

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Саратов – 2020

Работа выполнена на кафедре динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

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

Киселев Антон Робертович,
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Куркин Семен Андреевич**, доктор физико-математических наук, доцент, АНО ВО «Университет Иннополис», Центр технологий компонентов робототехники и мехатроники, лаборатория нейронауки и когнитивных технологий, профессор

Клиньшов Владимир Викторович, кандидат физико-математических наук, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук», отдел нелинейной динамики, старший научный сотрудник

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова»

Защита состоится «17» декабря 2020 г. в 17 ч. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.243.01 при ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Университетская, 40, III учебный корпус, Большая физическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевич ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» (Саратов, ул. Университетская, 42) и на сайте СГУ по адресу: <https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/d-212-243-01/kandidatskaya-dissertaciya-ishbulatova-yuriya>

Автореферат разослан _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Слепченков
Михаил Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 структур¹, электронных устройств^{2,3,4,5}, механических⁶, оптических⁷ и радиофизических систем⁸. 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 задач¹¹.

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 природы¹².

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 Ngramov 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.

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 персонализированной 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 персонализированной 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.

На защиту выносятся следующие положения и результаты:

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.

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 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 (все индексируются 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, нанофотоника и нелинейная физика", г. Саратов, 2015-2020.

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.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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.

Проведенный обзор известных математических моделей ССС^{13,14,15} позволил сделать вывод о том, что высокая сложность объекта часто вынуждает исследователей упрощать элементы моделей. Это ограничивает возможности исследователей по моделированию ССС 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. Структурная схема модели представлена на рисунке 1. Модель является системой 4-го порядка. Сердце представлено уравнением накопления и сброса (1), где $\varphi(t)$ - фаза сердечного цикла, $f_s(t)$ и $f_p(t)$ - факторы симпатического и парасимпатического автономного контроля ритма сердца. Артериальное давление описывается выражением (8) в первые 0.125 с сердечного

¹³ Parati G. // 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., Herzog H. Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex // Physica D. 1998. V. 115. P. 145-160.

¹⁷ 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.

цикла, а после снижается согласно уравнению (3). Выражения (2, 9, 12, 7) и (4, 10, 13, 15) представляют собой контуры симпатического автономного контроля, соответственно, артериального давления и ритма сердца, оба контура являются генераторами с запаздывающей обратной связью (ГЗОС) первого порядка с частотой автоколебаний около 0.1 Гц, контуры повышают, соответственно, тонус сосудов и частоту сердечных сокращений, когда давление слишком низкое.

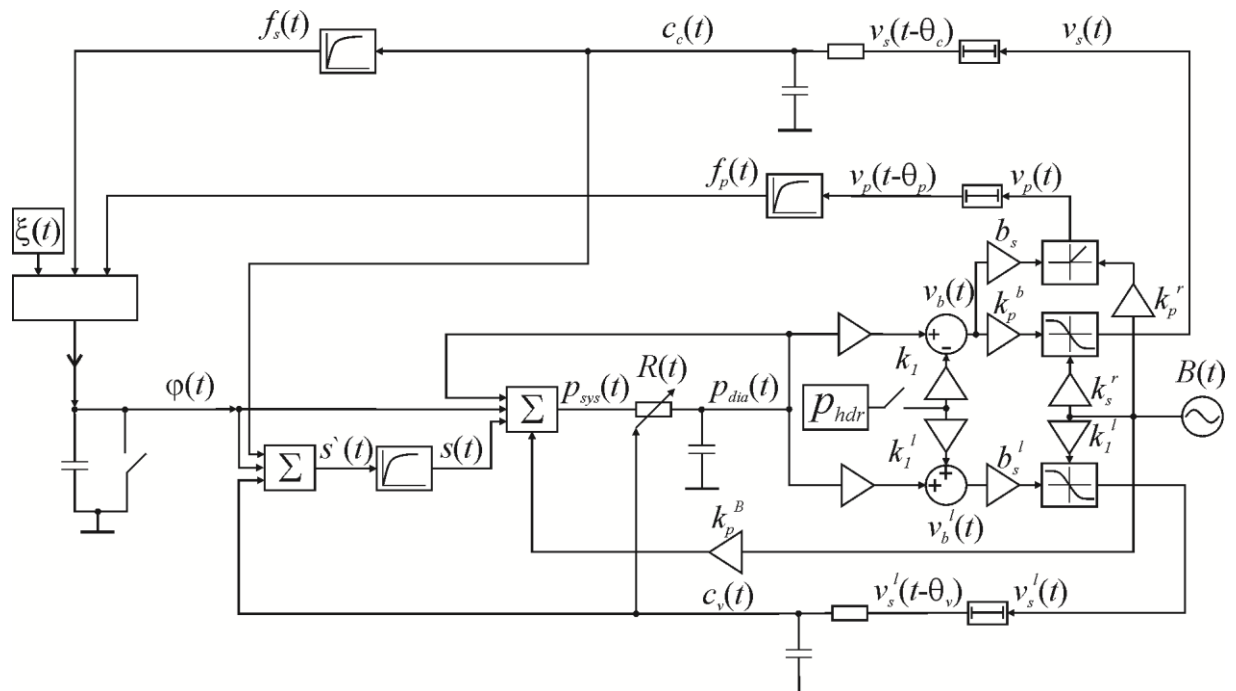


Рис. 1. Структурная схема радиофизической модели сердечно-сосудистой системы.

$$\begin{aligned} \frac{d\varphi(t)}{dt} &= \frac{1}{(T_0 + \xi)} f_s(t) f_p(t) & \frac{dc_v(t)}{dt} &= -\frac{c_v(t)}{\tau_v} + k_v^s (v_s^l(t - \theta_v) + k_v) & (2) \\ \text{(1)} & & \text{(3)} & \frac{dc_c(t)}{dt} &= -\frac{c_c(t)}{\tau_c} + k_c^s v_s(t - \theta_c) & (4) \\ \frac{dp_{dia}(t)}{dt} &= -\frac{p_{dia}(t)}{R(t)C} & \text{(5)} & s(t) &= s'(t) + (\hat{s} - s'(t)) \frac{s^{m_c}(t)}{\hat{s}^{n_c} + s^{m_c}(t)} & (6) \\ B(t) &= \sin\left(\frac{2\pi t}{T_{br} + \zeta}\right) & \text{(7)} & p_{sys}(t) &= D_{i-1} + S(t) \frac{(t_i - T_{i-1})}{T_{sys}} \exp\left(\frac{(t_i - T_{i-1})}{T_{sys}}\right) + k_p^B B(t) & (8) \\ R(t) &= R_0 (1 + k_R^v c_v(t)) & \text{(9)} & v_b^l(t) &= k_1^l (p(t) - p_0^l) + k_2^l \frac{dp(t)}{dt} & \text{(9)} \\ v_s(t) &= a_s \text{th}\left(\left(b_s + C_s^b\right)(v_b(t)) - C_s^v - v_s^0\right) + y_s + k_s^r B(t) & \text{(10)} & & & \text{(10)} \\ s'(t) &= S_0 + k_s^c c_c(t) + k_s^v c_v(t) + k_s^l L_{i-1} & \text{(11)} & v_s^l(t) &= a_s^l \text{th}\left(\left(b_s^l + C_s^{lb}\right)(v_b^l(t)) - C_s^{lv} - v_s^{l0}\right) + y_s^l + k_s^{lr} B(t) & \text{(12)} \\ v_b(t) &= k_1 (p(t) - p_0) + k_2 \frac{dp(t)}{dt} & \text{(13)} & v_p(t) &= \max\left(0, C_p^v + v_p^0 + (C_p^k + k_p^b) v_b(t) + k_p^r |B(t)|\right) & \text{(14)} \\ f_s(t) &= 1 + (C_\phi^s + k_\phi^c) \left(c_c(t) + (\hat{c}_c - c_c(t)) \frac{c_c^{n_s}(t)}{\hat{c}_c^{n_s} + c_c^{n_s}(t)} \right) & & & & \text{(15)} \end{aligned}$$

$$f_p(t) = 1 + (C_\phi^p + k_\phi^p) \left(v_p(t - \theta_p) + (\hat{v}_p - v_p(t - \theta_p)) \frac{v_p^{n_p}(t - \theta_p)}{\hat{v}_p^{n_p} + v_p^{n_p}(t - \theta_p)} \right) F(\phi(t)) \quad (16)$$

$$F(\phi) = \phi^{1.3} (\phi - 0.45) \frac{(1 - \phi)^3}{0.008 + (1 - \phi)^3} \quad (17)$$

Переменные $c_v(t), c_c(t)$ - концентрации адреналина в сосудах и сердце, $v_b^l(t), v_b(t)$ - активности барорецепторов, $v_s^l(t), v_s(t)$ - степени активации контуров. Выражения (13, 14, 16, 17) моделируют симпатический автономный контроль ритма сердца, который понижает частоту сердцебиений в случае повышенного давления. Преимуществом предложенной модели являются контуры симпатического контроля, представленные более точными нелинейными уравнениями.

По временному ряду последовательности интервалов между сердечными сокращениями модели расчета старшего показателя Ляпунова и фрактальной размерности, в том числе при отключенных шумах, при отключении контуров автономной регуляции и при регулярном дыхании.

Старший показатель Ляпунова (λ_0) рассчитывался по алгоритму Розенштейна¹⁸, основанному на поиске ближайших соседей для каждой точки аттрактора и последующим расчетом средней скорости их расхождения.

Расчет фрактальной размерности (d) осуществлялся по алгоритму Грассбергера¹⁹ через расчет корреляционного интеграла.

Расчет мер сложности требовал реконструкции фазового пространства системы по временному ряду. На основании обзора литературы²⁰, 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.

Из рисунка 2 видно, что оценка λ_0 остается положительной при росте размерности вложения D , также снижается разброс оценки. Принимая во внимания результаты Bezerianos²¹, 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

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? // Biological Cybernetics. 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.

снизить флуктуации оценок до 6.6%. Результаты расчета λ_0 и d по сигналам модели представлены на рисунке 3.

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 $d = 2.224 \pm 0.018$.

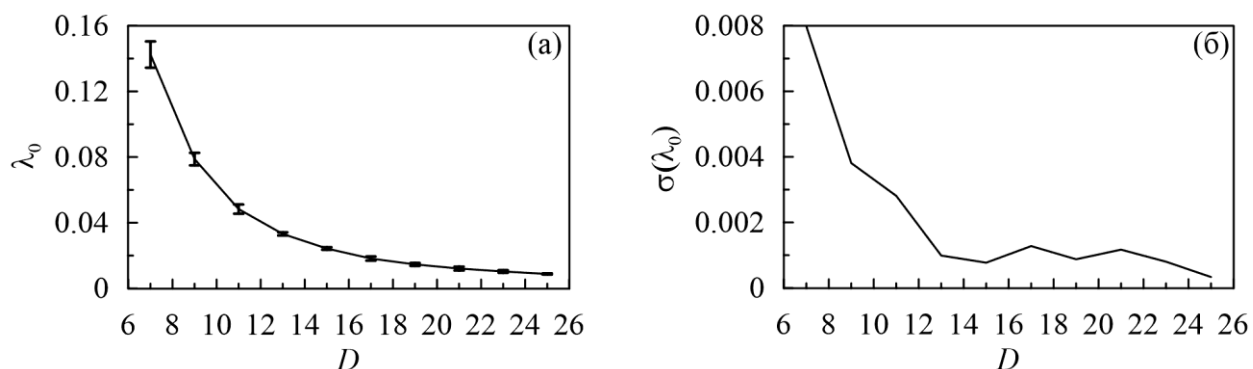


Рис. 2 Оценка размерности пространства вложения D для реконструкции фазового портрета по экспериментальным сигналам кардиоинтервалограмм. (а) - расчет старшего показателя Ляпунова λ_0 по четырехчасовому экспериментальному сигналу кардиоинтервалограммы при пробных значениях размерности вложения. Вертикальные линии отмечают стандартное отклонение. (б) - дисперсия оценки λ_0 .

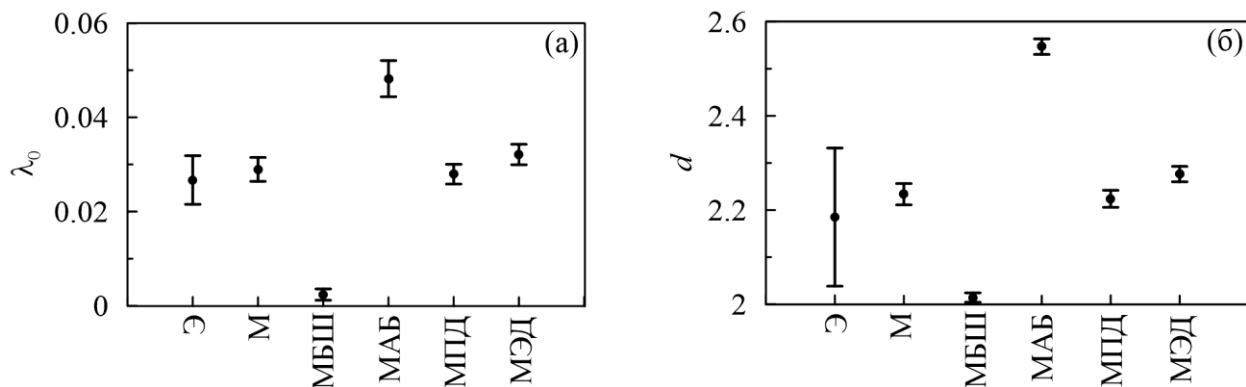


Рис. 3. Сопоставление мер сложности полученных по модельным и экспериментальным данным: (а) старший показатель Ляпунова; (б) корреляционная размерность. Э – экспериментальные данные; М – математическая модель; МБШ – модель без шумов; МАБ (Модель Автономной Блокады) – модель с отключенными контурами автономной регуляции; МПД – модель с периодическим дыханием; МЭД – модель с экспериментальным сигналом дыхания.

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.

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 стоя²⁴.

По экспериментальным и модельным временным рядам последовательностей интервалов между сердечными сокращениями рассчитывались известные индексы, характеризующие степень активации автономной регуляции^{25,26}:

$$LF = \int_{0.04}^{0.15} |\widehat{S}(f)|^2 df \quad (18)$$

$$HF = \int_{0.15}^{0.4} |\widehat{S}(f)|^2 df \quad (19)$$

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

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 Гильберта²⁸. Интервалы синхронизации детектировались, когда на разнице фаз сигналов наблюдались горизонтальные участки. Индекс S затем вычислялся как:

$$S = \frac{T_c}{T} 100\% \quad , \quad (20)$$

где T_c - суммарная продолжительность участков синхронизации. T – длительность 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

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.

²⁵Task 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.

²⁶Allen 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.

²⁸Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths, J. Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences // Cambridge: Cambridge University Press. 2001. 411 p.

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 ± 50 мс². S индекс вырос в эксперименте с 38 ± 6 % до 47 ± 10 %, в модели с 65 ± 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 ССС позволило описать динамику ССС 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.

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 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 взаимодействия контуров автономного контроля, в отличие от индексов, основанных на кросс-рекуррентном анализе²⁹, а именно индекса L – средней длины диагональных линий на кросс-рекуррентной диаграмме; L_{\max} – максимальной длины диагональных линий; $ENTR$ –

²⁹González-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.

энтропии Шеннона, рассчитанной по распределению длин диагональных линий; TT - средней длины вертикальных линий; V_{\max} - максимальной длины вертикальных линий.

На примере анализа сигналов предложенной модели исследовалась зависимость смещения и разброса оценки величины направленной связи между контурами автономного контроля модели, рассчитываемой методом моделирования фазовой динамики, от длительности анализируемого участка временной реализации³⁰ (рисунок 4).

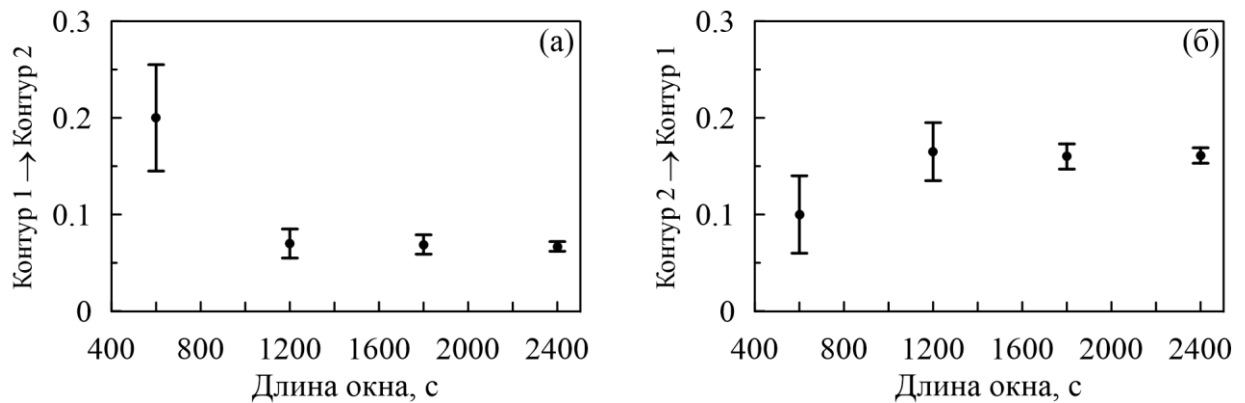


Рис. 4. Оценки величины направленной связи между контурами автономного контроля предложенной модели. Данные представлены в формате среднее±стандартное отклонение.

В исследованиях, выполненных на более простых системах, было установлено, что для получения несмещенной оценки достаточно 60 характерных периодов³¹. 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.

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 $p = 0.001$.

³⁰Smirnov 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.

³¹Smirnov D.A., Bezruchko B.P. Estimation of interaction strength and direction from short and noisy time series // Phys. Rev. E. 2003. V. 68. 046209.

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. Задача реконструкции параметров систем высокой размерности и с большим количеством параметров нетривиальна и часто нерешима на практике, поэтому в данной главе, следуя работам Ringwood³², решается задача реконструкции параметров отдельного контура, без учета его взаимодействия с другими элементами модели. Модель контура принадлежит к классу систем, описываемых ГЗОС вида:

$$\varepsilon_0 \dot{x}(t) = -x(t) + f_0(x(t - \tau_0)), \quad (21)$$

где τ_0 — время запаздывания, ε_0 — инерционность, f_0 - нелинейная функция, широко распространены в природе и технике. Подобные системы с запаздыванием описывают оптические^{33,34}, биофизические³⁵ и другие системы.

В главе рассматривалась математическая модель контуров автономной регуляции сердечно-сосудистой системы, реализованная в виде периодического ГЗОС с собственной частотой колебаний 0.1 Гц:

$$\varepsilon_0 \dot{x}(t) = -x(t) + a_0 \operatorname{th}(b_0 x(t - \tau_0)) + \xi(t), \quad (22)$$

где $a_0 = -1.65$, $b_0 = 1$, $\tau_0 = 3.6$ с и $\varepsilon_0 = 2$ с. $\xi(t)$ - нормально распределенный некоррелированный шум с нулевым средним. К временным реализации системы (22) аддитивно добавлялся нормально распределенный измерительный некоррелированный шум с нулевым средним.

Также был исследован ГЗОС, реализованный в виде гибридной радиофизической установки (рисунок 7), и описываемый уравнением (23):

$$\varepsilon_0 \dot{x}(t) = -x(t) + \eta_0 - x^2(t - \tau_0) \quad (23)$$

где η_0 – параметр нелинейности, ε_0 - постоянная времени фильтра нижних частот и равна произведению сопротивления R и емкости C (Рис.5). Параметры

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.

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.

В главе были сопоставлены несколько методов реконструкции ГЗОС вида (21): метод, основанный на использовании системы с синхронным откликом³⁶, оценка автокорреляционной функции; построение статистики распределения экстремумов³⁷; подсчет информационной энтропии³⁸; оценка меры гладкости проекции траектории системы в двумерное пространство³⁹; расчет филл-фактора траектории системы в трехмерное пространство⁴⁰.

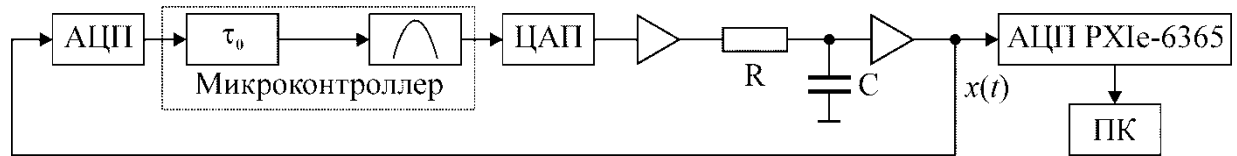


Рис. 5. Блок-схема экспериментальной установки для исследования генераторов с запаздывающей обратной связью. Нелинейности и линия задержки реализовывались программно на базе микроконтроллера. Треугольниками показаны повторители, выполненные на микросхеме AD822.

Методы сопоставлялись на примере анализа временных реализации системы (11) 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 (22) 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 (Таблица 1).

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

³⁶Ponomarenko 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.

³⁹Bunner 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.

⁴⁰Bunner 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.

продолжительностью 400 дискретных отсчетов или 1.5 времени запаздывания или 2.2 характерных периода. Приведенные результаты указывают на применимость метода к коротким временным реализациям.

Периодический ГЗОС			Хаотический радиофизический ГЗОС		
Параметр	Истинное значение	Восстановленное значение	Параметр	Истинное значение	Восстановленное значение
τ_0, c	3.59	3.60	$\tau_0, мкс$	2500	2490
ε_0, c	2.00	2.00	$\varepsilon_0, мкс$	203	208
a_0, B	-1.65	-1.65	η_0, B	1.78	1.78
b_0	1.00	1.00			

Таблица 1. Реконструкция параметров гибридного радиофизического ГЗОС и модельного периодического ГЗОС методом, основанным на использовании вспомогательной системы с синхронным откликом.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

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, позволяло 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).

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 «Нанoeлектроника, 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.