НЕЙРОСЕТЕВОЙ ПОДХОД ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ С УЧЕТОМ ЗАПАЗДЫВАНИЯ

И.А. Шаповалова

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тверской Государственный Университет», г. Тверь*

Современная иммунология не может успешно развиваться без помощи математического моделирования. Математические модели являются эффективным фильтром идей и индикатором правильности выбранных предположений, позволяют дать правильную интерпретацию результатам и выбирать критерии для оценки правильности, могут быть использованы как средство для визуализации результатов вычисления, что помогает дальнейшему развитию вычислительных алгоритмов. Исследование математической модели иммунной системы позволяет сравнивать теоретические и экспериментальные результаты и уточнять предположения, положенные в основу математического моделирования. Иммунная система является высокоразвитой биологической системой, функция которой заключается в выявлении и уничтожении чужеродного агента, поэтому она должна распознавать разнообразных возбудителей. Иммунная система способна к обучению, запоминанию, распознаванию образов, аналогичными свойствами обладают искусственные нейронные сети. Искусственные нейронные сети, подобно биологическим, являются вычислительной системой с огромным числом параллельно функционирующих простых процессоров с огромным числом связей. Нейросетевые алгоритмы используются в кластеризации, визуализации данных, контроле и оптимизации управляемых процессов, разработке искусственных нейронных сетей. В работе исследуется математическая модель иммунной системы, которая моделируется с помощью искусственной нейронной сети и описывается системой дифференциальных уравнений с запаздыванием. При анализе модели используется аппарат математической теории оптимального управления, а именно принцип максимума для систем дифференциальных уравнений с запаздыванием в аргументе функции состояния и аппарат методов оптимизации, базирующийся на методе быстрого автоматического дифференцирования. Вместо традиционных методов программирования используется обучение полносвязной искусственной нейронной сети с помощью метода распространения ошибки.

Ключевые слова: математическая модель, многослойная нейронная сеть, иммунная система, оптимальное управление.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие компьютерной техники и когнитивных наук привело к появлению новых направлений, таких как нейроинформатика и биоинформатика, что в свою очередь способствовало развитию новых перспективных научных исследований в области использования искусственных нейронных сетей и математического моделирования сложных биологических объектов. Вместо традиционных методов программирования целесообразно использовать обучение искусственных нейронных сетей при математическом моделировании.

Иммунная система является важным объектом для изучения и моделирования адапционных процессов. Это – сложнейшая биологическая система, функции которой заключаются в выявлении и уничтожении чужеродных агентов, таких как болезнетворные микроорганизмы, инородные тела и переродившиеся клетки организма. Математическое моделирование в области иммунологии позволяет лучше понимать механизмы иммунных заболеваний, прогнозировать динамику развития заболевания, оценивать эффективность различных способов лечения и профилактики заболевания.

В нашей стране математическим моделированием иммунной системы занималась группа ученых под руководством Г.И. Марчука. В работах [1, 2] был использован колоссальный экспериментальный материал о строении биологических молекул, геноме человека, а для описания динамики процессов использовался математический аппарат теории дифференциальных уравнений. Построенные модели содержат большое число параметров, зависящих во времени, и определяемых на основе экспериментальных данных. Математические модели позволили Г.И. Марчуку найти механизм, помогающий организму выйти из хронической болезни, медики получили возможность количественно определять уровень иммунитета в организме человека.

Другим глубоким исследователем иммунных процессов и их связи с нейронными сетями является А.О. Тараканов [3]. Его исследования связаны с разработкой системы математических моделей обработки информации на основе результатов самосборки как биологического прототипа и исследованием математических моделей формальных иммунных сетей, обладающих способностями к обучению и распознаванию.

Большое внимание изучению иммунной системы и ее математическому моделированию, начиная с 80-х годов прошлого века, уделяли зарубежные ученые Рихтер [4], Хоффман [5], Фармер [6], Никосия [7], применявшие компьютерные методы для математического моделирования и обработки информации. В настоящее время возникла необходимость новых компьютерных методов для анализа и моделирования биологических процессов. В силу того, что иммунная система использует генетические механизмы, аналогичные тем, которые используются в биологической эволюции, ее можно моделировать и изучать с помощью искусственных нейронных сетей, что позволит вывести эти исследования на принципиально новый уровень.

Искусственные нейронные сети являются вычислительной системой с большим числом связей, способны обучаться, извлекать из избыточной информации существенные данные, быть устойчивыми к отклонениям входных данных.

Математические модели в области иммунологии создают основу для разработки более совершенных лечебных технологий, что является актуальным для жителей северных регионов, где наблюдается снижение иммунитета в силу тех или иных причин. Это, естественно, влечет за собой необходимость принятия дополнительных мер по иммуностимулированию, которое не может успешно развиваться без помощи математического моделирования.

В работах [5, 8] предложена модель иммунной системы, описанная системой обыкновенных дифференциальных уравнений, которая не учитывает время передачи сигнала от антител и антигенов. Целью представленной работы является разработка алгоритма обучения искусственной нейронной сети с учетом времени передачи сигнала для более точного прогнозирования возможности возникновения иммунного заболевания и распознавания разнообразных возбудителей заболевания.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Рассмотрим математическую модель иммунной системы, которая учитывает запаздывание в передаче сигнала. Обозначим через $x_i(t)$ концентрацию i -го типа антител, а через $y_i(t)$ – концентрацию i -го типа антигенов. На фиксированном отрезке времени $t \in [0, T]$ взаимодействие n типов антител и N типов антигенов описывается системой дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом:

$$\begin{aligned} \dot{x}_i(t) = & c \left[\sum_{j=1}^n w_{ji}(t) x_i(t-h_i) x_j(t-h_j) - \right. \\ & \left. - k_1 \sum_{j=1}^n w_{ij}(t) x_i(t-h_i) x_j(t-h_j) + \right. \end{aligned} \quad (1)$$

$$\left. + \sum_{j=1}^N w_{ji}(t) x_i(t-h_i) y_j(t-h_j) \right] - k_2 x_i(t), \quad i = \overline{1, n}.$$

В выражении (1) первая сумма описывает стимуляцию паратопа антитела i -го типа эпитопом антитела j -го типа (эпитоп – это часть макромолекулы антигена, которая распознается иммунной системой; часть антитела, распознающая эпитоп, называется паратопом).

Вторая сумма описывает подавление антитела i -го типа, в том случае, если его эпитоп опознан паратопом j -го типа. Очевидно, что вероятность столкновения антитела i -го типа и антитела j -го типа пропорциональна произведению концентраций этих типов антител $x_i(t-h_i) x_j(t-h_j)$.

Динамические коэффициенты $w_{ij}(t)$ определяют частоту взаимодействия. Здесь первый индекс относится к эпитопу, а второй – к паратопу.

Нормировочный параметр c характеризует частоту столкновений антител в единицу времени. Константа k_1 описывает возможное неравенство между стимуляцией и подавлением антител.

Третья сумма в выражении (1) отвечает за взаимодействие антител с антигенами. При исследовании модели будем считать концентрацию антигенов постоянной.

Четвёртое слагаемое характеризует время жизни антитела без учета взаимодействий с антигенами. Коэффициент k_2 определяет срок жизни клетки без взаимодействий.

В рассматриваемой модели функции $y_i(t)$, характеризующие концентрацию i -го типа антигенов, будем считать заданными экспериментальными данными.

Для исследования динамики системы на заданном интервале времени необходимо знать ее параметры k_1 , k_2 , c и весовые функции $w_{ij}(t)$, $i, j = \overline{1, n}$.

Будем рассматривать модель иммунной системы как полносвязную нейронную сеть и определять функции весовых коэффициентов методом обратного распространения ошибки.

В данной математической модели предполагается что $n \geq N$, а значит, уравнение можно записать (1) в виде:

$$\begin{aligned} \dot{x}_i(t) = & c x_i(t-h_i) \left[\sum_{j=1}^n x_j(t-h_j) (w_{ji}(t) - k_1 w_{ij}(t)) \right. \\ & \left. + \sum_{j=1}^N w_{ji}(t) y_j(t-h_j) \right] - k_2 x_i(t), \quad i = \overline{1, n}, \quad t \in [0, T], \end{aligned} \quad (2)$$

полагая, что $y_j(t) = 0$, $j = \overline{N+1, n}$.

Система (2) рассматривается с заданными начальными условиями, известными на интервалах запаздывания h_i

$$x_i(t) = a_i(t), \quad i = \overline{1, n}, \quad t \in [-h_i, 0], \quad (3)$$

где $a_i(t)$ – заданные функции, значения которых получено в результате эксперимента.

В рассматриваемой математической модели на весовые функции наложены параллелепипедные ограничения:

$$0 \leq w_{ij}(t) \leq 1, \quad i, j = \overline{1, n}, \quad t \in [0, T]. \quad (4)$$

Система уравнений (2) описывает полносвязную динамическую нейронную сеть, в которой связь между отдельными элементами сети определяется весовыми функциями $w_{ij}(t)$, $i, j = \overline{1, n}$, $t \in [0, T]$, а параметры задачи k_1 , k_2 , c и функции $y_i(t)$, $i = \overline{1, n}$ характеризуют функцию активации нейронной сети.

В работе предлагается метод обучения искусственной нейронной сети для определения весовых функции методом обратного распространения ошибки. Характерной особенностью данной математической модели является большое количество управляющих функций. Подбор весовых функций осуществляется с целью минимизации функционала, характеризующего ошибку обучения и энергию искусственной нейронной сети:

$$I(w) = \int_0^T \sum_{i,j=1}^n (M_1 w_{ij}(t) x_i(t) x_j(t) + M_2 w_{ij}^2(t)) dt + \\ + M_3 \sum_{i=1}^n (A_i - x_i(T))^2, \quad (5)$$

где M_i – весовые коэффициенты, A_i – известные состояния функций $x_i(t)$ в момент времени T , полученные экспериментальным путем.

Задача определения оптимальных весовых коэффициентов $w_{ij}(t)$ на заданном отрезке времени $[0, T]$ ставится следующим образом: требуется найти оптимальные значения весовых функций $w_{ij}(t)$, доставляющих минимум функционалу (5), при ограничениях (2), (4) и начальных условиях (3).

Если $M_1 = M_2 = 0$, то целью управления является построение такого оптимального управления, которое заданным начальным условиям ставит в соответствие оптимальную траекторию, удовлетворяющую граничному условию $A_i = x_i(T)$, $i = \overline{1, n}$.

Для решения задачи (2) – (5) воспользуемся принципом максимума Понтрягина для системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом.

Теорема. Пусть $\bar{w}_{ij}(t)$, $i, j = \overline{1, n}$ – оптимальные весовые коэффициенты в задаче (2) – (5), тогда существует абсолютно непрерывная вектор-функция $p(t): [0, T] \rightarrow R^n$, такая, что:

1) оптимальное управление удовлетворяет принципу максимума и определяется из условия

$$\bar{w}_{ij}(t) = \begin{cases} \Phi_{ij}(t), & \text{если } 0 < \Phi_{ij}(t) < 1, \\ 0, & \text{если } \Phi_{ij}(t) \leq 0, \\ 1, & \text{если } \Phi_{ij}(t) \geq 1, \end{cases} \quad i, j = \overline{1, n},$$

где функция переключения

$$\Phi_{ij}(t) = (-M_1 x_i(t) x_j(t) + \\ + c x_j(t - h_j) p_j(t) (x_i(t - h_i) + y_i(t - h_i)) - \\ - c k_1 p_i(t) x_i(t - h_i) x_j(t - h_j)) (2M_1)^{-1};$$

2) сопряженные функции $p_i(t)$, $i = \overline{1, n}$ являются решением системы дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом (7) и граничными условиями на правом конце (8):

$$\dot{p}_i(t) = M_1 \sum_{j=1}^n (w_{ij}(t) + w_{ji}(t)) x_j - \\ - c(1 - k_1) p_i(t + h_i) \sum_{j=1}^n w_{ji}(t + h_i) x_j(t + h_i - h_j) - \\ - c(1 - k_1) \sum_{j=1}^n p_j(t + h_j) w_{ij}(t + h_i) x_j(t + h_i - h_j) - \\ - c p_i(t + h_i) \sum_{j=1}^n w_{ji}(t + h_i) y_j(t + h_i - h_j) + k_2 p_i(t), \quad (7)$$

$$p_i(T) = 2(A_i - x_i^q), \quad p_i(t) = 0, \quad t > T, \quad i = \overline{1, n}. \quad (8)$$

Для определения оптимальных значений весовых коэффициентов $w_{ij}(t)$, $i, j = \overline{1, n}$, $t \in [0, T]$ необходимо решить краевую задачу принципа максимума (2), (3), (6) – (8), которая может быть решена с помощью численных методов, таких как метод многократной пристрелки, многократного шунтирование, быстрое автоматическое дифференцирование.

В данной работе в силу большой размерности по управлению использован метод быстрого автоматического дифференцирования, предложенный Евтушенко Ю.Г. в работе [9]. Согласно этому методу для численного решения краевой задачи (2), (3), (6) – (8) осуществляется дискретная аппроксимация непрерывной задачи на фиксированном отрезке времени $t \in [0, T]$ с заданной точностью, определяемой величиной шага интегрирования Δt . Величина запаздывания и отрезок интегрирования Δt связаны соотношением $h_i = v_i \Delta t$, причем шаг интегрирования подобран таким образом, чтобы величины v_i были целыми числами.

Аппроксимируем систему дифференциальных уравнений (2) с помощью схемы Эйлера ($i = \overline{1, n}, k = \overline{0, q-1}$):

$$x_i^{k+1} = x_i^k + \\ + \Delta t \left(c x_i^{k-v_i} \sum_{j=1}^n [w_{ji}^k x_j^{k-v_j} - k_1 w_{ij}^k x_j^{k-v_j} + w_{ji}^k y_j^{k-v_j}] - k_2 x_i^k \right). \quad (9)$$

Начальные условия запишутся в виде:

$$x_i^k = a_i^k, \quad k = -v_i, 0, \quad i = \overline{1, n}. \quad (10)$$

Ограничения на весовые функции имеют вид:

$$0 \leq w_{ij}^k \leq 1, i, j = \overline{1, n}, k = \overline{0, q-1}. \quad (11)$$

В данной работе минимизируемый функционал аппроксимируется по правилу левых прямоугольников целевой функцией:

$$I(w) = \Delta t \sum_{k=0}^{q-1} \sum_{i,j=1}^n \left(M_1 w_{ij}^k x_i^k x_j^k + M_2 (w_{ij}^k)^2 \right) + M_3 \sum_{i=1}^n (A_i - x_i^q)^2,$$

где $w = \{w_{ij}^k, i, j = \overline{1, n}, k = \overline{0, q-1}\}$.

Задача (9) – (12) представляет собой дискретную задачу оптимального управления с запаздыванием, в которой при заданных параметрах k_1, k_2, c, A_i, M_i требуется определить оптимальное значение управляющих величин $\overline{w_{ij}^k}, i, j = \overline{1, n}, k = \overline{0, q-1}$.

Для реализации метода быстрого автоматического дифференцирования определим градиент минимизируемой функции в дискретной задаче оптимального управления (9) – (12) ($i, j = \overline{1, n}, k = \overline{0, q-1}$):

$$\frac{dI(w)}{dw_{ij}^k} = M_1 \Delta t (x_j^k x_i^k + 2w_{ij}^k) - p_i^{k+1} c x_i^{k-v_i} \Delta t (x_j^{k-v_j} - k_1 x_j^{k-v_j} + y_j^{k-v_j}),$$

где сопряженные коэффициенты p_i^k вычисляются по формулам ($i = \overline{1, n}, k = \overline{1, q-1}$)

$$\begin{aligned} p_i^k &= p_i^{k+1} - M_1 \Delta t \sum_{j=1}^n (x_j^k (w_{ji}^k + w_{ij}^k)) + \\ &+ c p_i^{k+v_i+1} \Delta t \sum_{j=1}^n (x_j^{k+v_i-v_j} (w_{ji}^{k+v_i} - k_1 w_{ij}^{k+v_i}) + w_{ji}^{k+v_i} y_j^{k+v_i-v_j}) + \\ &+ c \Delta t \sum_{j=1}^n (p_j^{k+v_i+1} x_j^{k+v_i-v_j} (w_{ij}^{k+v_i} - k_1 w_{ji}^{k+v_i})) - p_i^{k+1} k_1 \Delta t, \\ p_i^q &= (-2x_i^q + 2A_i), i = \overline{1, n}. \end{aligned}$$

Заметим, что если верхний индекс $l = k + v_i + 1 > q$, то $p_i^l = 0$.

Процесс поиска оптимального управления является итерационным. Переход от m -ой итерации к $(m+1)$ -ой итерации осуществляется по формуле:

$$w_{ij}^{k(m+1)} = w_{ij}^{k(m)} - \alpha \frac{dI^{(m)}(w)}{dw_{ij}^k}, i, j = \overline{1, n}, k = \overline{0, q-1}, m = 1, 2, \dots,$$

где α – регулируемый шаг градиентного спуска.

Критерии остановки вычислительного процесса могут быть различными. В предложенной работе вычислительный процесс заканчивается при выполнении условия

$$|I^{(m)} - I^{(m+1)}| < \varepsilon_1.$$

Здесь ε_1 – точность вычислений.

Одна из основных проблем математической иммунологии – дефицит качественных экспериментальных данных. Эта проблема в последнее десятилетие начинает разрешаться, так как появился целый ряд новых измерительных методов,

позволяющих делать высококачественные анализы биоматериалов. Среди методов стоит особо выделить многофотонную микроскопию и резонансный перенос энергии флуоресценции. Многофотонная микроскопия позволяет строить динамическую трехмерную картину тканей и органов с точностью до 30 нм и продолжительностью до нескольких минут; резонансный перенос энергии флуоресценции позволяет наблюдать за передвижением меченых белков в живой клетке с точностью до 10 нм. Сбор и анализ качественных статистических данных представляет собой тему отдельного научного исследования, поэтому в данной работе приведены результаты численного эксперимента для тестового примера (рис. 1).

Численный эксперимент проводился при входных данных:

- количество нейронов $n = 4$;
- время эксперимента $T = 5$ секунды;
- коэффициент, определяющий неравенство между стимуляцией и подавлением антител $k_1 = 0.5 \text{ сек}^{-1}$;
- коэффициент, определяющий срок жизни клетки без взаимодействий с антигенами $k_2 = 0.3 \text{ сек}^{-1}$;
- коэффициент, характеризующий частоту столкновений антител в единицу времени $c = 2 \text{ сек}^{-1}$;
- концентрация антител в начальный момент времени $x(0) = (0.5, 0.55, 0.45, 0.45)$ моль;
- концентрация антител в конечный момент времени $A = (1.0, 0.95, 0.8, 1.0)$ моль;
- концентрация антигенов в начальный момент времени $y = (0.1, 0.1, 0.1, 0.1)$
- и параметры метода $\Delta t = 0.1, \varepsilon = 10^{-10}$.

Рис. 1. Графики оптимальных траекторий

Оптимальное решение задачи, то есть обучение нейронной сети было получено за 244 итерации (за 143050 микросекунды). Численный эксперимент показал, что построенное решение с большой точностью удовлетворяет заданным параметрам задачи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показывает, что предложенный метод является эффективным для построения оптимального решения поставленной задачи, а именно определение оптимальных весовых

коэффициентов искусственной нейронной сети, которые обеспечивают достаточно точное описание рассматриваемой математической моделью биологического процесса в иммунной системе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии / Г. И. Марчук ; предисл. Р. В. Петрова. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Наука, Гл. ред. физ.-мат. лит., 1985. - 240 с.
2. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. - М.: Наука, 3-е изд., 1991.
3. Tarakanov A.O. Formal peptide as a basic of agent of immune networks: from natural prototype to mathematical theory and applications I A.O. Tarakanov II Proceedings of the I Int. workshop of central and Eastern Europe on Multi-Agent Systems (CEEMAS'99). - St. Petersburg, Russia, June 1-4, 1999. - P.281-292.
4. Richter P.H. A network theory of the immune system // Eur. J. Immunol. 5, 1975.
5. Hoffmann G.W., Benson M.W., Bree G.M., Kinahan P.E. A teachable neural network based on an unorthodox neuron // Physica 22D, 1986. P. 233 – 246.
6. Farmer J. D., Packard N., Perelson A., The immune system, adaptation and machine learning, Physica D, vol. 2, pp. 187-204, 1986.
7. Cutello V., Nicosia G., Pavone M., Timmis J. An Immune Algorithm for Protein Structure Prediction on Lattice Models, IEEE Transactions on Evolutionary Computation, vol. 11, no. 1, pp. 101-117, 2007.
8. Андреева Е.А., Шаповалова И.А. Использование нейросетевых алгоритмов в задачах математического моделирования // Математические методы управления. Тверь, 2016. С. 34-41.
9. Евтушенко Ю. Г. Оптимизация и быстрое автоматическое дифференцирование // Научное издание ВЦ РАН, 2013.

Шаповалова Инна Анатольевна – доцент кафедры компьютерной безопасности и математических методов управления, ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет», тел. (4822)585683, e-mail: Shapovalova.IA@tversu.ru.

TIME DELAY NEURAL NETWORK MODELING IMMUNE SYSTEM

I.A. Shapovalova

Biysk Technological Institute, Biysk

Abstract – Modern immunology can not be developed successfully without the help of mathematical modeling. Mathematical models are an effective way filter and indicator of the correctness of the selected assumptions. Mathematical models allow us to give a correct interpretation of the results, to select criteria for evaluating the correctness and that help the development of the numerical methods and algorithm. The research of the mathematical model of the immune system allow to compare theoretical and experimental results and clarified mathematical assumptions laid down in the basis of mathematical modeling. The immune system is a highly developed biological system, whose function is to detect and destroy foreign substance, so it needs to recognize a variety of pathogens. The immune system is capable of learning to remember the recognitions of images. The similar properties possess artificial neural networks. Similar to biological ones artificial neural networks are computer systems with a huge number of parallel functioning simple processors and with a large number of connections. Neural networks algorithms are used in clustering, data visualization, control and optimization of processes, the development of artificial neural networks. In the article we consider mathematical model of immune system modeled with the help of artificial multi layer neural net described by the system of differential equations with delay in argument of state functions. The model is analyzed with the help of the theory of optimal control namely the maximum principle of Pontrjagin for the systems of differential equations with delay in argument of the state functions. The method of optimization is based on the method of fast automatic differentiations. Instead of traditional methods of programming the training of the fully connected neural networks and the error propagation method are used.

Index terms: mathematical model, recurrent neural network, immune system, optimal control.

REFERENCES

1. Marchuk G.I. Matematicheskie modeli v immunologii / G. I. Marchuk ; predisl. R. V. Petrova. - 2-e izd., pererab. i dop. – Moskva : Nauka, Gl. red. fiz.-mat. lit., 1985.
2. Marchuk G. I. Matematicheskie modeli v immunologii. Vychislitelnye metody i eksperimenty. – M.: Nauka, 3-e izd., 1991.
3. Tarakanov A.O. Formal peptide as a basic of agent of immune networks: from natural prototype to mathematical theory and applications I A.O. Tarakanov II Proceedings of the I Int. workshop of central and Eastern Europe on Multi-Agent Systems (CEEMAS'99). - St. Petersburg, Russia, June 1-4, 1999. - P.281-292.
4. Richter P.H. A network theory of the immune system // Eur. J. Immunol. 5, 1975.
5. Hoffmann G.W., Benson M.W., Bree G.M., Kinahan P.E. A teachable neural network based on an unorthodox neuron // Physica 22D, 1986. P. 233 – 246.
6. Farmer J. D., Packard N., Perelson A., The immune system, adaptation and machine learning, Physica D, vol. 2, pp. 187-204, 1986.
7. Cutello V., Nicosia G., Pavone M., Timmis J. An Immune Algorithm for Protein Structure Prediction on Lattice Models, IEEE Transactions on Evolutionary Computation, vol. 11, no. 1, pp. 101-117, 2007.
8. Andreeva Ye.A., Shapovalova I.A. Ispolzovanie neyrosetevykh algoritmov v zadachakh matematicheskogo modelirovaniya // Matematicheskie metody upravleniya. Tver, 2016. S. 34-41.
9. Yevtushenko Yu. G. Optimizatsiya i bystroe avtomaticheskoe differentsirovanie // Nauchnoe izdanie VTs RAN, 2013.

Shapovalova Inna Anatolievna – associate professor, Computer Security and Mathematical Methods of Control Department, Federal State Budget Educational Institution Of Higher Education "Tver State University", (4822)585683, e-mail: Shapovalova.IA@tversu.ru.