліни «Математичне моделювання та планування експерименту» містить 1 змістовий модуль обсягом 1,0 кредит ECTS.

Розподіл навчального матеріалу дисципліни на змістові модулі

Теми лекцій	Год.	Теми практичних занять	Год.	Теми самостійної роботи	Год.
1	2	3	4	5	6
<i>Змістовий модуль 1</i>					
Концепція експерименту та наукового підходу. Основні поняття і терміни, для планування проведення експерименту. Етапи проведення експерименту. Обчислювальний експеримент	1,5	Дизайн експерименту, науковий підхід до дизайну експерименту, приклади дизайну експерименту в мікробіології та біотехнології	2	Математичне моделювання та планування експерименту	6 -
Введення до математичної біології: інтеграція даних та знань, цілі та базові поняття математичного моделювання. Блок-схема моделі. Завдання моделювання. Класифікація моделей, поняття змінних та параметрів. Стаціонарний стан і його стійкість. Комп'ютерні програми. Ієрархія масштабів і часів в біологічних системах.	1,5	Моделі зростання популяції. Безперервні і дискретні моделі. Модель експоненціального зростання. Модель логістичного зростання. Модель з найменшою критичної чисельністю. Моделі взаємодії видів. Математичне моделювання інфекційних захворювань. Моделі в мікробіології.	2	Біологічні тригери. Поняття біфуркації. Коливальні процеси в біологічних системах.	7
Типи динамічної поведінки: монотонна зміна, мультістаціонарність, коливання. Стохастичні моделі. Моделі складних біологічних систем	3			Динамічний хаос. Фрактали. Поведінка біологічних систем у часі і просторі (розподілені системи)	7
Всього годин – 10	6		4		20

СПІВВІДНОШЕННЯ МІЖ НАЦІОНАЛЬНИМИ ТА ECTS ОЦІНКАМИ І РЕЙТИНГОМ З ДИСЦИПЛІНИ

Оцінка національна	Оцінка ECTS	Визначення оцінки ECTS	Рейтинг з дисципліни, бали
Відмінно	A	ВІДМІННО – відмінне виконання лише з незначною кількістю помилок	90 – 100
Добре	B	ДУЖЕ ДОБРЕ – вище середнього рівня з кількома помилками	82 – 89
	C	ДОБРЕ – в загальному правильна робота з певною кількістю грубих помилок	75 – 81
Задовільно	D	ЗАДОВІЛЬНО – непогано, але зі значною кількістю недоліків	66 – 74
	E	ДОСТАТНЬО – виконання задовольняє мінімальні критерії	60 – 65
Незадовільно	FX	НЕЗАДОВІЛЬНО – потрібно працювати перед тим, як отримати залік (позитивну оцінку)	35 – 59
	F	НЕЗАДОВІЛЬНО – необхідна серйозна подальша робота	01 – 34

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ЗАСВОЄННЯ ЗНАТЬ АСПІРАНТОМ

1. Що є рішенням системи двох лінійних звичайних диференціальних рівнянь?
2. Чим стаціонарний стан відрізняється від нестаціонарного?
3. Чи можна визначити, стійка або нестійка система, якщо ми спостерігаємо за системою, що знаходиться в стаціонарному стані?
4. Чим відрізняються стійкий і нестійкий стаціонарні стани?

5. Експоненціальне зростання популяції (рішення рівняння, графік тимчасової залежності для чисельності).
6. Логістичне зростання (формулювання моделі, рішення рівняння, графік тимчасової залежності для чисельності, аналіз стійкості стаціонарних станів).
7. Модель популяції з найменшою критичною чисельністю (формулювання моделі, графік тимчасової залежності для чисельності, аналіз стійкості стаціонарних станів).
8. Система лінійних хімічних реакцій (визначення стаціонарних станів, побудова головних ізоклін, фазового портрету і кінетичних кривих).
9. Класична модель Вольтерра «хижак-жертва» (визначення стаціонарних станів, побудова головних ізоклін, фазового портрету і кінетичних кривих).
10. Модель відбору одного з рівноправних (загальна модель для двох видів і модель, що враховує обмеженість в поживних ресурсах і швидке їх поглинання в порівнянні з процесами репродукції) (визначення стаціонарних станів, побудова головних ізоклін, фазового портрету і кінетичних кривих).
11. Модель конкуренції (з урахуванням внутрішньовидової конкуренції) (визначення стаціонарних станів, побудова головних ізоклін, фазового портрету і кінетичних кривих).
12. Модель «хижак-жертва» (з урахуванням внутрішньовидової конкуренції) (визначення стаціонарних станів, побудова головних ізоклін, фазового портрету і кінетичних кривих).
13. Моделі, що описуються одним звичайним диференціальним рівнянням. Поняття стаціонарного стану. Стійкість.
14. Моделі зростання популяцій. Експоненціальне зростання. Логістичний зростання. Модель з найменшою критичною чисельністю.
15. Біфуркація. Точка біфуркації. Біфуркаційні значення параметра. Поняття біфуркаційної діаграми.
16. Дискретні моделі популяцій з поколіннями, що не перекриваються (дискретна логістична модель). Дослідження дискретного логістичного рівняння, можливі варіанти поведінки рішення в залежності від коефіцієнту приросту.
17. Дослідження поведінки нелінійних систем другого порядку поблизу стаціонарних станів. Лінеаризація в околиці стаціонарного стану. Приклади: системи рівнянь Лотки (хімічна реакція) і Вольтерри (хижак-жертва).
18. Мультистаціонарні системи. Тригер. Силове і параметричне перемикання тригера. Приклади: генетичний тригер Жакоба і Моно; модель конкуренції двох видів (з урахуванням внутрішньовидової конкуренції).
19. Ієрархія часів. Принцип «вузького місця». Теорема Тихонова. Приклад: ферментативна реакція Міхаеліса-Ментен.

20. Коливання в біологічних системах. Поняття граничного циклу. Біфуркація Андронова-Хопфа. Умови існування граничного циклу в нелінійних системах. «М'яке» і «жорстке» народження граничного циклу. Приклади: модель коливань в гліколізі; модель «брюсселятора».
21. Динамічний хаос. Хаос в дискретних системах. Хаос в системах, описуваних системою ОДУ. Дивний аттрактор. Аттрактор Лоренца.
22. Моделі взаємодії популяцій. Модель відбору одного з рівноправних видів. Вольтерівські моделі: моделі конкуренції (з урахуванням внутрішньовидової конкуренції) і хижак-жертва (з урахуванням внутрішньовидової конкуренції). Параметричне дослідження моделей.
23. Основні етапи планування експерименту.
24. Обчислювальний експеримент.

МЕТОДИ НАВЧАННЯ

Під час вивчення дисципліни використовують наочне обладнання, комп'ютерні програми, наукові статті, наукові звіти, матеріали конференцій тощо.

ФОРМИ КОНТРОЛЮ

1. Усний поточний контроль знань.
2. Формою самостійної роботи аспіранта є вивчення спеціальної літератури.
3. Залік.

МЕТОДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

Науково-методичне забезпечення навчального процесу передбачає: навчальний план, підручники і навчальні посібники; методичні матеріали для практичних занять; наукові статті; контрольні питання для визначення рівня засвоєння знань аспірантом; методичні матеріали для організації самостійної роботи здобувачів.

СПИСОК ОСНОВНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ризниченко Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. М. ; Ижевск : Изд-во РХД, 2011. 560 с.
2. Мятлев В.Д., Панченко Л.А., Ризниченко Г.Ю., Терёхин А.Т. Теория вероятностей и математическая статистика. Математические модели. М. : Академия, 2009. 321 с.
3. Фурсова П.В., Тёрлова Л.Д., Ризниченко Г.Ю. Математические модели в биологии. М. ; Ижевск : Изд-во РХД, 2008. 136 с.
4. Allman S.E., Rhodes A.J. Mathematical models in biology: an introduction. Cambridge : Cambridge University Press, 2004. 200 p.

СПИСОК ДОДАТКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Базыкин А.Д. Нелинейная динамика взаимодействующих популяций. М. ; Ижевск: Изд. РХД, 2003. 368 с.
2. Ванаг В.К. Диссипативные структуры в реакционно-диссипативных системах. М. ; Ижевск : Изд. РХД, 2008. 300 с.
3. Лоскутов А.Ю., Михайлов А.С. Основы теории сложных систем. М. ; Ижевск : Изд. РХД, 2007. 620 с.
4. Мазуров М.Е. Идентификация математических моделей нелинейных динамических систем. М. ; Ижевск : Изд. РХД, 2008. 284 с.
5. Минкевич И.Г. Материально-энергетический баланс и кинетика роста микроорганизмов. М. ; Ижевск : Изд. РХД, 2005. 352 с.
6. Мюррей Д. Математическая биология. Введение. М. ; Ижевск : Изд. РХД-ИКИ, 2009. 774 с.
7. Мюррей Д. Математическая биология. Пространственные модели и их приложение в биомедицине. М. ; Ижевск : Изд-во РХД–ИКИ, 2011. 1078 с.
8. Модели процессов в клетках и субклеточных наноструктурах / Под ред. Г.Ю. Ризниченко, А.Б. Рубина. М. ; Ижевск : Изд. РХД, 2010. 448 с.
9. Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б. Биофизическая динамика продукционных процессов. М. ; Ижевск : Изд. РХД, 2004. 464 с.
10. Свирежев Ю.М., Логофет Д.О. Устойчивость биологических сообществ. М. : Наука, 1978. 352 с.

INTERNET-РЕСУРСИ

1. Інформаційна система «Динамічні моделі в біології»
<http://dmb.biophys.msu.ru/>
2. Кафедра біофізики біологічного факультету МГУ ім. М. В. Ломоносова
<http://www.biophys.msu.ru/>
3. Група молекулярної динаміки кафедри біоінженерії біологічного факультету МГУ ім. М. В. Ломоносова
<http://www.moldyn.ru/>
4. Об'єднаний центр обчислювальної біології та біоінформатики
<http://www.jcbi.ru/>
5. «Біомолекула» - науково-популярний сайт, присвячений молекулярним основам сучасної біології та практичним застосуванням наукових досягнень в медицині і біотехнології
<http://www.biomolecula.ru/>
6. Інститут математичних проблем біології РАН
<http://www.impb.ru/>

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ ДИСЦИПЛІНИ

“Математичне моделювання та планування експерименту”

Тема 1. Концепція експерименту та наукового підходу. Основні поняття і терміни, для планування проведення експерименту. Етапи проведення експерименту. Обчислювальний експеримент

Планування експерименту (англ. Experimental design techniques) - комплекс заходів, спрямованих на ефективну постановку дослідів. Основна мета планування експерименту - досягнення максимальної точності вимірювань при мінімальній кількості проведених дослідів і збереженні статистичної достовірності результатів.

Планування експерименту застосовується при пошуку оптимальних умов, побудові інтерполяційних формул, виборі значущих чинників, оцінці якості та уточненню констант теоретичних моделей і ін.

Етапи планування експерименту

Методи планування експерименту дозволяють мінімізувати число необхідних випробувань, встановити раціональний порядок і умови проведення досліджень в залежності від їх виду і необхідної точності результатів. Якщо ж з будь-яких причин число випробувань вже обмежене, то методи дають оцінку точності, з якою в цьому випадку будуть отримані результати. Методи враховують випадковий характер розсіювання властивостей випробовуваних об'єктів і характеристик використовуваного обладнання. Вони базуються на методах теорії ймовірності та математичної статистики.

Планування експерименту включає ряд етапів.

1. Встановлення мети експерименту (визначення характеристик, властивостей тощо) і його виду (визначальні, контрольні, порівняльні, дослідницькі).

2. Уточнення умов проведення експерименту (наявне або доступне обладнання, терміни робіт, фінансові ресурси, чисельність і кадровий склад працівників тощо). Вибір виду випробувань (нормальні, прискорені, скорочені в умовах лабораторії, на стенді, полігоні, натурні або експлуатаційні).

3. Виявлення і вибір вхідних та вихідних параметрів на основі збору і аналізу попередньої (апріорної) інформації. Вхідні параметри (фактори) можуть бути детермінованими, тобто реєструються та є керованими (залежними від спостерігача,), і випадковими, тобто реєструються, але не є некерованими. Поряд з ними на стан досліджуваного об'єкта можуть впливати незареєстровані і некеровані параметри, які вносять систематичну або випадкову похибку в результати вимірювань. Це - помилки вимірювального обладнання, зміна властивостей досліджуваного об'єкта в період експерименту, наприклад, через старіння матеріалу або вплив людського фактору тощо.

4. Встановлення потрібної точності результатів вимірювань (вихідних параметрів), області можливої зміни вхідних параметрів, уточнення видів впливів.

Вибирається вид зразків або досліджуваних об'єктів, враховуючи ступінь їх відповідності реальному виробу станом, влаштуванням, формою, розмірами та іншими характеристиками. На призначення ступеня точності впливають умови виготовлення і експлуатації об'єкта, при створенні якого будуть використовуватися ці експериментальні дані. Умови виготовлення, тобто можливості виробництва, обмежують найвищу реально досяжну точність. Умови експлуатації, тобто умови забезпечення нормальної роботи об'єкта, визначають мінімальні вимоги до точності. Точність експериментальних даних також істотно залежить від обсягу (кількості) випробувань - чим випробувань більше, тим (при тих самих умовах) вище достовірність результатів. Для ряду випадків (при невеликому числі факторів і відомому законі їх розподілу) можна заздалегідь розрахувати мінімально необхідну кількість випробувань, проведення яких дозволить отримати результати з необхідною точністю.

5. Складання плану і проведення експерименту - кількість і порядок випробувань, спосіб збору, зберігання і документування даних.

Порядок проведення випробувань важливий, якщо вхідні параметри (фактори) при дослідженні одного і того ж об'єкта протягом одного досвіду приймають різні значення. Наприклад, при випробуванні на втому при ступінчастому зміні рівня навантаження межа витривалості залежить від послідовності навантаження, оскільки по-різному йде накопичення пошкоджень, і, отже, буде різна величина межі витривалості. У ряді випадків, коли систематично діючі параметри складно врахувати і проконтролювати, їх перетворюють в випадкові, спеціально передбачаючи випадковий порядок проведення випробувань (рандомізація експерименту). Це дозволяє застосовувати до аналізу результатів методи математичної теорії статистики.

Порядок випробувань також важливий в процесі пошукових досліджень: в залежності від обраної послідовності дій при експериментальному пошуку оптимального співвідношення параметрів об'єкта або якогось процесу може знадобитися більше або менше дослідів. Ці експериментальні завдання подібні математичним завданням чисельного пошуку оптимальних рішень. Найбільш добре розроблені методи одновимірного пошуку (однофакторні однокритеріальних завдання), такі як метод Фібоначчі, метод золотого перерізу.

6. Статистична обробка результатів експерименту, побудова математичної моделі поведінки досліджуваних характеристик.

Необхідність обробки викликана тим, що вибірковий аналіз окремих даних, поза зв'язком з іншими результатами, або ж некоректна їх обробка можуть не тільки знизити цінність практичних рекомендацій, а й призвести до помилкових висновків. Обробка результатів включає:

- визначення довірчого інтервалу середнього значення і дисперсії (або середнього квадратичного відхилення) величин вихідних параметрів (експериментальних даних) для заданої статистичної надійності;
- перевірка на відсутність помилкових значень (викидів), з метою виключення сумнівних результатів з подальшого аналізу. Проводиться

на відповідність одному зі спеціальних критеріїв, вибір якого залежить від закону розподілу випадкової величини та виду викиду;

- перевірка відповідності дослідних даних раніше апріорно введеному закону розподілу. Залежно від цього підтверджуються обраний план експерименту і методи обробки результатів, уточнюється вибір математичної моделі.

Побудова математичної моделі виконується у випадках, коли повинні бути отримані кількісні характеристики взаємопов'язаних вхідних і вихідних досліджуваних параметрів. Це - завдання апроксимації, тобто вибору математичної залежності, який найкраще відповідає експериментальним даним. Для цього застосовують регресивні моделі, які засновані на розкладанні шуканої функції в ряд з утриманням одного (лінійна залежність, лінія регресії) або декількох (нелінійні залежності) членів розкладання (ряди Фур'є, Тейлора). Одним з методів підбору лінії регресії є широко поширений метод найменших квадратів.

Для оцінки ступеня взаємозв'язку факторів або вихідних параметрів проводять кореляційний аналіз результатів випробувань. В якості запобіжного взаємозв'язку використовують коефіцієнт кореляції: для незалежних або нелінійно залежних випадкових величин він дорівнює або близький до нуля, а його близькість до одиниці свідчить про повну взаємозв'язку величин і наявності між ними лінійної залежності.

При обробці або використанні експериментальних даних, представлених в табличному вигляді, виникає потреба отримання проміжних значень. Для цього застосовують методи лінійної та нелінійної (поліноміальної) інтерполяції (визначення проміжних значень) і екстраполяції (визначення значень, що лежать поза інтервалу зміни даних).

7. Пояснення отриманих результатів та формулювання рекомендацій по їх використанню, уточненню методики проведення експерименту.

Зниження трудомісткості і скорочення термінів випробувань досягається застосуванням автоматизованих експериментальних комплексів. Такий комплекс включає випробувальні стенди з автоматизованою установкою режимів (дозволяє імітувати реальні режими роботи), автоматично обробляє результати, веде статистичний аналіз і документує дослідження. Але велика і відповідальність інженера в цих дослідженнях: чітке поставлені цілі випробувань і правильно прийняте рішення дозволяють точно визначити слабе місце виробу, скоротити витрати на доведення і ітераційний процес проектування.

Обчислювальний експеримент (ОЕ) – це наведення розрахунку на основі створеної математичної моделі, явища, процесу з метою вивчення прогнозування, оптимізації критеріїв якості. Центральна частина ОЕ – модель-алгоритм-програма. ОЕ використовують, коли проведення експерименту є неможливим або важким (наприклад, внаслідок високої вартості або негативного впливу на оточуюче середовище). Основні етапи проведення ОЕ: 1) розроблення моделі явища або процесу, якій необхідно дослідити; 2)

створення математичної моделі; 3) вивчення математичного завдання розглянутої моделі; 4) розробка алгоритмів для розв'язування завдань; 5) розроблення та реалізація програмного забезпечення; 6) аналіз отриманих результатів.

Тема 2. Введення до математичної біології: інтеграція даних та знань, цілі та базові поняття математичного моделювання. Блок-схема моделі. Завдання моделювання. Класифікація моделей, поняття змінних та параметрів. Стаціонарний стан і його стійкість. Комп'ютерні програми. Ієрархія масштабів і часів в біологічних системах.

Сучасна біологія досягла значних успіхів у вивченні молекулярної структури біомакромолекул, молекулярних механізмів основних процесів в живій клітині. Вивчено структури метаболічних мереж, що забезпечують функціонування живих організмів. Інформація про структуру геному різних організмів, про просторову структуру окремих макромолекул, про структуру метаболічних мереж, про константи швидкостей реакцій, що протікають в живих системах, зберігається і класифікується в базах даних. Інтеграція знань про структуру і кінетичних характеристиках окремих елементів системи для розуміння законів її функціонування як цілого здійснюється у вигляді математичних моделей живих систем різного ступеня складності. За допомогою комп'ютерів і комп'ютерних мереж вирішуються такі основні завдання:

Зберігання, структурування і швидкий пошук інформації.

Моделювання. За допомогою комп'ютерів можливе структурування різнорідної інформації про досліджувані об'єкти у вигляді математичних і комп'ютерних моделей. Вивчення таких моделей в порівнянні з даними експериментів і спостережень дозволяє вивчати механізми взаємодії елементів системи, перевіряти гіпотези щодо закономірностей, що лежать в основі організації складних систем.

Прогнозування. Комп'ютер дозволяє будувати імітаційні моделі складних систем, програвати сценарії і робити прогнози поведінки цих систем.

Оптимізація. Будь-яка людська діяльність вимагає постійної оптимізації дій. В процесі еволюції сформувалися біологічні системи, які виявляються оптимальними в тому чи іншому сенсі, наприклад, в сенсі найбільш економічного використання енергії. Для того щоб формалізувати цільову функцію, тобто відповісти на питання, що ж є для системи оптимальним, необхідно сформулювати модель оптимізується процесу і критерії оптимізації. Комп'ютер дозволяє проектувати і реалізувати різні алгоритми оптимізації.

Класифікація моделей. Розрізняються якісні (базові) моделі, регресійні залежності, імітаційні моделі конкретних біологічних систем.

Математичний апарат. Базові моделі зазвичай представляють собою системи диференціальних або різницевих рівнянь відносно малій розмірності, що допускають аналітичне та комп'ютерне якісне дослідження. Такі моделі дозволяють відповісти на питання: чи можливі в системі коливання,

перемикання режимів функціонування, просторово неоднорідні рішення, квазістохастическое поведінку.

Поняття змінних і параметрів. Поняття стаціонарного стану. Поняття стійкості стаціонарного стану і стійкості рішення. У моделях реальних систем реалізуються тільки стійкі стаціонарні режими, які називаються аттракторами.

Стаціонарний стан називається стійким, якщо малі відхилення не виводять систему занадто далеко з околиці цього стаціонарного стану. Приклад - кулька в ямці (з тертям або без тертя). Стаціонарний стан називається асимптотично стійким, якщо малі відхилення від нього з часом загасають. Приклад - кулька в ямці у в'язкому середовищі. Стаціонарний стан називається нестійким, якщо малі відхилення з часом збільшуються. Приклад: кулька на гірці. Сталий стаціонарний стан являє собою найпростіший тип аттрактора. Аттрактором називається безліч, до якого прагне зображає точка системи з плином часу (яке притягує безліч).

У нашому курсі ми розглянемо такі типи аттракторів:

- Стійка точка спокою;
- Граничний цикл - режим коливань з постійними періодом і амплітудою (починаючи з розмірності системи 2);
- Області з квазістохастичною поведінкою траєкторій в області аттрактора, наприклад, «дивний аттрактор» (починаючи з розмірності 3).

Дискретна логістична модель чисельності. Можливі динамічні режими в міру збільшення власного швидкості росту: монотонний зростання, затухаючі коливання, цикли, квазістохастическіє режими. Діаграма і сходи Ламерея. Опис процесів спалахів чисельності комах. Матричні моделі чисельності популяцій. Вікова матриця Леслі, формування матриці. Облік процесів розмноження і виживання окремих вікових груп. Приклад вікової динаміки популяції з трьох вікових груп. Нелінійна залежність коефіцієнтів матриці Леслі від численностей. Приклади застосування матричного опису для опису рослинних угруповань (моделі Д.О.Логофета) і спільнот промислових хутрових тварин (моделі Е.Я.Фрісмана).

Біологічні системи включають велике число *процесів з різними характерними часом*, причому ієрархія цих часів така, що вони розрізняються на багато порядків. Прикладом такої ієрархічної системи є процес фотосинтезу, який забезпечує існування життя на Землі. Процеси поглинання енергії квантів світла молекулами хлорофілу мають характерний час порядку $(10-12)$ с, процеси фотосинтетичного електронного транспорту на різних його ділянках – $(10^{-9}-10^{-2})$ с, процеси фіксації вуглецю - секунди і хвилини, процеси транспорту мінеральних речовин - хвилини і години. Ріст рослин може тривати дні і роки. Математична модель, що описує процеси з різним характерним часом, може бути спрощена з урахуванням ієрархії часів. Змінні, що повільно змінюються, можна вважати «параметрами», якщо увагу дослідника зосереджено на вивченні змінних зі «середнім» характерним часом. Для «швидких» змінних диференціальні рівняння можуть бути замінені алгебраїчними. Таким чином,

передбачається, що «швидкі» змінні при зміні «повільних» практично миттєво «підлаштовуються», при цьому встановлюються квазістаціонарні концентрації швидких змінних. Математичні умови застосування методу стаціонарних концентрацій сформульовані в теоремі видатного російського математика А.Н. Тихонова. Система рівнянь зводиться до системи з малими множниками при похідній в правій частині рівнянь.

Приклад застосування теореми Тихонова - висновок рівняння найпростішої ферментативної реакції Міхаеліса-Ментен. Реакція описує утворення продукту з субстрату за участю ферменту, загальна концентрація якого залишається постійною. Передбачається, що загальна концентрація субстрату значно перевершує концентрацію ферменту. Таке співвідношення концентрацій забезпечує наявність малого множника і означає, що швидкість зміни концентрації ферменту значно перевершує швидкість зміни концентрації субстрату.

Комп'ютерні програми, що використовуються в курсі:

- Віртуальна лабораторія
- TRAX
- TRAX4SciLab
- SciLab
- Bryusselator

Тема 3. Типи динамічної поведінки: монотонна зміна, мультистаціонарність, коливання. Стохастичні моделі. Моделі складних біологічних систем

Поведінка складних систем складається з мереж взаємодії її елементів. Найпростіше - взаємодія двох компонентів (двох змінних в моделі). Якісна теорія диференціальних рівнянь показує, що вже в разі нелінійної взаємодії двох змінних, їх поведінка в часі може мати складний характер: динаміка може демонструвати монотонну зміну, затухаючі коливання, автоколивання з постійними періодом і амплітудою. Можлива наявність двох або кількох стаціонарних режимів. Зручними методом графічного представлення поведінки системи є фазова площина.

Монотонна функція — це функція, приріст якої не змінює знаку, тобто завжди або невід'ємний, або недодатний. Якщо при цьому приріст ще і не дорівнює нулю, то функція називається строго монотонною.

Мультистаціонарна система

Важлива особливість біологічних систем - перемикання з одного режиму функціонування в інший. Наведемо прості приклади перемикання процесів в живих системах:

· Сон і неспання - це різні типи метаболізму. Перемикання відбувається періодично і синхронізується геофізичних ритмом.

· У більшості комах один і той же організм може існувати у вигляді гусениці, лялечки, метелика. Перемикання відбувається послідовно відповідно до генетичної програми.

· Диференціація тканин - клітини виходять шляхом ділення з одного типу клітин, але згодом кожна виконує свої функції.

Для біологічних систем характерна періодична зміна різних характеристик. Період цих коливань може бути пов'язаний з періодичними змінами умов життя на Землі - зміна пір року, зміна дня і ночі. Існують і інші геофізичні ритми - сонячний, місячні, пов'язані з періодами атмосферних явищ. Але багато періодичних процесів мають частоту зміни, не пов'язану очевидним чином із зовнішніми геокосмічними циклами. Це так звані «біологічні годинники» різної природи, починаючи від коливань біомакромолекул, біохімічних коливань, аж до популяційних хвиль.

Внутрішньоклітинні коливання задають ендогенні біологічні ритми, які властиві всім живим системам. Саме вони визначають періодичність ділення клітин, відміряють час народження і смерті живих організмів. Моделі коливальних систем використовуються у ферментативному каталізі, теорії імунітету, теорії трансмембранного іонного переносу, мікробіології та біотехнології. З деякими з типів періодичних рухів ми вже мали справу при розгляді особливих крапок типу центр і згасаючих або наростаючих коливань в разі стійкого і нестійкого фокусу. Періодична зміна величин являє собою один з типів стаціонарної поведінки системи. Якщо коливання в системі мають постійні період і амплітуду, встановлюються незалежно від початкових умов і підтримуються завдяки властивостям самої системи, а не внаслідок впливу періодичної сили, система називається автоколивальною. Незгасаючі коливання в таких системах стійкі, так як відхилення від стаціонарного коливального режиму загасають. До класу автоколивальних систем відносяться коливання в гліколізі і інших метаболічних системах, періодичні процеси фотосинтезу, коливання концентрації кальцію в клітині, коливання чисельності тварин в популяціях і співтовариствах.

Розрізняють дві основні моделі зростання популяцій - **експонентну** і **логістичну**.

Швидкість зростання може бути виражена у вигляді кривої росту популяції. Існують дві основні моделі росту популяції: 1-образна і 8-образна. Описані моделі росту популяції і диференціальні рівняння припускають, що всі організми схожі між собою, мають рівну ймовірність загинути і рівну здатність до розмноження, так що швидкість росту популяції в експоненційній фазі залежить тільки від її чисельності і не обмежена умовами середовища, які залишаються постійними. Ідеальність всіх екологічних факторів в початкових умовах визначила те, що дані моделі називають ідеальними.

У природних популяціях тварин і рослин зростання чисельності рідко йде за **експоненційним** законом. Як правило, моделі зростання популяцій в природі - це логістичні моделі, відповідно до яких з-за тиску середовища межі зростання досягаються швидко. Фактори тиску середовища (виснаження

ресурсів, конкуренція за простір і ресурси) швидко призводять до обмеження чисельності будь-якої природної популяції. Однак з людиною сталося інакше. **Логістична** модель зростання популяції передбачає наявність якоїсь рівноважної (асимптотичної) чисельності та щільності. В цьому випадку народжуваність і смертність повинні бути рівні, тобто якщо $L \ll 1$, то повинні діяти фактори, що змінюють або народжуваність, або смертність.

Детермінованість або стохастичність. Якщо в моделі серед величин є випадкові, тобто визначаються лише деякими імовірнісними характеристиками, то модель називається стохастичною (ймовірнісною, випадковою). В цьому випадку і все результати, отримані при розгляді моделі, мають стохастичний характер і повинні бути відповідно інтерпретовані.

Складні біологічні системи

Популяційні моделі

Засновником сучасної математичної теорії популяцій справедливо вважається італійський математик Віто Вольтерра, який розробив математичну теорію біологічних співтовариств, апаратом якої служать диференціальні і інтегро-диференціальні рівняння. (Vito Volterra. Lecons sur la Theorie Mathematique de la Lutte pour la Vie. Paris, 1931). У наступні десятиліття популяційна динаміка розвивалася, в основному, в руслі висловлених в цій книзі ідей. Російський переклад книги Вольтерра вийшов у 1976 р. під назвою: «Математична теорія боротьби за існування» з післямовою Ю.М. Свірежева, у якому розглядається історія розвитку математичної екології у період 1931-1976 рр. Книга Вольтерра написана так, як пишуть книги з математики. У ній спочатку сформульовані деякі припущення про математичні об'єкти, які передбачається вивчати, а потім проводиться математичне дослідження властивостей цих об'єктів. Системи, вивчені Вольтерра, складаються з двох або декількох видів. В окремих випадках розглядається запас використовуваної їжі. В основу рівнянь, що описують взаємодію цих видів, покладені наступні уявлення: 1. Їжа або є в необмеженій кількості, або її надходження з плином часу жорстко регламентоване. 2. Особини кожного виду відмирають так, що в одиницю часу гине постійна частка існуючих особин. 3. Хижі види поїдають жертв, причому в одиницю часу кількість з'їдених жертв завжди пропорційна ймовірності зустрічі особин цих двох видів, тобто добутку кількості хижаків на кількість жертв. 4. Якщо є їжа в обмеженій кількості і кілька видів, які здатні її споживати, то частка їжі, споживаної видом в одиницю часу, пропорційна кількості особин цього виду, взятому з деяким коефіцієнтом, що залежать від виду (моделі міжвидової конкуренції). 5. Якщо вид харчується їжею, наявної в необмеженій кількості, приріст чисельності виду в одиницю часу пропорційний чисельності виду. 6. Якщо вид харчується їжею, наявної в обмеженій кількості, то його розмноження регулюється швидкістю споживання їжі, тобто за одиницю часу приріст пропорційний кількості з'їденої їжі.

У **мікробіології** математичне моделювання є дієвим засобом наукового дослідження. Математичні моделі увійшли в практику як інструмент управління біотехнологічними процесами. У лекції розглянуті базові моделі, які

не тільки лежать в основі моделей мікробіологічних систем, але використовуються у популяційній динаміці, при моделюванні імунних та інших процесів.

Приклади моделювання в мікробіології

Мікробні популяції як об'єкт моделювання та управління. Безперервна культура мікроорганізмів. Модель проточного культиватора. Модель Моно. Моделі зростання культури з субстратним і продуктивним пригніченням. Перемикання режимів. Мікроеволюційні процеси в мікробних популяціях. Відновлення популяції після шкідливого впливу. Вікові розподілу. Двовікова культура мікроорганізмів. Умова виникнення коливань. Моделі популяцій з віковою структурою. Безперервні вікові розподілу. Модель зростання метанол-засвоюючих дріжджів Дроздова-Тихомирова.