УДК 008.2, 001.18

ББК 74.04(2)

DOI:10.33065/2307-1052-2020-1-31-133-142

Прямые и обратные задачи клинической практики на примере анализа данных термометрии

Семущин Иннокентий Васильевич,

доктор технических наук, профессор кафедры информационных технологий факультета математики, информационных и авиационных технологий, ORCID ID: 0000-0002-3687-1110, Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

Цыганова Юлия Владимировна,

доктор физико-математических наук, профессор кафедры информационных технологий факультета математики, информационных и авиационных технологий, ORCID ID: 0000-0001-8812-6035, Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

Аннотация. Математическую основу анализа ряда результатов клинического исследования составляет подгонка заранее выбранной модели (в простейшем примере – линейной комбинации базисных функций) под экспериментальные данные с одним из критериев качества, например, с критерием наименьших квадратов. Однако какой бы ни была выбранная модель и каким бы ни был критерий качества подгонки, такая задача, называемая *прямой задачей* анализа, не предусматривает опоры на понимание тех динамических законов биофизики – ввиду их сложности или неизвестности, – которые диктует временное поведение наблюдаемых данных. Настоящая работа изучает вопрос: какие выгоды или преимущества может приносить *обратная задача* математического моделирования таких законов при ее включении в анализ природных или экспериментальных данных.

Ключевые слова: клиническая практика, термометрия, гомеостаз, циркадный ритм, параметрическая идентификация, обратные задачи.

Direct and Inverse Problems of Clinical Practice when Analysing Thermometry Data

Semushin Innokenty V.,

Doctor of Technical Sciences, Professor, Department of Information Technology, School of Mathematics, Information and Aviation Technologies, ORCID ID: 0000-0002-3687-1110, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Tsyganova Iulia V.,

Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Department of Information

Technologies, School of Mathematics, Information and Aviation Technologies, ORCID ID: 0000-0001-8812-6035, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Abstract. The mathematical basis for the analysis of clinical research results is the fitting of a pre-selected model (for example, a linear combination of basis functions) to experimental data with one of the quality criteria (for example, with the least squares criterion). However, whatever the selected model is and whatever the quality criterion of fitting is, such a *direct problem* of analysis does not provide a basis for understanding the dynamic laws of biophysics. It happens because of their complexity or obscurity, which is dictated by the temporal behavior of the observed data. This paper studies what the benefits or advantages of the inverse problem of mathematical modeling of such laws are when it is included in the analysis of natural or experimental data.

Keywords: clinical practice, thermometry, homeostasis, circadian rhythm, parametric identification, inverse problems.

1. Введение. Любая наука занимается изучением явлений с точки зрения взаимодействия причин и следствий. Прямые задачи, отталкиваясь от причин, определяют следствия. Обратные задачи – это процесс выявления из имеющихся данных тех причин, которые породили эти данные. Исторически, термин «обратные задачи» вошел в обиход в 60-х годах 20-го века, главным образом благодаря идеям А. Н. Тихонова и М. М. Лавреньева в связи с классической проблемой граничных значений для известных уравнений математической физики.

Обратные задачи являются наиболее важными математическими задачами любой науки: они сообщают нам значения тех параметров, которые мы не можем наблюдать. Они имеют широкое применение: идентификация систем, оптика, радиолокация, акустика, связь, астрономия, дистанционное зондирование, обработка сигналов, диагностическая визуализация, медицинская интроскопия, компьютерное зрение, геофизика, океанография, неразрушающий контроль и множество других. Первая международная конференция, посвященная обратным задачам, состоялась в Гонконге в 2002 году (одному из авторов этой статьи довелось в ней участвовать [Semoushin 2003]).

В клинической практике широко используются решения прямых задач. Возьмите листовку, сопровождающую любое лекарственное средство. В ней подробно описаны фармакодинамика, фармакокинетика, показания к применению, противопоказания, побочное действие и др. Лекарство – это фактор, вызывающий определенное последствие. Экспериментальным методом – на множестве добровольцев, например, – действие этого фактора изучали и в итоге статистически обобщили, что отражено в соответствующей листовке. Однако, чтобы клиницисты могли делать правильные назначения применительно к конкретному, а не статистически среднему пациенту, им нужны решения обратной задачи, а именно: по собранным результатам замеров (для конкретного пациента) температуры тела, уровня глюкозы в крови, артериального давления и т. п. – назначать то или иное лекарство.

Критический этап процедуры анализа экспериментальных данных – выбор модели, хотя понятие *правильный выбор* заранее не определено. Отбор *адекватной* модели из некоторого класса производят итеративно по схеме, названной *методологией Бокса–Дженкинса* [Adhikari 2013: 23–24], в три этапа: *идентификация модели, оценивание параметров и диагностическая проверка*. Меры адекватности могут быть разные: Variance Accounted For (VAF), Akaike Information Criterion (AIC), Bayesian Information

Criterion (BIC) и другие. О модели судят постфактум: модель оказалась удачна, целесообразна, уместна, или же нет. Однако такая практика выбора наилучшей модели данных часто остается формальной, если постулирует статический класс моделей, то есть, без учета тех динамических законов физики, – как правило, ввиду их сложности или неизвестности, – которые диктуют наблюдаемое поведение данных. Настоящая работа поднимает вопрос:

Какие выгоды или преимущества может приносить учет динамических, стохастических представлений при их включении в методологию моделирования данных?

Данная работа предлагает искать решение указанного вопроса именно в этом широком классе моделей, но не в общем виде, – что было бы невозможно из-за неисчислимого многообразия изучаемых природных явлений, – а продемонстрировать это на примере.

В качестве примера в работе использованы данные суточной термометрии человека, применяемые в клинической практике, где не столь важно видеть типовые компоненты ряда значений (тренд, периодичность или хаотичность видны врачу с первого взгляда), а важнее получать более детальные оценки текущего и, главное, будущего состояний пациента, чтобы своевременно предупредить опасное развитие событий.

Текст статьи организован следующим образом. Разделы 2, 3 и 4 включены для характеристики прямой задачи, применяемой широко в клинической практике: от общей информации (разд. 2) до материалов конкретной клиники (разд. 3) и практического решения этой задачи (разд. 4). Раздел 5 характеризует обратную задачу. Он содержит представление о доступных данных как о результате наблюдения за работой скрытого от нас механизма теплового гомеостаза – в виде дискретных уравнений в пространстве состояний с последующей идентификацией неизвестных параметров. Заключительный разд. 6 обобщает выводы данной работы.

2. Проявление циркадного ритма в данных термометрии: прямая задача

Основным инструментом изучения сложных биологических процессов – таких как гомеостаз (homeostasis) [Нефедов 1991] – является построение для них адекватных (то есть, удовлетворительных) математических моделей. Такие исследования активно проводятся [Kingma 2012].

Рис. 1. Типичные графики суточной термометрии человека [Kelly 2006]. Сравнение пищеварительной, ректальной (прямокишечной) и аксиллярной (подмышечной) температуры тела для определения циркадного (суточного) ритма внутренней температуры в процессе клинических исследований.

Механизмы гомеостаза (причины) нам не известны, мы можем наблюдать лишь его проявления (следствия). Гомеостаз проявляет себя в процессе терморегуляции живого организма. Рассмотрим один из многочисленных примеров графика суточной динамики температуры тела здорового человека (рис. 1).

*Note: Acrophase, Amplitude, and MESOR are standardized terms used for describing chronobiological rhythms. These terms are defined as:

ACROPHASE: Measure of the crest time of a rhythm from the cosine curve best fitting the data. It provides the timing of a rhythm in relation to a defined reference point of time. Local midnight is often used for time point for circadian rhythms. It can be expressed in degrees ($360^\circ=1$ period) or time units (hours and minutes for circadian rhythms, days or months for longer rhythms).

AMPLITUDE: One half of the extent of the change in height of a wave (the difference between the maximum height of the wave and the rhythm-adjusted mean [MESOR] of the wave form).

Midline Estimating Statistic of Rhythm (MESOR): The value midway between the highest and lowest values of the (cosine) function best fitting to the data.

	Rectal	Axillary
Mesor	98.94° F (37.19° C)	96.82° F (36.01° C)
Amplitude	0.85° F (0.47° C)	0.92° F (0.51° C)
Acrophase	16:12	18:57

Adapted from: Thomas KA, Burr R, Wand SY, et al. Axillary and thoracic skin temperatures poorly comparable to core body temperature circadian rhythm: results from 2 adult populations. *Biol Res Nurs* 2004;5:187-194.

Рис. 2. Акрофаза, Амплитуда и MESOR (Midline Estimating Statistic of Rythm). Акрофаза есть время, которое занимает гребень косинусной кривой, наилучшим образом приближающей экспериментальные данные. Амплитуда есть разность между наивысшей точкой этой косинусной кривой и MESOR. Величина MESOR равна средней линии между наивысшим и наименьшим значениями этой косинусной кривой. Иными словами, это – среднее значение, основанное на распределении экспериментальных данных вдоль циклов циркадного ритма при аппроксимации данных косинусной функцией [Kelly 2006] (как правило, по методу наименьших квадратов, МНК).

Длительное наблюдение за этим процессом у множества людей подсказывает идею о наличии в нем двух составляющих: периодической и стохастической. Определением периодической составляющей по данным наблюдений и последующей статистической обработкой результатов занимается прямая задача. В источнике [Kelly 2006] можно найти формулировки стандартизованных терминов для периодической составляющей (рис. 2).

Подбирая для нее модель, следуют *принципу экономии*, – он известен как *принцип бритвы Оккама* [Agrawal 2013:16]: “сталкиваясь с рядом конкурирующих и адекватных объяснений, выбирайте наиболее простое”. Наиболее простым генератором периодической компоненты является гармонической осциллятор $x_1(t_k) = A_N \sin(k\omega_N t + \phi_N)$ с неопределенными, в общем случае, амплитудой A_N и фазой ϕ_N , но с известным периодом (сутки, 24 часа). Переход от синусоидальной функции к косинусоидальной не обсуждаем: он достигается смещением фазы на 90° . Неопределенность A_N задает возможное наличие аномалий, то есть отклонений от понятия “здоровый человек”, а неопределенность ϕ_N допускает смещение ритма вдоль оси времени.

3. Полученные в клинике исходные данные термометрии: прямая задача

Основаниями для изложенных модельных представлений служат реальные данные суточной термометрии. Для их получения Ульяновская областная клиническая больница (<http://www.uokb.ru/>) проводила специальные исследования. Полученные данные сохранялись в базе данных и затем были предоставлены нам под названием “Выгрузка

термометрии”¹. Суточная термометрия выполнялась по специальному плану эксперимента [Майорова 2014]. В его реализации принимали участие в качестве испытуемых здоровые добровольцы среднего (почти одинакового) возраста. Согласно плану, замеры температуры производились автоматически датчиками, наклеенными на теле, каждые 5 минут с точностью в течение суток. Для проведения топической суточной термометрии применяли программно-аппаратный комплекс КМТП-01-МИДА и соответствующую оригинальную методику (Патент РФ № 2344750, приоритет от 13.06.2007). Были получены реализации процесса циркадного ритма температуры тела группы здоровых людей. Их осреднение приводит к понятию “нормальный ритм”.

4. Аппроксимация данных по методу наименьших квадратов: прямая задача

Располагая результатами y_k экспериментов, предположим, что они ведут себя (в среднем) как гармонический осциллятор:

$$y_k \approx \theta^* + A_n \sin(k\omega_n \tau + \phi_n) = \theta^* + a_n \sin(k\omega_n \tau) + b_n \cos(k\omega_n \tau) \triangleq \tilde{y}_k,$$

$$v_k \triangleq y_k - \tilde{y}_k; \tilde{y}_k \triangleq \theta^* + a_n \sin(k\omega_n \tau) + b_n \cos(k\omega_n \tau),$$

$$k = 1, 2, \dots, K > 3; a_n = A_n \cos \phi_n, b_n = A_n \sin \phi_n.$$

Формально, вектор данных $y \triangleq [y_1 | \dots | y_K]^T$ получает модельное представление $y = Hx + v$, где

$$H = \begin{bmatrix} 1 & \sin(1\omega_n \tau) & \cos(1\omega_n \tau) \\ 1 & \sin(2\omega_n \tau) & \cos(2\omega_n \tau) \\ \dots & \dots & \dots \\ 1 & \sin(K\omega_n \tau) & \cos(K\omega_n \tau) \end{bmatrix},$$

с неизвестным трехмерным вектором $x \triangleq [\theta^* | a_n | b_n]^T$ и модельной погрешностью, представленной К-вектором v . Эта модель линейна в отношении x , так как $T_n = 24$ часа = 1440 минут и $\omega_n \triangleq 2\pi/T_n$ – известные величины, $\tau = 5$ минут. Модельные функции

$$\tilde{y}_k \triangleq \theta^* + A_n \sin(k\omega_n \tau + \phi_n) = \theta^* + a_n \sin(k\omega_n \tau) + b_n \cos(k\omega_n \tau),$$

$k=1, 2, \dots, K$, когда они наилучшим образом приближают данные y , должны использовать оптимальные (в смысле наименьших квадратов) параметры x . Эти x удовлетворяют так называемым *нормальным уравнениям*:

$$(H^T H) \hat{x} = H^T y.$$

Во время эксперимента мы отобрали аксиллярные замеры температуры, признанные имеющими законную силу (не было грубых ошибок) для $N=18$ испытуемых. Затем мы осреднили эти данные, получив таким образом последовательность температур, чтобы подставить ее в качестве вектора y в вышеназванные нормальные уравнения.

Действуя таким образом, мы нашли $\hat{x} = [34,78^\circ \text{C} | 0,8141 | -0,0661]^T$. Это МНК-решение означает, что $\theta^* \approx 34,78^\circ \text{C}$, $a_n \approx 0,81$, $b_n \approx -0,06$, и $A_n \approx 0,81$.

Следующий рис. 3 показывает y_k (синие кружки), полученные из реальных данных путем осреднения по $N=18$ индивидуальным данным, по сравнению с МНК-модельными измерениями

$$\hat{y}_k \triangleq h_k^T \hat{x} = \hat{\theta}^* + \hat{a}_n \sin(k\omega_n \tau) + \hat{b}_n \cos(k\omega_n \tau)$$

(линия из красных крестиков на рисунке), где h_k^T есть k -я строка матрицы H , т. е.

$$h_k^T = [1 | \sin(k\omega_n \tau) | \cos(k\omega_n \tau)].$$

1. Данные термометрии любезно предоставил А. Б. Песков – доктор мед. наук, профессор Ульяновского государственного университета.

Рис. 3. Результаты прямой (статической) задачи: Подгонка с помощью синусоидальной кривой временной серии осредненных реальных данных.

Здесь мы приходим к следующим выводам:

1. Хотя одновременное решение нормальных уравнений, примененное к этой (прямой) задаче, может быть формально заменено на (К-й) шаг в серии последовательных, построчных решений в процедуре калмановского типа [Семущин 2011:274], это не меняет существа дела: СЛАБОСТЬ этого решения, отмеченную ниже в пп. 2 и 3.

2. Она заключается в том, что эта задача полностью игнорирует динамические причины, которые диктуют поведение случайной компоненты в наблюдаемых данных.

3. Нединамическая природа этой прямой задачи и свойственного ей МНК-решения делает ее не вполне достаточным инструментом обработки данных термометрии.

4. Полезность этого решения ограничена для клиницистов тем, что оно оценивает лишь *MESOR*, что обозначено здесь как θ^* , и Амплитуду $A_n = \sqrt{a_n^2 + b_n^2}$ синусоидальной волны, как они официально определены в медицинской практике (см. рис. 2), и ее фазу $\phi_n = \arctan(b_n/a_n)$ через оценки параметров $a_n = A_n \cos(\phi_n)$ и $b_n = A_n \sin(\phi_n)$.

5. Вектор $\hat{x} \triangleq [\hat{\theta}^* | \hat{a}_n | \hat{b}_n]^T$ доставляет оценки, необходимые для указанного выше пункта 4.

6. Вектор $\hat{x} \triangleq [\hat{\theta}^* | \hat{a}_n | \hat{b}_n]^T$ порождает стартовую информацию для запуска обратной задачи – динамической (калмановского типа) подгонки данных, а именно: θ^* , и начальные значения $x_1(0) = b_n$, $x_2(0) = a_n \omega_n$, как видно из следующего разд. 5.

5. Динамическое моделирование данных с идентификацией: обратная задача

Стохастическую составляющую модели теплового гомеостаза представим гауссовским марковским процессом первого порядка, который содержит два неизвестных параметра, требующие идентификации: диффузия и интервал корреляции (коэффициент сноса).

Линейные дискретные динамические модели суточной динамики теплового гомеостаза, представленные разностными уравнениями в пространстве состояний, впервые построены в [Semushin 2013]. Метод активной параметрической идентификации таких

моделей подробно рассмотрен в [Semushin 2016]. Следуя этим работам, представим динамическую модель суточной термометрии теплового гомеостаза здорового человека в следующем виде:

$$\left. \begin{aligned} dx_1(t) &= x_2(t)dt, \\ dx_2(t) &= -\omega_N^2 x_1(t)dt, \\ dx_3(t) &= -(1/T)(x_3(t) - \theta^*)dt + \sigma\sqrt{2/T}d\beta(t), \end{aligned} \right\} \begin{array}{l} \text{уравнения} \\ \text{состояния} \\ \text{физической} \\ \text{модели} \end{array} \quad (1)$$

где $\omega_N = 2\pi/T_N$ рад/мин, $T_N = 24$ ч, $x_1(t_k) = a_N \sin(k\omega_N t) + b_N \cos(k\omega_N t)$, $x_3(t)$ – случайный процесс Орнштейна-Уленбека, параметры $T > 0$ и $\sigma > 0$ – неизвестны, $\beta(t)$ – стандартный винеровский процесс (с нулевым средним и единичной диффузией), $\lim_{t_0 \rightarrow -\infty} \beta(t_0) = 0$ (a.s.), θ^* – среднесуточное значение температуры тела: $A_N = \sqrt{a_N^2 + b_N^2}$.

Имеем: текущая температура $x_1(t) + x_3(t)$ измеряется каждые $\tau = 5$ минут датчиком с погрешностью измерения $v(t_k)$; процесс $v \triangleq \{v(t_k)\}$ моделируется как дискретный белый шум с ковариацией R :

$$y(t_k) = x_1(t_k) + x_3(t_k) + v(t_k) \quad \text{уравнение измерений} \quad (2)$$

Для системы (1)–(2) предложены различные эквивалентные представления, получаемые невырожденными преобразованиями базиса [Semushin 2013]. Используем один из этих вариантов – модель **3dDRCM** (3-мерная жорданова модель в вещественном базисе, помеченном *):

$$y_k = \underbrace{\begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}}_H x_k^* + v_k, \quad k = 1, 2, \dots, K, \quad (3)$$

$$\begin{aligned} y_k &= \underbrace{\begin{bmatrix} \cos(\omega_N \tau) & -\sin(\omega_N \tau) & 0 \\ \sin(\omega_N \tau) & \cos(\omega_N \tau) & 0 \\ 0 & 0 & d \end{bmatrix}}_\Phi x_k^* + \underbrace{\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1-d \end{bmatrix}}_{B_d} u_k \\ &+ \underbrace{\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \sigma\sqrt{1-d^2} \end{bmatrix}}_{G_d} w_{d,k}, \quad k = 0, 1, \dots, \quad x_0 = 0,65 [0,5 \mid -0,5 \mid 0,0]^T, \end{aligned} \quad (4)$$

где $\lambda \triangleq 1/T$, $d \triangleq e^{-\lambda \tau}$ – неизвестные параметры. В модели (3)–(4) $w_{d,k}$ – дискретный белый шум с нулевым средним и ковариацией $Q=1, 0$; $u_k = \theta^*$;

ошибка измерений $v_k \sim N(0, R)$ с ковариацией $R=0,1^2$. На данном этапе считаем, что неопределенный векторный параметр модели $\theta \triangleq [\lambda \mid \sigma]^T$ состоит из двух неизвестных величин: λ и σ . Требуется идентифицировать “истинное” значение $\theta^0 = [\lambda^0 \mid \sigma^0]^T$ этого параметра по имеющимся измерительным данным $Y_1^K = \{y_1, y_2, \dots, y_K\}$, где K – количество измерений; $K=288$ для суточного мониторинга с интервалом в 5 минут. Под “истинным” понимаем то значение, которое обеспечивает наилучшую аппроксимацию сложного процесса гомеостаза суточной температуры для в среднем здорового человека в классе линейных инвариантных во времени систем, которому принадлежит физически структурированная модель (3)–(4).

Первый этап – 1°) идентификация векторного параметра θ модели (3)–(4) по каждой реализации отдельно и 2°) проверка адекватности этой модели, когда она использует среднее $\bar{\theta}$ из отдельно полученных оценочных значений θ_n параметра θ , $n=1, \dots, N$, $N=18$ (выборка температурных кривых с одинаковым временем начала измерений – 19:30 – в течение одних суток).

Вычислительные эксперименты 1° и 2° первого этапа проводим на имеющихся данных (см. разд. 3).

Эксперимент 1°: По каждой реализации проведем параметрическую идентификацию. Для этого применяем метод вспомогательного функционала качества (ВФК) [Семущин 1985, Semushin 2011, Semushin 2013] с минимизацией ВФК одним из известных градиентных методов [Васильев 2002] – используем Matlab-функцию `fminunc`. Отдельные результаты осредним: $\bar{\theta} = \sum_{n=1}^N \theta_n$. Получены следующие средние оценочные значения: $\bar{\lambda} = 0,0168$ и $\bar{\sigma} = 1,9252$.

Эксперимент 2°: Эти значения $\bar{\lambda}$ и $\bar{\sigma}$ подставим в модель **3dDRCM** и сгенерируем на их основе $N=18$ реализаций модельных измерений, чтобы их осреднить и затем сравнить с реальными осредненными измерениями с целью подтвердить или опровергнуть правомочность применения предложенной модели (3)–(4) с этими оцененными $\bar{\lambda}$ и $\bar{\sigma}$; результат показан ниже на рис. 4. Средние по интервалу измерений значения для осредненных реальных и модельных данных равны, соответственно, $m_1=37,78$ и $m_2=34,73$. Сниженный средний уровень температуры объясняется тем, что в некоторых температурных кривых из рассмотренной выборки присутствуют anomальные данные, полученные вследствие отклеивания от кожного покрова таблетки-термометра.

Визуально можно судить, что модельные данные, в целом, повторяют картину реальных данных. Следовательно, данная модель, являясь простой, может быть принята, поскольку “схватывает” эффект скрытого от нас процесса теплового гомеостаза, а не просто аппроксимирует данные. На этом основании считаем, что теперь можно принять оценочные значения параметров $\bar{\lambda} = 0,0168$ и $\bar{\sigma} = 1,9252$ за “истинные”: $\lambda^0=0,0168$ и $\sigma^0=1,9252$.

Второй этап – испытания возможностей построенного оптимального оценителя. Найденные значения λ^0 и σ^0 подставим в уравнения фильтра Калмана, который соответствует модели **3dDRCM** и с его помощью будем оценивать температурное состояние случайно выбранного пациента по его реальным данным; результат – на рис. 5.

По рис. 5 видно, что оценки температуры согласуются с реальными данными пациента: этот метод позволяет получать удовлетворительные оценки температуры тела конкретного человека по измерениям прошедшего дня и, возможно, предсказывать ход процесса на следующий день.

Рис. 4. Реальные данные измерений (синие кружки) и измерения, смоделированные на основе модели **3dDRCM** (красные крестики). Оба графика – после усреднения по реализациям.

Рис. 5. Реальные данные измерений (синие кружки) и оценки температуры, полученные при вычислении по алгоритму Калмана, построенного на основе модели **3dDRCM** (черная сплошная линия).

Результаты вычислительных экспериментов этого раздела, обобщенно представленные рисунками 4 и 5, подтверждают целесообразность применения изложенного подхода – решения обратной задачи.

6. Заключение

Общезначимые выводы данной работы базируются на результатах двух различных подходов к моделированию временных рядов на примере задачи анализа экспериментальных данных суточной термометрии группы здоровых добровольцев среднего возраста.

Первый рассмотренный подход к моделированию данных суточной термометрии выполнен по классической схеме МНК-подгонки параметров линейной статической модели к имеющимся реальным осредненным данным. Это означает решение прямой задачи моделирования.

В данном случае получить полную полезную модель не удастся, поскольку такое решение позволяет оценивать лишь одну – детерминистскую составляющую процесса. Метод наименьших квадратов в этой задаче не восстанавливает стохастическую часть процесса. Численный эксперимент подтверждает априорно известный периодический ход процесса. Само по себе это дает лишь грубую аппроксимацию прошлых данных. Для прогнозирования процесса такой результат практического интереса не представляет, поскольку игнорирует влияние случайных факторов на процесс.

Второй подход к моделированию данных суточной термометрии использует представление об этих данных как о наблюдаемых результатах работы скрытого биофизического механизма теплового гомеостаза человеческого организма с учетом неизвестных случайных факторов, в том числе, и случайных ошибок измерения. Чтобы учесть динамический характер этого механизма, его модель выражена стохастическими рекуррентными уравнениями в пространстве состояний с алгоритмом последующей идентификации модельных параметров.

Численные эксперименты подтверждают, что применение динамической и стохастической модели порождения данных придает алгоритму способность “схватывать” неизвестную природу механизма теплового гомеостаза, а не просто аппроксимировать прошлые экспериментальные данные. Эта особенность особо полезна для прогнозирования процесса конкретного пациента на ближайшее будущее, например, на следующие сутки.

В целом, результаты проведенного сравнительного экспериментального исследования прямых и обратных задач применительно к анализу биофизических данных показывают, что обратные задачи более сложны, но они, – благодаря обоснованному включению ряда динамических и случайных факторов, – позволяют отойти от сравнительно более простых формализмов прямых задач и тем добиваться большей точности и полезности результатов анализа, оценивания и прогнозирования процессов в сложных системах.

Источники и литература:

1. Semoushin I. V. Identifying parameters of linear stochastic differential equations from incomplete noisy measurements. // International Conference on Inverse Problems – Recent Developments in Theories & Numerics. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 2003. 454. p. P. 281 – 290.
2. Adhikari R., Agrawal R. K. An introductory study on time series modeling and forecasting. Germany: LAP Lambert Academic Publishing, 2013. 67 p.
3. Нефедов В. П., Ясайтис А. А., Новосельцев В. Н. Гомеостаз на различных уровнях организации биосистем. Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1991. 232 с.
4. Kingma, B. R. M. Human Thermoregulation, A synergy between physiology and mathematical modelling: Ph. D. Thesis. Universiteit Maastricht, the Netherlands, 2012. 158 p.
5. Kelly G. Body Temperature Variability (Part 1): A Review of the History of Body Temperature and its Variability Due to Site Selection, Biological Rhythms, Fitness, and Aging. // Altern. Med. Rev. 2006. Vol. 11. № 4. P. 278 – 293.
6. Майорова Е. А. Песков А. Б., Хохлов М. П. Характеристики суточных температурных кривых, полученных с

- различных участков кожных покровов здорового человека. // MEDLINE.RU. Российский биомедицинский журнал. 2014. Т. 15. С. 629 – 638. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom15/art50.html> (дата обращения 17.02.2020).
7. Семушин И. В. Вычислительные методы алгебры и оценивания. Учебное пособие. // Ульяновск: УлГУ, 2011. 366 с. [Электронная библиотека УлГУ]. URL: <http://venec.ulstu.ru/lib/disk/2013/119.pdf> (дата обращения 17.02.2020).
 8. Semushin I. V., Tsyganova J. V., Skovikov A. G. Identification of a simple homeostasis stochastic model based on active principle of adaptation. // Proceedings of International Conference "Applied Stochastic Models and Data Analysis ASMDA 2013 & DEMOGRAPHICS 2013". Spain: Barcelona, 2013. P. 775 – 783.
 9. Semushin I. V., Tsyganova J. V., Kulikova M. V. Identification of human body daily temperature dynamics via minimum state prediction error method. // Proceedings of ECC2016, European Control Conference. Denmark: IEEE, 2016. P. 2429 – 2434.
 10. Семушин И. В. Идентификация линейных стохастических объектов по неполным зашумленным измерениям вектора состояния. // Автоматика и телемеханика. 1985. № 8. С. 61 – 71.
 11. Semushin I. V. Adaptation in stochastic dynamic systems – Survey and new results II. // International Journal of Communications, Network and System Sciences. 2011. Vol. 4. № 4. P. 266 – 285.
 12. Semushin I. V., Tsyganova J. V. Adaptation in stochastic dynamic systems – Survey and new results IV: Seeking minimum of API in parameters of data. // Int. J. Communications, Network, and System Sciences. 2013. Vol. 6. № 12. P. 513 – 518.
 13. Васильев Ф. П. Методы оптимизации. // М.: Факториал Пресс, Гл. ред. физ.-мат. лит., 2002. 824 с.