

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

На правах рукописи



ИШБУЛАТОВ Юрий Михайлович

**НЕЛИНЕЙНАЯ ДИНАМИКА КОНТУРОВ АВТОНОМНОГО
КОНТРОЛЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ: АНАЛИЗ ВРЕМЕННЫХ РЯДОВ,
РАДИОФИЗИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ, РЕКОНСТРУКЦИЯ
УРАВНЕНИЙ**

01.04.03 - Радиофизика
03.01.02 - Биофизика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научные руководители:
доктор физико-математических наук,
доцент **Карavaев Анатолий Сергеевич**

доктор медицинских наук,
доцент **Киселев Антон Робертович**

Саратов – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЧИН НЕРЕГУЛЯРНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ХОДЕ ИЗУЧЕНИЯ ДИНАМИКИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.....	21
1.1. Введение.....	21
1.2. Экспериментальные данные.....	23
1.3. Методы нелинейного анализа.....	24
1.3.1. Математическая модель.....	24
1.3.2. Меры сложности.....	31
1.4. Сравнение экспериментальных и модельных данных.....	32
1.5. Результаты.....	34
1.6. Выводы по первой главе.....	41
ГЛАВА 2. УТОЧНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ МОДЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ УПРАВЛЯЮЩЕГО ПАРАМЕТРА – ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ КРОВИ.....	42
2.1. Введение.....	42
2.2. Методы анализа и экспериментальные данные.....	42
2.2.1. Одобрение этического комитета.....	43
2.2.2. Модификации модели.....	43
2.2.3. Экспериментальные данные.....	44
2.2.4. Методы анализа данных.....	45
2.2.5. Подбор параметров модели.....	47
2.3. Динамика модели при изменении управляющего параметра – гидростатического давления крови.....	56
2.4. Изучение границ применимости метода оценки направленной связи, основанного на построении индивидуальных и совместных моделей фазовой динамики, на примере анализа сигналов математической модели кровообращения.....	61

2.5. Сопоставление методов оценки силы взаимодействия, основанных на расчете суммарного процента фазовой синхронизации и кросс-рекуррентном анализе, на примере анализа сигналов математической модели кровообращения.....	64
2.6. Использование полиномиальных моделей для детектирования клеток меланомы в системе проточной цитометрии.	69
2.6. Выводы по второй главе.....	72
ГЛАВА 3. СОПОСТАВЛЕНИЕ МЕТОДОВ РЕКОНСТРУКЦИИ ПАРАМЕТРОВ ГЕНЕРАТОРОВ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ ПЕРВОГО ПОРЯДКА НА ПРИМЕРЕ АНАЛИЗА РЕАЛИЗАЦИЙ КОНТУРА РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.....	73
3.1. Введение.....	74
3.2. Методы реконструкции.....	75
3.3. Исследуемые системы.....	79
3.4. Результаты анализа модельной системы.....	83
3.5. Результаты анализа сигналов радиофизического генератора.....	90
3.6. Выводы по третьей главе.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	99
БЛАГОДАРНОСТИ.....	102
СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Изучение динамики элементов сложных многокомпонентных систем реального мира в ходе их математического моделирования и анализа экспериментальных временных рядов является одним из важных направлений радиофизики. Необходимость широкого использования подходов радиофизики и нелинейной динамики возникает при изучении полупроводниковых структур [1], электронных устройств [2-5] механических [6], оптических [7], радиофизических систем [8]. Особое значение радиофизические методы и подходы имеют при анализе колебаний биофизических систем, оставаясь в этой области одним из основных исследовательских инструментов [9, 10]. Теория колебаний, нелинейная динамика и подходы синергетики обобщают изучаемые колебательные явления в неоднородных, нелинейных и нестационарных системах различной природы, позволяя использовать методы и подходы радиофизики, как универсальное средство исследования сложных объектов в ходе решения фундаментальных и прикладных задач [11].

Однако, как правило, на эффективное решение задач исследования динамики сложных натуральных систем можно рассчитывать, только в случае адаптации методов анализа и обработки данных под особенности конкретных исследуемых объектов и при построении “из первых принципов” (на основе физических соображений) математических моделей исследуемых объектов с максимальным использованием априорной информации об объекте исследования. Это характерно для работы с любыми экспериментальными данными, однако особенно остро проблема проявляется при исследовании биофизических объектов, которые отличаются сложностью, высокой размерностью, нестационарностью, демонстрируют хаотическую динамику и содержат стохастические компоненты различной природы [12].

Эффективность и универсальность подходов радиофизики и нелинейной динамики иллюстрируется в диссертации при изучении хаотической динамики в неравновесной биофизической системе в ходе анализа экспериментальных данных и временных реализаций развиваемых математических моделей, которые оказываются способны описать некоторые особенности динамики сердечно-сосудистой системы и контуров автономной регуляции кровообращения.

Актуальность и важность решаемых в диссертации задач подчеркивается объектом, выбранным в качестве примера приложения радиофизических методов анализа сигналов – сердечно-сосудистой системы человека. Уточнение и развитие фундаментальных физических представлений об особенностях функционирования этой системы имеет значение для понимания функционирования сложных систем реального мира, для решения прикладных задач медицинской терапии и диагностики, а также создание в перспективе персонифицированной математической модели элементов сердечно-сосудистой системы.

Целью диссертационной работы является развитие построенных из радиофизических и биофизических соображений математических моделей, позволяющих объяснять динамику контуров автономного контроля кровообращения, исследование сложной нелинейной (в том числе, хаотической) динамики таких моделей на основе использования методов радиофизики и теории колебаний в том числе, при изменении управляющих параметров, использование модели для апробации и уточнения параметров методов диагностики фазовой синхронизации и направленных связей и решение задачи реконструкции параметров элементов такой колебательной системы по временным рядам, что является шагами в направлении изучения фундаментальных закономерностей функционирования сложных колебательных систем и разработки персонифицированной модели элементов регуляции кровообращения.

Для достижения поставленной цели решались следующие **основные задачи:**

1. Изучение нерегулярных колебаний предложенной модели в виде неавтономного нелинейного генератора с запаздывающей обратной связью 4 порядка в ходе оценки численных мер сложности, характеризующих свойства фазового пространства модели.
2. Уточнение при анализе экспериментальных данных параметров и исследование динамики предложенного неавтономного нелинейного генератора с запаздывающей обратной связью 4 порядка при вариации управляющего параметра, моделирующего гидростатическое давление крови при смене положения тела человека.
3. Изучение свойств оценки направленной связи при использовании известного метода, основанного на построении индивидуальных и совместных моделей фазовой динамики, при анализе временных реализаций различной длительности, полученных от предложенной многокомпонентной системы, демонстрирующей хаотическую динамику и содержащей стохастические компоненты.
4. Сопоставление методов решения обратной задачи при восстановлении параметров генератора с запаздывающей обратной связью первого порядка, который описывает один из рассматриваемых контуров автономной регуляции, на примере анализа сигналов радиофизической установки и временных реализаций модельных нелинейных осцилляторов, полученных в численных экспериментах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы. Объем диссертации – 116 страниц, включая 22 страницы иллюстраций и 10 страниц списка литературы из 93 наименований.

Во введении обоснована актуальность проводимых в работе исследований, их научная новизна и практическая значимость, их достоверность и личный вклад соискателя, сформулированы цель и задачи

диссертации, кратко изложено содержание работы, основные положения и результаты, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации результатов. Во введении также обсуждается предмет исследования.

В первой главе подходы радиофизики и нелинейной динамики используются для получения фундаментальной информации о причинах нерегулярности сердечного ритма, при исследовании временных реализаций предложенной математической модели кровообращения [78].

Проведенный обзор известных математических моделей системы кровообращения [13-15] позволил сделать вывод о том, что высокая сложность объекта часто вынуждает исследователей упрощать элементы моделей. Это ограничивает возможности исследователей по моделированию системы кровообращения и изучению нелинейной динамики контуров автономной регуляции кровообращения. Поэтому в диссертации на основе известных экспериментальных результатов [16, 17] предложена математическая модель, учитывающая автоколебательные свойства контуров автономной регуляции. Модель является системой дифференциальных уравнений 4-го порядка, часть уравнений содержит запаздывания [78-80,82,90,91]. Контур симпатического автономного контроля является генератором с запаздывающей обратной связью (ГЗОС) первого порядка с частотой автоколебаний около 0.1 Гц, контур повышает, соответственно, тонус сосудов и частоту сердечных сокращений, когда давление слишком низкое.

По временному ряду последовательности интервалов между сердечными сокращениями модели рассчитывались старший показатель Ляпунова и фрактальная размерность, в том числе при отключенных шумах, при отключении контуров автономной регуляции и при регулярном дыхании.

Старший показатель Ляпунова (λ_0) рассчитывался по алгоритму Розенштейна [18], основанному на поиске ближайших соседей для каждой точки аттрактора и последующим расчетом средней скорости их расхождения.

Расчет фрактальной размерности (d) осуществлялся по алгоритму Грассбергера [19] через расчет корреляционного интеграла.

Расчет мер сложности требовал реконструкции фазового пространства системы по временному ряду. На основании обзора литературы [20], для реконструкции аттрактора был выбран метод задержек. С целью определить размерность вложения был произведен расчет λ_0 при нескольких пробных значениях размерности D , от 6 до 26. Для анализа использовался экспериментальный временной ряд – последовательность временных интервалов между сокращениями сердца. Экспериментальный временной ряд интерполировался и перевыбранный до частоты 5 Гц и разбивался во временной области на окна по 1500 секунд.

Было установлено, что оценка λ_0 остается положительной при росте размерности вложения D , также снижается разброс оценки. Принимая во внимания результаты Bezerianos [21], который оценил размерность пространства вложения как 5-6, и теорему Таккенса, дальнейшие расчеты приводились при $D = 13$.

Был исследован вопрос выбора длительности участка временной реализации для оценки рассчитываемых показателей. Показано, что использование временных реализаций длительностью от 1000 секунд и более позволяет снизить флуктуации оценок до 6.6%.

Для экспериментальных данных полученные оценки показателей составили $\lambda_0 = 0.027 \pm 0.005$ и $d = 2.185 \pm 0.146$, для сигналов математической модели - $\lambda_0 = 0.029 \pm 0.002$ и $d = 2.234 \pm 0.023$. Модель демонстрировала количественное соответствие экспериментальным данным, значения были λ_0 положительными в обоих случаях, значения d – дробными. В модели без шумов и нерегулярности в дыхании λ_0 остается положительным - 0.0024 ± 0.0008 , а d остался дробным - 2.014 ± 0.004 . В модели с регулярным дыханием $\lambda_0 = 0.032 \pm 0.002$ и $d = 2.276 \pm 0.016$. При использовании экспериментального дыхания $\lambda_0 = 0.028 \pm 0.002$ и $d = 2.224 \pm 0.018$.

На основе результатов расчета мер сложности были получены аргументы в пользу гипотезы [22, 23] о важности хаотической динамики контуров автономной регуляции ССС и шумов, происходящих из центральной нервной системы, в генерации нерегулярности ритма сердца. Показано, что нерегулярность дыхания не оказывает существенного воздействия на нелинейно-динамические характеристики ритма сердца [78].

Во второй главе с помощью разработанной модели моделировался известный и широко используемая в экспериментальных исследованиях тест с пассивным переходом испытуемого из положения лежа в положение стоя [88].

По экспериментальным и модельным временным рядам последовательностей интервалов между сердечными сокращениями рассчитывались известные индексы, характеризующие степень активации автономной регуляции [25, 26].

С целью оценить силу взаимодействия между контурами автономной регуляции использовался предложенный ранее индекс - суммарный процент фазовой синхронизации S [27]. Мгновенные фазы временных реализаций вводились с использованием преобразования Гильберта [28]. Интервалы синхронизации детектировались, когда на разнице фаз сигналов наблюдались горизонтальные участки. Индекс S затем вычислялся как отношение суммарной продолжительности участков синхронизации к длительности реализации.

Расчет представленных выше индексов показал соответствие модели и экспериментальных данных. Данные представлены далее в формате среднее значение \pm стандартное отклонение. Разброс некоторых индексов модели был значительно ниже, разброса экспериментальных индексов, и потому не приводился. Ритм сердца вырос в эксперименте с 1.13 ± 0.24 Гц до 1.47 ± 0.27 Гц, в модели с 1.07 Гц до 1.30 Гц. LF вырос в эксперименте с 795 ± 931 мс² до 1251 ± 3074 мс², в модели с 272 ± 38 мс² до 1106 ± 109 мс². HF уменьшился в эксперименте с 1232 ± 2603 мс² до 637 ± 1936 мс², в модели с 1162 ± 89 мс² до

$648 \pm 50 \text{ мс}^2$. S индекс вырос в эксперименте с $38 \pm 6 \%$ до $47 \pm 10 \%$, в модели с $65 \pm 6 \%$ до 100% .

Наличие модели позволило исследовать динамику сигналов, которые недоступны экспериментальной регистрации. Средний уровень активности контура автономной регуляции ритма сердца вырос с 0.13 ± 0.005 до 0.20 ± 0.01 , активности контура регуляции тонуса сосудов снизилась с 2.23 ± 0.005 до 0.75 ± 0.01 . Также заметно увеличение амплитуды 0.1 Гц автоколебаний обоих контуров, что иллюстрируется ростом индекса LF.

Увеличение амплитуды автоколебаний позволило объяснить наблюдающийся в эксперименте и при моделировании эффект увеличения индекса синхронизации S между контурами автономной регуляции.

Таким образом, создание в данной главе математической модели системы кровообращения позволило описать динамику кровообращения во время широко используемого эксперимента с пассивным переходом из положения лежа в положение стоя, исследовать поведение динамических переменных, недоступных непосредственному экспериментальному наблюдению и объяснить эффект увеличения относительного времени фазовой синхронизации контуров регуляции через увеличение амплитуды их автоколебаний [88].

Во второй главе модель кровообращения, развитая на основе радиофизических принципов и представляющая собой неавтономную систему 4 порядка с запаздывающей обратной связью, также применялась для исследования границ применимости и апробации методов нелинейной динамики. Актуальность данной задачи обусловлена тем, что апробация методов на примере анализа более простых систем, в частности классических осцилляторов, не дает полного представления о границах применимости методов при анализе сигналов сложных объектов реального мира, в том числе биологических объектов.

На примере анализа сигналов предложенной модели [81, 89] сопоставлялись возможности индекса суммарного процента фазовой

синхронизации и подходов, основанных на кросс-рекуррентном анализе, по диагностике силы взаимодействия между контурами автономного контроля. Модель исследовалась в нескольких колебательных режимах, в которых последовательно уменьшалась сила взаимодействия контуров автономного контроля. Индекс S позволял диагностировать снижение силы взаимодействие контуров автономного контроля, в отличие от индексов, основанных на кросс-рекуррентном анализе [29], а именно индекса L – средней длины диагональных линий на кросс-рекуррентной диаграмме; L_{\max} - максимальной длины диагональных линий; $ENTR$ – энтропии Шеннона, рассчитанной по распределению длин диагональных линий; TT - средней длины вертикальных линий; V_{\max} - максимальной длины вертикальных линий [85].

На примере анализа сигналов предложенной модели исследовалась зависимости смещения и разброса оценки величины направленной связи между контурами автономного контроля модели, рассчитываемой методом моделирования фазовой динамики [30], от длительности анализируемого участка временной реализации [84]

В исследованиях, выполненных на более простых системах, было установлено, что для получения несмещенной оценки достаточно 60 характерных периодов [31]. Однако при исследовании сигналов сложной модели, более приближенной к объектам реального мира, было показано, что при длительностях временных реализаций менее 120 характерных периодов оказываются смещенными, а при длительностях 120 характерных периодов и более становятся несмещенными, причем стандартное отклонение оценки этих коэффициентов уменьшается с ростом длины анализируемой реализации. Коэффициент вариации составляет 19.1% при длительности реализации 120 и 7.6% при длительности реализации 240 характерных периодов колебаний [84].

Математические модели, разрабатываемые из первых принципов, полезны для развития фундаментальных знаний о системах реального мира и

апробации методов анализа данных. Модели, воспроизводящие форму сигналов, также имеют большое значение для радиофизики при апробации методов анализа данных или разработки таких методов. В частности, сопоставление коэффициентов модельных полиномов 15 порядка, оцененных по временным реализациям акустических откликов в системе фотоакустической проточной цитометрии, позволило отличить частицы меланомы от форменных частицы крови с вероятностью $p = 0.001$ [87,93].

В первых двух главах диссертации исследовалась нелинейная динамика предложенной из первых принципов неавтономной системы с запаздывающей обратной связью 4 порядка. Развита на основе радиофизических методов модель оказалась применима для решения биофизической задачи моделирования динамики элементов кровообращения.

Наличие построенной из первых принципов математической модели объекта, параметры которой имеют физический смысл, позволяет решать ряд важных задач, в частности обратную задачу восстановления параметров модельного уравнения объекта по временным рядам, что является перспективным способом оценки важных параметров, недоступных прямому измерению.

В третьей главе делается шаг в этом направлении в ходе сопоставления методов реконструкции по временным рядам параметров одного из контуров системы, рассматриваемой в главах 1 и 2, который может быть описан в виде дифференциального уравнения 1 порядка с запаздыванием [80, 83, 92]. Задача реконструкции параметров систем высокой размерности и с большим количеством параметров нетривиальна и часто нерешима на практике, поэтому в данной главе, следуя работам Ringwood [32], решается задача реконструкции параметров отдельного контура, без учета его взаимодействия с другими элементами модели. Модель контура принадлежит к классу ГЗОС. Подобные системы с запаздыванием описывают оптические [33, 34] , биофизические [35] и другие системы.

В главе рассматривалась математическая модель контуров автономной регуляции сердечно-сосудистой системы, реализованная в виде периодического ГЗОС первого порядка с собственной частотой колебаний 0.1 Гц [80,92]. К временным реализации данной системы аддитивно добавлялся нормально распределенный измерительный некоррелированный шум с нулевым средним.

Также был исследован хаотический ГЗОС первого порядка, реализованный в виде гибридной радиофизической установки [83].

В главе были сопоставлены несколько методов реконструкции подобных ГЗОС первого порядка: метод, основанный на использовании системы с синхронным откликом [36], оценка автокорреляционной функции; построение статистики распределения экстремумов [37]; подсчет информационной энтропии [38]; оценка меры гладкости проекции траектории системы в двумерное пространство [39]; расчет филл-фактора траектории системы в трехмерное пространство [40].

Методы сопоставлялись на примере анализа временных реализации модельного периодического ГЗОС первого порядка в присутствии измерительных и динамических шумов различной интенсивности. Метод считался работоспособным, если погрешность оценки τ_0 не превышала 1%, при реконструкции 100 временных рядов системы при разных реализациях шумов (интенсивность измерительных шумов приводится относительно стандартного отклонения не зашумленной временной реализации).

Было установлено, что метод, основанный на использовании вспомогательной системы с синхронным откликом, применим в диапазоне измерительных шумов 0-4% и диапазоне динамических шумов 0-10%. Остальные методы оказались неприменимы в условиях шумов.

Метод использующий систему с синхронным откликом, в случае отсутствия шумов, позволял провести реконструкцию с относительной погрешностью менее 1 % по временной реализации продолжительностью

2000 дискретных отсчетов, 5.5 времен запаздывания или 2 характерных периода.

Также данный метод был применен к анализу гибридного радиофизического хаотического ГЗОС. Результаты представлены в таблице 1. Реконструкция была осуществлена с ошибками менее 1% по временной реализации продолжительностью 400 дискретных отсчетов или 1.5 времени запаздывания или 2.2 характерных периода. Приведенные результаты указывают на применимость метода к коротким временным реализациям.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Предложенная математическая модель демонстрирует хаотическую динамику, что наряду с наличием в модели стохастических компонент объясняет нерегулярные осцилляции динамической переменной, описывающей сердечные сокращения, о чем свидетельствуют положительные значения старшего показателя Ляпунова и дробные значения корреляционной размерности, оцененные по временным рядам математической модели системы кровообращения, в том числе, в отсутствие стохастических воздействий, при этом сделанные по временным рядам оценки мер сложности количественно соответствуют значениям, полученным при анализе экспериментальных данных.
2. Взаимодействие двух контуров предложенной из физических соображений математической модели позволяет объяснить динамику модели при изменении управляющего параметра, имеющего смысл гидростатического давления крови, при моделировании изменения положения тела человека из горизонтального в вертикальное, включая: увеличение основной частоты автоколебаний, увеличение амплитуды соответствующей спектральной составляющей, а также увеличение относительного времени наблюдения фазовой синхронизации этих контуров.
3. Исследование зависимости смещения и разброса оценки величины направленной связи, рассчитываемой методом моделирования фазовой динамики, от длительности анализируемого участка временной реализации,

проведенное при анализе взаимодействия контуров предложенной модели, продемонстрировало, что оценки средних значений коэффициентов связи при длительностях временных реализаций менее 120 характерных периодов оказываются смещенными, а при длительностях 120 характерных периодов и более становятся несмещенными, причем стандартное отклонение оценки этих коэффициентов уменьшается с ростом длины анализируемой реализации, так коэффициент вариации составляет 19.1% при длительности реализации 120 и 7.6% при длительности реализации 240 характерных периодов колебаний.

4. Метод реконструкции, основанный на использовании дополнительной системы с синхронным откликом, имеющей структуру, аналогичную структуре анализируемой системы, позволяет восстановить параметры модельного уравнения в виде генератора первого порядка с запаздывающей обратной связью (включая время запаздывания, параметр инерционности, нелинейную передаточную характеристику) по коротким периодическим временным рядам длительностью от 4 характерных периодов колебаний, демонстрируя лучшую устойчивость к измерительным шумам, чем такие известные подходы, как: анализ автокорреляционной функции, оценка взаимной информации, расчет статистики распределения экстремумов временной реализации, оценка величины филл-фактора, проецирование фазовой траектории анализируемой системы в специальном образом выбранное подпространство низкой размерности с оценкой меры гладкости данной проекции.

Научная новизна результатов работы состоит в следующем

1. Установлено, что значения оценок старшего Ляпуновского показателя и корреляционной размерности, сделанные по хаотическим временным рядам предложенной модели кровообращения, разработанной в виде неавтономного нелинейного генератора с запаздывающей обратной связью 4 порядка, соответствуют оценкам этих мер сложности, сделанным по

экспериментальным временным реализациям последовательности интервалов между сердечными сокращениями здоровых испытуемых.

2. Показано, что процесс дыхания не оказывает в предложенной модели статистически значимого влияния на значения мер сложности, при использовании в качестве дыхания сигналов гармонического осциллятора, стохастического осциллятора и экспериментальных временных рядов.

3. Показано, что вариация управляющего параметра, имеющего смысл гидростатического давления крови, в предложенной модели кровообращения приводит к увеличению амплитуды автоколебаний и изменению относительного времени фазовой синхронизации контуров, входящих в ее состав, причем свойства колебаний временных рядов модели оказываются количественно близки к свойствам сигналов, зарегистрированных в экспериментах с изменением положения тела человека.

4. Показано, что изменение управляющего параметра предложенной модели, имеющего физический смысл гидростатического давления крови, при моделировании изменения положения тела человека из горизонтального в вертикальное приводит к увеличению амплитуды автоколебаний ее контуров, которые могут рассматриваться, как модели элементов автономного контроля кровообращения, причем такая динамика контуров объясняет наблюдающееся увеличение относительного времени синхронизации этими контурами.

5. Показано на примере анализа предложенной неавтономной системы с запаздывающей обратной связью 4 порядка, что полученные ранее в известных работах значения длительности временных реализаций эталонных нелинейных осцилляторов, обеспечивающие несмещенные оценки коэффициентов направленной связи при использовании метода моделирования фазовой динамики, оказываются значительно занижены в случае анализа реализаций более сложных систем и для этого случая сделаны необходимые оценки требуемой длительности реализаций.

6. Впервые проведенная оценка по временному ряду сигнала фотоакустического отклика циркулирующей в крови частицы меланомы коэффициентов полиномиальной модели, описывающей характерные особенности формы сигнала фотоакустического отклика, позволяет детектировать клетки меланомы среди нормальных форменных частиц крови.

7. Проведенное сопоставление методов реконструкции модельных уравнений генераторов с запаздыванием первого порядка продемонстрировало, что подход, основанный на использовании вспомогательной системы с синхронным откликом позволяет восстанавливать по коротким периодическим временным рядам длительностью от 4 характерных периодов колебаний время запаздывания, постоянную времени инерционного элемента и параметры нелинейной передаточной характеристики, в том числе, в присутствии стохастических воздействий на динамику системы и/или измерительного шума, что продемонстрировано в ходе реконструкции параметров модельного автогенератора, также показано, что указанный подход имеет преимущества по сравнению с другими известными методами решения обратной задачи, при реконструкции по коротким временным рядам параметров хаотических генераторов с запаздывающей обратной связью, что продемонстрировано в численном эксперименте и при анализе экспериментальных временных реализаций радиофизического генератора.

Научное и практическое значение результатов работы.

Разработка и исследование динамики математических моделей, а также развитие методов решения обратных задач восстановления параметров нелинейных систем различной природы, представляют фундаментальный интерес для понимания динамики сложных объектов, выявления общих колебательных закономерностей в системах различной природы и дальнейшего развития методов радиофизики. Полученные результаты активно используются при выполнении научных исследований (в том числе, в рамках Мегагрантов, проектов РНФ, РФФИ, государственного задания) и

ведения педагогической работы со студентами и аспирантами на базе Саратовского госуниверситета им. Н.Г. Чернышевского и СФ ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН.

На базе проведенных фундаментальных исследований были получены важные прикладные результаты. Реализованные в виде компьютерных программ модели, методы решения обратных задач и методы диагностики связей используются коллегами из Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (научная группа директора НИИ Кардиологии СГМУ им. В.И. Разумовского профессора Гриднева В.И.) и НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (научная группа профессора, чл.-корр. РАН Бокерия О.Л.) для развития методов медицинской диагностики и терапии патологий сердечно-сосудистой системы. На основе полученных результатов решается важная задача создания персонифицированной математической модели системы кровообращения. В рамках выполнения Мегапроекта совместно с коллегами из клиники Шарите (группа профессора Пензеля Т., Берлин) и из института климата Потсдама (профессор Куртс Ю., Потсдам) решаются задачи математического моделирования и исследования динамики системы кровообращения во время сна в том числе, для пациентов, страдающих нейродегенеративными патологиями.

Достоверность научных выводов при построении развиваемых моделей обусловлена записью их уравнений на основе физических соображений с использованием известных опубликованных результатов, тем, что внесенные в модель модификации не противоречат известным из литературы выводам о структуре и характере динамики системы кровообращения, соответствием результатов анализа временных реализаций моделей и экспериментальных данных друг другу и опубликованным другими авторами экспериментальным результатам и подкрепляются статистическим анализом ансамблей реализаций, использованием известных методов реконструкции параметров модельных уравнений генераторов с

запаздывающей обратной связью и зарекомендовавших себя при исследованиях экспериментальных данных и эталонных колебательных систем подходов к обработке и анализу сигналов.

Личный вклад соискателя.

Формулировка цели, задач, плана работы, структуры математических моделей, результатов и обобщающих выводов проводилась автором совместно с научными руководителями, в интерпретации результатов также приняли участие соавторы научных публикаций. Натурные эксперименты с регистрацией сигналов здоровых испытуемых проводились автором под руководством коллег – медицинских специалистов, являющихся соавторами публикаций. Автор разработал компьютерные программы, реализующие развиваемые математические модели и методы, создал лабораторную установку – гибридный генератор с запаздывающей обратной связью с квадратичной нелинейностью, провел численные и радиофизические эксперименты, и выполнил статистическую обработку результатов.

Апробация работы и публикации.

По результатам опубликовано 16 печатных работ, включая 11 статей в реферируемых журналах, рекомендованных ВАК (включая 11 работ, индексируемых в базах научных публикаций WoS и Scopus). Получено 5 свидетельств об официальной регистрации программ, реализующих модели и методы, развиваемые в диссертационной работе.

Соискатель являлся руководителем НИР № 9002ГУ/2015 Фонда Бортника, являлся и является в настоящее время исполнителем проектов Российского фонда фундаментальных исследований № 19-32-90206, 19-02-00071, 18-07-00205 и других; исполнителем проектов Российского Научного Фонда № 19-12-00201, 14-12-00291, 18-74-10064; исполнителем Мегагрантов 14.Z50.31.0044 и 075-15-2019-1885.

Основные результаты диссертации были представлены на научных семинарах Саратовского филиала Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, кафедры динамического моделирования и

биомедицинской инженерии Саратовского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского, на международных научных школах-конференциях: "Нелинейные волны", г. Н.Новгород, 2020, 2018; "Динамика сложных сетей и их применение в интеллектуальной робототехнике (DCNAIR)", г. Иннополис, 2020, 2019; "Волны-2015", г. Москва, 2015; "Наноэлектроника, нанопотоника и нелинейная физика", г. Саратов, 2015-2020.

ГЛАВА 1. ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЧИН НЕРЕГУЛЯРНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ХОДЕ ИЗУЧЕНИЯ ДИНАМИКИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

1.1. Введение

В первой главе подходы радиофизики и нелинейной динамики используются для получения фундаментальной информации о причинах нерегулярности сердечного ритма.

Ряд исследователей предполагает, что нерегулярность сердечного ритма обусловлена исключительно стохастическими влияниями на сердечно – сосудистую систему [41]. В качестве источников влияния предлагают, например, стохастическую модуляцию параметров сердечно – сосудистой системы [42] или шум “центрального” происхождения [43].

Однако многие исследователи видят причину нерегулярности в нелинейной динамике сердечно – сосудистой системы и развитии относительно низкоразмерного детерминированного хаоса [12, 44].

Более того, в ряде работ представлены экспериментальные свидетельства существования сложной нерегулярной динамики в ритме сердца здоровых испытуемых. Однако происхождение данной нерегулярной динамики остается предметом оживленных дискуссий. Активные обсуждения ведутся вокруг роли дыхания [45]. Некоторые ученые видят источником нерегулярной динамики автономную регуляцию кровообращения [14]. Эрнст [46] и некоторые другие авторы предполагают, что нерегулярная, хаотическая динамика в сердечно-сосудистой системе обусловлена влиянием высших нервных центров на автономную регуляцию. Клемсон с соавторами [23] предположили, что необходимо учитывать все вышеперечисленные факторы. Установление причин нерегулярности сердечного ритма важно для развития фундаментального понимания

регуляции кровообращения и практических приложений клинической медицины [45].

Также ряд исследований посвящен исследованию хаотической динамики самого сердца, как органа. В данных исследованиях было показано, что нерегулярность чаще всего обусловлена механическими повреждениями сердца или болезнями, такими как аритмия. Данные исследования проводились на основе экспериментальных данных людей, животных, математических и биологических моделей, таких как изолированное сердце [47].

Было показано, что степень нерегулярности сердечного ритма коррелирует со степенью здоровья [14, 48], и может быть использована для медицинской диагностики и терапии ряда заболеваний [49].

Сложной проблемой на пути развития данных подходов является отсутствие устоявшегося мнения относительно количественных мер, которые следует использовать при анализе экспериментальных сигналов сердечно-сосудистой системы, поскольку биологические сигналы сильно зашумлены и, как правило, короткой продолжительности. Перечисленные проблемы ведут к значительному разбросу результатов количественных мер сложности и усложняют интерпретацию результатов [21, 50]. Перспективным способом преодоления данной проблемы является исследование сигналов математических моделей сердечно-сосудистой системы, но надежные выводы могут быть получены только на основании моделей, разработанных из первых принципов и воспроизводящих структуру реальной системы.

В рамках диссертации был проведен обзор математических моделей сердечно-сосудистой системы, с целью найти подходящий объект исследования. Сложность и многогранность биологического объекта привела к тому, что в существующих многокомпонентных моделях [13-16, 51] контуры автономной регуляции представлены в линеаризованном виде и, как следствие, не способны демонстрировать нелинейную динамику. Данное

обстоятельство потребовало разработки собственной математической модели.

Было решено разработать модель на основе работ [16, 51]. В оригинальных статьях авторы используют контуры автономной регуляции кровообращения в виде неавтономных линейных релаксаторов с запаздыванием. Помимо неспособности воспроизвести хаотичность динамики контуров автономного контроля, это привело к неспособностям моделей [16, 51], воспроизвести эффекты частотной с синхронизации с дыханием. При этом ряд работ [45, 52] указывают на важность учета взаимодействия с дыханием.

Представленная в диссертации модель [78-80,82,90,91] учитывает нелинейные, автоколебательные свойства автономной регуляции кровообращения, благодаря чему позволяет воспроизводить ряд нелинейных экспериментальных эффектов, в частности синхронизацию контуров автономной регуляции с дыханием [53, 54]. Модель также демонстрирует хорошее соответствие усредненным по ансамблю спектральным и статистическим характеристикам экспериментальным данным здоровых испытуемых, а также позволяет качественно моделировать динамику сердечно-сосудистой системы при отключении автономной регуляции. Данные свойства модели позволяют использовать для количественного исследования нелинейной динамики сердечно-сосудистой системы и причин ее возникновения.

1.2. Экспериментальные данные

В работе результаты анализа математических моделей сопоставлялись с результатами анализа четырехчасовых экспериментальных сигналов электрокардиограмм от пяти здоровых испытуемых, каждый из которых дал информированное согласие на проведение экспериментов. Дизайн исследований соответствует Хельсинской Декларации и был одобрен

этическим комитетом Саратовского научно-исследовательского института кардиологии (Саратов, Россия).

Все экспериментальные сигналы были записаны стандартным многоканальным энцефалографом анализатором EEGA-21/26 ‘Encephalan-131-03’ (Medicom MTD Ltd, Таганрог, Россия) [<http://medicom-mtd.com/en/products/eega.html>]. Сигналы были записаны с 2 до 4 часов дня, испытуемые находились в лежачем положении в слабо освещенной комнате. Дыхание было спонтанным, приемы пищи менее чем за 2 часа до экспериментов были запрещены.

Сигналы были записаны с частотой выборки 250 Гц и оцифрованы с разрешением 14 бит. Сигналы дыхания использовались для контролирования темпа дыхания. Записи, содержащие артефакты, исключались для анализа.

Методы нелинейного анализа применялись к сигналам кардиоинтервалограмм, которые детектировались по резким положительным пикам на электрокардиограммах (R-пиках). Согласно [25] кардиоинтервалограммы интерполировались кубическими β -сплайнами и перевыбирались до частоты 5 Гц.

1.3. Методы нелинейного анализа

1.3.1. Математическая модель

Математическая модель [53] отражает следующие процессы: основной ритм сердца, автономную регуляцию сердечного ритма, автономную регуляцию артериального давления, а также влияние дыхания на все эти процессы. Структура модели представлена на рисунок 1.1.

Модель включает четыре дифференциальных уравнения первого порядка, один из которых представляет собой модель “накопления и сброса” и задает ритм сердца:

$$\frac{d\varphi(t)}{dt} = \frac{1}{(T_0 + \xi)} f_s(t) f_p(t), \quad (1.1)$$

где $\varphi(t)$ – фаза сердечного сокращения, T_0 – ритм сердца без воздействия автономной регуляции, $f_s(t)$ и $f_p(t)$ – факторы отражающие влияние симпатической и парасимпатической автономной регуляции. Красный шум ζ отражает влияние неучтенных напрямую факторов, таких как воздействие высших нервных центров и гуморальной регуляции. Данные факторы выходят за грани поставленной задачи. Спектральные свойства шума основаны на экспериментальных работах [21,55].

Артериальное давление в модели описывается двумя соотношениями. В фазу сокращения сердца, давление резко нарастает в соответствии с уравнением (1.2):

$$p_{sys}(t) = D_{i-1} + S(t) \frac{(t_i - T_{i-1})}{T_{sys}} \exp\left(1 - \frac{(t_i - T_{i-1})}{T_{sys}}\right) + k_p^B B(t), \quad (1.2)$$

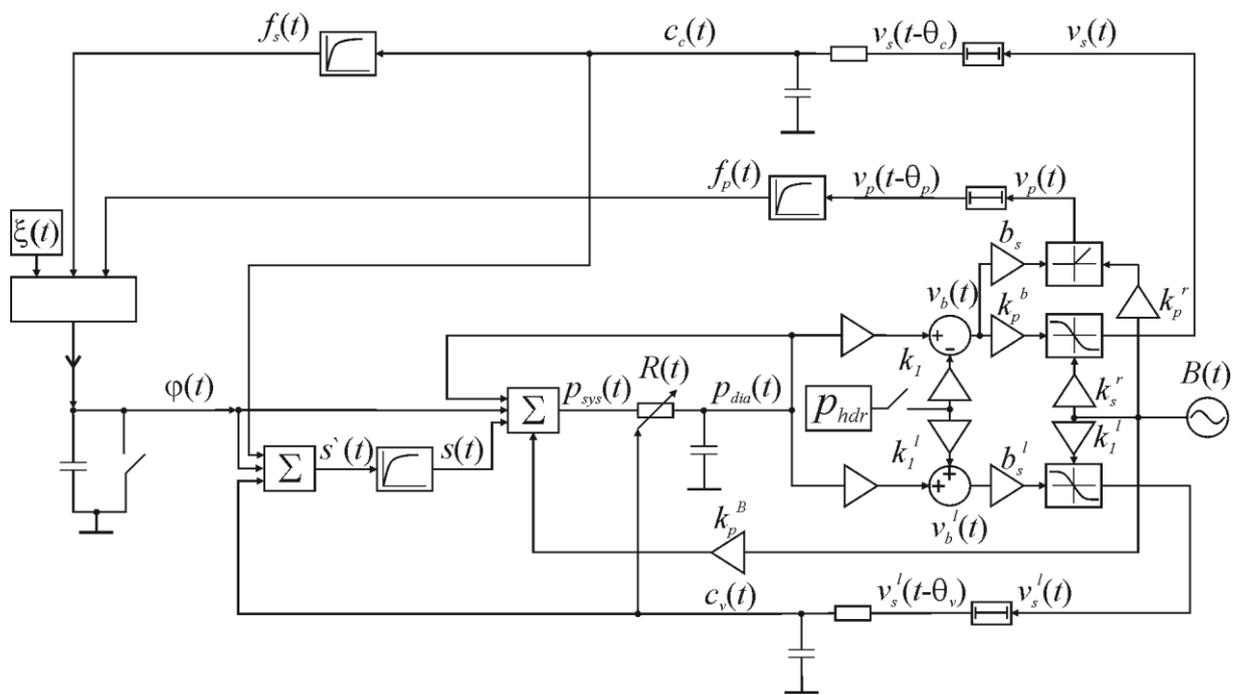


Рис. 1.1. Радиофизическая схема предложенной математической модели кровообращения.

где D_{i-1} - систолическое давление в конце предыдущего сердечного цикла, T_{i-1} - продолжительность предыдущего цикла, T_{sys} - фиксированная продолжительность фазы, описываемой уравнением (1.2), t_i - время с начала сердечного цикла, $B(t)$ - сигнал дыхания, k_p^B - безразмерные коэффициент, $s(t)$ - сократимость сердца [16]:

$$s(t) = s'(t) + (\hat{s} - s'(t)) \frac{s'(t)^{n_c}}{\hat{s}^{n_c} + s'(t)^{n_c}}, \quad (1.3)$$

где $s'(t) = s_0 + k_s^c c_c(t) + k_s^v c_v(t) + k_s^t T_{i-1}$. Сократимость зависит от $c_c(t)$ и $c_v(t)$ - концентрации норадреналина, соответственно, в сердце и крови. \hat{s} , n_c , s_0 , k_s^c , k_s^v и k_s^t - безразмерные коэффициенты.

В основе сигнала дыхания $B(t)$ лежал гармонический сигнал. К частоте сигнала после каждого дыхательного цикла прибавляли нормально распределенную случайную величину с нулевым средним и стандартным отклонением $\sigma(\zeta) = 0.79$ секунд. Таким образом сигнал дыхания имел вид:

$$B(t) = \sin\left(\frac{2\pi t}{T_{br} + \zeta}\right), \quad (1.4)$$

где T_{br} - средняя частота дыхания. Все параметры дыхания были определены по экспериментальным записям здоровых испытуемых.

За резким ростом давления в фазу сокращения сердца $p_{sys}(t)$ следует фаза медленно экспоненциального спада $p_{dia}(t)$, в соответствии с [56]:

$$\frac{dp_{dia}(t)}{dt} = -\frac{p_{dia}(t)}{R(t)C}, \quad (1.5)$$

где C - константа, обозначающая эластические свойства аорты, $R(t)$ - сопротивление периферийных сосудов, которая зависит от концентрации норадреналина в крови:

$$R(t) = R_0 \left(1 + k_R^v c_v(t)\right), \quad (1.6)$$

где R_0 – сопротивление сосудов в отсутствие стимуляции, k_R^v - безразмерный коэффициент.

Динамика артериального давления воспринимается двумя зонами барорецепторов: одна зона в каротидных синусах/аорте, другая в артериях нижних конечностей. Нервные сигналы, исходящие из барорецепторов, ($v_b(t)$ и $v_b^l(t)$, соответственно) зависят от значения артериального давления и скорости его изменения, как было показано в экспериментах [57]:

$$v_b(t) = k_1(p(t) - p_0) + k_2 \frac{dp(t)}{dt}, \quad (1.7)$$

$$v_b^l(t) = k_1^l(p(t) - p_0^l) + k_2^l \frac{dp(t)}{dt}, \quad (1.8)$$

где p_0 и p_0^l - минимальное давление, приводящее к отклику барорецепторов, k_1 , k_2 , k_1^l и k_2^l - безразмерные коэффициенты.

Активность барорецепторов активирует контуры, соответственно, автономной регуляции сердечного ритма и артериального давления:

$$v_s(t) = a_s \tanh(b_s v_b(t) - v_s^0) + y_s + k_s^r B(t), \quad (1.9)$$

$$v_s^l(t) = a_s^l \tanh(b_s^l v_b^l(t) - v_s^{l0}) + y_s^l + k_s^{lr} B(t), \quad (1.10)$$

где a_s , b_s , y_s , k_s^r , a_s^l , b_s^l , v_s^{l0} , y_s^l и k_s^{lr} - безразмерные коэффициенты. При моделировании автономной регуляции сердечного ритма использовались уравнения с запаздыванием и сигмоидальными нелинейностями, аналогично [32].

Активность системы парасимпатической регуляции сердечного ритма $v_p(t)$ зависит в модели только от активности барорецепторов в каротидных синусах/дуге аорты [16]:

$$v_p(t) = \max\left(0, v_p^0 + k_p^b v_b(t) + k_p^r |B(t)|\right), \quad (1.11)$$

где v_p^0 - средняя симпатическая и парасимпатическая активности, k_p^r - безразмерный коэффициент.

Изменения активности систем симпатической регуляции ведет к изменению концентрации норадреналина в сердце и сосудах:

$$\frac{dc_c(t)}{dt} = -\frac{c_c(t)}{\tau_c} + k_c^s v_s(t - \theta_c), \quad (1.12)$$

$$\frac{dc_v(t)}{dt} = -\frac{c_v(t)}{\tau_v} + k_v^s (v_s^l(t - \theta_v) + k_v), \quad (1.13)$$

где τ_c и τ_v - постоянные времени, k_c^s , k_v^s и k_v - коэффициенты, θ_c и θ_v времена задержки, обусловленные конечной скоростью нервной проводимости.

При моделировании воздействия симпатической и парасимпатической систем на сердечный ритм использовались следующие уравнения:

$$f_s(t) = 1 + k_\phi^c \left(c_c(t) + (\hat{c}_c - c_c(t)) \frac{c_c^{n_s}(t)}{\hat{c}_c^{n_s} + c_c^{n_s}(t)} \right), \quad (1.14)$$

$$f_p(t) = 1 + k_\phi^p \left(v_p(t - \theta_p) + (\hat{v}_p - v_p(t - \theta_p)) \frac{v_p^{n_p}(t - \theta_p)}{\hat{v}_p^{n_p} + v_p^{n_p}(t - \theta_p)} \right) F(\phi), \quad (1.15)$$

где θ_p - временная задержка, k_ϕ^c , \hat{c}_c , \hat{v}_p , k_ϕ^p , n_s и n_p - безразмерные коэффициенты.

Кривая фазовой эффективности (16) отражает зависимость чувствительности синусного узла к парасимпатическому воздействию, в зависимости от фазы сердечного сокращения:

$$F(\phi) = \phi^{1.3} (\phi - 0.45) \frac{(1 - \phi)^3}{0.008 + (1 - \phi)^3}. \quad (1.16)$$

Параметры модели представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1. Параметры предложенной модели.

T_0	1.2 s	R_0C	1.5 s	k_s^r	0.23	k_φ^c	2 s
$\sigma^2(\xi)$	$0.017 s^2$	k_R^v	2	a_s^l	-2.5	k_v^s	0.5
T_{sys}	0.125 s	k_1	0.1 mm Hg^{-1}	b_s^l	0.5	θ_v	2.5 s
k_p^B	2	p_0	40 mm Hg	v_s^{l0}	6.5	k_v	0.2
\hat{S}	40 mm Hg	k_2	$0.005 s \cdot \text{mm Hg}^{-1}$	y_s^l	1	k_φ^c	3
n_c	2.5	k_1^l	0.1 mm Hg^{-1}	k_s^{lr}	0.23	\hat{c}_c	2
S_0	-13.8 mm Hg	p_0^l	40 mm Hg	v_p^0	0	n_s	2
k_s^c	10 mm Hg	k_2^l	0.001 mm Hg^{-1}	k_p^b	0.2	k_φ^p	2
k_s^v	20 mm Hg	a_s	-2.5	k_p^r	0.23	θ_p	0.25 s
k_s^t	$45 \text{ mm Hg} \times s^{-1}$	b_s	0.5	τ_c	2 s	\hat{v}_p	2.5
T_{br}	3.57 s	v_s^0	6.5	k_c^s	0.036	n_p	2
$\sigma^2(\zeta)$	$0.79 s^2$	y_s	1	θ_c	1.5 s		

1.3.2. Меры сложности

Для исследования сложной хаотической динамики, наблюдаемой для модели и в эксперименте, использовались оценка фрактальной размерности, полученная через расчет корреляционного интеграла [19], и расчет старшего показателя Ляпунова [18]. Анализ экспериментальных и модельных данных требовал реконструкции аттрактора по временным рядам, для этого использовался метод задержек, в соответствии с рекомендациями [18].

Корреляционная размерность d оценивалась через расчет корреляционного интеграла $C(l)$ [19], определенного как:

$$C(l) = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{n(l)}{N^2}, \quad (1.17)$$

где $n(l)$ количество точек на реконструированном аттракторе, для которых Евклидово расстояние до ближайшего соседа меньше l . Значение l варьировалось в пределах 0.1 – 0.3 от стандартного отклонения сигнала. N – количество точек, использованных при расчете. $N=5000$. Для динамических систем $C(l) \propto l^d$, тогда d можно оценить как:

$$d = \frac{\ln(C(l))}{\ln(l)}. \quad (1.18)$$

Для оценки старшего показателя Ляпунова применялся алгоритм из работы [18], поскольку он был специально разработан для анализа коротких временных рядов. Использовался алгоритм Сысоева И.В. и Медведевой Т.М. [58]. Первый этап данного алгоритма – поиск ближайших соседей для каждой точки аттрактора. Точки близкие во временной области не рассматривались [18]. Для динамических систем средняя скорость расхождения ближайших соседей описывается уравнением:

$$\ln(L) \approx \ln(L_0) + \lambda_0 t, \quad (1.19)$$

где L_0 - начальное расстояние, λ_0 - старший показатель Ляпунова, t - время. Для расчетов использовалось $t = 0.6$ с, поскольку для анализируемых данных

на данном временном участке наблюдался линейный рост (1.19). λ_0 рассчитывался следующим образом:

$$\lambda_0 = \frac{\langle \ln(L) \rangle}{t}. \quad (1.20)$$

1.4. Сравнение экспериментальных и модельных данных

На рисунок 1.2 представлен типичные временные ряды и спектры мощности сигналов RR-интервалограмм, полученные для здоровых испытуемых и сигналов модели.

В спектрах модельных и экспериментальных сигналов наблюдаются выраженные пики в диапазоне частот 0.05-0.15 Гц (так называемый LF диапазон). Данные ритмы связывают с собственной автоколебательной динамикой контуров автономной регуляции [16, 32]. В диапазоне частот 0.15–0.4 Гц (так называемый HF диапазон) наблюдаются пики, связанные с дыханием и парасимпатической регуляцией сердечного ритма [25]. Из рисунка 1.2 (б) видно, что пик в HF диапазоне модельного сигнала хорошо согласуется с экспериментальными сигналами, однако пик в LF диапазоне значительно уже.

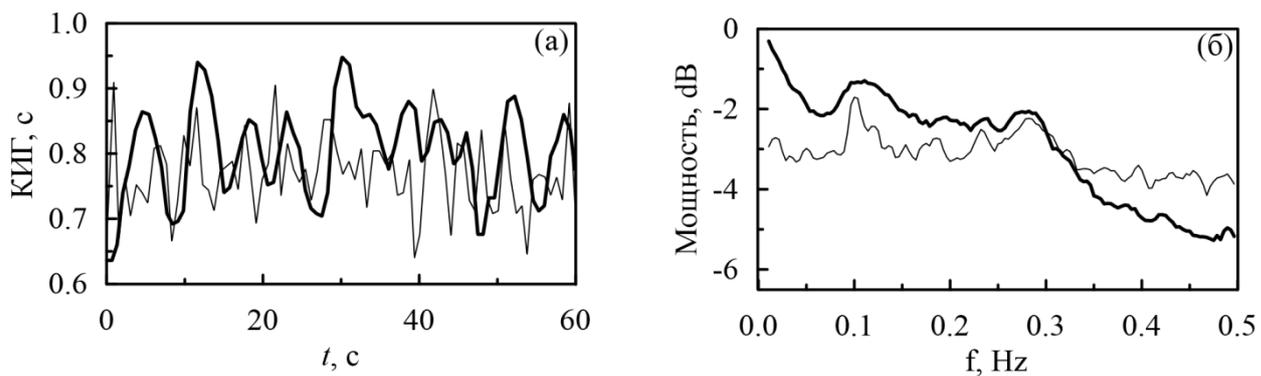


Рис. 1.2. Типичные кардиоинтервалограммы (а) и их спектры мощности (б). Черная жирная линия соответствует модельным данным, тонкая линия соответствует экспериментальным данным.

1.5. Результаты

Достоверность мер сложности, оцененных по экспериментальным данным биологической природы, сильно зависит от реконструкции пространства вложения и размерности пространства вложения. В работе использовался распространенный метод задержек. Задержка определялась как время, через которое автокорреляционная функция спадает в e раз [18]. Средняя задержка, определенная по экспериментальным данным, составила 1.0 с. Данное значение использовалось в дальнейших расчетах.

Выбор размерности пространства вложения для сигналов автономной регуляции ритма сердца, извлеченных полосовой фильтрации из кардиоинтервалограмм, не обсуждался в литературе. Для не фильтрованных сигналов кардиоинтервалограмм, однако, были получены следующие значения: 3 [24], 4 [48], и даже 5 [59]. Согласно теореме о вложении с задержкой [60], хаотическая динамическая система может быть реконструирована по наблюдаемому временному ряду, если аттрактор системы реконструировался в Евклидовом пространстве с размерностью $D > 2D_0$, где D_0 размерность Минковского. В работах [61] было показано, что для расчета фрактальной размерности может быть достаточно $D = D_0 + 1$. Однако авторы утверждают что в данном случае возможно самопересечение фазовых траекторий и рекомендуют уточнять данную теоретическую оценку в ходе эмпирических тестов. В рамках диссертационной работы в качестве такого эмпирического теста использовался расчет старшего показателя Ляпунова по 4-х часовым экспериментальным сигналам кардиоинтервалограмм, фильтрованным в полосе частот 0.05-0.40 Гц. Размерность пространства вложения перебиралась от 7 до 25. Результаты расчетов показаны на рисунке 1.3.

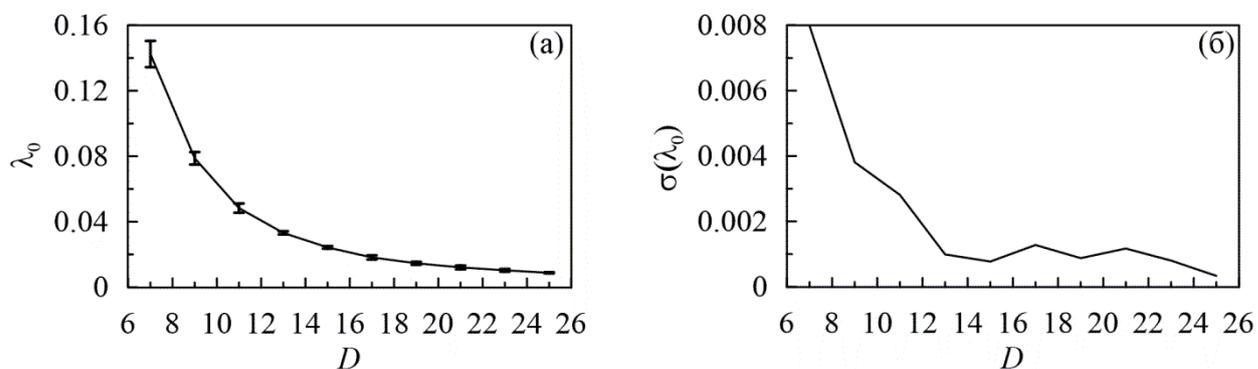


Рис. 1.3. Оценка размерности вложения D для реконструкции фазового портрета по экспериментальным сигналам кардиоинтервалограмм. (а) - расчет старшего показателя Ляпунова λ_0 по четырехчасовому экспериментальному сигналу кардиоинтервалограммы при пробных значениях размерности вложения. Вертикальные линии отмечают стандартное отклонение. (б) - дисперсия оценки λ_0 .

Из рисунка 1.3 (а) видно, что увеличение D ведет к насыщению значения старшего показателя Ляпунова. При увеличении D от 7 до 13 стандартное отклонение оценки старшего показателя Ляпунова $\sigma(\lambda_0)$ монотонно снижается (рисунок 1.3(б)). Для $D \geq 13$ значения $\sigma(\lambda_0)$ флуктуировали вокруг постоянного значения. Таким образом, для дальнейших расчетов использовалось пространство вложения $D=13$.

Надежные оценки мер сложности требуют временных реализаций, содержащих десятки и сотни характерных периодов. Однако технические и этические проблемы ограничивают продолжительность экспериментальных сигналов. Более того в [62] отмечается существенное влияние нестационарности экспериментальных данных на оценку мер сложности. Для представленных выше результатов временные ряды разбивались на временные окна продолжительностью 1500-секунд (150 характерных периодов системы симпатической регуляции сердечного ритма). Однако вопрос выбора продолжительности временных окон для дальнейших опытов подробно обсуждался.

Нестационарность и вариабельность старшего показателя Ляпунова оценивалась для разной длины окон (200–2000 с). Типичные зависимости λ_0 от времени и продолжительности временного окна показаны на рисунке 1.4(а). Выраженных трендов не наблюдается, что говорит об относительной стационарности показателей здоровых испытуемых на протяжении 4-х часов.

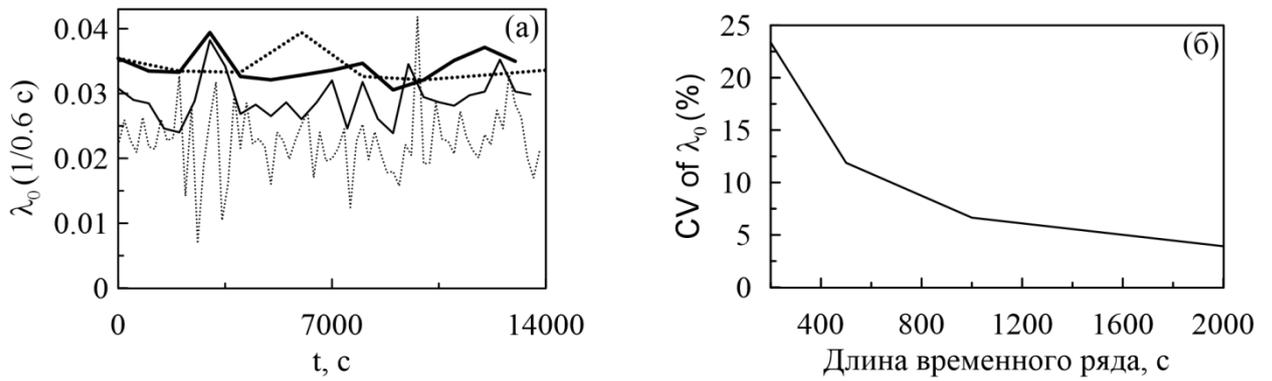


Рис. 1.4. Оценки старшего показателя Ляпунова, полученные при разной длине временных окон. (а) Типичные временные зависимости старшего показателя Ляпунова, рассчитанного в неперекрывающихся временных окнах по экспериментальным данным. Тонкая пунктирная линия, тонкая сплошная линия, жирная пунктирная линия, жирная сплошная линия были получены при окнах длиной 200, 500, 1000 и 2000 секунд, соответственно. (б) Зависимость коэффициента вариации λ_0 от длины окна.

На рисунке 1.4 (б) показана зависимость коэффициента вариации КВ - % от отношения среднего значения величины к стандартному отклонению. Из рисунка видно, что использование более коротких окон ведет к большей вариации. Из полученных результатов следует, что окна продолжительностью 1000 – разумный выбор. Такая продолжительность окон использовалась для дальнейших расчетов.

Предложенная модель использовалась для проведения ряда компьютерных экспериментов, в каждом из которых рассчитывались значения старшего показателя Ляпунова λ_0 и корреляционная размерность d (Рисунок 1.5). Полученные результаты сопоставлялись с результатами расчета мер сложности по экспериментальным данным.

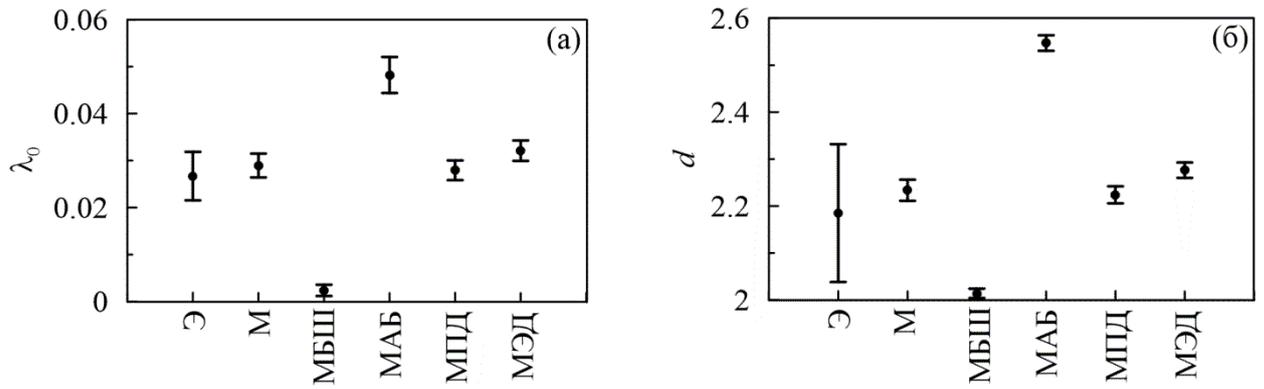


Рис. 1.5. Сопоставление мер сложности полученных по модельным и экспериментальным данным: (а) старший показатель Ляпунова; (б) корреляционная размерность. Э – экспериментальные данные; М – математическая модель; МБШ – модель без шумов; МАБ (Модель Автономной Блокады) – модель с отключенными контурами автономной регуляции; МПД – модель с периодическим дыханием; МЭД – модель с экспериментальным сигналом дыхания.

С использованием модели рассматривались следующие ситуации:

- 1) Отключение шума центрального происхождения из сигнала сердечного ритма (уравнение (1)). Дыхание – гармонический сигнал с постоянной частотой. На рисунке 1.5 данный случай обозначен как МБШ (модель без шума).
- 2) Модель в условиях отключения контуров регуляции ритма сердца, артериального давления и сократимости сердца. На рисунке 1.5 данный случай обозначен как МАБ (модель автономной блокады).
- 3) Модель с синусоидальным дыханием. На рисунке 1.5 данный случай обозначен как МПД (модель с периодическим дыханием).
- 4) Модель с экспериментальным сигналом дыхания. На рисунке 1.5 данный случай обозначен как МЭД (модель с экспериментальным сигналом дыхания).

Для экспериментального сигнала (Э) были получены следующие значения старшего показателя Ляпунова и корреляционной размерности: 0.027 ± 0.005 (среднее \pm стандартное отклонение) и 2.185 ± 0.146 , соответственно (рисунок 1.5). Для сигналов модели (М) были получены значения 0.029 ± 0.002 и 2.234 ± 0.023 , соответственно. Данные результаты подтверждают сложную, нерегулярную природу экспериментальных и модельных сигналов сердечно – сосудистой системы.

Модель без стохастических компонентов (МБШ на рисунок 1.5) также показывает хаотическое поведение: λ_0 положителен (0.0024 ± 0.0008), d дробная и превышает 2 (2.014 ± 0.004). Данные результаты позволяют предположить, что нерегулярность ритма сердца обусловлена хаотической динамикой систем автономной регуляции сердечного ритма.

По сравнению с моделью здорового испытуемого, модель автономной блокады (МАБ на рисунок 1.5) демонстрирует более высокие значения λ_0 (0.048 ± 0.004) и d (2.547 ± 0.017), что соответствует экспериментальным наблюдениям [14].

Ряд исследователей полагает, что дыхание играет важную роль в генерации нерегулярной динамики сердечно-сосудистой системы [45]. Данная гипотеза исследовалась в двух компьютерных экспериментах: при строго периодическом, синусоидальном дыхании (МПД на рисунке 1.5) и при использовании экспериментального сигнала дыхания (МЭД на рисунке 1.5). Полученные меры сложности ($\lambda_0=0.032\pm 0.002$ и $d=2.276\pm 0.016$ для МПД; $\lambda_0=0.028\pm 0.002$ и $d=2.224\pm 0.018$ для МЭД) не показали существенных различий, по сравнению со значениями для модели здорового испытуемого. Таким образом, полученные результаты [78] не поддерживают гипотезу о значимости дыхания для генерации нерегулярной динамики сердечно-сосудистой системы, что хорошо соответствует результатам [63].

1.6. Выводы по первой главе

Была создана математическая модель автономной регуляции сердечно-сосудистой системы человека, учитывающая влияние на ритм сердца нерегулярного дыхания, динамических шумов, происходящих из центральной нервной системы, и автоколебательной, хаотической динамики контуров автономной регуляции, включение которых также позволило моделировать пассивный переход из положения лежа в положение стоя.

С помощью математической модели было показано, что хаотическая динамика контуров автономной регуляции сердечно-сосудистой системы наряду с динамическими шумами является причиной нерегулярности сердечного ритма. При отключении в модели шумов и моделировании дыхания периодическим сигналом старший показатель Ляпунова, оцененный по временной реализации последовательности интервалов между сердечными сокращениями, оставался положительным и равным 0.0024 ± 0.0008 , а корреляционная размерность оставалась дробной и равной 2.014 ± 0.004 .

Было показано, что нерегулярность процесса дыхания не оказывает существенного воздействия на нелинейно-динамические характеристики ритма сердца в предложенной модели: при моделировании дыхания периодическим сигналом, по сравнению с воздействием на модель экспериментальным сигналом дыхания, старший показатель Ляпунова, оцененный по временной реализации последовательности интервалов между сердечными сокращениями, изменился не более чем 0.1 %, оставшись положительным.

ГЛАВА 2. УТОЧНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ МОДЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ УПРАВЛЯЮЩЕГО ПАРАМЕТРА – ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ КРОВИ

2.1. Введение

Во второй главе с помощью разработанной модели, а также методами спектрального и фазового анализов изучалась динамика сердечно-сосудистой системы в ходе известного теста с пассивным переходом испытуемого из положения лежа в положение стоя - ортостатической пробы. Данный тест широко применяется для неинвазивного исследования состояния автономной регуляции [88].

Использование разработанной модели обосновано тем что, несмотря на возможности других моделей количественно воспроизводить динамику артериального давления и сердечного ритма во время теста, сам процесс автономной регуляции в данных моделях представлен в упрощенной форме. Использование более детальной модели в данном случае может оказаться продуктивнее для фундаментального изучения динамики сердечно-сосудистой системы.

2.2. Методы анализа и экспериментальные данные

2.2.1. Одобрение этического комитета

Дизайн исследований был одобрен этическим комитетом Саратовского научно-исследовательского института кардиологии (Саратов, Россия) в 2017 году. Информированное согласие было получено от каждого испытуемого. Все процедуры, выполненные на испытуемых в ходе экспериментов, соответствуют этическим нормам Хельсинской Декларации 1964 года, всем более поздним дополнениям к ним и другим подобным стандартам.

2.2.2. Модификации модели

Для воспроизведения динамики сердечно-сосудистой системы во время ортостатической пробы разработанная модель, описанная в Главе 1, была доработана. В уравнения (7) и (8) был добавлен член p_{hdr} , отражающий перераспределение объема крови после перехода из горизонтального положения в вертикальное:

$$v_b = k_1 \left(p(t) - p_0 - \frac{p_{hdr}(t)}{3} \right) + k_2 \frac{dp(t)}{dt} \quad (2.1)$$

$$v_b^l = k_1^l \left(p(t) - p_0^l + p_{hdr}(t) \right) + k_2^l \frac{dp(t)}{dt}, \quad (2.2)$$

где:

$$p_{hdr}(t) = p_{hdr}^{upright} \sin(\alpha(t)), \quad (2.3)$$

здесь $\alpha(t)$ - угол поворота тела относительно горизонтальной линии. В горизонтальном положении $p_{hdr}(t) = 0$, в вертикальном положении $p_{hdr}(t) = p_{hdr}^{upright}$. $\alpha(t)$ определялся как:

$$\left[\begin{array}{l} \alpha(t) = 0, \quad t < T_{start}^{tilt}, \\ \alpha(t) = \frac{\pi}{8} t, \quad T_{start}^{tilt} \leq t < T_{finish}^{tilt}, \\ \alpha(t) = \frac{\pi}{2}, \quad t > T_{finish}^{tilt}, \end{array} \right. \quad (2.4)$$

где T_{start}^{tilt} время начала перехода из горизонтального положения в вертикальное, переход занимал 4 секунды и T_{finish}^{tilt} - время завершения переворота.

2.2.3. Экспериментальные данные

Для уточнения параметров модели, результаты симуляции были сопоставлены с экспериментальными параметрами. Сигналы электрокардиограмм, фотоплетизмограмм и дыхания были записаны у 50 здоровых испытуемых (25 мужчин и 25 женщин в возрасте 20-40 лет и средним уровнем физической активности. На каждом этапе теста записывались сигналы продолжительностью 10 минут. По завершении каждого этапа производилось неинвазивное измерение систолического артериального давления и диастолического артериального давления. Записи дыхания использовались для контроля дыхательного ритма. Временные ряды с задержанными вздохами исключались из исследования, также как и записи с артефактами, экстрасистолами и заметными трендами.

Протокол ортостатической пробы включал следующие этапы:

- 1) Предварительный этап продолжительностью 10 минут, в ходе которого испытуемый находился в горизонтальном положении, и сигналы не регистрировались.
- 2) Регистрация 10-минутных сигналов в горизонтальном положении.
- 3) Пассивный переход из положения лежа в положение стоя (80°). Для исключения переходных процессов сигналы не регистрировались в течении 5 минут после перехода.
- 4) Регистрация 10-минутных сигналов в вертикальном положении.

Все экспериментальные сигналы были записаны стандартным многоканальным энцефалографом анализатором EEGA-21/26 'Encephalan-131-03' (Medicom MTD Ltd, Таганрог, Россия) [<http://medicom->

mtd.com/en/products/eega.html]. Сигналы были записаны с 2 до 4 часов дня, испытуемые находились в лежачем положении в слабо освещенной комнате.

2.2.4. Методы анализа данных

Для сопоставления экспериментальных и модельных данных использовался статистический, спектральный и фазовый анализы.

Были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения следующих индексов: ритма сердца, систолического артериального давления, диастолического артериального давления, а также спектральных и фазовых индексов, которые подробно обсуждены в следующем абзаце. Перечисленные индексы были оценены для моделей и испытуемых в вертикальном и горизонтальном положениях.

Спектральные индексы включали спектральную плотность мощности сигналов кардиоинтервалограмм в LF и HF диапазонах. Расчеты данных мер производились в соответствии с рекомендациями [46]:

$$LF = \int_{0.04}^{0.15} |\hat{S}(f)|^2 df \quad (2.5)$$

$$HF = \int_{0.15}^{0.4} |\hat{S}(f)|^2 df \quad (2.6)$$

где $\hat{S}(f)$ - спектр мощности, полученный методом Уэлча по временной реализации продолжительностью 5 минут, с использованием 3 минутных окон во временной области и перекрытием в 1 минуту.

Методы фазового анализа применялись, чтобы оценить свойства частотной синхронизации контуров автономной регуляции сердечного ритма и артериального давления до и после перехода из положения лежа в положение стоя. В качестве характеристики синхронизации использовался суммарный процент фазовой синхронизации (индекс S), представленный в [27].

Индекс S рассчитывался для пары сигналов: фотоплетизмограммы (в модели заменялся артериальным давлением) и кардиоинтервалограмм. Расчет S включал несколько шагов. Исследуемые сигналы обрабатывались полосовым фильтром с полосой пропускания 0.05-0.15 Гц; Мгновенные фазы временных реализаций вводились с использованием преобразования Гильберта [28]. Для $s(t)$ – фильтрованного в полосе частот 0.06-0.14 Гц сигнала КИГ преобразование Гильберта $\bar{s}(t)$ рассчитывалось как:

$$\bar{s}(t) = \frac{1}{\pi} P.V. \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{s(\tau)}{t - \tau} d\tau, \quad (2.7)$$

где $P.V.$ - главное значение Коши. Тогда фаза $\phi_{КИГ}(t)$ вводилась как:

$$\phi_{КИГ}(t) = \arctan \frac{\bar{s}(t)}{s(t)} \quad (2.8)$$

Фаза сигнала ФПГ - $\phi_{ФПГ}(t)$ вводилась аналогичным образом. Интервалы синхронизации детектировались, когда разница фаз $\varphi(t) = \phi_{КИГ}(t) - \phi_{ФПГ}(t)$ сохраняла постоянное значение. Если суммарная длительность участков синхронизации, детектированная предложенным в [27] методом составляла T_c , то индекс S может быть вычислен как:

$$S = \frac{T_c}{T} \times 100\% , \quad (2.9)$$

где T – длительность реализации.

Для оценки динамики сердечно-сосудистой системы при переходе из положения лежа в положение стоя рассчитывались средние значения и стандартные отклонения всех модельных переменных, в том числе сигналов, которые не могут быть на прямую рассчитаны по экспериментальным данным в силу этических и технических ограничений.

2.2.5. Подбор параметров модели

Модель включала 47 параметров, 14 из которых оказывали слабое влияния на минимизацию целевой функции (целевая функция зависела от усредненных по ансамблю значений сердечного ритма, систолического артериального давления, диастолического артериального давления, мощностей в LF и HF диапазонах). Еще два параметра были оценены непосредственно по экспериментальным данным, а именно частота дыхания f_{br} и стандартное отклонение этой частоты $\sigma^2(\zeta)$. Вариация частоты дыхания была реализована как прибавление к частоте f_{br} случайной нормально распределенной величины ζ с нулевым средним после каждого дыхательного цикла. Коэффициент $p_{hst}^{upright}$, разница в давлении между барорецептами в каротидных синусах и барорецепторов нижних конечностей, из априорных соображений был равен 0 в лежащем положении.

Оставшиеся 31 параметр были подобраны в ходе процедуры подгона, основанной на алгоритме градиентного спуска с переменным шагом. Целевая функция была выбрана следующей:

$$L(\vec{p}) = \frac{(\overline{CP}_M(\vec{p}) - \overline{CP})^2}{\overline{CP}^2} + \frac{(\overline{САД}_M(\vec{p}) - \overline{САД})^2}{\overline{САД}^2} + \frac{(\overline{ДАД}_M(\vec{p}) - \overline{ДАД})^2}{\overline{ДАД}^2} + \frac{(\overline{LF}_M(\vec{p}) - \overline{LF})^2}{\overline{LF}^2} + \frac{(\overline{HF}_M(\vec{p}) - \overline{HF})^2}{\overline{HF}^2}, \quad (2.10)$$

где \vec{p} - вектор подгоняемых параметров, $\overline{CP}_M(\vec{p}), \overline{САД}_M(\vec{p}), \overline{ДАД}_M(\vec{p}), \overline{LF}_M(\vec{p}), \overline{HF}_M(\vec{p})$ - значение индексов, характеризующие динамику модели, усредненные по 50 реализациям модели, $\overline{CP}, \overline{САД}, \overline{ДАД}, \overline{LF}, \overline{HF}$ - значения тех же индексов, но рассчитанных по экспериментальным данным 50 здоровых испытуемых. CP – сердечный ритм, $САД$ – систолическое артериальное давление, $ДАД$ – диастолическое артериальное давление, LF понимается в (25), не как частотный диапазон (0.04-0.15 Гц) ЭКГ, но как спектральная плотность мощности в данном

диапазоне, аналогично HF – спектральная плотность мощности в HF диапазоне (0.15-0.4 Гц).

Каждый параметр в (2.10) был разделен на рассчитанное по ансамблю среднее значение, таким образом все параметры были приведены к 1 порядку. Процесс подгона останавливался когда

$$L(\vec{p}) \leq \varepsilon. \quad (2.11)$$

Значение $\varepsilon = 0.05$ было оценено эмпирически. При таком ε неравенство (26) удовлетворяется, когда значения модельных и экспериментальных индексов расходятся на 10%.

Параметры были подогнаны в положении стоя, полученные параметры затем использовались в ходе численных экспериментов. Первые 120 минут каждого сигнала не рассматривались, чтобы исключить переходные процессы. Параметры модели, использованные при моделировании ортостатической пробы представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Параметры предложенной модели.

1	2	3	4	5	6
#	Параметр	Начальное значение	Подогнанное значение	Физиологический смысл	Литература
Представленные ниже параметры были взяты без изменений из других работ или оценены по экспериментальным данным					
1	T_{sys}	0.125 s	-	Постоянная продолжительность систолической фазы сердечного сокращения	[2]
2	n_c	2.5	-	-	[2]
3	S_0	-13.8 мл	-	-	[2]
4	k_S^c	10 мм рт. ст.	-	-	[2]
5	k_S^v	20 мм рт. ст.	-	-	[2]
6	k_S^t	45 мм рт. ст. $\times c^{-1}$	-	-	[2]
7	y_s	1.0	-	-	[5]
8	τ_c	2.0 s	-	Задержка, обусловленная медленным выделением норадреналина	[2]
9	τ_v	2.0 s	-	Задержка, обусловленная медленным выделением норадреналина	[2]
10	k_v	0.2	-	-	[2]
11	\hat{c}_c	2.0	-	-	[2]
12	n_s	2.0	-	-	[2]
13	\hat{v}_p	2.5	-	-	[2]
14	n_p	2.0	-	-	[2]
15	f_{br}	-	0.28 Гц	Частота дыхания	Оценена в эксперименте
16	$\sigma(\zeta)$	-	0.79 Гц	Стандартное отклонение частоты дыхания	Оценена в эксперименте
17	$P_{hdr}^{upright}$	-	0 мм рт. ст. в положении лежа,	Изменение гидростатического давления крови на барорецепторы при переходе из положения лежа в положение	Подогнаны к данным

			4.8 мм рт. ст. в положении стоя	стоя	
Значения перечисленных ниже параметров были подогнаны					
#	Параметр	Начальное значение	Подогнанное значение	Физиологический смысл	Литература
18	T_0	0.5 - 0.7 с	1.2 с	Время между сокращениями изолированного сердца	[6]
19	$\sigma^2(\xi)$	0.0 с ²	0.03 с ²	Изменения сердечного ритма под действием автономной регуляции	Подогнаны к данным
20	k_p^B	1.0 мм рт. ст.	2.0 мм рт. ст.	-	Подогнаны к данным
21	\hat{S}	70 мм рт. ст.	40 мм рт. ст.	-	[2]
22	$R_0 C$	2.0 с	1.5 с	Эластичность сосудистой стенки в покое	[5]
23	k_R^v	0.01	0.03	-	[2]
24	k_1	0.02 мм рт. ст. ⁻¹	0.10 мм рт. ст. ⁻¹	-	[2]
25	p_0	40-50 мм рт. ст.	40 мм рт. ст.	Минимальное давление, улавливаемое барорецепторами	[7]
26	k_2	0.00125 с·× мм рт. ст. ⁻¹	0.005 с·× мм рт. ст. ⁻¹	-	[2]
27	a_s	-1.65	-2.50	-	[8]
28	b_s	1.0	0.5	-	[8]
29	v_s^0	0.95	6.5	Симпатический тонус в покое	Подогнаны к данным
30	k_s^r	0.0	0.23	-	Подогнаны к данным
31	k_1^l	0.02	0.1 мм рт. ст. ⁻¹	-	[2]
32	p_0^l	40-50 мм рт. ст.	40 мм рт. ст.	Минимальное давление, улавливаемое барорецепторами	[7]
33	k_2^l	0.00125 с·× мм рт. ст. ⁻¹	0.001 с·× мм рт. ст. ⁻¹	-	[2]

34	a_s^l	-1.65	-2.50	-	[8]
35	b_s^l	1.0	0.5	-	[8]
36	v_s^{l0}	0.95	6.5	Симпатический тонус в покое	Подогнаны к данным
37	y_s^l	1.0	1.0	-	[2]
38	k_s^{lr}	0.0	0.23	-	Подогнаны к данным
39	v_p^0	0.0	0.0	Парасимпатический тонус в покое	[2]
40	k_p^b	0.3	0.2	-	[1]
41	k_p^r	0.1	0.23	-	[1]
42	k_c^S	0.7	0.034	-	[2]
43	θ_c	1.65 с	1.5 с	Задержка, вызванная отложенным эффектом норадреналина на ритм сердца	[1]
44	k_v^S	0.5	0.5	-	[2]
45	θ_v	4.2 с	2.5 с	Задержка, вызванная отложенным эффектом норадреналина на тонус сосудов	[2]
46	k_ϕ^P	5.8	2.0	-	[2]
47	θ_p	0.5 с	0.25 с	Задержка, вызванная отложенным эффектом ацетилхолина на ритм сердца	[2]

Результаты подгона модели проиллюстрированы на рисунке 2.1. На рисунке 2.1(a) показаны индексы, полученные для модели в положении лежа. После минимизации целевая функция приняла значение $L(\vec{p}) = 0.042$. Наибольшая относительная ошибка наблюдалась для $\overline{DAD}_M(\vec{p})$ и составила 11.9%. Минимальная ошибка наблюдалась для $\overline{HF}_M(\vec{p})$ и составила 1.7%. На Рис. 7(б) показаны индексы, полученные для модели в положении лежа ($\alpha(t) = 0$). Индекс $\overline{LF}_M(\vec{p})$ значительно ниже соответствующего экспериментального значения, однако индексы $\overline{CP}_M(\vec{p})$, $\overline{CAD}_M(\vec{p})$ и $\overline{DAD}_M(\vec{p})$ демонстрируют даже лучшее соответствие эксперименту, чем в положении лежа.

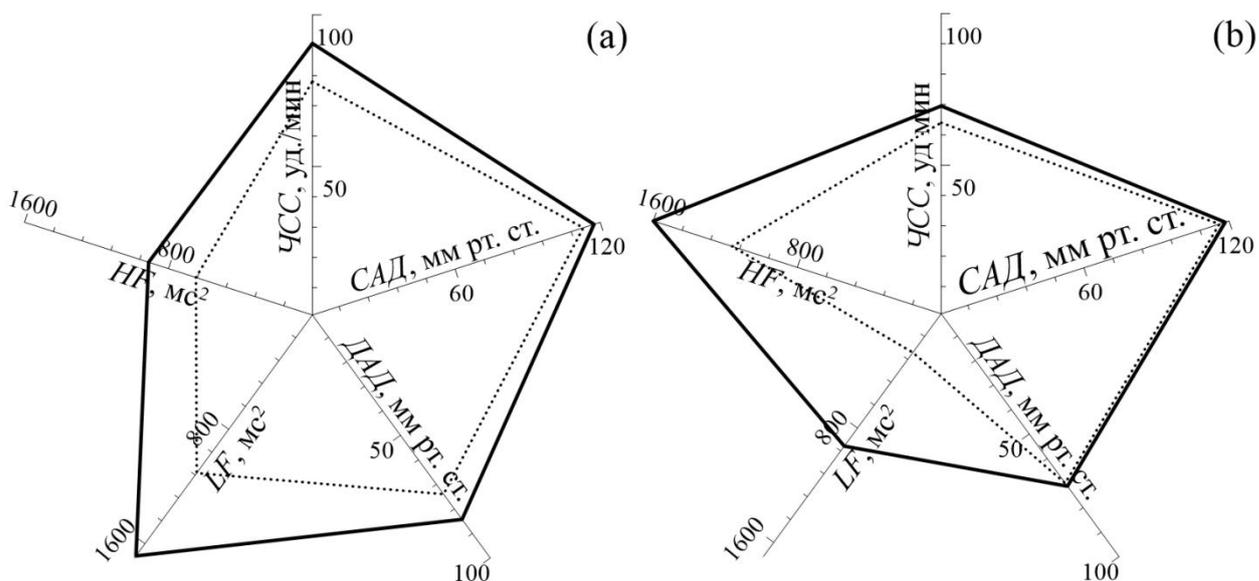


Рис 2.1. Сопоставление индексов, рассчитанных по сигналам модели в положениях лежа и стоя. (а) – лепестковая диаграмма, демонстрирующая подгон индексов *ЧСС*, *САД*, *ДАД*, *LF*, и *HF* к экспериментальным данным в положении лежа; (б) – моделирование здорового испытуемого в положении лежа. Средние значения модельных и экспериментальных данных показаны, соответственно, тонкими пунктирными и жирными сплошными линиями.

По модельным и экспериментальным сигналам оценивался суммарный процент фазовой синхронизации S (рисунке 2.2). В положении стоя индекс S выше для модели и для экспериментальных данных, что также соответствует литературным данным [64]. Стоит отметить, что экспериментальные значения S ниже, чем в модели.

Для каждого положения тела были получены следующие модельные сигналы: сигналы электрокардиограммы, сигналы активности барорецепторов в каротидных синусах и нижней половине тела ($v_b(t)$ и $v'_b(t)$), активность симпатической регуляции ритма сердца, ($v_s(t)$), сила сердечных сокращений ($s(t)$), тонус симпатической регуляции тонуса сосудов ($v'_s(t)$), тонус парасимпатической регуляции ($v_p(t)$), концентрация норадреналина в сердце ($c_c(t)$), концентрация норадреналина в сосудах ($c_v(t)$), факторы симпатической и парасимпатической регуляции сердечного ритма ($f'_s(t)$ и $f_p(t)$), систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, и интегральный индекс сопротивления сосудов ($R(t)$).

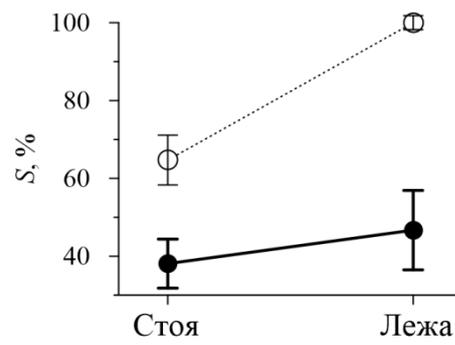


Рис. 2.2. Усредненные по ансамблю значения суммарного процента фазовой синхронизации в положениях лежа и стоя. Экспериментальные данные показаны черными точками, модельные - окружностями. Усы показывают стандартное отклонение.

2.3. Динамика модели при изменении управляющего параметра – гидростатического давления крови

В таблице 2.2. представлены средние значения сигналов модели в вертикальном и горизонтальном положениях. Данные величины не могут быть экспериментально измерены.

Результаты, представленные в таблице 2.2. и на рисунке 2.2 свидетельствуют в пользу гипотезы о сложном процессе адаптации, который происходит в сердечно-сосудистой системе во время перехода из положения лежа в положение стоя.

Кровь отекает из верхней половины тела, что ведет к снижению активности барорецепторов в верхней половине тела ($v_b(t)$) и увеличенной активности барорецепторов нижней половины тела ($v'_b(t)$) (рисунке 2.4). Изменение активности барорецепторов ведет к изменению уровня симпатической активности. Симпатическое влияние на сердечный ритм ($f_s(t)$ в таблице 2.2) и концентрация норадреналина в сердце повышаются (рисунок 2.5. (б)), что компенсирует снижение парасимпатического влияние на сердечный ритм. Активация симпатической системы также ведет к увеличению мощности в LF диапазоне кардиоинтервалограмм, что также соответствует экспериментальным данным (рисунок 2.).

Увеличение мощности LF колебаний объясняет усиление 0.1 Гц колебаний, (см. рисунок 2.3) в сигналах кардиоинтервалограмм и артериального давления. Усиление 0.1 Гц колебаний ведет к усилению синхронизации (увеличенный S индекс) между подсистемами симпатической регуляции сердечного ритма и тонуса артериальных сосудов. Еще один наблюдаемый эффект – подъем артериального давления в нижней половине тела, который ведет к увеличению тонуса системы симпатической регуляции тонуса сосудов ($v'_s(t)$ и $c_v(t)$) (Таблица 2.2.) что снижает сопротивление сосудов $R(t)$.

Таблица 2.2. Средние значения, оцененные по временным рядам, полученным из модели до и после пассивного перехода из положения лежа в положение стоя.

Переменная	Положение лежа	Положение стоя
$R(t)$	0.80	0.77
$s(t)$	46.0	37.7
$v_b(t)$	5.25	3.22
$v_b^l(t)$	5.25	7.05
$v_s^l(t)$	2.02	0.55
$v_s(t)$	1.98	3.02
$v_p(t)$	1.05	0.65
$c_c(t)$	0.14	0.21
$c_v(t)$	2.23	0.75
$f_s(t)$	1.43	1.67
$f_p(t)$	0.90	0.93

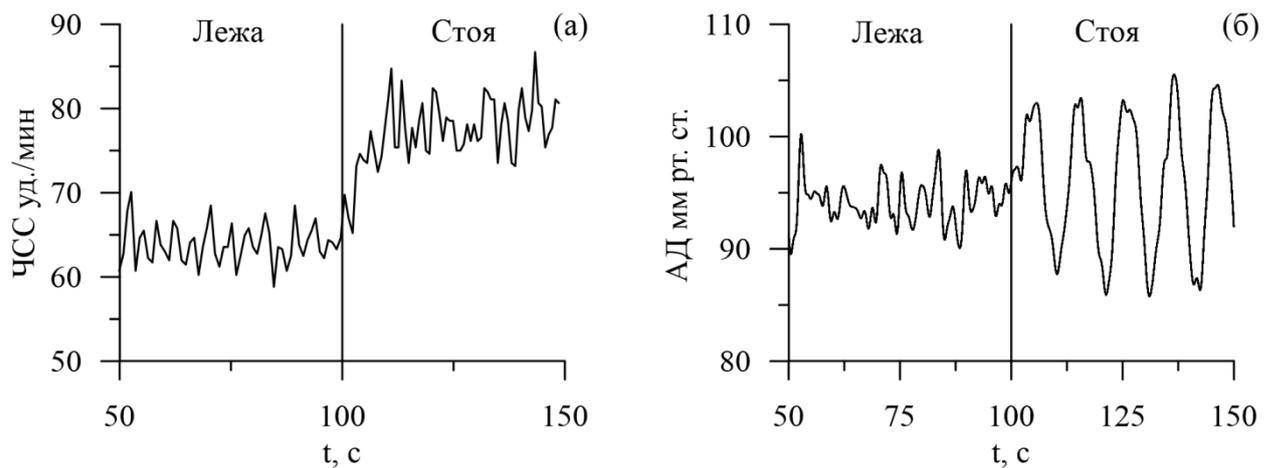


Рис. 2.3. Динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) во время перехода из положения лежа в положение стоя.

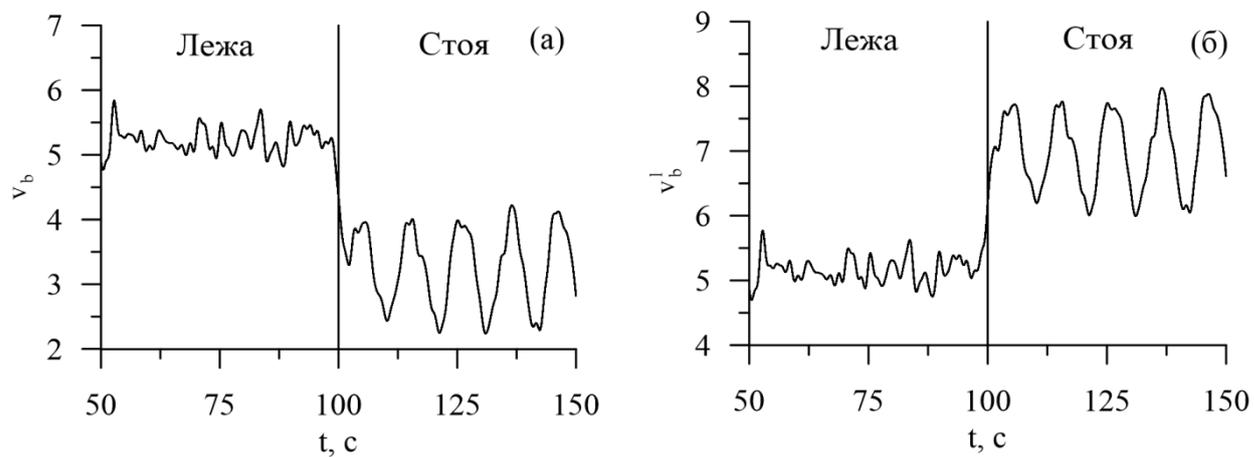


Рис. 2.4. Динамика активности каротидных барорецепторов ($v_b(t)$) и барорецепторов нижней половины тела ($v_b^l(t)$) во время перехода из положения лежа в положение стоя.

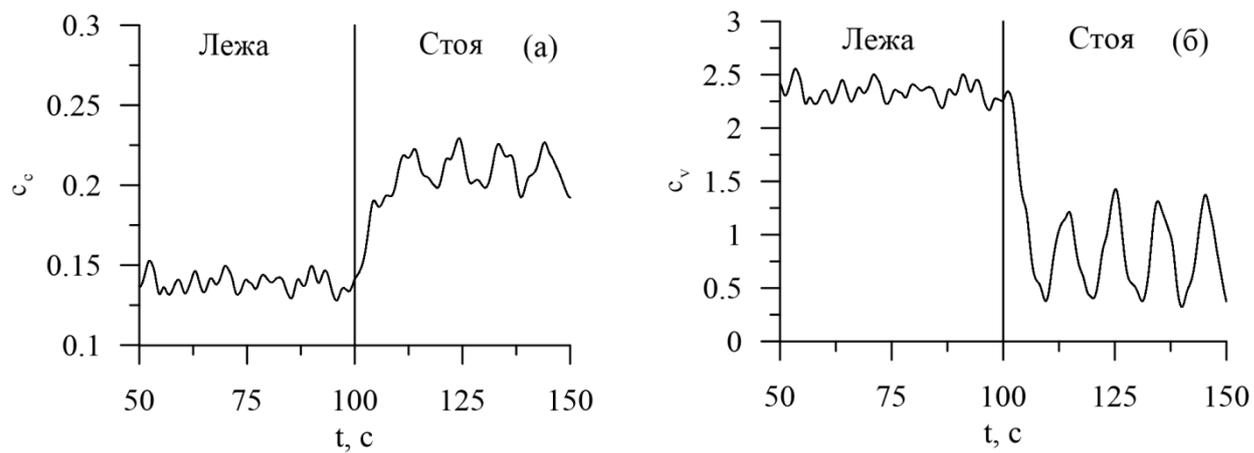


Рис 2.5. Динамика концентрации норадреналина в сердце ($c_c(t)$) и сосудах ($c_v(t)$) во время перехода из положения лежа в положение стоя.

Таким образом, сложная совместная динамика двух взаимодействующих контуров с отрицательной обратной связью привела к, в целом, положительной реакции артериального давления на рост артериального давления в нижней половине тела. Возможно, данная динамика объясняет рост артериального давления и сердечного ритма, возникающего при растяжении аорты [65].

Модель показала, что увеличение синхронизации между контурами барорефлекторной регуляции помогает поддерживать уровень артериального давления при переходе в вертикальное положение. Это достигается в модели через воздействие высших нервных центров.

Разумно предположить, что нарушение синхронизации между контурами симпатической регуляции, связанными с барорецепторами аорты и нижней половины тела, является одной из причин резкого снижения давления при переходе из положения лежа в положение стоя. Однако, изменения биофизических характеристик артериальных барорецепторов также может вести к развитию данного состояния.

2.4. Изучение границ применимости метода оценки направленной связи, основанного на построении индивидуальных и совместных моделей фазовой динамики, на примере анализа сигналов математической модели кровообращения

Модель кровообращения, развитая на основе радиофизических принципов, также может применяться для исследования границ применимости и апробации методов нелинейной динамики. Актуальность данной задачи обусловлена тем, что апробация методов на примере анализа более простых систем, в частности классических осцилляторов, не дает полного представления о границах применимости методов при анализе сигналов сложных объектов реального мира, в том числе биологических объектов. Также важность данных исследований обусловлена тем, что методы диагностики направленной связи между контурами автономного

контроля являются перспективным способом диагностики ряда патологий сердечно-сосудистой системы [66].

В работе исследовалась зависимость среднего значения полученной оценки силы связи и стандартного отклонения оценки от длины временного окна в котором анализировался сигнал с целью установить минимальную необходимую длину окна [84].

Метод диагностики направленной связи, основанный на моделировании фазовой динамики [30], состоит в построении индивидуальных и совместных моделей динамики фаз сигналов колебаний в виде гармонических полиномов третьей степени. Сила воздействия одного элемента на другой оценивалась по изменению точности прогноза при включении в полином членов, учитывающих динамику колебаний второго элемента. Уменьшение ошибки прогноза совместной модели по отношению к индивидуальной является признаком влияния второй системы на первую. Метод описывается следующим выражением:

$$G_1^2 \approx \frac{1}{2\pi^2} \int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} \left(\partial F_{1,2}(\varphi_1, \varphi_2, \mathbf{a}_{1,2}) / \partial \varphi_{1,2} \right)^2 d\varphi_1 d\varphi_2 \quad (2.12)$$

где G_1^2 - интенсивность воздействия первой системы на вторую; $F_{1,2}$ - тригонометрический многочлен третьего порядка; φ_1, φ_2 - развернутые фазы исследуемых временных рядов; $\mathbf{a}_{1,2}$ - вектор коэффициентов тригонометрической модели. Расчет интенсивности воздействия второй системы на первую G_2^1 рассчитывался аналогичным образом.

Метод (2.12) применялся к временным рядам развиваемой математической модели. Исследовались сигналы последовательности интервалов между сокращениями сердца, из которых временной ряд активность контура автономного контроля кровообращения выделялся средством фильтрации в полосе частот [0.05-0.15 Гц].

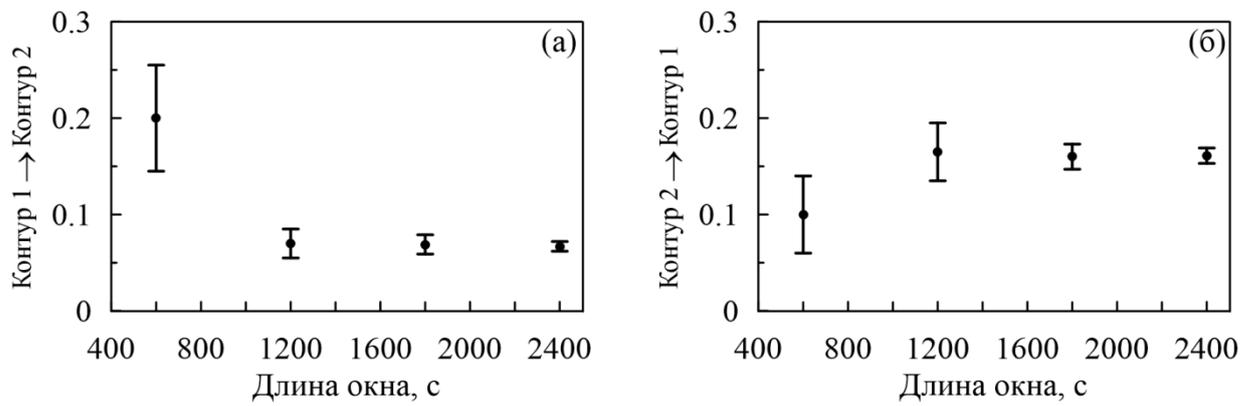


Рис. 2.6. Оценки величины направленной связи между контурами автономного контроля предложенной модели. Данные представлены в формате $\text{среднее} \pm \text{стандартное отклонение}$. Панель (а) оценка силы связи в направлении от контура автономного контроля артериального давления на контур контроля ритма сердца. Панель (б) оценка силы связи в обратном направлении.

Временной ряд активности контура контроля артериального давления выделялся из модельного сигнала артериального давления путем полосовой фильтрации в полосе частот [0.05-0.15 Гц].

На рисунке 2.6. представлены зависимости величины направленной связи между контуром автономного контроля ритма сердца (контур 1) и автономного контроля артериального давления (контур 2).

В исследованиях [31], выполненных на более простых системах, было установлено, что для получения несмещенной оценки достаточно 60 характерных периодов. Однако из рисунка 2.6. видно, что при длительностях временных реализаций менее 120 характерных периодов (1200 секунд в случае рассматриваемой системы) оценки оказываются смещенными, а при длительностях 120 характерных периодов и более становятся несмещенными, причем стандартное отклонение оценки этих коэффициентов уменьшается с ростом длины анализируемой реализации. Коэффициент вариации составляет 19.1% при длительности реализации 120 и 7.6% при длительности реализации 240 характерных периодов колебаний.

2.5. Сопоставление методов оценки силы взаимодействия, основанных на расчете суммарного процента фазовой синхронизации и кросс-рекуррентном анализе, на примере анализа сигналов математической модели кровообращения

В работе [67] показано, что расчет степени взаимодействия контуров автономного контроля является перспективным способом диагностики заболеваний системы кровообращения и полезен при подборе способа лечения. Данное обстоятельство является важным дополнительным аргументом в пользу использования предложенной математической модели в качестве объекта исследования.

Метод исследования, основанный на расчете суммарного процента фазовой синхронизации, требует введения фаз колебаний, что является нетривиальной задачей при исследовании сигналов со сплошными спектрами

и слабо выраженным основным ритмом. Такие сигналы характерны для экспериментальных и модельных временных реализаций контуров автономного контроля сердечного ритма и артериального давления. Поэтому перспективным представляется использование методов, которые не требуют введения фаз. Одним из таких подходов является кросс-рекуррентный анализ [21].

Кросс-рекуррентный анализа (КРА) основан на анализе фазовых траектории исследуемых систем в общем пространстве вложения [68]. Размерность пространства вложения для эталонных систем определялась априорно, как $2n+1$, где n – количество ОДУ первого порядка.

Для создания проекций использовался метод задержек [68], в соответствии с которым, координаты пространства вложения восстанавливаются, как $x(t)$, $x(t-\tau)$, $x(t-2\tau)$ и т.д. Временная задержка τ определялась как абсолютный максимум кроссковариационной функции. Дальнейшие расчеты описывает формула (1):

$$CR_{i,j} = \Theta(\varepsilon - \|\vec{x}_i - \vec{y}_j\|) \quad (2.13)$$

где \vec{x}_i, \vec{y}_i - изображающие точки исследуемых систем в многомерном фазовом пространстве, i, j – отсчеты дискретного времени, Θ – функция Хэвисайда, ε – малая окрестность.

В работе использовалась мера расстояния, согласно которой точки считаются близкими, если ни одна разница соответствующих координат по модулю не превышает ε . Значение ε – выбиралось как доля от размаха пространства вложения.

Далее строилась кросс-рекуррентная диаграмма - плоскость, для которой осями координат являются отсчеты дискретного времени в исследуемых системах $i = 1 \dots N, j = 1 \dots N$, где N – длина сигналов. На данной плоскости отмечались участки в которой траектории систем находились в одну малой окрестности ε . Получаемый таким образом график используется для визуального, качественного анализа взаимодействия систем. Для

количественного анализа график формализуют в виде набора численных индексов [68]:

1. Гистограмма распределение длин диагональных линий – $P(l)$:

$$P(l) = \sum_{i,j=1}^N (1 - KPA_{i-1,j-1})(1 - KPA_{i+l,j+l}) \times \prod_{k=0}^{l-1} KPA_{i+k,j+k}, \quad (2.14)$$

где КРА – данные для 2d-графика. Черным областям соответствуют значения равные 1, белым областям – 0.

2. Средняя длина диагональной линии – L :

$$L = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N lP(l)}{\sum_{l=l_{\min}}^N P(l)}, \quad (2.15)$$

где l – длина диагональной линии. Диагональные линии на 2d-графике характеризуют участки времени, в которые траектории обеих систем находились в окрестности друг друга.

3. Максимальная длина диагональной линии - L_{max}

$$L_{max} = \max(\{l_i\}_{i=1}^N) \quad (2.16)$$

4. Энтропия Шеннона - $ENTR$, основанная на расчете вероятности выпадения диагональной линии длины $l - p(l)$

$$p(l) = P(l) / N_l \quad (2.17)$$

$$ENTR = -\sum_{l=2}^N p(l) \ln p(l) \quad (2.18)$$

5. Гистограмма распределений длин вертикальных линий – $P(v)$:

$$P(v) = \sum_{i,j=1}^N (1 - KPA_{i-1,j-1})(1 - KPA_{i,j+v}) \prod_{k=0}^{v-1} KPA_{i,j+k}, \quad (2.19)$$

где v – длина вертикальной линии

6. Средняя длина вертикальной линии - TT :

$$TT = \frac{\sum_{v=2}^N vP(v)}{\sum_{v=1}^N P(v)} \quad (2.20)$$

7. Максимальная длина вертикальной линии - V_{max} :

$$V_{max} = \max(\{v_l\}_{l=1}^{N_v}) \quad (2.21)$$

Расчет суммарного процента фазовой синхронизации (индекса S) и расчет индексов, основанных на кросс-рекуррентном анализе применялся для диагностики силы связи между сигналами, описанными в разделе 2.6. диссертации [86]. При этом сигналы предложенной математической модели в четырех численных экспериментов. В первом эксперименте модель генерировалась с параметрами из Таблицы 2, которые соответствуют здоровому человеку. В трех других опытах параметры были изменены таким образом, что сила взаимодействия контуров составляла 60%, 30% и 0% от силы, которая наблюдается в модели здорового испытуемого. В таблице 4 представлены расчеты мер сложности по сигналам данных моделей.

Из таблицы 2.3. видно, что индекс S позволял диагностировать снижение силы взаимодействия контуров автономного контроля, в отличие от индексов, основанных на кросс-рекуррентном анализе, а именно индекса L – средней длины диагональных линий на кросс-рекуррентной диаграмме; L_{max} - максимальной длины диагональных линий; $ENTR$ – энтропии Шеннона, рассчитанной по распределению длин диагональных линий; TT - средней длины вертикальных линий; V_{max} - максимальной длины вертикальных линий.

Таблица 2.3. Значения индекса S и индексов, основанных на кросс-рекуррентном анализе, рассчитанные по сигналам математической модели при полной силе взаимодействия между контурами автономного контроля кровообращения, 60% силы взаимодействия, 30% силы взаимодействия и при отсутствии взаимодействия.

Индекс	Полная сила взаимодействия	60% силы взаимодействия	30% силы взаимодействия	Отключение взаимодействия
Индекс S	61%	57%	39%	39%
L	0.55	0.49	0.55	0.49
L_{\max}	11.0	4.20	10.60	5.4
$ENTR$	1.15	0.91	1.13	0.89
TT	0.58	0.54	0.59	0.59
V_{\max}	2.40	2.40	2.40	2.60

2.6. Использование полиномиальных моделей для детектирования клеток меланомы в системе проточной цитометрии.

Математические модели, разрабатываемые из первых принципов, полезны для развития фундаментальных знаний о системах реального мира и апробации методов анализа данных. Модели, воспроизводящие форму сигналов, также имеют большое значение для радиофизики при апробации методов анализа данных или разработки таких методов. Перспективным направлением является развитие автоматизированных методов детектирования раковых клеток в кровотоке человека, в частности клеток меланомы.

Меланома является самой агрессивной формой рака, способной давать метастазы даже на ранних стадиях заболевания [69], после появления метастаз 5 летний прогноз выживаемости снижается от 97% до 10-15 % [69]. Таким образом, успех лечения меланомы напрямую связан с точностью ранней диагностики.

Существующие методы ранней диагностике основаны на анализе крови и поиске в образце циркулирующих клеток меланомы. Более распространенной практикой является забор до 50 мл крови. На ранних стадиях заболевания в организме циркулирует около 1000 раковых клеток и их попадание в образец не гарантировано. Предобработка крови дополнительно снижает количество забранных раковых клеток. В результате шанс детектировать меланому таким способом составляет 47% [70].

Альтернативным инвазивным подходом является введение катетеров в крупные артерии, в таком случае шанс ранней детекции увеличивается до 58% [71]. Недостатком данного подхода являются побочные эффекты, в особенности угроза образования тромбов [72].

В 2005-2007 годы несколько групп независимо предложили метод фотоакустического поиска циркулирующих клеток меланомы, основанный

на облучении крупного сосуда лазерными импульсами и последующей детекции акустических откликов частиц крови и клеток меланомы. Клетки меланомы крупнее и темнее, поэтому производят более громкие акустические отклики. Раннее подобные подходы применялись для газовой спектроскопии [73], мониторинга лимфатических узлов [74] и визуализации раковых опухолей груди [75]. В 2009 [76] была разработана первая платформа для детектирования клеток меланомы, циркулирующих в кровотоке. Принципиальная схема установки представлена на рисунке 22.

Принцип действия установки основан на том, что раковые клетки поглощают лазерное излучение, что ведет к тепловому расширению клеток и генерацией акустических волн. Клетки меланомы содержат меланин и поглощают большее количество энергии, чем клетки крови. В ряде случаев клетки меланомы могут разрушиться с образованием микро-пузырьков.

В перспективе данная методика позволит детектировать единственную циркулирующую клетку меланомы и на порядки повысить чувствительность ранней диагностики, однако для этого необходимо разработать надежный алгоритм автоматического выделения нездоровых откликов из общего набора откликов. Разработке данного метода были посвящены исследования, приведенные в настоящей главе.

Исследовались и сопоставлялись акустические отклики, полученные от крови здорового человека и клеток мышинной меланомы B16F10, циркулирующие в пластиковой трубке, моделирующей сосуд. Третьим объектом исследования были наборы акустических откликов, полученные в контрольных экспериментах с перекрытым лазером [87].

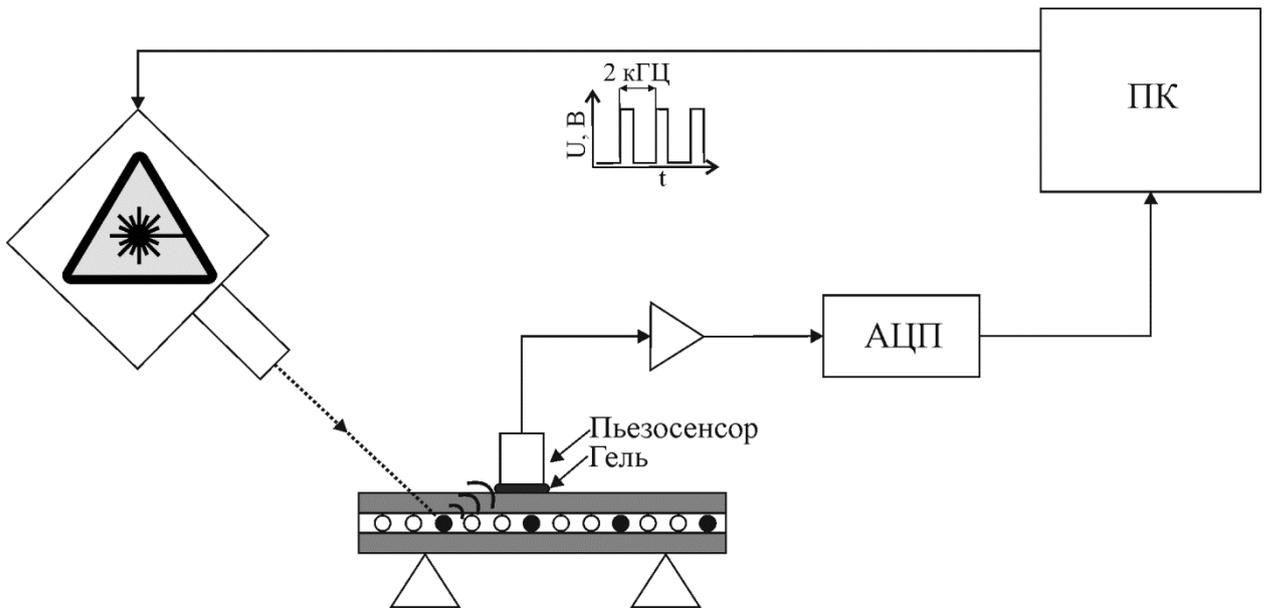


Рисунок 2.7. Структура установки проточной фотоакустической цитометрии

Исследовались сигналы, зарегистрированные акустическим резонансным пьезосенсором Imasonic S.A. custom 3.5 MHz single element transducer (IMASONIC SAS, France). Пропускная полоса сенсора ограничивалась на частотой 6 МГц на уровне -3 дБ. Сенсор включал встроенные операционный усилитель, выходной сигнал которого оцифровывался с помощью аналогово-цифрового преобразователя Alazar ATS9350 с частотой выборки 500 МГц и разрешением 12 бит.

В качестве объектов исследования использовались пластиковые трубки с внешним диаметром 300 нм и внутренним диаметром 100 нм, наполненные кровью здорового человека и раствором клеток мышины меланомы культуры В16F10 [77] в концентрации 10 мол/л. Для каждого образца было получена 1000 акустических откликов. Акустические отклики обрабатывались фильтром нижних частот с частотой среза 15 МГц, затем производилась их аппроксимация степенным полиномом 15 порядка. Для распределений 3 старших коэффициентов полиномиальных моделей, полученных по 1000 откликов меланомы, были оценены следующие значения медианы, 1 и 3 квартилей: $a_0^M = -3.27$ (-3.78; -2.87), $a_1^M = 0.81$ (0.78; 1.01), $a_2^M = -0.056$ (-0.064; -0.050). Для откликов нормальных частиц крови: $a_0^N = 2.76$ (2.56; 2.96), $a_1^N = -0.64$ (-0.67; -0.60), $a_2^N = -0.035$ (-0.032; -0.037). Видно, что распределения не пересекаются, что позволяет рассматривать данный подход как перспективный способ автоматизированной детекции циркулирующих меланом [93].

2.6. Выводы по второй главе

Во второй главе динамика сердечно-сосудистой системы во время пассивного перехода из положения лежа в положение стоя исследовалась с помощью предложенной математической модели. Адекватность модели для данной задачи подтверждена тем, что модель воспроизвела с ошибкой не более 10% средние по выборке здоровых испытуемых значения систолического, диастолического артериального давления, частоты

сердечных сокращений и воспроизвести направление изменения значений спектральных плотностей мощности индекса синхронизации в ходе изучаемого эксперимента.

При исследовании динамики предложенной модели была измерена динамика величин, недоступных в эксперименте, и показано, что увеличение относительного времени синхронизации (с 38.1 ± 6.3 % до 46.7 ± 10.2 %) между ритмами контуров автономной регуляции сердечно-сосудистой системы человека и увеличение мощности 0.1 Гц частотной модуляции ритма сердца при пассивном переходе из положения лежа в положение стоя являются следствием активации контуров автономной регуляции и увеличения амплитуды их автоколебаний.

Показано на примере анализа предложенной неавтономной системы с запаздывающей обратной связью 4 порядка, что полученные ранее в известных работах значения длительности временных реализаций эталонных нелинейных осцилляторов, обеспечивающие несмещенные оценки коэффициентов направленной связи при использовании метода моделирования фазовой динамики, оказываются значительно занижены в случае анализа реализаций более сложных систем и для этого случая сделаны необходимые оценки требуемой длительности реализаций.

Впервые проведенная оценка по временному ряду сигнала фотоакустического отклика циркулирующей в крови частицы меланомы коэффициентов полиномиальной модели, описывающей характерные особенности формы сигнала фотоакустического отклика, позволяет детектировать клетки меланомы среди нормальных форменных частиц крови.

ГЛАВА 3. СОПОСТАВЛЕНИЕ МЕТОДОВ РЕКОНСТРУКЦИИ ПАРАМЕТРОВ ГЕНЕРАТОРОВ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ ПЕРВОГО ПОРЯДКА НА ПРИМЕРЕ АНАЛИЗА РЕАЛИЗАЦИЙ КОНТУРА РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

3.1. Введение

В третьей главе производилось сопоставление методов решения обратной задачи реконструкции по временной реализации ГЗОС 1 порядка [80,83, 92].

Актуальность решения данной задачи обусловлена тем, что автогенераторы с запаздывающими обратными связями широко распространены среди радиофизических и оптических систем [33, 34]. Моделями в виде дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом описываются многие натурные объекты. Особую роль системы с запаздыванием играют при моделировании объектов биологической природы [12, 32, 35], в частности автономной регуляции кровообращения.

Знание о структуре изучаемого объекта, формализованное в виде математической модели, открывает перед исследователем целый ряд возможностей, позволяя прогнозировать поведение системы во времени и при изменении управляющих параметров. Наличие информации о структуре модельного уравнения также позволяет решать задачу реконструкции параметров исследуемой системы по временным реализациям, что открывает возможность оценки параметров, недоступных непосредственным измерениям. При изучении живых систем наличие специализированных методов реконструкции позволит избежать необходимости проведения прямых инвазивных измерений, часто связанных с финансовыми или этическими проблемами, осложненных хрупкостью изучаемого объекта, необходимостью анестезии и ряда других проблем. Поэтому разработка методов неинвазивной оценки параметров имеет особое значение для получения фундаментальных знаний о живых объектах и для решения прикладных задач медицинской диагностики.

Задача восстановления параметров систем по временным реализациям осложнена отсутствием универсального метода решения обратной задачи. Как правило, на успешное решение этой задачи можно рассчитывать в случае использования методов, ориентированных на узкие классы систем и

учитывающих особенности структуры конкретных объектов, формализованных в их математических моделях.

Задача реконструкции практически важных систем биологического происхождения часто сопряжена с дополнительными трудностями, обусловленными периодической динамикой многих таких систем. В этом случае реконструкция параметров осложнена простотой их колебательных режимов, несущих малое количество информации об исследуемой системе. В таких ситуациях методы реконструкции, хорошо зарекомендовавшие себя при анализе хаотических систем, оказываются неприменимыми или имеют узкие границы применимости. Также в рамках натуральных экспериментов исследователи неизбежно имеют дело с реализациями искаженными шумами различной природы.

В данной главе изучались границы применимости известных методов реконструкции параметров систем с запаздыванием по зашумленным периодическим временным рядам на примере анализа математической модели автономной регуляции кровообращения, реализованной в виде ГЗОС 1 порядка [32]. Методы сопоставлялись в присутствии динамических и измерительных шумов различной интенсивности [80].

Еще одной важной проблемой является низкая продолжительность временных рядов, характерная для нестационарных биологических сигналов, а также погрешности, вносимые измерительными шумами и шумами дискретизации. Для исследования данного вопроса в главе производилась реконструкция хаотического и периодического генераторов с запаздыванием, реализованных в виде радиофизической гибридной установки [83].

3.2. Методы реконструкции

В работе рассматривались методы, ориентированные на восстановление параметров ГЗОС, описываемых модельным уравнением:

$$\varepsilon_0 \dot{x}(t) = -x(t) + f(x(t - \tau_0)), \quad (3.1)$$

где τ_0 — время запаздывания, ε_0 — инерционность, f - нелинейная функция.

Важнейшим этапом реконструкции систем с запаздыванием является восстановление времени задержки τ_0 . Этот шаг обычно выполняется на первом этапе реконструкции. Как правило, небольшие ошибки при оценке τ_0 приводят к резкому росту погрешности при последующей оценке остальных параметров системы. Если τ_0 восстановлено точно, то прочие параметры могут быть реконструированы с помощью метода, предложенного в данной работе. Поэтому, в данной работе мы использовали точность оценки времени запаздывания в качестве критерия работоспособности сопоставляемых подходов, считая допустимой ошибку в одну единицу дискретного времени.

В нашем исследовании мы рассматривали границы применимости пяти методов оценки времени запаздывания, широко применяемых для анализа хаотических систем, и предложенного оригинального подхода, основанного на использовании дополнительной системы с синхронным откликом [36]. В рамках исследования сопоставлялись следующие известные методы: оценка автокорреляционной функции (АКФ), построение статистики распределения экстремумов [37], подсчет информационной энтропии [38], расчет флуктора траектории системы в трехмерном пространстве [40], оценка меры гладкости проекции траектории системы в двумерное пространство [39].

Принцип работы метода, основанного на использовании вспомогательной системы с синхронным откликом, проиллюстрирован рисунком 3.1.

Временной ряд $x(t)$ исследуемой системы подавался на вход вспомогательной системы, в которой петля обратной связи была разорвана вычитателем, $z(t) = x(t) - v(t)$ – сигнал на выходе вычитателя. Здесь $v(t)$ – сигнал на выходе инерционного элемента вспомогательной системы. Если параметры вспомогательной системы идентичны параметрам исследуемой, то дисперсия сигнала $z(t)$ минимальна и определяется только шумами в канале связи.

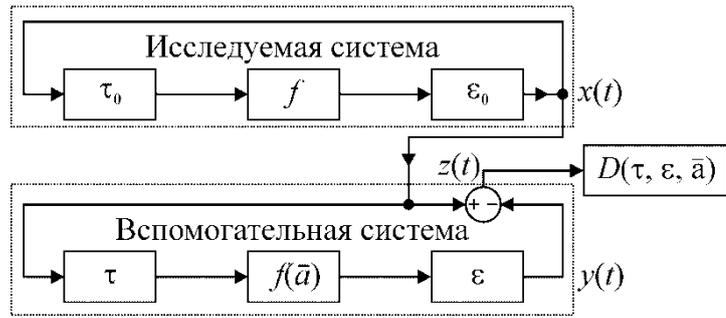


Рис. 3.1. Принцип работы применяемой методики реконструкции с использованием синхронного отклика вспомогательной системы.

Следующий подход основан на расчете автокорреляционной функции:

$$C(\tau) = \frac{1}{N - \tau} \frac{\sum_{t=0}^{N-\tau-1} (x(t) - \bar{x}(t))}{\sigma_x^2} \quad (3.2)$$

где τ – пробное время запаздывания, N – продолжительность временного ряда в отсчетах дискретного времени, $\bar{x}(t)$ – среднее значение $x(t)$, σ_x – стандартное отклонение $x(t)$.

Другой рассматриваемый метод использует построения статистики распределения экстремумов и основан на том, что экстремумы временной реализации системы наименее вероятно расположены на расстоянии τ_0 друг от друга. Данное утверждение может быть проиллюстрировано, если рассчитать производную по времени ряда (3.1):

$$\varepsilon_0 \ddot{x}(t) = -\dot{x}(t) + \frac{df(x(t - \tau_0))}{dx(t - \tau_0)} \dot{x}(t - \tau_0) \quad (3.3)$$

Если $\dot{x}(t) = 0$, то наиболее вероятно $\ddot{x}(t) \neq 0$, тогда из (3.3) следует что при $\varepsilon_0 \neq 0$ $\dot{x}(t - \tau_0) \neq 0$, следовательно, точка, расположенная на расстоянии τ_0 , не является экстремумом.

Подход на основе оценки меры гладкости проекции траектории системы в двумерное пространство основана на том, что уравнение (32) может быть переписано в виде:

$$\varepsilon_0 \dot{x}(t) + x(t) = f_0(x(t - \tau_0)) \quad (3.4)$$

Из (35) следует что, если осуществить проекцию временной реализации в двумерное пространство с координатами $(\varepsilon \dot{x}(t) + x(t), x(t - \tau))$ то точки фазового портрета лягут на нелинейную функцию f_0 . Если при построении проекции использовались неверные значения ε и τ , то проекция примет вид облака точек. В качестве меры гладкости проекции использовалась длина ломаной линии, последовательно соединяющей точки проекции при их пересортировке по возрастанию координаты $x(t - \tau)$. Мера будет минимальной, в случае $\varepsilon = \varepsilon_0$ и $\tau = \tau_0$.

Метод реконструкции, основанный на расчете филл-фактора траектории системы в трехмерном пространстве, основан на похожем принципе. Проекция осуществляется в трехмерное пространство $(x(t); \dot{x}(t); x(t - \tau))$ и в качестве меры гладкости используется объем восстановленного аттрактора. Расчет информационной энтропии также осуществляется по аттрактору, восстановленному в данном пространстве.

3.3. Исследуемые системы

Было исследованы три объекта. В качестве первого объекта была выбрана модель системы автономной регуляции артериального давления, предложенная в работе [32]. Модельное уравнений этой системы, построенное по результатам физиологических экспериментов, имеет вид (3.1) с нелинейной функцией f вида:

$$f(x) = k \left(\frac{r^*}{1 + \alpha e^{-\beta x}} - \frac{r^*}{1 + \alpha e^{\beta x}} \right) \quad (3.5)$$

Предложенные в работе [32] параметры $\alpha = 1$, $\beta = 2$, $r^* = 1$, $k = -1.65$ были выбраны авторами в ходе аппроксимации зависимости, полученной в указанной работе, в ходе экспериментальных исследований *in vivo*. При таком наборе параметров нелинейная функция имеет сигмоидальный вид. При $\tau_0 = 3.6$ с и $\varepsilon_0 = 2$ с (значения, типичные для здоровых людей [32]) система демонстрирует периодические колебания с периодом около 10 секунд, что соответствует физиологическим наблюдениям.

Для уменьшения числа подгоняемых свободных параметров при реконструкции функция (3.5) аппроксимировалась в виде:

$$f(x) \approx a_0 \tanh(b_0 x), \quad (3.6)$$

где $a_0 = -1.65$ и $b_0 = 1$ – свободные параметры. Выбранные параметры (3.6) обеспечивают наилучшую аппроксимацию функции (3.5) в смысле наименьших квадратов.

Изучение реализаций реальных систем всегда осложнено наличием динамических и измерительных шумов. Поэтому в ходе численного моделирования мы исследовали работоспособность рассматриваемых методов реконструкции в присутствии измерительного и динамического шумов различной интенсивности. Важно отметить, что, в отличие от измерительных шумов, широкополосное шумовое воздействие на динамику системы в некоторых случаях может облегчить реконструкцию параметров. Внешний широкополосный сигнал, например импульсы, интервалы между которыми меняются по случайному закону, будет сталкивать траекторию с аттрактора, заставляя систему постоянно находиться в режиме переходных процессов, динамика которых несет больше информации о системе, чем простые периодические режимы. Шум $y(t)$ вводился в динамику системы следующим образом:

$$\varepsilon_0 \dot{x}(t) = -x(t) + f(x(t - \tau_0)) + y(t), \quad (3.7)$$

Шум $y(t)$ был выбран в виде последовательности симметричных биполярных прямоугольных импульсов, длительность которых равна 2 с, а расстояние между передними фронтами импульсов меняется случайным образом в интервале от 3 с до 5 с. Такие параметры воздействующего сигнала были выбраны в связи с тем, что они могут быть качественно воспроизведены в натурном эксперименте в физиологических тестах с механической или электрической стимуляцией групп каротидных барорецепторов с частотой от 3 до 5 секунд. В ходе проведенных исследований использовались и другие типы воздействия: гармонический сигнал, периодическая последовательность импульсов, белый шум. Однако качественных отличий с точки зрения работоспособности методов реконструкции не было выявлено. Более того использование именно случайной последовательности биполярных прямоугольных импульсов с невысокой скважностью оказалось наиболее эффективным для восстановления времени запаздывания системы (3.1).

Также исследовались реализации радиофизической экспериментальной установки - хаотического ГЗОС, реализованного в виде гибридного устройства. Линия запаздывания и нелинейный элемент были реализованы в цифровом виде на базе 32-разрядного ARM-микроконтроллера (МК) Atmel ATSAM3X8E, сигнал с выхода нелинейного элемента подавался на вход 16-битного цифро-аналогового преобразователя (ЦАП) Analog Devices AD5060, проходил через инерционный элемент, представляющий собой RC-фильтр нижних частот (ФНЧ), оцифровывался с помощью 16-битного аналого-цифрового преобразователя (АЦП) Analog Devices ADS8326 и подавался в цифровом виде на вход линии задержки, представляющей собой кольцевой буфер в оперативной памяти МК (рисунке 3.2).

На входе и выходе ФНЧ были помещены повторители, выполненные на прецизионных операционных усилителях Analog Devices AD822. На выходе ФНЧ наблюдалась динамическая переменная, которая оцифровывалась с помощью 16-битного АЦП National Instruments PXIe-6355 со скоростью 0.1 Мвыб./с и ее реализация сохранялась в персональном компьютере для последующей реконструкции.

Работа АЦП, ЦАП и реализация цифровых вычислений МК синхронизовалась в прерывании его прецизионного 32-битного таймера. Ядро МК тактировалось 84 МГц тактовым сигналом (максимальная скорость для данного МК) от 20 МГц кварцевого резонатора через блок фазовой автоподстройки частоты. Такая реализация системы обеспечила выполнение одной итерации цифровых вычислений с обновлением данных на выходе ЦАП и входе АЦП за $\Delta t = 10^{-5}$ с.

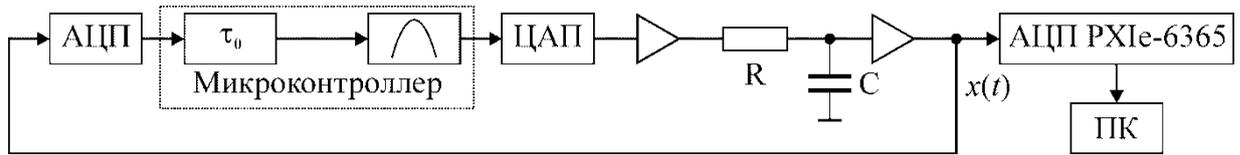


Рис. 3.2. Блок-схема экспериментальной установки для исследования хаотического генератора с запаздывающей обратной связью с квадратичной нелинейностью. Треугольниками показаны повторители, выполненные на микросхеме AD822.

Нелинейная функция, реализованная на базе микроконтроллера, была квадратичной и динамика ГЗОС описывалась уравнением:

$$\varepsilon_0 \dot{x}(t) = -x(t) + \eta_0 - x^2(t - \tau_0) \quad (3.8)$$

где η_0 – параметр нелинейности, ε_0 - постоянная времени фильтра нижних частот и равна произведению сопротивления R и емкости C (рисунок 3.2). Параметры установки в хаотическом режиме были следующими: $R=5358.8$ Ом, $C=46.6$ нФ, $\varepsilon_0=203$ мкс, $\tau_0=2500$ мкс (250 единиц дискретного времени), $\eta_0=1.74$ В.

3.4. Результаты анализа модельной системы

Для анализа использовались реализации длиной 36000 значений (360 характерных периодов), что соответствует записи длиной в 1 час и фактически является пределом возможностей при постановке эксперимента *in vivo*.

Работоспособность методов, сопоставлялась в ходе применения для реконструкции параметров модели автономного контроля, возбуждаемой случайной последовательностью импульсов, а также в присутствии измерительных шумов. Результаты реконструкции, полученные для автономной системы и системы, находящейся под воздействием 10% и 50% динамических шумов, представлены на рисунке 3.3. На рисунке 3.4 представлены результаты восстановления времени запаздывания в присутствии как динамического, так и измерительного шумов.

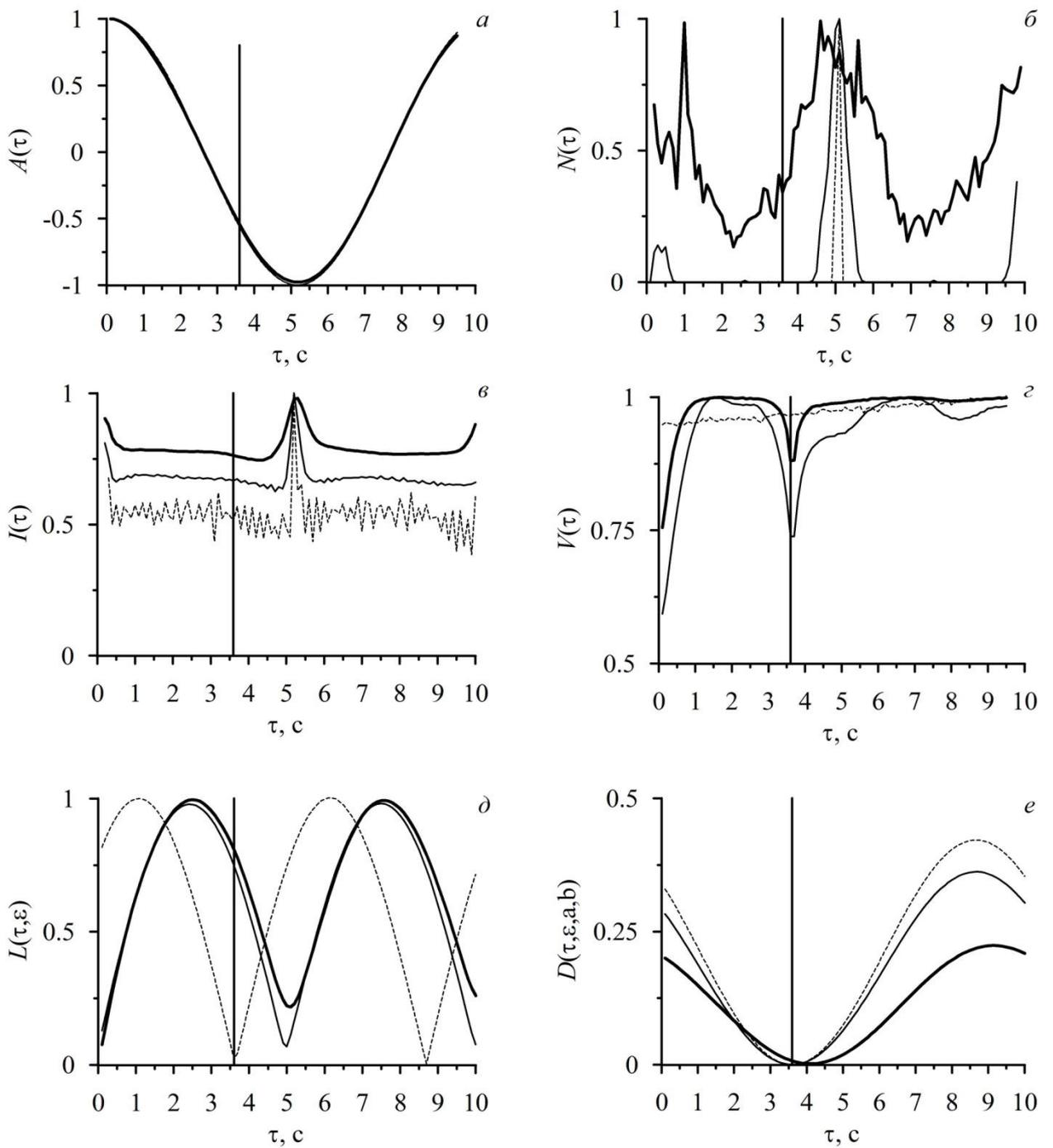


Рис. 3.3 Результаты применения исследуемых методов для анализа реализаций системы без шума (пунктир), системы, находящейся под воздействием 10% (тонкие линии) и 50% (жирные линии) динамического шума.

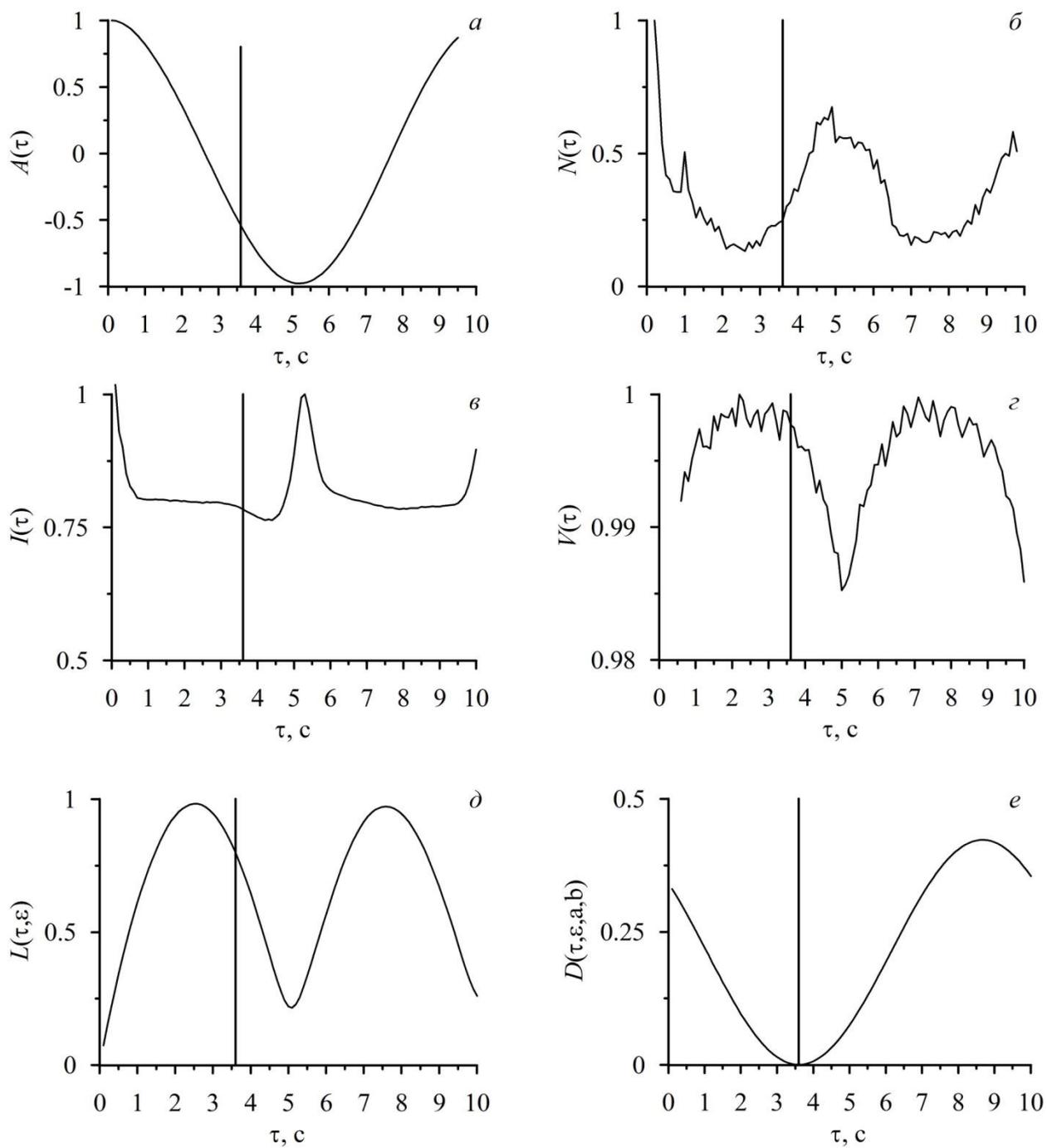


Рис. 3.4. Результаты применения исследуемых методов для анализа реализаций системы, находящейся под воздействием 4% измерительного и 10% динамического шума.

Панель а – соответствует методу расчета АКФ; б – расчету статистики распределения экстремумов $N(\tau)$; в - расчету информационной энтропии; г - анализу филл-фактора; д - оценке гладкости проекции фазовой траектории; е - использованию вспомогательной системы. Вертикальной линией обозначено верное время запаздывания $\tau=3.6$ с.

Интенсивность добавленного шума рассчитывалась как отношение среднеквадратичного отклонения воздействующего сигнала к стандартному отклонению системы без шума, выраженное в процентах. При этом случайный процесс представлял собой белый гауссовский шум, проинтегрированный на интервалах, равных шагу численного интегрирования системы. Для получения временной реализации уравнения (3) численно интегрировалось методом Эйлера с шагом интегрирования 0.1 с. К полученной таким образом реализации ряда экспериментов добавлялся измерительный шум - гауссовский случайный процесс. В ходе исследований работоспособности методов в присутствии шумов генерировались по 100 зашумленных реализаций с заданными фиксированными значениями интенсивности измерительного и динамического шума.

Методы, основанные на оценке АКФ, расчете информационной энтропии и построении статистики распределения экстремумов не позволяют оценить время запаздывания исследуемой периодической системы даже в отсутствие измерительных шумов (рисунок 3.3). Изменение уровня динамических шумов не оказывает влияние на работоспособность методик, основанных на оценках АКФ и информационной энтропии. Метод построения статистики распределения экстремумов начинает демонстрировать локальный минимум на верном времени запаздывания при уровне динамических шумов от 75%, однако, при дальнейшем увеличении уровня внешнего воздействия минимум не становится абсолютным, даже при увеличении длины реализации до 10000 характерных периодов.

Метод, основанный на определении длины проекции траектории системы в двумерное пространство, в отсутствие измерительных шумов

позволяет точно восстановить значения времени запаздывания $\tau_0=3.6$ с и инерционность $\varepsilon_0=2$ с по реализации длиной всего 10 характерных периодов. Однако этот метод продемонстрировал высокую чувствительность к измерительным шумам. Так в присутствии 1% измерительного шума даже увеличение длины реализации, вплоть до 360 характерных периодов, не позволяет восстановить τ . Добавление динамических шумов также отрицательно сказывалось на работоспособности метода.

Исследовалась работоспособность метода, основанного на расчете филл-фактора траектории системы в трехмерном пространстве, с помощью подсчета количества занятых кубических элементов разбиения этого пространства. Результаты численного моделирования показали, что метод груб к выбранному размеру грани куба δ при $\delta < 0.007$. Поэтому, при расчетах использовалось фиксированное значение $\delta = 0.0035$.

Показано, что в отсутствие внешнего возбуждающего воздействия методика не позволяет восстановить время запаздывания. В отсутствие измерительных шумов время запаздывания точно восстанавливается в присутствии 5%-50% внешнего случайного воздействия $y(t)$ с вероятностью 0.99. Однако уже в присутствии 1% измерительного шума точная реконструкция τ оказалась возможной с вероятностью не более 0.5.

Метод, основанный на использовании вспомогательной системы с синхронным откликом, показал лучшую среди всех сопоставляемых подходов устойчивость к измерительным шумам, оставаясь работоспособным (время запаздывания точно определяется с вероятностью 0.99) при уровнях измерительных шумов до 4% в присутствии динамического шума интенсивностью 10%.

Для восстановления инерционности ε и нелинейной функции f использовался предложенный нами метод, а также подход, основанный на оценке гладкости проекции $L(\tau, \varepsilon)$.

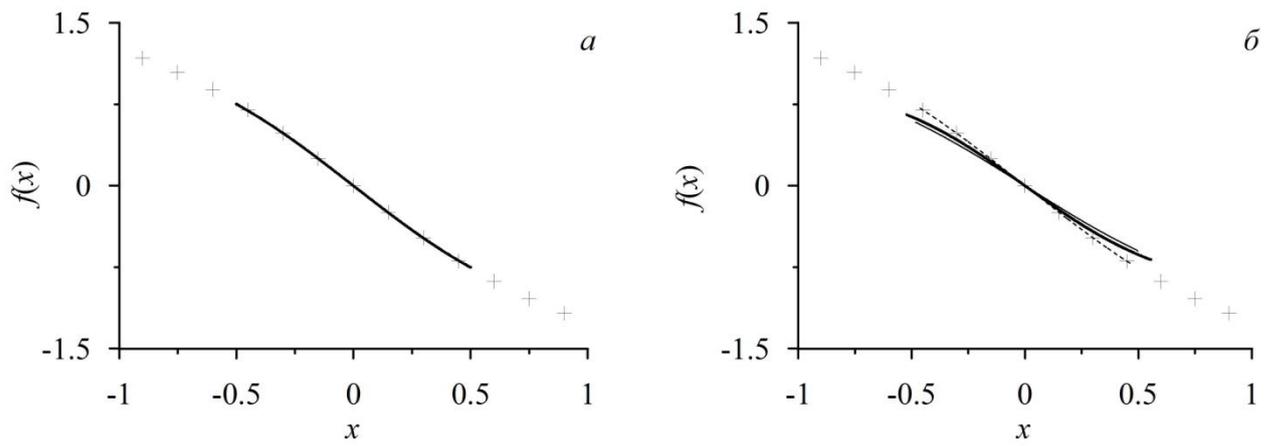


Рис. 3.5. (а) - Результаты реконструкции функции (2) методом вспомогательной системы; (б) – методом оценки гладкости. Анализ реализации системы в отсутствии шумов (пунктир), в присутствии 4% измерительного и 10% динамического шумов (тонкая линия), системы в присутствии 50% динамического шума (жирная линия). Крестами отмечены функция (2).

При определении параметров τ и ε шаг составлял 0.1. В отсутствии шумов восстановление параметров системы (1) оказывается возможным с использованием обоих методов (Рисунок 3.5 параметров системы были определены точно: $\tau=3.6$ с, $\varepsilon=2.0$ с. Результат аппроксимации методом наименьших квадратов функцией (3.6) восстановленной в табличном виде нелинейной функции при этих значениях параметров дает $a=-1.65$, $b=1.00$. Такие значения a и b совпадают с результатом непосредственной аппроксимации функции (3.5) (кресты на рисунок 3.5 (а,б)) функцией (3.6) методом наименьших квадратов.

Анализ незашумленной реализации методом вспомогательной системы также позволяет точно восстановить значения: $\tau=3.6$ с и $\varepsilon=2.0$ с. Восстановленные параметры нелинейной функции: $a=-2.3$, $b=0.6$.

При наличии 10% динамического и 4% измерительного шума метод вспомогательной системы позволяет получить значения параметров: $\tau=3.6$ с, $\varepsilon=2.0$ с, $a=-1.4$, $b=1.2$ (рисунок 3.4 (а), тонкая линия). При таких уровнях шума метод, основанный на расчете $L(\tau, \varepsilon)$ не позволяет верно восстановить время запаздывания, что приводит к резкому росту ошибки при определении прочих параметров. Однако если время запаздывание предварительно определить с помощью метода вспомогательной системы или расчета филл-фактора, то оценка гладкости проекции при фиксированном $\tau=3.6$ с дает: $\varepsilon=1.3$ с, $a=-1.2$, $b=1.1$ (рисунок 3.4 (б), тонкая линия).

Комбинация 50% динамического и 0% измерительного шума является предельным уровнем при восстановлении τ методом расчета филл-фактора. При этом другие методы не позволяют восстановить время задержки. Предварительно определенное таким образом значение $\tau=3.6$ с использовалось для обоих методов. Восстановление параметров с использованием метода вспомогательной системы в этом случае дает: $\varepsilon=2.0$ с, $a=-1.4$, $b=1.2$ (рисунок 3.4 (а), жирная линия). Методика, основанная на минимизации $L(\tau, \varepsilon)$ позволяет получить: $\varepsilon=1.5$ с, $a=-1.0$, $b=1.5$ (рисунок 3.4 (б), жирная линия).

3.5. Результаты анализа сигналов радиофизического генератора

Сопоставление методов на примере анализа временных реализаций модели (3.1) показало, что метод, основанный на использовании вспомогательной системы с синхронным откликом, в отличие от других рассмотренных подходов, перспективен для решения задач реконструкции параметров моделей контуров автономной регуляции, демонстрирующих динамику, близкую к периодической. Данный метод был также применен к анализу гибридного радиофизического ГЗОС, с целью установить его устойчивость к реальным измерительным шумам и требовательность к длительности временных реализаций.

Участки временных реализаций и спектры мощности радиофизической установки и математической модели, описываемых уравнением (3.8) представлены на рисунке 3.6. Оценки по этим данным стандартных отклонений экспериментальной и модельной реализаций дают значения 0.80 В и 0.81 В, соответственно. Таким образом, шумы различной природы определяют порядка 1% стандартного отклонения экспериментальной реализации.

По полученным хаотическим реализациям осуществлялась динамическая реконструкция параметров модельных уравнений в предположении, что структура уравнения в виде (3.8) известна априорно. На рисунке 3.7 представлены сечения зависимости $D(\tau, \varepsilon, \eta)$ по каждому из параметров в точке, соответствующей минимальному значению D для реконструкции ГЗОС по данным радиофизического и численного экспериментов.

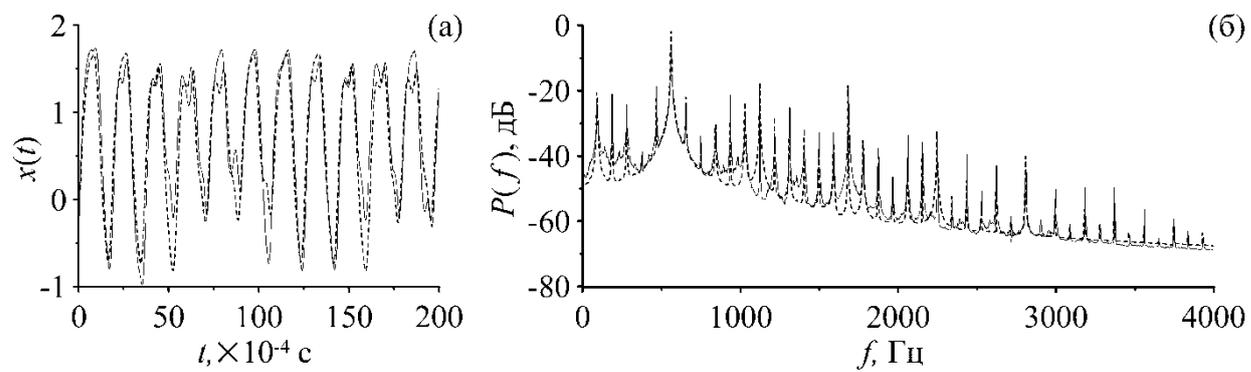


Рис. 3.6. (а) - временные реализации и (б) – спектры мощности экспериментальной установки (сплошная линия) и модели ГЗОС (пунктир).

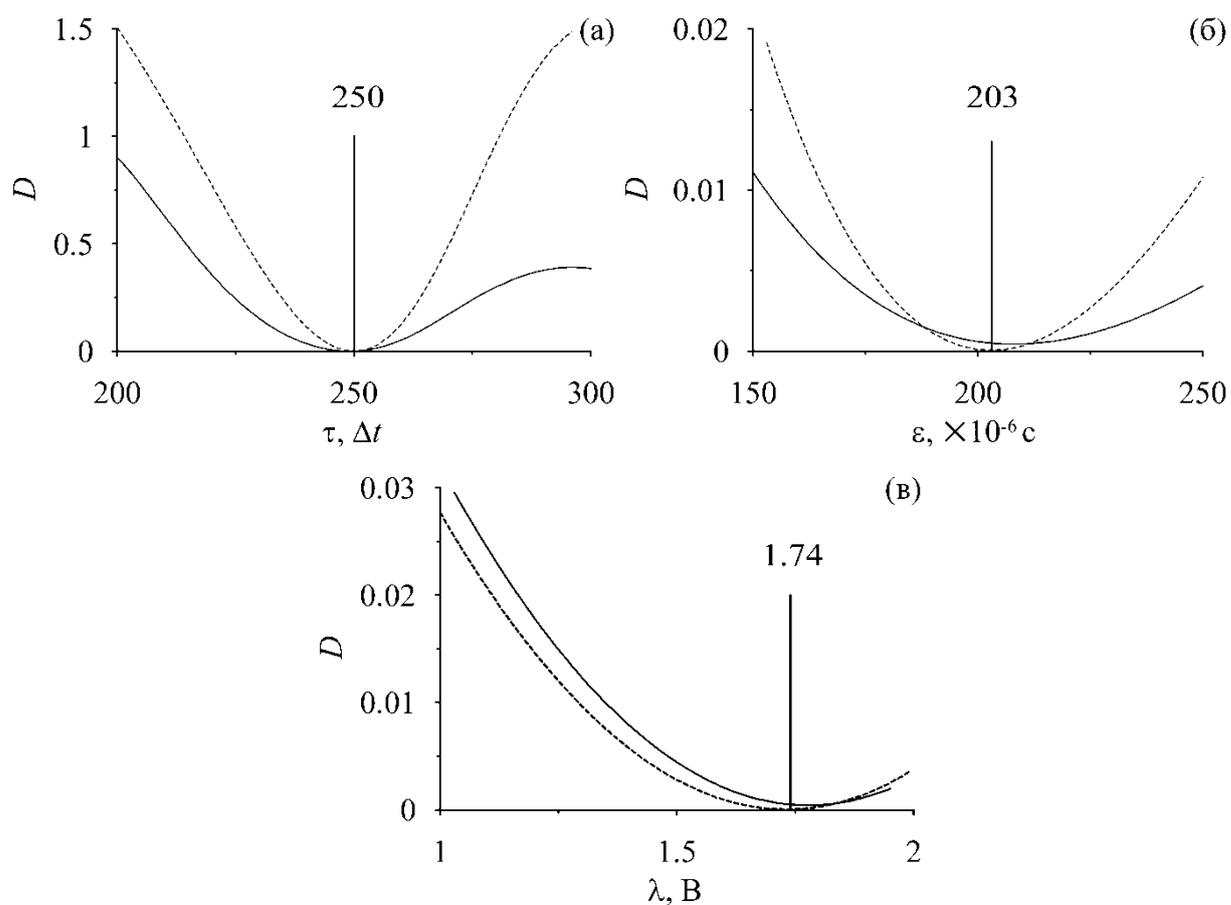


Рис. 3.7. Сечения зависимости $D(\tau, \varepsilon, \eta)$ в точке, соответствующей минимальному значению D по параметрам: (а) - τ , (б) - ε , (в) - η , построенные при анализе экспериментальной реализации радиofизического генератора хаоса (сплошная линия) и незашумленной реализации модели ГЗОС (пунктир).

С помощью проведенной процедуры реконструкции были восстановлены значения параметров по реализации модели: $\tau^M = 2500$ мкс, $\varepsilon^M = 203$ мкс, $\lambda^M = 1.74$ В и по экспериментальной реализации $\tau^E = 2490$ мкс, $\varepsilon^E = 208$ мкс, $\lambda^E = 1.78$ В. При этом для восстановления параметров по сигналам обеих систем оказалось достаточно временной реализации длиной 0.004 с (400 дискретных отсчетов - 1.5 времени запаздывания). Дальнейшее увеличение длины реализации не выявило повышения точности восстановления параметров.

Возможности используемой методики при реконструкции моделей систем с задержкой по коротким периодическим реализациям исследовались в ходе реконструкции модели системы барорефлекторной регуляции среднего артериального давления, в том числе, в присутствии измерительного шума. Участки временных реализаций этой модели без шума и в присутствии 1% шума (в смысле отношения стандартных отклонений шума и незашумленного сигнала), а также спектры мощности этих сигналов представлены на рисунке 3.8.

Сечения зависимости $D(\tau, \varepsilon, a, b)$ по каждому из параметров в точке минимума D , полученные в ходе реконструкции, представлены на рисунке 3.9. При реконструкции модели по незашумленной реализации восстановлены следующие значения параметров: $\tau^c = 3.59$ с, $\varepsilon^c = 2.00$ с, $a^c = -1.65$, $b^c = 1.00$. Такие значения параметров восстанавливаются при длине реализации более 20 с (2000 дискретных отсчетов, 5.5 времен запаздывания на длине ряда). При восстановлении параметров модельного уравнения в присутствии 1% измерительного шума получены следующие оценки значений параметров: $\tau^n = 3.59$ с, $\varepsilon^n = 2.00$ с, $a^n = -1.65$, $b^n = 1.00$. Реконструкцию удастся осуществить при длине реализации более 30 с (3000 дискретных отсчетов, 8.5 времен запаздывания). При уменьшении длины реализаций ниже указанных значений ошибка оценки параметров резко возрастает. Дальнейшее увеличение длины реализации не вызывает увеличения точности оценки.

Результаты реконструкции нелинейной функции в виде (3.6) при анализе зашумленной реализации сравниваются с “эталонной” функцией (3.5) на рисунке 3.10. Видно, что, несмотря на наличие шума, нелинейная функция восстанавливается с высокой точностью.

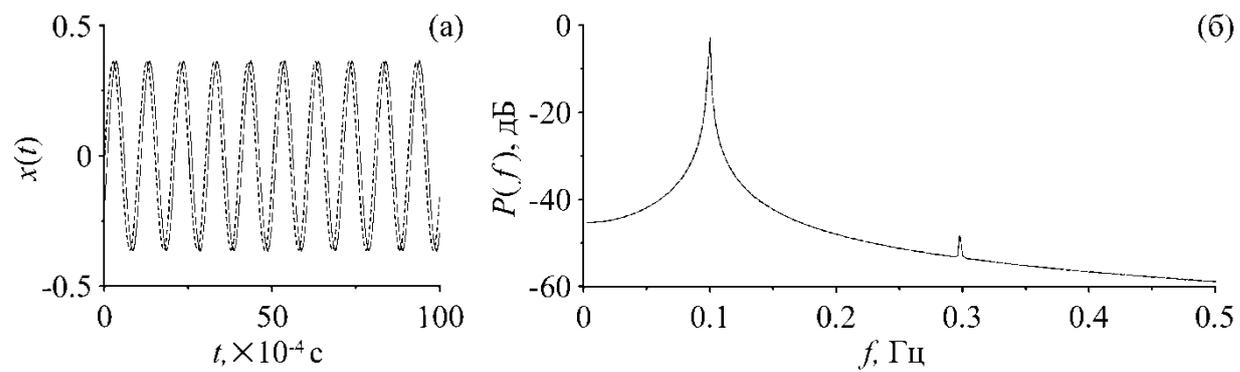


Рис. 3.8. (а) - временные реализации и (б) – спектры мощности модели системы барорефлекторной регуляции артериального давления без шума (сплошная линия) и с 1% гауссовским шумом (пунктир).

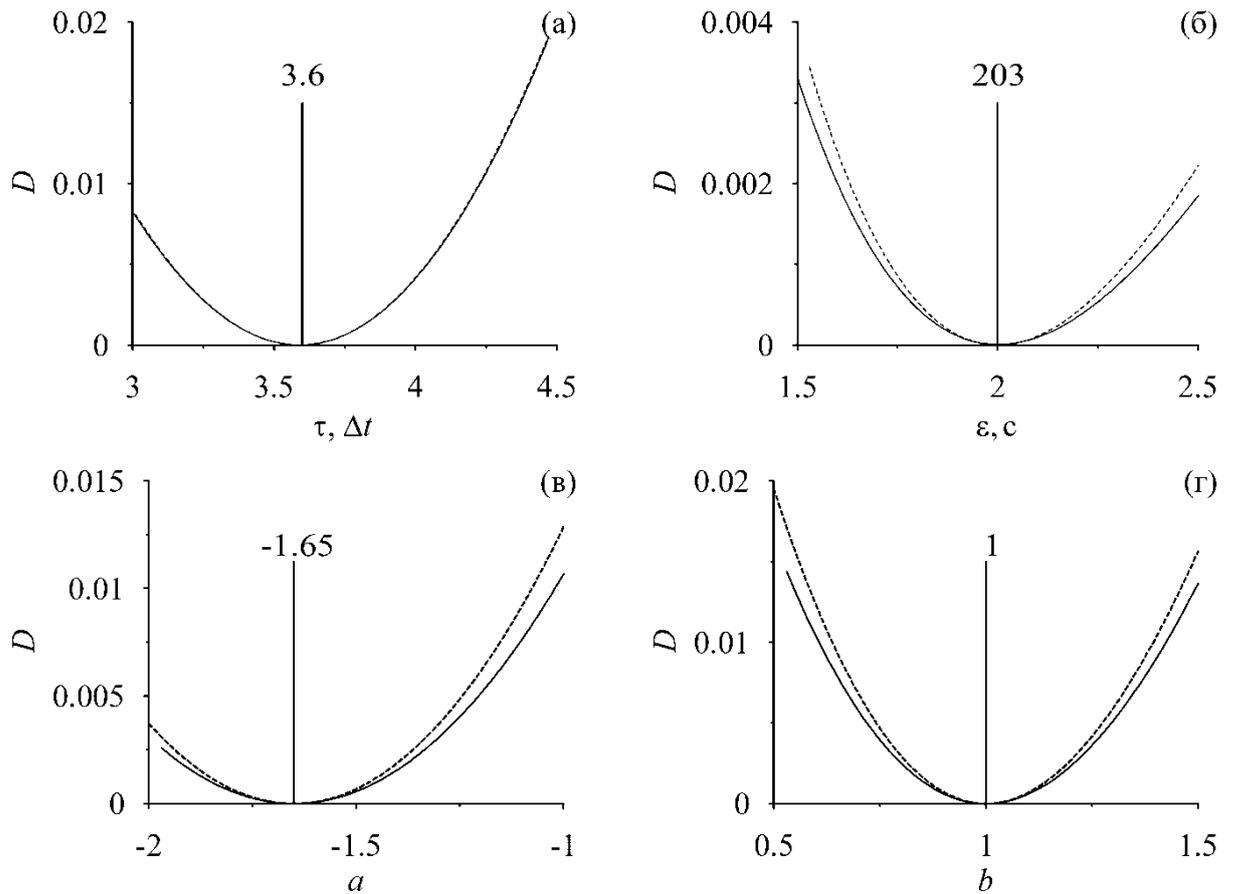


Рис. 3.9. Сечения зависимости $D(\tau, \varepsilon, a, b)$ в точке, соответствующей минимальному значению D , по параметрам: (а) - τ , (б) - ε , (в) - a , (г) - b , построенные при анализе незашумленной (пунктир) и зашумленной 1% гауссовским шумом (сплошная линия) реализаций модели системы барорефлекторной регуляции артериального давления. Сечения строились при переборе значений параметров τ , ε и λ с шагом 0.01. Сечения строились при переборе значений параметров τ , ε и λ с шагом 0.01.

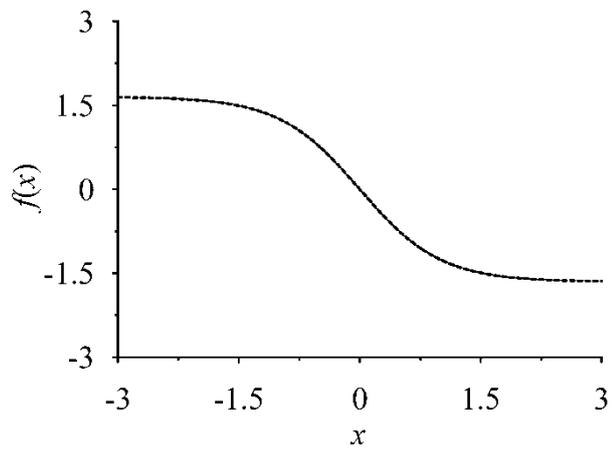


Рис. 3.10. Сопоставление нелинейной функции (3) системы биологической природы (пунктир) и восстановленной нелинейной функции в виде (4). Реконструкция осуществлялась по зашумленному 1% измерительным шумом короткому временному ряду длиной 3000 дискретных выборок (3 характерных периода колебаний).

3.6. Выводы по третьей главе

В третьей главе было показано, что метод реконструкции модельных уравнений систем различной природы в виде дифференциальных уравнений с запаздывающей обратной связью первого порядка, основанный на использовании синхронного отклика вспомогательной системы, продемонстрировал способность восстанавливать параметры модели по более коротким временным рядам, чем методы оценки автокорреляционной функции, построения статистики распределения экстремумов, подсчета информационной энтропии, оценки меры гладкости проекции траектории системы в двумерное пространство и расчета филл-фактора траектории системы в трехмерное пространство: так при восстановлении модельного уравнения радиofизического хаотического генератора с квадратичной нелинейностью удалось восстановить параметры с погрешностью не превышающей 1% по временной реализации, длительность которой составила 1.5 времени запаздывания (400 дискретных выборок).

Метод реконструкции, основанный на использовании синхронного отклика вспомогательной системы, продемонстрировал способность восстановить с погрешностью не превышающей 1% параметры периодического генератора, моделирующего контур автономной регуляции среднего артериального давления в присутствии 4% измерительного шума, по временной реализации, длительность которой составила 5.5 времен запаздывания (2000 дискретных выборок) [83], при этом методы оценки автокорреляционной функции, построения статистики распределения экстремумов, подсчета информационной энтропии, оценки меры гладкости проекции траектории системы в двумерное пространство и расчета филл-фактора траектории системы в трехмерное пространство, оказались неприменимы для реконструкции параметров радиofизической периодической системы в присутствии измерительных шумов [80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе получены следующие основные результаты

1. Оценки корреляционной размерности и старшего показателя Ляпунова, сделанные по экспериментальным данным системы кровообращения, составили 2.19 ± 0.15 и 0.029 ± 0.002 , для предложенной модели были получены значения 2.23 ± 0.02 и 0.027 ± 0.005 , при этом после отключения стохастических влияний на динамику модели оценка корреляционной размерности оставалась дробной, а оценка старшего показателя Ляпунова оставалась дробной, что свидетельствует в пользу известной гипотезы о реализации в сердечно-сосудистой системе человека режима динамического хаоса.
2. Нерегулярность процесса дыхания в среднем не оказывает существенного воздействия на оценки мер сложности ритма сердца в предложенной модели, при моделировании дыхания различными способами, включая гармонический сигнал и стохастические процессы, усредненный по выборке старший показатель Ляпунова не продемонстрировал статистически значимых изменений.
3. На примере исследования сигналов предложенной модели в опытах со снижением силы взаимодействия контуров автономного контроля было установлено, что суммарный процент фазовой синхронизации позволяет диагностировать снижение силы взаимодействия, в отличие от подходов, основанных на кросс-рекуррентном анализе.
4. Анализ динамики созданной математической модели показал, что увеличение относительного времени синхронизации (с $64.7 \pm 6.4\%$ до 100%) между временными рядами контуров автономного контроля при изменении управляющего параметра, моделирующего изменение гидростатического давления крови при вертикализации тела человека, является следствием увеличения амплитуды автоколебаний данных контуров.

5. Изменение управляющего параметра, имеющего физический смысл гидростатического давления крови, в созданной математической модели динамику модели, позволяя моделировать эксперимент с переводом тела человека из горизонтального в вертикальное положение.
6. Предложенная математическая модель позволяет воспроизвести с точностью не менее 10% средние по выборке здоровых испытуемых значения систолического, диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений и воспроизвести направление изменения значений спектральных плотностей мощности и индекса синхронизации в эксперименте с пассивным переходом из положения лежа в положение стоя.
7. Сопоставление коэффициентов модельных полиномов 15 порядка, оцененных по временным реализациям акустических откликов в системе фотоакустической проточной цитометрии, позволяет отличать частицы меланомы (частицы B16F10) от нормальных форменных частицы крови с вероятностью $p = 0.001$.
8. Метод реконструкции, основанный на использовании синхронного отклика вспомогательной системы, продемонстрировал способность восстановить с относительной погрешностью не превышающей 1% параметры (время запаздывания, параметр инерционности, параметры линии, аппроксимирующей нелинейную функцию) периодического генератора, моделирующего, в частности, контур автономной регуляции артериального давления, в присутствии 4% измерительного шума и 10% шума (интенсивность шума оценивалась как отношение стандартного отклонения шумового сигнала к стандартному отклонению не зашумленного сигнала и выражалась в процентах). Методы оценки автокорреляционной функции, построения статистики распределения экстремумов, подсчета информационной энтропии, оценки меры гладкости проекции траектории системы в двумерное пространство и расчета филл-фактора траектории системы в трехмерное пространство оказались неприменимы в присутствии шумов такой интенсивности.

9. Метод реконструкции, основанный на использовании синхронного отклика вспомогательной системы, восстановил с относительной погрешностью не превышающей 1% параметры модельного уравнения радиофизического хаотического генератора с квадратичной нелинейностью по временной реализации длительностью 1.5 времени запаздывания (400 дискретных выборок, менее 4 характерных периодов колебаний), а также параметры модельного уравнения с сигмоидальной нелинейностью, моделирующего, в частности, автономный контур контроля кровообращения, по временной реализации длительностью 5.5 времен запаздывания (2000 дискретных выборок).

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю искреннюю признательность и благодарность своему научному руководителю Караваеву Анатолию Сергеевичу за неоценимую помощь в выполнении диссертационной работы и ее оформлении. Благодарю Пономаренко Владимира Ивановича, Прохорова Михаила Дмитриевича и Безручко Бориса Петровича за полезные советы и участие, также сотрудников кафедры и лаборатории СФ-6 Саратовского филиала института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН за полезные обсуждения работы на научных семинарах. Также благодарю за финансовую поддержку Российский фонд фундаментальных исследований и Российский научный фонд.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Karavaev A.S., Ishbulatov Yu.M., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P., Kiselev A.R., Prokhorov M.D. Autonomic control is a source of dynamical chaos in the cardiovascular system // **Chaos**. 2019. V. 29. 121101.
2. Karavaev A.S., Ishbulatov J.M., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Gridnev V.I., Bezruchko B.P., Kiselev A.R. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure // **Journal of the American Society of Hypertension**. 2016. V. 10. iss. 3. P. 235-243.
3. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Сравнение методов оценки параметров системы барорефлекторного контроля среднего артериального давления // **Известия РАН. Серия физическая**. 2016. Т. 80. №. 2. С. 202-207.
4. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Киселев А.Р., Сергеев С.А., Селезнев Е.П., Безручко Б.П., Прохоров М.Д. Фазовая синхронизация колебаний контуров вегетативной регуляции кровообращения в математической модели сердечно-сосудистой системы // **Нелинейная динамика**. 2017. Т. 13. №. 3. С. 381-397.
5. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Модель системы автономной регуляции сердечно-сосудистой системы с контуром барорефлекторного контроля среднего артериального давления в виде автогенератора с запаздыванием // **Известия Саратовского Университета. Новая серия. Серия Физика**. 2015. Т. 15. В. 2. С. 32-38.
6. Караваев А.С., Ишбулатов Ю.М., Боровкова Е.И., Кульминский Д.Д., Хорев В.С., Киселев А.Р., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д. Реконструкции модельных уравнений систем с запаздыванием по коротким экспериментальным реализациям // **Известия Саратовского Университета. Новая серия. Серия Физика**. 2016. Т. 16. В. 1. С. 35-40.
7. Хорев В.С., Ишбулатов Ю.М., Лапшева Е.Е., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Безручко Б.П., Бутенко А.А., Пономаренко В.И., Караваев А.С. Диагностика направленной связи контуров регуляции кровообращения по

временным рядам математической модели сердечно-сосудистой системы человека // **Информационно-управляющие системы**. 2018. №. 1. С. 42–48.

8. Ishbulatov Yu.M., Kiselev A.R., Mureeva E.N., Popova Yu.V., Kurbako A.V., Gridnev V.I., Bezruchko B.P., Simonyan M.A., Borovkova E.I., Posnenkova O.M., Panina O.S., Chernenkov Yu.V., Karavaev A.S. Diagnostics of coupling between low-frequency loops in cardiovascular autonomic control in adults, newborns and mathematical model using cross-recurrence analysis // **Russian Open Medical Journal**. 2019. V. 8. Iss. 4. e0405.

9. Ishbulatov Yu.M., Posnenkova O.M., Borovkova E.I., Popova Yu.V., Kulminsky D.D., Navrotskaya E.V., Khorev V.S., Kudryashova V.V., Kiselev A.R., Karavaev A.S. Application of cross-recurrent analysis to coupling detection in mathematical model of circulation autonomic control // **Proceedings of SPIE. «Saratov fall meeting 2019»**. 2020. V. 11459. 114590T.

10. Ishbulatov Yu.M., Skazkina V.V., Karavaev A.S, Inozemtseva O.A., Bratashov D.N., Abdurashitov A.S., Grishin O.V., Hramkov A.N., Zharov V.P. Comparing the spectral properties of the laser-induced acoustic responses from blood and cancer cells in vitro // **Russian Open Medical Journal**. 2020. V. 9. Iss. 2. e0209.

11. Ishbulatov Yu.M., Kiselev A.R., Karavaev A.S. Numerical modeling of dynamics of heart rate and arterial pressure during passive orthostatic test // **Proceedings of SPIE. «Saratov fall meeting 2017»**. 2018. V. 10717. 1071726.

12. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С. Частотная синхронизация контуров регуляции кровообращения в математической модели сердечно-сосудистой системы // Тезисы докладов молодых ученых XVIII научной школы “Нелинейные волны – 2018”. 2018. С. 56-58.

13. Karavaev A.S., Ishbulatov J.M., Kiselev A.R., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. Synchronization of autonomic control loops in mathematical model of cardiovascular system // Abstract book of the 10th European Study Group for Cardiovascular Oscillations (ESGCO) 2018. P. 46.

14. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С. Математическая модель вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления // Сборник материалов 1 Международной школы-конференции молодых ученых “Динамика сложных сетей и их применения в интеллектуальной робототехнике”. 2017. С. 45-47.
15. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Сопоставление методов восстановления параметров системы барорефлекторной регуляции артериального давления // Труды школы-семинара «Волны-2015». Спектроскопия, диагностика и томография. 2015. С. 40-43.
16. Ишбулатов Ю.М., Сказкина В.В., Караваев А.С., Иноземцева О.А., Браташов Д.Н., Абдурашитов А.С., Гришин О.В., Шушунова Н.А., Храмков А.Н., Жаров В.П. Детектирование акустических откликов клеток меланомы в установке проточной фотоакустической цитометрии на основе построения полиномиальных моделей // Тезисы докладов XV Всероссийской конференции молодых ученых «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика». 2020. С. 103-104.
17. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Программа для моделирования активности сердечно-сосудистой системы человека с двумя автоколебательными контурами барорефлекторной регуляции артериальных сосудов и частоты сердечных сокращений (CVSmodel-2SE). №2017618299.
18. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Шварц В.А., Киселев А.Р., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Лапшева Е.Е., Бокерия О.Л. Программа для диагностики фазовой синхронизации автоколебательной системы внешним сигналом с изменяющейся частотой с помощью вейвлетного анализа (PSynch-VF). №2016617600.
19. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Киселев А.Р., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Шварц В.А., Бокерия О.Л., Безручко Б.П. Программа для моделирования активности сердечно-сосудистой системы человека с

автоколебательным контуром барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов (CVSmodel-SE). №2016617540.

20. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Безручко Б.П., Киселев А.Р., Шварц В.А. Программа для реконструкции по временным реализациям параметров систем с запаздыванием методом вспомогательной системы (Time-Delay Recovery – S2)” №2015662786.

21. Ишбулатов Ю.М., Бутенко А.А., Шварц В.А., Караваев А.С., Киселев А.Р. “Программа – генератор суррогатного сигнала дыхания (Breather-S)” №2015662787.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Пономарев Д.В., Мерданов М.К. Согласованная нагрузка на брэгговских структурах терагерцевого диапазона частот // Письма в ЖТФ. 2018. Т. 44. С. 63–68.
2. Байбурин В.Б., Ершов А.С., Розов А.С., Аналитическое решение уравнений движения зарядов в скрещенных полях в условиях меняющегося пространства взаимодействия и электрического поля // Вестник СГТУ (Электроника и приборостроение). 2012. № 3 (1). С. 47-49.
3. Hramov A.E., Koronovskii A.A. Time scale synchronization of chaotic oscillators // Physica D. 2005. V. 206. P. 252-264.
4. Трубецков Д.И. Введение в синергетику. Хаос и структуры. М.: УРСС, 2004. -235 с.
5. Рыскин Н.М., Титов В.Н. Переход к развитому хаосу в цепочке двух однонаправленносвязанных ламп обратной волны // ЖТФ. 2003. Т. 73. № 9. С. 90-94.
6. Кузнецов С.П. Хаос в системе трех связанных ротаторов: от динамики Аносова к гиперболическому аттрактору // Известия Саратовского университета - Новая серия. Серия Физика. 2015. В. 15. С. 5-17.
7. Tuchin V.V., Utz S.R., Yaroslavsky I.V. Tissue optics, light distribution and spectroscopy // Optical Engineering, Special Issue on Optics in Russia. 1994. V. 33. P. 3178-3188.
8. Astakhov V., Shabunin A., Kapitaniak T., Anishchenko V. Loss of chaos synchronization through the sequence of bifurcations of saddle periodic orbits // Phys. Rev. Lett. 1997. V. 79. 1014.
9. Anishchenko V.S., Janson N.B., Balanov A.G., Igosheva N.B., Bordyugov G.V. Entrainment between heart rate and weak external forcing // Int. J. Bifurcat. Chaos. 2000. V. 10. № 10. P. 2339-2348.
10. Анищенко В.С., Астахов В.В., Вадивасова Т.Е. "Регулярные и хаотические автоколебания. Синхронизация и влияние флуктуаций", Учебник-монография, М.: Изд-во "Интеллект", 2009. -312 с.

11. Безручко Б.П. Математическое моделирование и хаотические временные ряды, Саратов: ГосУНЦ "Колледж", 2005. -320 с.
12. Glass L., Mackey M.C. From clocks to chaos: The rhythms of life. Princeton University Press, 1988. -272 p.
13. Parati G., Castiglioni P., Faini A., Di Rienzo M., Mancina G., Barbieri R., Saul J.P. Closed-Loop Cardiovascular Interactions and the Baroreflex Cardiac Arm: Modulations Over the 24 h and the Effect of Hypertension // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. 477.
14. Porta A., Bari V., Ranuzzi G., De Maria B., Baselli G. Assessing multiscale complexity of short heart rate variability series through a modelbased linear approach // *Chaos.* 2017. V. 27. 093901.
15. Van Roon A.M., Mulder L.J.M., Althaus M., Mulder G. Introducing a baroreflex model for studying cardiovascular effects of mental workload // *Psychophysiology.* 2004. V. 41. P. 961–981.
16. Seidel H., Herzel H. Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex // *Physica D.* 1998. V. 115. P. 145-160.
17. Burgess D.E., Hundley J.C., Brown D.R., Li S.-G., Randal D.C First-order differential-delay equation for the baroreflex predicts the 0.4-Hz blood pressure rhythm in rats // *Am. J. Physiol.* 1997. V.273. R1878–R1884.
18. Rosenstein M.T., Collins J.T., De Luca C.J. A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets // *Physica D.* 1993. V. 65. P. 117-134.
19. Grassberger P., Procaccia I. Measuring the strangeness of strange attractors // *Physica D.* 1983. V. 9. P. 189-208.
20. Babloyantz A., Destexhe A. Is the normal heart a periodic oscillator? // *Biol. Cybern.* 1988. V. 58. P. 203-211.
21. Bezerianos A., Bountis T., Papaioannou G., Polydoropoulos P. Nonlinear time series analysis of electrocardiograms // *Chaos.* 1995. V. 5. P. 95-101.
22. Ernst G. Heart-Rate variability—More than Heart Beats? // *Public Health Front.* 2017. V. 5. 240.

23. Clemson P.T., Stefanovska A. Discerning non-autonomous dynamics // *Phys. Rep.* 2014. V. 542. P. 297–368.
24. Skinner J.E., Goldberger A.L., Mayer-Kress G., Ideker R. E. Chaos in the heart: Implications for clinical cardiology // *Nat. Biotechnol.* 1990. V. 8. P. 1018-1024.
25. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation.* 1996. V. 93. P. 1043-1065.
26. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement // *Physiol. Meas.* 2007. V. 28. R1-R39.
27. Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Ruban E.I., Bezruchko B.P. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system // *Chaos.* 2009. V. 19. 033112.
28. Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths, J. Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences. Cambridge: Cambridge University Press, 2001. -411 p.
29. González-Gómez G.H., Infante O., Martínez-García P., Lerma C. Analysis of diagonals in cross recurrence plots between heart rate and systolic blood pressure during supine position and active standing in healthy adults // *Chaos.* 2018. V.28. 085704.
30. Smirnov D. A., Bezruchko B. P. Revealing mutual influence of oscillatory systems from the observation data // *Radiophysics and Quantum Electronics.* 2013. V. 55. P. 662–675.
31. Smirnov D.A., Bezruchko B.P. Estimation of interaction strength and direction from short and noisy time series // *Phys. Rev. E.* 2003. V. 68. 046209.
32. Ringwood J.V., Malpas S.C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001. V. 280. R1105-R1115.
33. Ikeda K., Multiple-valued stationary state and its instability of the transmitted light by a ring cavity system // *Opt. Commun.* 1979. V. 30. P. 257-261.

34. Lang R., Kobayashi K., External optical feedback effects on semiconductor injection laser properties // IEEE J. Quantum Electron. 1980. V. 16. P. 347-355.
35. Mackey M.C., Glass L., Pathological physiological conditions resulting from instabilities in physiological control systems // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1979. V. 316. P. 212-235.
36. Ponomarenko V.I., Kulminskiy D.D., Prokhorov M.D. Chimeralike states in networks of bistable time-delayed feedback oscillators coupled via the mean field // Phys. Rev. E. 2017. V.96. 022209.
37. Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Karavaev A.S., Bezruchko B.P. Reconstruction of time-delayed feedback systems from time series // Physica D. 2005. V. 203. P.209-223.
38. Tian Y. C., Gao F. R. Extraction of delay information from chaotic time series based on information entropy // Physica D. 1997. V. 108. P. 113-118.
39. Bunner M.J., Popp M., Meyer Th., Kittel A., Parisi J. Tool to recover scalar time-delay systems from experimental time series // Phys. Rev. E. 1996. V. 54. 3082.
40. Bunner M.J., Meyer Th., Kittel A., Parisi J. Recovery of the time-evolution equation of time-delay systems from time series // Phys. Rev. E. 1997. V. 56. 5083.
41. Kaplan D.T., Cohen, R.J. Is fibrillation chaos?" // Circ. Res. 1990. V. 67. P. 886–892.
42. Ivanov P.C., Amaral L.A., Goldberger A.L., Stanley H.E. Stochastic feedback and the regulation of biological rhythms // EPL. 1998. V. 43. P. 363-368.
43. Bunde A., Havlin S., Kantelhardt J.V., Penzel T., Peter J. -H., Voigt K. Correlated and Uncorrelated Regions in Heart-Rate Fluctuations during Sleep // PRL. 2000. V. 85. 3736.
44. Pool R. Is It Healthy to Be Chaotic? // Science. 1989. V. 243. P. 604-607.
45. Wessel N., Riedl M., Kurths J. Is the normal heart rate “chaotic” due to respiration? // Chaos. 2009. V. 19. 028508.

46. Ernst G. Heart-Rate variability—More than Heart Beats? // *Public Health Front.* 2017. V. 5. 240.
47. Bittihn P., Berg S., Parlitz U., Luther S. Emergent dynamics of spatio-temporal chaos in a heterogeneous excitable medium // *Chaos.* 2017. V. 27. 093931.
48. Dimitriev D.A., Saperova E.V., Dimitriev A.D. State anxiety and nonlinear dynamics of heart rate variability in students // *PLoS ONE.* 2016. V. 11. e0146131.
49. Lerma C., Echeverría J.C., Infante O., Pérez-Grovas H., González-Gómez, H. Sign and magnitude scaling properties of heart rate variability in patients with endstage renal failure: Are these properties useful to identify pathophysiological adaptations? // *Chaos.* 2017. V. 27. 093906.
50. Tan C.O. Heart rate variability: are there complex patterns? // *Front Physiol.* 2013. V. 4. 165.
51. Kotani K., Struzik Z.R., Takamasu, K., Stanley, H.E., Yamamoto Y. Model for complex heart rate dynamics in health and disease // *Phys. Rev. E.* 2005. V. 72. 041904.
52. Hramov A.E., Koronovskii A.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. Detection of synchronization from univariate data using wavelet transform *Phys. Rev. E.* 2007. V. 75. 056207.
53. Karavaev A.S., Ishbulatov J.M., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Gridnev V.I., Bezruchko B.P., Kiselev A.R. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2016. V. 10. P. 235-243.
54. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Киселев А.Р., Сергеев С.А., Селезнев Е.П., Безручко Б.П., Прохоров М.Д. Фазовая синхронизация колебаний контуров вегетативной регуляции кровообращения в математической модели сердечно-сосудистой системы // *Нелинейная динамика.* 2017. Т. 13. №. 3. С. 381-397.
55. Goldberger A.L. Nonlinear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside // *The Lancet.* 1996. V. 347. P. 1312-1314.

56. Frank O. Die Grundform des Arteriellen Pulses” // Zeitschrift für Biologie. 1899. V. 37. P. 483-526. (Translated from German)
57. Warner H.R. The frequency-dependent nature of blood pressure regulation by the carotid sinus studied with an electric analog // Circulation. 1958. V. 6. P. 35-40.
58. Т. М. Медведева, Сысоева М. В., Сысоев И. В. Программа для расчёта старшего Ляпуновского показателя по временному ряду с использованием вычислительных возможностей видеоускорителя. — 2020. — Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2020614595.
59. Negoescu R., Skinner J.E., Wolf S. Forebrain regulation of cardiac function spectral and dimensional analysis of RR and QT intervals // Integr Psychol Behav Sci. 1993. V. 28. P. 331-342.
60. Takens F. Detecting strange attractors in turbulence // Lecture Notes in Mathematics (Springer, Berlin). 1981. V. 898. P. 366-381.
61. Sauer T., Yorke J.A. How many delay coordinates do you need? // Int J Bifurcat Chaos. 1993. V. 3. P. 737-744.
62. Sharma V. Deterministic chaos and fractal complexity in the dynamics of cardiovascular behavior: perspectives on a new frontier // Open Cardiovasc. Med. J. 2009. V. 3. P. 110-123.
63. Eduardo L, Silva V., Lataro R.M., Castania J.A., da Silva C.A.A., Valencia J.F., Murta L.O., Salgado H.C., Fazan R., Porta, A. Multiscale entropy analysis of heart rate variability in heart failure, hypertensive, and sinoaortic-denervated rats: classical and refined approaches // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2016. V. 311. R150–R156.
64. Kiselev A.R., Mironov S.A., Karavaev A.S., Kulminskiy D.D., Skazkina V.V., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. A comprehensive assessment of cardiovascular autonomic control using photoplethysmograms recorded from the earlobe and fingers. // Physiol. Meas. 2016. V. 37. P. 580-595.

65. Pagani M., Pizzinelli P., Bergamaschi M., Malliani A. A positive feedback sympathetic pressor reflex during stretch of the thoracic aorta in conscious dogs // *Circ Res.* 1982. V. 50. P. 125-132.
66. Kiselev A.R., Karavaev A.S., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Ishbulatov Y.M., Posnenkova O.M., Bezruchko B.P. Method of Estimation of Synchronization Strength Between Low-Frequency Oscillations in Heart Rate Variability and Photoplethysmographic Waveform Variability // *RusOMJ.* 2016. V. 5. e0101.
67. Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Bezruchko B.P. Synchronization of low-frequency oscillations in the cardiovascular system: Application to medical diagnostics and treatment. // *Eur Phys J Special Topics.* 2013. V. 222. P. 2687-2696.
68. Marwan N., Zou Y., Wessel N., Riedl M., Kurths J. Estimating coupling directions in the cardiorespiratory system using recurrence properties // *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2013. V. 371. 20110624.
69. Mocellin S., Hoon D., Ambrosi A., Nitti D., Rossi C.R. The prognostic value of circulating tumor cells in patients with melanoma: A systematic review and meta-analysis // *Clin. Cancer Res.* 2006. V. 12. P. 4605–4613.
70. Hong B., Zu Y. Detecting circulating tumor cells: Current challenges and new trends // *Theranostics.* 2013. 3. P. 377–394.
71. Gorges T.M., Penkalla N., Schalk T., Joosse S.A., Riethdorf S., Tucholski J., Lücke K., Wikman H., Jackson S., Brychta N., von Ahsen O., Schumann C., Krahn T., Pantel K. Enumeration and molecular characterization of tumor cells in lung cancer patients using a novel in vivo device for capturing circulating tumor cells // *Clin. Cancer Res.* 2016. V. 22. P. 2197–2206.
72. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // *J. Thromb. Haemost.* 2007. V. 5. P. 632–634.
73. Zharov V.P., Letokhov V.S. *Laser Optoacoustic Spectroscopy.* Springer, 1984. -300 p.
74. Stoffels I., Morscher S., Helfrich I., Hillen U., Leyh J., Burton N.C., Sardella T.C.P., Claussen J., Poeppel T.D., Bachmann H.S., Roesch A., Griewank K., Schadendorf D., Gunzer M., Klode J. Metastatic status of sentinel lymph nodes in melanoma determined noninvasively with multispectral optoacoustic imaging // *Sci. Transl. Med.* 2015. V. 7. 317ra199.
75. Ermilov S.A., Khamapirad T., Conjuteau A., Leonard M.H., Lacewell R., Mehta K., Miller T., Oraevsky A.A. Laser optoacoustic imaging system for detection of breast cancer // *J. Biomed. Opt.* 2009. V. 14. 024007.

76. Galanzha E.I., Shashkov E.V., Spring P.M., Suen J.Y., Zharov V.P. In vivo, noninvasive, label-free detection and eradication of circulating metastatic melanoma cells using two-color photoacoustic flow cytometry with a diode laser // *Cancer Res.* 2009. V. 69. P. 7926.
77. Hart I. From here to there; a life based on migration. An interview with Isaiah J. Fidler // *Int. J. Dev. Biol.* 2004. V. 48. P. 457–462.

Далее приведены ссылки на основные публикации диссертанта по теме диссертации

78. Karavaev A.S., Ishbulatov Yu.M., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P., Kiselev A.R., Prokhorov M.D. Autonomic control is a source of dynamical chaos in the cardiovascular system // **Chaos.** 2019. V. 29. 121101.
79. Karavaev A.S., Ishbulatov J.M., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Gridnev V.I., Bezruchko B.P., Kiselev A.R. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure // **Journal of the American Society of Hypertension.** 2016. V. 10. iss. 3. P. 235-243.
80. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Сравнение методов оценки параметров системы барорефлекторного контроля среднего артериального давления // **Известия РАН. Серия физическая.** 2016. Т. 80. №. 2. С. 202-207.
81. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Киселев А.Р., Сергеев С.А., Селезнев Е.П., Безручко Б.П., Прохоров М.Д. Фазовая синхронизация колебаний контуров вегетативной регуляции кровообращения в математической модели сердечно-сосудистой системы // **Нелинейная динамика.** 2017. Т. 13. №. 3. С. 381-397.
82. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Модель системы автономной регуляции сердечно-сосудистой системы с контуром барорефлекторного контроля среднего артериального давления в виде автогенератора с запаздыванием // **Известия Саратовского Университета. Новая серия. “Серия Физика”.** 2015. Т. 15. В. 2. С. 32-38.

83. Караваев А.С., Ишбулатов Ю.М., Боровкова Е.И., Кульминский Д.Д., Хорев В.С., Киселев А.Р., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д. Реконструкции модельных уравнений систем с запаздыванием по коротким экспериментальным реализациям // **Известия Саратовского Университета. Новая серия. “Серия Физика”**. 2016. Т. 16. В. 1. С. 35-40.
84. Хорев В.С., Ишбулатов Ю.М., Лапшева Е.Е., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Безручко Б.П., Бутенко А.А., Пономаренко В.И., Караваев А.С. Диагностика направленной связи контуров регуляции кровообращения по временным рядам математической модели сердечно-сосудистой системы человека // **Информационно-управляющие системы**. 2018. №. 1. С. 42–48.
85. Ishbulatov Yu.M., Kiselev A.R., Mureeva E.N., Popova Yu.V., Kurbaiko A.V., Gridnev V.I., Bezruchko B.P., Simonyan M.A., Borovkova E.I., Posnenkova O.M., Panina O.S., Chernenkov Yu.V., Karavaev A.S. Diagnostics of coupling between low-frequency loops in cardiovascular autonomic control in adults, newborns and mathematical model using cross-recurrence analysis // **Russian Open Medical Journal**. 2019. V. 8. Iss. 4. e0405.
86. Ishbulatov Yu.M., Posnenkova O.M., Borovkova E.I., Popova Yu.V., Kulminsky D.D., Navrotskaya E.V., Khorev V.S., Kudryashova V.V., Kiselev A.R., Karavaev A.S. Application of cross-recurrent analysis to coupling detection in mathematical model of circulation autonomic control // **Proceedings of SPIE. «Saratov fall meeting 2019»**. 2020. V. 11459. 114590T.
87. Ishbulatov Yu.M., Skazkina V.V., Karavaev A.S, Inozemtseva O.A., Bratashov D.N., Abdurashitov A.S., Grishin O.V., Hramkov A.N., Zharov V.P. Comparing the spectral properties of the laser-induced acoustic responses from blood and cancer cells in vitro // **Russian Open Medical Journal**. 2020. V. 9. Iss. 2. e0209.

88. Ishbulatov Yu.M., Kiselev A.R., Karavaev A.S. Numerical modeling of dynamics of heart rate and arterial pressure during passive orthostatic test // **Proceedings of SPIE. «Saratov fall meeting 2017»**. 2018. V. 10717. 1071726.
89. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С. Частотная синхронизация контуров регуляции кровообращения в математической модели сердечно-сосудистой системы // Тезисы докладов молодых ученых XVIII научной школы “Нелинейные волны – 2018”. 2018. С. 56-58.
90. Karavaev A.S., Ishbulatov J.M., Kiselev A.R., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. Synchronization of autonomic control loops in mathematical model of cardiovascular system // Abstract book of the 10th European Study Group for Cardiovascular Oscillations (ESGCO) 2018. P. 46.
91. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С. Математическая модель вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления // Сборник материалов 1 Международной школы-конференции молодых ученых “Динамика сложных сетей и их применения в интеллектуальной робототехнике”. 2017. С. 45-47.
92. Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Сопоставление методов восстановления параметров системы барорефлекторной регуляции артериального давления // Труды школы-семинара «Волны-2015». Спектроскопия, диагностика и томография. 2015. С. 40-43.
93. Ишбулатов Ю.М., Сказкина В.В., Караваев А.С., Иноземцева О.А., Браташов Д.Н., Абдурашитов А.С., Гришин О.В., Шушунова Н.А., Храмов А.Н., Жаров В.П. Детектирование акустических откликов клеток меланомы в установке проточной фотоакустической цитометрии на основе построения полиномиальных моделей // Тезисы докладов XV Всероссийской конференции молодых ученых «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика». 2020. С. 103-104.