видно, что число собственных значений задачи (2) между частотами отсечек $(n-1)^2$ и n^2 быстро растет с ростом n или q. Заметим еще, что у задачи (2) имеются кратные собственные значения при некоторых q (рис. 2).

3. Заполнение типа «колена»

Обратимся теперь к случаю заполнения типа «колена»:

$$q(x)=\begin{cases} q_1>1, & x\in(-a,0),\\ q_2<1, & x\in(0,+b),\\ 1. & \end{cases}$$

Повторяя проделанные выше выкладки, можно найти трансцендентное уравнение, которому удовлетворяют собственные значения задачи (4). При достаточно больших n у этого уравнения всегда появляются вещественные корни. Поэтому существует бесконечно много собственных значений задачи (2), хотя для заполнения этого типа из сказанного в п. 1 не следует существование даже одного собственного значения. Следует также отметить, что можно так подобрать константы, чтобы все собственные значения были вложены в непрерывный спектр. Например, при $q_1=1.35$, $a=1$, $q_2=0.10$, $b=4$ собственные значения распределены на интервалах между квадратами частот отсечки следующим образом: на интервале $[0,1]$ нет ни одного собственного значения, на интервалах $[n^2,(n+1)^2]$ при $n=1,\ldots,5$ лежит по одному собственному значению, при большем n число собственных значений на интервалах $[n^2,(n+1)^2]$ начинает расти.

4. Электромагнитный случай

Уравнение Гельмгольца (2) можно рассматривать как первое приближение к изучению собственных значений спектральной задачи для волновода в электромагнитом случае. На простом примере прямоугольного волновода с неоднородностью типа простой вставки можно убедиться, что эффект резонанса, изученный выше для акустического волновода, также имеет место в электромагнитном случае. В частности, при $\varepsilon\geqslant 1$ и $\mu=1$ у волновода существует бесконечно много собственных значений, каждое из которых двукратно.

В заключение хотелось бы отметить, что все результаты пп. 1–3 прямо переносятся на трехмерный случай, если всюду заменить n^2 на частоты отсечки α_n^2.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 00-01-00111).

Литература

1. *Werner P.* // Z. Angew. Math. Mech. 1987. **67**, No 4. P. 43.
2. *Jones D.S.* // Proc. Camb. Soc. 1953. **49**. P. 668.
3. *Evans D. V., Levitin M., Vassiliev D.* // J. Fluid Mech. 1994. **261**. P. 21.
4. *Davies E.B., Parnovski L.* // Q. J. Mech. Appl. Math. 1998. **51**. P. 477.
5. *Шестопалов В.П.* Спектральная теория и возбуждение открытых структур. М.: Наука, 1987.
6. *Рид М., Саймон Б.* Методы современной математической физики. Т. 4. М.: Мир, 1982.

Поступила в редакцию
14.03.01

УДК 519.6.616

НЕКОТОРЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ИММУНОЛОГИИ И ИХ ОПРОБОВАНИЕ НА ЭВМ

А. А. Володин, В. Б. Гласко, Е. А. Ровенская, С. В. Родионов

(*кафедра математики*)

E-mail: alexandrss@mail.ru

Рассматриваются две квазиравновесные модели иммунологии. Для одной из них изучается проблема единственности решения соответствующих обратных задач. Приводятся результаты математических экспериментов с оценкой достижимой погрешности.

Настоящая статья посвящена разработке алгоритмов решения двух различных обратных задач иммунологии, предложенных в работе [1], и их апробированию на ЭВМ.

1. Процесс активации иммунокомпетентных клеток, соответствующий первой из этих задач, может быть описан системой уравнений [2]

$$\begin{aligned} &\frac{dA}{dt}=-\alpha A+\beta B, && A(0)=A_0;\\ &\frac{dB}{dt}=-\beta B, && B(0)=B_0; \qquad (1)\\ &n(A)=c_0\frac{dt}{dA}, && \end{aligned}$$

где $n(A)$ — математическая модель экспериментальной гистограммы, A и B — плотность активных молекул на мембране и внутри клетки соответственно.

В работе [2] доказана теорема единственности решения обратной задачи, согласно которой совокупность биологических параметров $\mathbf{q} = \{\alpha, \beta, B_0, c_0\}$ в области D: $\alpha > 0$, $\beta > 0$, $-\alpha A_0 + \beta B_0 < 0$ однозначно определяется двумя функциями: $A = A(t)$ и $n = n(A)$, известными, как предполагается, из эксперимента.

Для формулировки алгоритма поиска $\mathbf{q}$ отметим прежде всего, что согласно (1) $n(A, \mathbf{q}) \equiv n(A, \mathbf{p})$, если $\mathbf{p} \equiv \{\tilde{\alpha}, \tilde{\beta}, B_0\}$, где $\tilde{\beta} = \beta / C_0 < 0$, $\tilde{\alpha} = \alpha / C_0 < 0$, $-\tilde{\alpha} A_0 + \tilde{\beta} B_0 > 0$. Тогда $\mathbf{p}$ определяется из условия минимума функционала

$$\Phi_1(\mathbf{p}) \equiv \sum_{i=1}^{N} \left(\frac{n(A_i, \mathbf{p}) - \tilde{n}_i}{\tilde{n}_i} \right)^2, \qquad (2)$$

где $\tilde{n}_i \equiv \tilde{n}(A_i)$ — экспериментальная гистограмма.

Эта задача может быть решена методом формального поиска [3], если $n(A, \mathbf{p}) = \left(-\tilde{\alpha} A + \tilde{\beta} B \right)^{-1}$, а функция $B = B(A)$ задана алгоритмически. С этой целью можно воспользоваться либо алгоритмом Рунге–Кутта для решения задачи Коши:

$$\frac{dB}{dA} = \frac{-\beta B}{-\alpha A + \beta B}, \quad B(A_0) = B_0, \qquad (3)$$

либо явным выражением решения линейного уравнения относительно $A = A(B)$ с последующим численным обращением. В последнем случае

$$A(B) = \frac{A_0 \left(\tilde{\alpha} - \tilde{\beta} \right) - \tilde{\beta} B_0}{B_0^{\tilde{\alpha}/\tilde{\beta}} \left(\tilde{\alpha} - \tilde{\beta} \right)} B^{\tilde{\alpha}/\tilde{\beta}} + \frac{\tilde{\beta}}{\tilde{\alpha} - \tilde{\beta}} B,$$

и в силу монотонности этой функции существует обратная функция, допускающая простой численный алгоритм.

Для определения параметров C_0, α, β воспользуемся зависимостью $A = A(t)$. Согласно последнему из уравнений (1),

$$t = \frac{1}{C_0} \int_{A_0}^{A} n(\xi)\, d\xi \quad (A < A_0), \qquad (4)$$

где функция $n = n(\xi, \mathbf{p})$ уже определена. Если $\{t_k\}$ — последовательность моментов наблюдений, которая, согласно (4), соответствует A_k, то величина C_0 определяется из условия минимума функционала

$$\Phi_2(C_0) \equiv \sum_k \left(t(C_0, A_k, \mathbf{p}) - t_k \right)^2. \qquad (5)$$

Поскольку последний зависит лишь от одной переменной C_0, то решение уравнения $\Phi_2'(C_0) = 0$ методом наименьших квадратов приводит к следующему явному выражению:

$$C_0 = \left(\sum_k \left(\int_{A_0}^{A} n(\xi)\, d\xi \right)^2 \right) \left(\sum_k t_k \int_{A_0}^{A} n(\xi)\, d\xi \right)^{-1}. \qquad (6)$$

Наконец, согласно определению, $\alpha = C_0 \tilde{\alpha}$, $\beta = C_0 \tilde{\beta}$, что завершает построение алгоритма.

Для оценки погрешности алгоритма возьмем в качестве теста набор $\mathbf{q} = \{B_0 = 12,\ \alpha = 0.002,\ \beta = 0.001 < \alpha,\ C_0 = -1\}$ при $A_0 = 20$. При этом задача (3) решается аналитически, так что $n(A) = 1000 \left(2A + 9 - 3\sqrt{2A+9} \right)^{-1}$. Пусть δ_1 — среднеквадратичная мера относительной погрешности входных данных задачи (2): $\tilde{n}(A_i) = n(A_i)(1 + \delta\omega_i)$, ω_i — случайная величина с равномерным распределением на сегменте $[-1, 1]$, а $\varepsilon_1 = \max\left\{ \left| \frac{B_0 - \tilde{B}}{B_0} \right|, \left| \frac{\alpha - \tilde{\alpha}}{\alpha} \right|, \left| \frac{\beta - \tilde{\beta}}{\beta} \right| \right\}$. Тогда апробирование алгоритма (2) обнаруживает, что ε_1 — величина того же порядка, что и δ_1, в диапазоне $\delta_1 \in (0.01\%, 10\%)$. Аналогичная оценка получается для алгоритма (4) в предположении, что погрешности входных данных не зависят от предыдущих.

2. В институте иммунологии АМН России номограммы, полученные с помощью проточного цитометра [4], используются для извлечения параметров модели с целью сопоставления состояний больных и здоровых организмов. Для такого сопоставления достаточно значений $\mathbf{p}$ и это оправданно, поскольку зависимость $A(t)$ в настоящее время ненаблюдаема.

Экспериментальные гистограммы для пяти больных представлены в табл. 1 в условном масштабе (значение A соответствует номеру канала прибора). Полученные нами значения $\mathbf{p}$ представлены в табл. 2. Относительна погрешность приведенных в табл. 2 значений различна, но не превосходит 5%.

Таблица 1

Номер канала A	Число клеток у разных больных (n)				
	1	2	3	4	5
1	586	938	303	552	1807
2	187	421	72	194	847
3	97	189	32	91	313
4	55	91	22	57	130
5	46	74	19	50	95
6	24	39	16	40	54
7	24	28	19	22	56
8	23	20	14	19	31
9	22	12	9	16	35
10	14	11	6	13	39
11	7	10	3	11	30
12	8	2	6	8	24

Таблица 2

Номер больного	$\tilde{\alpha}$	$\tilde{\beta}$	B_0
1	0.00830	0.00159	15.28
2	0.00859	0.00108	31.20
3	0.01910	0.00280	14.30
4	0.00890	0.00172	16.48
5	0.00628	0.00056	14.20

3. Вторая из рассматриваемых обратных задач относится к простейшему варианту квазиравновесной модели для неоднородного состава крови. В этом случае молекулы активизирующего вещества обладают различной степенью сродства с поверхностью мембраны клетки. Поэтому модель потери молекул в ходе активации может быть описана следующей системой:

$$\begin{aligned} &\frac{dA_i}{dt} = -\alpha_i A_i, \quad A_i(0) = A_{i0}, \quad i = 1, 2, \\ &A(t) = A_1(t) + A_2(t), \\ &n(A) = C_0 g'(A), \end{aligned} \tag{7}$$

где $A(t)$ — суммарная активность, допускающая, как предполагается, сопоставление с экспериментом, а $g(A)$ — обратная к ней функция; $n(A)$ — теоретическая гистограмма.

Предметом обратной задачи является совокупность биологических параметров $\mathbf{q} = \{\alpha_1, \alpha_2, A_{10}, A_{20}, C_0\}$, определяемая по двум функциям: $A(t)$ и $n(A)$.

Предполагая для определенности $\alpha_1 > \alpha_2 > 0$, приходим к следующим заключениям, которые могут быть сформулированы в виде теорем.

Теорема 1. *На множестве $\alpha_1 > \alpha_2 > 0$ заданной функции $A = A(t)$ отвечает единственная совокупность $\mathbf{p} = \{\alpha_1, \alpha_2, A_{10}, A_{20}\}$.*

Действительно, согласно (7), $A(t) = A_{10}\,\mathrm{e}^{-\alpha_1 t} + A_{20}\,\mathrm{e}^{-\alpha_2 t}$, и ввиду линейной независимости экспонент множествам $\mathbf{p}_1$ и $\mathbf{p}_2$, различающимся хотя бы одним из указанных параметров из заданного класса, отвечают различные функции $A(t)$.

Теорема 2. *Пусть $A(t)$ соответствует условиям теоремы 1 и на множестве $\{A\}$ задана функция $n(A)$. Тогда последнее из уравнений (7) однозначно определяет параметр C_0 при любом фиксированном значении A.*

В самом деле, функция $A(t)$ строго монотонна и дифференцируема, и, значит, на множестве ее значений $\{A\}$ определена и обратная функция $g(A)$, также монотонная и дифференцируемая. Поэтому $g'(A) \neq 0$, что и доказывает утверждение.

Очевидным следствием установленных фактов является однозначная определенность $\mathbf{q}$ по совокупности $\{A(t), n(A)\}$.

Для приближенного решения этой обратной задачи можно предложить алгоритм последовательной минимизации двух функционалов:

$$\mathbf{p}^* = \arg\inf \Phi_1(\mathbf{p}) \tag{8}$$

и

$$C_0^* = \arg\inf \sum_{k=1}^{N} \left(t(C_0) - \tilde{t}_k\right)^2,$$

где $t(C_0)$ дается формулой (4) при заданной функции $n(\xi)$. Последний функционал, зависящий от единственного параметра, приводит к однозначному результату (6) (при новой функции $n(\xi)$). Для минимизации (8) мы используем метод формального поиска, предполагающий известной область, на которой функционал достигает своего минимального значения. Тогда на этой области задаем не слишком мелкую равномерную сетку (с шагом h), и на ней находим минимум функционала. Затем в h-окрестности найденного минимума задаем новую сетку и на ней находим искомый минимум в следующем приближении. Процесс повторяется до тех пор, пока разница значений функционала на последующем и предыдущем шагах не станет достаточно малой.

В проведенном нами пробном численном эксперименте в качестве точного решения выбрано значение $\mathbf{p}^* = \{\alpha_1 = 0.45;\ \alpha_2 = 0.55;\ A_{10} = 1.5;\ A_{20} = 2.0\}$. Точные значения A_i определяются при этом формулой (8), а $\tilde{A}_i = A_i(1 + \delta\omega\xi_i)$, где $\omega = \left(\sum\limits_{i=1}^{N} \xi_i^2\right)^{-1/2}$, ξ_i — случайная величина с равномерным распределением на сегменте $[-1, 1]$, δ — мера погрешности входных данных. Возможная в численном эксперименте оценка относительной погрешности результата представлена в табл. 3.

Таблица 3

δ	0.0	0.001	0.01	0.02	0.05	0.1
ε	0.00017	0.00027	0.0067	0.015	0.048	0.21

Алгоритмически определенные погрешности при $N = 10$ и различных относительных погрешностях входных данных в случае, если точное значение $C_0 = -1000$, представлены в табл. 4.

Таблица 4

δ	0.0	0.001	0.01	0.03	0.05	0.1
ε	0.0	0.01	0.006	0.011	0.014	0.022

4. Представляет интерес оценка параметров гистограммы $N(A)$ в лимфоидных тканях организма, которая отличается от наблюдаемой гистограммы крови. Независимо от выбора модели активации, естественно положить $n(A) = h(A)N(A)$, где $n(A)$ — гистограмма, регистрируемая в кровотоке, а $N(A)$ — истинная гистограмма в тканях. Очевидно, параметр, характеризующий переход клетки из тканей в кровь, однозначно определен при известных $n(A)$ и $N(A)$. Однако $N(A)$ не допускает прямой регистрации, а $n(A)$ лишь частично отражает поведение этой гистограммы, поскольку клетки, соответствующие большим значениям A, вообще не попадают в кровь.

Вместо разработки модели, описывающей в деталях процесс проникновения иммунокомпетентных клеток в кровоток, ограничимся формулировкой параметризованной феноменологической модели, основанной на следующих соображениях.

Пусть A_0 — максимальное число молекул-антигенов на мембране клетки, при котором клетка проникает в кровь, и этому значению отвечает начало отсчета времени для системы (7): $A(0)=A_0$. В предшествующие моменты $n(A)\equiv 0$, и поэтому естественно потребовать, чтобы $h(A)=0$ при $A=A_0$; с другой стороны, при $A=A_{\min}=1$ функция $n(A)=N(A)$ и, значит, $h(1)=1$. Положим, что на интервале $(1,A_0)$ функция $h(A)$ монотонно убывающая. В качестве простейшей из таких функций примем следующую: $h(A)=C\,h_0^p(A)$, $p>0$, $h_0(A)=\left(\frac{1-A/A_0}{1-1/A_0}\right)^p$.

Теперь возникает задача идентификации принятой модели с результатами измерений.

Допустим, что в качестве входных данных для решения такой задачи можно принять «пункцию» на лимфоцидных тканях: A_1, $n(A)$ и $N(A)$. Тогда при известной величине A_0 приходим к уравнениям $n(A_i)=h_0^p(A_i)N(A_i)$. Отсюда однозначно определяется величина p.

При точных входных данных значение p не зависит от выбора A_i и оказывается справедливой теорема единственности относительно параметров модели перехода.

Приближенное значение $\tilde{p}$ может быть найдено методом наименьших квадратов (или его регуляризованным вариантом), если взять за основу многократные вычисления $\tilde{p}$ при фиксированном A_1.

Литература

1. *Марчук Г.И.* Математические модели иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Недра, 1991.
2. *Гласко В.Б., Родионов С.В., Володин А.А., Соболевский А.С.* // Вестн. Моск. ун-та. Физ. Астрон. 2000. №3. С. 6 (Moscow University Phys. Bull. 2000. No. 3. P. 1).
3. *Калиткин Н.Н.* Численные методы. М.: Наука, 1978.
4. *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).

Поступила в редакцию
16.03.01

УДК 539.173

МАССОВЫЕ ПОПРАВКИ К СОБСТВЕННО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИМ ВКЛАДАМ АКСИАЛЬНО-ВЕКТОРНЫХ ТОКОВ В КИРАЛЬНОЙ ТЕОРИИ ВОЗМУЩЕНИЙ

В. С. Замиралов

(*НИИЯФ*)

E-mail: zamir@depni.npi.msu.su

Показано, что в киральной теории возмущений однопетлевые собственно-энергетические вклады аксиально-векторных токов барионов октета сильно зависят от массовых поправок, возникающих из-за разницы масс в октете барионов.

Введение

В недавних работах [1, 2] слабые распады гиперонов были рассмотрены в рамках киральной теории возмущений для тяжелых барионов (HBχPT). В развитие более ранних результатов [3, 4] были подробно проанализированы однопетлевые поправки. При этом в расчетах предполагалось вырождение масс внутри унитарных мультиплетов барионов и учитывалась только разность между средней массой барионов октета и средней массой барионов декуплета δ [1]. Соответствующие однопетлевые диаграммы для барионов одного и того же унитарного мультиплета суммировались с одинаковым весом. В то же время величина разности средних масс барионов декуплета и октета δ, примерно равная 250 МэВ [5], соразмерна с разностями масс внутри унитарных мультиплетов барионов. Поэтому представляется важным учесть разность масс между изотопическими мультиплетами внутри каждого унитарного мультиплета. Для этого следует вычислить теоретико-групповые весовые факторы для каждой однопетлевой диаграммы и ввести факторы, учитывающие разность масс между изотопическими мультиплетами. Ниже будут рассмотрены только однопетлевые поправки, отвечающие собственно-энергетическим поправкам к волновым