МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ   2008 год, том 20, номер 8, стр. 13-27

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ АДАПТОМЕТРИЯ. МОДЕЛИ И ПРИЛОЖЕНИЯ К БИОМЕДИЦИНСКИМ СИСТЕМАМ

2008 г.   В.Н. Разжевайкин, М.И. Шпитонков

Вычислительный центр им. А.А. Дородницына РАН
Тел. 499-135-00-80
Работа выполнена при поддержке РФФИ. Код проекта № 08-07-00285

Излагаются подходы к математическому моделированию механизмов, лежащих в основе широко используемых в биологии и медицине методов корреляционной адаптометрии. Построение базируется на конструкциях, лежащих в основе описания структурированных биологических систем, включая разработанную для них технику использования свойств эволюционной оптимальности. Приводятся примеры использования одного из таких методов к оценке воздействия факторов среды на биологические популяции.

CORRELATION ADAPTOMETRY.
MODELS AND APPLICATIONS TO BIOMEDICAL SYSTEMS

V.N. Razzhevaikin, M.I. Shpitonkov

e-mail: razz@ccas.ru.

An approach to mathematical modelling of the mechanisms underlying the correlation adaptometry methods widely used in biology and medicine is described. The analysis is based on models employed in descriptions of structured biological systems, including a technique developed for using the evolutionary optimality properties of these systems. Some examples are discussed in which a method of this kind is applied to estimate the influence of environmental factors on biological populations.

Введение

В последнее время исследователи, работающие с медико-биологической информацией, обнаружили эффект изменения уровня корреляций между физиологическими параметрами организмов при возникновении внешнего воздействия на популяцию [1,2].

Подход к оценке этого воздействия был назван методом корреляционной адаптометрии. Попытка обоснования этого метода, базирующаяся на использовании экстремального принципа Холдейна, нашла своё отражение в [3]. В [4] на основе методов эволюционной оптимальности была построена и обоснована диффузионная модель корреляционной адаптометрии для двумерной выпуклой области параметров популяции. В данной работе предлагается обобщение этого подхода для произвольной n-мерной области. Кроме того, теоретическое исследование дополняется некоторыми медико-биологическими примерами.

Исследование диффузионной модели со сносом и ее применение к задаче корреляционной адаптометрии

Рассмотрим некую абстрактную популяцию, особи которой могут отличаться друг от друга не только своим местоположением в пространстве, но и значениями некоторых индивидуальных параметров. Считаем, что число этих параметров конечно, они непрерывны и ограничены, так что каждый их набор может быть описан некоторым элементом $x \in \Omega \subset R^n$ (n – число рассматриваемых параметров). При этом ограниченная область Ω (область гомеостазиса) считается фиксированной, что соответствует малости рассматриваемых характерных времен по сравнению с временами эволюционных изменений.

Далее, будем считать, что изменения параметров отдельно взятой особи могут быть описаны непрерывным диффузионным марковским процессом. Тогда плотность вероятности локализации особи в окрестности точки области Ω, изменения которой описываются этим процессом, а, следовательно, и плотность распределения численности самой популяции $u(x,t)$ (в условиях большой численности) в обозначенной области пространства параметров будет предполагаться удовлетворяющей уравнению Колмогорова-Фоккера-Планка

$$\partial_t u = -(\nabla, \mathbf{b}u) + a\Delta u. \tag{1}$$

Здесь $u=u(x,t)$, $a>0$ – коэффициент диффузии, $\mathbf{b}\neq 0$ – n-мерный вектор направленного сноса, моделирующий внешнее воздействие, $x=(x_1,\ldots,x_n)\in\Omega\subset R^n$, $t\in R_+$, $\nabla=(\partial_{x_1},\ldots,\partial_{x_n})$, $\partial_{x_i}=\partial/\partial x_i$, $\Delta=(\nabla,\nabla)$ – оператор Лапласа по x, $(\cdot,\cdot)$ – скалярное произведение в R^n. Выбор постоянных коэффициентов a и $\mathbf{b}$ связан с отсутствием априорной необходимости учета какой-либо пространственной неоднородности, ассоциируемой с их непостоянством. Считается, что ограниченная область Ω имеет достаточно гладкую границу $\partial\Omega$, на которой существует такая единственная точка $s(\mathbf{b})\in\partial\Omega$, что вектор внешней нормали к границе в этой точке совпадает как по направлению, так и по знаку с вектором $\mathbf{b}$, причем вся область находится по одну сторону от $s(\mathbf{b})$ по направлению $\mathbf{b}$. Будем считать, что ортогональная система координат в R^n выбрана таким образом, что $s(\mathbf{b})$ находится в её начале, а $(-x_n)$ совпадает с направлением вектора $\mathbf{b}$, так что $\mathbf{b}=-b\mathbf{e}_n$, где $b>0$, а $\mathbf{e}_n$ – единичный вектор в направлении x_n.

Для граничных условий непроницаемости

$$(bu - a\nabla u, v)\,|_{\partial\Omega} = 0, \tag{2}$$

где $\mathbf{v}$ – вектор внешней нормали к $\partial\Omega$, существует единственное (с точностью до умножения на константу) стационарное решение задачи (1) вида

$$u(x) = v(x_n) = v_0 e^{-\frac{bx_n}{a}}. \tag{3}$$

То, что (3) является решением, проверяется его непосредственной подстановкой в (1), (2), а его единственность следует из знакопостоянства, обеспечивающего принадлежность собственному подпространству, соответствующему максимальному собственному значению оператора L, определяемого правой частью (1) при краевых условиях (2). Этот оператор является самосопряженным неограниченным оператором в гильбертовом пространстве $L_2(\Omega)$ со скалярным произведением $\langle u,v\rangle = \int\limits_\Omega e^{-\frac{b}{a}x_n} u(x)v(x)dx.$ Его максимальное собственное значение является простым, а соответствующая собственная функция – знакопостоянная как доставляющая максимум форме $\dfrac{\langle Lu,v\rangle}{\langle u,v\rangle}$. Необходимость перемены знака у собственных функций, соответствующих остальным собственным значениям, вытекает из свойства ортогональности (по указанному скалярному произведению) для собственных функций, соответствующих различным собственным значениям.

Отметим, что стационарность решения (3), означающая одновременно равенство нулю максимального собственного значения оператора L, влечет также устойчивость этого решения с точностью до пропорциональных изменений.

Математической моделью измеряемых в задачах корреляционной адаптометрии величин являются наборы линейных функций

$$\varphi = \sum_{i=1}^{n} \varphi_i x_i, \quad \psi = \sum_{i=1}^{n} \psi_i x_i \tag{4}$$

с ненулевым набором компонент, а моделью определяющих значимые свойства адаптации статистических характеристик (вес корреляционного графа и т. п.) – их коэффициенты корреляции по распределению (3):

$$K(\varphi,\psi)=\frac{M[(\varphi-M\varphi)(\psi-M\psi)]}{(M[(\varphi-M\varphi)^2]M[(\psi-M\psi)^2])^{1/2}}\,, \tag{5}$$

где

$$M\varphi(x_1,...x_n)=\frac{\int\limits_\Omega \varphi(x)u(x)dx}{\int\limits_\Omega u(x)dx} \tag{6}$$

– среднее значение функции $\varphi(x)$ по распределению $u(x)$ в области Ω.

Рассмотрим задачу исследования зависимости выражения (5) от параметров уравнения (1) с учетом (4).

Оценка в параболической области

В случае общего положения в окрестности точки $s(b)$ граница области $\partial\Omega$ может быть представлена в виде $\partial\Omega=\{x: x_n=\sum\limits_{i=1}^{n-1}a_i x_i^2+o(x^2)\}$, где все $a_i>0$, $i=1,\dots,n-1$.

Параболической аппроксимацией области Ω в точке $s(\mathbf{b})$ будем называть параболическую область вида

$$\Omega_p=\{x: x_n\ge\sum_{i=1}^{n-1}a_i x_i^2\}\,. \tag{7}$$

Расчеты коэффициентов корреляции (5) для распределения (3) будем проводить для области (7), так что в этом разделе в (6) интегрирование осуществляется по области Ω_p вместо Ω. Каждой функции φ из (4) сопоставим вектор $\overline{\varphi}=(\frac{\varphi_1}{\sqrt{a_1}},...,\frac{\varphi_{n-1}}{\sqrt{a_{n-1}}},0)$. Угол между векторами $\overline{\varphi}$ и $\overline{\psi}$ будем обозначать как $\angle\overline{\varphi}\overline{\psi}$.

Для параболической области (7) и функций из (4) справедлива

Т е о р е м а 1.

1) *при* $b\to\infty$ и $\overline{\varphi}\ne 0$, $\overline{\psi}\ne 0$ $K(\varphi,\psi)\to\cos(\angle\overline{\varphi}\overline{\psi})$.

2) *при* $b\to 0$ и $\varphi_n\psi_n\ne 0$ $K(\varphi,\psi)\to\operatorname{sign}(\varphi_n\psi_n)$.

Д о к а з а т е л ь с т в о.

Обозначим $N=\int\limits_{\Omega_p}u(x)dx$ и $M_{k,\bar{l}}=M(x_1^{l_1}x_2^{l_2}...x_{n-1}^{l_{n-1}}x_n^k)$,

где $l_1,\dots,l_{n-1}$ – целые неотрицательные числа. Если какое-либо l_i нечетно, то очевидно $M_{k,\bar{l}}=0$. Поэтому интерес могут представлять только $M_{k,2\bar{l}}$. В частности, положим $M_k=M_{k,\bar{0}}$, $M_0=1$. Для них (здесь и далее $\gamma=b/a$) ищем NM_k

$$NM_k=\int\limits_\Omega x_n^k e^{-\gamma x_n}dx=\int\limits_0^\infty x_n^k e^{-\gamma x_n}S(x_n)dx_n\,,$$

где $S(x_n)$ – $(n-1)$ -мерный объём сечения области Ω_p гиперплоскостью x_n=const. Если V_{n-1} – объём единичного (n–1)-мерного шара, то $S(x_n)=\frac{V_{n-1}}{P}x_n^{\frac{n-1}{2}}$, где $P=(\prod_{i=1}^{n-1}a_i)^{1/2}$. Поскольку всегда при ν>0, μ>0 $\int_0^\infty x^{\nu-1}e^{-\gamma x}dx=\Gamma(\nu)/\gamma^\nu$, то

$$NM_k=\frac{\Gamma(\nu)V_{n-1}}{\gamma^\nu P},\ \text{где}\ \nu=k+\frac{n+1}{2}. \tag{8}$$

Обозначим также $M_{0i}=M_{0,2\bar{l}_i}$, где $l_i=(0,...,0,1,0,...,0)$ (1 стоит на i-м месте), так что

$$NM_{0i}=\int_0^\infty e^{-\gamma x_n}\int_{-(x_n/a_i)^{1/2}}^{(x_n/a_i)^{1/2}}x_i^2S(x_n,x_i)dx_idx_n, \tag{9}$$

где $S(x_n,x_i)$ – (n–2)-мерный объём сечения области Ω_p парой гиперплоскостей x_n=const, x_i=const. Таким образом,

$$S(x_n,x_i)=\frac{V_{n-2}(x_n-a_ix_i^2)^{\frac{n-2}{2}}a_i^{1/2}}{P}. \tag{10}$$

Из (9) и (10) находим

$$NM_{0i}=\mu_i\int_0^\infty e^{-\gamma x_n}\int_0^{q_i}x^2(q_i^2-x^2)^m dx_idx_n, \tag{11}$$

где $q_i=(x_n/a_i)^{1/2}$, $m=\frac{n-2}{2}$, $\mu_i=2a^{m+\frac{1}{2}}V_{n-2}/P$.

Внутренний интеграл в (11) – стандартный:

$$\int_0^q x^2(q^2-x^2)^m dx=q^{2m+3}\int_0^1 y^2(1-y^2)dy=I_mq^{2m+3}$$

(I_m>0 берется заменой y=sinφ). Отсюда

$$NM_{0i}=\frac{\mu_iI_m}{a_i^{m+3/2}}\int_0^\infty e^{-\gamma x_n}x_n^{m+3/2}dx_n=\frac{2V_{n-2}I_m}{Pa_i\gamma^\nu} \tag{12}$$

при $\nu=m+\frac{5}{2}=\frac{n+3}{2}$.

Вычислим теперь корреляционную функцию векторов (4). Имеем

$$M\varphi=\varphi_nM_1,$$

$$M\varphi^2=\varphi_n^2M_2+\sum_{i=1}^{n-1}\varphi_i^2M_{0i}, \tag{13}$$

$$M\varphi\psi=\varphi_n\psi_nM_2+\sum_{i=1}^{n-1}\varphi_i\psi_iM_{0i}$$

(т.к. $\varphi\psi=(\varphi_ix_i+...+\varphi_nx_n)(\psi_1x_1+...+\psi_nx_n)=\sum_{i=1}^{n}\varphi_i\psi_ix_i^2+\sum_{i\neq j}\varphi_i\psi_jx_ix_j$).

Члены второй суммы при интегрировании исчезают, ибо содержат нечетную степень x_i, $i \le n-1$, а последнее слагаемое первой суммы выделяется в соответствии с представлением (13).

Для вычисления (5) находим

$$M(\varphi - M\varphi)^2 = M\varphi^2 - (M\varphi)^2 = \varphi_n^2 M_2 + \sum_{i=1}^{n-1} \varphi_i^2 M_{0i} - \varphi_n^2 M_1^2 =$$

$$= \varphi_n^2 (M_2 - M_1^2) + \sum_{i=1}^{n-1} \varphi_i^2 M_{0i};$$

$$M[(\varphi - M\varphi)(\psi - M\psi)] = M(\varphi\psi) - M\varphi M\psi = \varphi_n \psi_n M_2 + \sum_{i=1}^{n-1} \varphi_i \psi_i M_{0i} - \varphi_n \psi_n M_1^2 =$$

$$= \varphi_n \psi_n (M_2 - M_1^2) + \sum_{i=1}^{n-1} \varphi_i \psi_i M_{0i}.$$

Далее для $\Gamma_l = \Gamma(l/2)$ в силу (8) с учетом того, что M_0=1, находим

$N = \dfrac{\Gamma_{n+1} V_{n-1}}{\gamma^{\frac{n+1}{2}} P}$. Отсюда с учетом (8) получаем $M_k = \dfrac{\Gamma_{2k+n+1}}{\gamma^k \Gamma_{n+1}}$, $k \ge 0$.

С учетом (12) $M_{0i} = \dfrac{2\Gamma_{n+3} V_{n-2} I_m}{\gamma^{\frac{n+1}{2}} \gamma P a_i} = \dfrac{2\Gamma_{n+3} V_{n-2} I_m}{\Gamma_{n+1} V_{n-1} \gamma a_i}$.

Далее имеем

$$M' = M_2 - M_1^2 = \frac{\Gamma_{n+5}}{\gamma^2 \Gamma_{n+1}} - \frac{\Gamma_{n+3}^2}{(\gamma \Gamma_{n+1})^2} = \frac{\Gamma_{n+1}\Gamma_{n+5} - \Gamma_{n+3}^2}{\gamma^2 \Gamma_{n+1}^2} > 0. \tag{14}$$

Для $K(\varphi,\psi)$ из (5) находим

$$K(\varphi,\psi) = \frac{M'\varphi_n\psi_n + \sum_{i=1}^{n-1} \varphi_i \psi_i M_{0i}}{[(M'\varphi_n^2 + \sum_{i=1}^{n-1} \varphi_i^2 M_{0i})(M'\psi_n^2 + \sum_{i=1}^{n-1} \psi_i^2 M_{0i})]^{1/2}}. \tag{15}$$

Учитывая неравенство (14), можно задать векторы $\overline{\varphi}' = (\dfrac{\varphi_1}{\sqrt{M_{01}}}, ..., \dfrac{\varphi_{n-1}}{\sqrt{M_{0,n-1}}}, \dfrac{\varphi_n}{\sqrt{M'}})$ и аналогично $\overline{\psi}'$. Тогда (15) переписывается в виде

$$K(\varphi,\psi) = \frac{(\overline{\varphi}', \overline{\psi}')}{\sqrt{(\overline{\varphi}', \overline{\varphi}')(\overline{\psi}', \overline{\psi}')}} = \cos(\angle \overline{\varphi}' \overline{\psi}'). \tag{16}$$

Поскольку $\dfrac{M_{0i}}{M'} = \gamma C_i$, где C_i не зависят от $\gamma = \dfrac{b}{a}$, тогда при $b \to 0$ у векторов $\overline{\varphi}'$ и $\overline{\psi}'$ исчезают первые (n–1) компоненты, а при $b \to \infty$ – последняя. Умножая векторы $\overline{\varphi}'$ и $\overline{\psi}'$ на подходящую положительную постоянную, получаем второе утверждение теоремы. Первое же утверждение вытекает из построенной асимптотики элементарным образом.

С л е д с т в и е. *При n=2 для b→0* $K(\varphi,\psi) \to \mathrm{sign}(\varphi_1, \psi_1)$.

Асимптотика для произвольной области

В этом разделе показывается, как результат, полученный выше для параболической аппроксимации области Ω, распространяется в случае $b \to 0$ (или, эквивалентно, $\gamma \to 0$) и на саму эту область.

Теорема 2.

Для произвольной ограниченной области $\Omega \subset R^n$, *удовлетворяющей условиям, указанным в разделе* 1, *выполняется утверждение* 1 *теоремы* 1.

Доказательство основывается на вычислении оценок отклонений $K(\varphi,\psi)$ из (5) для случая $b\to\infty$ от найденных в теореме 1 значений для её параболической аппроксимации в точке $s(\mathbf{b})$. Выберем $\varepsilon>0$ и рассмотрим две области $\Omega_1^\varepsilon = \Omega \cap \{x : x_n \le \varepsilon\}$ и $\Omega_2^\varepsilon = \Omega \setminus \Omega_1^\varepsilon$. Соответствующее разбиение параболической аппроксимации будем обозначать как $\Omega_{1p}^\varepsilon = \Omega_p \cap \{x : x \le \varepsilon\}$, $\Omega_{2p}^\varepsilon = \Omega_p \setminus \Omega_{1p}^\varepsilon$. Мы покажем, что, выбирая по $\varepsilon\to 0$ достаточно большое значение b, можно добиться сколь угодно малого расхождения каждого из сомножителей, входящих в (5), вычисленных по Ω и по Ω_p, причем малость в (x_n,ε)-окрестности точки $s(\mathbf{b})$ достигается за счет близости областей Ω_1^ε и Ω_{1p}^ε, т.е. малости их симметрической разности $\Omega_s^\varepsilon = (\Omega_1^\varepsilon \cup \Omega_{1p}^\varepsilon) \setminus (\Omega_1^\varepsilon \cap \Omega_{1p}^\varepsilon)$.

Введем обозначение $I(\Omega, f, \gamma) = \int\limits_\Omega f(x) e^{-\gamma x_n} dx.$ То обстоятельство, что в знаменателе (15) все компоненты положительны, является решающим в возможности получения оценок при $\gamma\to\infty$ для подходящего выбора $\varepsilon\to 0$.

При интегрировании выражений $I(\Omega_2^\varepsilon, x_n^k x_i^{2l}, \gamma)$, $I(\Omega_{2p}^\varepsilon, x_n^k x_i^{2l}, \gamma)$, $k,l \in R_+$ с учетом ограниченности области Ω и параболичности Ω_p можно, оценивая $|x_i|$ через $x_n^{1/2}$, получать для них верхние оценки через $I(\Omega_p, x_n^k x_i^{2l}, \gamma)$ с коэффициентом $(\gamma\varepsilon)^\nu e^{-\gamma\varepsilon}$, $\nu=k+l$, исчезающем при $\gamma\varepsilon\to\infty$.

Это следует из асимптотики Гамма-функции $\Gamma(a,z) \sim z^{a-1} e^{-z}$ при $z\to\infty$ (см. [6]). Что касается перекрестных членов, которые исчезали при интегрировании по параболической области, а потому не вошли в (15), то те из них, которые не обращаются в нуль, могут быть оценены по абсолютной величине линейными комбинациями ненулевых квадратичных членов, изменяющихся в составе соответствующих сумм. Интегралы по области Ω_2^ε от квадратичных (а также от мажорируемых ими перекрестных) членов могут быть оценены соответствующими (см. выше) линейными комбинациями от квадратичных членов с грубым коэффициентом $o(\varepsilon)$ (специфика области Ω_2^ε).

Суммируя все поправки, получаем окончательный коэффициент для каждой из сумм, входящих в знаменатель в (15) $(1 + o(\varepsilon) + o((\gamma\varepsilon)^{-1}))$.

Несколько сложнее обстоит дело с числителем в (15), под знаком суммы в котором возможно наличие слагаемых разных знаков. Тем не менее, если эта сумма не обращается в нуль, то с учетом равенства по γ всех входящих в неё членов, её можно использовать для оценивания (в данном случае оценочные коэффициенты уже будут зависеть от вида функций φ и ψ) в соответствии с указанной выше схемой для интегралов как от квадратичных, так и перекрестных выражений с тем же коэффициентом, что и выше. Если же эта сумма обращается в нуль, то при наличии поправок, связанных с формой области, на её месте будет стоять выражение вида $[o(\varepsilon) + o((\gamma\varepsilon)^{-1})]M_z$, где M_z – одна из сумм, входящих в знаменатель (15). При $\varepsilon\to 0$ и $(\gamma\varepsilon)\to\infty$ в этом случае получаем $K(\varphi,\psi)\to 0$ в точном соответствии с (15).

Заметим, что во всех предыдущих рассуждениях мы вели речь именно о суммах, входящих в (15), но не о выражениях, содержащих множитель M'. Что касается последних, то, во-первых, к ним могут быть применены все приведенные выше рассуждения с учетом того, что

$M'>0$ (в более простом варианте – без перекрестных членов), а во-вторых, сами эти выражения становятся неинтересными (при $\gamma\to\infty$ из-за более высокой асимптотики по γ^{-1} по сравнению с рассмотренными суммами (см. (14)).

В заключение доказательства заметим, что, полагая, например, $\varepsilon=\gamma^{-1/2}$, можно получить поправочный коэффициент $(1+o(\gamma^{-1}))$ к выражению в (15) уже для самой области Ω.

Эволюционное обоснование условий непроницаемости на границе

Рассмотрим теперь модель системы, находящейся в эволюционно установившемся состоянии, сформировавшемся при отсутствии внешних воздействий. Отсутствие внешних воздействий вовсе не означает отсутствие возможности адаптации к ним. Отметим здесь, что адаптация понимается на уровне физиологических процессов организма, так что не исключается возможность приближения параметров отдельного организма к границе допустимой зоны и даже переход через нее, что соответствует летальному исходу. Такая летальность означает, что за пределами допустимой области концентрация живых особей равна нулю. Использование непрерывных в окрестности этой области распределений означает выполнение однородных граничных условий Дирихле

$$u|_{\partial\Omega}=0. \tag{17}$$

Что касается возможности адаптации особей на физиологическом уровне, то в модели она может быть учтена посредством члена направленного сноса от границы области вовнутрь ее, причем этот член должен быть отличным от нуля лишь в достаточно малой окрестности границы.

Мы покажем, как на основе модели (1), (17) и принципов эволюционной оптимальности можно построить модель, в которой границы области могут с некоторой точностью рассматриваться как непроницаемые. Основная идея заключается в том, что в окрестности этой границы предполагаются включенными механизмы отталкивания от нее, которые интерпретируются как механизмы реализации адаптационных свойств организма при приближении его параметров к границе области гомеостаза. Поскольку структура таких механизмов носит популяционный характер, то вполне естественно определять их параметры на основе принципов эволюционной оптимальности. Возможность применения таких принципов к моделям типа (1) была показана в [7].

При проведении последующих построений мы будем оставаться в рамках модели (1), (17), в которой внешние воздействия предполагаются отсутствующими.

Будем считать в (1) $a\equiv\mathrm{const}>0$, $c(x)\equiv0$ при $d(x,\partial\Omega)>\delta>0$, $c(x)=c\nabla_x d(x,\partial\Omega)$ при $d(x,\partial\Omega)\le\delta$. Здесь $d(x,\partial\Omega)$ – расстояние от точки x области Ω до ее границы, $c=\mathrm{const}>0$, $\delta=\mathrm{const}>0$. При этом δ выбирается из условия $\delta^{-1}\gg\max\limits_{s\in\partial\Omega}|k(s)|$, где $k(s)$ – максимальная кривизна границы в ее точке s.

Включим в (1) также механизмы воспроизводства, задаваемые членом eu в правой части. В результате получим уравнение

$$\partial_t u=a\Delta u+eu-(\nabla,c(x)u) \tag{18}$$

с краевыми условиями (17). Здесь параметры e и c являются популяционными; e определяет плодовитость в популяции, c – активность механизмов адаптации при приближении особи к границе области гомеостазиса.

Заметим, что оператор L_λ, где $\lambda=\{e,c\}$, стоящий в правой части (18) с краевыми условиями (17), является самосопряженным относительно скалярного произведения

$(u,v)=\int_{\Omega}\exp(-Q(x))u(x)v(x)dx,$ где $Q(x)=\min\{d(x,\partial\Omega),\delta\}(c/a),$ так что его спектр является дискретным набором вещественных собственных значений, имеющим единственную точку сгущения в $-\infty$. Пусть $\chi(e,c)$ – максимальное собственное значение оператора L_λ, соответствующее выбранным значениям параметров e и c. Нетрудно показать, что имеется единственная собственная функция $\overline{u}_\lambda$ оператора L_λ, соответствующая этому собственному значению:

$$L_\lambda\overline{u}_\lambda=\chi(\lambda)\overline{u}_\lambda, \tag{19}$$

где $\overline{u}_\lambda=\overline{u}_\lambda(x)\geq 0,\ \ \overline{u}_\lambda(x)\not\equiv 0$. Величину $\chi(\lambda)$ мы далее будем называть максимальным показателем экспоненциального роста. Задача эволюционной оптимальности заключается в следующем. Будем придавать популяционным параметрам значения из некоторого множества Λ в пространстве параметров, нумеруемых индексом $\lambda\in\Lambda$. Затем вместо одного исходного уравнения (например, (18),(17)) рассмотрим систему уравнений, нумеруемых этим индексом. Предположим, что некоторому номеру $\overline{\lambda}\in\Lambda$ соответствует максимальный показатель экспоненциального роста в задаче (18), (17), равный нулю. В линейном случае положительные показатели экспоненциального роста приводят к неограниченному росту. Включение механизмов лимитирования (например, конкуренции) позволяет ограничить этот рост до конечных величин. В результате возникает некоторое стационарное распределение. Если оно линейно устойчиво, то спектр оператора линеаризации совокупной системы будет лежать строго внутри левой полуплоскости, в то время как само нетривиальное распределение сохранившегося вида будет элементом ядра этого оператора, так что относящееся к этому виду максимальное собственное значение будет максимальным по отношению к соответствующим величинам для других видов.

Итак, пусть стационарное решение $\overline{u}_{\overline{\lambda}}(x)$ задачи (18),(17) является собственной функцией оператора $L_{\overline{\lambda}}$ правой части (18), соответствующей максимальному собственному значению $\chi(\lambda)$, равному нулю. При этом другой выбор значений популяционных параметров λ должен давать отрицательное $\chi(\lambda)$ в силу предположения об исчезновении соответствующих им видов, так что

$$\chi(\lambda)\leq\chi(\overline{\lambda})=0,\quad \lambda\in\Lambda. \tag{20}$$

Чтобы вместо двухпараметрического семейства Λ параметров $\{e,c\}$ ограничиться однопараметрическим семейством, следует выделить какую-либо взаимосвязь, определяемую условием типа равенства.

Для установления такой взаимосвязи воспользуемся принципом «сохранения энергии» для индивидуальной особи популяции. Общее количество энергоресурса, получаемого отдельной особью, у сходных видов считается постоянным. Часть его идет на поддержание основного обмена, часть – на выполнение индивидуальных функций, часть – на процесс адаптации в случае приближения к границе гомеостаза и часть – на выполнение популяционных (репродуктивных) функций. Если все части, кроме последних двух, характеризуемых соответственно параметрами c и e, считать неизменными, то означенным выше условием типа равенства следует считать постоянство некоторой функции $P(e,c)$, монотонно возрастающей по e и c.

Пусть K_1 – удельные энергозатраты на воспроизводство, K_2 – на восстановление ресурса, затраченного на адаптацию в пограничной зоне (т.е. в области $\Omega_\delta=\{x\in\Omega:\ d(x,\partial\Omega)<\delta\}$). Считая, что затраченный ресурс пропорционален среднему времени, проведенному одной особью в указанной зоне, которое, в свою очередь, пропорционально доле индивидуумов, находящихся в ней, мы можем записать

$$P(e,c)=K_1e+K_2cR_\delta(c)=\text{const}, \tag{21}$$

где

$$R_\delta(c) = U_c^\delta / U_c, \quad U_c^\delta = \int_{\Omega_\delta} \overline{u}_c(x)dx, \quad U_c = \int_{\Omega} \overline{u}_c(x)dx,$$

$\overline{u}_c(x)$ – положительное стационарное решение линейной задачи (18), (17), полученное для некоторого подходящего значения постоянного параметра e. Поскольку для оператора L_λ

$$\chi(e,c) = \chi(0,c) + e, \tag{22}$$

то в силу приведенных выше рассуждений такое значение e определяется единственным образом. (Поэтому вместо $\overline{u}_\lambda(x)$ с $\lambda=\{e,c\}$ мы пишем $\overline{u}_c(x)$).

Возникающая задача поиска оптимального значения c сводится, таким образом, к поиску $\overline{\lambda}$ из (20) при ограничениях (21). Исключая из (21) параметр e, получаем с учетом (22) задачу

$$F(c) = K_1\chi(0,c) - K_2 c R_\delta(c) \ \to \ \max_c \tag{23}$$

с ограничением (19) для $\lambda=(0,c)$. Поскольку изменение параметра e не влияет на ее решение, мы можем выбрать его апостериорно равным $-\chi(0,c)$, сводя тем самым (19) к стационарному варианту (18) при краевых условиях (17).

Стационарное уравнение (18) с $e=-\chi(0,c)$ имеет вид (далее везде $\Omega' = \Omega \setminus \Omega_\delta$, $\overline{u}(x) = \overline{u}_c(x)$)

$$a\Delta\overline{u}(x) - c\nabla\overline{u}(x) - \chi(0,c)\overline{u}(x) = 0 \quad \text{в } \Omega_\delta, \tag{24}$$

$$a\Delta\overline{u}(x) - \chi(0,c)\overline{u}(x) = 0 \quad \text{в } \Omega'.$$

Условия склейки на $\partial\Omega'$ определяются непрерывностью функции $u(x)$ и равенством нулю потока через границу $\partial\Omega'$:

$$c(x)u(x) = a(\nabla u_+(x) - \nabla u_-(x), \nu(x)), \tag{25}$$

где $\nu(x)$ – единичный вектор внешней (по отношению к Ω') нормали к

$\partial\Omega'$ в точке $x\in\partial\Omega'$, $\quad \nabla u_\pm(x) = \lim\limits_{\varepsilon\to+0} \nabla u(x \pm \varepsilon\nu)$.

Математическая постановка задачи эволюционной оптимальности сводится, таким образом, к поиску такого c, которое максимизирует функционал (23), входящие параметры которого таковы, что имеет место (24), (25) в $\partial\Omega'$ и (17) на $\partial\Omega$. При этом неизвестными являются также функции $\overline{u}(x)$ и $\chi(0,c)$.

Если $(c, \overline{u}(x) = \overline{u}_c(x), \chi(0,c))$ – решение поставленной задачи, то с учетом линейности из (25) получаем, что $\overline{u}(x)$ является также решением второго уравнения (24) при краевых условиях

$$((\nu(x), \nabla u(x) + \alpha_c(x)u(x))\,|_{x\in\partial\Omega'} = 0 \tag{26}$$

с некоторой подходящей функцией $\alpha_c(x)$.

Докажем теперь следующую теорему, из которой будет следовать основной результат этого параграфа.

Пусть $\Omega = \{x : |x| \le R\}$, $\chi(0,c)$ – собственное значение оператора L_λ, стоящего в правой части (18) с краевыми условиями (17), K_1 и K_2 – параметры из (21), $F(c)$ – функция из (23). Тогда верна следующая теорема.

Т е о р е м а 3. *Для области Ω при фиксированном K_2 и неограниченно возрастающем K_1 значение параметра с, при котором достигается максимум функции $F(c)$, будет неограниченно увеличиваться, а соответствующее ему значение $\chi(0,c)$ стремиться к нулю.*

Д о к а з а т е л ь с т в о. Будем рассматривать решения поставленной задачи, зависящие только от $r=|x|$. Тогда вместо первого уравнения (24) в $\Omega_\delta=\{x: R_\delta \le |x|< R,\ R_\delta=R-\delta\}$ имеем

$$au''+a(n-1)u'/r-cu'-c(n-1)u/r-\chi(0,c)u=0 \tag{27}$$

с краевыми условиями на границе $\partial\Omega=\{x:|x|=R\}$

$$u(R)=0 \tag{28}$$

вместо (17), и в области $\Omega'=\{x:|x|\le R_\delta\}$ вместо второго уравнения (24)

$$au''+a(n-1)u'/r-\chi(0,c)u=0 \tag{29}$$

с краевыми условиями на границе $\partial\Omega'=\{x: \ |x|=R_\delta\}$

$$u'(R_\delta)+\alpha_c u(R_\delta)=0. \tag{30}$$

Вместо (25) получим

$$au'(r)-cu(r)|_{r\,=\,R_{\delta+0}}=au'(r)|_{r\,=\,R_{\delta-0}}\ . \tag{31}$$

Функция $\overline{u}_c(r)$ должна удовлетворять условиям (27) - (29), (31) и быть непрерывной на отрезке $[0,R]$, что, в частности, означает ее ограниченность в нуле. Интегрируя (27) по r от R_δ до R с весом r^{n-1}, получим

$$r^{n-1}(au'(r)-cu(r))|_{R_{\delta+0}}^{R}=\chi(0,c)U_{\delta+}(u), \tag{32}$$

где $U_{\delta+}(u)=\int\limits_{R_\delta}^{R} r^{n-1}u(r)dr.$

Из (31) и (32) получаем

$$a(R^{n-1}u'(R)-R_\delta^{n-1}u'(R_{\delta-0}))=\chi(0,c)U_{\delta+0}(u). \tag{33}$$

Интегрируя (29) с весом r^{n-1} по отрезку $[0,R_\delta]$, получим

$$aR_\delta^{n-1}u'(R_{\delta-0})=\chi(0,c)U_{\delta-}(u), \tag{34}$$

где $U_{\delta-}(u)=\int\limits_{0}^{R_\delta} r^{n-1}u(r)dr,$ откуда с учетом (33) получаем

$$aR^{n-1}u'(R)=\chi(0,c)U(u), \tag{35}$$

где $U(u)=U_{\delta-}(u)+U_{\delta+}(u)=\int\limits_{0}^{R} r^{n-1}u(r)dr.$

Из положительности $u(r)$ и (28) в силу (35) получаем неположительность $\chi(0,b)$ при любых b. Далее, в силу доказанного, альтернативой может быть только $\chi(0,b)=0$ при некотором b, что в силу (35) влечет $u'(R)=0$, откуда в силу (27)-(29) вытекает $u(r)\equiv 0$, что противоречит предположению о нетривиальном выборе неотрицательного $u(r)$.

Обозначим через $\overline{\chi}(\alpha_b)$ максимальное собственное значение χ краевой задачи (29), (30) в области Ω'. Из вариационных свойств собственных значений вытекает монотонное убывание функции $\overline{\chi}$, так что $\overline{\chi}(\alpha_c) \geq \overline{\chi}(\infty) = \chi_m > -\infty$, где χ_m – максимальное собственное значение однородной краевой задачи Дирихле для уравнения (29) в области Ω'. Поскольку α_c в (30) выбирается так, чтобы $\overline{\chi}(\alpha_c) = \chi(0,c)$, то приведенное рассуждение позволяет установить следующие оценки:

$$\forall b \geq 0 \qquad -\infty < \chi_m \leq \chi(0,c) < 0. \tag{36}$$

Дальнейшие рассмотрения направлены на получение верхних и нижних оценок функции $\chi(0,c)$.

Во-первых, заметим, что функция $\chi(0,c)$ является непрерывной по своему аргументу c. Это следует, например, из непрерывности точечного спектра оператора по отношению к подчиненным ему возмущениям (см. [8]).

Во-вторых, в силу (36) и указанной непрерывности для любого $\overline{C} > 0$ найдется $\varepsilon(c)>0$ такое, что

$$\forall c \in [0,\overline{C}] \quad \chi(0,c) < -\varepsilon(\overline{C}) < 0. \tag{37}$$

Выберем $\overline{C}$ так, чтобы

$$\overline{C}(n-1) > -R\chi_m. \tag{38}$$

Тогда в силу (20) выполнено

$$c(n-1) > -r\chi(0,c) \text{ для } \forall c > \overline{C}, \quad r \leq R\,. \tag{39}$$

Фиксируем теперь $v_0 = -au'(R) > 0$ и рассмотрим систему

$$\partial_y w = v/a, \tag{40}$$

$$\partial_y v = (cq+\chi)w + (q - c/a)v,$$

с $w(y) = u(R-y)$, $q = (n-1)/(R-y)$, $\chi = \chi(0,b)$ с начальными условиями:

$$w(0) = 0, \quad v(0) = v_0 \tag{41}$$

на отрезке $y \in [0,\delta]$. Эта система получена из уравнения (26) заменой переменной $r=R-y$ с учетом (28). В случае выполнения (38), (39) она сохраняет положительный квадрант $\{w \geq 0,\ v \geq 0\}$ фазовой плоскости, что позволяет находить для ее решений верхние и нижние оценки

$$w_-(y) \leq w(y) \leq w_+(y), \quad v_-(y) \leq v(y) \leq v_+(y), \tag{42}$$

где $(w\pm(y),\ v\pm(y))$ – соответственно верхнее и нижнее решение системы (40), (41), полученные заменой в (40) величин q и χ на соответственно $q\pm$ и $\chi\pm$, где $q_+=(n-1)/R_\delta$, $q_-=(n-1)/R$, $\chi_+=0$, $\chi_-=\chi_m$.

Система (40), (41) имеет с q=const решение вида

$$w(y) = (sc)^{-1} v_0 (e^{\lambda_1 y} - e^{\lambda_2 y}), \tag{43}$$

где $s = ((a^{-1} + q/c)^2 + 4\chi/(ac))^{1/2}$, $\lambda_{1,2} = (c/a - q \pm cs)/2$.

Решения для $w\pm(y)$ получается из (43) заменой q и χ на $q\pm$ и $\chi\pm$.

Теперь построим верхнюю и нижнюю оценки $U\pm$ для функции $U(u)$ из (35).

Начнем с нижней оценки. В качестве таковой для $U_{\delta+}$ из (32) можно взять $U_{\delta+}^{-}=0.$ Для оценки снизу $U_{\delta-}$ из (34) заметим, что из принципа максимума для эллиптических уравнений, положительности u и (35) $u(r)\ge u(R_\delta)$ при $r\in[0,R_\delta],$ так что с учетом (42), (43)

$$U_{\delta-}(u)\ge\int_0^{R_\delta} r^{n-1}u(R_\delta)dr\ge w_-(\delta)R_\delta^n/n\ \ge\ v_0C_-\exp(\lambda_1^- -\varepsilon c),$$

где ε>0 может быть выбрано произвольно малым, $\lambda_1^-=l_-c+O(1)$ при $c\to\infty,$ $l_->0;$ $C_->0$ зависит только от выбора $\varepsilon,$ $\bar{C}$ и входных параметров (то же относится и ко всем последующим C с другими индексами). Итак, мы имеем

$$U_{\delta-}\ge v_0C_1\exp((l_- -\varepsilon)c+O(1). \tag{44}$$

Для верхней оценки $U_{\delta+}^{+}$ с учетом (42), (43)

$$U_{\delta+}^{+}=\int_0^{\delta}(R-y)^{n-1}w(y)dy\le R^{n-1}\int_0^{\delta}w_+(y)dy\le\ v_0C_+^+\exp(\lambda_1^+ +\varepsilon c),$$

где ε>0 произвольное, $\lambda_1^+=l_+c+O(1)$ при $c\to\infty$, $l_+>0$.

Для оценки сверху $U_{\delta-}$ представим $u(r)$ в области $r\in[0,R_\delta]$ в виде $u(r)=u(R_\delta)+z(r)$.. Как мы видели, $u(R_\delta)\le w_+(\delta)$, а $z(R_\delta)=0$, $z(r)\ge 0$, $r\le R_\delta$, так что $z'(R_\delta)\le 0$. Кроме того, в силу (33) и (36) для $z'(R_\delta)=u'(R_\delta-0)$ имеем $-z'(R_\delta)\le v_0(R_\delta/R)^{n-1}/a=C_zv_0$. Более того, функция $z(r)$ выпукла, так как $\Delta z(r)\le 0,$ так что $z(r)\le C_zv_0(R_\delta-r),$ $r\in[0,R_\delta].$ Интегрирование последнего неравенства с весом r^{n-1} по отрезку $[0,R_\delta]$ задает верхнюю оценку части $U_{\delta-}$, соответствующую z, через v_0 и входные данные.

Построение верхней оценки для $\int_0^{R_\delta} r^{n-1}u(R_\delta)dr$ ничем не отличается от построения нижней оценки для $U_\delta(u)$. Поэтому для $U_{\delta-}(u)$ имеем $U_{\delta-}(u)\le v_0[C_+^-\exp(\lambda_1^+ +\varepsilon c)+\ C_zR_\delta^{n+1}/n(n+1)]$, так что окончательно

$$U(u)\le v_0C_+\exp((l_+ +\varepsilon)c+O(1)). \tag{45}$$

Из (44) и (45) с учетом (35) получаем

$$\exp((-l_+ -\varepsilon)c+O(1))\le|\chi(0,c)|\le\exp((-l_- +\varepsilon)c+O(1)). \tag{46}$$

Из (46), (37) с учетом (36) и следует окончательное доказательство теоремы 3.

С л е д с т в и е. *В условиях теоремы* 3 *краевые условия третьей краевой задачи* $u'(R_\delta)+\alpha_cu(R_\delta)=0$ *на границе области* $\Omega_\delta=\{x\in\Omega: d(x,\partial\Omega)<\delta\}$ *будут приближаться к краевым условиям непроницаемости* $u'(R_\delta)=0.$

Д о к а з а т е л ь с т в о. Поскольку α_c из (30) экспоненциально убывает (т.к. $\alpha_c=-u'(R_\delta)/u(R_\delta)\le C_zv_0/\exp((l_- -\varepsilon)c+O(1)),$ то краевые условия (30) будут все в большей степени приближаться к краевым условиям непроницаемости.

Биологические примеры

Обычно критерий интенсивности адаптации популяции к внешним воздействиям рассчитывается путем введения оценки связности анализируемых параметров при помощи веса корреляционного графа $G=\sum|r_{i,j}|$, где $r_{i,j}$ – попарные коэффициенты корреляции. Возможно применение и других интегральных показателей, характеризующих взаимосвязи между параметрами.

1. Здесь мы показываем, что метод корреляционной адаптометрии может быть применен к оценке проведенного лечения на группах больных болезнью Жильбера [8]. Впервые применение данного метода для подобных задач, по-видимому, было проведено группой исследователей в [9], где оценивалась эффективность лечения вилюйского энцефаломиелита различными препаратами. В этих работах показано, что вес корреляционного графа снижается после проведенного лечения и чем эффективнее лечение, тем больше снижается вес графа. Таким образом, по динамике снижения веса корреляционого графа можно судить об эффективности проводимого лечения различными препаратами.

Болезнь Жильбера вызвана генетически обусловленным дефицитом фермента глюконилтрансферазы, с помощью которой в печеночных клетках из непрямого билирубина образуется прямой. При биохимическом исследовании крови выявляется повышение общего билирубина за счет непрямой фракции. Отмечается периодическая желтуха, слабость, утомляемость. Основной метод лечения больных - это прием препарата фенолбарбитала по 0.1г. два раза в день. В процессе лечения был обследован 51 больной. Были исследованы следующие биохимические показатели: билирубин в желчи, билирубин в крови, холиевая кислота, холестерин, липофосфаты.

Результаты расчетов

В этом разделе нами вычислены веса корреляционных графов $G_1=\sum_{i,j}|r_{i,j}|$ и $G_2=\sum_{|r_{i,j}|\geq 0.5}|r_{i,j}|$ для группы больных болезнью Жильбера до и после проведенного лечения. Были получены следующие результаты:

У больных до лечения

G_1=4.7 G_2=1.68.

У больных после лечения

G_1=4.19 G_2=1.45.

Максимально возможный вес корреляционного графа $G_{1m}(n)$ для n исследуемых параметров равен $G_{1m}(n)=n(n-1)/2$ при попарных коэффициентах корреляции, равных 1. В нашем случае при n=5 $G_{1m}(5)$=10. Введем коэффициент $g=G_1/G_{1m}$. Ясно, что он принимает значение от 0 до 1. В нашем случае до лечения g=0.47, после лечения g=0.419. Понятно, что чем ближе g к 0, тем более качественно было проведено лечение.

Анализируя полученные результаты, видим, что G_1, G_2 и g после проведенного лечения стали меньше, чем были до лечения. Таким образом, полученные результаты показывают, что при положительном воздействии на популяцию веса соответствующих корреляционных графов уменьшаются.

Оценка веса корреляционных графов и коэффициента g как критериев адаптационной перестройки организма дает возможность сравнивать различные методики лечения и выбирать среди них наиболее эффективные: чем сильнее падает вес корреляционного графа и g, тем более эффективна методика лечения данного заболевания.

2. Здесь исследовалась эффективность лечения больных с разной степенью ожирения с помощью корреляционной адаптометрии (10). В исследование было включено 70 больных в возрасте от 18 до 60 лет, страдающих ожирением 1-3 степени без сопутствующих заболеваний и с наличием осложнений функционального или органического характера. Все пациенты в зависимости от степени ожирения и характера сопутствующей патологии были разделены на 3

группы. В 1-ю группу исследования вошли больные ожирением преимущественно 1-й, а также 2-й степени без сопутствующей патологии. Вторую группу составили пациенты, страдающие ожирением 2-3 степеней в сочетании с функциональными нарушениями различных органов и систем организма (дискинетические расстройства органов пищеварительной системы, гипертоническая болезнь 1 степени, астенический синдром и т.д.). В 3-ю группу вошли больные, у которых на фоне ожирения 2 и 3 степеней констатировались органические поражения (язвенная болезнь, гипертоническая болезнь 3 степени, состояние после инфаркта, инсульта и т.д.).

Все пациенты в течение 30 дней получали традиционный курс лечения, направленный на снижение массы тела и коррекцию метаболических и органных нарушений, включавший диетотерапию, индивидуализированный комплекс лечебной процедуры, физио- и гидропроцедур, симптоматическую или патогенетическую фармакотерапию, адекватную имеющейся патологии.

Используемые варианты диет были редуцированы по калорийности (1200-1500 ккал), содержали 60-70 г. белка, 60-70 г. жира, 120-150 г. углеводов с исключением моносахаров, ограничением холестерина, пуриновых оснований, поваренной соли. Лечение пациентов 1-й группы ограничивалось только диетотерапией, 2-й группы – с дополнительным назначением симптоматических средств, 3-й – с включением патогенетической медикаментозной терапии. Состав тела пациентов оценивали методом биоимпедансного анализа с помощью анализатора «АВС-01 МЕДАСС». Биохимические показатели крови определяли на анализаторе открытого типа Конелаб.

Результаты расчетов

Исследование базы данных, включающих свыше 50 параметров клинической оценки, состава тела, фактического питания и биохимических показателей с применением метода главных компонент позволило выявить ряд наиболее информативных параметров. Ими оказались: масса тела (кг), жировая масса (кг), тощая масса (кг), общая вода (кг), а также содержание в крови мочевины (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), холестерина (моль/л) и триглицеринов (ммоль/л).

Далее были вычислены веса корреляционных графов $G = \sum_{|r_{i,j}| \geq 0.5} |r_{i,j}|$ для 3 групп больных ожирением до и после проведенного лечения. Полученные данные представлены в табл.1.

Таблица 1

Группа обследования	G до лечения	G после лечения
Группа 1	7.29	6.63
группа 2	9.93	7.49
группа 3	12.99	10.03

Анализ данных табл.1 показывает, что вес корреляционного графа G монотонно увеличивается от группы 1 к группе 3, то есть от более легких больных к более тяжелым. Аналогичная картина наблюдается у больных до и после лечения. Уровень значимости оценки веса графа G был задан равным 0.02 для всех вычислений.

На фоне проведенной диетотерапии вес корреляционного графа G после лечения становится меньше, чем до лечения, причем это наблюдается для всех 3 групп больных. При этом различия между группами несколько сглаживаются.

Полученные результаты показывают, что вес корреляционного графа является достаточно чувствительным показателем в группах пациентов с различными степенями ожирения. Увеличение веса корреляционного графа по группе оптимизированных показателей в той или иной степени связано с неблагоприятным воздействием фактора питания и разбалансированием процесса обмена веществ в организме.

Оценка веса корреляционных графов дает возможность довольно просто сравнивать различные методики диетотерапии заболеваний и выбирать среди них наиболее эффективные.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Карманова И.В., Разжевайкин В.Н., Шпитонков М.И.* Применение методики корреляционной адаптометрии к оценке реакции травянистых видов к стрессовым нагрузкам. // ДАН, 1996, т.346, №3, с.424-426.
2. *Седов К.Р., Горбань А.Н., Петушкова Е.В., Манчук В.Т., Шаламова Е.Н.* Корреляционная адаптометрия как метод диспансеризации населения. // Вестник АМН СССР, 1988, №5, с.69-75.
3. *Горбань А.Н., Манчук В.Е., Петушкова Е.В.* Динамика корреляций между физиологическими параметрами и эколого-эволюционный принцип полифакториальности. // Проблемы экологического мониторинга и моделирование экосистем. – Л.: Гидрометеоиздат, 1987, т.10, с.187-198.
4. *Разжевайкин В.Н., Шпитонков М.И.* Модельное обоснование корреляционной адаптометрии с применением методов эволюционной оптимальности. // ЖВМ и МФ, 2003, т.43, №2, с. 308-320.
5. *Градштейн И.С., Рыжик И.М.* Таблицы интегралов, сумм, рядов и произведений. – М.: Наука, 1971, 1108 с.
6. *Разжевайкин В.Н.* Устойчивость и эволюционная экстремальность: приложения квазилинейной теории к конкретным распределенным биологическим системам. – М.: ВЦ РАН, 1994, 34 с.
7. *Като Т.* Теория возмущений линейных операторов. – М.: Мир, 1973, 740 с.
8. *Разжевайкин В.Н., Шпитонков М.И., Герасимов А.Н.* Применение метода корреляционной адаптометрии в медико-биологических задачах. // Исследование операций (модели, системы, решения). – М.: ВЦ РАН, 2002, с.51-55.
9. *Зайцева О.И., Смирнова Е.В., Терещенко В.П., Чеусова Е.П.* Оценка эффективности проводимой терапии методом корреляционной адаптометрии. // Метод корреляционной адаптометрии в оценке антропоэкологического напряжения популяций. Межвузовский сборник. / Под ред. А.Н. Горбаня; КГТУ. – Красноярск: 1996, с. 67-80.
10. *Разжевайкин В.Н., Шпитонков М.И., Васильев А.В., Мальцев Г.Ю., Хрущева Ю.В.* Использование методики корреляционной адаптометрии для оценки эффективности лечения больных ожирением. // Исследование операций (модели, системы, решения). – М.: ВЦ РАН, 2006, с.28-34.

Поступила в редакцию 20.04.07