

x и y имеют смысл лишь отношения порядка $>$, $=$ или $<$. Иначе говоря, все конструкции рассматриваемой теории возможностей должны быть инвариантны относительно любого сохраняющего порядок отображения $[0, 1] \rightarrow [0, 1]$.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного комитета по науке и технологии (отдел В. В. Бойко).

УДК 519.6:616

ОБ ОДНОЙ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ИММУНОЛОГИИ

О. С. Васильев, В. Б. Гласко, Ю. В. Гласко, В. М. Земсков, С. В. Родионов

(кафедра математики)

Предложена математическая модель для процесса активации иммунокомпетентных клеток. Поставлена обратная задача идентификации модели с объектом на основе показаний проточного цитометра и установлена ее корректность. Проведен математический эксперимент.

1. Современная качественная теория защитной реакции организма на проникновение чужеродных микроэлементов (антигенов), учитывающая сложные взаимодействия формируемых организмом «иммунокомпетентных» клеток и молекул (антител) разработана в работе [1].

В работах [2–3] на этой основе развита возможная математическая модель механизма иммунной защиты, описываемая задачей Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений, зависящей от 10 числовых параметров. Сформулирована обратная задача идентификации модели по указанным параметрам с состоянием конкретного организма. Численные эксперименты по решению такой задачи с учетом ее математической некорректности [4] выполнены в работе [2] и в более общей постановке — в [5]. Показано, что идентификация позволяет изучать с помощью ЭВМ влияние на ход болезни различных химических препаратов.

Однако для решения этой задачи идентификации требуется экспериментальная информация о кинетике концентрации по крайней мере четырех агентов иммунного отклика, которая не всегда доступна в клинических условиях. В этой связи представляет интерес извлечение максимально возможной информации из данных, получаемых на действующих приборах.

О состоянии системы иммунной защиты организма можно судить, в частности, анализируя начальную стадию иммунной реакции — фазу «активации»: появление на мембране иммунокомпетентных клеток (например, T -лимфоцитов) синтезируемых клеткой молекул («экспрессия»). Анализ распределения T -клеток по уровню активации — количеству экспрессированных молекул на мембране клетки — дает информацию об изменении состояния иммунной системы пациента [6] по отношению к нормальному. Этим путем может быть решена и более общая задача профилактики, обозна-

Литература

1. Zadeh L. A. // Information and Control. 1965. 8. P. 335.
2. Zadeh L. A. // Fuzzy Sets and Systems. 1978. 1. P. 3.
3. Пытьев Ю. П. // Вестн. Моск. ун-та. Физ. Астрон. 1997. № 3. С. 3 (Moscow University Phys. Bull. 1997. N 3).
4. Sugeno M. // Trans. S.I.C.E. 1972. 8, N 2. P. 95.
5. Sugeno M. // Trans. S.I.C.E. 1975. 11, N 1. P. 32.

Поступила в редакцию
16.10.96

ченная в работе [2]: определение «иммунного статуса» населения конкретного региона.

Первичные сведения такого рода могут быть получены путем экспериментального анализа состава крови с помощью «проточного цитометра» (ПЦ). Если соответствующим клеткам крови «поместить» некоторым химическим способом, то ПЦ, управляющий лазерным лучом, подсчитывает число клеток, соответствующих некоторому заданному диапазону активации. Эти данные отражаются в «гистограммах» — графиках ступенчатых функций.

На рис. 1 представлен полученный по ПЦ фрагмент гистограммы, соответствующей нормальному состоянию организма. Для этого состояния, как и для начальной стадии заболевания, характерно монотонное убывание числа активированных клеток с возрастанием активности. Видимые колебания естественно отнести на счет погрешности эксперимента.

Погрешность гистограмм, не позволяющая раскрыть тонкую структуру детерминированного распределения T -клеток, и дороговизна эксперимента делают актуальной разработку биологически адекватной модели активации.

В настоящей работе делается первая попытка создания простейшей модели такого рода и ее идентификации с показаниями проточного цитометра.

2. Ввиду однородности состава крови в организме пациента отнесем наши рассуждения к произвольному элементарному ее объему и процесс активации, развивающийся во времени, будем характеризовать двумя величинами: $A = A(t)$ — количеством молекул активации на мембране клетки, и $n = n(A(t), t)$ — количеством иммунокомпетентных клеток, активированных на уровне A .

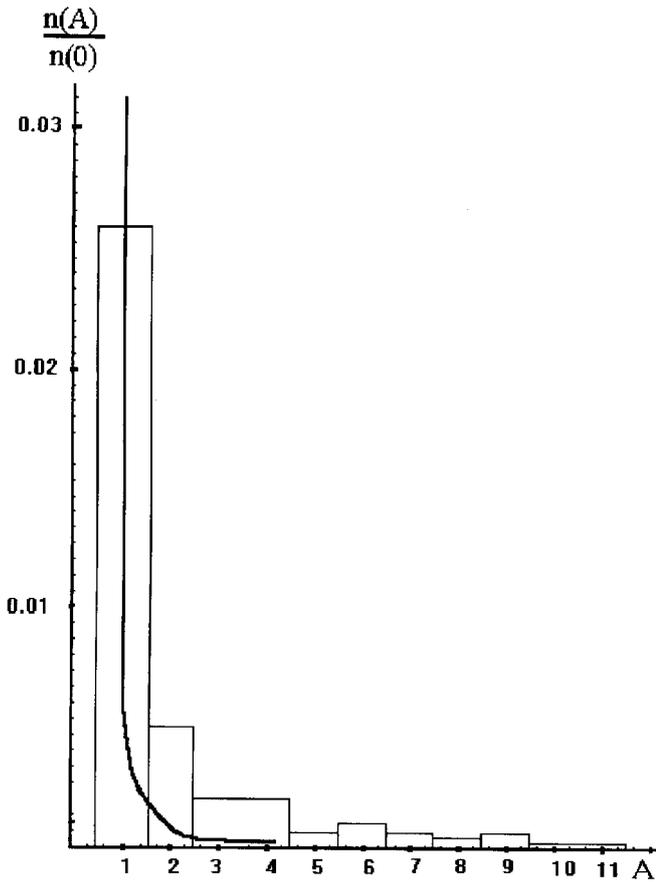


Рис. 1. Сравнение экспериментальной и теоретической гистограмм

Изменение n со временем будем характеризовать уравнением

$$\frac{dn}{dt} = -\lambda n + \Psi(A)n. \quad (1)$$

Здесь первое слагаемое справа соответствует числу A -активированных клеток, уходящих из крови в ткань за время dt ; λ — числовой параметр, обратно пропорциональный времени жизни клетки в крови; его оценка имеется в работе [7]. Второй член — прирост числа клеток с тем же уровнем активации, если $\Psi(A)$ — интенсивность экспрессии на каждой клетке, выражение которой уточняется ниже.

Известно [8], что со временем происходит спонтанная потеря молекул активации на мембране молекулы, т. е. существует функция $\Phi(A) > 0$, такая, что

$$\frac{dA}{dt} = -\Phi(A). \quad (2)$$

Будем считать, что интенсивность экспрессии обратно пропорциональна модулю скорости потерь: $\Psi(A) = \Psi^*(A)/\Phi(A)$. Проведем анализ размерностей. Так как $[\Psi] = [t^{-1}]$, а $[\Phi] = [A/t]$, то $[\Psi^*] = [A/t^2]$, так что естественно положить $\Psi(A) = kA''/|A'|$, где k — безразмерный коэффициент пропорциональности. Согласно (2) $A'' = -\Phi'(A)A' = \Phi'(A)\Phi$, и, значит, для принятой гипотезы относительно интенсивности экспрессии при

любом законе потерь $\Phi(A)$ модель активации дается системой

$$\frac{dn}{dt} = [-\lambda + k\Phi'(A)]n, \quad \frac{dA}{dt} = -\Phi(A) \quad (3)$$

с присоединенными начальными условиями: $n(0) = n_0$, $A(0) = A_0$.

Отметим, что двукратная дифференцируемость функции Φ на сегменте $[A_0, A_*]$ является достаточным условием для существования, единственности и устойчивости относительно вариаций начальных данных и правой части (3) на соответствующем конечном сегменте $[0, t_*]$ [9], и мы будем в дальнейшем предполагать, что $\Phi(A)$ обладает этим свойством.

Очевидно, автономная система (3) редуцируется путем исключения времени к одному уравнению относительно $n(A)$:

$$\frac{dn}{dA} = (\lambda - k\Phi')n/\Phi(A), \quad n(A_0) = n_0, \quad (4)$$

и его решение сопоставимо с экспериментальной гистограммой.

Для практического использования этого решения в клинических целях, например в рамках сравнительного анализа, должна быть решена задача его идентификации по параметрам $\{k, \Phi(A)\}$.

3. Как и в работе [2], задача идентификации оказывается некорректной уже потому, что гистограмма в отличие от функции $n(A)$ не может претендовать на детальное описание реального процесса активации. Кроме того, характеризуя процесс непрерывной функцией $\Phi(A)$, мы неизбежно сталкиваемся с неустойчивостью этой обратной задачи относительно малых вариаций входных данных [4], что требует построения регуляризирующих по Тихонову операторов.

В настоящей работе мы воспользуемся вытекающим из имеющихся экспериментальных данных (предоставленных Институтом иммунологии АМН) априорным параметрическим представлением функции $\Phi(A)$, и вопросы математической корректности обратной задачи идентификации (п.4) и биологической адекватности полученной модели (п.6) будем решать для такого представления. Положим

$$\Phi(A) = \varphi_0 \exp(\omega A). \quad (5)$$

В этом случае задача (4) решается аналитически, и при $A_0 = 0$ имеем

$$f(A) = \frac{n(A)}{n_0} = \exp\left(\frac{\lambda}{\varphi_0\omega}(1 - \exp(-\omega A)) - k\varphi_0 A\right). \quad (6)$$

Теоретическая «гистограмма» $f(A)$ принадлежит трехпараметрическому семейству: $f(A) = f(A, p)$, $p = \{k, \varphi_0, \omega\}$. Можно убедиться, что она описывает монотонное распределение ($f < 0$), т. е. может быть

адекватной нормальному состоянию организма или начальной стадии заболевания лишь при условии

$$\varphi_0 \gtrsim \sqrt{\frac{\lambda}{k}} \quad (7)$$

независимо от значения ω .

Экспериментальные значения $\tilde{f}(A)$, несущие инструментальную (а возможно, и биологическую) погрешность, не совпадают с теоретическими ни при каких p . Поэтому задачу идентификации по параметрам p формулируем в смысле наилучшего среднеквадратичного приближения на некоторой сетке $\{A_i\}$ ($i = 1, 2, \dots, N$). Имея в виду возможную неустойчивость результата приближения по некоторым параметрам как следствие интегрального характера входных данных [2, 10], выделим на основе априорной информации о границах изменения параметров ограниченное множество $P \subset R^{(3)}$: $\varphi_0 \in [\varphi_{01}, \varphi_{02}]$, $\omega \in [0, \omega_2]$, $k \in [k_1, k_2]$. Такое множество является компактом [11], и на нем будем искать элемент, минимизирующий среднеквадратичное отклонение теоретической гистограммы от экспериментальной. Таким образом,

$$p_{\min} = \arg \inf_P \sum_{i=1}^N (f(A_i, p) - \tilde{f}(A_i))^2. \quad (8)$$

Выясним условия корректности постановки задачи (8).

4. Задачу (8), соответствующую концепции квазирешения [4] операторного уравнения $Bp = f(A)$, $p \in P$, где B — символ оператора вычисления теоретической гистограммы $f(A) \in BP$, можно рассматривать как суперпозицию следующих двух задач: а) поиск среди элементов BP ближайшего к \tilde{f} (задача проектирования \tilde{f} на BP) и б) решение операторного уравнения относительно p по найденному $f = \text{Пр}_{BP} \tilde{f}$.

Задача (б) заведомо имеет решение в силу определения множества BP . Кроме того, оказывается справедливой следующая

Т е о р е м а. *Заданной функции $f(A)$ (6) может соответствовать лишь одна тройка параметров $p = \{\varphi_0, \omega, k\}$.*

Доказательство этого факта, аналогично [12], вытекает из анализа асимптотики $f(A)$, в данном случае при $A \rightarrow 0$.

Согласно (6) $f(A) = 1 + \sum_{s=1}^3 q_s A^s + o(A^3)$, причем для q_s верны выражения: $q_1 = x - z$, $q_2 = \frac{1}{2}((x - z)^2 - xy)$, $q_3 = \frac{1}{36}(xy^2 - 3xy(x - z) + (x - z)^3)$, где $x = \lambda/\varphi_0$, $y = \omega$, $z = k\varphi_0$. Асимптотика (6) однозначно определяет значения q_s , а при известных q_s три уравнения связи между параметрами редуцируются, как можно убедиться, к системе

$$x - z = q_1, \quad xy = Q_2, \quad q_1 y = Q_3 \quad (9)$$

при некоторых значениях Q_2 и Q_3 , однозначно выражаемых через $\{q_s\}$. Очевидно, (9) имеет единственное

решение относительно $\{y, x, z\}$; тогда по определению этих величин значения φ_0 , ω , k определяются однозначно.

Иначе говоря, если две модели отличаются хотя бы одним из параметров $\{\varphi_0, \omega, k\}$, то соответствующие им функции $f(A)$ не могут совпадать тождественно. Это равносильно утверждению о единственности решения операторного уравнения: $Bp = f(A) \in BP$.

Так как оператор $B(f(A))$ к тому же непрерывен, то устойчивость решения задачи (б) следует из работы [13]. Таким образом, задача (б) оказывается корректной по Тихонову (на компакте P).

Корректность по Адамару постановки задачи проектирования (а) по крайней мере при достаточно малых погрешностях вытекает из следующих соображений.

Приведенные гистограммы суть ограниченные ($f > 0$, $f < 1$) функции; $f(A)$, а при достаточно малых погрешностях и $\tilde{f}(A)$ — монотонно убывающие функции. Согласно [14] такие множества образуют компакт, а множество $\{f(A)\}$ к тому же выпукло. Указанных условий достаточно для корректности задачи (а) [15].

Из корректности задачи (а) и условной корректности задачи (б) следует [10] условная (на компакте P) корректность задачи (8), что и служит обоснованием рассматриваемой постановки задачи идентификации.

Обратимся к результатам математических экспериментов, целью которых является изучение модуля непрерывности [16] задачи (8), устойчивой при достаточно малых возмущениях гистограммы.

5. Экспериментальная оценка зависимости погрешности решения от погрешности входных данных, аналогичная [17], дается для заранее известного точного решения p , по которому на заданной сетке $\{A_i\}$ рассчитывается $f = f(A)$. В полученные значения вносится контролируемая случайная погрешность уровня δ , и задача (8) решается на возмущенной таким образом функции $f(A)$.

В наших расчетах $\tilde{f}(A_i) = f(A_i)(1 + \delta\eta_i)$, где $\eta_i = \xi_i/\sqrt{\sum f^2(A_i)\xi_i^2}$, а ξ_i — случайная величина с равномерным распределением на сегменте $[-1, 1]$. Соответственно δ — среднеквадратичная оценка относительной погрешности входных данных (гистограммы).

Эксперимент проводился при $k = \lambda = 1$, а за меру погрешности решения $(\tilde{\varphi}_0, \tilde{\omega})$ (7) была принята величина $\epsilon = \max \left\{ \left| \frac{\tilde{\varphi}_0 - \varphi_0}{\varphi_0} \right|, \left| \frac{\tilde{\omega} - \omega}{\omega} \right| \right\}$.

Априорная информация о прямоугольной области P возможного изменения искомым параметров была получена на основе анализа серии экспериментальных гистограмм, относящихся к пациентам с различными типами заболеваний. Из этой области были взяты точные значения φ_0 и ω .

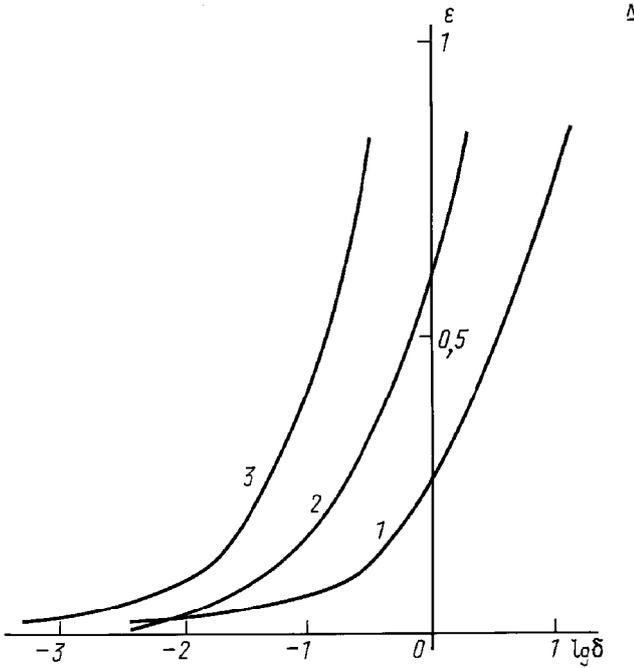


Рис. 2. Зависимости погрешности идентификации от погрешности входных данных для разных моделей (цифры у кривых соответствуют номеру модели)

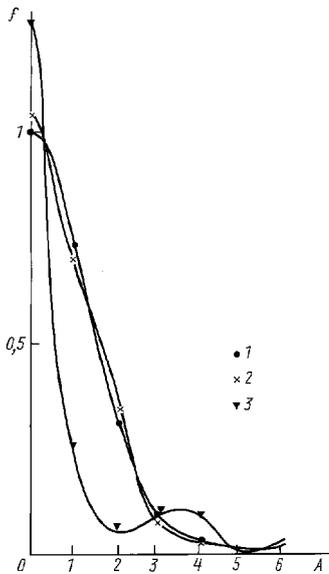


Рис. 3. Влияние погрешности на параметр гистограмм: $\delta < 0,01$ (1), $\delta = 0,1$ (2) и $\delta = 1$ (3)

Наличие информации о P позволяет использовать для решения задачи нелинейного программирования (8) наиболее универсальный метод минимизации — алгоритм формального поиска. При этом, разбив P двумерной (в нашем случае) сеткой, перебором ее узлов выбирают тот, где значение функции минимально (отбросив по ходу перебора все остальные). Строят новую прямоугольную область Δ_1 с центром в найденном узле и новую сетку с меньшим в заданное число раз шагом. Продолжаясь циклически, этот процесс прерывается, когда очередной шаг сетки (или его относительная величина) становится меньше заданного значения — точности приближения. Наряду с этим использова-

лась и стандартизированная процедура, основанная на модификации метода Гаусса–Ньютона [15] и давшая результаты, идентичные описанной.

На рис. 2 представлены зависимости $\varepsilon = \varepsilon(\delta)$ для трех различных моделей: (1) $\varphi_0 = 10, \omega = 0,1$; (2) $\varphi_0 = 1, \omega = 1$; (3) $\varphi_0 = 1, \omega = 4$. Можно заметить, что для получения результата с погрешностью $\varepsilon < 1\%$ необходимо иметь гистограммы с погрешностью не более 0,1–1%. Но только при не слишком больших ω точность результата согласуется с точностью входных данных на уровне 10%.

На рис. 3 для варианта (2) представлены фрагменты теоретических гистограмм в диапазоне $A \in [0, 6]$ для нескольких значений меры их погрешности δ . Характерно, что при достаточно больших δ (напр., $\delta = 1$) случайная погрешность приводит к нарушению монотонности гистограмм. Столь существенное искажение гистограммы и приводит к высокому уровню погрешности результата (100% и более). Это значит, что при соответствующем уровне погрешности входных данных совершенно теряется информация об истинном значении параметров модели, и этот факт естественно назвать практической неустойчивостью задачи на таком уровне. С другой стороны, наш эксперимент подтверждает предположение о том, что немонотонное поведение гистограмм может быть отнесено на счет случайной погрешности измерений либо обработки их результатов; при этом «слабая» немонотонность (не приводящая, например, к абсурдным отрицательным значениям f) характерна как раз для не слишком большой погрешности. Эти расчеты относятся к равномерной сетке значений $\{A_i\}$ на сегменте $[0; 50]$ при $N = 50$, что соответствует параметрам экспериментальных гистограмм.

В рамках того же эксперимента было выяснено, что на результат незначительно влияет число точек A_i на равномерной сетке в выбранном диапазоне, изменяемое в пределах от 50 до 5.

6. Для выяснения вопроса об адекватности принятой модели экспериментальной гистограмме следует решить для последней задачу идентификации. Сплошная кривая на рис. 1 соответствует ее решению в области изменения A , где погрешность эксперимента не превосходит 10%. Можно заметить, что, передавая монотонность экспериментальной гистограммы в этой области, она удовлетворительно аппроксимирует данные измерений, и в этом смысле адекватна эксперименту. Отметим, что при $\lambda = k = 1$ найденные значения $\varphi_0 = 16,5, \omega = 3,5$ удовлетворяют условию (6).

Принятая модель допускает и немонотонное поведение теоретической гистограммы: при нарушении условия (7) она оказывается кривой с одним максимумом, а монотонный спад относится к области

$$A > \frac{1}{\omega} \ln \left(\frac{\lambda}{k\varphi_0^2} \right). \quad (10)$$

Естественно предположить, что возникающий здесь локальный максимум может нести объективную информацию, но уже не о начальной стадии развития болезни.

С другой стороны, задача Коши (3) и соответствующая теоретическая гистограмма могут быть отнесены к узкой окрестности некоторой начальной точки. Формально такая возможность может быть учтена путем решения задачи идентификации на множестве $f(A, c, p) = \sum_{i=1}^n c_i f_i(A, p_i)$ с неопределенным $c = \{c_1, \dots, c_n\}$.

При дальнейшей разработке этой проблемы в диагностических целях естественно учесть, что наряду с погрешностями измерений входная информация может содержать и «биологический шум» по отношению к принятой модели. Для повышения качества диагностики следует совершенствовать модель, учитывая, например, многообразие иммунокомпетентных клеток.

Авторы считают своим приятным долгом выразить благодарность В. Ф. Бугузову и В. М. Репину за внимание к работе и полезные обсуждения.

Литература

1. Бернет Ф. Целостность организма и иммунитет. М., 1964.
2. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М., 1991.
3. Марчук Г. И., Поляк Р. Я., Зувев С. М., Каляев Д. В. // Журн. Всесоюз. хим. о-ва. 1988. 33, № 5. С. 537.
4. Тихонов А. Н., Арсенин В. Я. Методы решения некорректных задач. М., 1979.

5. Кузнецова Г. П. // Тез. докл. научн.-техн. конф. по пробл. увеличения эффективности работы железнодорож. транспорта Дальневост. района. Хабаровск, 26–27 окт., 1995. С. 198.
6. Федосеева В. Н., Порядин Г. В., Ковальчук Л. В. и др. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях. М., 1993.
7. Fishman M., Perelson A. S. // J. Theor. Biol. 1995. 173. P. 241.
8. Хантов Р. М., Пинегин Б. В., Истамов Х. И. Экологическая иммунология. М., 1995.
9. Тихонов А. Н., Васильева А. Б., Свеишников А. Г. Дифференциальные уравнения. М., 1985.
10. Гласко В. Б. Обратные задачи математической физики. М., 1984.
11. Ильин В. А., Позняк Э. Г. Основы математического анализа. Ч. 2. М., 1980.
12. Гласко В. Б., Щепетиллов А. В. // ЖВМ и МФ. 1991. 30, № 12. С. 1826.
13. Тихонов А. Н. // ДАН СССР. 1969. 39. № 5. С. 195.
14. Гончарский А. В., Ягола А. Г. // ДАН СССР. 1969. 184. № 4. С. 771.
15. Иванов В. К. // Матем. сб. 1963. 61. С. 211.
16. Лаврентьев М. М., Романов В. Г., Шишатский С. П. Некорректные задачи математической физики и анализа. М., 1980.
17. Тихонов А. Н., Гласко В. Б. // ЖВМ и МФ. 1965. 5. № 3. С. 463.

Поступила в редакцию
27.11.96

УДК 533.951

**РАСПРОСТРАНЕНИЕ СЛАБО НЕЛИНЕЙНЫХ ПЛАЗМЕННЫХ ВОЛН
В ПЕРИОДИЧЕСКИ НЕОДНОРОДНЫХ СТРУКТУРАХ**

И. М. Алешин

(кафедра физики Земли)

Рассмотрено влияние периодической неоднородности положительного фона на динамику нелинейных потенциальных волн в холодной плазме в кубическом по амплитуде поля приближении. Показано, что такая неоднородность приводит к расщеплению спектра ленгмюровской волны на две ветви, одна из которых оказывается заглушающей. Неоднородность среды приводит также к нелинейному сдвигу частоты.

Рассмотрим систему, состоящую из электронного газа, погруженного в положительно заряженный фон с плотностью заряда $\rho(r) = en_+(r)$:

$$\rho(\mathbf{r}) = \rho_0 + \delta\rho(\mathbf{r}), \quad \rho_0 = \text{const},$$

— элементарный заряд.

Если длина волны возмущения $\lambda = 2\pi/k$ много больше характерного размера неоднородности :

$$\lambda \gg a, \tag{1}$$

то любую величину, характеризующую свойства системы $z(\mathbf{r}, t)$, можно представить в виде суммы быстро и медленно меняющихся слагаемых:

$$z(\mathbf{r}, t) = Z(\mathbf{r}, t) + \delta z(\mathbf{r}, t), \tag{2}$$

$$Z(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{\Delta} \int_{\Delta} d\xi Z(\mathbf{r} + \xi) = \langle z(\mathbf{r}, t) \rangle, \tag{3}$$

$$\lambda \ll \Delta^{1/3} \ll \lambda.$$

Однородность системы предполагает пренебрежение членами вида

$$\langle \delta z \delta n_0 \rangle, \tag{4}$$

где $\delta n_0(\mathbf{r})$ — отклонение плотности электронов от ее среднего значения N_0 . Предполагая, что

$$\delta n_0 \ll N_0, \tag{5}$$