

УДК 519.242:535.36

Оптимизация эксперимента по светорассеянию для определения формы и размеров исследуемых молекул. Готлиб В.А., Седунов Е.В., Сидоренко Н.Г. // Научное приборостроение. Методы и приборы биотехнологии. Л.: Наука, 1988, с.3.

Рассматривается задача определения формы и размеров макромолекул в растворе путем измерения интенсивности рассеянного света под разными углами на установке лазерного светорассеяния. Для ее решения предлагается использовать априорную информацию теоретического характера о функциях рассеяния на молекулах разного типа в сочетании с методами планирования и анализа экспериментов в гильбертовом пространстве. Лит. - 5 назв., ил. - 1.

І. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ НАУЧНОГО ПРИБОРОСТРОЕНИЯ

В.А.Готлиб, Е.В.Седунов, Н.Г.Сидоренко (НТО АН СССР)

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА ПО СВЕТОРАССЕЯНИЮ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФОРМЫ И РАЗМЕРОВ ИССЛЕДУЕМЫХ МОЛЕКУЛ

Под статическим светорассеянием будем понимать эксперимент, в котором измеряется средняя за некоторое время интенсивность рассеянного света (в отличие от динамического светорассеяния, когда измеряются корреляции между интенсивностями в различные моменты времени). В подобном эксперименте при измерении угловой зависимости интенсивности рассеянного света, или как иначе говорят, индикатрисы рассеяния, удается получить информацию о таких свойствах молекул рассеивающего вещества, как молекулярная масса, форма и размеры молекул и т.д. (см., например, работы [1, 2]).

Для проведения такого рода экспериментов разрабатываются специальные установки, в частности, в НТО АН СССР создана лазерная установка ЛС-01, одним из режимов которой является статическое светорассеяние. Важным преимуществом установки ЛС-01 является ее полная автоматизация — управление ходом эксперимента, снятие данных и их обработка осуществляются с помощью микроЭВМ, входящей в состав установки. Это создало возможность для широкого применения на установке ЛС-01 математических методов оптимизации эксперимента и обработки данных.

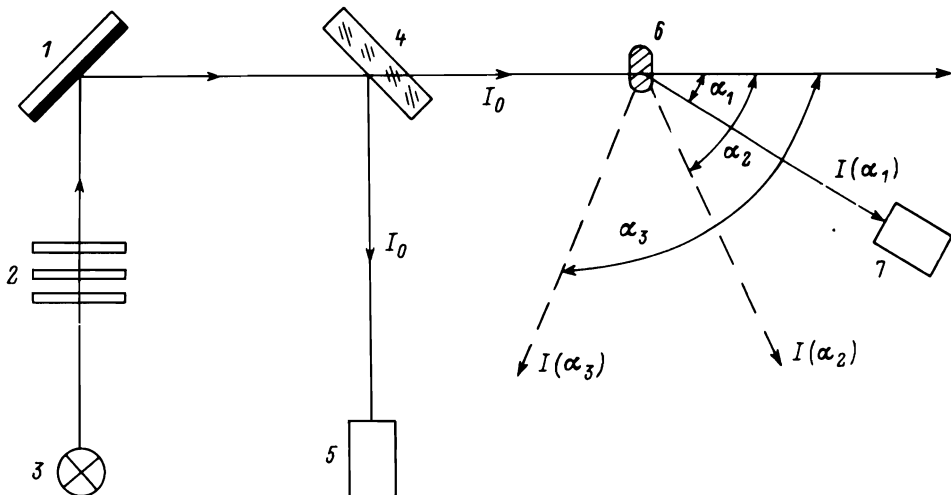
В настоящей работе излагается лишь один из математических методов, реализованных в программном обеспечении установки ЛС-01. Этот метод основан на теории оптимального планирования эксперимента в гильбертовом пространстве, разработанной в статьях [3, 4]. Излагаемый ниже материал представляет собой пример применения указанной абстрактной теории для решения конкретной задачи определения формы и размеров молекул в эксперименте по статическому светорассеянию.

Наряду с описанием метода настоящая работа содержит результаты численного моделирования эксперимента по светорассеянию и их сравнение с альтернативными подходами. Вопросам практического получения данным методом информации о форме и размерах исследуемых молекул на установке ЛС-01 предполагается посвятить отдельную статью.

Результаты настоящей работы были анонсированы в тезисах: [5].

Р а с с е я н и е с в е т а р а с т в о р а м и п о л и м е р о в
и и з м е р е н и е и н д и к а т р и с ы р а с с е я н и я

Начнем с краткого описания сведений по светорассеянию физико-технического характера (см. также работы [1, 2]). Пучок света от лазерного источника 3 (рисунок), пройдя светофильтры 2 и отразившись от зеркала 1, разделяется на светоделительной пластине 4 на два пучка. Интенсивность одного из них измеряется опорным фотоэлектронным умножителем (ФЭУ) 5, а другой пучок попадает в стеклянную кивету с исследуемым раствором макромолекул 6. Рассеянный молекулами раствора свет поступает на информационный ФЭУ 7, который снабжен поворотным устройством, что позволяет производить измерение интенсивности $I(\alpha)$ рассеянного света под разными углами α (для установки ЛС-01 $\alpha \in [2^\circ, 160^\circ]$).



Упрощенная схема измерения индикатрисы светорассеяния на установке ЛС-01

В таком эксперименте полезную информацию несет в себе величина $I_{и}(\alpha) = I(\alpha) - I_p(\alpha)$ – интенсивность избыточного рассеяния, где $I_p(\alpha)$ – интенсивность света, рассеянного под углом α чистым растворителем. Однако интенсивность $I_{и}(\alpha)$ зависит не только от физических характеристик рассеивающей среды, но и от внешних условий эксперимента – интенсивности I_0 луча лазера, рассеивающего объема V и расстояния r от фотоприемника до рассеивающего объема. Поэтому вместо абсолютной величины интенсивности $I_{и}(\alpha)$ удобно ввести нормированную величину $R(\alpha)$, называемую обычно фактором Ралея

$$R(\alpha) = I_{и}(\alpha) \frac{r^2}{I_0 V}.$$

Надо принять во внимание, что величина рассеивающего объема сама зависит от угла α , а именно

$$V = V_{90} / \sin \alpha,$$

где V_{90} – рассеивающий объем при $\alpha = 90^\circ$. Кроме того, имеет смысл путем нормировки фактора Ралея избавиться от влияния некоторых физических констант, таких как оптическая постоянная раствора K , молекулярная масса исследуемого вещества M и концентрация раствора C . Все эти константы так же как V_{90} , r , I_0 предполагаются известными (заданными априори либо измеряемыми в эксперименте). Для простоты изложения будем также считать, что растворитель идеальный, т.е. отсутствует взаимодействие между растворителем и растворенным веществом. Помимо этого будут предполагаться выполненными все стандартные условия ралеевского рассеяния (концентрация раствора должна быть достаточно мала, размеры молекул не слишком велики и т.д.).

Таким образом, в качестве анализируемой зависимости в данной задаче естественно рассмотреть функцию рассеяния вида

$$\gamma(\alpha) = \frac{r^2}{I_0 \cdot K \cdot M \cdot C \cdot V_{90}} I_{и}(\alpha) \cdot \sin \alpha$$

Функция $\eta(\alpha)$, часто называемая молекулярным фактором рассеяния, содержит информацию о форме и размерах исследуемых молекул. Для молекул определенной формы при заданном их характерном размере D известен теоретический вид функции $\eta(\alpha)$ [1]. Введем обозначение $Z := 2\pi D \lambda^{-1} \sin(\alpha/2)$, где λ — длина волны рассеянного света. Тогда для неразветвленных клубков со среднеквадратичным расстоянием между концами цепи, равным D , можно вывести соотношение

$$\eta(\alpha) := \eta_1(\alpha, D) = 2\xi^{-2}(e^{-\xi} - 1 + \xi), \quad (2)$$

где $\xi := 4Z^2$.

Для молекул, имеющих форму шарика диаметра D , известно представление

$$\eta(\alpha) := \eta_2(\alpha, D) = 9Z^{-6}(\sin Z - Z \cos Z). \quad (3)$$

Для молекул, обладающих формой тонкой палочки длины D , имеем

$$\eta(\alpha) := \eta_3(\alpha, D) = Z^{-1} \text{Si}(Z) - Z^{-2} \sin^2 Z, \quad (4)$$

где $\text{Si}(Z) = \int_0^Z (\sin t/t) dt$ — интегральный синус. Имеются выражения и для некоторых других форм молекул, но мы здесь ограничим рассмотрение этими тремя случаями.

Постановка задачи определения формы и размеров молекул

Заметим прежде всего, что в разложении правых частей выражений (2) — (4) в степенной ряд по Z участвуют только четные степени Z . Поэтому функции $\eta(\alpha)$ вида (2) — (4) являются на самом деле функциями от $x := \sin^2(\alpha/2)$. Сделаем в выражениях (2) — (4) замену переменной α на переменную x и будем считать, что функция η вида (1) есть функция от x , заданная на отрезке $[0, 1]$.

Далее положим

$$\eta(x, \theta) := \eta_i(\alpha, D), \quad (5)$$

где η_i — функция вида (2) — (4), $\theta = (i, D)$, $i = 1, 2, 3$; $D \in (0, \infty)$. Таким образом, вводя множество параметров θ вида

$$\theta := \{ \theta = (i, D) : i = 1, 2, 3; D \in (0, \infty) \}, \quad (6)$$

приходим к представлению функции рассеяния в виде

$$\eta(x) = \eta(x, \theta), \quad (7)$$

где $\theta \in \Theta$, Θ — заданное выше множество, причем в равенстве (7) предполагается, что функция $\eta(x, \theta)$ — функция от аргумента x и неизвестных параметров θ , заданная равенствами (2) — (4) и (5).

Пусть для углов рассеяния $\alpha_1, \dots, \alpha_n$ из $[2^\circ, 160^\circ]$ и соответствующих им точек x_1, \dots, x_n отрезка $[0, 1]$ получены результаты измерения

$\{y_j\}_{j=1}^n$ функции $\eta(x, \theta)$ со случайными ошибками $\{\varepsilon_j\}_{j=1}^n$:

$$y_j = \eta(x_j, \theta) + \varepsilon_j, \quad j=1, \dots, n, \quad (8)$$

где $E \varepsilon_j = 0$, $E \varepsilon_j \varepsilon_s = \sigma^2 \delta_{js}$, $j, s \in 1:n$, E - символ математического ожидания, δ_{js} - символ Кронекера.

Под планом эксперимента в схеме (8) естественно понимать совокупность $\xi = (x_1, \dots, x_n; \rho_1, \dots, \rho_n)$, состоящую из набора точек измерений $\{x_j\}_{j=1}^n$ (который назовем спектром плана ξ) и весов измерений $\{\rho_j\}_{j=1}^n$, таких что $\rho_j > 0$ ($j=1, \dots, n$) и $\sum_{j=1}^n \rho_j = 1$. Вес ρ_j отражает относительное время измерения в j -м угле (в установке ЛС-ОГ вес ρ_j представляет собой нормированное на единицу количество выборок, которые обрабатывает счетчик после того, как ФЭУ установлен на угол α_j).

Теперь на задачу определения формы и размеров рассеивающих свет молекул по результатам измерений $\{y_j\}_{j=1}^n$ в схеме (8) можно смотреть как на задачу нахождения пары $\theta^* = (i^*, D^*)$, обеспечивающей наименьшую невязку по взвешенному методу наименьших квадратов:

$$(i^*, D^*) = \underset{D > 0}{\text{Arg min}}_{i \in \{1, 2, 3\}} \sum_{j=1}^n \rho_j |y_j - \eta_i(x_j, D)|^2. \quad (9)$$

Если $\theta^* = (i^*, D^*)$, то номер i^* указывает на форму молекул (1 - клубка, 2 - шарика, 3 - палочки), а величина D^* указывает их характерный размер. Следует обратить внимание, что в задаче (9) функции $\eta_i(x_j, D)$ зависят от параметра D нелинейно, что создает обычные трудности, возникающие при нелинейной параметризации. Определение формы молекул из решения задачи (9) становится особенно трудным делом для небольших молекул (D порядка $0,05 \lambda$), так как для небольших D функции η_i вида (2) - (4) становятся плохо различимыми.

В связи с этим возникает необходимость применения статистических методов, позволяющих "сгладить" экспериментальные данные и тем самым повысить вероятность правильного определения формы молекул из решения задачи (9). Суть такого сглаживающего процесса состоит в использовании теоретической априорной информации о функции рассеяния $\eta(x)$ для построения с помощью некоторого аффинного оператора оценки $\hat{\eta}(x)$ функции $\eta(x)$. После этого решается задача (9), но вместо набора $\{y_j\}_{j=1}^n$ берется набор $\{\hat{\eta}(x_j)\}_{j=1}^n$, где $\{x_j\}_{j=1}^n$ - точки спектра плана ξ , по которому проводились измерения. Подобный метод предварительной обработки может применяться при любом заданном плане ξ , однако, для получения наилучших результатов желательно использовать оптимальный (например, в смысле среднеквадратичной аппроксимации функции $\eta(x)$) план эксперимента ξ^* .

Формализация априорной информации и описание метода

Используемый в данной работе метод является конкретизацией на рассматриваемый случай общего метода, разработанного в статьях [3, 4], что позволяет опустить здесь второстепенные детали.

Пусть для достаточно большого и фиксированного целого числа m непрерывная функция $\eta(x)$ достаточно хорошо приближается многочленом $(m-1)$ -й степе-

ни. На этом основании можно считать, что $\varrho(x)$ принадлежит линейному пространству \mathcal{H}^m многочленов степени не выше $(m-1)$.

Ограничимся случаем $n \geq m$, что дает возможность, используя обычный метод наименьших квадратов, построить по результатам измерения y_1, \dots, y_n функции $\varrho(x)$ в точках x_1, \dots, x_n спектра плана ξ несмещенную оценку $\bar{\varrho}(x)$:

$$\bar{\varrho} = \text{Arg} \min_{h \in \mathcal{H}^m} \sum_{j=1}^n p_j |y_j - h(x_j)|^2 \quad (10)$$

Эта стандартная оценка может быть улучшена в смысле точности среднеквадратичной аппроксимации, если исследователь располагает априорной информацией в виде вероятностного распределения γ элемента ϱ в пространстве \mathcal{H}^m . Естественно, что в таком виде априорная информация не присутствует в формулировке рассматриваемой задачи, но если формализовать априорные сведения о процессе светорассеяния на молекулах указанных выше трех типов, то их можно представить в виде вероятностной меры γ с конечным носителем в пространстве \mathcal{H}^m :

$$\gamma = (h_1, \dots, h_N; \varphi_1, \dots, \varphi_N), \quad (11)$$

где $\{h_i\}_{i=1}^N$ - конечный носитель меры γ , $h_i \in \mathcal{H}^m (i=1, \dots, N)$, а $\{\varphi_i\}_{i=1}^N$ - набор весов, $\varphi_i > 0 (i=1, \dots, N)$, $\sum_{i=1}^N \varphi_i = 1$. Практически это можно сделать следующим образом: в качестве носителя меры γ можно взять набор $h_{i\ell}(x) = \varrho_i(x, D_{i\ell}) (i=1, 2, 3; \ell=1, \dots, L)$ функций вида (2) - (4) при $x = \sin^2(\alpha/2)$; набор весов $\{\varphi_{i\ell}\}_{i=1, \ell=1}^3$, соответствующий этому носителю, следует взять так, чтобы вес $\varphi_{i\ell}$ отражал априорную вероятность того, что исследуемые молекулы имеют i -ю форму ($i=1, 2, 3$) и при этом их характерные размеры равны $D_{i\ell} (\ell=1, \dots, L)$. Для построения смещенной оценки $\hat{\varrho}$ (улучшающей несмещенную оценку $\bar{\varrho}$) по методу, предложенному в работах [3, 4], кроме эксперимента ξ , необходимо еще выбрать линейное подпространство \mathcal{H}_0 пространства \mathcal{H}^m . Для любой пары $\pi = (\xi, \mathcal{H}_0)$ оценка $\hat{\varrho}$ строится в виде

$$\hat{\varrho} = E\gamma + P_0(\bar{\varrho} - E\gamma), \quad (12)$$

где $\bar{\varrho}$ - оценка вида (10), $E\gamma = \sum_{i=1}^N \varphi_i h_i$ - среднее априорной меры γ , $P_0: \mathcal{H}^m \rightarrow \mathcal{H}_0$ - ортогональный проектор на подпространство \mathcal{H}_0 .

Качество оценки $\hat{\varrho}$ вида (12) будем характеризовать систематической среднеквадратичной ошибкой

$$B(\pi) = \int_{\mathcal{H}^m} \text{dist}^2(\varrho, E\hat{\varrho}) d\gamma(\varrho) \quad (13)$$

и случайной среднеквадратичной ошибкой

$$V(\pi) = E \text{dist}^2(\hat{\varrho}, E\hat{\varrho}). \quad (14)$$

В этих равенствах через $\text{dist}(\dots)$ обозначена метрика пространства \mathcal{H}^m :

$$\text{dist}(f, g) = \left(\int_0^1 |f(x) - g(x)|^2 dx \right)^{1/2}, \quad \forall f, g \in \mathcal{H}^m.$$

Заметим, что для несмещенных оценок $\bar{\eta}$ вида (10), которым соответствует $\pi = (\xi, \mathcal{H}^m)$, систематическая ошибка $B(\pi)$ равна нулю. Идея улучшения оценки $\bar{\eta}$ путем использования оценки $\hat{\eta}$ вида (12) состоит в том, чтобы при подходящем выборе пары $\pi = (\xi, \mathcal{H}_0)$ допустить незначительное увеличение систематической ошибки $B(\pi)$, но добиться более существенного уменьшения случайной ошибки $V(\pi)$, обеспечив тем самым уменьшение суммарной ошибки $J(\pi) = B(\pi) + V(\pi)$.

Таким образом, предлагаемый в данной работе метод определения формы и размеров молекул в эксперименте по светорассеянию можно кратко описать следующим образом.

1. Формализуется априорная информация о форме и размерах исследуемых молекул в виде вероятностной меры γ вида (11).

2. Находится оптимальная пара $\pi^* = (\xi^*, \mathcal{H}_0^+)$ на множестве пар вида

$$\Pi_d = \{ \pi = (\xi, \mathcal{H}_0) : \xi \in \Xi_m, \mathcal{H}_0 \subseteq \mathcal{H}^m, \dim \mathcal{H}_0 = d \},$$

где Ξ_m - множество планов ξ , спектр которых состоит из m точек отрезка $[0, 1]$ (m - размерность пространства \mathcal{H}^m). Для этого при каждой фиксированной размерности d пространства \mathcal{H}_0 ($d = 1, \dots, m$) решается методом, разработанным в статьях [3, 4], задача

$$\pi_d = \text{Arg} \min_{\pi \in \Pi_d} B(\pi), \quad (15)$$

$$\pi_d^* = \text{Arg} \min_{\pi \in \Pi_d^*} V(\pi), \quad (16)$$

где Π_d^* - множество решений задачи (15), $\Pi_d^* \subseteq \Pi_d$.

После того, как задачи (15) - (16) решены, находится оптимальная размерность d^* , обеспечивающая минимальную суммарную ошибку $J(\pi) = B(\pi) + V(\pi)$ на множестве Π_d :

$$d^* = \text{Arg} \min_{d=1, \dots, m} J(\pi_d).$$

В результате получаем оптимальную пару $\pi^* = (\xi^*, \mathcal{H}_0^*)$ вида $\pi^* = \pi_{d^*}$.

3. В соответствии с оптимальным планом $\xi^* = (x_1^*, \dots, x_m^*; \rho_1^*, \dots, \rho_m^*)$ проводится эксперимент по схеме (8).

4. По результатам измерения y_1, \dots, y_n , $n = m$, в пространстве \mathcal{H}^m строится несмещенная оценка $\bar{\eta}$ вида (10).

5. С помощью выражения (12) при $\mathcal{H}_0 = \mathcal{H}_{d^*}$ строится смещенная оценка $\hat{\eta}$.

6. Находятся сглаженные результаты измерений

$$\tilde{y}_j := \hat{\eta}(x_j), \quad j = 1, \dots, n, \quad n = m.$$

7. Решается задача (9) с заменой y_j на \tilde{y}_j , $j = 1, \dots, n$, $n = m$ и находится наиболее вероятная форма исследуемых молекул (т.е. номер i^*) и наиболее вероятный характерный размер таких молекул D^* . При этом можно поступать следующим образом. Для каждого i ($i = 1, 2, 3$) решаем задачу

$$D_i^* = \text{Arg} \min_{D > 0} \sum_{j=1}^m p_j^* |\tilde{y}_j - \eta_i(x_j^*, D)|^2$$

находим соответствующую минимальную невязку

$$R_i = \sum_{j=1}^m p_j^* |\tilde{y}_j - \eta_i(x_j^*, D_i^*)|$$

и вычисляем величины r_i , обратные к величинам R_i (при этом величины r_i нормируем так, чтобы в сумме они равнялись единице). Нетрудно понять, что чем ближе соответствующая величина r_i к единице, тем больше вероятность того, что молекулы в растворе имеют i -ю форму, поэтому величины r_1, r_2, r_3 можно рассматривать как оценки апостериорных вероятностей того, что молекулы имеют соответствующую форму.

Результаты численного моделирования

Рассмотрим некоторые типичные результаты обработки модельных данных, которые были получены при работе с программами, реализующими описанный выше метод. Эти программы входят в состав программного обеспечения установки ЛС-01. При описании результатов численного моделирования рассмотрим следующие три случая.

А. Планирование эксперимента и сглаживание экспериментальных данных не проводится, а сразу решается задача (9).

Б. Планирование эксперимента не проводится, но используется сглаживание экспериментальных данных с помощью оценки вида (12).

В. Используется оптимальный план ξ^* и сглаживание экспериментальных данных.

В указанных программах было принято, что функция $\eta(x)$ достаточно хорошо может быть приближена многочленом шестой степени, т.е. $m=7$. В первых двух случаях используем стандартный сканирующий план $\xi_{\text{ск}}$ с $n=m=7$, углами $\alpha_1 = 10^\circ, \alpha_2 = 30^\circ, \alpha_3 = 50^\circ, \alpha_4 = 70^\circ, \alpha_5 = 90^\circ, \alpha_6 = 110^\circ, \alpha_7 = 130^\circ$ и равными весами $p_j = 1/7$ ($j = 1, 2, \dots, 7$). Пусть априорная информация состоит в том, что все три формы молекул с равной вероятностью могут встретиться в эксперименте, но считается, что размеры молекул мы знаем достаточно точно. Предположим, что радиус инерции молекул (величина, которая не зависит от формы) равен примерно 30 нм при длине волны $\lambda = 632,8$ нм.

При такой априорной информации оптимальному плану ξ^* соответствуют углы $\alpha_1^* \approx 16,4^\circ, \alpha_2^* \approx 21,8^\circ, \alpha_3^* \approx 45,3^\circ, \alpha_4^* \approx 76,0^\circ, \alpha_5^* \approx 90,4^\circ, \alpha_6^* \approx 115,9^\circ, \alpha_7^* \approx 124,8^\circ$ с весами $p_1^* \approx 0,124, p_2^* \approx 0,067, p_3^* \approx 0,181, p_4^* \approx 0,191, p_5^* \approx 0,012, p_6^* \approx 0,382, p_7^* \approx 0,036$.

Модельные результаты измерения функции $\eta(x)$ по плану $\xi_{\text{ск}}$ или ξ^* получим по схеме (8), где случайные ошибки измерения разыграем следующим образом: $\varepsilon_j = \sigma \delta_j (7 p_j)^{-1/2}$, $j = 1, \dots, 7$ (здесь δ_j — псевдослучайные величины, равномерно распределенные на отрезке $[-1, 1]$). Возьмем $\sigma = 0,005$. При этом будем считать, что молекулы имеют форму шарика с радиусом инерции 30 нм, что соответствует диаметру шарика $D \approx 77,46$ нм (т.е. считается, что в (8) функция $\eta(x)$ имеет вид (3) с $D \approx 77,46$ нм).

Типичные результаты обработки таких модельных данных приведены в таблице . .

Таблица

1	2	3	4	5	6
А					
0,3383	0,3239	0,3508	0,3250	0,3515	0,3328
0,3114	0,3450	0,3126	0,3540	0,3062	0,3187
0,3503	0,3311	0,3364	0,3210	0,3423	0,3485
Б					
0,3403	0,3094	0,3459	0,3204	0,3426	0,2022
0,3227	0,3735	0,3141	0,3552	0,3193	0,5910
0,3370	0,3161	0,3400	0,3244	0,3381	0,2068
В					
0,1231	0,2426	0,4347	0,1326	0,2774	0,1707
0,7538	0,5093	0,1330	0,7347	0,1650	0,6525
0,1231	0,2481	0,3823	0,1327	0,5576	0,1768

для, соответственно, случаев А, Б, В (столбцы отвечают различным модельным экспериментам). Анализ этих результатов показывает, что в рассматриваемой ситуации работа программ в режиме А (т.е. непосредственное решение задачи (9)) практически не позволяет определить форму молекул (примерно с равной частотой наибольшим оказывается каждый из трех весов r_1 , r_2 и r_3). Предварительное сглаживание данных приводит к некоторому улучшению результатов (см. табл. Б). Если к тому же эксперимент проводить по оптимальному плану ξ^* , то частота правильного определения формы молекул существенно увеличивается (ср. значения веса r_2 , соответствующего шарикам, в табл. Б и В).

ЛИТЕРАТУРА

1. Эскин В.Е. Рассеяние света растворами полимеров и свойства макромолекул. - Л.: Наука, 1986.
2. Huglin M.B. (Ed.) *Light Scattering from Polymer Solutions*. London, New York Academic Press, 1972.
3. Седунов Е.В., Сидоренко Н.Г. // Заводская лаборатория. 1986, Т.52, № 1, с.37-41.
4. Седунов Е.В., Сидоренко Н.Г. // Кибернетика. 1987, Т.53, № 2, с.58-64.
5. Готлиб В.А., Седунов Е.В., Сидоренко Н.Г. // Тез. докл. УШ Всес. конф. "Планирование и автоматизация эксперимента в научных исследованиях", Л., 1986, с.23.