

УДК 51-76:519.711.3

## АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МОДЕЛИ

*Глаголев М.В.*

<sup>1)</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

<sup>2)</sup>Югорский государственный университет (г. Ханты-Мансийск)

<sup>3)</sup>Институт лесоведения РАН (пос. Успенское, Московская обл.)

m\_glagolev@mail.ru

*Данная работа представляет собой адаптированную к формату журнальной статьи лекцию курса «Математическое моделирование биологических процессов», читаемого автором. В ней рассматриваются методы анализа чувствительности модели к изменениям ее параметров; обсуждаются различные количественные характеристики чувствительности, используемые теми или иными исследователями. В основном, в статье рассмотрен локальный анализ чувствительности, но в заключительном разделе дается понятие и о глобальном анализе. Кроме теоретических положений подробно рассмотрен конкретный пример анализа математической модели микробиологической кинетики. Показано как анализ чувствительности позволяет, во-первых, оптимальным образом спланировать эксперименты по определению параметров модели и, во-вторых, существенно упростить модель (если это возможно).*

**Ключевые слова:** биологическая кинетика, кинетические системы, упрощение модели.

**Цитирование:** Глаголев М.В. 2012. Анализ чувствительности модели // Динамика окружающей среды и глобальные изменения климата. Т. 3. № 3. С. 31-53.

А контролировать чувствительность модели... – задача куда более сложная...

*И.Л. Кароль и А.А. Киселев*

## ВВЕДЕНИЕ

### О математическом моделировании в экологии

Экология, являющаяся принципиально синтетической (или как сейчас принято говорить, системной) наукой, использует самые разнообразные методы. И естественно, что один из наиболее мощных методов современного естествознания – математический – стал широко применяться для решения экологических проблем. Возникла и бурно развивается новая наука – математическая экология [Сердюцкая, 2009, с. 3].

В последние годы интерес к ней еще больше возрос в связи с проблемой взаимодействия человека с окружающей средой. Учитывая сложность постановки натуральных экспериментов в реальных условиях, наиболее естественный подход к изучению и оценке влияния деятельности человека состоит в создании математических моделей и методов математического моделирования, позволяющих с помощью численных экспериментов на высокопроизводительных ЭВМ оценить возмущения основных параметров и функционалов атмосферы и океана [Пененко, 1981: с. 4].

В частности, в последнее время в связи с проблемой глобальных изменений климата и окружающей среды отмечается повышенный интерес к изучению биогеохимического цикла углерода. Ведущую роль в углеродном обмене между наземными экосистемами и атмосферой играют почвы, как источник и сток парниковых газов, ответственных за изменение климата планеты. И одним из наиболее эффективных методов описания и прогнозирования динамики такой сложной системы, как органическое вещество почвы, является математическое моделирование. К настоящему времени разработано множество моделей динамики органического вещества почвы, значительно различающихся по используемым подходам и степени сложности [Ръжова, 2006, с. 8].

Идея моделирования заключается в замещении изучаемого объекта его аналогом. Математические модели формализуют закономерности динамики объекта в виде численных соотношений [Сердюцкая, 2009, с. 5]. При изучении методом математического моделирования сложных систем можно выделить следующие этапы работы: постановка проблемы; выбор или построение математической модели; постановка вычислительной задачи; предварительный (предмашинный) анализ свойств вычислительной задачи (на этом этапе большое внимание уделяют анализу корректности постановки задачи, т.е. выяснению вопросов существования и единственности решения, а также исследованию устойчивости решения задачи к погрешностям входных данных);

выбор или построение численного метода; алгоритмизация и программирование; отладка программы; счет по программе; обработка и интерпретация результатов; использование результатов и коррекция математической модели [Амосов и др., 2008, с. 17, 19].

### Задачи анализа чувствительности

Опыт показывает, что в сложных задачах, реально возникающих на практике, априорный (до этапов построения численного метода, алгоритмизации и программирования) анализ таких важных свойств задачи, как корректность/некорректность (тесно связанных с устойчивостью/неустойчивостью решения) подчас чрезвычайно труден, и гораздо проще оказывается произвести апостериорный численный анализ (после указанных этапов). В представляемой вниманию читателей работе мы опишем широко распространенный вариант такого анализа, называемый «анализом чувствительности», но заметим, что (со строго математической точки зрения) апостериорный анализ является не столько анализом свойств задачи, сколько анализом свойств алгоритма, при помощи которого она решается.

При изучении чувствительности моделей возникают три типа задач [Пененко, 1981, с. 9]:

- **прямые задачи анализа чувствительности** – известны вариации параметров и необходимо оценивать вариации функций состояния или функционалов;
- **обратные задачи анализа чувствительности** – по известным вариациям функционалов или функций состояния нужно оценить вариации некоторых параметров;
- **задачи анализа чувствительности смешанного типа** включают элементы прямых и обратных задач.

Ниже будут описаны лишь некоторые из принципов, лежащих в основе методов анализа чувствительности, а детальное описание можно найти в обширной литературе, например [Томович и Вукобратович, 1972; Полак и др., 1984, с. 155-159; Влах и Сингхал, 1988, с. 152-197, 221-244; Крутько и др., 1988, с. 252-255; Трохименко и Любич, 1988, с. 134; Хог и др., 1988; Эдельсон и Рабиц, 1988, с. 232-248; Бек и др., 1989, с. 31-47, 223-227; Дьяконов, 1989, с. 101-104; Калабеков и др., 1990, с. 174-220; Оран и Борис, 1990, с. 202-210; Сердюцкая, 2009, с. 30-33, 64-65, 68, 74-80, 82-84, 86-89, 95-97, 102-104, 122, 124-128; Черкашин, 2005, с. 150, 170, 172; Seinfeld and Lapidus, 1974, p. 388-389, 402].

## АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

### Чувствительность

В математическом моделировании показателем чувствительности переменной отклика ( $y_i$ ) к параметру ( $k_j$ ) служит величина

$$S_j = (dy_i/dk_j) \cdot |k_j|/|y_i|,$$

называемая «чувствительностью к параметру» [Рыжова, 2006: с. 21].

И.М. Рыжова [2006: с. 21], следуя Пачепскому, указывает, что принято считать чувствительность слабой, если  $S_j < 0.3$ ; средней в случае  $0.3 < S_j < 1$ ; и сильной, когда  $S_j > 1$ , замечая при этом, что отрицательное значение  $S_j$  указывает на уменьшение переменной отклика  $y_i$  с ростом параметра  $k_j$ . Очевидно, что это утверждение нуждается в существенном уточнении.

Во-первых, понятно, что при оценке «силы» чувствительности речь должна идти не о  $S_j$ , а о  $|S_j|$ , иначе мы бы пришли к противоречию<sup>1</sup>. Действительно, пусть  $k_j$  измеряется в некоторых единицах, причем  $dy_i/dk_j = 1$  и  $y_i = 2$  при  $k_j = 3$ . Тогда  $S_j = 1.5 > 1$  и по Рыжовой-Пачепскому мы имеем сильную чувствительность. Но пусть теперь  $k_j$  измеряется в других единицах, отличающихся от прежних только знаком, тогда для только что рассмотренного примера имеем:  $dy_i/dk_j = -1$  и  $S_j = -1.5 < 0.3$ , а это – слабая чувствительность по Рыжовой-Пачепскому. Но ведь физически-то рассматриваемая система не изменилась! И описывающая ее переменная  $y_i$  не стала слабее реагировать на изменение параметра  $k_j$ !!!

Во-вторых, в классификации чувствительности по Рыжовой-Пачепскому не рассматриваются случаи  $S_j = 0.3$  и  $S_j = 1$ . Конечно, такие точные равенства будут встречаться на практике крайне редко (если вообще когда-либо встретятся). Но для полноты картины, безусловно, следует предусмотреть и эти случаи. Выбор здесь может быть достаточно произвольным, например, можно считать чувствительность слабой, если  $|S_j| < 0.3$ ; средней в случае  $0.3 \leq |S_j| < 1$ ; и сильной, когда  $|S_j| \geq 1$ .

<sup>1</sup> Калабеков и др. [1990, с. 174] называют «чувствительностью» величину  $S_j = (dy_i/dk_j) \cdot k_j/y_i$ . Как мы сейчас увидим, для определенной таким образом чувствительности противоречия не возникает.

В-третьих, «чувствительность к параметру» по Рыжовой зависит от ... единиц измерения. Как же такое может быть!? Ведь из формулы для  $S_j$ , казалось бы, ясно видно, что величина эта – безразмерная. Но не торопитесь с выводами, рассмотрим, лучше, один простой (и весьма реалистичный!) пример. Пусть  $k_j$  имеет смысл какой-либо температуры (в математических моделях часто можно встретить различные температурные параметры, например: минимальная, оптимальная или максимальная температура роста микроорганизмов или какого-либо процесса, скажем, минимальная температура генерации метана в болотной почве). Пусть при изменении параметра  $k_j$  от  $-1\text{ }^\circ\text{C}$  до  $+1\text{ }^\circ\text{C}$  переменная  $y_i$  равномерно изменяется от 2 до 4. Тогда при  $k_j = 0\text{ }^\circ\text{C}$  будем иметь в точности  $dy_i/dk_j = 1$  и  $y_i = 3$ . Следовательно,  $|S_j| = 1 \cdot 0/3 = 0 < 0.3$ , т.е. чувствительность слабая (даже можно сказать: очень слабая). А теперь будем измерять  $k_j$  в Кельвинах, тогда (при  $k_j = 273\text{ K}$ ) получим  $|S_j| = 1 \cdot 273/3 = 91 \geq 1$ , т.е. чувствительность очень сильная.

Отсюда становится очевидным, что понятие «чувствительность», вообще говоря, не имеет особого смысла. Действительно, во многих руководствах, рассматривающих анализ чувствительности, оно даже не вводится. Но можно ли предложить что-то вместо него?

Уже в одной из первых работ<sup>2</sup>, где исследовалась чувствительность решения прямой кинетической задачи к вариациям констант скорости, были введены следующие критерии<sup>3</sup>, применение которых может быть в ряде случаев более удобным

$$k_j \cdot dy_i/dk_j \equiv dy_i/d\ln(k_j), \quad dy_i/(y_i \cdot dk_j) \equiv d\ln(y_i)/dk_j, \quad (dy_i/dk_j) \cdot k_j/Y_i \equiv dy_i/[Y_i \cdot d\ln(k_j)],$$

где  $Y_i$  – некоторое характерное значение  $y_i$ . В качестве  $Y_i$  может быть принято максимальное значение  $y_i$  [Полак и др., 1984, с. 156-157].

Но большинство работ по анализу чувствительности посвящено именно расчету так называемых коэффициентов чувствительности 1-го порядка [Полак и др., 1984, с. 155], к изучению которых мы сейчас и переходим.

### Коэффициенты чувствительности 1-го порядка

Элементы матрицы коэффициентов чувствительности<sup>4</sup> первого порядка определяются следующим образом:

$$\beta_{ij} \equiv \partial y_i / \partial k_j.$$

Когда рассматривается изменение  $y_i$  в зависимости от  $k_j$ , все остальные параметры  $k_l$  при  $l \neq j$  фиксируются [Оран и Борис, 1990, с. 204]. Калабеков и др. [1990, с. 174] называют величины  $\beta_{ij}$  *коэффициентами влияния*.

Например, для уравнений химической или биологической *кинетики* коэффициентами чувствительности 1-го порядка будут частные производные от концентраций компонент по константам скорости [Полак и др., 1984, с. 155]. Однако анализом чувствительности *уравнений кинетики* мы займемся ниже в специальном разделе, а пока обратимся к более простым примерам и прежде всего продемонстрируем локальный анализ чувствительности для широко используемой в биологической кинетике формулы Моно.

Моно (Monod) в 1942 г. эмпирически установил, что зависимость удельной скорости роста бактерий ( $\mu$ ) от концентрации субстрата ( $s$ ) хорошо описывается выражением

$$\mu = \mu_m \cdot s / (s + K_s),$$

<sup>2</sup> Бухман Ф.А., Меламед В.Г., Полак Л.С. и др. 1969. – В кн. Применение вычислительной математики в физической и химической кинетике. М.: Наука. С. 12-81. – Цит. по [Полак и др., 1984, с. 156, 268].

<sup>3</sup> Хотя Полак и др. [1984, с. 157] говорят в этом случае именно о *критериях*, мы не можем с ними безоговорочно согласиться. Как известно, «критерий» – это признак, на основании которого производится оценка, определение или классификация чего-либо; мерило оценки [Прохоров, 1983, с. 654]. Т.е. критерий должен содержать некоторый элемент сравнения (например, в [Калиткин, 1978, с. 408-409] приводятся критерии остановки счета при решении уравнения; все они имеют вид  $A \leq \epsilon$ , где  $A$  – некоторая норма решения,  $\epsilon$  – заданная погрешность, в частности, простейший критерий имеет вид  $\|y_{i-1} - y_i\| \leq \epsilon$ , где  $y_{i-1}$  – предыдущее приближение к решению,  $y_i$  – текущее приближение). Поэтому, на наш взгляд, характеризовать отдельные величины как «критерии» – не совсем правильно: критерий – это условие.

<sup>4</sup> Иногда (см., например, [Вержбицкий, 2002: с. 37]) коэффициентами чувствительности называют *модули* частных производных данной функции по параметрам.

где  $\mu_m$  и  $K_S$  – соответственно, максимальная удельная скорость роста и константа насыщения [Перт, 1978, с. 19].

В этом конкретном случае у нас будет лишь одна переменная отклика  $y_1 = \mu$  и два параметра:  $k_1 = \mu_m$ ,  $k_2 = K_S$ . Таким образом, имеем два коэффициента чувствительности:

$$\beta_{11} = \partial\mu/\partial\mu_m = \partial[\mu_m \cdot s/(s + K_S)]/\partial\mu_m = s/(s + K_S), \quad \beta_{12} = \partial\mu/\partial K_S = \partial[\mu_m \cdot s/(s + K_S)]/\partial K_S = -\mu_m \cdot s/(s + K_S)^2.$$

**Абсолютные коэффициенты чувствительности 1-го порядка могут быть очень полезны при решении задачи идентификации параметров уравнения по экспериментальным данным.** Действительно, из определения очевидно, что для малых величин  $\Delta y_i$  и  $\Delta k_j$  должно выполняться приближенное равенство

$$\Delta k_j \approx \Delta y_i / \beta_{ij}.$$

Если придать величинам  $\Delta y_i$  и  $\Delta k_j$  смысл погрешностей ( $\Delta y_i$  – абсолютная погрешность данных в эксперименте по определению параметра  $k_j$ ,  $\Delta k_j$  – погрешность параметра  $k_j$ , определенного путем этого эксперимента), то мы увидим, что в зависимости от величины  $\beta_{ij}$  точность определения  $k_j$  может быть как очень высокой, так и очень низкой. Пусть, например, величина  $\beta_{ij}$  очень мала. Тогда даже для весьма точных измерений (т.е. для малых погрешностей  $\Delta y_i$ ) мы не сможем определить  $k_j$  с хорошей точностью – погрешность  $\Delta k_j$  будет велика. В пределе, при  $\beta_{ij} \rightarrow 0$  определить параметр  $k_j$  путем измерения значений переменной  $y_i$  оказывается вообще невозможно, поскольку  $\Delta k_j \rightarrow \infty$ . Это вполне естественно, поскольку нулевой коэффициент чувствительности означает, что  $y_i$  никак не изменяется с изменением  $k_j$ . А раз так, раз нет связи между  $y_i$  и  $k_j$ , то понятно, что  $k_j$  нельзя определить, измеряя  $y_i$ . Чтобы пояснить это, вернемся к анализу чувствительности уравнения Моно.

Пусть, например,  $\mu_m = 0.2 \text{ час}^{-1}$ ,  $K_S = 1 \text{ мг/л}$ . На рис. 1 приведены графики коэффициентов чувствительности уравнения Моно при этих значениях параметров (обратите внимание, что в силу малости  $\partial\mu/\partial K_S$  дан график не этой, а в 10 раз большей величины).

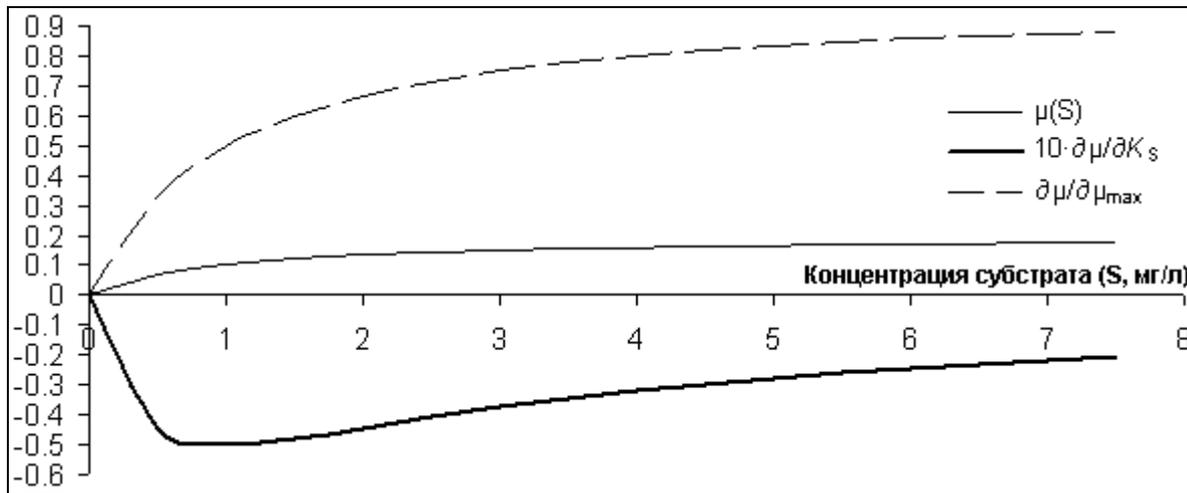


Рис. 1. Абсолютные коэффициенты чувствительности уравнения Моно.

Из рис. видно, что  $\partial\mu/\partial\mu_m \rightarrow 0$  при малых  $S$ . Это вполне естественно. Напомним, что по физическому смыслу  $\mu_m$  соответствует максимальной удельной скорости роста, т.е. тому предельному значению, к которому стремится  $\mu$  при больших (строго говоря: при бесконечно больших)  $S$ . Очевидно, что по начальному участку кривой  $\mu(S)$ , т.е. имея информацию лишь о поведении функции при малых  $S$ , мы не сможем сделать вывод о том, до какого значения будет возрастать  $\mu$  при намного более высоких значениях  $S$ . Но чем больше  $S$ , тем ближе значение  $\mu(S)$  к  $\mu_m$ , поэтому  $\partial\mu/\partial\mu_m \rightarrow 1$  с возрастанием  $S$ , т.е. при бесконечно больших значениях  $S$  можно будет определить значение  $\mu_m$  с погрешностью, не большей, чем погрешность определения  $\mu$  в эксперименте.

Напротив,  $\partial\mu/\partial K_S \rightarrow 0$  с возрастанием  $S$ . Это также вполне естественно. Напомним, что по физическому смыслу  $K_S$  определяет наклон кривой на начальном участке (т.е. при малых значениях  $S$ ). Понятно, что определить этот наклон там, где его нет (т.е. при больших  $S$ ) – невозможно. Но и при

ОЧЕНЬ малых  $S$  определить его трудно. Поэтому график  $d\mu/dK_S$  имеет экстремум, расположенный в той области  $S$ , где параметр  $K_S$  определяется лучше всего.

Весьма важно сравнить эти теоретические кривые с расположением экспериментальных данных. Если окажется, что экспериментальные точки лежат в тех областях, где коэффициенты чувствительности малы, значит, вообще говоря, найденные параметры не обеспечены экспериментальной информацией. В этом случае следует повторить эксперимент, производя измерения при тех значениях независимой переменной (в данном случае –  $S$ ), при которых коэффициенты чувствительности велики. По этим новым данным следует найти параметры математической модели и вновь провести анализ чувствительности уже для этих новых значений (в нашем примере мы предполагали, что  $\mu_m = 0.2 \text{ час}^{-1}$ ,  $K_S = 1 \text{ мг/л}$ , но если эти значения были получены по экспериментальным точкам, лежащим в областях малых коэффициентов чувствительности, то после описанных уточняющих измерений может оказаться, что новые значения  $\mu_m$  и  $K_S$  сильно отличаются от вышеприведенных).

В заключение данного раздела отметим, что этот пример не следует рассматривать лишь как чисто учебный. Многие математические модели биологии имеют такой же простой вид, т.е. представляют собой алгебраические (или трансцендентные) уравнения – см., например, [Перт, 1978; Бейли и Оллис, 1989; Еремеев и др., 1989; Glagolev et al., 2008].

### Типы анализа чувствительности: локальный и глобальный

Были развиты два типа методов – локальные и глобальные. *Интерпретация чувствительности системы в терминах коэффициентов чувствительности 1-го порядка получила название локального анализа чувствительности*, как правило проводимого с использованием детерминированного подхода [Полак и др., 1984, с. 155]. Это определение локального анализа мы будем называть *широким*. Существует и более *узкое* определение.

Согласно [Оран и Борис, 1990, с. 203], *локальные*, или *детерминированные* методы, основаны на коэффициентах чувствительности 1-го порядка и дают информацию о том, как неопределенность в одном параметре ( $k_j$ ) влияет на рассчитанные значения какой-либо одной из зависимых переменных ( $y_i$ ). Как видим, в этом определении ставится знак равенства между локальными и детерминированными методами.

В том случае, *если чувствительность системы исследуется в широком диапазоне изменения параметров, принято говорить о глобальном анализе чувствительности* [Полак и др., 1984, с. 155]. Кроме этого *широкого* определения глобального анализа, существует и более *узкое* определение (аналогично сказанному выше про широкое и узкое определение локального анализа).

Согласно [Оран и Борис, 1990, с. 203], *глобальные*, или *стохастические* методы учитывают влияние параметров, одновременно изменяющихся в некотором диапазоне значений. Мерой чувствительности, следующей из такого глобального метода, является усредненное влияние неопределенностей [Оран и Борис, 1990, с. 203]. Как видим, во-первых, в этом определении ставится знак равенства между глобальными и стохастическими методами и, во-вторых, упор сделан на одновременный анализ многих параметров, безотносительно к тому, в каком диапазоне (малом или большом) они изменяются.

С чисто логической точки зрения более удобными являются широкие определения. Действительно, представим, что необходимо изучить чувствительность отдельно по каждому параметру, но на довольно большом интервале изменения этих параметров. Поскольку речь идет о большом интервале, то это не может быть локальный анализ в узком смысле, ибо такой анализ, согласно определению, основан на исследовании коэффициентов чувствительности 1-го порядка, а они характеризуют поведение нелинейной функции лишь вблизи заданной точки, но не на большом интервале. Однако это не может быть и глобальным анализом в узком смысле, поскольку не происходит одновременного изменения параметров, напротив, необходимо исследовать отклик системы на изменения индивидуальных параметров. Таким образом, данную задачу анализа чувствительности невозможно рассмотреть ни в рамках локального, ни в рамках глобального анализа, если пользоваться их узкими определениями. Данная ситуация возникла потому, что узкое определение в случае локального и глобального анализа основано на *разных* признаках. Широкие определения основаны на одном признаке (величине интервала изменения параметра), поэтому с ними никаких трудностей не возникает. Раз (в нашем примере) нужно исследовать чувствительность на большом интервале, значит данная задача относится к сфере глобального анализа.

### Анализ чувствительности сосредоточенных кинетических систем

В конкретном примере нам с легкостью удалось провести локальный анализ чувствительности лишь потому, что пример этот (уравнение Моно) был чрезвычайно простым. Но выше неоднократно отмечалось, что математические модели, как правило, имеют гораздо более сложную форму, часто это системы дифференциальных уравнений. Дальнейшее развитие теории чувствительности состоит лишь в приложениях к конкретным математическим объектам и первое место среди этих приложений занимает теория чувствительности функций, задаваемых системами обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка, столь часто встречающихся в задачах химической и биологической кинетики.

Простейшим методом вычисления частных производных компонент решения системы обыкновенных дифференциальных уравнений по параметрам является поочередное изменение каждого из параметров на некоторую величину ( $h$ ) и численное интегрирование системы ОДУ. Таким образом, для расчета разностной аппроксимации матрицы  $\beta$  требуется численно проинтегрировать систему ОДУ  $m + 1$  раз, где  $m$  – размерность вектора параметров  $\mathbf{k}$  [Полак и др., 1984, с. 156]. Однако и этот простейший метод содержит один «подводный камень», о котором редко упоминается в литературе. Прежде всего – немного очевидной теории.

В связи с тем, что коэффициенты чувствительности 1-го порядка представляют собой производные, должен быть поставлен вопрос: дифференцируемы ли функции  $y_i$  по переменным  $k_j$ ? Выше мы этот вопрос не ставили, считая ответ совершенно очевидным: естественно, предполагалось, что мы работаем только с дифференцируемыми функциями в наших математических моделях – кто же будет в здравом уме дифференцировать недифференцируемую функцию!?! Итак, пусть мы работаем с системой дифференциальных уравнений, задающих функции, дифференцируемые по параметрам этой системы. Но ведь эти функции нам не известны! А известны нам лишь их аппроксимации, полученные с помощью какой-либо компьютерной программы, реализующей некоторый численный метод!! Но это уже совсем другие функции!!! И относительно них опять надо не забыть поставить вопрос: дифференцируемы ли они по переменным  $k_j$  – будут ли производные численных решений являться гладкой функцией параметров? Очевидно, что ответ на данный вопрос – отрицательный.

Результат численного определения этих производных ни в коем случае не будет гладкой функцией начальных условий или параметров из-за действия механизма управления погрешностью с его операторами условных переходов (IF ... THEN ...) и отбрасыванием забракованных шагов. Простой способ преодоления этой трудности состоит в *замораживании всей последовательности длин шагов*: выбранные программой в расчете с первым значением параметра  $k_j$  длины шагов заносятся в память и вновь используются во втором расчете (т.е. расчете для  $k_j + h$ ). Разделенные разности результатов таких двух расчетов будут гораздо лучше аппроксимировать  $\partial y / \partial k_j$ . Эта процедура при очень малых  $h$  идентична тому, что называют «внутренним дифференцированием», но программируется она намного проще [Хайрер и др., 1990, с. 195-196].

К сожалению, в стандартных функциях некоторых широко применяемых в моделировании программных сред (например, MATLAB) не предусмотрено интегрирование с наперед заданной последовательностью шагов. В принципе, соответствующую программу можно было бы написать самостоятельно в MATLAB или даже просто найти в библиотеках прикладных программ на других языках программирования, а также в литературе. Но мы сейчас не будем на этом останавливаться.

Альтернативные локальные методы включают в себя так называемое «прямое решение», где сами коэффициенты чувствительности рассматриваются как динамические переменные [Оран и Борис, 1990, с. 205]. Этот путь состоит в представлении  $\beta_{ij}$  в качестве динамических коэффициентов и составлении для них задачи Коши

$$d\beta_{ij}/dt = \partial f_i / \partial k_j + \sum_{l=1}^n (\beta_{il} \cdot \partial f_i / \partial y_l), \quad i = 1, \dots, n; \quad j = 1, \dots, m, \quad (\#47)$$

которая должна решаться совместно с исходной кинетической системой обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка

$$dy_i/dt = f_i(\mathbf{k}, \mathbf{y}), \quad y_i(0) = y_i^0; \quad i = 1, \dots, n. \quad (\#48)$$

в связи с чем систему, содержащую уравнения (#47) и уравнения (#48), называют «сцепленной» [Полак и др., 1984: с. 156]. Начальные условия для (#47):  $\beta_{ij}(0) = 1$  для коэффициентов

чувствительности по начальным значениям  $y^0$  и  $\beta_{ij}(0) = 0$  в иных случаях [Эдельсон и Рабиц, 1988, с. 235].

Таким образом, мы имеем систему, содержащую уравнения для всех коэффициентов  $\beta_{ij}$  (а их всего  $n \cdot m$ ), и еще уравнения для всех динамических переменных  $y_i$  (а их всего  $n$ ). Следовательно, получившаяся единая сцепленная система содержит  $n \cdot m + n = n \cdot (m + 1)$  уравнений. Напомним, что в рассмотренном выше простейшем методе требовалось сначала решить систему для  $n$  динамических переменных при исходных значениях всех параметров  $k_j$ , а затем решать ее еще  $m$  раз, каждый раз изменяя какой-либо один параметр и получая набор из  $n$  коэффициентов чувствительности для всех динамических переменных по этому параметру. Что легче – один раз решить систему из  $n \cdot (m + 1)$  уравнений или  $n \cdot m$  раз решить систему из  $n$  уравнений? Это зависит от конкретной ситуации, поэтому сделать однозначный вывод о вычислительной эффективности рассмотренных выше методов нельзя<sup>5</sup>.

Рассмотрим только что описанный метод вычисления коэффициентов чувствительности на примере модели Pažoutova-Votruba-Řeháček роста *Claviceps purpurea*:

$$dy_1/dt = k_1 \cdot [1 - \exp(-k_5 \cdot y_3)] \cdot y_1 - k_2 \cdot y_1^2 = f_1;$$

$$dy_2/dt = -k_3 \cdot y_2 \cdot y_1 / (y_2 + k_6) + (k_8 + y_3) \cdot k_2 \cdot y_1^2 = f_2;$$

$$dy_3/dt = k_3 \cdot y_2 / (y_2 + k_6) - k_1 \cdot (k_8 + y_3) \cdot [1 - \exp(-k_5 \cdot y_3)] = f_3;$$

$$dy_4/dt = k_4 \cdot k_7 \cdot y_1 / (y_3^2 + k_7) = f_4,$$

где  $y_4$  – концентрация алкалоидов в среде (мг/л);  $y_2$  – концентрация фосфата в среде (г/л);  $y_3$  – концентрация фосфата в клетке (число г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , содержащихся в 1 г биомассы);  $y_1$  – плотность биомассы (г сухого вещества в 1 л);  $k_1 = 0.5$  сутки<sup>-1</sup>;  $k_2 = 0.016$  л·г<sup>-1</sup>·сутки<sup>-1</sup>;  $k_3 = 0.0575$  сутки<sup>-1</sup>;  $k_4 = 6.028$  мг·г<sup>-1</sup>·сутки<sup>-1</sup>;  $k_5 = 0.000187$ ;  $k_6 = 0.000429$  г/л;  $k_7 = 0.000465$ ;  $k_8 = 0.0025$  [Бейли и Оллис, 1989, с. 552-554].

Для простоты будем считать, что нас интересует чувствительность только к коэффициенту  $k_1$ . Следовательно, модель Pažoutova-Votruba-Řeháček надо дополнить еще четырьмя уравнениями:

$$d\beta_{11}/dt = \partial f_1 / \partial k_1 + \beta_{11} \cdot \partial f_1 / \partial y_1 + \beta_{21} \cdot \partial f_1 / \partial y_2 + \beta_{31} \cdot \partial f_1 / \partial y_3 + \beta_{41} \cdot \partial f_1 / \partial y_4,$$

$$d\beta_{21}/dt = \partial f_2 / \partial k_1 + \beta_{11} \cdot \partial f_2 / \partial y_1 + \beta_{21} \cdot \partial f_2 / \partial y_2 + \beta_{31} \cdot \partial f_2 / \partial y_3 + \beta_{41} \cdot \partial f_2 / \partial y_4,$$

$$d\beta_{31}/dt = \partial f_3 / \partial k_1 + \beta_{11} \cdot \partial f_3 / \partial y_1 + \beta_{21} \cdot \partial f_3 / \partial y_2 + \beta_{31} \cdot \partial f_3 / \partial y_3 + \beta_{41} \cdot \partial f_3 / \partial y_4,$$

$$d\beta_{41}/dt = \partial f_4 / \partial k_1 + \beta_{11} \cdot \partial f_4 / \partial y_1 + \beta_{21} \cdot \partial f_4 / \partial y_2 + \beta_{31} \cdot \partial f_4 / \partial y_3 + \beta_{41} \cdot \partial f_4 / \partial y_4,$$

Производные, входящие в эти уравнения, можно вычислить аналитически. Однако более универсальным будет численный подход – он позволит нам получать коэффициенты чувствительности для моделей любой сложности. В Приложении 1 мы приводим такую программу на языке MATLAB, однако заметим, что она должна рассматриваться лишь как иллюстрация сформулированных выше идей, а не как хороший программный продукт. Дело в том, что Якобиан (т.е. матрица  $\partial f / \partial y$ , которая входит в правую часть дифференциальных уравнений для коэффициентов

<sup>5</sup> Вопрос об эффективности еще больше запутывается тем, что специальная структура сцепленной системы, содержащей как уравнения для коэффициентов чувствительности, так и уравнения для динамических переменных, допускает несколько разных стратегий решения. Что же это за специальная структура? Как будет видно вскоре из примера, если нас интересует чувствительность только к одному какому-то параметру, то получается замкнутая система из  $2 \cdot n$  уравнений:  $n$  уравнений для исходных динамических переменных и еще  $n$  уравнений для коэффициентов чувствительности этих динамических переменных по интересующему нас параметру. Если такой подход применить к расчету коэффициентов чувствительности по еще одному параметру, то опять можно решить систему из  $2 \cdot n$  уравнений. Таким образом, вместо однократного решения системы из  $n \cdot (m + 1)$  уравнений можно  $m$  раз решить системы из  $2 \cdot n$  уравнений. На первый взгляд вычислительная работа тут будет больше, но на самом деле, например, для неявных методов она в реальности может оказаться меньше. Кроме того, ее можно еще уменьшить, если, решив  $2 \cdot n$  уравнений (для динамических переменных и коэффициентов чувствительности по первому параметру), запомнить решения  $n$  уравнений для динамических переменных. Тогда в дальнейшем для каждого из  $(m - 1)$  оставшихся параметров придется решать только относительно простые системы, содержащие лишь  $n$  уравнений (для коэффициентов чувствительности), используя в них уже полученные (при самом первом расчете) решения для динамических переменных.

чувствительности), *при использовании неявных методов интегрирования уже вычисляется*. Мы же вычисляем его еще раз, что, конечно, нельзя назвать эффективной тратой машинного времени. Однако, это (первое) замечание говорит лишь о вычислительной эффективности, но не о правильности избранного подхода. А вот второе замечание более существенно. Мы используем совершенно примитивный алгоритм численного дифференцирования для вычисления членов вида  $\partial f_i / \partial k_j$  и  $\partial f_i / \partial u_i$ , что в некоторых сложных случаях может привести к ошибкам.

У программы (см. Приложение 1) есть входной параметр (интервал интегрирования *time*), а также выходные параметры: *T* – моменты времени, определяемые автоматически выбираемым шагом интегрирования, и соответствующие им значения зависимых переменных, которые сведены в массив *Y*, имеющий столько же строк, сколько элементов в векторе *T*, а число столбцов массива *Y* равно 8: 4 зависимых переменных (в 1-ом столбце окажется концентрация биомассы; во 2-ом и 3-ем столбцах – концентрации фосфата, соответственно, в среде и в клетке; а в 4-ом – концентрация алкалоида) и еще 4 коэффициента чувствительности этих переменных по параметру  $k_1$ .

Проинтегрируем систему уравнений на отрезке от 0 до 20 суток, для чего надо в командной строке MATLAB выполнить команду

```
>> [T,Y]=Example5_PazoutovaVotrubaRehacekModel_A([0 20]);
```

в результате будет построен график решения. Чтобы не перегружать график, мы разбили его на два. Если запустить в точности ту программу, что приведена в Приложении 1, то будет получен рис. 2, на котором отображаются исходные кинетические переменные модели Pažoutova-Votruba-Řeháček: концентрации биомассы, алкалоида, а также фосфора в среде и в клетке. Чтобы увидеть соответствующие коэффициенты чувствительности (рис. 3), надо было запустить программу, стерев знак «%» перед тем оператором «plot», перед которым он стоит сейчас, и поставив этот знак перед другим (т.е. перед предыдущим) оператором «plot».

Как видно из рис. 3, почти все коэффициенты чувствительности по абсолютному значению нарастают с течением времени, за исключением коэффициента чувствительности для концентрации фосфора в среде (который примерно при  $t = 7$  сут. обращается практически в ноль). Последнее совершенно понятно – если мы посмотрим на рис. 2, то увидим, что приблизительно в это время фосфат в среде исчерпывается. Конечно, точное время исчерпания фосфата будет зависеть от величины  $k_1$ , но после исчезновения фосфата его концентрация в среде – нулевая и она уже никак не зависит от величины  $k_1$  (на самом деле, конечно, в модели она падает не до нуля, а до очень малых величин, поэтому коэффициент чувствительности, все-таки, будет чуть отличен от нуля, но столь мал, что его практически в любых задачах можно принимать равным нулю). В заключение данного раздела сделаем одно замечание, касающееся методов интегрирования сцепленной системы (#47)-(#48).

Был предложен<sup>6</sup> очень эффективный численный метод, использующий аппарат функций Грина [Полак и др., 1984, с. 158]. Крамером и др. было показано, что в тех случаях, когда имеется больше параметров (чувствительность которых надо определить), чем зависимых переменных, этот метод более эффективен, чем прямое решение уравнений (#47)-(#48). Для использования данного подхода были развиты эффективные численные методы, включающие рекуррентные соотношения по времени<sup>7</sup> [Оран и Борис, 1990, с. 206].

<sup>6</sup> В работах (*цит. no* [Полак и др., 1984, с. 158, 274-275]):

Dougherty E.P., Hwang J.T., Rabitz H. 1979 // J. Chem. Phys. V. 71. P. 1794-1808;

Hwang J.T., Dougherty E.P., Rabitz S., Rabitz H. 1978 // J. Chem. Phys. V. 69. P. 5180-5191.

<sup>7</sup> Kramer M.A., Rabitz H., Calo J.M., Kee R.J. 1984. Sensitivity Analysis in Chemical Kinetics: Recent Developments and Computational Comparisons // Int. J. Chem. Kin. **16**. P. 559-578.

Kramer M.A., Kee R.J., Rabitz H. 1984. CHEMSEN: A Computer Code for Sensitivity Analysis of Elementary Chemical Reaction Models // Sandia Report SAND-82-8230. – Albuquerque, NM: Sandia National Laboratories.

Rabitz H., Kramer M., Dacol D. 1983. Sensitivity Analysis in Chemical Kinetics // Ann. Rev., Phys. Chem. **34**. P. 419-461. – *Всe цит. no* [Оран и Борис, 1990, с. 206, 617].

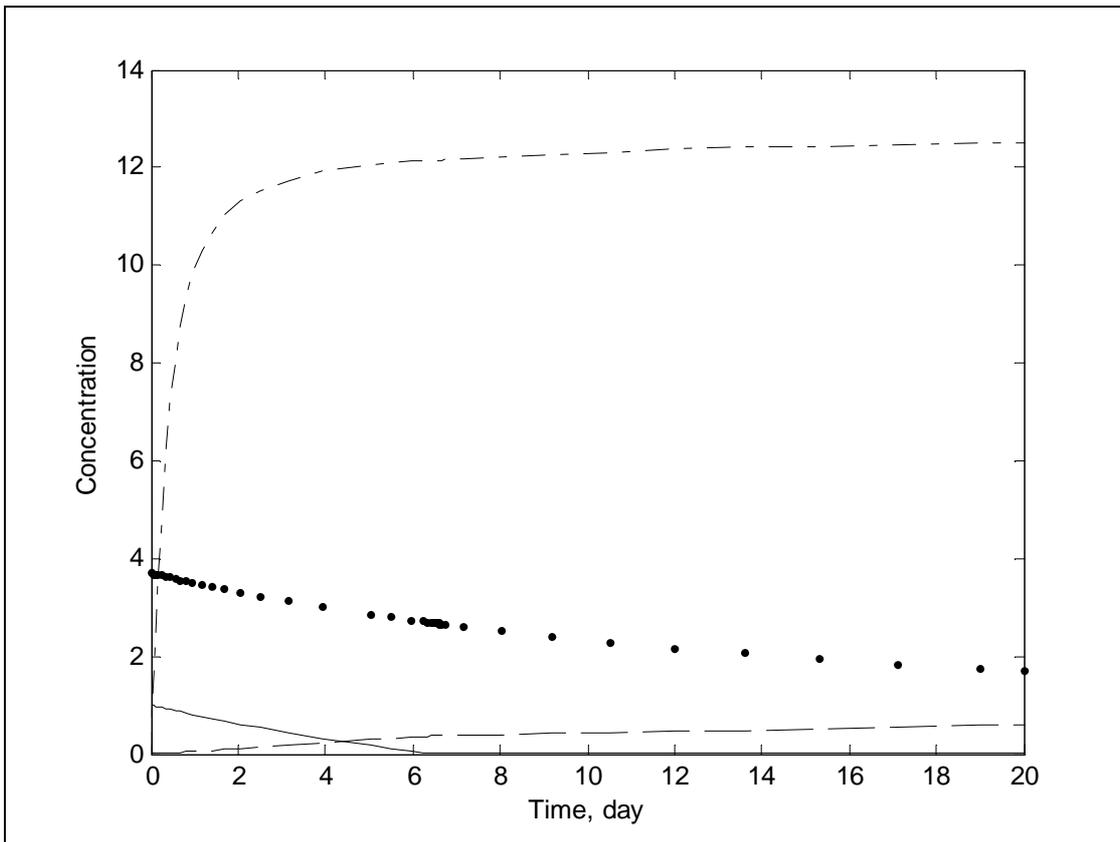


Рис. 2. Динамика концентраций биомассы *Claviceps purpurea* (◆), алкалоида (---), фосфора в среде (—) и в клетке (-·-), определяемая моделью Pažoutova-Votruba-Řeháček.

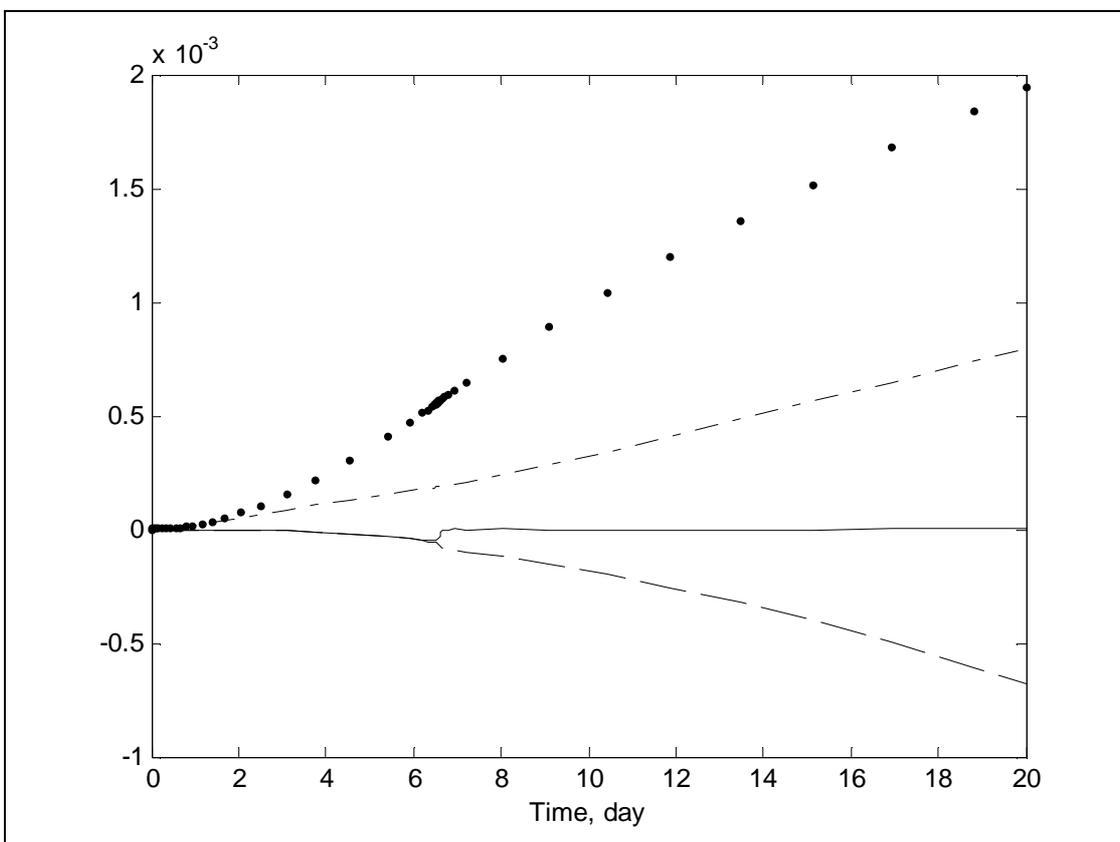


Рис. 3. Динамика коэффициентов чувствительности к параметру  $k_1$  концентраций биомассы *Claviceps purpurea* (◆), алкалоида (---), фосфора в среде (—) и в клетке (-·-), определяемых моделью Pažoutova-Votruba-Řeháček.

### Как изучение чувствительности помогает упростить модель

Рассмотренный выше пример анализа чувствительности модели Pažoutova-Votruba-Řeháček очень удобен для иллюстрации того, как теория чувствительности позволяет упростить модель (тогда, когда это возможно). В силу крайней простоты идеи, лежащей в основе метода, мы не будем давать общую теорию, а ограничимся очевидным примером.

Выше мы ограничились только анализом чувствительности к одному параметру – коэффициенту  $k_1$ . Теперь посмотрим – так ли уж нужен этот параметр для модели (в общем случае надо будет проверить необходимость каждого параметра: вполне возможно, что какие-то параметры окажутся для модели совершенно необходимыми, а другие, напротив, не будут играть существенной роли). Причем, чтобы не перегружать информацией читателя, мы сейчас будем рассматривать не динамические кривые  $y_i(t)$  целиком, а только их последние точки  $y_i(20)$ , но в общем случае следует рассматривать либо все кривые полностью, либо те их участки, где абсолютные величины коэффициентов чувствительности максимальны (в нашем случае для трех кривых из четырех это именно момент времени  $t = 20$  сут.). Дж. Бейли и Д. Оллис [1989, с. 554] указывают, что доверительный интервал для  $k_1$  составляет  $\pm 0.058$  сут.<sup>-1</sup> (т.е. значение  $k_1$  может принимать любые значения от 0.442 до 0.558 сут.<sup>-1</sup>). При локальном анализе коэффициенты чувствительности 1-го порядка в момент времени  $t = 20$  сут. составили

$$\beta_{11}(20) = 1.9 \cdot 10^{-3} \text{ г} \cdot \text{сут.} / \text{л}; \quad \beta_{21}(20) = 6.1 \cdot 10^{-9} \text{ г} \cdot \text{сут.} / \text{л}; \quad \beta_{31}(20) = -6.8 \cdot 10^{-4} \text{ сут.}; \quad \beta_{41}(20) = 7.9 \cdot 10^{-4} \text{ мг} \cdot \text{сут.} / \text{л},$$

как это почти ясно видно из рис. 3. В это же время, значения динамических переменных были

$$y_1(20) = 1.6950 \text{ г/л}; \quad y_2(20) = 1.66 \cdot 10^{-4} \text{ г/л}; \quad y_3(20) = 0.59293; \quad y_4(20) = 12.52143 \text{ мг/л},$$

как это почти столь же ясно видно из рис. 2. Отсюда на основании определения локального коэффициента чувствительности 1-го порядка получаем, что при варьировании  $k_1$  от 0.442 до 0.558 сут.<sup>-1</sup> динамические переменные будут изменяться следующим образом:

$$y_1(20): \text{ от } 1.6950 - 1.9 \cdot 10^{-3} \cdot 0.058 = 1.6949 \text{ г/л} \text{ до } 1.6950 + 1.9 \cdot 10^{-3} \cdot 0.058 = 1.6951 \text{ г/л},$$

$$y_3(20): \text{ от } 0.59293 + 6.8 \cdot 10^{-4} \cdot 0.058 = 0.59297 \text{ до } 0.59293 - 6.8 \cdot 10^{-4} \cdot 0.058 = 0.59289,$$

$$y_4(20): \text{ от } 12.52143 - 7.9 \cdot 10^{-4} \cdot 0.058 = 12.52138 \text{ мг/л} \text{ до } 12.52143 + 7.9 \cdot 10^{-4} \cdot 0.058 = 12.52148 \text{ мг/л},$$

а  $y_2(20)$  практически не меняется. Если перейти к относительным единицам, то окажется, что изменение  $k_1$  на 23.2% приводит к изменениям  $y_1(20)$  и  $y_3(20)$  приблизительно на 0.01%,  $y_2(20)$  – на  $4 \cdot 10^{-4}\%$ , а  $y_4(20)$  – на  $8 \cdot 10^{-4}\%$ . Столь малые коэффициенты чувствительности говорят о том, что  $k_1$ , фактически, не влияет ни на одну из исходных динамических переменных. Отсюда следует два вывода. Во-первых, модель Pažoutova-Votruba-Řeháček является излишне сложной для описания той ситуации к которой она применяется (возможно, ее сложность соответствует каким-то другим экспериментам, которые она, будем надеяться, также описывает), следовательно, в данном случае вполне можно было обойтись моделью, содержащей, по крайней мере, на один параметр меньше. Во-вторых, определить параметр  $k_1$ , анализируя экспериментальные динамические кривые  $y_1(t), \dots, y_4(t)$ , практически невозможно. Действительно, погрешность экспериментальных измерений будет составлять ~1%, но даже при измерении  $y_1$  и  $y_3$  это будет приводить к неопределенности в  $k_1 \sim 2 \cdot 10^3\%$ . Иначе говоря, практически любые значения  $k_1$  в модели Pažoutova-Votruba-Řeháček дадут одни и те же динамические кривые (если говорить точнее, то значения  $k_1$ , различающиеся на 2300% дадут динамические кривые, различающиеся лишь не более чем на 1%). Может быть в это трудно поверить, но это легко проверить простым вычислением. Давайте совсем избавимся от  $k_1$ , т.е. положим в нашей программе  $k_1 = 0$ . Действительно, в полном соответствии с теорией анализа чувствительности, динамические переменные практически не изменились:

$$y_1(20) = 1.6940 \text{ г/л}; \quad y_2(20) = 1.68 \cdot 10^{-4} \text{ г/л}; \quad y_3(20) = 0.59327; \quad y_4(20) = 12.52103 \text{ мг/л},$$

А что значит, что  $k_1 = 0$ ? Это значит, что нам удалось сократить число параметров модели и даже избавиться от одного нелинейного члена: действительно,  $k_1 \cdot [1 - \exp(-k_5 \cdot y_3)] \cdot y_1$  обнуляется в связи с

тем, что  $k_1 = 0$ . Тогда модель упрощается (при этом число ее параметров сокращается на два – исчезает не только  $k_1$ , но и  $k_5$ ):

$$dy_1/dt = -k_2 \cdot y_1^2,$$

$$dy_2/dt = -k_3 \cdot y_2 \cdot y_1 / (y_2 + k_6) + (k_8 + y_3) \cdot k_2 \cdot y_1^2,$$

$$dy_3/dt = k_3 \cdot y_2 / (y_2 + k_6),$$

$$dy_4/dt = k_4 \cdot k_7 \cdot y_1 / (y_3^2 + k_7).$$

Нетрудно заметить, что первое уравнение легко интегрируется в явном виде. При этом получается зависимость

$$y_1(t) = y_1^0 / (1 + k_2 \cdot t \cdot y_1^0),$$

которую мы можем подставить во второе и четвертое уравнения системы, после чего вместо системы из четырех уравнений будем иметь лишь три уравнения в системе (для трех зависимых переменных:  $y_2$ ,  $y_3$  и  $y_4$ ).

Но можно не останавливаться на достигнутом, а провести анализ чувствительности по всем параметрам. Если дотошный читатель это проделает, то он обнаружит, что довольно низка чувствительность всех зависимых переменных еще и к параметрам  $k_6$ ,  $k_8$  (более того, Дж. Бейли и Д. Оллис [1989, с. 554] указывают, что доверительный интервал для  $k_6$  составляет  $\pm 6.67 \cdot 10^{-4}$  г/л, при том, что значение  $k_6 = 4.29 \cdot 10^{-4}$  г/л, т.е. в доверительный интервал попадает нулевое значение, а это уже само по себе говорит о возможности избавления от  $k_6$  в модели<sup>8</sup>; доверительный интервал для  $k_8$  они указывают  $\pm 0.0024$ , при том, что значение  $k_8 = 0.0025$ , т.е. в доверительный интервал почти попадает нулевое значение). Если обнулить  $k_6$  и  $k_8$ , то модель упростится до такой:

$$y_1(t) = y_1^0 / (1 + k_2 \cdot t \cdot y_1^0),$$

$$dy_2/dt = -k_3 \cdot y_1 + y_3 \cdot k_2 \cdot y_1^2,$$

$$dy_3/dt = k_3,$$

$$dy_4/dt = k_4 \cdot k_7 \cdot y_1 / (y_3^2 + k_7).$$

Легко заметить, что третье уравнение очень легко интегрируется в явном виде. При этом получается зависимость

$$y_3(t) = y_3^0 + k_3 \cdot t = k_3 \cdot t$$

(поскольку  $y_3^0 = 0$ ). Эту зависимость мы можем подставить во второе и четвертое уравнения системы, после чего вместо системы из трех дифференциальных уравнений будем иметь лишь два дифференциальных уравнения в системе (для двух зависимых переменных:  $y_2$  и  $y_4$ ). Но после такой подстановки и подстановки явного выражения  $y_1(t)$  эти дифференциальные уравнения

$$dy_2/dt = -k_3 \cdot y_1^0 / (1 + k_2 \cdot t \cdot y_1^0) + k_3 \cdot t \cdot k_2 \cdot (y_1^0)^2 / (1 + k_2 \cdot t \cdot y_1^0)^2,$$

$$dy_4/dt = k_4 \cdot k_7 \cdot y_1^0 / [(1 + k_2 \cdot t \cdot y_1^0) \cdot (k_3^2 \cdot t^2 + k_7)],$$

становятся столь просты, что их также можно проинтегрировать в явном виде (если у читателя возникают какие-то трудности со взятием интегралов от правых частей только что приведенных уравнений, то найти их можно в справочниках, например, в [Смолянский, 1965, с. 10, №№ 1.1, 1.4; с. 35, № 13.6]):

<sup>8</sup> Как мы увидим дальше, это не так: если взять, например,  $k_6 = 0$ , то модель будет демонстрировать физически бессмысленное поведение – концентрация фосфора в среде, начиная с некоторого момента времени, станет отрицательной. Так что авторы модели тут явно ошиблись (впрочем, как и во многих других местах – например, если читатель сравнит получаемые при интегрировании уравнений модели динамические кривые с приведенными в [Бейли и Оллис, 1989, с. 553], то он обнаружит, что совпадение имеет место не во всех случаях).

$$y_2(t) = y_2^0 + (k_3/k_2) \cdot [1/(1 + k_2 \cdot t \cdot y_1^0) - 1],$$

$$y_4(t) = y_4^0 + (k_4 \cdot k_7 \cdot y_1^0 / A) \cdot \{0.5 \cdot k_2 \cdot y_1^0 \cdot \ln[(k_7 + k_7 \cdot k_2 \cdot t \cdot y_1^0) / (k_3^2 \cdot t^2 + k_7)] + 2 \cdot k_3^2 \cdot B \cdot \arctg(2 \cdot B \cdot k_3^2 \cdot t)\},$$

где

$$y_4^0 = 0, \quad A = k_7 \cdot (k_2 \cdot y_1^0)^2 + k_3^2, \quad B = 0.5 / (k_3 \cdot k_7^{1/2}).$$

Сделаем одно общее замечание. Описанное в этом разделе на конкретном примере упрощение модели справедливо только в конкретной ситуации. Для иных начальных условий могли быть получены совершенно другие значения динамических переменных и коэффициентов чувствительности, при которых уже нельзя было бы избавиться от члена, содержащего  $k_1$ , поскольку чувствительность к  $k_1$  была бы высока. Еще раз напомним, что пока мы использовали лишь *локальный* анализ чувствительности, а его выводы вдали от точки вычисления коэффициентов чувствительности могут быть неверны. Поэтому на основании локального анализа чувствительности мы можем только предположить, что такой-то коэффициент не существен, но предположение это следует проверить прямым расчетом.

Продолжим наш пример. Если сравнить численное решение исходной модели Ražoutova-Votruba-Řeháček с полученным нами упрощенным решением, то окажется, что для переменной  $y_1(t)$  разницы практически никакой нет, для  $y_4(t)$  упрощенное решение дает чуть меньшие значения (рис. 4), но все равно близость численного и упрощенного аналитического решений весьма высока. А вот для оставшихся переменных (рис. 5) совпадение совсем не такое хорошее. Точнее говоря, до некоторого момента времени (примерно до 6-7 сут.) совпадение просто прекрасное, но после этого момента возникает постоянно нарастающее отклонение, причем если для переменной  $y_3(t)$  с ним еще можно было бы мириться, то упрощенное решение для  $y_2(t)$  становится... отрицательным, что совершенно бессмысленно с физической точки зрения, ибо, как мы помним,  $y_2(t)$  – это концентрация фосфора в среде. В чем же дело – почему так произошло? И главное – нельзя ли исправить ситуацию? Ответим сначала на первый вопрос, и достигнутое при этом понимание механизма явления поможет ответить на второй.

В двух словах ответ на первый вопрос состоит в том, что проведя анализ чувствительности модели к параметру  $k_6$  в точке  $k_6 = 0.000429$  г/л, а затем положив  $k_6 = 0$  г/л, мы, все-таки, вышли из области, в которой линейный анализ чувствительности допустим (хотя на первый взгляд кажется, что 0.000429 г/л очень близко к 0). Разберемся подробнее непосредственно в механизме возникновения существенной нелинейности. В уравнение для  $y_2(t)$  и  $y_3(t)$  входит член  $k_3 \cdot y_2 / (y_2 + k_6)$ . Пока  $y_2 \gg k_6$  влияние  $k_6$  практически незаметно и этим параметром можно пренебречь (т.е. принять  $k_6 = 0$ ). Действительно, начальное условие:  $y_2(t) = 1$  г/л. При этом

$$k_3 \cdot y_2 / (y_2 + k_6) = k_3 \cdot 1 / (1 + 0.000429) \approx k_3 \cdot 0.9996.$$

Пусть  $y_2(t)$  снизилась в 2 раза. Тогда

$$k_3 \cdot y_2 / (y_2 + k_6) = k_3 \cdot 0.5 / (0.5 + 0.000429) \approx k_3 \cdot 0.9991.$$

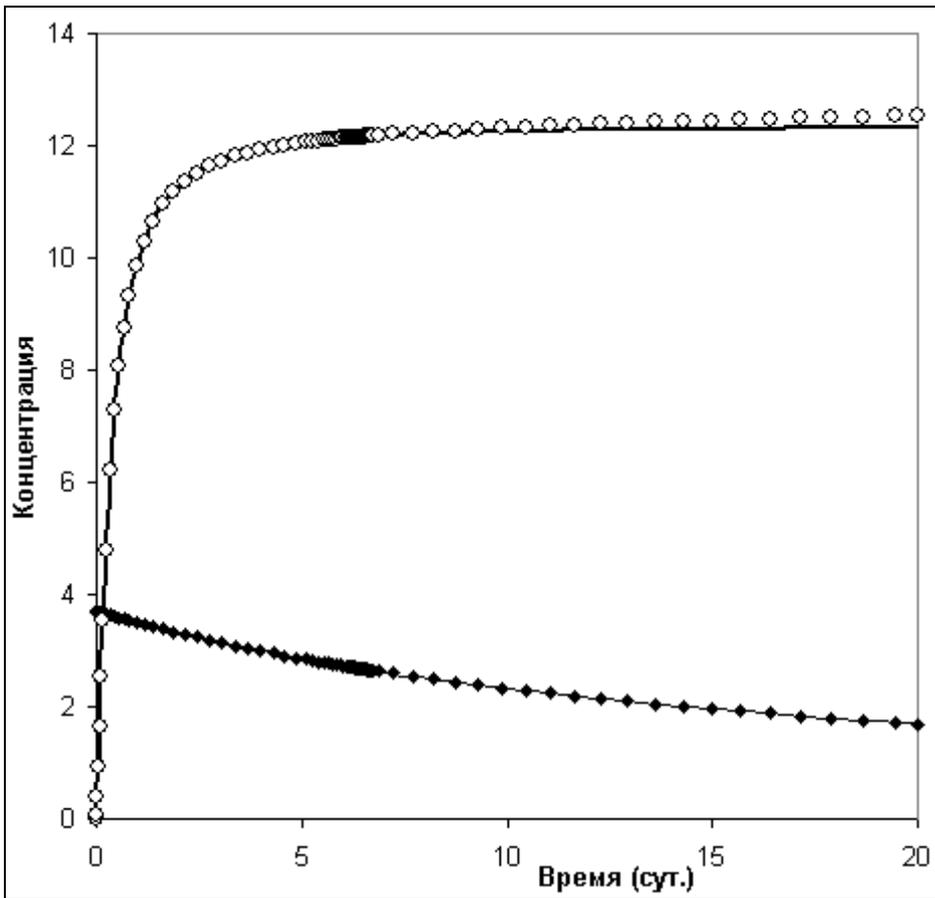
Пусть даже  $y_2(t)$  снизилась на порядок. Тогда

$$k_3 \cdot y_2 / (y_2 + k_6) = k_3 \cdot 0.1 / (0.1 + 0.000429) \approx k_3 \cdot 0.9957.$$

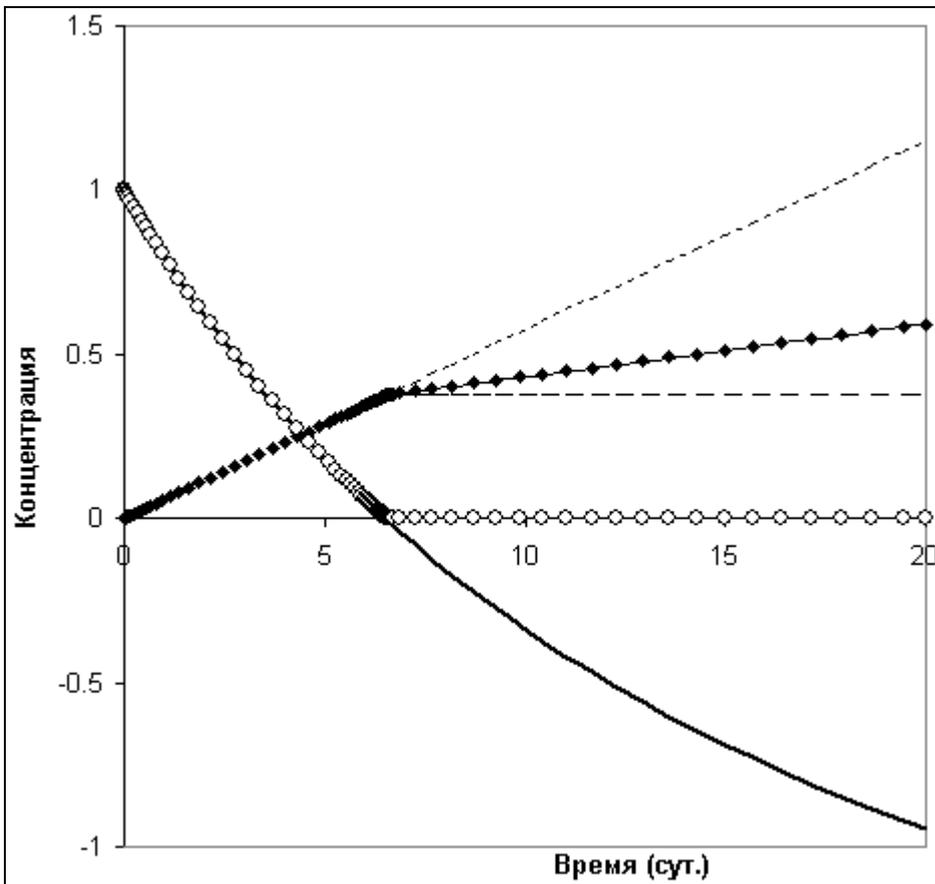
Наконец, пусть  $y_2(t)$  снизилась в 100 раз! Тогда

$$k_3 \cdot y_2 / (y_2 + k_6) = k_3 \cdot 0.01 / (0.01 + 0.000429) \approx k_3 \cdot 0.9587.$$

Итак мы видим, что даже при стократном изменении  $y_2(t)$ , член  $k_3 \cdot y_2 / (y_2 + k_6)$  численно почти не отличается от  $k_3$ . Поэтому мы поступили вполне разумно, заменив относительно сложный член  $k_3 \cdot y_2 / (y_2 + k_6)$ , входящий в исходную модель, значительно более простым ( $k_3$ ) – ведь численные значения этих членов почти не отличаются! Да, не отличаются, но лишь до некоторых пор. В конце концов  $y_2(t)$  упадет практически до нуля и вот тут-то разница между точным и упрощенным членом будет весьма существенна, потому что точный член обратится в нуль, а упрощенный так и останется на уровне  $k_3$ .



**Рис. 4.** Упрощение модели Ražoutova-Votruba-Řeháček: динамика концентраций биомассы *C. purpurea* (♦ - исходная модель, — - упрощенная модель) и алкалоида (○ - исходная модель, — - упрощенная модель).



**Рис. 5.** Упрощение модели Ražoutova-Votruba-Řeháček: динамика концентраций фосфора в клетке (♦ - исходная модель, --- - упрощенная модель, - · - упрощенная модель «нулевого приближения», — - упрощенная модель «первого приближения») и в среде (○ - исходная модель, — - упрощенная модель).

Разобравшись в механизме явления, мы теперь ясно видим простейший путь для исправления ситуации. Полученную нами упрощенную модель можно использовать лишь до момента исчерпания фосфора в среде. Момент этот легко вычислить из условия  $y_2(t_n) = 0$ :

$$y_2^0 + (k_3/k_2) \cdot [1/(1 + k_2 \cdot t_n \cdot y_1^0) - 1] = 0 \Rightarrow t_n = \{1/[1 - (k_2/k_3) \cdot y_2^0] - 1\} / (k_2 \cdot y_1^0).$$

В числах это составит

$$t_n = \{1/[1 - (0.016/0.0575) \cdot 1] - 1\} / (0.016 \cdot 3.7) \approx 6.5125 \text{ сут.}$$

После этого момента времени возможно по-разному проводить упрощение модели. Самое грубое приближение (будем называть его «нулевым приближением») состоит в том, что при  $t > t_n$

$$y_2(t) = 0,$$

$$dy_3/dt = k_3 \cdot y_2 / (y_2 + k_6) = 0 \Rightarrow y_3(t) = y_3(t_n) = k_3 \cdot t_n = k_3 \cdot \{1/[1 - (k_2/k_3) \cdot y_2^0] - 1\} / (k_2 \cdot y_1^0).$$

На рис. 5 приведены также и эти кривые (а точнее говоря – прямые). Теперь видно, что совпадение исходной модели и упрощенной нулевого приближения стало лучше. Для  $y_2(t)$  совпадение кажется превосходным (упрощенная модель идет по оси абсцисс и практически у самой оси – исходная модель). Очевидно, что в несколько раз уменьшилось отклонение  $y_3(t)$  упрощенной модели от исходной. На этом можно было бы остановиться, но в данном случае очень легко получить «первое приближение», которое, оставаясь аналитическим, тем не менее, практически полностью совпадет с исходной моделью.

Основная идея для получения «первого приближения» состоит в том, что на самом деле  $y_2$  никогда не падает до нуля. Посмотрим на уравнение в исходной модели для  $y_2$ . В правой части этого уравнения два слагаемых. При этом член  $-k_3 \cdot y_2 \cdot y_1 / (y_2 + k_6)$  описывает скорость поглощения фосфата клетками из среды при их росте, а член  $(k_8 + y_3) \cdot k_2 \cdot y_1^2$  – скорость поступления фосфата обратно в среду из клеток при их отмирании. Поначалу поступление фосфата в среду очень мало по сравнению с его изъятием из среды, но заметим, что потребление фосфата из среды зависит от концентрации фосфата в среде  $y_2$  (чем меньше величина  $y_2$ , тем меньше скорость потребления), а поступление его в среду – не зависит от  $y_2$ . Отсюда ясно, что когда  $y_2$  очень сильно упадет, то потребление тоже сильно упадет и в конце концов сравняется с поступлением, как бы мало это поступление ни было. А раз так, то мы можем записать

$$k_3 \cdot y_2 \cdot y_1 / (y_2 + k_6) = (k_8 + y_3) \cdot k_2 \cdot y_1^2.$$

На самом деле все еще проще! Ведь, во-первых, анализ чувствительности, как мы помним, показал, что модель нечувствительна к параметру  $k_8$  поэтому его можно обнулить. А, во-вторых, из наших рассуждений следовало, что записанное выше условие квазистационарности будет иметь место лишь при очень малых  $y_2$ . Но при малых  $y_2$  нелинейный (по  $y_2$ ) член в левой части можно разложить в ряд Маклорена и ограничиться только линейным приближением:

$$y_2 / (y_2 + k_6) \approx y_2 / k_6.$$

В связи с этими двумя замечаниями условие квазистационарности приобретает вид

$$k_3 \cdot y_2 \cdot y_1 / k_6 = y_3 \cdot k_2 \cdot y_1^2,$$

откуда легко выразить квазистационарную концентрацию  $y_2$ :

$$y_2 = y_3 \cdot y_1 \cdot k_2 \cdot k_6 / k_3,$$

которую следует теперь подставить в уравнение для  $dy_3/dt$ , правую часть которого также можно предварительно упростить обрезанием ряда Маклорена:

$$dy_3/dt = k_3 \cdot y_2 / (y_2 + k_6) \approx (k_3/k_6) \cdot y_2 = (k_3/k_6) \cdot y_3 \cdot y_1 \cdot k_2 \cdot k_6 / k_3 = k_2 \cdot y_3 \cdot y_1.$$

Подставив сюда полученную ранее в явном виде зависимость  $y_1(t)$  упрощенной модели, которая, как мы убедились, прекрасно описывает поведение исходной модели во всем диапазоне  $t$ , получим окончательное уравнение для  $y_3$

$$dy_3/dt = k_2 \cdot y_3 \cdot y_1^0 / (1 + k_2 \cdot t \cdot y_1^0).$$

которое может быть с легкостью проинтегрировано в явном виде:

$$y_3(t) = y_3(t_{ин}) \cdot (1 + k_2 \cdot t \cdot y_1^0) / (1 + k_2 \cdot t_{ин} \cdot y_1^0) = k_3 \cdot t_{ин} \cdot (1 + k_2 \cdot t \cdot y_1^0) / (1 + k_2 \cdot t_{ин} \cdot y_1^0).$$

Еще раз обращаем внимание читателя: все наше обсуждение относится к тому, как описать рост культуры при почти полном исчерпании фосфора в среде, поэтому за начало отсчета выбран, естественно, не момент времени  $t = 0$ , а момент  $t = t_{ин}$ , и, соответственно, начальное условие для  $y_3$  должно быть  $y_3(t_{ин})$ , т.е. та величина  $y_3$ , которая была достигнута к моменту «исчерпания» фосфата в среде. На рис. 5 приведен также и расчет по полученной упрощенной модели «первого приближения». Как видим, теперь  $y_3(t)$  идеально совпадает с численным решением исходной модели Ražoutova-Votruba-Řeháček. В принципе, подставив  $y_3(t)$  в уравнение для  $dy_4/dt$ , можно и для  $y_4(t)$  получить идеальное совпадение упрощенной модели с исходной, но мы этим заниматься не будем, ибо даже и самая первая упрощенная модель дала очень хороший результат.

В модели «первого приближения» следует, кроме того, исправить время «исчерпания субстрата» (которое мы теперь будем обозначать  $t_{ин}^*$ ). Его можно найти из того условия, что  $y_2$  падает не до нуля, а до квазистационарной концентрации:

$$y_2(t_{ин}^*) = y_3 \cdot y_1 \cdot k_2 \cdot k_6 / k_3 = y_3(t_{ин}^*) \cdot y_1^0 \cdot k_2 \cdot k_6 / [(1 + k_2 \cdot t_{ин}^* \cdot y_1^0) \cdot k_3] = t_{ин}^* \cdot y_1^0 \cdot k_2 \cdot k_6 / (1 + k_2 \cdot t_{ин}^* \cdot y_1^0),$$

откуда

$$t_{ин}^* = y_2^0 / [y_1^0 \cdot (k_3 + k_2 \cdot k_6 - y_2^0 \cdot k_2)] = 1 / [3.7 \cdot (0.0575 + 0.016 \cdot 0.000429 - 0.016)] \approx 6.5115 \text{ сут.}$$

Впрочем, это исправление – лишь дань математической строгости, в то время как с вычислительной точки зрения  $t_{ин}^*$  отличается от  $t_{ин}$  менее чем на полторы минуты (т.е. около 0.02%). Такая малая разница не должна удивлять читателя, поскольку квазистационарная концентрация  $y_2$  совсем незначительно отличается от нуля:

$$y_2(t_{ин}^*) = 6.5115 \cdot 3.7 \cdot 0.016 \cdot 0.000429 / (1 + 0.016 \cdot 6.5115 \cdot 3.7) \approx 0.00012 \text{ г/л.}$$

В заключение мы выпишем полную систему явных уравнений, до которой нам удалось упростить модель Ražoutova-Votruba-Řeháček:

$$y_1(t) = y_1^0 / (1 + k_2 \cdot t \cdot y_1^0)$$

$$y_2(t) = \begin{cases} y_2^0 + (k_3/k_2) \cdot [1/(1 + k_2 \cdot t \cdot y_1^0) - 1], & \text{при } t \leq t_{ин}^* = y_2^0 / [y_1^0 \cdot (k_3 + k_2 \cdot k_6 - y_2^0 \cdot k_2)] \\ t_{ин}^* \cdot y_1^0 \cdot k_2 \cdot k_6 / (1 + k_2 \cdot t_{ин}^* \cdot y_1^0), & \text{при } t > t_{ин}^* \end{cases}$$

$$y_3(t) = \begin{cases} k_3 \cdot t, & \text{при } t \leq t_{ин}^* \\ k_3 \cdot t_{ин}^* \cdot (1 + k_2 \cdot t \cdot y_1^0) / (1 + k_2 \cdot t_{ин}^* \cdot y_1^0), & \text{при } t > t_{ин}^* \end{cases}$$

$$y_4(t) = (k_4 \cdot k_7 \cdot y_1^0 / A) \cdot \{0.5 \cdot k_2 \cdot y_1^0 \cdot \ln[(k_7 + k_7 \cdot k_2 \cdot t \cdot y_1^0) / (k_3^2 \cdot t^2 + k_7)] + 2 \cdot k_3^2 \cdot B \cdot \arctg(2 \cdot B \cdot k_3^2 \cdot t)\}.$$

### Анализ чувствительности распределенных систем

Строго говоря, все биологические и химические системы – распределенные. Это означает, что параметры кинетических систем зависят от координат реактора или, например, географических координат в экологических и эволюционных задачах. Начальные концентрации тех или иных веществ, участвующих в реакциях, или же начальные «концентрации» генотипов также зависят от координат. С другой стороны, скорость диффузии молекул в реакторах или скорость миграции животных – конечная величина. Поэтому и искомые концентрации будут функциями времени и координат [Романовский и др., 1975, с. 196]. Таким образом, многие виды задач (примеры из

экологии и биокинетики см., например, в [Романовский и др., 1975, с. 196-293; Мюррей, 2009, с. 554-584, 610-671; Мюррей, 2011; Степаненко и др., 2011]) приводятся к нестационарным связанным уравнениям в частных производных, выражающих законы сохранения массы, импульса и энергии [Оран и Борис, 1990, с. 28]. Отсюда понятна важность умения исследовать чувствительность распределенных систем.

Пусть нужно провести анализ чувствительности распределенной системы, поведение которой может быть описано начально-краевой задачей для уравнений в частных производных вида

$$\partial y_i / \partial t = f_i(t, x, \mathbf{k}, \mathbf{y}, \partial \mathbf{y} / \partial x, \partial^2 \mathbf{y} / \partial x^2), \quad i = 1, \dots, n \quad (\#49)$$

с начальными условиями

$$y_i(0, x) = y_i^0(x)$$

и краевыми условиями

$$g_i(t, \mathbf{k}, \mathbf{y}, \partial \mathbf{y} / \partial x)|_{x \in \Omega} = 0, \quad (\#49a)$$

где  $\mathbf{k}$  – вектор (длины  $m$ ), элементами которого являются параметры модели, а  $\Omega$  – граница рассматриваемой области [Seinfeld and Lapidus, 1974, p. 353].

Сейчас мы хотим, аналогично тому, как это было сделано выше в разд. «Анализ чувствительности сосредоточенных кинетических систем», получить уравнения для коэффициентов чувствительности  $\beta_{ij}$ . Начнем с предположения<sup>9</sup> о равенстве смешанных производных [Seinfeld and Lapidus, 1974, p. 402]

$$\partial(\partial y_i / \partial k_j) / \partial t = \partial(\partial y_i / \partial t) / \partial k_j. \quad (\#50)$$

Замечаем, что в левой части этого соотношения стоит производная по времени от  $\beta_{ij}$ :

$$\partial \beta_{ij} / \partial t \equiv \partial(\partial y_i / \partial k_j) / \partial t. \quad (\#51)$$

А в правую часть (#50) можно подставить и продифференцировать (#49), тогда мы получим дифференциальное уравнение для  $\beta_{ij}$ .

Итак, продифференцируем (#49) по  $k_j$ , тогда из (#50) с учетом (#51) имеем

$$\partial \beta_{ij} / \partial t = \partial f_i / \partial k_j + \sum_{s=1}^n \{ \beta_{sj} \cdot \partial f_i / \partial y_s + [\partial f_i / \partial(\partial y_s / \partial x)] \cdot \partial \beta_{sj} / \partial x + [\partial f_i / \partial(\partial^2 y_s / \partial x^2)] \cdot \partial^2 \beta_{sj} / \partial x^2 \}.$$

Дифференцирование по  $k_j$  краевого условия (#49a) дает краевое условие для коэффициента чувствительности:

$$\partial g_i / \partial k_j + \sum_{s=1}^n \{ \beta_{sj} \cdot \partial g_i / \partial y_s + [\partial g_i / \partial(\partial y_s / \partial x)] \cdot \partial \beta_{sj} / \partial x \}|_{x \in \Omega} = 0.$$

Начальное условие для  $\beta_{ij}$  [Seinfeld and Lapidus, 1974, p. 402]:

$$\beta_{ij}(0, x) = 0.$$

### Другие типы математических моделей

Выше был относительно подробно рассмотрен анализ локальной чувствительности моделей, записанных в виде алгебраических (или трансцендентных) уравнений, а также систем обыкновенных дифференциальных уравнений и уравнений в частных производных. Однако для моделирования биологических процессов применяется гораздо более широкий спектр математических средств.

Хотя прежде всего сделаем одно замечание относительно алгебраических/трансцендентных уравнений. Очень широкое распространение получили уравнения, линейные относительно

<sup>9</sup> Часто в учебниках (см., например, [Мышкис, 1964, с. 186; Зельдович и Мышкис, 1972, с. 105]) просто утверждается, что смешанные производные равны между собой. Однако, строго говоря, изменять порядок вычисления частных производных функции  $y_i$  можно только при определенных предположениях. Пусть  $y_i$  непрерывна в некоторой окрестности  $U$  точки  $P_0$ . Если существуют частные производные  $\partial y_i / \partial k_j$ ,  $\partial y_i / \partial t$ ,  $\partial(\partial y_i / \partial t) / \partial k_j$  в  $U$  и они непрерывны в  $P_0$ , то в  $P_0$  существует частная производная  $\partial(\partial y_i / \partial k_j) / \partial t = \partial(\partial y_i / \partial t) / \partial k_j$  [Бронштейн и Семендяев, 1986: с. 231]. К счастью, в нашем случае (когда  $y_i$  – концентрации веществ или организмов) сформулированные предположения вполне разумны.

параметров<sup>10</sup> (см., например, [Джефферс, 1981, с. 118-121; Страшкраба и Гнаука, 1989, с. 32-37; Глаголев и Шнырев, 2007; Мешалкин и др., 2010, с. 55-63]):

$$y = \sum_{j=1}^N (k_j \cdot F_j),$$

где  $y$  – переменная отклика, а  $k_j$  – параметры,  $F_j$  – функции независимых переменных. Такие уравнения могут возникать в любых задачах, где используется тот или иной вариант метода линейной регрессии. Кроме того, существует и другой важный источник линейных формул. Они возникают в том случае, когда простейшим образом дают оценку выделения/поглощения какой-либо субстанции территорией некоторого региона. Если регион достаточно обширен, то из-за климатических или ландшафтных причин различные его участки будут характеризоваться разной интенсивностью выделения/поглощения. Для того, чтобы получить суммарную оценку по всему региону необходимо для каждого отдельного участка перемножить его площадь и интенсивность выделения/поглощения, после чего сложить все эти произведения (конкретные примеры таких «моделей» см., например, в [Aselmann and Crutzen, 1989; Andronova and Karol, 1993; Клепцова и др., 2010; Glagolev et al., 2011]). Совершенно ясно, что коэффициенты чувствительности линейных моделей вычисляются совершенно элементарно без использования каких-либо программных средств:

$$\partial y / \partial k_j = F_j.$$

Итак, более мы уже не будем возвращаться к моделям, целиком основанным на алгебраических (или трансцендентных) уравнениях, на обыкновенных дифференциальных уравнениях или на уравнениях с частными производными. Анализ чувствительности всех этих объектов был рассмотрен выше. Но какой же еще математический аппарат используется при построении моделей биологических процессов? Он настолько разнообразен, что здесь мы сможем упомянуть лишь малую толику его.

Поскольку в реальной жизни для достижения половой зрелости, так же, как и для вынашивания плода, требуется время, подобная временная задержка иногда учитывается при помощи дифференциальных уравнений с запаздыванием следующего вида:

$$dN(t)/dt = f(N(t), N(t-T)),$$

где  $N(t)$  – численность вида во время  $t$ ;  $T > 0$  – запаздывание (оно является параметром); в общем случае  $f$  – нелинейная функция [Мюррей, 2009, с. 27, 32, 42]. Дифференциальные уравнения с запаздыванием иначе называют «дифференциально-разностными уравнениями». Понятно, что в простейшем случае, когда не учитывается возможность распространения популяции в пространстве, мы будем иметь **обыкновенные дифференциально-разностные уравнения** (пример такого уравнения только что был записан выше). А при учете в модели возможности перемещения особей в пространстве мы придем к **дифференциально-разностным уравнениям в частных производных**.

Однако популяционные модели, описываемые дифференциальными уравнениями, простыми и с запаздыванием, предполагают непрерывное перекрывание поколений. Но у многих биологических видов последовательные поколения никак не перекрываются, и рост численности популяции

<sup>10</sup> Видимо, широкое распространение этих моделей (на первый взгляд – необъяснимое, в силу их примитивности) обусловлено несколькими причинами. Во-первых, параметры линейных моделей находятся относительно просто при наличии самых простейших вычислительных средств (счеты, таблицы, логарифмическая линейка, арифмометр), что обусловило популярность таких моделей в «домашинную» эпоху. Во-вторых, поскольку, таким образом, примерно за полтора столетия было наработано огромное количество материала по моделям указанного типа, то они широко вошли в учебники (а по более сложным моделям в «домашинный» период материала почти не было, и ко времени появления ЭВМ в учебники с этой стороны входить было практически нечему). В-третьих, учитывая предыдущие два обстоятельства, после начала широкого распространения ЭВМ (когда, в принципе, с успехом могли бы обрабатываться данные для идентификации нелинейных моделей) в первую очередь, все-таки, стали разрабатываться программы для идентификации старых добрых линейных моделей (а, учитывая их простоту, и заканчивались такие проекты гораздо быстрее, чем разработки в области нелинейного моделирования).

происходит с дискретным временным шагом<sup>11</sup>. В зависимости от вида продолжительность временных шагов может варьировать в широком диапазоне: для мухи дрозофиллы этот отрезок времени (выход взрослой особи из куколки) составляет один день, для клетки – несколько часов, а для бактерий и вирусов – еще меньше. Это приводит нас к рассмотрению *разностных уравнений* (дискретных моделей) следующего вида:

$$N(t+1) = f(N(t), N(t-T)),$$

где  $f$  – в общем случае является нелинейной функцией [Мюррей, 2009, с. 84].

При многих заболеваниях хронологический возраст особи является важным фактором для оценки ее восприимчивости и способности к заражению. При этом скорость удаления восприимчивых особей описывается *интегро-дифференциальным уравнением* [Мюррей, 2009, с. 508-509]. Также к системам интегро-дифференциальных уравнений приводит и математическая формализация эволюции гетерогенной популяции при наличии непрерывной изменчивости признаков и экологических взаимодействий со средой – см., например, [Локшин и др., 1985; Абросов и Боголюбов, 1988, с. 129-133].

Наконец, если говорить о сложных *региональных и глобальных экологических моделях* (см., например, [den Elzen et al., 1997; Eatherall, 1997; Chen and Coughenour, 2004; Гусев и Насонова, 2010]), то следует отметить две особенности. Во-первых, часто такие модели строятся не на базе какого-либо одного типа аппарата (например, систем обыкновенных дифференциальных уравнений), а с использованием одновременно различных математических средств, что затрудняет вывод уравнений для коэффициентов чувствительности и, по крайней мере, делает невозможным использование тех стандартных компьютерных программ, которые основаны именно на решении уравнений чувствительности. В таких моделях анализ чувствительности обычно проводят прямым методом, т.е. смотрят как изменится поведение модели если осуществить расчет по ней, изменив значение параметра (параметров). При этом чаще всего значения параметров меняют довольно существенно (как минимум, на первые десятки процентов [Aber and Federer, 1992]). Вероятно, при этом исходят из того, какова неопределенность идентифицированных параметров<sup>12</sup> (или какова возможная природная вариабельность параметров).

<sup>11</sup> В случае примитивных организмов продолжительность этих шагов бывает очень коротка, и тогда использование непрерывной (во времени) модели оказывается допустимым приближением [Мюррей, 2009, с. 84]. Однако следует учитывать, что на решение вопроса о выборе непрерывной или дискретной модели будет существенным образом влиять количество организмов.

Действительно, рост инокулята, приводящий к повышению концентрации с  $10^4$  до  $10^8$  клеток в 1 мл, очевидно, обеспечивает достаточное усреднение по всем стадиям роста [Бейли и Оллис, 1989, с. 490]. С другой стороны, столь же очевидно, что если изначально была взята 1 клетка, то две клетки, на которые она разделится, окажутся практически в точности синхронизированы по стадиям роста. Четыре клетки следующего поколения также будут почти синхронизированы. Следовательно, в этом случае все первые поколения с хорошей степенью приближения будут описываться именно дискретной (а не непрерывной!) моделью. И лишь через несколько поколений синхронизация, все более и более «размываясь», наконец исчезнет совершенно, в результате чего с хорошей степенью приближения популяция начнет описываться именно непрерывными (дифференциальными), а не разностными (дискретными) уравнениями. Однако и популяцию, содержащую множество клеток можно при помощи специальных методов заставить делиться синхронно.

Почти полностью синхронную культуру получают с помощью шокового воздействия: переохлаждения, перегрева, голодания. Например, при охлаждении все жизненные процессы в клетке сильно затормаживаются, а митоз вовсе не происходит. Поэтому все клетки при возвращении к нормальным условиям практически одновременно начинают делиться. Однако такая синхронная культура существует в лучшем случае лишь несколько периодов репродукции клеток, а затем, в силу различных случайных причин, синхронность нарушается [Романовский и др., 1975, с. 175]; обычно же деление становится полностью асинхронным примерно после двух генераций [Перт, 1978, с.39].

<sup>12</sup> Однако, по нашему мнению, с математической точки зрения большое изменение параметра в некотором смысле (для ряда моделей) даже лучше, чем малое. Действительно, выше в разд. «Анализ чувствительности сосредоточенных кинетических систем» уже обсуждалось, что если модель содержит дифференциальные уравнения и интегрируется с адаптивным выбором шага, то при изменении параметра решение может измениться не только за счет этого изменения, но и за счет того, что при новом значении параметра алгоритм выберет другие шаги для численного интегрирования. Однако понятно, что изменение решения за счет выбора другой системы шагов интегрирования контролируется задаваемой пользователем погрешностью решения и обычно остается не слишком большой величиной. Если параметр изменить слабо, то изменение решения уравнения за счет изменения параметра может оказаться величиной того же порядка, что и изменение за счет выбора другой системы шагов. И в этом случае изменение решения за счет изменения параметра не будет выявлено, ибо «утонет» в погрешности численного интегрирования. Но ведь погрешность всегда стараются поддерживать на уровне малых (по сравнению с решением) величин, иначе процесс численного решения теряет смысл. А вот при большом изменении параметра обычно удастся существенно изменить решение (если имеет место сколько-нибудь хорошая чувствительность решения к параметру). Таким образом, при большом изменении параметра изменение решения будет выявлено, ибо уже не «утонет» в погрешности численного метода (образно говоря, «море» этой погрешности окажется ему – «по колено»).

Во-вторых, хорошие региональные и глобальные модели реализованы на некоторой реалистичной картографической основе. А это порождает новый класс (иногда плохо формализуемых) задач анализа чувствительности – исследование чувствительности модели к картографической информации.

Но кроме анализа чувствительности других типов математических моделей, существуют иные подходы к собственно анализу чувствительности. Из-за ограниченности объема статьи мы не сможем остановиться на них подробно, однако нельзя не затронуть этот вопрос хотя бы вкратце.

#### Анализ чувствительности по Cukier et al.

В работах Cukier et al.<sup>13</sup> предлагается следующий подход к глобальному статистическому анализу чувствительности. Пусть рассматривается некоторая функция  $y = \varphi(k_1, \dots, k_m)$  и рассчитываются величины

$$\sigma^2 = \langle y^2 \rangle - \langle y \rangle^2,$$

$$\sigma_j^2 = \int (\langle y \rangle_j)^2 dk_j - \langle y \rangle^2, \quad j = 1, \dots, m,$$

где

$$\langle y \rangle = \int \dots \int y dk_1 \dots dk_m, \quad \langle y \rangle_j = \int \dots \int y dk_1 \dots dk_{j-1} dk_{j+1} \dots dk_m.$$

Тогда отношения

$$s_1 = \sigma_1^2 / \sigma^2, \quad \dots, \quad s_m = \sigma_m^2 / \sigma^2$$

характеризуют некоторую обобщенную дисперсию функции  $y$  по каждой из переменных  $k_1, \dots, k_m$ , т.е. чувствительность  $y$  к изменению параметров в некоторой области<sup>14</sup>  $\Omega$ . По-видимому, такое определение чувствительности несколько шире понятия чувствительности, применяемого при локальном анализе [Полак и др., 1984, с. 158-159]. Но, вероятно, оно – несколько более узкое, чем применяемое при глобальном анализе, который мы рассмотрим в следующем разделе. Таким образом, анализ чувствительности по Cukier et al. было бы естественно назвать «промежуточным анализом чувствительности». На наш взгляд этот тип анализа чувствительности не нашел широкого применения при исследовании математических моделей экологии.

#### Глобальный анализ чувствительности

Наиболее прямой метод анализа чувствительности состоит в повторном решении уравнений<sup>15</sup> с разными значениями параметров. Это позволяет построить поверхность решения в пространстве параметров с систематически изменяемыми величинами этих параметров. Однако этот метод становится громоздким и дорогостоящим с ростом числа компонент и параметров. Когда стоимость

<sup>13</sup> Cukier R.I., Fortuin C.H., Shuler K.E. et al. – J. Chem. Phys., 1973, vol. 59, p. 3873-3878; Cukier R.I., Levine H.B., Shuler K.E. // J. Comput. Phys., 1978, vol. 26, p. 1-42; Cukier R.I., Schaibly J.H., Shuler K.E. // J. Chem. Phys., 1975, vol. 59, p. 1140-1149. – *Все цит. по* [Полак и др., 1984, с. 158, 274].

<sup>14</sup> В [Полак и др., 1984, с. 159] область интегрирования при расчете  $\langle y \rangle_j$  не указана. Но нам представляется, что, исходя из физического смысла, следует использовать область (обозначенную нами через  $\Omega_j$ ), аналогичную  $\Omega$  и отличающуюся от последней лишь тем, что размерность  $\Omega$  равна  $m$ , а размерность  $\Omega_j$  на единицу меньше, поскольку в  $\Omega_j$  отсутствует ось  $k_j$ .

<sup>15</sup> В более общем случае (чтобы охватить и прямые, и обратные задачи теории чувствительности) следовало бы говорить не о решении конкретно *уравнений*, а о решении *задач* вообще. Например, в [Еремеев и др., 1989; Panikov et al., 1992] проводился анализ чувствительности некоторых обратных задач ферментативной кинетики бутстрэп-методом (подробнее об этом методе см., например, [Диаконис и Эфрон, 1983; Эфрон, 1988]). При помощи программы-генератора нормально распределенных псевдослучайных чисел имитировалось множество наборов «экспериментальных» данных путем внесения случайных погрешностей в каждую точку единственного набора реальных экспериментальных данных (в [Panikov et al., 1992] коэффициент вариации был задан величиной 10% на основании реальной точности кинетических измерений). Количество сгенерированных наборов «экспериментальных» данных было равно 1000 в [Еремеев и др., 1989] и не менее 100 в [Panikov et al., 1992]. Для каждого набора решалась обратная задача – определялись коэффициенты уравнений ферментативной кинетики. Соответственно, было получено 1000 (в первом случае) или не менее 100 (во втором) наборов кинетических коэффициентов, что позволило построить для каждого из этих коэффициентов эмпирическую функцию плотности распределения, достаточно полно отражающую чувствительность решений задачи (в данном случае – кинетических коэффициентов) к исходным данным (экспериментальным измерениям скоростей ферментативных процессов).

такого «лобового» метода оказывается чрезмерной, могут быть использованы альтернативные глобальные методы [Оран и Борис, 1990, 206-207]. Кроме того, выше неявно предполагалось, что все значения параметров из их интервалов неопределенности являются равновероятными<sup>16</sup>. Но часто это не так, что требует также иного подхода к глобальному анализу чувствительности.

Если могут быть заданы плотности распределения  $p_j(k_j)$ , то задача анализа чувствительности сводится к расчету плотностей распределения  $p_i(y_i)$ . Для задачи Коши это может быть сведено к исследованию влияния случайных начальных условий  $p_i(x_i^0)$  на решения, т.к. вектор параметров  $\mathbf{k}$  может быть присоединен к вектору  $\mathbf{y}$ , образуя новый вектор переменных  $\mathbf{x} = \{\mathbf{y}, \mathbf{k}\}$ . Таким образом необходимо исследовать влияние случайных начальных условий<sup>17</sup> на решение задачи Коши [Полак и др., 1984, с. 155, 158]:

$$dy/dt = \mathbf{f}(\mathbf{k}, \mathbf{y}), \quad \mathbf{y}(0) = \mathbf{y}^0,$$

$$d\mathbf{k}/dt = 0, \quad \mathbf{k}(0) = \mathbf{k}^0.$$

С другими подходами к глобальному статистическому анализу чувствительности можно кратко ознакомиться, например, в [Полак и др., 1984, с. 158; Оран и Борис, 1990, с. 206-210], а подробно – в указанной там литературе.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Автор выражает благодарность аспиранту Югорского государственного университета (г. Ханты-Мансийск) И.Е. Клепцовой, вклад которой в данную статью почти близок к соавторству, но которая, к сожалению, решительно от него отказалась.

---

<sup>16</sup> Разумеется, в бутстрэп-методе могут быть использованы любые генераторы псевдослучайных чисел и, таким образом, могут быть заданы любые законы распределения. В частности, выше уже отмечалось, что, например, Panikov et al. [1992] использовали не равномерное распределение, а гауссово (представляющееся более естественным в качестве распределения погрешностей экспериментальных измерений). Конечно, с формально-логической точки зрения, чисто умозрительное (не обоснованное анализом экспериментальных данных) использование гауссова распределения не намного лучше, чем использование равномерного. Но для ряда параметров именно на основании большого набора экспериментальных данных было показано существование даже более экзотических распределений, нежели равномерное и нормальное. Например, в [Паников, 1995; Glagolev et al., 2010; Sabrekov et al., 2011] построены эмпирические плотности вероятности для эмиссии метана из болот, весьма похожие на лог-нормальное распределение или на суперпозицию лог-нормального и нормального распределений.

<sup>17</sup> Полак и др. [1984, с. 158] уточняют в скобках: «вектор  $\mathbf{k}_0$ ». Однако, на наш взгляд, в данном случае правильнее было бы говорить о векторе  $\mathbf{x}_0$ , лишь составной частью которого является вектор  $\mathbf{k}_0$ .

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1: MATLAB-функция для интегрирования модели Pažoutova-Votruba-Řeháček**

```

function [T,Y]=Example5_PazoutovaVotrubaRehacekModel_A(time)
%*****
% ЧИСЛЕННОЕ ИНТЕГРИРОВАНИЕ МОДЕЛИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ МИКРООРГАНИЗМОВ, *
% ОБРАЗУЮЩИХ ПРОДУКТ - АЛКАЛОИД. *
% МОДЕЛЬ Pažoutova-Votruba-Rehacek: *
%  $dX/dt=k1*[1-\exp(-K1*Pi)]*X-k2*X^2$ ;  $dP/dt=-k3*P*X/(P+K2)+(Y+Pi)*k2*X^2$ ; *
%  $dPi/dt=-k3*P/(P+K2)-k1*(Y+Pi)*[1-\exp(-K1*Pi)]$ ;  $dA/dt=k4*K3*X/(Pi^2+K3)$  *
%*****
%time= [0 20]; % [сут.] Интервал времени, на котором будет построено решение
Y0 = [3.7 % [г/л] Начальное значение концентрации биомассы
      1.0 % [г/л] Начальное значение концентрации фосфата в среде
      0.0 % [г/г] Начальное значение концентрации фосфата в клетке
      0 % [мг/л] Начальное значение концентрации алкалоида в среде
      0 % [г*сут./л] Начальное значение dX/dk1
      0 % [г*сут./л] Начальное значение dP/dk1
      0 % [сут.] Начальное значение dPi/dk1
      0]; % [мг*сут./л] Начальное значение dA/dk1

[T,Y] = ode23s(@ERiS,time,Y0); % Обращаемся к решателю ОДУ
plot(T,Y(:,1),'k.',T,Y(:,2),'k',T,Y(:,3),'k--',T,Y(:,4),'k-.'); % График
%plot(T,Y(:,5),'k.',T,Y(:,6),'k',T,Y(:,7),'k--',T,Y(:,8),'k-.'); % График
xlabel('Time, day') %Подписываем ось координат
%*****
% ФУНКЦИЯ, ЗАДАЮЩАЯ ПРАВУЮ ЧАСТЬ СИСТЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ *
%*****
function dy=ERiS(t,y)
% Коэффициенты кинетической системы:
k(1)=0.500000; k(2)=0.016000; k(3)=0.057500; k(4)=6.028000; k(5)=0.000187;
k(6)=0.000429; k(7)=0.000465; k(8)=0.002500;

dk = 0.005; % Шаг численного дифференцирования

% Подготовка к вычислению производных dfi/dk:
ny=length(y); % Длина вектора полной системы
ny0=ny/2; % Длина вектора системы исходных кинетических переменных
y0=y(1:ny0); % Вектор исходных кинетических переменных
f=PaVoRe(t,y0,k);
k1=k; k1(1)=k(1)+dk; f1=PaVoRe(t,y0,k1);

% Вычисление произведения вектора коэффициентов чувствительности на Якобиан
y1=y;
for j=1:ny0
    y1(j)=y0(j)+dk; f2=PaVoRe(t,y1,k);
    for i=1:ny0
        YJa(i,j)=y(j+ny0)*(f2(i)-f(i))/dk;
    end % for i...
    y1(j)=y1(j)-dk;
end % for j...

% Формирование правых частей совместной матрицы уравнений для динамических
% переменных и коэффициентов чувствительности:
dy=f;
for i=ny0+1:ny
    dy(i)=(f1(i-ny0)-f(i-ny0))/dk;
    for j=1:ny0
        dy(i)=dy(i)+YJa(i-ny0,j);
    end % for j...
end % for i...

function f=PaVoRe(t,y,k)
k1=k(1); k2=k(2); k3=k(3); k4=k(4); K1=k(5); K2=k(6); K3=k(7); Y=k(8);
Mg = k1*(1-exp(-K1*y(3))); % Удельная скорость роста микроорганизмов
Md = k2*y(1)*y(1); % Скорость отмирания микроорганизмов
Vt = k3*y(2)/(y(2)+K2); % Удельная скорость транспорта фосфата в клетку
V1 = Y+y(3);
f = [Mg*y(1) - Md % Уравнение динамики концентрации биомассы
     -Vt*y(1) + V1*Md % Уравнение динамики концентрации фосфата в среде
     Vt - Mg*V1 % Уравнение динамики концентрации фосфата в клетке
     k4*K3*y(1)/(y(3)*y(3)+K3)]; % Уравнение динамики концентрации алкалоида

```

## ЛИТЕРАТУРА

- Абросов Н.С., Боголюбов А.Г. 1988. Экологические и генетические закономерности сосуществования и коэволюции видов. Новосибирск: Наука. 333 с.
- Амосов А.А., Дубинский Ю.А., Копченова Н.В. 2008. Вычислительные методы. М.: Издат. дом МЭИ. 672 с.
- Бейли Дж., Оллис Д. 1989. Основы биохимической инженерии. Ч. 1. М.: Мир. 692 с.
- Бек Дж., Блакуэлл Б., Сент-Клер Ч., мл. 1989. Некорректные обратные задачи теплопроводности. М.: Мир. 312 с.
- Бронштейн И.Н., Семендяев К.А. 1986. Справочник по математике для инженеров и учащихся втузов. М.: Наука. 544 с.
- Вержицкий В.М. 2002. Основы численных методов. М.: Высшая шк. 840 с.
- Влах И., Сингхал К. 1988. Машинные методы анализа и проектирования электронных схем. М.: Радио и связь. 560 с.
- Глаголев М.В., Шнырев Н.А. 2007. Динамика летне-осенней эмиссии CH<sub>4</sub> естественными болотами (на примере юга Томской области) // Вестник Московского государственного университета. Серия 17: Почвоведение. №1. С. 8-15.
- Страшкраба М., Гнау А. 1989. Пресноводные экосистемы. Математическое моделирование. М.: Мир. 376 с.
- Гусев Е.М., Насонова О.Н. 2010. Моделирование тепло- и влагообмена поверхности суши с атмосферой. М.: Наука. 327 с.
- Джефферс Дж. 1981. Введение в системный анализ: применение в экологии. М.: Мир. 256 с.
- Диаконис П., Эфрон Б. 1983. Статистические методы с интенсивным использованием ЭВМ // В мире науки. №7. С. 60-73.
- Дьяконов В.П. 1989. Справочник по алгоритмам и программам на языке бейсик для персональных ЭВМ. М.: Наука. 240 с.
- Еремеев Н.Л., Карякин А.А., Казанская Н.Ф. 1989. Кинетика растворения твердых белковых субстратов протеиназами. Выбор механизма реакции // Биохимия. Т. 54. №3. С. 503-510.
- Зельдович Я.Б., Мышкис А.Д. 1972. Элементы прикладной математики. М.: Наука. 592 с.
- Калабеков Б.А., Липидус В.Ю., Малафеев В.М. 1990. Методы автоматизированного расчета электронных схем в технике связи. М.: Радио и связь. 272 с.
- Калиткин Н.Н. 1978. Численные методы. М.: Наука. 512 с.
- Клепцова И.Е., Глаголев М.В., Филиппов И.В., Максютов Ш.Ш. 2010. Эмиссия метана из рямов и гряд средней тайги Западной Сибири // Динамика окружающей среды и глобальные изменения климата. Т. 1. № 1. С. 66-76.
- Крутько П.Д., Максимов А.И., Скворцов Л.М. 1988. Алгоритмы и программы проектирования автоматических систем. М.: Радио и связь. 306 с.
- Локшин Б.Я., Чирков И.М., Леин Л.Н. 1985. Математическая модель и исследование на ЭВМ динамики хемостатной микробной популяции при частых мутациях клеток по константе насыщения // Буравцев В.Н. (ред.) Математические и вычислительные методы в биологии. Тезисы докладов Всесоюзного семинара. Пущино: Научный центр био. исследований АН СССР. с.37-38.
- Мешалкин В.П., Бугусов О.Б., Гнау А.Г. 2010. Основы информатизации и математического моделирования экологических систем. М.: ИНФРА-М. 357 с.
- Мышкис А.Д. 1964. Лекции по высшей математике. М.: Наука. 608 с.
- Мюррей Д. 2009. Математическая биология. Том 1. Введение. М.-Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Ин-т компьютерных исследований. 776 с.
- Мюррей Д. 2011. Математическая биология. Том 2. Пространственные модели и их приложения в биомедицине. М.-Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Ижевский ин-т компьютерных исследований. 1104 с.
- Оран Э., Борис Дж. 1990. Численное моделирование реагирующих потоков. М.: Мир. 660 с.
- Паников Н.С. 1995. Таежные болота – глобальный источник атмосферного метана? // Природа. №6. С. 14-25.
- Пененко В.В. 1981. Методы численного моделирования атмосферных процессов. Л.: Гидрометеоздат.
- Перт С.Д. 1978. Основы культивирования микроорганизмов и клеток. М.: Мир.
- Полак Л.С., Гольденберг М.Я., Левицкий А.А. 1984. Вычислительные методы в химической кинетике. М.: Наука. 280 с.
- Прохоров А.М. (ред.). 1983. Советский энциклопедический словарь. М.: Сов. Энциклопедия. 1600 с.
- Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. 1975. Математическое моделирование в биофизике. М.: Наука. 344 с.
- Рыжова И.М. 2006. Анализ устойчивости почв на основе нелинейных моделей круговорота углерода (Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук). М. 48 с.
- Сердюцкая Л.Ф. 2009. Системный анализ и математическое моделирование экологических процессов в водных экосистемах. М.: Кн. дом «ЛИБРОКОМ». 144 с.
- Смолянский М.Л. 1965. Таблицы неопределенных интегралов. М.: Наука.
- Степаненко В.М., Мачульская Е.Е., Глаголев М.В., Лыкосов В.Н. 2011. Моделирование эмиссии метана из озер зоны вечной мерзлоты // Известия Российской академии наук. Физика атмосферы и океана. Т. 47. №2. С. 275-288.
- Томович Р., Вукобратович М. 1972. Общая теория чувствительности. М.: Советское радио. 240 с.
- Трохименко Я.К., Любич Ф.Д. 1988. Радиотехнические расчеты на программируемых микрокалькуляторах. М.: Радио и связь. 304 с.
- Хайрер Э., Нерсетт С., Ваннер Г. 1990. Решение обыкновенных дифференциальных уравнений. Нежесткие задачи. М.: Мир. 512 с.
- Хог Э., Чой К., Комков В. 1988. Анализ чувствительности при проектировании конструкций. М.: Мир. 428 с.
- Черкашин А.К. 2005. Полисистемное моделирование. Новосибирск: Наука. 280 с.
- Эдельсон Д., Рабиц Г. 1988. Численные методы моделирования и анализа колебательных реакций // Колебания и бегущие волны в химических системах / Р. Филд, М. Бургер (ред.). М.: Мир. С. 217-248.
- Эфрон Б. 1988. Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа. М.: Финансы и статистика. 263 с.
- Aber J.D., Federer C.A. 1992. A generalized, lumped-parameter model of photosynthesis, evapotranspiration and net primary production in temperate and boreal forest ecosystems // Oecologia. V. 92. P. 463-474.

- Andronova N.G., Karol I.L. 1993. The contribution of USSR sources to global methane emission // *Chemosphere*. V. 26. P. 111-126.
- Aselmann I., Crutzen P.J. 1989. Global distribution of Natural Freshwater Wetlands and Rice Paddies, their Net Primary Productivity, Seasonality and Possible Methane Emissions // *Journal of Atmospheric Chemistry*. V. 8. P. 307-358.
- Chen D.-X., Coughenour M.B. 2004. Photosynthesis, transpiration, and primary productivity: Scaling up from leaves to canopies and regions using process models and remotely sensed data // *Global Biogeochemical Cycles*. V. 18. GB4033. DOI: 10.1029/2002GB001979.
- den Elzen M.G.J., Beusen A.H.W., Rotmans J. 1997. An integrated modeling approach to global carbon and nitrogen cycles: Balancing their budgets // *Global Biogeochemical Cycles*. V. 11. No. 2. P. 191-215.
- Eatherall A. 1997. Modelling climate change impacts on ecosystems using linked models and a GIS // *Climatic Change*. V. 35. P. 17-34.
- Glagolev M.V., Golovatskaya E.A., Shnyrev N.A. 2008. Greenhouse Gas Emission in West Siberia // *Contemporary Problems of Ecology*. V. 1. No. 1. P. 136-146.
- Glagolev M.V., Kleptsova I.E., Filippov I.V., Kazantsev V.S., Machida T., Maksyutov Sh.Sh. 2010. Methane Emissions from Subtaiga Mires of Western Siberia: The "Standard Model" Bc5 // *Moscow University Soil Science Bulletin*. V. 65. P. 86-93. DOI: 10.3103/S0147687410020067
- Glagolev M., Kleptsova I., Filippov I., Maksyutov S., Machida T. 2011. Regional methane emission from West Siberia mire landscapes // *Environmental Research Letters*. V. 6. N. 4. 045214. DOI: 10.1088/1748-9326/6/4/045214.
- Panikov N.S., Blagodatsky S.A., Blagodatskaya J.V., Glagolev M.V. 1992. Determination of microbial mineralization activity in soil by modified Wright and Hobbie method // *Biology and Fertility of Soils*. V. 14. № 4. P. 280-287.
- Sabrekov A.F., Kleptsova I.E., Glagolev M.V., Maksyutov Sh.Sh., Machida T. 2011. Methane emission from middle taiga oligotrophic hollows of Western Siberia // *Вестник Томского государственного педагогического университета*. № 5. С. 135-143.
- Seinfeld J.H., Lapidus L. 1974. *Mathematical methods in chemical engineering*. Vol. III. Process modelling. Estimation and identification. Englewood Cliffs; N.Y.: Prentice-Hall.

## SENSITIVITY ANALYSIS OF THE MODEL

*Glagolev M.V.*

*The study represents the lecture of the «Mathematical modelling of biological processes» course adapted to the journal paper format. We analyse techniques of estimating the model sensitivity to variations in parameter values. We discuss quantitative characteristics of the model sensitivity used by different authors. Mostly, we examine local sensitivity analysis, but in the final section of the paper the conception of the global sensitivity analysis was considered, too. In addition to theoretical speculations, we closely scrutinize the particular case of microbial growth kinetic analysis. It is shown that sensitivity analysis permits, firstly, to plan the most effective parameter estimation experiments and, secondly, to substantially simplify the model, if possible.*

**Key words:** biological kinetics, kinetic systems, model simplification.

Поступила в редакцию: 13.02.2012  
Переработанный вариант: 13.03.2012