

Леоненко Василий Николаевич

**Дискретные стохастические модели и
вычислительные алгоритмы для исследования
динамики социально значимых заболеваний**

05.13.18 — математическое моделирование,
численные методы и комплексы программ

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико–математических наук

Работа выполнена в Омском филиале Учреждения Российской академии наук
Института математики им. С. Л. Соболева Сибирского отделения РАН

Научный руководитель: доктор физико–математических наук,
профессор Перцев Николай Викторович

Официальные оппоненты: доктор физико–математических наук,
профессор Войтишек Антон Вацлавович
кандидат физико–математических наук,
доцент Добровольский Сергей Михайлович

Ведущая организация: Учреждение Российской академии наук
Институт Вычислительной математики РАН

Защита состоится 1 марта 2012 года в 14:15 на заседании диссертаци-
онного совета ДМ 212.179.07 при Омском государственном университете
им. Ф. М. Достоевского по адресу: 644099, г. Омск, ул. Певцова, 13, ОФ ИМ
СО РАН.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Омского государственного
университета им. Ф. М. Достоевского.

Автореферат разослан « » января 2012 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета



Семёнов А. М.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Социально значимые заболевания, такие как туберкулёз, СПИД, злокачественные новообразования, охватывают широкие слои населения и являются одной из основных причин смертности в различных странах мира. Для снижения ущерба, вызываемого социально значимыми заболеваниями, необходимо осуществление контроля за их распространением и проведение мероприятий, направленных на выявление и лечение больных. Одним из способов исследования динамики заболеваний и оценки эффективности программ обследования является метод математического моделирования. Среди учёных, занимающихся этим направлением, можно назвать Роберта Мэя (Robert May), Роя Андерсона (Roy Anderson), Карлоса Кастильо–Чавеса (Carlos Castillo–Chavez), Салли Блоуэр (Sally Blower), Кэтлин Карли (Katheleen Carley), Перри Пикхардта (Perry J. Pickhardt), Г. И. Марчука, М. И. Перельмана, А. А. Романюху, К. К. Авилова, О. А. Мельниченко, А. В. Бухановского и многих других. Для изучения динамики заболеваний используются модели на основе систем разностных, дифференциальных и интегродифференциальных уравнений, цепей Маркова, случайных процессов рождения и гибели, ветвящихся процессов. Рост быстродействия ЭВМ в конце XX века привёл к развитию имитационного моделирования (в том числе на основе индивидуум–ориентированного подхода), особенно эффективного при исследовании распространения заболеваний в популяциях с неоднородной структурой¹. Излишне детализированные имитационные модели неудобны в обращении и результаты их работы сложно интерпретировать, в связи с этим является актуальным поиск компромисса между реалистичностью разрабатываемых моделей и их наглядностью². Одним из способов решения этой задачи является использование имитационных моделей динамики социально значимых заболеваний на основе систем стохастических разностных уравнений с целочисленными переменными (см., например, Grenfell et al., 2002, Akhtar et al., 2007, Nishiura, 2011), а также их индивидуум–ориентированных модификаций. Такие модели являются мощным инструментом изучения распространения заболеваний: в них корректно учитывается фактор случайности, возможен учёт особенностей отдельных индивидуумов, модели легко настраиваются на реальные данные, не требуют длительного времени для проведения вычислительных экспериментов и в ряде случаев могут быть подвергнуты аналитическому исследованию.

Целью данной работы является разработка семейства дискретных стохастических моделей, вычислительных алгоритмов и программ, предназна-

¹Бейли Н. Математика в биологии и медицине. М.: Мир, 1970.

²Watts D. J., Muhamad R., Medina D. C., Dodds P. S. Multiscale, resurgent epidemics in a hierarchical metapopulation model // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005. Vol. 102, № 32. P. 11157–11162.

ченных для изучения динамики социально значимых заболеваний и оценки эффективности различных программ обследования индивидуумов.

В задачи работы входит:

1. Разработка дискретных стохастических популяционных моделей распространения ВИЧ-инфекции и туберкулёза органов дыхания (ТОД), а также индивидуум-ориентированных моделей распространения ТОД и оценки эффективности выявления полипов у индивидуумов, предрасположенных к развитию колоректального рака (КРР).

2. Исследование популяционных моделей распространения ВИЧ-инфекции и ТОД с помощью вспомогательных систем разностных уравнений на математические ожидания численностей групп индивидуумов популяции.

3. Разработка алгоритмов и программ для осуществления экспериментов с построенными моделями на персональных и высокопроизводительных ЭВМ.

4. Проведение вычислительных экспериментов для оценки уровней заболеваемости и эффективности программ обследования.

Научная новизна:

1. Разработаны популяционные модели распространения ВИЧ-инфекции и ТОД на основе систем стохастических разностных уравнений, индивидуум-ориентированные модели распространения ТОД и оценки эффективности выявления полипов у индивидуумов, предрасположенных к КРР, на основе совмещения популяционного и дискретно-событийного описаний.

2. Исследована динамика математических ожиданий численностей групп индивидуумов в популяционных моделях распространения ВИЧ-инфекции и ТОД с использованием вспомогательных систем разностных уравнений; получены достаточные условия затухания ВИЧ-инфекции и верхние оценки на численности групп индивидуумов популяционной модели ТОД.

3. Созданы алгоритмы имитационного моделирования и моделирующие программы для проведения вычислительных экспериментов с моделями на персональных и высокопроизводительных ЭВМ, включая системы с общей памятью, массивно-параллельные системы и вычислительные комплексы на основе графических процессорных устройств.

4. По результатам вычислительных экспериментов с моделями оценки эффективности выявления полипов у индивидуумов, предрасположенных к развитию КРР, обоснована целесообразность применения метода виртуальной колоноскопии (ВКС) для массового обследования населения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Способы разработки дискретных стохастических популяционных и многокомпонентных индивидуум-ориентированных моделей динамики социально значимых заболеваний.

2. Построение и исследование систем уравнений, описывающих динамику верхних оценок на математические ожидания численностей групп индивидуумов в популяционных моделях распространения ВИЧ-инфекции и ТОД.

3. Способ построения алгоритмов и моделирующих программ для индивидуум-ориентированных моделей динамики социально значимых заболеваний на основе многокомпонентного подхода.

4. Применение технологий параллельных и распределённых вычислений в разработке моделирующих программ для индивидуум-ориентированных моделей динамики социально значимых заболеваний, предназначенных для проведения вычислительных экспериментов на персональных и высокопроизводительных ЭВМ.

Личный вклад. Все основные результаты диссертации получены соискателем самостоятельно.

Теоретическая и практическая значимость. Предложенные способы построения и исследования дискретных стохастических моделей могут применяться для моделирования динамики различных социально значимых заболеваний. Разработанные модели распространения ВИЧ-инфекции, ТОД и КРР могут быть использованы для анализа и обработки реальных данных по динамике рассматриваемых заболеваний в регионах РФ и планирования мер по снижению заболеваемости.

Методы исследования. В работе использованы методы теории разностных уравнений, теории вероятностей и математической статистики, численные методы Монте-Карло, свойства невырожденных M-матриц, технологии параллельных и распределённых вычислений.

Достоверность изложенных в работе результатов обеспечивается корректностью постановок рассматриваемых задач и адекватностью алгоритмов и моделирующих программ рассматриваемым математическим моделям.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на XLVI Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2008 г.), Международной научной конференции «Современные проблемы прикладной математики и математического моделирования» (Воронеж, 2009 г.), II сессии научной школы-практикума молодых учёных и специалистов «Технологии высокопроизводительных вычислений и компьютерного моделирования» в рамках VI Всероссийской межвузовской конференции молодых учёных (Санкт-Петербург, 2009 г.), Всероссийской конференции по вычислительной математике КВМ-2009 (Новосибирск, 2009 г.), Международной школе-семинаре «Новые алгебро-логические методы решения систем уравнений в алгебраических системах» (Омск, 2009 г.), III сессии научной школы-практикума молодых учёных и специалистов «Технологии высокопроизводительных вычис-

лений и компьютерного моделирования» в рамках VII Всероссийской межвузовской конференции молодых учёных (Санкт–Петербург, 2010 г.), Международной конференции «Стохастические модели в биологии и предельные алгебры» (Омск, 2010 г.), VI Московской международной конференции по исследованию операций ORM–2010 (Москва, 2010 г.), V Всероссийской научно–практической конференции по имитационному моделированию и его применению в науке и промышленности «Имитационное моделирование. Теория и практика» ИММОД–2011 (Санкт–Петербург, 2011 г.), III конференции «Математические модели и численные методы в биоматематике» (Москва, 2011 г.), семинаре «Математическое моделирование в иммунологии и медицине» Института вычислительной математики РАН (Москва, 2010 г.), семинаре «Методы Монте–Карло в вычислительной математике и математической физике» Института вычислительной математики и математической геофизики СО РАН (Новосибирск, 2011 г.), семинарах лаборатории теоретико–вероятностных методов Омского филиала Института математики им. С. Л. Соболева СО РАН.

Публикации. Основные результаты по теме диссертации изложены в 11 печатных изданиях, 4 из которых изданы в журналах, рекомендованных ВАК, 7 — в сборниках тезисов и трудов.

Объём и структура работы. Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения и приложения. Основная часть диссертации содержит 155 страниц текста с 31 рисунком и 18 таблицами, 6 страниц занимает приложение. Список литературы включает 152 наименования.

Содержание работы

Во **введении** обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках данной работы, формулируется цель, ставятся задачи работы.

В **первой главе** представлен обзор работ, посвящённых моделированию социально значимых заболеваний.

Вторая глава посвящена разработке дискретных стохастических популяционных моделей социально значимых заболеваний, вычислительных алгоритмов и программ для проведения вычислительных экспериментов. В п. 2.1 приводится описание цепочно–биномиальных моделей Енько, Гамильтона и Рида–Фроста, популяционных моделей на базе систем детерминированных и стохастических разностных уравнений. В п. 2.2 построена популяционная модель общего вида на основе следующих предположений:

- население некоторого региона рассматривается как совокупность групп индивидуумов $C = \{A_1, A_2, \dots, A_n\}$;
- внутри каждой группы $A_i \in C$ индивидуумы неразличимы между собой;
- время модели дискретное, единица времени выбирается исходя из длительности характерных процессов, происходящих с индивидуумами;

- изменение численностей групп вызывают процессы заражения восприимчивых индивидуумов, развития заболевания, выявления и лечения заболевших индивидуумов, миграции, естественной смертности индивидуумов и их гибели от заболевания;

- на каждом промежутке времени $(t - 1; t]$ индивидуумы ведут себя независимо друг от друга и от событий, предшествовавших моменту $t - 1$.

Модель задаётся системой стохастических разностных уравнений с целочисленными переменными на величины $x_i(t)$ — численности индивидуумов групп A_i , $i = \overline{1, n}$, в момент t :

$$x_1(t) = \widehat{x}_1(t) - \sum_{k=\overline{2, n}} u_{1k}(t) + \sum_{l=\overline{2, n}} u_{l1}(t) + f_1(t), \quad (1)$$

.....

$$x_n(t) = \widehat{x}_n(t) - \sum_{k=\overline{1, n-1}} u_{nk}(t) + \sum_{l=\overline{1, n-1}} u_{ln}(t) + f_n(t), \quad (2)$$

$$x_i(0) = x_i^{(0)}, \quad i = \overline{1, n}; \quad t = 1, 2, \dots \quad (3)$$

Здесь³ $\widehat{x}_i(t) \sim Bin(x_i(t - 1), \rho_i)$ — количество индивидуумов группы $A_i \in C$, доживших от $t - 1$ до t , $f_i(t) \geq 0$ — случайная величина (с. в.), отражающая приток населения в группу $A_i \in C$ за $(t - 1; t]$; $u_{ij}(t) \geq 0$ — с. в., отражающая количество индивидуумов группы $A_i \in C$, совершивших переход в группу $A_j \in C$, $j \neq i$ за $(t - 1; t]$ ($\sum_{j=\overline{1, n}, j \neq i} p_{ij} < 1$, $A_i \in C$); $x_i^{(0)} \geq 0$ — с. в., отражающая начальные численности групп.

Численности групп индивидуумов вычисляются прямым моделированием величин системы (1)–(3) в моменты $t = \overline{0, T}$ с помощью методов Монте-Карло, где T — общее время моделирования. Моделируется N реализаций процесса с разными начальными значениями последовательности псевдослучайных чисел, по полученным выборкам оцениваются математические ожидания и дисперсии наблюдаемых переменных. В моделирующих программах используются датчики псевдослучайных чисел ИВМиМГ СО РАН.

П. 2.3 посвящён построению популяционной модели динамики ВИЧ-инфекции на основе дифференциальной модели распространения ВИЧ в социально неоднородной популяции⁴. Рассматриваются группы индивидуумов, восприимчивых к ВИЧ: A_1 — социально адаптированные, A_2 — с высоким риском развития патологии, A_3 — с хроническим алкоголизмом, A_4 — с наркотической зависимостью, и ВИЧ-инфицированных: A_5 — социально адапти-

³Здесь и далее под записью $\xi \sim Bin(x(t), p_1(\cdot))$, где $p_1(\cdot) \in (0; 1)$ — константа или функция от переменных модели, понимается следующее: «При фиксированных t , $x(t)$, $p_1(\cdot)$ с. в. ξ распределена по биномиальному закону с параметрами $x(t)$, $p_1(\cdot)$ ».

⁴Романюха А. А., Носова Е. А. Модель распространения ВИЧ-инфекции в результате социальной дезадаптации // «Управление большими системами». 2011. №34. С. 227–253.

рованные, A_6 — с высоким риском развития патологии, A_7 — с хроническим алкоголизмом, A_8 — с наркотической зависимостью. Единица времени модели — один год. Система уравнений модели имеет вид:

$$x_1(t) = \widehat{x}_1(t) - u_{12}(t) - u_{15}(t) + u_{21}(t) + f_1(t), \quad (4)$$

$$x_2(t) = \widehat{x}_2(t) - u_{21}(t) - u_{23}(t) - u_{24}(t) - u_{26}(t) + u_{12}(t) + u_{32}(t) + u_{42}(t) + f_2(t), \quad (5)$$

$$x_3(t) = \widehat{x}_3(t) - u_{32}(t) - u_{37}(t) + u_{23}(t), \quad (6)$$

$$x_4(t) = \widehat{x}_4(t) - u_{42}(t) - u_{48}(t) + u_{24}(t), \quad (7)$$

$$x_5(t) = \widehat{x}_5(t) + u_{15}(t) + u_{65}(t), \quad (8)$$

$$x_6(t) = \widehat{x}_6(t) - u_{65}(t) + u_{26}(t) + u_{76}(t) + u_{86}(t), \quad (9)$$

$$x_7(t) = \widehat{x}_7(t) - u_{76}(t) + u_{37}(t), \quad (10)$$

$$x_8(t) = \widehat{x}_8(t) - u_{86}(t) + u_{48}(t), \quad (11)$$

$$x_i(0) = x_i^{(0)}, \quad i = \overline{1, 8}; \quad t = 1, 2, \dots \quad (12)$$

Притоки в группы A_1, A_2 за $(t-1; t]$ описываются с. в. $f_1(t)$ и $f_2(t)$. Переходы, связанные с инфицированием ВИЧ, задаются с помощью обобщённого закона Риды–Фроста: $u_{15}(t) \sim Bin(\widehat{x}_1(t) - u_{12}(t), \mu_{15}(t))$, $u_{26}(t) \sim Bin(\widehat{x}_2(t) - u_{21}(t) - u_{23}(t) - u_{24}(t), \mu_{26}(t))$, $u_{37}(t) \sim Bin(\widehat{x}_3(t) - u_{32}(t), \mu_{37}(t))$, $u_{48}(t) \sim Bin(\widehat{x}_4(t) - u_{42}(t), \mu_{48}(t))$, где $\mu_{ij}(t) = 1 - \prod_{j=5}^8 (1 - r_{ij})^{\widehat{x}_j(t)}$ — вероят-

ность инфицирования индивидуума группы A_i за время $(t-1; t]$, $r_{ij} \in [0; 1)$ — вероятность контакта индивидуума группы A_i с индивидуумом группы A_j с последующим инфицированием за $(t-1; t]$, $i = \overline{1, 4}$, $j = \overline{5, 8}$. Прочие переходы задаются вероятностями $p_{12}, p_{21}, p_{23}, p_{24}, p_{32}, p_{42}, p_{65}, p_{76} \in [0; 1)$, количество совершивших переход индивидуумов моделируется биномиальным и мультиномиальным распределениями. Получены следующие утверждения.

Утверждение 1 Пусть для модели (4)–(12) существуют конечные $m_i^{(0)} = \mathbb{E}x_i^{(0)}$, $i = \overline{1, 8}$, и для каждого $t = 1, 2, \dots$ существуют конечные $\mathbb{E}f_1(t)$, $\mathbb{E}f_2(t)$. Тогда для математических ожиданий $m_i(t) = \mathbb{E}x_i(t)$ справедливы оценки $0 \leq m_i(t) \leq m_i^*(t)$, $t = 1, 2, \dots$, $i = \overline{1, 8}$, где величины $m_i^*(t)$ удовлетворяют системе

$$\mathbf{m}_1^*(t) = B \cdot \mathbf{m}_1^*(t-1) + \bar{\mathbf{f}}(t), \quad (13)$$

$$\mathbf{m}_2^*(t) = C(\mathbf{m}_1^*(t-1)) \cdot \mathbf{m}_2^*(t-1), \quad (14)$$

$$m_i^*(0) = \mathbb{E}x_i^{(0)}, \quad i = \overline{1, 8}, \quad t = 1, 2, \dots, \quad (15)$$

$\mathbf{m}_1^*(t) = col(m_1^*(t), m_2^*(t), m_3^*(t), m_4^*(t))$, $B = (b_{ij})$, $b_{ij} = const \geq 0$, $i, j = \overline{1, 4}$; $\mathbf{m}_2^*(t) = col(m_5^*(t), m_6^*(t), m_7^*(t), m_8^*(t))$, $C(\mathbf{m}_1^*(t-1)) = (c_{kl})$, $c_{kl}(\mathbf{m}_1^*(t-1)) \geq 0$, $t = 1, 2, \dots$, $k, l = \overline{1, 4}$; $\bar{\mathbf{f}}(t) = col(\mathbb{E}f_1(t), \mathbb{E}f_2(t), 0, 0)$.

Утверждение 2 Пусть для модели (4)–(12) выполнено: 1) существуют конечные $m_i^{(0)} = \mathbb{E}x_i^{(0)}$, $i = \overline{1,8}$; 2) для каждого $t = 1, 2, \dots$ величины $\mathbb{E}f_1(t)$, $\mathbb{E}f_2(t)$ существуют и ограничены; 3) существует $\theta \in (0; +\infty)$: $0 \leq \mathbf{m}_1^*(t) \leq \tilde{\mathbf{m}} = \text{const}$ при $t = \theta, \theta + 1, \dots$; 4) $I - C(\tilde{\mathbf{m}})$ – невырожденная М–матрица. Тогда математические ожидания $m_i(t) = \mathbb{E}x_i(t)$ таковы, что $\lim_{t \rightarrow +\infty} \mathbf{m}_1(t) = 0$, $i = \overline{5,8}$.

Утверждение 3 Пусть выполнены условия 1)–3) утверждения 2 и $\rho_I + h'(0) \leq 1$, где $\rho_I = \max_{5 \leq j \leq 8} \rho_j$, функция $h(x)$ определяется выражением

$$h(x) = (1 - e^{-r_{11}x})(1 - p_{12})\rho_1\tilde{m}_1 + (1 - e^{-r_{21}x})(1 - p_{21} - p_{23} - p_{24}) \cdot \rho_2\tilde{m}_2 + (1 - e^{-r_{31}x})(1 - p_{32})\rho_3\tilde{m}_3 + (1 - e^{-r_{41}x})(1 - p_{42})\rho_4\tilde{m}_4, \quad (16)$$

$r_{iI} = \max_{5 \leq j \leq 8} (\rho_j \ln \frac{1}{1 - r_{ij}})$, $i = \overline{1,4}$. Тогда величина $\mathbb{E}(x_5(t) + x_6(t) + x_7(t) + x_8(t)) = m_I(t) \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$.

Выполнение утверждений 2 или 3 влечёт затухание инфекции в популяции: значения $x_j(t)$, $j = \overline{5,8}$, стремятся к нулю с вероятностью 1 при $t \rightarrow \infty$.

В ходе вычислительного эксперимента получены статистические оценки математических ожиданий численностей восприимчивых ($m_S(t) = \mathbb{E}(x_1(t) + x_2(t) + x_3(t) + x_4(t))$) и инфицированных ($m_I(t) = \mathbb{E}(x_5(t) + x_6(t) + x_7(t) + x_8(t))$) индивидуумов по выборке из $N = 100$ реализаций на двух наборах параметров. Для первого набора параметров $I - C(\tilde{\mathbf{m}})$ является невырожденной М–матрицей, что обеспечивает затухание инфекции; для второго набора $I - C(\tilde{\mathbf{m}})$ не является М–матрицей, $m_I(t)$ выходит на ненулевой стационарный уровень.

В п. 2.4 построена стохастическая популяционная модель динамики ТОД, основанная на детерминированной модели распространения туберкулёза⁵. Взрослое население некоторого региона (индивидуумы старше возраста $a_1 = 16$ лет) делится на группы индивидуумов: S – восприимчивые к ТОД, L – инфицированные, D – невыявленные больные без бактериовыделения (БК–), B – невыявленные больные с бактериовыделением (БК+), D_0 – выявленные БК– индивидуумы, B_0 – выявленные БК+ индивидуумы. Единица времени модели – одни сутки. Система уравнений имеет вид:

$$x_S(t) = \hat{x}_S(t) - u_{S,L \cup D}(t) + f_S(t), \quad (17)$$

$$x_L(t) = \hat{x}_L(t) + u_{S,L}(t) + u_{D,L}(t) + u_{D_0,L}(t) - u_{L,D}(t) + f_L(t), \quad (18)$$

$$x_D(t) = \hat{x}_D(t) + u_{S,D}(t) + u_{L,D}(t) + u_{B,D}(t) - u_{D,L}(t) - u_{D,B}(t) - u_{D,D_0}(t) + f_D(t), \quad (19)$$

⁵Perelman M. I., Marchuk G. I., Borisov S. E., Kazennykh B. Ya., Avilov K. K., Karkach A. S., Romanyukha A. A. Tuberculosis epidemiology in Russia: the mathematical model and data analysis // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2004. Vol. 19, № 4. P. 305–314.

$$x_B(t) = \widehat{x}_B(t) + u_{D,B}(t) - u_{B,D}(t) - u_{B,B_0}(t) + f_B(t), \quad (20)$$

$$x_{D_0}(t) = \widehat{x}_{D_0}(t) + u_{D,D_0}(t) + u_{B_0,D_0}(t) - u_{D_0,B_0}(t) - u_{D_0,L}(t) + f_{D_0}(t), \quad (21)$$

$$x_{B_0}(t) = \widehat{x}_{B_0}(t) + u_{B,B_0}(t) + u_{D_0,B_0}(t) - u_{B_0,D_0}(t) + f_{B_0}(t), \quad (22)$$

$$x_H(0) = x_H^{(0)}, H \in C, t = 1, 2, \dots \quad (23)$$

Притоки в группы $H \in C$ за $(t-1; t]$ задают с. в. $f_H(t)$. Количество инфицированных за $(t-1; t]$ индивидуумов групп S и L задаётся с помощью обобщённого закона Риды-Фроста: $u_{S,L \cup D}(t) \sim \text{Bin}(\widehat{x}_S(t), \mu_t^{(S)})$ и $u_{L,D}(t) \sim \text{Bin}(\widehat{x}_L(t), \mu_t^{(L)})$, где $\mu_t^{(S)} = 1 - (1 - \lambda_S \delta_S)^{\xi_t^{(B)} + \xi_t^{(B_0)}}$, $\mu_t^{(L)} = 1 - (1 - \theta_L)(1 - \lambda_L \delta_L)^{\xi_t^{(B)} + \xi_t^{(B_0)}}$. Здесь с.в. $\xi_t^{(B)}$, $\xi_t^{(B_0)}$ — количество мест, посещённых за $(t-1; t]$ индивидуумом группы B и B_0 соответственно, $\lambda_H, \delta_H \in [0; 1)$ — вероятности посещения индивидуумом группы $H \in \{S, L\}$ одного такого места и инфицирования в этом месте соответственно. Для фиксированного $u_{S,L \cup D}(t)$ полагаем $u_{S,L}(t) = u_{S,L \cup D}(t) - u_{S,D}(t)$ (с вероятностью 1), где $u_{S,D}(t) \sim \text{Bin}(u_{S,L \cup D}(t); p_{S,D})$. Прочие переходы описываются биномиальным и мультиномиальным законами распределения. Получены следующие утверждения.

Утверждение 4 Пусть для модели (17)–(23) выполнено: 1) существуют конечные $m_H^{(0)} = \mathbb{E}x_H^{(0)}$, $H \in C$; 2) для всех $t = 1, 2, \dots$ существуют конечные $\mathbb{E}\psi_{1t}^{(B)}$, $\mathbb{E}\psi_{1t}^{(B_0)}$; 3) для всех $t = 1, 2, \dots$ $\mathbb{E}f_H(t) \leq f_H^* = \text{const}$, $H \in C$. Тогда для величины $m_\Sigma(t) = \mathbb{E}(\sum_{H \in C} x_H(t))$ справедливо неравенство:

$$m_\Sigma(t) \leq \max\{m_\Sigma^{(0)}, \frac{f_C^*}{1 - \rho_C}\}, \quad t = 0, 1, 2, \dots, \quad (24)$$

где $\rho_C = \max_{H \in C} \{\rho_H\}$, $f_C^* = \sum_{H \in C} f_H^*$, $m_\Sigma^{(0)} = \sum_{H \in C} m_H^{(0)}$.

Утверждение 5 Пусть для модели (17)–(23) выполнено: 1) существуют конечные вторые моменты $\mathbb{E}(x_H^{(0)})^2$, $H \in C$; 2) для всех $t = 1, 2, \dots, T$, $H \in C$, существуют конечные вторые моменты $\mathbb{E}(f_H(t))^2$, $\mathbb{E}(\psi_{1t}^{(B_0)})^2$, $\mathbb{E}(\psi_{1t}^{(B)})^2$; 3) величины $m_H^*(t)$ задаются системой

$$m_S^*(t) = \rho_S m_S^*(t-1)(1 - \lambda_S \delta_S (\rho_B r m_B^*(t-1) + \rho_{B_0} \cdot kr \cdot m_{B_0}^*(t-1))) + O((\lambda_S, \delta_S)^2) + \mathbb{E}f_S(t), \quad (25)$$

$$m_L^*(t) = \rho_S (1 - p_{S,D}) m_S^*(t-1) (1 - F(\lambda_S, \delta_S, \dots)) + \quad (26)$$

$$+ \rho_L m_L^*(t-1)(1 - \theta_L)(1 - \lambda_L \delta_L (\rho_B r m_B^*(t-1) + \rho_{B_0} kr m_{B_0}^*(t-1))) + O((\lambda_L, \delta_L)^2) + \rho_D p_{D,L} m_D^*(t-1) + \rho_{D_0} p_{D_0,L} m_{D_0}^*(t-1) + \mathbb{E}f_L(t),$$

$$m_D^*(t) \leq \rho_D p_{D,D} m_D^*(t-1) + p_{S,D} \rho_S m_S^*(t-1)(1 - F(\lambda_S, \delta_S, \dots)) + \quad (27)$$

$$+ \rho_L m_L^*(t-1)(1 - (1 - \theta_L)F(\lambda_L, \delta_L, \dots)) + \rho_B p_{B,D} m_B^*(t-1) + \mathbb{E}f_D(t),$$

$$m_B^*(t) = \rho_B p_{B,B} m_B^*(t-1) + p_{D,B} \rho_D m_D^*(t-1) + \mathbb{E}f_B(t), \quad (28)$$

$$m_{D_0}^*(t) = \rho_{D_0} p_{D_0, D_0} m_{D_0}^*(t-1) + p_{D, D_0} \rho_D m_D^*(t-1) + \quad (29)$$

$$+ p_{B_0, D_0} \rho_{B_0} m_{B_0}^*(t-1) + \mathbb{E} f_{D_0}(t),$$

$$m_{B_0}^*(t) = \rho_{B_0} p_{B_0, B_0} m_{B_0}^*(t-1) + p_{B, B_0} \rho_B m_B^*(t-1) + \quad (30)$$

$$+ p_{D_0, B_0} \rho_{D_0} m_{D_0}^*(t-1) + \mathbb{E} f_{B_0}(t), \quad t = 1, 2, \dots,$$

$$m_H(0) = \mathbb{E} x_H^{(0)}, \quad H \in C. \quad (31)$$

где $F(x, y, \dots) = (1 - xy)^{\rho_B r m_B^*(t-1) + \rho_{B_0} k r m_{B_0}^*(t-1)}$. Тогда для $m_H(t) = \mathbb{E}(x_H(t))$ справедливо неравенство $0 \leq m_H(t) \leq m_H^*(t)$, $t = 1, 2, \dots, T$, $H \in C$.

Результаты вычислительных экспериментов показывают, что за счёт подбора остаточных членов $O((\lambda_S \delta_S)^2)$, $O((\lambda_L \delta_L)^2)$ в виде некоторых констант $\varepsilon_1 > 0$, $\varepsilon_2 > 0$ можно обеспечить близость верхних оценок $m_H^*(t)$ к статистическим оценкам значений $m_H(t)$. Это позволяет использовать систему (25)–(31) для аналитического и численного исследования поведения $m_H(t)$.

Третья глава посвящена разработке многокомпонентных индивидуум-ориентированных моделей динамики заболеваний, вычислительных алгоритмов и моделирующих программ для персональных и высокопроизводительных ЭВМ. В п. 3.1 приводятся примеры моделей распространения заболеваний в неоднородных популяциях, включая многокомпонентные системы моделирования на основе индивидуум-ориентированного подхода. В п. 3.2 разработан способ построения многокомпонентной индивидуум-ориентированной модели на основе совмещения популяционного и дискретно-событийного описаний. Из совокупности $C = \{A_1, \dots, A_n\}$ выделяются группы больных индивидуумов и индивидуумов в состоянии ремиссии: $F = \{A_{m+1}, \dots, A_n\}$. Каждый индивидуум x_H , $H \in F$, характеризуется значением непрерывного параметра тяжести заболевания $\Delta_{x_H}(t)$. События с индивидуумами x_H описываются дискретно-событийной подмоделью развития и выявления заболевания, состояниями которой являются группы $H \in F$. Для формального описания дискретно-событийной подмодели используются соотношения:

$$A_{m+1} \xrightarrow{\rho_{m+1}^{(x)}(t)} M, \quad A_{m+2} \xrightarrow{\rho_{m+2}^{(x)}(t)} M, \quad \dots \quad A_n \xrightarrow{\rho_n^{(x)}(t)} M,$$

$$A_{m+1} \xrightarrow{p_{m+1,1}^{(x)}(t)} A_1, \quad \dots \quad A_{m+1} \xrightarrow{p_{m+1,n}^{(x)}(t)} A_n,$$

$$\dots \dots \dots$$

$$A_n \xrightarrow{p_{n,1}^{(x)}(t)} A_1, \quad \dots \quad A_n \xrightarrow{p_{n,n-1}^{(x)}(t)} A_{n-1},$$

где M — состояние, отвечающее гибели индивидуума, запись $A_k \xrightarrow{p_{k,l}^{(x)}(t)} A_l$ означает переход индивидуума x из состояния $A_k \in F$ в состояние $A_l \in C$ за время $(t-1; t]$ с вероятностью $p_{k,l}^{(x)}(t)$, зависящей от $\Delta_x(t)$. Также применяется

запись вида $A_k \xrightarrow{\Delta_x(t) > \tilde{\Delta}} A_l$, означающая переход индивидуума x из состояния $A_k \in F$ в состояние $A_l \in C$ за $(t-1; t]$ с вероятностью 1 при $\Delta_x(t) > \tilde{\Delta}$.

Численности групп совокупности $C \setminus F = \{A_1, \dots, A_m\}$ описываются первыми m уравнениями системы (1)–(3), численности групп совокупности F вычисляются после моделирования всех событий с индивидуумами x_H , $H \in F$, за $(t-1; t]$. Если существует совокупность $G \subseteq F$, такая что для любого индивидуума x_H , $H \in G$, вероятности событий для любого промежутка $(t-1; t]$, $t = 1, 2, \dots$, не зависят от численностей $x_j(t)$, $j = \overline{1, n}$, то события с индивидуумами x_H моделируются независимо от других индивидуумов с момента t перехода индивидуума x в группу $A_i \in G$ до момента t_e (времени покидания рассматриваемой популяции, перехода в группу $A_j \notin G$ или окончания модельного времени) в отдельном модуле обособленных процессов. Этот модуль может быть реализован в вариантах с единичным или переменным шагом по времени, в последнем случае возрастает скорость вычислений, облегчается модификация программного кода и появляется возможность использовать различные законы распределений времён событий с индивидуумами из G .

Приведена модульная структура моделирующей программы, разработанная на основе объектно-ориентированного подхода. Выделение отдельных модулей внутри программного кода позволяет разрабатывать программы для моделирования различных заболеваний с использованием уже имеющихся модулей и вносить изменения в описание служебных функций и модельных процессов, не затрагивая общую структуру программы.

В п. 3.3 построены две индивидуум-ориентированные модификации популяционной модели ТОД с учётом неоднородности индивидуумов относительно текущей тяжести заболевания. В первой модели предполагается, что тяжесть заболевания влияет на вероятности дожития, выявления больного индивидуума и его перехода в состояние ремиссии. Совокупность F состоит из групп больных ТОД: $F = \{D, B, D_0, B_0\}$. Формальное описание дискретно-событийной подмодели имеет вид:

$$\begin{aligned} D &\xrightarrow{\rho_D^{(x)}(t)} M, & B &\xrightarrow{\rho_B^{(x)}(t)} M, & D_0 &\xrightarrow{\rho_{D_0}^{(x)}(t)} M, & B_0 &\xrightarrow{\rho_{B_0}^{(x)}(t)} M, \\ D &\xrightarrow{p_{D,L}^{(x)}(t)} L, & D &\xrightarrow{\Delta_x > h_{bk+}} B, & D &\xrightarrow{p_{D,D_0}^{(x)}(t)} D_0, & B &\xrightarrow{\Delta_x \leq h_{bk+}} D, \\ B &\xrightarrow{p_{B,B_0}^{(x)}(t)} B_0, & D_0 &\xrightarrow{p_{D_0,L}^{(x)}(t)} L, & D_0 &\xrightarrow{\Delta_x > h_{bk+}} B_0, & B_0 &\xrightarrow{\Delta_x \leq h_{bk+}} D_0. \end{aligned}$$

где $p_{D,L}^{(x)}(t) = e^{-\alpha_{DL} \cdot \Delta_x(t)}$, $\alpha_{DL} > 0$, $p_{D_0,L}^{(x)}(t) = e^{-\alpha_{D_0L} \cdot \Delta_x(t)}$, $\alpha_{D_0L} > 0$, $p_{D,D_0}^{(x)}(t) = 1 - e^{-\alpha_{DD_0} \cdot \Delta_x(t)}$, $\alpha_{DD_0} > 0$, $p_{B,B_0}^{(x)}(t) = 1 - e^{-\alpha_{BB_0} \cdot \Delta_x(t)}$, $\alpha_{BB_0} > 0$; $\rho_H^{(x)}(t) = \rho_H e^{-\alpha_H \cdot \Delta_x(t)}$, $\alpha_H > 0$, $H \in F$; $h_{bk+} > 0$ – пороговая тяжесть при бактериовыделении. Предполагалось, что $\Delta_x(t) = \Delta_x(t-1) \cdot \exp(-a + b^{(x)} \cdot \xi)$, $\Delta_x(0) = \Delta_0$, $\xi \sim \mathcal{N}(0; 1)$, где $\Delta_0 \geq 0$ – с.в. с заданным распре-

делением; $a > 0$, $b^{(x)} > 0$: $a \approx (b^{(x)})^2/2$, $b^{(x)}$ — индивидуальный постоянный параметр с заданным законом распределения⁶. Во второй модели динамики ТОД были учтены особенности туберкулёза, не отражённые в предыдущей модели: более высокий риск рецидива излечённых по сравнению с инфицированными индивидуумами и влияние продолжительности активных форм болезни на вероятность дожития индивидуума. В популяционное описание добавлены две группы населения, R и R_0 — индивидуумы в состоянии ремиссии, невыявленные и выявленные. В совокупность F включаются группы D, B, D_0, B_0, R, R_0 . Формальное описание дискретно-событийной подмодели имеет вид:

$$\begin{aligned}
D &\xrightarrow{\rho_D^{(x)}(t)} M, & B &\xrightarrow{\rho_B^{(x)}(t)} M, & D_0 &\xrightarrow{\rho_{D_0}^{(x)}(t)} M, & B_0 &\xrightarrow{\rho_{B_0}^{(x)}(t)} M, \\
R &\xrightarrow{\rho_R^{(x)}(t)} M, & R_0 &\xrightarrow{\rho_{R_0}^{(x)}(t)} M, & D &\xrightarrow{p_{D,B}} B, & D &\xrightarrow{p_{D,D_0}} D_0, \\
D &\xrightarrow{p_{D,R}} R, & B &\xrightarrow{p_{B,D}} D, & B &\xrightarrow{p_{B,B_0}} B_0, & D_0 &\xrightarrow{p_{D_0,B_0}} B_0, \\
D_0 &\xrightarrow{p_{D_0,R_0}} R_0, & B_0 &\xrightarrow{p_{B_0,D_0}} D_0, & R &\xrightarrow{p_{R,D}} D, & R_0 &\xrightarrow{p_{R_0,D_0}} D_0,
\end{aligned}$$

где $\rho_H^{(x)}(t) = \rho_H e^{-\Delta_x(t)}$, $\rho_H \in (0; 1)$, $H \in F$. Параметр $\Delta_x(t) = \max\{0, \pi_x(t) - \sigma_x(t)\}$ отражает суммарный эффект воздействия заболевания на индивидуума x . Величина $\pi_x(t) = \gamma_D \omega_D^{(x)}(t) + \gamma_B \omega_B^{(x)}(t) + \gamma_{D_0} \omega_{D_0}^{(x)}(t) + \gamma_{B_0} \omega_{B_0}^{(x)}(t)$ учитывает негативное воздействие активных форм ТОД, величина $\sigma_x(t) = \delta_R \omega_R^{(x)}(t) + \delta_{R_0} \omega_{R_0}^{(x)}(t)$ отражает снижение эффекта воздействия заболевания за счёт ремиссии. Величины $\omega_D^{(x)}(t)$, $\omega_B^{(x)}(t)$, $\omega_{D_0}^{(x)}(t)$, $\omega_{B_0}^{(x)}(t)$, $\omega_R^{(x)}(t)$, $\omega_{R_0}^{(x)}(t)$ отражают продолжительность пребывания индивидуума x во всех группах F до момента t ; $\gamma_D, \gamma_B, \gamma_{D_0}, \gamma_{B_0}, \delta_R, \delta_{R_0} > 0$ — параметры модели.

Вычислительные эксперименты показали, что вариация параметров, связанных с воздействием заболевания на вероятности дожития конкретных индивидуумов x_H , $H \in F$, может приводить к значительному перераспределению численностей групп. Это, в свою очередь, влияет на выбор наиболее эффективной программы по уменьшению смертности от ТОД.

Разработаны программы для проведения вычислительных экспериментов с моделями распространения ТОД на персональных и высокопроизводительных ЭВМ на основе системы распределённых вычислений MONS, технологий OpenMP и MPI. Применение распределённых вычислений позволяет добиться быстрого действия моделирующих программ, достаточного для проведения экспериментов в популяциях с большим количеством индивидуумов.

П. 3.4 посвящён построению имитационных моделей обследования индивидуумов, предрасположенных к возникновению колоректального рака

⁶Закон получен дискретизацией решения стохастического дифференциального уравнения динамики индекса тяжести, см. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. М., Наука, 1980.

(КРР). КРР — это злокачественное новообразование, вызываемое перерождением полипов на внутренних стенках толстой кишки. Ежегодная заболеваемость КРР достигает 1 млн случаев, а ежегодная смертность превышает 500 тыс. случаев. Снизить масштаб заболеваемости КРР призвано периодическое обследование индивидуумов с целью выявления и удаления полипов. Наиболее точным диагностическим методом является фиброколоноскопия (ФКС); в последнее время популярность набирает метод виртуальной колоноскопии (ВКС), несмотря на его меньшую чувствительность⁷. Внедрение ВКС обусловлено низкой степенью инвазивности⁸ метода, способствующей увеличению посещаемости обследований. В связи с началом использования метода ВКС в медицинских учреждениях РФ возникает задача оценки эффективности программы обследования населения РФ, ориентированной на ВКС.

Разработаны две многокомпонентные модели оценки эффективности обследования индивидуумов, предрасположенных к КРР. Развитие и выявление полипа у конкретного индивидуума описывается дискретно-событийной подмоделью, построенной на основе следующих предположений.

- Продолжительность жизни индивидуума без учёта КРР определяется случайной величиной τ с заданной функцией распределения $F_\tau(s)$.
- В течение года у каждого индивидуума группы риска (возраста a_1 лет и больше) может возникнуть полип с вероятностью $P_{arr}(a)$.
- В любой момент $t \geq 0$ индивидуум имеет не более одного полипа.
- Начальный размер полипа $r^{(0)}$ является случайной величиной, текущий размер полипа $r(s)$ у конкретного индивидуума в момент s описывается заданной неубывающей функцией со случайными параметрами.
- При $r(s) > 10$ мм индивидуум переходит в состояние предрака, время θ до его гибели от КРР имеет функцию распределения $F_\theta(s)$.
- Индивидуумы возраста $a = a_{scr}^{(k)}$, $a_{scr}^{(k)} = a_{scr}^{(1)} + (k - 1) \cdot \Delta a_{scr}$, $k \geq 1$, не наблюдающиеся у врача, приглашаются на обследование по программе скрининга. Индивидуум соглашается на первое своё обследование с вероятностью P_{adh} (адгерентность), на последующие — с вероятностью P_{cmp} (комплаентность). Значения P_{adh} , P_{cmp} зависят от метода обследования.
- В течение года индивидуум может обратиться к врачу по своим причинам с вероятностью P_{ext} . При обращении он соглашается на проведение обследования с вероятностью 1.
- Индивидууму, прошедшему обследование, назначается повторное обследование через t лет. Индивидуум соглашается на него с вероятностью P_{cmp} , в случае отказа он перестаёт наблюдаться у врача.
- На обследовании полип выявляется с вероятностью P_{det} , зависящей от метода обследования и размера полипа. Полипы больше 6 мм удаляются.

⁷Чувствительность — доля позитивных результатов обследования в группе больных пациентов

⁸Инвазивность — степень агрессивности диагностических или лечебных манипуляций

Индивидуум с полипом характеризуется размером полипа в момент t $\Delta_x(t) = r(t) \geq 0$ и дискретным вектором состояний $\tilde{\mathbf{k}} = (k_1, k_2, k_3)$, где $k_1 = a_1, a_1 + 1, \dots$ — текущий возраст индивидуума, $k_2 = 0, 1$ отражает, был ли индивидуум на обследовании, $k_3 = -1, \dots, m - 1$ — время до очередного обследования (у индивидуума, не наблюдающегося у врача, $k_3 = -1$).

Совмещением дискретно-событийной подмодели с двумя популяционными моделями получены модели выявления индивидуумов, предрасположенных к КРР: с фиксированной популяцией и с популяцией переменной численности. Единица времени моделей — один год. Значения параметров для вычислительных экспериментов подбирались по данным работ Никифоров П. А. с соавт., 2000, Pickhardt et al, 2007, сборников «Рак ободочной и прямой кишки» и «Злокачественные новообразования в России в 2009 году».

В первой модели дискретно-событийная подмодель применяется к каждому индивидууму популяции из N человек возраста a_1 до момента его естественной гибели или первого обращения к врачу при размере полипа больше 10 мм. Оценивались два показателя: x — количество индивидуумов гипотетической популяции, имеющих полипы размером более 10 мм, y — количество индивидуумов с полипами размера более 10 мм, выявленных при первом обращении к врачу. Вспомогательным показателем являлась величина $u = \frac{y}{x} \cdot 100\%$. Сравнение полученных по 100 реализациям оценок показателей x , y , u для ФКС и ВКС в популяциях со средней продолжительностью жизни $\mathbb{E}\tau = 65$ и $\mathbb{E}\tau = 75$ лет показало, что ВКС имеет преимущество перед ФКС, увеличивающееся при возрастании $\mathbb{E}\tau$. Был реализован вариант моделирующей программы для вычислений на графических процессорах (GPU) на основе технологии CUDA, позволяющий проводить вычислительные эксперименты с большим числом индивидуумов фиксированной популяции, используя одновременно центральный и графический процессоры ПЭВМ.

Во второй модели использовалось следующее популяционное описание:

- популяция состоит из индивидуумов в возрасте от a_1 до a_2 лет, a_2 — окончание возраста наблюдения;
- для фиксированного возраста a выделяются группы индивидуумов: X_a — необследованные без полипов; Y_a — обследованные без полипов, переставшие наблюдаться у врача; $Z_a^{(i)}$ — обследованные без полипов с повторным обследованием через i лет, $i = \overline{0, m - 1}$; W_a — индивидуумы с полипами; $V_a^{(j)}$ — индивидуумы с предраком в течение j лет, $j = \overline{1, a_2 - a_1}$;
- численности групп $X_a, Y_a, Z_a^{(i)}, V_a^{(j)}$ в каждый момент $t = 1, 2, \dots$ задаются системой стохастических разностных уравнений вида (1)–(3), численности групп W_a вычисляются после применения дискретно-событийной подмодели к индивидуумам W_a , $a = \overline{a_1, a_2}$;
- существует приток в группу X_{a_1} , описываемый заданной с. в. $f(t)$.

По выборке $N = 100$ оценивался показатель $N_{exp}(t)$ — количество обследованных индивидуумов за отрезок время $(t - 1; t]$ на 1000 человек и $T_{yлл}(t)$ — потерянные годы потенциальной жизни (ПГПЖ) вследствие гибели от КРР за время $(t - 1; t]$ на 1000 человек. Предполагалось, что начиная с момента $T_{scr} \in \overline{t_0, T}$, где $t_0 \geq 0$ — момент начала наблюдения, проводятся массовые обследования индивидуумов на основе ФКС или ВКС, при $t = \overline{0, T_{scr}}$ полипы могут быть выявлены у индивидуумов, обратившихся к врачу по своим причинам, с использованием ФКС. В первой серии экспериментов сравнивались показатели $N_{exp}(t)$, $T_{yлл}(t)$ для разных методов обследования и значений $\mathbb{E}\tau$ при фиксированном $\Delta a_{scr} = 5$. Во второй серии экспериментов изучалась зависимость показателей $N_{exp}(t)$, $T_{yлл}(t)$ от Δa_{scr} при использовании ВКС с $P_{adh} = 0,65$ и $P_{cmp} = 0,8$. Согласно полученным результатам, введение программы массового обследования приводит к значительному снижению ПГПЖ через 10–12 лет после развёртывания программы. Первые несколько лет ФКС демонстрирует преимущество по значению ПГПЖ, но в долгосрочной перспективе предпочтительнее использование ВКС. При этом преимущество ВКС значительнее при большом $\mathbb{E}\tau$. Малый шаг обследования по возрасту Δa_{scr} способствует снижению ПГПЖ, но вызывает значительный рост количества обследований и, как следствие, повышение экономических затрат на программу обследования.

В заключении приведены основные результаты работы:

1. Разработан способ построения дискретных стохастических популяционных моделей и вычислительных алгоритмов для моделирования динамики социально значимых заболеваний. Показано применение предложенного способа для моделирования динамики распространения ВИЧ–инфекции и туберкулёза органов дыхания.

2. Получены верхние оценки на численности групп населения в популяционных моделях ВИЧ–инфекции и туберкулёза органов дыхания. Получены достаточные условия затухания инфекции в популяции для модели ВИЧ–инфекции.

3. Разработан способ построения индивидуум–ориентированных моделей динамики заболеваний, вычислительных алгоритмов и моделирующих программ на основе многокомпонентного подхода. Показано применение предложенного способа на примере индивидуум–ориентированных моделей распространения туберкулёза органов дыхания и моделей оценки эффективности выявления индивидуумов, предрасположенных к колоректальному раку.

4. Разработаны алгоритмы для проведения распределённых и параллельных вычислений на персональных ЭВМ с общей памятью и высокопроизводительных компьютерных системах различных классов. На основе представленных алгоритмов созданы моделирующие программы для проведения вы-

числительных экспериментов с использованием системы MONC и технологий OpenMP, MPI, CUDA.

5. Представлены рекомендации по проведению массового обследования индивидуумов, предрасположенных к развитию колоректального рака, в зависимости от метода выявления полипов, частоты обследования и средней продолжительности жизни в популяции.

В **приложении** приведены алгоритмы генерации случайных величин, используемые в моделирующих программах.

Публикации автора по теме диссертации

В рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК:

1. *Pertsev N. V., Leonenko V. N.* Stochastic individual-based model of spread of tuberculosis // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2009. Vol. 24, № 4. P. 341–360.

2. *Леоненко В. Н., Логинов К. К.* Вычислительные аспекты имитационного моделирования распространения туберкулёза // Научно-технический вестник СПбГУ ИТМО. 2010. № 4. С. 99–103.

3. *Перцев Н. В., Хомутова Е. Ю., Леоненко В. Н.* Применение математического моделирования для оценки эффективности выявления индивидуумов, предрасположенных к колоректальному раку // Медицинская визуализация. 2011. № 2. С. 104–108.

4. *Леоненко В. Н., Перцев Н. В.* Анализ эффективности программ выявления индивидуумов, предрасположенных к колоректальному раку, на основе имитационного моделирования // Электронное научное периодическое издание «Управление большими системами». Сборник трудов ИПУ РАН. 2011. № 35. С. 207–236.

В других изданиях:

5. *Леоненко В. Н.* Индивидуум-ориентированная модель распространения инфекционного заболевания // Материалы XLVI Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс». 27–30 апреля 2008 г. Математика. Новосибирск: Ред.-изд. центр НГУ, 2008. С. 72–73.

6. *Перцев Н. В., Леоненко В. Н.* Построение верхних оценок на решения стохастической модели распространения туберкулёза // Современные проблемы прикладной математики и математического моделирования. Материалы III Международной научной конференции. Часть 1. (г. Воронеж, 2–7 февраля 2009 г.) Воронеж: Научная книга, 2009. С. 62–64.

7. *Леоненко В. Н.* Вычислительные аспекты имитационного моделирования распространения туберкулёза // Презентации докладов участников школы «Технологии высокопроизводительных вычислений и компью-

терного моделирования», г. Санкт–Петербург, 2009 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://escience.ifmo.ru/files/hpc2009/2-13-leonenko.pdf>

8. *Леоненко В. Н.* Имитационное моделирование распространения туберкулёза на высокопроизводительных вычислительных системах // Сборник тезисов докладов конференции молодых учёных. Выпуск 5. Труды молодых учёных. СПб.: СПбГУ ИТМО, 2010. С. 92.

9. *Леоненко В. Н.* Применение высокопроизводительных вычислений для имитационного моделирования распространения туберкулёза // Стохастические модели в биологии и предельные алгебры. Труды международной конференции, Россия, Омск, 2–7 августа 2010. Омск: Изд–во Ом. гос. ун–та, 2010. С. 49–51.

10. *Перцев Н. В., Леоненко В. Н., Хомутова Е. Ю.* Математическая модель для оценки эффективности выявления индивидуумов, предрасположенных к колоректальному раку // VI Международная конференция по исследованию операций (ORM–2010): Москва, 19–23 октября 2010 г. Труды. М.: МАКС Пресс, 2010. С. 155–156.

11. *Перцев Н. В., Леоненко В. Н.* Имитационное моделирование распространения ВИЧ–инфекции на основе стохастических рекуррентных уравнений // Пятая всероссийская научно–практическая конференция по имитационному моделированию и его применению в науке и промышленности «Имитационное моделирование. Теория и практика» ИММОД–2011. Труды конференции. Том I. г. Санкт–Петербург. 19–21 октября 2011. СПб., 2011. С. 234–238.

В [1], [6] В. Н. Леоненко принадлежит построение системы верхних оценок на математические ожидания численностей групп индивидуумов, разработка алгоритмов, их реализация в виде моделирующих программ, планирование и проведение вычислительных экспериментов. В [2] вклад В. Н. Леоненко заключается в построении модели, разработке алгоритмов, реализации моделирующих программ, планировании вычислительных экспериментов. В [3], [4], [10] В. Н. Леоненко принадлежит формализация модели, разработка алгоритмов, написание моделирующей программы и проведение вычислительных экспериментов. В [11] вклад В. Н. Леоненко заключается в построении верхних оценок на математические ожидания численностей групп индивидуумов, получении достаточных условий на затухание ВИЧ–инфекции в популяции, реализации алгоритмов и проведении вычислительных экспериментов.