

($E = 0$) решение в виде быстроубывающего волнового пакета:

$$\Psi(x, t) = \pm a \exp \left[-\frac{1}{2} \left(1 - \frac{E_0}{\beta} \right) - \frac{1}{2} (z - z_0)^2 \right] \times \exp[i(px - \mathcal{E}t)]. \quad (23)$$

Потенциал (21), его производные и фазовый портрет сепаратрисного решения (23) уравнения (22) приведены на рис. 5: $U(y)$ — сплошная линия, $U'(y)$ — штриховая, $U''(y)$ — пунктирная.

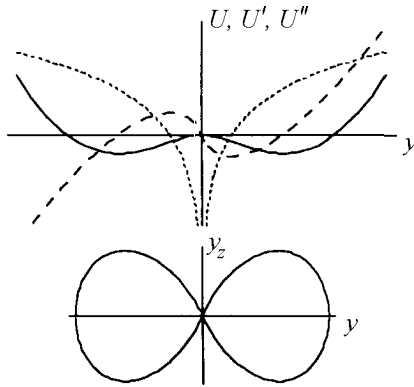


Рис. 5

В заключение еще раз отметим, что приведенные в работе нелинейные уравнения, имеющие частные решения в виде нерасплывающихся волновых пакетов, могут служить моделями описания ряда физических задач.

Авторы глубоко благодарны В. Ф. Березницкой за постоянное внимание.

Литература

1. Виноградова М.Б., Руденко О.В., Сухоруков А.П. Теория волн. 2-е изд. М.: Наука, 1990.
2. Ахмаиов С.А., Выслоух В.А., Чиркин А.С. // УФН. 1986. 149, №3. С. 449.
3. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Квантовая механика. М.: Физматгиз, 1963.
4. Солитоны в действии / Под ред. К. Лонгрена и Э. Скотта. М.: Мир, 1981.
5. Захаров В.Е., Манакон С.В., Новиков С.П., Питаевский Л.П. Теория солитонов. Метод обратной задачи / Под ред. С.П. Новикова. М.: Наука, 1980.
6. Корниенко А.Г., Тернов И.М., Френкин А.Р., Чижев Г.А. // Вестн. Моск. ун-та. Физ. Астрон. 1995. №4. С. 3 (Moscow University Phys. Bull. 1995. No. 4. P. 1).
7. Корниенко А.Г., Френкин А.Р., Чижев Г.А. // Там же. 1997. №5. С. 10 (Ibid. 1997. No. 5. P. 12).
8. Баринова Е.Г., Корниенко А.Г., Френкин А.Р., Чижев Г.А. // Там же. 1998. №1. С. 12 (Ibid. 1998. No. 1. P. 14).
9. Френкин А.Р. // Там же. 1999. №2. С. 9 (Ibid. 1999. No. 2. P. 11).
10. Жак П. де. Идеи скейлинга в физике полимеров. М.: Мир, 1982.
11. Халилов В.Р., Чижев Г.А. Динамика классических систем: Учеб. пособие. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1993.

Поступила в редакцию
23.06.99

УДК 519:6:616

ЗАДАЧА ИДЕНТИФИКАЦИИ ДЛЯ ОДНОЙ КВАЗИРАВНОВЕСНОЙ МОДЕЛИ ИММУНОЛОГИИ

В. Б. Гласко, С. В. Родионов, А. А. Володин, А. С. Соболевский

(кафедра математики)

Предложена математическая модель для описания процесса активации лейкоцитов, учитывающая глубинный источник и стационарность гистограммы. Для идентификации модели по параметрам исследована проблема единственности; разработан регуляризирующий алгоритм и проведен математический эксперимент с оценкой погрешности результата в зависимости от уровня погрешности данных наблюдений.

Разработке биологических основ и математических моделей иммунологии посвящены фундаментальные работы [1, 2]. В работе [3] впервые рассмотрена задача об идентификации модели процесса активации иммунокомпетентных клеток с показаниями проточного цитометра [4], обнаруживающего в эксперименте распределение клеток по уровню активации.

Эта задача, как и рассматриваемая в настоящей работе, открывает возможности оперативного изучения состояния иммунной системы пациента, в частности в целях профилактики заболевания. В отличие от [3], нами постулируется более содержатель-

ная модель активации клетки. Ее идентификация с показаниями прибора проводится в условиях стационарности последних, что соответствует квазиравновесному состоянию иммунной системы пациента. Выясняются вопросы математической корректности модели. Целью работы является оценка возможности прогноза заболевания с помощью математического эксперимента.

1. Пусть $A(t)$ — число молекул на поверхности клетки в течение ее времени жизни t , а $B(t)$ — число их в недрах клетки. Предлагаемая модель учитывает транспорт молекул на поверхность, а также их распад как на поверхности, так и внутри. Модели

соответствует следующая задача Коши:

$$\frac{dA}{dt} = -\alpha A + \beta B, \quad \frac{dB}{dt} = -\beta B, \quad (1)$$

$$A(0) = A_0, \quad B(0) = B_0,$$

определенная на множестве положительных значений числовых параметров α, β, A_0, B_0 .

Согласно [5], при любой совокупности параметров задача (1) имеет, и притом единственное, решение $\{A(t), B(t)\}$, устойчивое в конечном временном диапазоне. При дополнительном ограничении на параметры: $-\alpha A_0 + \beta B_0 < 0$ в силу непрерывности решения существует сегмент $[0, \hat{t}]$, в пределах которого $-\alpha A + \beta B < 0$, и поскольку $B(t) > 0$, решение монотонно убывает с ростом $t \in [0, \hat{t}]$; соответствующий процесс назовем монотонным.

Решение системы (1) можно выразить аналитически в виде

$$A(t) = \frac{\beta B_0}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} + \left(A_0 - \frac{\beta B_0}{\alpha - \beta} \right) e^{-\alpha t}, \quad (2)$$

что и определяет алгоритм его вычисления. Величину $A(t)$ назовем «уровнем активации» клетки.

2. Проточный цитометр подсчитывает число клеток с уровнем активности в пределах каждого из заданных диапазонов $[A_i, A_i + \Delta A_i]$, соответствующих различным каналам прибора. Результатом такого подсчета является гистограмма $\{\check{n}(A_i)\}$ — дискретное описание истинного распределения. При стационарном состоянии организма гистограмма не зависит от момента наблюдения. Поскольку активность отдельной клетки меняется в течение ее жизни в соответствии с (1), неизменность гистограммы объясняется тем, что спонтанный распад некоторого числа клеток в i -м канале компенсируется приращением за счет распада клеток в соседнем, соответствующем большей активности. Отнеся эти изменения к элементу Δt времени развития процесса (1), получим $\Delta N(A_{i+1}) = \Delta N(A_i)$ для любого i , если $N(A_i)$ — точное число клеток с уровнем активности не менее A_i , зарегистрированных прибором.

Обращаясь к непрерывному анализу модели, введем $N(A)$. Если $n(A)$ — плотность распределения клеток — непрерывный аналог гистограммы, то в силу дифференцируемости $A(t)$ (1)

$$dN(A) = \frac{dN}{dt} \delta t = n(A) \frac{dA}{dt} \delta t.$$

Так как в рассматриваемом сегменте функция $A(t)$ монотонна, то она имеет обратную функцию $t = g(A)$, также дифференцируемую; при этом $dA/dt = (g'(A))^{-1} < 0$ [6]. При постоянном δt приходим к уравнению равновесия в виде

$$\frac{n(A)}{g'(A)} = C_0 = \text{const} < 0.$$

Таким образом, при заданных параметрах биологической системы $\mathbf{P} = \{\alpha, \beta, A_0, B_0, C_0\}$ монотон-

ный процесс активации, отражаемый в показаниях проточного цитометра, описывается задачей Коши с присоединенным законом распределения клеток по уровню активации:

$$\frac{dA}{dt} = -\alpha A + \beta B, \quad A(0) = A_0;$$

$$\frac{dB}{dt} = -\beta B, \quad B(0) = B_0; \quad \frac{n(A)}{g'(A)} = C_0. \quad (3)$$

Эту модель назовем квазиравновесной.

3. Задача идентификации квазиравновесной модели состоит в выборе параметров \mathbf{P} по заданной минимальной информации относительно решений $A(t), B(t), n(A)$. Такая задача относится к числу обратных [7], и разработка алгоритмов решения требует изучения вопросов ее корректности. Исключим прежде всего из числа искомых параметров A_0 : для монотонного процесса эта величина устанавливается по экспериментальным гистограммам: $n(A_0) = n_0$. Тогда искомым оказывается набор $\mathbf{q} = \{\alpha, \beta, B_0, C_0\}$. В качестве минимальной входной информации, сопоставляемой с прямыми наблюдениями, примем «теоретическую» гистограмму: $n = n(A, \mathbf{q})$. В соответствии с концепцией корректности постановки задачи по А. Н. Тихонову, положим $\mathbf{q} \in Q$, где Q — заданное по биологическим данным множество допустимых значений параметров. Пусть P — множество решений задачи (3): $W = \{A, B, n\}$ при всевозможных $\mathbf{q} \in Q$. Тогда очевидно, что для любого $W \in P$ существует точное решение задачи идентификации.

Вопрос о единственности такого решения рассмотрим в точной постановке. Этот подход даст возможность выяснить принципиальную возможность определения тех или иных параметров по избранной входной информации.

Для этого формулируем явно уравнение, определяющее $n(A, \mathbf{q})$. При известной гистограмме $n(A)$ последнее уравнение из (3) дает

$$t = \frac{1}{C_0} \int_{A_0}^A n(\xi) d\xi,$$

и тогда из второго уравнения

$$B = B_0 \exp \left(\frac{-\beta}{C_0} \int_{A_0}^A n(\xi) d\xi \right).$$

Наконец, первое уравнение (3) приводит в силу установленных связей к функциональному уравнению относительно $n(A)$:

$$n^{-1}(A) = \frac{-\alpha}{C_0} + \frac{\beta}{C_0} B_0 \exp \left(\frac{-\beta}{C_0} \int_{A_0}^A n(\xi) d\xi \right). \quad (4)$$

Очевидно, что решение уравнения (4) при заданном A_0 зависит только от трех параметров

$\check{\mathbf{q}} = \left\{ \check{\alpha} = \frac{\alpha}{C_0}, \check{\beta} = \frac{\beta}{C_0}, B_0 \right\}$. Таким образом, верна

Т е о р е м а 1. *Заданной теоретической гистограмме соответствует бесконечное множество значений \mathbf{q} , образующее однопараметрическое семейство (зависящее от параметра C_0).*

Отсюда следует, что для выделения единственного решения относительно $\check{\mathbf{q}}$ необходимо заранее задать C_0 из биологических соображений.

Для выяснения вопроса об однозначности определения остальных параметров по гистограмме воспользуемся методом асимптотического анализа [8, 9]. Такой анализ выражения (4) в окрестности точки A_0 приводит к следующему заключению.

Т е о р е м а 2. *В области, определенной неравенствами $\check{\alpha} < 0$, $\check{\beta} < 0$, $B_0 > 0$, гистограмме $n(A)$ отвечает единственное значение $\check{\mathbf{q}}$.*

4. Как выяснилось, отражения модели в показателях проточного цитометра недостаточно для восстановления полной совокупности ее параметров. Убеждаемся, что все их можно восстановить, если расширить косвенную информацию о модели, считая известной также функцию $A(t)$. В самом деле, согласно (2), для $A(t)$ справедливо следующее асимптотическое ($t \rightarrow 0$) выражение:

$$\begin{aligned} A(t) &= A_0 - [D_0\beta + (A_0 - D_0)\check{\alpha}]t + o(t) \equiv \\ &\equiv (A_0 - \check{\alpha}_1 C_0 t) + o(t), \\ D_0 &= \beta B_0 (\alpha - \beta)^{-1} = \check{\beta} B_0 (\check{\alpha} - \check{\beta})^{-1}, \\ \check{\alpha}_1 &= D_0 \check{\beta} + (A_0 - D_0) \check{\alpha}. \end{aligned} \quad (5)$$

Здесь значения $\check{\alpha}$, $\check{\beta}$, B_0 определены однозначно теоретической гистограммой; формула (5) однозначно определяет при достаточно малых t коэффициент $\check{\alpha}_1 C_0$, а следовательно и C_0 . Таким образом, верна

Т е о р е м а 3. *Пусть при известном значении A_0 параметры модели (3) принадлежат множеству D , определенному неравенствами $\alpha > 0$, $\beta > 0$, $B_0 > 0$, $C_0 < 0$, $-\alpha A_0 + \beta B_0 < 0$, пусть $[0, \hat{t}]$ — область монотонности функции $A(t)$. Тогда совокупность параметров модели однозначно определяется парой функций: $\{n = n(A), A = A(t), t \in [0, \hat{t}]\}$, соответствующих решению (3).*

5. Обращаясь к вопросу об алгоритме расчета неизвестных параметров модели по косвенной информации о них, мы воспользуемся данными о $n_{\text{exp}}(A)$, предоставленными Институтом иммунологии РАМН. В соответствии с проведенным выше анализом можно рассчитывать на получение по этим данным всех параметров, кроме C_0 , и в представленном ниже численном эксперименте мы полагали $C_0 = -1$.

Для решения задачи при заданных $n_{\text{exp}}(A)$ естественно воспользоваться методом наименьших квадратов. Тогда $\check{\mathbf{q}} = \arg \inf \Phi(\mathbf{q})$,

$$\Phi = \sum_{i=1}^M [\varphi(t_i, \mathbf{q}) - A_i]^2.$$

Здесь A_i можно задать произвольно, например $A_i \equiv i \in N$; $\varphi(t_i, \mathbf{q})$ — значение $A(t)$ при $t = t_i$, вычисляемое по экспериментальным данным n_{exp} .

Как известно [7], решение обратной задачи в пространстве небольшой фиксированной размерности $E^{(m)}$ не исключает при заметной погрешности входных данных «практической» неустойчивости результата: определенные значения компонент \mathbf{q} могут выйти за пределы множества допустимых значений. Для контроля над этим эффектом зададим множество \hat{P} посредством явных ограничений на компоненты и сведем задачу к условной минимизации среднеквадратичного функционала, что соответствует концепции «квазирешения» [10]:

$$\mathbf{q} = \arg \inf_{\hat{P}} \Phi(\mathbf{q}).$$

Для решения этой задачи нами были опробованы два известных метода: метод условного градиента и метод формального поиска, давшие практически совпадающие результаты [11].

6. Существенным для приложений является вопрос о том, при какой погрешности δ в экспериментальных данных решение рассматриваемой обратной задачи получается с допустимой в медицинской практике погрешностью ε .

Ответ на этот вопрос находится методом математического эксперимента на ЭВМ [7, 3], определяющего зависимость $\varepsilon = \varepsilon(\delta)$. Одновременно опробуется предлагаемый комплекс алгоритмов.

В нашем эксперименте множество D задавалось неравенствами $40 \leq \alpha \leq 100$; $1,3 \leq \beta \leq 3,0$; $500 \leq B_0 \leq 1500$. Значение A_0 соответствовало экспериментальным данным из диапазона $A_0 \in [300, 3000]$.

Оценка $\varepsilon(\delta)$ при характерных значениях параметров \mathbf{q} из заданного диапазона производится по схеме, изложенной в работе [7].

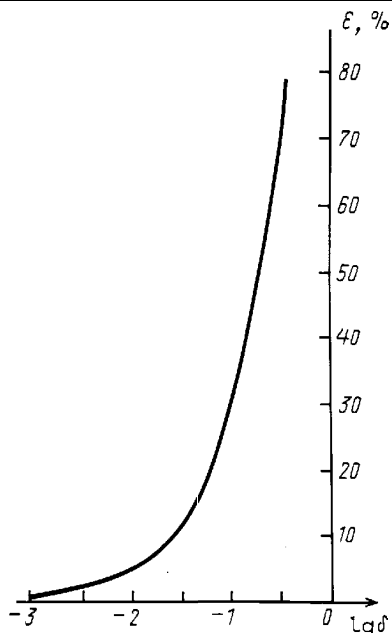
Поскольку точные значения искомым параметров известны (они учтены вычисленными значениями $\{n_i\}$), оказывается возможным выяснить погрешность их определения. В качестве меры относительной погрешности мы приняли величину

$$\varepsilon = \max \left(\left| \frac{\alpha_\delta - \hat{\alpha}}{\hat{\alpha}} \right|, \left| \frac{\beta_\delta - \hat{\beta}}{\hat{\beta}} \right|, \left| \frac{B_{0\delta} - \hat{B}_0}{\hat{B}_0} \right| \right),$$

где $\hat{\alpha}$ и т.д. — точные значения параметров, α_δ и т.д. — значения их, вычисленные в нашем алгоритме. Величина δ определялась как среднеквадратичная мера относительной погрешности набора теоретической гистограммы.

На рисунке представлен в полулогарифмическом масштабе график зависимости $\varepsilon = \varepsilon(\delta)$ для варианта $\alpha = 54$, $\beta = 2,15$, $B_0 = 1360$. Обнаруживается интенсивный рост погрешности решения с увеличением δ .

Эксперимент, проведенный для серии вариантов в указанном выше диапазоне параметров, показывает, что удовлетворительную точность прогнозирования



(на уровне $\sim 1\%$) можно получить при $\delta \leq 0,1\%$, но уже при $\delta = 10^{-1,5}$ ($\sim 3\%$) погрешность решения достигает 12,5%.

Отметим, что эти оценки совпадают по порядку величины с полученными в работе [3] для другой модели.

Литература

1. Бернет Ф. Целостность организма и иммунитет. М.: Мир, 1964.
2. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Недра, 1991.
3. Васильев О.С., Гласко В.Б., Гласко Ю.В. и др. // Вестн. Моск. ун-та. Физ. Астрон. 1997. № 4. С. 7 (Moscow University Phys. Bull. 1997. No. 4. P. 7).
4. Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук А.В. и др. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях. М.: Промедок, 1993.
5. Тихонов А.Н., Васильева А.Б., Свейников А.Г. Дифференциальные уравнения. М.: Наука, 1985.
6. Ильин В.А., Позняк Э.Г. Основы математического анализа. Ч. 1. М.: Наука, 1973.
7. Гласко В.Б. Обратные задачи математической физики. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1984.
8. Тихонов А.Н. // ЖВМ и МФ. 1965. 5, № 3. С. 545.
9. Гласко В.Б., Щепетилев А.В. // ЖВМ и МФ. 1991. 31, № 12. С. 1826.
10. Тихонов А.Н., Арсенин В.Я. Методы решения некорректных задач. М.: Наука, 1979.
11. Калитник Н.Н. Численные методы. М.: Наука, 1978.

Поступила в редакцию 25.06.99

УДК 539.19+539.2

ФРАГМЕНТАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ ВО ВНЕШНЕМ ПЕРИОДИЧЕСКОМ ПОЛЕ

Е. Д. Алексанова, В. В. Комаров, А. М. Попова, Ю. О. Трондина, Х. Юнгклас*)

(НИИЯФ)

Рассматриваются процессы диссоциации полиатомных молекул, содержащих подструктуры из насыщенных углеводородных цепей, при поглощении ИК-фотонов. Предложена теоретическая модель процесса, которая основана на теории коллективных колебательных состояний (эксимолей), возникающих в цепях упорядоченных валентных групп насыщенных углеводородов. Получено выражение для функции вероятности процесса. Как пример рассмотрена вероятность фрагментации молекул полиэтилена под действием излучения CO_2 -лазера.

Процессы возбуждения и диссоциации полиатомных молекул под действием внешних полей интенсивно исследуются в последнее время как экспериментально, так и теоретически (см., напр., [1–5]). Большинство из публикуемых работ посвящено изучению фрагментации молекул при их скольжении по поверхности на атомных расстояниях со скоростями ниже скорости Бора ($v_B = 10^8$ см/с) [2, 4, 5]. Изучается также диссоциация молекул под действием ИК-излучения лазера [6]. Эксперимент показал, что полиатомные молекулы во внешнем периодическом ИК-поле могут накапливать внутреннюю энергию вплоть до энергии диссоциации. При этом оказалось, что вероятность этого процесса существенно зависит от структуры молекулы.

В работах [5, 7] было экспериментально установлено, что полиатомные молекулы, содержащие цепи упорядоченных валентных связей во внешнем поле, накапливают внутреннюю энергию со значительно большей вероятностью, чем молекулы с другой структурой. Эти результаты послужили основой для создания модели накопления энергии в полиатомных молекулах, подструктуры которых имеют вид одномерных кристаллов. В основу модели положены работы о коллективных колебательных состояниях (эксимолях) в цепях упорядоченных валентных связей [8, 9]. В соответствии с этой теорией эксимоли, имеющие энергию, близкую к энергии первого колебательного состояния двухатомной связи цепи, возникают за счет диполь-дипольного взаимодействия дипольных моментов валентных групп с внешним периодическим полем и между собой. Внутренняя энер-

*) Philipps Universität, Marburg /Lahn.