

ОТЗЫВ

**Официального оппонента Бекларяна Левы Андреевича на
диссертационную работу Тодорова Йордана Тошкова «Построение
эффективных стратегий терапии в математической модели терапии острой
миелоидной лейкемии», представленной на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 –
«Математическое моделирование, численные методы и комплексы
программ»**

Диссертационная работа Тодорова Й.Т. посвящена решению задач оптимального управления, возникающих в актуальных математических моделях и описывающих динамику развития острой миелоидной лейкемии. Основная цель процесса оптимизации в таких задачах заключается в выборе стратегии, при которой возможно максимально уменьшить количество больных клеток, сохраняя при этом достаточное количество здоровых клеток при условии, что в процессе лечения разрешается использовать лишь ограниченное количество лекарственного средства. В рассматриваемых постановках возникающие оптимизационные задачи относятся к классу задач с фазовыми ограничениями. В отличие от ранее известных подходов, динамика расходования лекарственного средства внутри модели описывается с помощью отдельного уравнения. Новым элементом в работе также является использование, так называемой, функции терапии, которая описывает характер взаимодействия лекарственного средства с клетками. Такая функция может иметь, как монотонный характер (чем больше - тем лучше), так и не монотонное поведение, характеризующее пороговым эффектом. В исследуемой модели динамика роста числа клеток описывается по закону Гомперца. В ней учитывается негативное воздействие лекарственного средства, как на больные клетки, так и на здоровые клетки, т.е. лекарство наряду с уничтожением больных клеток поражает и здоровые клетки. Кроме этого учитывается отрицательное влияние числа больных клеток на популяцию здоровых клеток.

В первой главе доказано, что в случае монотонной функции терапии оптимальное управление имеет единственную точку переключения. В случае не монотонной функции стратегия лечения состоит из двух стадий: периода эффективной терапии до тех пор, пока количество лекарственного средства не достигнет значения, которое гарантирует максимальный эффект и последующего поддержания достигнутого эффекта до конца процесса терапии или до момента, когда оказывается израсходован весь суммарный ресурс лекарственного средства. В последнем случае оптимальное

управление является нетривиальным, так как существует интервал особого режима управления.

Вторая глава посвящена применению методов многокритериального анализа для построения оптимальных стратегий терапии. Для решения поставленных задач используется метод ε -ограничений, и метод штрафных функций. Решение поставленной задачи находится с помощью численно-аналитических методов.

В третьей главе рассматривается подход к решению задачи управления, называемый «альтернативным управлением», основанный на анализе динамики поведения автономной системы в случае, когда система обладает свойством асимптотической устойчивости при любых фиксированных значениях управляющей функции. Проводится сравнение численных результатов «альтернативного управления» и оптимального управления. Доказано, что полученное таким образом управление, обеспечивает значения, близкие к оптимальным значениям функционала.

В четвертой главе ставится задача построения синтеза оптимального управления. С этой целью ищется решение соответствующего уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана. Для отыскания решения уравнения применяется специальный метод, в рамках которого фазовое пространство разбивается на две области, в которых уравнение Гамильтона-Якоби-Беллмана имеет точное решение для предельных значений управления. Используя анализ поведения характеристик в этих областях и их геометрию, строится гладкое решение уравнения во всем фазовом пространстве.

Все результаты диссертации опубликованы. Автору принадлежат следующие результаты:

- теоретическое исследование сопряженных переменных в задачах оптимизации;
- численно-аналитическое решение задач многокритериальной оптимизации и задач с фазовыми ограничениями;
- аналитическое построение решения уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана.

Все представленные в работе постановки задач являются новыми. Впервые найдено решение задачи синтеза оптимального управления в математической модели развития острой миелоидной лейкемии.

Следует отметить некоторые недостатки. Так:

- в главе 2 методы многокритериальной оптимизации используются для преобразования исходной задачи. Полученная задача решается уже посредством принципа максимума Понтрягина. Вместе с тем, желательно было бы все же изобразить результирующее множество Парето;

- в главах 1 и 4 желательно было бы использовать для параметра, задающего ограничение на численность здоровых клеток, одно и то же обозначение;
- в главе 4 использованы результаты А.И. Субботина и Н.Н. Субботиной, касающиеся обобщенного метода характеристик для решения задачи Коши для уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана. Соответствующие рассуждения по обоснованию предложенного метода синтеза оптимального управления недостаточно строгие с математической точки зрения.

Вместе с тем, указанные недостатки не снижают достоинств диссертации.

Полагаю, что актуальность, новизна, теоретическая и практическая значимость исследования Й.Т.Тодорова позволяют сделать вывод о том, что его диссертация на тему «Построение эффективных стратегий терапии в математической модели терапии острой миелоидной лейкемии», представленная на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ», соответствует требованиям, установленным Положением о порядке присуждения ученой степени, а сам Й.Т.Тодоров заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук.

Главный научный сотрудник ЦЭМИ РАН
Доктор физико-математических наук
Профессор



Бекларян Л.А.

Подпись Бекларяна Л.А. подтверждаю
Ученый секретарь ЦЭМИ РАН
Кандидат экономических наук

Ставчиков А.И.

24.11.2014

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

«Центральный экономико-математический институт

Российской академии наук» (ЦЭМИ РАН)

Адрес: 117418 Москва, Нахимовский проспект, 47

Телефон: (499) 129-16-00

Факс: (499) 129-16-00

Приложение
к отзыву Л.А. Бекларяна

Бекларян Лева Андреевич – д.ф.-м.н. по специальности 01.01.09 – Дискретная математика и математическая кибернетика(1990 г., Вычислительный Центр АН СССР), имеет звание профессора.

Основное место работы и должность на момент написания отзыва: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Центральный экономико-математический институт Российской академии наук, Лаборатория социального моделирования, главный научный сотрудник.

Почтовый адрес: Москва, 117418, Нахимовский проспект, 47
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Центральный экономико-математический институт Российской академии наук
Телефон: (499) 129-16-00
Факс: (499) 129-16-00
E-mail: beklar@cemi.rssi.ru

Список основных публикаций Л.А. Бекларяна за 2010-2014 гг., близких по теме к диссертации:

1. Бекларян Л.А. Квазибегущие волны как естественное расширение класса бегущих волн/ Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки, 2014, т.19, №.2., стр. 331-340.
2. Бекларян Л.А. Критерий существования инвариантной меры для групп гомеоморфизмов прямой/ Математические заметки, 2014, т.95, вып.3, с.335-339.
3. Бекларян Л.А., Хачатрян Н.К./ Об одном классе динамических моделей грузоперевозок/ Журнал вычислительной математика и математической физики, 2013, Т. 53, №10, с. 1649-1667.
4. Akopyov A. S., Beklaryan L. Simulation of human crowd behavior in extreme situations // International Journal of Pure and Applied Mathematics. 2012. Vol. 79. No. 1. P. 121—138.
5. Beklaryan L.A. Group singularities in the problem of the maximum principle for systems with deviating argument // J. of Dynamical and Control Systems. 2012. V. 13. №3. P. 419-432.
6. Бекларян Л.А., Борисова С.В., Хачатрян Н.К. Однопродуктовая динамическая модель замещения производственных фондов. Магистральные свойства/ Журнал вычислительной математики и математической физики, 2012, т.52, №5, с.801-817.
7. Л.А. Бекларян. О массивных подмножествах в пространстве конечно-порожденных групп диффеоморфизмов окружности// Математические заметки.-2012.-Т. 92.-№ 6.- С. 825–833.

8. L.A. Beklaryan, A.S. Akopov. Model of Adaptive Control Of Complex Organizational Structures// International J. of Pure and Applied Mathematics.- 2011.-V. 71.-No1.-P. 105-128.

9. Л. А. Бекларян. К линейной теории функционально-дифференциальных уравнений: теоремы существования и проблема точечной полноты решений// Математический сборник.-2011.-Т. 202.- №3.-С. 3-36

10. Л. А. Бекларян О квазибегущих волнах//Математический сборник.- 2010.- Т. 201.-№12.- С. 21-68.

24.11.2014. Аштарач (Бекларян)

Подпись *Бекларян Л. А.* ЗАВЕРЯЮ
Зав. ОК *А. А. Аштарач*
