ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

Смоленской государственной медицинской академии

Том 18, №2

2019

РАЗНОЕ

УДК 519.6-519.83-519.86

ТОЧКИ ГОМЕОСТАЗА И СПОСОБЫ ИХ НАХОЖДЕНИЯ. Часть II

© Прудников И.М.
Смоленский государственный медицинский университет, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Целью работы явилось разработка методов поиска точек гомеостаза и равновесия в медицине, биологии, экономике и теории игр, в частности, режимов работы сложных биолого-медицинских устройств для биофабрикации искусственных тканеподобных образований (проект Фонда Сколково «Универсальная платформа «Франкенштейн» для биофабрикации искусственных тканей и органов». Заявка №35719 (2015-2019). Усовершенствуются методы покоординатного спуска и разрабатываются градиентные методы нахождения точек равновесия в модели, функциями потерь каждого объекта (субъекта) которой являются выпуклые каждая по своей переменной функции.

Методика. Для поиска точек равновесия используется усовершенствованный метод покоординатного спуска и градиентный метод. Для сглаживания негладких функций применяется интегральное усреднение по множеству, диаметр которого уменьшается в процессе оптимизации согласованно с шагом. Последнее позволяет получить равномерно по шагу k бесконечно малые функции, участвующие в разложении сглаживающих функций. Для полученных гладких функций применяются ранее разработанные методы. При применении метода покоординатного спуска используется усреднение и замена переменных.

Результаты. Построены усовершенствованные численные методы типа методов покоординатного и градиентного спуска поиска точек равновесия в экономике, медицине, биологии и теории игр. Доказана сходимость предельных точек к точкам равновесия. Даны правила согласованного стремления к нулю шага оптимизации и диаметра множества, по которому производят интегрирование.

Заключение. Разрабатывается новый подход для поиска точек равновесия, заключающийся в применении интегрального усреднения и последующей оптимизацией получившихся функций совместно с согласованным уменьшением шага и диаметра множества, по которому производят интегрирование. При применении метода покоординатного спуска применяется усреднение и замена переменных. Описан градиентный метод поиска точек равновесия.

Ключевые слова: точки равновесия по Нэшу, метод покоординатного спуска, метод градиентного спуска, интегральное усреднение Стеклова, точка некооперативного равновесия, точки гомеостаза

POINTS OF HOMEOSTASIS AND THE METHOD TO FIND THEM. PART II

Prudnikov I.M.
Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. The aim of the study was to develop methods to find homeostasis and equilibrium points in medicine, biology, economics and game theory, in particular, the modes of operation of complex biological-medical devices for the biofabrication of artificial tissue-like formations (the Skolkovo Foundation project “Universal Platform of Frankenstein” for the biofabrication of artificial tissues and bodies" Application N35719 (2015-2019). The methods of coordinate descent are improved and gradient methods are developed for finding the equilibrium points in the model. The functions of losses of each object of the model are the convex functions in one of their variables.

Methods. To find the equilibrium points, the gradients and coordinate descent methods are used. To reduce a more complicated case with nonsmooth functions describing the state of each element of the system as damage, loss, or profit, to a case with smooth functions the Steklov average integrals are used that turn nonsmooth functions into smooth ones, for which previously developed numerical methods can be used for finding the equilibrium points. In the process of optimization, the diameters of the sets D_k, which on an average take place over, are decreased in coordination with the step. The latter allows to obtain infinitesimal small uniformly in k functions participating in the decomposition of smooth functions. When applying the method of coordinate descent, averaging and changing the variables are used.

Results. Improved numerical methods such as coordinate and gradient descent methods for finding the equilibrium points in economics, medicine, biology, and game theory are constructed. The convergence of limit points to the equilibrium points is proved. The rules for coordinated decrease of the steps λ_k during optimization and the diameters $d(D_k)$ of the set D_k are given.

Conclusion. A new approach is being developed to search for the equilibrium points, which consists in applying the integral averaging and subsequent optimization of the resulting functions together with a consistent reduction of the step and diameter of the set over which integration is done. When applying the method of coordinate descent, averaging and change of variables are used. A gradient method for finding the equilibrium points is described.

Keywords: equilibrium points by Nash, method of coordinate descent, method of gradient descent, Steklov integral, noncooperative equilibrium points, homeostasis points

Введение

Для биофабрикации искусственных тканеподобных образований с заданными биологическими свойствами с применением технологии саморазвивающихся эндотелиальных капиллярных сетей (Проекты РФФИ №94-04-13544 «Структурный анализ микрососудистых бифуркаций» и №96-04-50991 «Клеточная и тканевая инженерия эндотелия (формирование в культуре эндотелия in vitro функционирующих саморазвивающихся капиллярных сетей)» (1994-1998 гг.), проект Фонда Сколково «Универсальная платформа «Франкенштейн» для биофабрикации искусственных тканей и органов» Заявка №35719 (2015-2019), науч. рук. проф. В.А. Глотов) при выполнении НИОКР требуется решение ряда сложных научно-технических и математических задач, связанных с разработкой алгоритмов управляемого долговременного поддержания заданных условий культивирования эндотелия (гомеостаза) в активных зонах реакторов специализированных микрофлюидных чипов. Сюда входит оптимизация управления такими параметрами среды как pH, pCO_2, pO_2, pK^+, pCa^+, T°C, давления, скорости потоков питательной среды, другими специальными показателями (бактериальное, грибковое, вирусное загрязнение среды, наличие других клеточных популяций) и др., управления специализированными микронасосами, микрофлюидными чипами-контейнерами, системой распределения потоков, открытием и закрытием портов для подключения через совместимые интерфейсы других периферийных устройств и чипов [2,3]. Все эти параметры взаимосвязаны между собой: изменяя один из них, мы изменяем другой. Таким образом, мы имеем дело со сложной открытой кибернетической системой, требующей специальных алгоритмов управления. Состояние, которое мы стремимся найти, есть точка гомеостаза, или иначе говоря, точка равновесия в рассматриваемой биологической системе. Точки равновесия встречаются во многих областях знаний и жизнедеятельности человека, хотя бы потому, что сам человек – это сложная биологическая саморегулирующаяся система. Мы знаем насколько важны точки равновесия в биологии, в экономике, теории игр.

В работах [1, 12-16] было дано определение точек гомеостаза и точек равновесия по Нэшу. В статье [11] впервые дан метод нахождения точки равновесия по Нэшу и точек гомеостаза для негладкого случая, когда функции, описывающие потери или прибыль – недифференцируемые. Этот метод обладал недостатком, заключающемся в том, что для получения точки равновесия надо сперва построить последовательность точек из решения оптимизационной задачи, найти их все предельные, а потом уже среди предельных находить снова предельные точки. Смысл статьи заключался в том, что для решения поставленной задачи требуется сгладить исходные функции таким образом, чтобы точки экстремума новых функций находились вблизи точек экстремума исходных функций, и эту близость можно было бы оценить и уменьшать в процессе оптимизации. Для такого сглаживания годится интегральное усреднение, подобное интегральному усреднению Стеклова. Разница заключается в том, что множество, по которому идет усреднение, не постоянное, а меняется.

В статье будет усовершенствован метод нахождения точек гомеостаза и точек равновесия. В процессе оптимизации мы будем соразмерно с уменьшением шага λ_k уменьшать диаметр множеств D_k, по которым происходит интегральное усреднение. Такой способ существенно ускорит процесс поиска, так как не надо будет находить предельные точки среди предельных.

Кроме того, построены градиентные методы поиска точек равновесия. В некоторых случаях можно оценить даже скорость их сходимости. В общем случае градиентные методы будут сходиться в малой окрестности точки равновесия. Известно, что в негладком случае градиентные методы также, как и методы покоординатного спуска, не сходятся к оптимальной точке [4]. Поэтому для применения таких методов требуется также сделать интегральное сглаживание негладких функций, которое гарантирует близость точек экстремума новых функций к точкам экстремума исходной функции.

В результате численных экспериментов было выявлено, что методы покоординатного спуска поиска точек равновесия могут зацикливаться или расходиться, когда расстояние между точками, получаемыми в процессе оптимизации неограниченно увеличиваются. Для сходимости точек в методе покоординатного спуска предлагается применять *усреднение* и *замену переменных* с соответствующей заменой порядка оптимизации по соответствующим переменным.

Напомним основные определения и термины. Пусть физическое состояние организма описывается m функциями $f_1(x_1, x_2, \ldots, x_m)$, $f_2(x_1, x_2, \ldots, x_m)$, …, $f_m(x_1, x_2, \ldots, x_m)$, зависящих от m параметров $x_1, x_2, \ldots, x_m$. Тогда равновесное состояние организма – это такое состояние $x^*_1, x^*_2, \ldots, x^*_m$, для которого изменение одного из параметров, например x^*_j, ведет к увеличению соответствующей функций $f_j(\cdot)$, то есть

$$f_j(x^*_1, x^*_2, \ldots, x^*_j, \ldots, x^*_m) \le f_j(x^*_1, x^*_2, \ldots, x^*_{j-1}, x_j, x^*_{j+1}, \ldots, x^*_m)$$

В экономике равновесные состояния были введены Дж. Нэшем. В 1950-1953 гг. им были опубликованы статьи и доказаны теоремы о существовании при определенных условиях ситуации равновесия [13-16].

Образуем вектор $x = (x_1, x_2, \ldots, x_m)$, называемый мультистратегией, составленный из чистых стратегий $x_i \in S_i$, принадлежащий компактному множеству S_i. Считаем, что вектор x принадлежит выпуклому компактному множеству $S=S_1\times S_2\times \ldots\times S_m \in R^m$, составленному из декартова произведения выпуклых компактных множеств S_i, $i\in 1{:}\ m$. Все игроки выбирают стратегии независимо друг от друга. Здесь и далее R^m – m-мерное евклидово пространство.

Определение. Мультистратегия $x^* = (x^*_1, x^*_2, \ldots, x^*_m) \in S$ в некооперативной игре m лиц называется некооперативным равновесием, если для каждого $j\in 1{:}m$ и любого $x_j \in S_j$ выполняется написанное выше неравенство.

Определения равновесного состояния в медицине, экономике и теории игр подобны друг другу [1], [12-16]. В 1950 г. Дж. Нэш доказал следующую теорему.

Теорема 1 [13]. Пусть для любого $i\in 1{:}m$ множества D_i выпуклые компакты и функции $f_i(\cdot)$ – выпуклые по x_i. Тогда в некооперативной игре с m лицами существует ситуация равновесия.

Для определения точек равновесия разрабатываются методы, подобные методу покоординатного и градиентного спуска.

Методика

Опишем метод поиска состояния равновесия при условии, что функции $f_i(x_{-i}, x_i)$: $S \to R$, где $x_{-i} = (x_1, x_2, \ldots, x_{i-1}, x_{i+1}, \ldots, x_m)$, выпуклые по x_i. В общем случае $f_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$, - липшицевые, недифференцирруемые функции. Обозначим через $f'_{i,xi}(\cdot)$ производную по переменной x_i функции $f_i(\cdot)$. Будем считать, что для выпуклого компактного множества S для любого $i \in 1{:}m$ верно включение $\{x \in R^m \mid f_i(x)<f_i(x_0)\} \subset \mathrm{int}\ S$, где x_0 – начальная точка. (Здесь int S -внутренность множества S). Это, очевидно, выполняется для коэрцитивных функций $f_i(\cdot)$ [5], которым принадлежат сильно выпуклые функции, и достаточно большого по диаметру выпуклого компактного множества S. В общем случае для данного предположения множество S может быть всем пространством R^m. Введем субдифференциал функции $f_i(\cdot)$ по переменной x_i. По определению

$$\partial_{xi} f_i(x) = \{w_i \in R \mid w = (w_1, w_2, \ldots, w_{i-1}, w_i, w_{i+1}, \ldots, w_m) \in R^m,$$

$$(w, \alpha e_i) = \alpha w_i \le f_i(x + \alpha e_i) - f_i(x)\ \ \forall \alpha \in R\}.$$

Здесь (w,e_i)– скалярное произведение векторов w, e_i , которое, очевидно, есть i-ая координата вектора w. Дадим определение полунепрерывности сверху (ПН.СВ) многозначного отображения (МО) в точке [5].

Определение. МО $\partial_{x_i} f_i(\cdot)$ называется ПН.СВ в точке y, если для любых последовательностей $\{y_k\}$ и $\{w_k\}$, $w_k \in \partial_{x_i} f_i(y_k)$, для которых $y_k \to y$, $w_k \to w$ при $k\to\infty$, следует включение $w \in \partial_{x_i} f_i(y)$.

Можно доказать [11] следующую лемму.

Лемма 1. Субдифференциальное отображение $\partial_{x_i} f_i(\cdot)$ ПН.СВ в любой точке $x_i \in \operatorname{int} S_i$.

Пусть найдена k-ая точка $z_k \in R^m$ оптимизационного процесса. Найдем точку z_{k+1}. Процесс будет состоять из m шагов. Положим в качестве координатных векторов следующие векторы $e_1=(1,0, 0,\ldots, 0)$, $e_2=(0,1,0,\ldots,0)$, …, $e_m=(0,0,0,\ldots, 1)$.

Алгоритм поиска точки равновесия схожий с методом покоординатного спуска Метод покоординатного спуска для недифференцируемой функции, как известно [4], не сходится к точке минимума. Поэтому $f_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$, заменяют на $\varphi_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$, которые строятся следующим образом

$$\varphi_i(x) = \frac{1}{\mu(D)} \int_D f_i(x+y)\,dy, \tag{1}$$

$i\in 1{:}\ m$, где D - произвольное выпуклое компактное множество, $0 \in \operatorname{int} D$, $\mu(D)>0$ –мера Лебега множества D. Как доказывается [10], $\varphi_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$, - непрерывно дифференцируемые по x функции.

Одно из свойств функций $\varphi_i(x), i = 1{:}m$, заключается в том, что, как и функции $f_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$, они выпуклые каждая по своей переменной x_i, что можно доказать по аналогии с тем, как это делалось в статье [10] при доказательстве выпуклости функции $\varphi_i(\cdot)$ по переменным x_i, i=1,m, если функция $f_i(\cdot)$ выпуклая по переменным x_i, i=1,m.

Применение поочередного покоординатного спуска для функций $\varphi_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$, может давать расходящуюся последовательность, когда расстояния между точками, получаемыми при оптимизации на каждом шаге, неограниченно увеличиваются. Также возможен случай, когда получающиеся точки зацикливаются. Приводятся примеры на этот счет.

Для сходимости получившейся последовательности точек требуется применять *усреднение и замену координат* с заменой порядка покоординатной оптимизации. Нетрудно показать, что при условии коэрцитивности функций $f_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$, функции $\varphi_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$, также коэрцитивные.

Метод покоординатного спуска поиска точек равновесия по Нэшу

Шаг 1. Рассмотрим прямую $y_1(\alpha) = z_k+\alpha e_1$, $\alpha \in (-\infty, +\infty)$, и найдем α_1 такое, что
$\varphi_1\left(y_1(\alpha_1)\right) = \min\limits_{y_1(\alpha)\in S} \varphi_1\left(y_1(\alpha)\right)$.

Такое α_i будет существовать в силу сделанного предположения насчет коэрцитивности функций fi$(\cdot)$, $i \in 1{:}m$. Полагаем $z_{k+1}=y_1(\alpha_1)$.

Шаг 2. Рассмотрим прямую $y_2(\alpha) = z_k+\alpha e_2$, $\alpha \in (-\infty, +\infty)$, и найдем α_2 такое, что
$\varphi_2\left(y_2(\alpha_2)\right) = \min\limits_{y_2(\alpha)\in S} \varphi_2\left(y_2(\alpha)\right)$.

Такое α_2 будет существовать в силу сделанного предположения насчет коэрцитивности функций $\varphi_i(\cdot)$, $i \in 1{:}m$. Полагаем $z_{k+2}=y_2(\alpha_2)$.

Щаг 3. И так далее до m-ого шага.

Шаг m. Рассмотрим прямую $y_m(\alpha) = z_k+\alpha e_m$, $\alpha \in(-\infty, +\infty)$, и найдем α_2 такое, что
$\varphi_m\left(y_m(\alpha_m)\right) = \min\limits_{y_m(\alpha)\in S} \varphi_m\left(y_m(\alpha)\right)$.

Такое α_m будет существовать в силу сделанного предположения насчет коэрцитивности функций $\varphi_i(\cdot)$, $i \in 1{:}m$. Полагаем $z_{k+m}=y_m(\alpha_m)$ и возвращаемся к шагу 1.

Возможна ситуация, что описанный метод зацикливается. Например, если для дифференцируемых функций $f_i(\cdot)$, i=1,2, кривые $f'_{i,xi}(x) = 0$, i=1,2, есть, например, $x_2 = x_1$, $x_2=-x_1$, то $y_{2m}(\alpha_{2m}) = y_1(\alpha_1)$. В этом случае надо сделать 2m шагов согласно данному методу и применить *усреднение*

$$z_{m+1} = \frac{1}{2m} \sum_{i=1}^{2m} y_i\ (\alpha_i).$$

Также возможен случай, когда для последовательности $\{z_k\}$, построенной согласно методу покоординатного спуска, расстояние между точками неограниченно увеличивается при $k\to\infty$. Такую последовательность $\{z_k\}$ будем называть *расходящейся*. Приведем пример на этот счет.

Пример. Пусть заданы две дифференцируемые выпуклые функции $f_1(\cdot), f_2(\cdot)\colon R^2 \to R$. Пусть также линии минимумов этих функций по переменным x_i и x_2 соответственно при фиксированной оставшейся переменной, т.е. линии $П_i$, i=1,2, определяемые равенствами $П_i = \{x = (x_1, x_2) \in R^2 \mid f'_{i,x_i}(x) = 0\}$, для i=1,2 есть соответственно прямые $x_2=1/3\ x_1$, $x_2=1/2\ x_1$ на плоскости R^2, проходящие в первой и третьей четвертях и пересекающиеся под острым углом. Тогда оптимизационный процесс, построенный согласно алгоритму 1, для любой из первой четверти начальной точки, находящейся внутри области, определяемой острым углом, будет давать последовательность точек $\{z_k\}$, получающуюся пересечением в процессе оптимизации горизонтальными прямыми $x_2=c_2$, где c_2 - константа, прямой $x_2=1/3\cdot x_1$ и вертикальными прямыми $x_1= c_1$, где c_1 – константа, прямой $x_2=1/2\cdot x_1$. Легко видно, что последовательность $\{z_k\}$ и ее произвольная выпуклая комбинация будут расходиться и не будут сходиться к точке равновесия по Нэшу, которая в данном случае есть точка пересечения прямых $П_i$, i=1,2, – начало координат.

Для того чтобы получить последовательность $\{z_k\}$, сходящуюся к точке равновесия по Нэшу, надо помимо усреднения применять *замену переменных*, когда, например, переменную x_1 заменяют переменной x_2, а переменную x_2 на переменную x_1. Также надо при такой замене вместо оптимизации по переменной x_1 делать на первом шаге оптимизацию по переменной x_2. Всегда можно так заменить переменные, чтобы получившаяся последовательность точек $\{z_k\}$ при применении метода покоординатного спуска стала сходящейся.

Определение. Назовем ε(D) точкой равновесия функции $f_i(\cdot)$, $i \in 1{:}m$, такую точку x^*_ε, для которой множеству $x^*_\varepsilon + D$ принадлежит точка равновесия $v^*= (v^*_1, v^*_2, \ldots, v^*_m)$ функции $f_i(\cdot)$, $i \in 1{:}m$, по переменной x_i. т.е.

$$f_i(v^*_1, v^*_2, \ldots, v^*_m) \le f_i(v^*_1, v^*_2, \ldots, v^*_{i-1}, x_i, v^*_{i+1}, \ldots, v^*_m) \qquad \forall x_i \in S_i.$$

Функции $\varphi_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$, - гладкие, выпуклые по x_i. Поэтому для них выполняются условия теоремы Нэша. Прежде всего заметим, что для гладких функций $\varphi_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$, метод покоординатного спуска вместе с операциями усреднения и замены переменных дает последовательность точек $\{z_k\}$, любая предельная точка которой есть точка равновесия функций $\varphi_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$. Благодаря методу усреднения и замены координат в процессе поиска точки равновесия мы получаем последовательность точек, которые будут стремиться к точкам пересечения поверхностей $П'_i$, $i \in 1{:}m$, определяемых равенствами $\varphi'_{i,x_i}(\cdot)=0$, которые в свою очередь есть точки равновесия для функций $\varphi_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$.

Лемма 2 [11]. Любая предельная точка z^* последовательности $\{z_k\}$ является ε(D) точкой равновесия функции $f_i(\cdot)$ по переменной x_i, $i \in 1{:}m$.

В [11] описан метод, показывающий, как получить точки равновесия для функций $f_i(\cdot)$, $i \in 1{:}m$, из ε(D) точек равновесия функций $\varphi_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$. Обозначим через u_k ε(D) точки равновесия функций $\varphi_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$, вычисленных согласно (1) для $D=D_k$. Уменьшаем диаметр множества D_k, по которому идет интегрирование, т.е. $\mathrm{diam}(D_k)=d(D_k) \to 0$ при $k\to\infty$. В итоге получаем последовательность точек $\{u_k\}$.

Теорема 2 [11]. Любая предельная точка u^* последовательности $\{u_k\}$ является точкой равновесия по Нэшу функций $f_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$.

Недостатком описанного метода является то, что для получения предельной точки u^* последовательности $\{u_k\}$ надо построить каждую точку u_k для постоянного множества D_k. При увеличении k диаметры множеств D_k устремляем к нулю. При поиске точки u_k применяем методы одномерной оптимизации [9] для функций $\varphi_i(\cdot)$, $i\in 1{:}m$, по переменным x_i соответственно. Надо так изменить метод поиска точек u^*, чтобы уменьшение диаметров множеств D_k происходило в процессе оптимизации соразмерно с уменьшением шага λ_k, что и сделано ниже.

Основное отличие дифференцируемого (гладкого) случая от недифференцируемого (негладкого) случая заключается в том. что в разложении для негладких функций $f_i(\cdot)$, $i \in 1 : m$, $f_i(x + \alpha e_i) = f_i(x) + (f'_{i,x_i}(x), \alpha e_i) + \bar{o}_{i,x}(\alpha)$, $\bar{o}_{i,x}(\cdot)$ не являются равномерно бесконечно малыми функциями по x. При замене функций $f_i(\cdot)$, $i \in 1 : m$, на функции $\varphi_i(\cdot)$, $i \in 1 : m$, мы приходим к гладкому случаю, так как функции $\varphi_i(\cdot)$, $i \in 1 : m$, для фиксированного множества D, являются непрерывно дифференцируемыми функциями. В разложении $\varphi_i(x + \alpha e_i) = \varphi_i(x) + (\varphi'_{i,x_i}(x), \alpha e_i) + o_{i,x}(\alpha)$, $o_{i,x}(\cdot)$− равномерно бесконечно малые функции, зависящие от выбранного множества D. В [10] показано, что при выборе множества D в виде шара или квадрата, т.е. для D равномерно вытянутого по всем направлениям, производная $\varphi'_{i,x_i}(\cdot)$, $i \in 1 : m$, липшицевая с константой Липшица $L_i/d(D)$, где L_i - константа Липшица функции $f_i(\cdot)$ по переменной x_i, d(D)− диаметр множества D. Запишем систему неравенств

$|o_{i,x}(\alpha)| = |\varphi_i(x + \alpha e_i) - \varphi_i(x) - (\varphi'_{i,x_i}(x), \alpha e_i)| \le \alpha_k \,\|\, \varphi'_{i,x}(\xi) - \varphi'_{i,x}(x) \,\|\, \le \alpha L_i/d(D) \,\|\, \xi - x \,\|\, \le \alpha^2 L_i/d(D)$.

Здесь ξ принадлежит отрезку $[x, x + \alpha e_i]$. Отсюда $|o_{i,x}(\alpha)/\alpha| \le \alpha L_i/d(D)$. Следовательно, если в процессе поиска точек равновесия по Нэшу мы будет сжимать множество D_k таким образом, чтобы для шага λ_k оптимизационного процесса и диаметра $d(D_k)$ выполнялось равенство

$$\lim_{k\to\infty} \lambda_k / d(D_k) = 0, \qquad (2)$$

то $o_{i,x}(\cdot)$ будут равномерно бесконечно малыми для любого x на каждом шаге k. Если для λ_k и

$d(D_k)$ выполняется равенство (2), то будем говорить о *согласованном уменьшении шага* λ_k *и диаметра* $d(D_k)$ для метода покоординатного спуска.

Модифицированный метод поиска точки равновесия с применением функций $\varphi_i(\cdot)$ и согласованного уменьшения шага λ_k *и* диаметра множеств D_k .

Шаг 1. Выбираем множество D_k в виде m-мерного шара или куба. Применяем описанный выше алгоритм поиска точки равновесия для дифференцируемых функций $\varphi_i(\cdot), i \in 1 : m$, вычисленных по формуле (1).

Шаг 2. Если последовательность $\{z_k\}$ ограничена, но имеет координаты x_i не монотонные при выполнении 2m шагов метода покоординатного спуска для дифференцируемых функций $\varphi_i(\cdot)$, $i \in 1 : m$, то находим среднюю точку получившихся точек u_i, $i \in 1:2m$, и полагаем

$$z_{m+1} = \frac{1}{2m} \sum_{i=1}^{2m} u_i .$$

Если последовательность $\{z_k\}$ такая, что расстояние между точками z_k увеличивается, то производим перестановку расходящихся переменных у функций $\varphi_i(\cdot)$, $i \in 1 : m$, с последующей перестановкой порядка оптимизации по соответствующим переменным. Если для некоторой последовательности $\{\varepsilon_k\}$, $\varepsilon_k \to +0$ при $k \to \infty$ выполняется неравенство

$$\lambda_k / d(D_k) < \varepsilon_k, \qquad (3)$$

где λ_k длина k− ого шага, то уменьшаем диаметр множества D_k таким образом, чтобы в итоге левая часть неравенства (3) стремилась к нулю при $k \to \infty$. Полагаем k=k+1 и переходим к шагу 1. В итоге получаем последовательность точек $\{z_k\}$.

Теорема 3. Любая предельная точка z^* последовательности $\{z_k\}$, полученной применением шагов 1 и 2 метода покоординатного спуска для непрерывно дифференцируемых функций $\varphi_i(\cdot)$, $i \in 1 : m$, является точкой равновесия по Нэшу в некооперативной игре с функциями потерь $f_i(\cdot), i \in 1 : m$.

Доказательство. Проведем рассуждения, используемые при доказательстве теоремы 1 [7]. Согласно этой теореме и описанию метода покоординатного спуска

$$\lim_{k\to\infty} \| \varphi'_{i,x_i}(z_k) \| = 0$$

для любого $i \in 1: m$. В противном случае какая-то из функций $\varphi_i(\cdot)$, $i \in 1 : m$, была бы неограниченной либо последовательность $\{z_k\}$ не была бы сходящейся. Предельное равенство следует из равномерно бесконечной малости по k функций $o_{ik}(\cdot)$ в разложении $\varphi_i(\cdot)$, $i \in 1 : m$. Отсюда получаем включение $0 \in \partial_{x_i} f_i\big(z^* + y_i(D_k)\big) + B^m_{\delta_k}(0)$, где $y_i(D_k) \in D_k$, $B^m_{\delta_k}(0)$ – m-мерный шар в R^m с центром в нуле и радиусом δ_k . Так как диаметры $d(D_k) \to 0$ при $k \to \infty$, то из ПН.СВ отображения $\partial_{x_i} f_i(\cdot)$ следует включение $0 \in \partial_{x_i} f_i(z^*)$ для всех $i \in 1:m$. Но последнее и означает, что z^* точка равновесия функций $f_i(\cdot)$, $i \in 1:m$, по координатам x_i, $i \in 1 : m$, соответственно, что и требовалось доказать. Теорема доказана. □

Если функции $f_i(\cdot), i \in 1 : m$, недифференцируемые, то градиентные методы, упомянутые выше, могут не сходиться. Будем считать функции $f_i(\cdot)$, $i \in 1 : m$, липшицевыми с константами L_i соответственно по совокупности переменных x_i, $i \in 1 : m$. Заменим $f_i(\cdot)$, $i \in 1:m$, на функции $\Phi_i(\cdot)$, $i \in 1:m$, определяемые формулами

$$\Phi_i(x) = \frac{1}{\mu(D)} \int_D \varphi_i(x + y)\,dy,$$

где функции $\varphi_i(\cdot)$, $i \in 1 : m$, и множество D определены выше (1). Тогда, поскольку $\varphi_i(\cdot)$ − липшицевая [6], то согласно предыдущему будем иметь .

$$\Phi'_i(x) = \frac{1}{\mu(D)} \int_D \varphi'_i(x + y)\,dy.$$

Доказано, что функции $\Phi_i(\cdot)$, $i \in 1:m$, имеют липшицевую вторую производную [6]. В случае, когда D есть шар или куб в R^m, коэффициент Липшица функции $\Phi''_i(\cdot)$ равен $L'_i = \frac{2L_i}{d^2(D)}$, где $d(D)$ − как и ранее, диаметр множества D. Поэтому для функций $\Phi_i(\cdot)$, $i \in 1:m$, можно применять градиентные методы поиска точек равновесия по Нэшу. В процессе оптимизации мы устремляем диаметры шара или куба D_k к нулю, чтобы для диаметра $d(D_k)$ и длины шага λ_k , которые стремятся к нулю при $k \to \infty$, выполнялось неравенство

$$\lambda_k / d^2(D_k) < \varepsilon_k \qquad (4)$$

для некоторой последовательности $\{\varepsilon_k\}$ при условии, что $\varepsilon_k \to +0$ при $k \to \infty$. Неравенство (4) гарантирует, как и выше (теорема 3), что любая предельная точка последовательности, полученной градиентным методом, использующим функции $\Phi'_i(\cdot)$, $\Phi''_i(\cdot)$, $i\in 1:m$, будет точкой равновесия по Нэшу функций $f_i(\cdot)$, $i \in 1:m$.

Алгоритм (градиентный метод с применением функций $\Phi_i(\cdot)$)

Для дважды непрерывно дифференцируемых функций $\Phi_i(\cdot), i = 1{:}m$, когда D есть шар или куб, вычисляем вектор $\Theta(x)$ и матрицу $\Theta'(x)$:

$$\theta(x) = \begin{pmatrix} \Phi'_{1,x_1}(x) \\ \Phi'_{2,x_2}(x) \\ \cdots \\ \Phi'_{m,x_m}(x) \end{pmatrix}, \qquad \theta'(x) = \begin{pmatrix} \Phi''_{1,x_1,x_1}(x) & \Phi''_{1,x_1,x_2}(x) & \cdots & \Phi''_{1,x_1,x_m}(x) \\ \Phi''_{2,x_2,x_1}(x) & \Phi''_{2,x_2,x_2}(x) & \cdots & \Phi''_{2,x_2,x_m}(x) \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ \Phi''_{m,x_m,x_1}(x) & \Phi''_{m,x_m,x_2}(x) & \cdots & \Phi''_{m,x_m,x_m}(x) \end{pmatrix}$$

Вектор $\Delta z_k = -(\Theta'(z_k))^{-1}\Theta(z_k)$ определяет направление, вдоль которого надо производить поиск решения на k-ом шаге. На каждом шаге k производим одномерную оптимизацию [8] по $t\in R$: находим такое t_k , для которого $\| \Theta(z_k + t_k \Delta z_k) \| \le \delta_k$, $\delta_k \to +0$. Если для некоторой последовательности $\{\varepsilon_k\}$, $\varepsilon_k \to +0$ при $k\to\infty$, выполняется неравенство (4), где λ_k длина k– ого шага, то уменьшаем диаметр множества D_k и полагаем $z_{k+1} = z_k + t_k \Delta z_k$. Процесс повторяем до тех пор, пока $\|\Theta(z_k)\| \le \varepsilon$, где ε– наперед заданное произвольно малое, положительное число.

Возьмем последовательность множеств $\{D_s\}$ с непустой внутренностью, диаметры $d(D_s)$ которых стремятся к нулю при увеличении s. Пусть $D_s = B^n_{rs}(0) = \{v \in R^n \mid \| v \| \le r_s\}$ для $r_s \to +0$ при $s\to\infty$. Введем последовательность функций

$$\varphi_{i,s}(x) = \frac{1}{\mu(D_s)}\int_{D_s} f_i(x+y)dy, \qquad \Phi_{i,s}(x) = \frac{1}{\mu(D_s)}\int_{D_s} \varphi_{i,s}(x+y)dy, \qquad i\in 1:m.$$

Строим функции $\Theta_s(\cdot)$ для функций $\Phi_{i,s}(\cdot)$, как это описано выше. Пусть для матрицы вторых смешанных производных функции $\Phi_{i,s}(\cdot)$ выполняется неравенство $\| \Phi''_{i,s}(\cdot) \| \le L_s$. В [10] доказано, что в качестве L_s может быть взята константа $L_s = \frac{L}{d(D_s)}$, где $L = max_{i\in 1:m} L_i$. Пусть также $\| \Theta'_s(\cdot) \| \le L_s$. Определим вектор-функцию $\tilde{Q}_s(\cdot): R^m \to R^m$ как функцию от y: $\tilde{\Theta}_s(y,x) = \Theta_s(y) + 2L_s(y - x)$. Тогда для матрицы $\tilde{\Theta}'_s(\cdot)$ имеют место неравенства

$$L_s \| z\|^2 \le (\tilde{\Theta}'_s (x,x)z,z) \le 3L_s \| z \|^2 \qquad \forall z\in R^n . \qquad (5)$$

Построим градиентный метод поиска корней уравнения $\Theta_s(x) = 0$ с использованием функции $\tilde{\Theta}_s(x), \tilde{\Theta}'_s(x)$ и с одновременным согласованным уменьшением в процессе оптимизации диаметра множества D_s и шага оптимизации λ_k.

Описание градиентного метода поиска точек равновесия по Нэшу с использованием функций $\Phi_i(\cdot)$

Пусть точка x_k на k - ом шаге уже построена. Построим точку x_{k+1}. Положим по определению $\tilde{Q}_{s,k}(\cdot) = \tilde{Q}_s(\cdot, x_k)$. Зависимость s от k будем записывать в виде s=s(k).

Вектор $g_k = -\left(\tilde{Q}'_{s(k),k}(x_k)\right)^{-1} \tilde{Q}_{s(k),k}(x_k)$ определяет направление, вдоль которого надо производить поиск решения на k- ом шаге. Матрицы $\left(\tilde{Q}'_{s(k),k}(x_k)\right)^{-1}$ существуют, так как верно (4).

На каждом шаге k находим g_k и производим одномерную оптимизацию [9] по $t\in R$. Находим такое t_k, для которого $\| \tilde{Q}_{s(k),k}(x_k + t_k\Delta x_k)\| \le \varepsilon_k$, $\varepsilon_k \to +0$. После нахождения t_k переходим к шагу k+1.

Полагаем $x_{k+1}=x_k + t_k \Delta x_k$. Будем предполагать, что, начиная для достаточно больших k, мы попадаем в малую окрестности точек равновесия по Нэшу, где процесс идет с полным шагом, т.е. для $t_k=1$. Если для всех k выполняется неравенство (4) для некоторой последовательности $\{\varepsilon_k\}$, $\varepsilon_k \to +0$ при $k\to\infty$, то уменьшаем диаметр множества D_k и увеличиваем s. Для производной $\tilde{Q}'_{s(k),k}(x_k)$ для всех s,k выполняется неравенство (5). Вначале докажем, что

$$\lim_{k\to\infty} Q_{s(k),k}(x_k) = 0 \qquad (6)$$

и последовательность $\{x_k\}$ имеет предельную точку x^*. Имеем разложение функции $\tilde{Q}_{s(k),k}(\cdot)$ в ряд в окрестности точки x_k $\tilde{Q}_{s(k),k}(x_{k+1}) = \tilde{Q}_{s(k),k}(x_k) + \tilde{Q}'_{s(k),k}(x_k)\Delta x_k + o_{s(k),k}(\Delta x_k)$. При подстановке $\Delta x_k = -\left(\tilde{Q}'_{s(k),k}(x_k)\right)^{-1} \tilde{Q}_{s(k),k}(x_k)$ в это разложение получим

$$\tilde{Q}_{s(k),k}(x_{k+1}) = o_{s(k),k}(\Delta x_k). \qquad (7)$$

Покажем, что $o_{s(k),k}(\cdot)$ равномерно по k бесконечно малая функция. Аналогично разложению выше имеем разложение

$$\Theta_s(x_{k+1}) = \Theta_s(x_k) + \Theta'_s(x_k)\,\Delta x_k + o_{s(k),k}(\Delta x_k).$$

Воспользовавшись теоремой о средней точке для $\Theta_s(\cdot)$ и липшицевостью функции $\Theta'_s(\cdot)$ с константой Липшица $2L_s/d^2(D_k)$, получим оценку сверху

$$\|o_{s(k),k}(\Delta x_k)\| \le 2L_s\,\|\Delta x_k\|^2 / d^2(D_k).$$

Поэтому, если в процессе оптимизации

$$\lim_{k\to\infty} \|\Delta x_k\| / d^2(D_{s(k)}) = 0,$$

то отсюда следует равномерная бесконечная малость по s=s(k) и k функции $o_{s(k),k}(\cdot)$. Но мы организуем оптимизационный процесс именно таким образом, чтобы предельное равенство (3) выполнялось. Из неравенства (3) следует предельное равенство

$$\lim_{k\to\infty} L_{s(k)}\,\Delta x_k = \lim_{k\to\infty} L_{s(k)}\Delta x_k / d(D_{s(k)}) = 0.$$

Отсюда и из (7) следует равенство (6). Так как выполняется (3), то $\|\Delta x_k\| \to 0$ при $k \to \infty$, то последовательность $\{x_k\}$ имеет предельные точки x^*. Аналогично ранее приведенным рассуждениям (теорема 3) из ПН.СВ субдифференциального отображения $\partial_{x_i} f_i(z^*)$ и равенства (6) следует, что последовательность точек $\{x_k\}$ имеет предельную точку x*, в которой $0 \in \partial_{x_i} f_i(x^*)$ для всех $i \in 1{:}m$, т.е. точка x* является точкой равновесия по Нэшу.

Все сказанное верно, если мы попадаем в малую окрестность точки равновесия по Нэшу. Для того чтобы попасть в малую окрестность точки равновесия, надо использовать метод покоординатного спуска, а в случае необходимости применять усреднения и замену переменных, которые гарантируют, что точки $\{x_k\}$ не будут зацикливаться и не будут расходиться и зацикливаться. Таким образом доказана теорема. Теорема 4. Для начальной точки из достаточно малой окрестности точек равновесия при выполнении неравенства (4) любая предельная точка градиентного метода является точкой равновесия по Нэшу в бескоалиционной игре с липшицевыми, выпуклыми каждая по своей переменной x_i функциями потерь $f_i(\cdot)$, $i \in m$.

Обсуждение результатов исследования

Нахождение точек равновесия требуется для многих задач, встречающихся в медицине, в экономике, биологии и при конструировании инженерных конструкций, на функционирование которых влияет множество параметров. Для биофабрикации искусственных тканеподобных образований в рамках проекта РФФИ №94-04-13544 «Структурный анализ микрососудистых бифуркаций» и №96-04-50991 «Клеточная и тканевая инженерия эндотелия (формирование в культуре эндотелия in vitro функционирующих саморазвивающихся капиллярных сетей)» (1994-1998 гг.), проект Фонда Сколково «Универсальная платформа «Франкенштейн» для биофабрикации искусственных тканей и органов» [Заявка №35719 (2015-2019)], научн. рук. проф. В.А. Глотов) как раз и создаются специальные биокамеры, где требуется поддерживать температурный режим, давление, влажность и многие другие взаимосвязанные между собой параметры [2, 3]. Нахождение значений этих параметров, которые являются координатами точки равновесия нашей многопараметрической системы, важно для создания требуемого микроклимата для выращивания искусственных капилляров и тканеподобных формирований.

На данном этапе разработаны методы нахождения точки равновесия как предельной точки последовательности, полученной в результате применения описанных выше численных методов, использующих градиенты (обобщенные градиенты) негладких функций. В процессе оптимизации мы уменьшаем диаметры множеств D_m соразмерно с уменьшением длиной шага Δx_k, без чего было бы невозможным построение градиентных методов нахождения точки равновесия. Для попадания в малую окрестность точки равновесия по Нэшу применяют методы покоординатного спуска. Как показывают численные эксперименты для их глобальной сходимости требуется применять метод усреднения и замену переменных.

Описанный градиентный метод называют также модифицированным методом Ньютона. Нетрудно показать, что при выполнении условия согласования (4) для любого шага k существует мажорантная функция Канторовича [7], стр. 685-690, с помощью которой оценивается величина шага и скорость сходимости метода, т.е. в теореме 4 можно говорить не о сходимости подпоследовательности к предельной точке, а сходимости всей последовательности $\{x_k\}$.

Выводы

1. Построенные методы поиска точек равновесия по Нэшу используют усредненные интегралы Стеклова для получения дифференцируемых функций с переменным множеством Ds, по которому идет интегрирование.

2. Все предельные точки построенных оптимизационных методов являются точками равновесия по Нэшу. Дано правило согласованного уменьшения шага λ_k и диаметра множества D_k как для метода покоординатного спуска, так и для градиентного метода.

3. Показана связь математической проблемы с медико-биологической задачей создания биокамер для управляемого долговременного поддержания заданных условий культивирования эндотелия (гомеостаза) в активных зонах реакторов, специализированных микрофлюидных чипов.

Литература (references)

1. Гомеостаз / Под ред. П.Д. Горизонтова. – М.: Медицина. – 1981. – 576 с. [*Homeostaz.* Homeostasis / Ed. P.D. Gorizontova. – M.: Medicine. – 1981. – 576 p. (in Russian)]
2. Глотов В.А., Якименко И.В., Найденова И.В. Система распределения факторов роста биологического реактора с микропроцессорной системой управления. Энергетика, информатика, инновации – 2013 – ЭИИ-2013. В 2 томах. Том I. Секции 1, 2, 3, 4. – Смоленск: Универсум, 2013. – 490 с. [Glotov V.A., Yakimenko I.V., Naidenova I.V. *Sistema raspredeleniya faktorov rosta biologicheskogo reactora s microprocessornoi systemoi upravlenia.* The distribution system of growth factors of a biological reactor with a microprocessor control system. – Energy, informatics, innovations – 2013 – EII-2013. In 2 volumes. Volume I. Sections 1, 2, 3, 4. – Smolensk: Universum, 2013. – 490 p. (in Russian)]
3. Глотов В.А. Тканеподобные образования с заданными биологическими свойствами на основе клеточной и тканевой инженерии in vitro эндотелиальных капиллярных сетей // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: Сборник тезисов четвертого всероссийского симпозиума с международным участием: / Под редакцией: акад. РАН и РАМН С. П. Миронова – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2010. – С. 23. [Glotov V.A. *Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletochnoj transplantologii: Sbornik tezisov chetvertogo vserossijskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem.* Actual issues of tissue and cell transplantation: Collection of abstracts of the fourth Russian symposium with international participation / Edited by Acad. RAS and RAMS S.P. Mironova . – Saint-Petersburg: Publishing house "Man and his health", 2010. – P. 23. (in Russian)]
4. Демьянов В.Ф., Малоземов В.Н. Введение в минимакс. – М.: Наука, 1972. – 368 с. [Demyanov V.F., Malozemov V.N. *Vvedenie v minimaks.* Introduction to minimax. – Moscow: Nauka,1972. – 368 p. (in Russian)]
5. Демьянов В.Ф., Васильев Л.В. Недифференцируемая оптимизация. – М.: Наука, 1981. – 384 с. [Demyanov V.F., Vasilev L.V. *Nedifferenciruemaya optimizaciya*. Nonsmooth optimization. – Moscow: Nauka,1981. – 384 p. (in Russian)]
6. Жуковский В.И., Макаркина Т.В., Бельских Ю.А. Существование точек равновесия по Бержу // Таврический вестник информатики и математики. – 2018. – Т.38, №1. – С. 7-16. [Ghukovsky V.I., Makarkina T.V., Belskih Yu.A. *Suchestvovanie tozek ravnovesiya po Berzhu.* Existence of the equilibrium points by Berge // Tavricheskiy Vestnik of informatics and mathematics. – 2018. – V.38, N1. – P. 7-16. (in Russian)]
7. Канторович Л.В., Акилов Г.П. Функциональный анализ. – М: Наука, 1984. – 752 с. [Kantorovich L.V., Akilov G.P. *Funkcionalnii analiz*. Functional analysis. – Moscow: Nauka, 1984. – 752 p. (in Russian)]
8. Кларк Ф. Оптимизация и негладкий анализ. – М.: Наука, 1988. – 280с. [Clark F. *Optimizaciya i negladkij analiz*. Optimization and nonsmooth analysis. – Moscow: Nauka,1988. – 280 p. (in Russian)]
9. Мурга О.К. Численные методы оптимизации: Учебное пособие. Казань: Изд-во Казан. гос. техн. ун-та, 2004, 59 с. [Murga O.K. *Chislennii metodi optimizacii*. The calculation methods of optimization. The book for students. – Issue of Kazan state technical university, 2004. – 59 p. (in Russian)]
10. Прудников И.М. $C^2(D)$ интегральные аппроксимации негладких функций, сохраняющие $\varepsilon(D)$ точки локальных экстремумов. // Труды Института математики и механики. УрО РАН. Доп. Номер. Екатеринбург: ИММ УрО РАН. – 2010. – Т.16, №5. – С. 159-169. [Prudnikov I.M. *Trudy Instituta matematiki i mehaniki. UrO RAN. Dop. Nomer. Ekaterinburg: IMM UrO RAN.* Ural Institute of Mathematics and Mechanics of Ural Branch of RAN. Additional Issue. – 2010. – V.16, N5. – P. 159-169. (in Russian)]
11. Прудников И.М. Точки гомеостаза и способы их нахождения I // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 22-29. [Prudnikov I.M. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi*

medicinskoi academii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2018. – V.17, N4. – C. 22-29 (in Russian)]
12. Berge C. Theory generule des jeux a n personnes. – Paris: Gauthier Villar, 1957. – 114 p.
13. Nash J.F. Equilibrium points in n-person games // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1950. – V.36. – P. 48-49.
14. Nash J.F. The bargaining problem // Econometrics. – 1950. – V.18. – P. 155-162.
15. Nash J.F. Non-cooperative games // Annals of Mathematics. – 1951. – V.54. – P. 286-295.
16. Nash J.F. Two-person cooperative games // Econometrics. – 1953. – V.21.– P. 128-140.

Информация об авторе

Прудников Игорь Михайлович – кандидат физико-математических наук, научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: prudnik09@yandex.ru