

hemoglobin, ligand forms of the cytoplasmic fraction hemoglobin and the composition of membrane-bound hemoglobin were studied by spectrophotometry and subsequent analysis of hemoglobin absorption spectra in the range of 350 - 650 nm. Quantitative changes of intracellular and extracellular hydrogen peroxide were tested. It is shown that hydrogen peroxide in the concentration range $5 \cdot 10^{-3}$ to 0.1 M has a negative effect on the cell surface state, causing the rearrangement of the lipid bilayer. These processes result in the conversion of oxyhemoglobin to hemichrome and its irreversible binding to membrane lipids.

Key words: membrane-bound hemoglobin, oxyhemoglobin, methemoglobin, hemichrome, hemoglobin absorption spectra, Soret band.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Космачевская О. В., Насыбуллина Э. И., Блиндарь В. Н., Топунов А. Ф. Связывание эритроцитарного гемоглобина с мембраной как способ осуществления сигнально-регуляторной функции (обзор). *Прикладная биохимия и микробиология*. 2019. Т. 55, № 2. С. 107–123.
2. Rifkind J. M., Nagababu E. Hemoglobin redox reactions and red blood cell aging. *Antioxid. Redox Signal.* 2013. Vol. 18. P. 2274–2283.
3. Mohanty J. G., Nagababu E., Rifkind J. M. Red blood cell oxidative stress impairs delivery and induces red blood cell aging. *Frontiers in Physiology*. 2014. Vol. 5. e84.
4. van Zwieten R., Verhoeven A. J., Roos D. Inborn defects in the antioxidant systems of human red blood cells. *Free. Radic. Biol. Med.* 2014. Vol. 67. P. 377–386.
5. Welbourn E. M., Wilson M. T., Yusof A., Metodieva M. V., Cooper C. E. The mechanism of formation, structure and physiological relevance of covalent hemoglobin attachment to the erythrocyte membrane. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017. 103. С. 95–106.
6. Carelli-Alinovi C., Misiti F. Erythrocytes as potential link between diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017. 9. 276.
7. Космачевская О. В., Топунов А. Ф. Альтернативные и дополнительные функции эритроцитарного гемоглобина. *Обзор. Биохимия*. 2019. Т. 84 (1). С. 3–23.
8. Tharaux P.-L. Posttranslational modifications of sickle hemoglobin in microparticles may promote injury. *Kidney International*. 2019. 95(6). С. 1289–1291.
9. Ratanasopa K., Strader M. B., Alayash A. I., Bulow L. Dissection of the radical reactions linked to fetal hemoglobin reveals enhanced pseudoperoxidase activity. *Frontiers in physiology*. 2015. 6. P. 39.
10. Attia A. M. M., Aboulthana W. M., Hassan G. M., Aboelezz E. Assessment of absorbed dose of gamma rays using the simultaneous determination of inactive hemoglobin derivatives as a biological dosimeter. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2020. 59(1). С. 131–144.
11. Dotsenko O. I., Mykutska I. V., Taradina G. V., Boiarska Z. O. Potential role of cytoplasmic protein binding to erythrocyte membrane in counteracting oxidative and metabolic stress. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. 11(3). С. 455–462.
12. Wolff S. P. [18] Ferrous ion oxidation in presence of ferric ion indicator xylenol orange for measurement of hydroperoxides. *Oxygen Radicals in Biological Systems Part C*. 1994. С. 182–189.
13. Bou R., Codony R., Tres A., Decker E. A., Guardiola F. Determination of hydroperoxides in foods and biological samples by the ferrous oxidation–xylenol orange method: A review of the factors that influence the method's performance. *Analytical Biochemistry*. 2008. 377(1). С. 1–15.
14. Андреев Г. М., Кисель М. А. Превращение гемоглобина в гемихром под действием лизофосфолипидов. *Биохимия*. 1999. Т. 64, 8. С. 1034–1042.
15. Matveev V. V. Cell theory, intrinsically disordered proteins, and the physics of the origin of life. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2019. 149. P. 114–130.

УДК 004.89

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕПІДЕМІЙ МЕТОДАМИ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ТА МАШИННОГО НАВЧАННЯ

О. В. Воронюк, О. Ю. Кульчицька, А. В. Баєв

Анотація. У даному дослідженні розглядається побудова математичної моделі епідемії інфекційної хвороби, знаходиться розв'язок отриманої системи звичайних диференціальних рівнянь методом Рунге-Кутти, а також апроксимується функція динаміки процесу шляхом машинного навчання на спостережених даних. Метою дослідження є створення системи прогнозування епідемії методами математичного моделювання та методами машинного навчання.

Ключові слова: математичне моделювання, епідемії, аналіз даних, машинне навчання, диференціальні рівняння.

Вступ. Математичне моделювання є одним з найпопулярніших напрямків у наукових дослідженнях теперішнього часу. Враховуючи те, що багато явищ у фізиці та хімії описуються математичними моделями достатньо повно, маємо у результаті те, що ці науки

мають високий рівень теоретичного узагальнення. На жаль, цього не можна стверджувати про моделювання фізичних, патологічних та, узагальнюючи, медичних процесів. Саме тому, даний напрямок досліджень є одним з найактуальніших в наукових дослідженнях.

Сучасна медицина являє собою, в основному, експериментальну науку, де велику роль мають саме емпіричні дані. Саме тому, для детального вивчення різноманітних процесів у біосередовищах найбільш ефективним апаратом досліджень є математичне моделювання, адже, очевидним є те, що експериментальні дослідження є досить обмеженими.

Так математичні моделі широко використовуються в усіх сферах людського життя, та у наш час найбільшу актуальність мають задачі генетики, медичного приладобудування та медицини в цілому, адже розвиток цих моделей та методів сприяє розширенню області знань у медицині, створенню нових високоефективних методів діагностики та лікування, що є основою розробок систем життєзабезпечення, а також створенню медичної техніки. Крім того, було встановлено, що математичні моделі, що досить точно описують системи, що моделюються, дозволяють порівнювати показники здоров'я населення різних областей, оптимізувати зусилля та ресурси, що направлені на збільшення ефективності роботи медичних закладів, перевіряти різноманітні гіпотези відносно діагнозу та протікання хвороби пацієнтів, прогнозувати перетікання хвороби в залежності від результатів огляду хворого та методики лікування тощо. Таким чином, справедливим є те, що в багатьох випадках математичне моделювання є потужним засобом, за допомогою якого можливо виконати значний об'єм складних медичних досліджень.

Основна частина. Введемо деякі необхідні означення та пояснення.

Моделлю деякого об'єкту чи явища, тобто оригіналу, називають такий об'єкт, явище чи математичний опис, функціонування якого є в достатній мірі аналогічним функціонуванню оригіналу.

У даній статті порівнюється аналітичне моделювання процесу та апроксимація процесу шляхом аналізу та обробки даних, отриманих емпіричним шляхом. У випадку аналітичного моделювання властивості та поведінка оригіналу описуються математичними залежностями, які і досліджуються. Та не завжди є можливим побудувати таку модель, так само, як і не завжди є можливим знайти точне рішення диференціального рівняння, яким описується процес чи явище. В даному випадку використовується аналіз даних. Розглянемо детальніше.

Для прикладу будемо розглядати задачу про поширення епідемії інфекційного захворювання в рамках однієї популяції, при чому нехтуючи неоднорідністю розподілу популяції по простору [1, 2].

Отож, введемо дві функції: $y(t)$ – це клас, який характеризується кількістю інфікованих осіб, при чому, кожна з цих захворілих осіб є заразною (вважаємо, що інкубаційний період настільки короткий, що ним нехтують); другий клас, кількістю $x(t)$ складають не інфіковані, але вразливі до інфекції особи у момент часу t . В початковий момент часу $t = 0$ відомо, що $x(0) = n$, $y(0) = a$.

Щоб сформулювати математичну модель є необхідним сформулювати гіпотезу: захворюваність у момент часу t дорівнює $x(t) * y(t)$. Ця гіпотеза основана на правдоподібному припущенні, що кількість захворілих осіб пропорційна кількості зустрічей між хворими та сприйнятливими особами. Таким чином чисельність класу $y(t)$ зростає, у той час, коли чисельність класу $x(t)$ зменшується.

На основі прийнятого припущення виражається зменшення кількості здорових осіб Δx у проміжок часу Δt . Дане рівняння матиме вигляд:

$$\Delta x = x(t + \Delta t) - x(t) = -\beta xy \Delta t \quad (1)$$

Величина β являє собою коефіцієнт пропорційності, що характеризує вірогідність передачі інфекції при зустрічі.

При $\Delta t \rightarrow 0$ рівняння (1) можливо виразити через границю:

$$\frac{\Delta x}{\Delta t} = \frac{dx}{dt} = -\beta xy \quad (2)$$

Щоб замкнути модель прийнемо, що дана інфекція не призводить до смертності, тобто справедливою є умова балансу:

$$a + n = x + y = \text{const} \quad (3)$$

Враховуючи останню рівність (3), вираз (2) набуває вигляду:

$$\frac{dx}{dt} = -\beta x(n + a - x) \quad (4)$$

$$x(0) = n \quad (5)$$

Отож, формули (4) та (5) представляють математичну модель динаміки незаражених осіб. Значення параметру β залежить від визначеної особи та типу хвороби. Отож, знайдемо рішення звичайного диференціального рівняння (4), враховуючи те, що β є величиною постійною.

Розділивши змінні в (4) отримаємо:

$$\frac{dx}{x(n + a - x)} = -\beta dt \quad (6)$$

Далі необхідно розкласти ліву частину (6) на прості дроби та проінтегрувати:

$$\frac{1}{n + a} \left(\frac{dx}{x} + \frac{dx}{n - x + a} \right) = -\beta dt \quad (7)$$

$$\frac{1}{n + a} (\ln x - \ln(n - x + a)) = -\beta t + C \quad (8)$$

Позбудемось від логарифмів, потенціюючи останнє рівняння:

$$\frac{x}{n - x + a} = C e^{-\beta(n-a)t} \quad (9)$$

Враховуючи початкову умову (5), отримаємо кінцевий вираз для шуканої функції з рівняння (9):

$$x(t) = \frac{n(n + a)}{n + a e^{\beta(n-a)t}} \quad (10)$$

Очевидно, що при відомому значенні $x(t)$ число $y(t)$ можливо дізнатися із умови балансу, введеної раніше:

$$y = a + n - x \quad (11)$$

Задля більшої достовірності нашої моделі реальності, додамо в неї ще один процес $z(t)$ – число осіб, що видужали. Тоді, нова модель може бути представлена у вигляді системи рівнянь:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\beta xy \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xy - \gamma y \\ \frac{dz}{dt} &= \gamma y \end{aligned} \right. \quad (12)$$

Параметр γ характеризує ступінь одужання та визначається типом особи та видом хвороби. Оскільки кількість осіб, що видужали в початковий момент часу дорівнює нулю, то початкові умови для системи (12) матимуть вигляд:

$$x(0) = n, y(0) = a, z(0) = 0 \quad (13)$$

Умова балансу буде виглядати наступним чином:

$$x + y + z = n + a \quad (14)$$

Розділимо друге рівняння системи (12) на перше та застосувавши початкові умови (13), отримаємо:

$$y + x - \frac{\gamma}{\beta} \ln x = a + n - \frac{\gamma}{\beta} \ln n \quad (15)$$

Отримаємо зв'язок $x(t)$ та $z(t)$, виключаючи з рівнянь (14) та (15) $y(t)$:

$$x = ne^{\frac{-\beta}{\gamma} z} \quad (16)$$

Виразивши $y(t)$ через $z(t)$ за допомогою рівнянь (14), (15) та (16) та підставивши в третє рівняння системи (12), прийдемо до рівняння:

$$\frac{dz}{dt} = \gamma \left(n + a - z - ne^{\frac{-\beta}{\gamma} z} \right) \quad (17)$$

Рівняння (17) обрахуємо методом Рунге-Кутта 4-го порядку. Цей метод полягає у врахуванні кожного наступного значення $z(t)$ з попереднього. Маючи початкову умову (13) та завдавши крок h .

$$\begin{aligned} y_{i+1} &= y_i + \Delta y_i \\ \Delta y_i &= \frac{h}{6} (k_1 + 2k_2 + 3k_3 + k_4) \\ k_1 &= f(x_i; y_i) \\ k_2 &= f\left(x_i + \frac{h}{2}; y_i + \frac{hk_1}{2}\right) \\ k_3 &= f\left(x_i + \frac{h}{2}; y_i + \frac{hk_2}{2}\right) \\ k_4 &= f(x_i + h; y_i + hk_3) \end{aligned} \quad (18)$$

Результати вирішення рівняння (17) з урахуванням початкової умови (13) при різних коефіцієнтах приведені на рис. 1 та рис. 2.

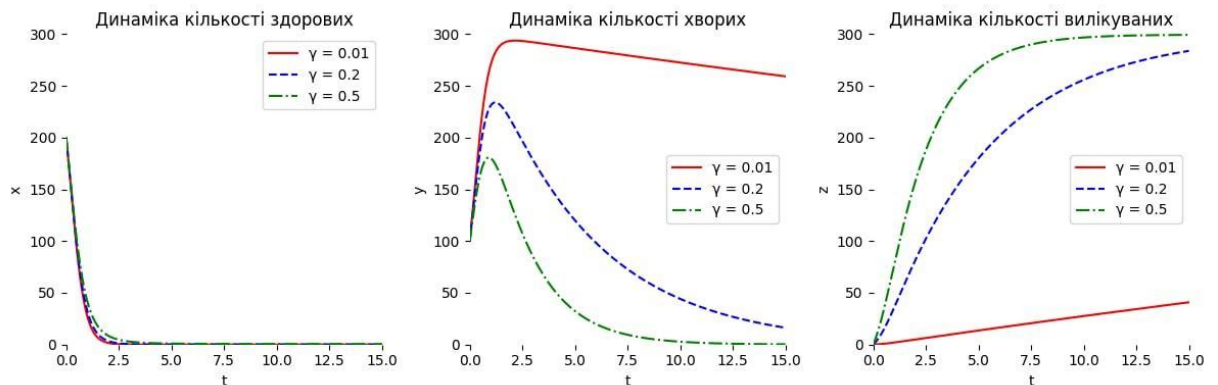


Рис. 1. Коефіцієнт захворюваності $\beta = 0,01$

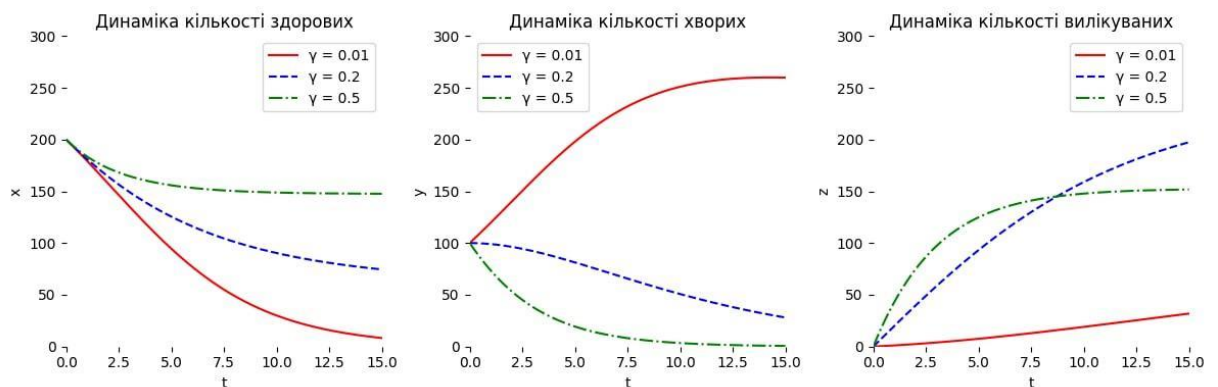


Рис. 2. Коефіцієнт захворюваності $\beta = 0,001$

На відміну від математичного моделювання, задача аналізу даних полягає в тому, щоб на основі отриманих спостережень прогнозувати подальшу поведінку процесу.

Нехай є деякий процес, який підпорядковується деякому невідомому звичайному диференціальному рівнянню (ЗДР) та нехай є декілька, нехай і зашумлених, спостережень вздовж траєкторії процесу. Спостереження є послідовними та неперервними по своїй природі, що означає, що вони – це просто прояви певного неперервно змінюваного стану:

$$\frac{dY}{dt} = f(t, Y(t)) \quad (19)$$

$\{(Y_0, t_0), (Y_1, t_1), \dots, (Y_N, t_N)\}$ – спостереження

Один з нових методів аналізу даних, що описують процес, заданий певною системою ЗДР – це Neural ODE [3]. Даний метод базується на використанні машинного навчання для апроксимації функції динаміки певною функцією $f^\wedge(t, Y(t), \theta)$, наприклад параметричним матричним оператором або нейронною мережею, для використання апроксимації у методах чисельного розв'язування задачі Коші *ODESolve* (наприклад метод Ейлера або метод Рунге-Кутта). Використовується наступна функція похибки:

$$L = \int_{t_0}^{t_N} |f^\wedge(t, Y(t), \theta) - f(t, Y(t))| dt = \sum_{i=1}^N |ODESolve(f^\wedge(t, Y(t), \theta), Y_0, t_0, t_i, \theta) - Y_i| \quad (20)$$

Маючи епідемію, що розповсюджується за законом описаном системою (12) при $\beta=0.01$ та $\gamma=0.2$ отримано дані про $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$ при деяких $t \in [0, 10]$. Навчимо нейронну мережу апроксимувати функцію динаміки $f(t, Y(t))$.

Модель представлена у вигляді трьох повнозв'язних шарів із 200, 150 та 3 нейронами відповідно та ELU [4] функцією після першого та другого шару. На вхід мережі подається вектор із чотирьох (t, x, y, z) значень. Якщо процес є інваріантним стосовно часу, можна використовувати 3 (x, y, z) числа. Для навчання використаємо оптимізатор Adam [5] з початковим коефіцієнтом навчання $lr = 0,01$.

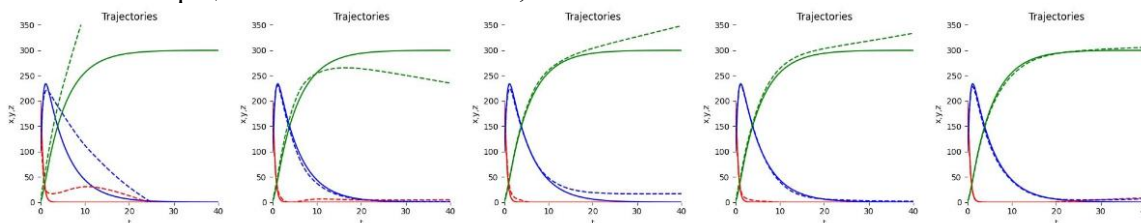


Рис. 3. Процес навчання мережі (10, 20, 30, 40 та 50 ітерація відповідно)

На рис. 3 суцільною лінією зображені $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$ та штрих-пунктиром – їх апроксимації. Як видно з графіків, незважаючи на відносно невелику вибірку, модель змогла досить швидко апроксимувати функцію динаміки. Навчена на $t \in [0, 10]$ модель відносно точно працює і для діапазону $t \in [0, 50]$. При збільшенні кількості спостережень, якість моделі також буде покращуватись.

Висновок. Отже, задачі створення систем прогнозування епідемій та реальних процесів в цілому можуть бути вирішені шляхом дослідження природи процесу та його математичного моделювання або шляхом аналізу та обробки існуючих спостережень для апроксимації процесу. Було створено систему передбачення динаміки епідемій та показано, працездатність обох підходів, тому вибір методу залежить від дослідженості процесу та наявності чи вартості замірів.

Аннотація. В данном исследовании рассматривается построение математической модели эпидемии инфекционной болезни, находится решение полученной системы обыкновенных дифференциальных уравнений методом Рунге-Кутты, а также аппроксимируется функция динамики процесса путем машинного

обучения на наблюдений данных. Целью исследования является создание системы прогнозирования эпидемии методами математического моделирования и методами машинного обучения.

Ключевые слова: математическое моделирование, эпидемии, анализ данных, машинное обучение, дифференциальные уравнения.

Abstract. This research considers the construction of a mathematical model of an infectious disease epidemic, finds a solution of the resulting system of ordinary differential equations by Runge-Kutta method, and approximates the function of process dynamics by machine learning from observed data. The aim of the study is to create a system for predicting the epidemic by mathematical modeling and machine learning methods.

Key words: math modeling, epidemics, data analysis, machine learning, differential equations.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Milik A., Prskawetz A., Feichtinger G., Sanderson W. C. Slow-wast dynamics in Wonderland, *Envir.Modeling & Assessment*, 1996. №1. P.3–17.
2. Slyusar V. On the Issue of Assessing the Effectiveness of Air Defense Based on a Pandemic Model, September 13, 2020.
3. Chen, Ricky T. Q., Rubanova Yulia, Bettencourt, Jesse and Duvenaud, David Neural Ordinary Differential Equations, 2018.
4. Clevert, Djork-Arné & Unterthiner, Thomas, Hochreiter, Sepp. Fast and Accurate Deep Network Learning by Exponential Linear Units (ELUs), 2015.
5. Kingma, Diederik, Ba, Jimmy. Adam: A Method for Stochastic Optimization. International Conference on Learning Representations, 2014.

УДК 911.2:574.9 (477.44)

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОТОПІВ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Т. І. Малова, І. В. Березовський

Анотація. Статтю присвячено дослідженню біотопів Вінницької області. В статті наведено основні біотопи зазначеного регіону, які були досліджені здобувачами вищої освіти під час проходження практики, описані основні види вищих рослин і тварин, які домінують в даних біотопах.

Ключові слова: Бернська конвенція, біотоп, гербарій, геоботанічний опис.

Навчальні практики належать до дослідницько-практичної діяльності, а тому мають важливе значення в професійній підготовці здобувачів вищої освіти. Навчальним планом підготовки фахівців зі спеціальності 091 «Біологія» передбачено проходження навчально-польової практики з ботаніки та зоології. Літня навчально-польова практика є завершальним етапом вивчення дисциплін «Ботаніка» і «Зоологія».

Навчальна практика проводилася на базі навчально-наукової лабораторії зоології безхребетних та хребетних тварин ДонНУ імені Василя Стуса та навчально-наукової лабораторії практикуму зі спеціалізації з вивчення життєвих стратегій рослин ДонНУ імені Василя Стуса.

Метою навчальної практики є розширення і поглиблення знань та практичних навичок; закріплення здобувачами вищої освіти отриманих теоретичних знань під час лекційних, практичних занять та самостійної роботи здобувачів вищої освіти; вивчення окремих видів та підготовка студентів до виконання наукових досліджень в польових умовах.

В сучасному світі втрата біорізноманітності відбувається катастрофічними темпами. Ще у другій половині минулого століття провідною частиною європейського співтовариства було усвідомлено, що видова охорона не в змозі забезпечити ефективне збереження біоти, і це усвідомлення призвело до формулювання оселищної концепції, яка сьогодні є базисом охорони природи в Європі. Ця концепція була чітко сформульована у Бернській конвенції про охорону дикої флори та фауни і природних середовищ існування в Європі (англ. Convention on the Conservation of European Wildlife and Natural Habitats), яка була прийнята 19 вересня 1979 року