

На правах рукописи

Жучкова Екатерина Аркадьевна

**Исследование активных сред
методами теории динамических систем**

Специальность: 01.04.02 – теоретическая физика

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата
физико-математических наук

Москва – 2006

Работа выполнена на физическом факультете Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

Научный руководитель:

доктор физико-математических наук,
профессор Александр Юрьевич Лоскутов

Официальные оппоненты:

доктор физико-математических наук,
профессор Василий Андреевич Давыдов

доктор физико-математических наук,
профессор Галина Юрьевна Ризниченко

Ведущая организация:

Институт космических исследований РАН

Защита состоится «16» ноября 2006 года в 16 часов на заседании Диссертационного Совета К 501.001.17 физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова по адресу: 119992, Москва, Ленинские горы, МГУ, физический факультет, ауд. _____.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

Автореферат разослан «__» _____ 2006 года.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор физико-математических наук

П.А. Поляков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В настоящее время активные среды образуют весьма перспективную область исследований, поскольку к ним относятся самые разнообразные физические, химические, биологические и др. объекты: электронные твердотельные системы, ряд химических растворов и гелей (в том числе реакция Белоусова-Жаботинского), нервные и мышечные ткани, колонии микроорганизмов, экологические системы и т.п. Представление активных сред посредством ансамблей сцепленных возбудимых или автоколебательных элементов является достаточно полезным методом анализа, т.к. позволяет глубоко понять основные динамические процессы, протекающие в таких средах. Как известно, данный подход восходит к модели Винера и Розенблюта, согласно которой возбудимая среда состоит из совокупности взаимодействующих элементов, находящихся в одном из трех возможных состояний: возбуждения, рефрактерности или покоя. Позднее такие модели, как осцилляторы с предельным циклом и хаотические отображения, также стали играть важную роль не только в довольно реалистичном описании активных сред, но и в понимании возможного поведения систем, далеких от равновесия. Множество полезных понятий, например, захваты фаз, синхронизация и пространственно-временной хаос стали популярными благодаря детальным изучением сходных нелинейных моделей.

Анализ систем взаимодействующих элементов позволяет определить ряд закономерностей поведения активных сред, зачастую скрытых и неявных. Например, становится возможным на качественно ином уровне описать сложные (в том числе хаотические) динамические режимы, рассчитать ряд инвариантных характеристик динамики процесса и дать наглядное представление полученного решения.

Развитие теории динамических систем и компьютерных методов позволило по-новому подойти к исследованию такой сложной активной среды, как

сердечная ткань. Совокупное использование этих двух подходов, а также рассмотрение сердечной ткани как состоящей из автоколебательных и возбудимых элементов, дает возможность глубоко понять процессы, лежащие в основе функционирования сердца, и описать различные сердечные патологии (аритмии). Одним из очень актуальных и практически важных направлений здесь является задача стабилизации работы сердечной мышцы при некоторых видах глубоких аритмий.

Под стабилизацией неустойчивого или хаотического поведения динамических систем обычно подразумевается искусственное создание в изучаемой системе устойчивых (как правило, периодических) колебаний посредством внешних мультипликативных или аддитивных воздействий. Иными словами, для стабилизации необходимо найти такие внешние возмущения, которые вывели бы систему из хаотического режима на регулярный. Решение этой задачи, несмотря на простоту формулировки, оказывается достаточно сложной современной научной проблемой.

Актуальность данной проблемы в применении к активным средам очевидна. Например, для сердечной ткани выведение системы на требуемый динамический режим дает возможность управлять ритмом и, таким образом, восстановить требуемую динамику. Такой подход к стабилизации опасных аритмий позволяет надеяться на создание новых эффективных водителей ритма. При этом немаловажной оказывается минимизация энергетических затрат, поскольку приложение импульсов большой амплитуды к биологическим тканям недопустимо.

Цели работы

- ⌘ Построение математической модели активной среды, состоящей из автоколебательных элементов.
- ⌘ Исследование динамики системы двух взаимодействующих источников возбуждения в целях прогнозирования некоторых видов сердечных патологий.
- ⌘ Анализ сложного поведения возбудимой среды на примере ионной модели.

∞ Подавление хаотического режима системы с помощью локализованного периодического воздействия.

Научная новизна результатов

1. Построена и исследована достаточно универсальная математическая модель произвольного числа взаимодействующих источников возбуждения, позволяющая описать активную среду в приближении дискретной системы автоколебательных элементов.
2. На основе теории динамических систем показана возможность управления динамикой представленной модели.
3. Предложены и апробированы различные критерии сложности спирально-волновой турбулентной динамики распределенных возбудимых сред.
4. Впервые применен низкоэнергетический подход к подавлению пространственно-временного хаоса в ионной модели реальной среды.

Практическая значимость

1. На основе модели нелинейного взаимодействия колебательных импульсных систем можно предсказывать некоторые виды сердечных патологий.
2. Найдено соответствие данной модели реальной активной среде (в частности сердечной ткани) с любым количеством источников возбуждения.
3. Новый низкоэнергетический метод подавления пространственно-временного хаоса в распределенных системах является альтернативным к существующим высокоэнергетическим методам дефибрилляции сердечной ткани и в дальнейшем может широко применяться в кардиологии.

Апробация работы

Результаты работы были доложены на многих международных конференциях, основные из которых: **1.** Польша, Бендлево: the Int. Conf. on Mathematical Modeling of Population Dynamics, June 24-28, 2002; **2.** Франция, Париж: the Int. Conf. on Theoretical Physics, UNESCO, July 22-27, 2002; **3.** Россия, Саратов: the Int. Conf. on Synchronization of Chaotic and Stochastic

Oscillations, September 22-28, 2002; **4.** Россия, Санкт-Петербург: the Int. Conf. “Physics and Control”, IEEE, August 20-22, 2003; **5.** Германия, Берлин: XXV Dynamics Days Europe 2005, July 25-28, 2005; **6.** Италия, Триест: Summer School on Design and Control of Self-Organization in Physical, Chemical and Biological Systems, ICTP, 25 July-5 August 2005; **7.** Германия, Берлин: Workshop “Complex Dynamics and Delay Effects in Coupled Systems”, September 11-13, 2006; **8.** Греция, Крит: Dynamics Days Europe 2006, September 25-29, 2006.

Публикации

По результатам данной диссертационной работы опубликовано 9 статей, 7 из которых в реферируемых журналах, и 10 тезисов докладов.

Структура и объем работы

Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения и списка цитируемой литературы (наименования). Диссертация содержит страниц текста, включая рисунков и 1 таблицу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во ***Введении*** обоснована актуальность темы исследований, сформулированы цели работы, кратко охарактеризованы научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Дана краткая аннотация каждой главы диссертационной работы.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы по тематике работы и состоит из пяти разделов. В первом разделе приводятся общие свойства и методы описания активных сред. Во втором разделе рассматривается сердечная ткань в качестве жизненно важного примера активных сред: кратко объясняются принципы функционирования сердца и определяются некоторые патологии сердечной деятельности. В третьем разделе приводятся модели активных сред: системы возбудимых и автоколебательных элементов, а также даются необходимые математические понятия. В четвертом разделе вводится понятие спирально-волновой турбулентности, лежащей в основе сложной активности многих реальных возбудимых сред.

Рассматриваются методы исследования сложной активности посредством идентификации фазовых сингулярностей и теории динамических систем. Пятый раздел посвящен стабилизации хаотической динамики.

Во *Второй главе* проводится анализ дискретной модели осциллирующей активной среды. Эта глава состоит из трех разделов. В первом разделе строится и исследуется оригинальная импульсная модель двух взаимодействующих источников возбуждения, а также излагаются результаты, полученные при аппроксимации экспериментальной кривой фазового отклика различными функциями. Здесь же проводится аналогия с патологическими состояниями сердечной ткани.

При построении модели взаимодействия двух нелинейных импульсных осцилляторов, которые могут быть пейсмекерами (периодически действующими источниками возбуждения) в активной среде, в частности в сердечной ткани, в диссертации получено следующее отображение окружности:

$$x_{n+1} = x_n + a + f_2 \left(\frac{1}{a} (1 + f_1(x_n) - x_n) \right) - f_1(x_n) \pmod{1}, \quad (1)$$

где x_n – разность фаз осцилляторов, a – отношение их периодов, $f_1(x)$, $f_2(x)$ – кривые фазового отклика (КФО), определяющие изменение фазы после действия стимула и имеющие вид: $f_1 = \gamma h(x)$, $f_2 = \varepsilon h(x)$, где $h(x)$ – периодическая функция, $h(x+1) = h(x)$, а γ , ε – амплитуды влияния осцилляторов друг на друга. В диссертационной работе было исследовано отображение (1), для которого в качестве КФО рассматривались симметричные кусочно-линейные, синусоидальные и полиномиальные функции.

Выбрав в качестве аппроксимации экспериментальной КФО полиномиальную функцию $h(x) = Cx^2 \left(\frac{1}{2} - x \right) (1-x)^2$ (нормировочный множитель C был взят таким образом, чтобы амплитуда $h(x)$ равнялась 1, т.е. $C = 20\sqrt{5}$) и, приняв во внимание время рефрактерности δ , во время которого

система не реагирует на внешнее воздействие, для одностороннего влияния пейсмекеров, при $\varepsilon = 0$, в работе получено следующее отображение:

$$x_{n+1} = \begin{cases} x_n + a, & 0 \leq x_n \leq \delta, \pmod{1} \\ x_n + a + C\gamma h\left(\frac{x_n - \delta}{1 - \delta}\right), & \delta < x_n \leq 1, \pmod{1} \end{cases} \quad (2)$$

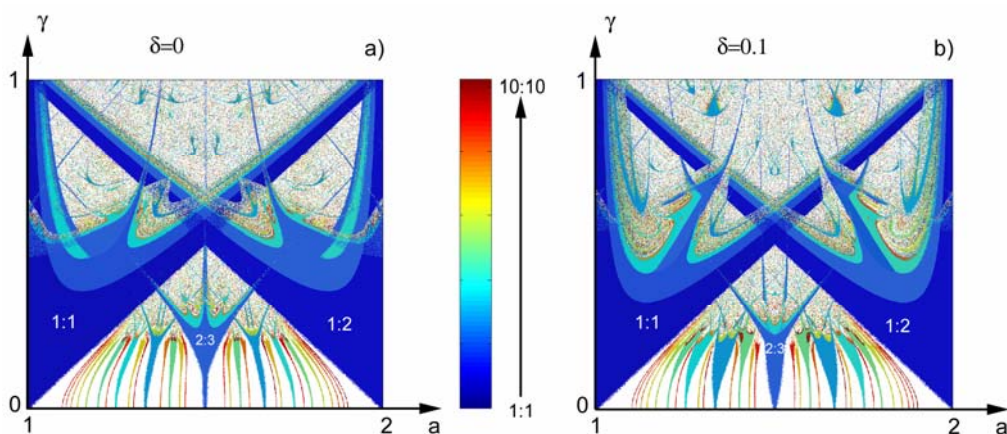


Рис. 1. Фазовые картины полиномиального отображения (2): (a) $\delta = 0$; (b) $\delta = 0,1$.

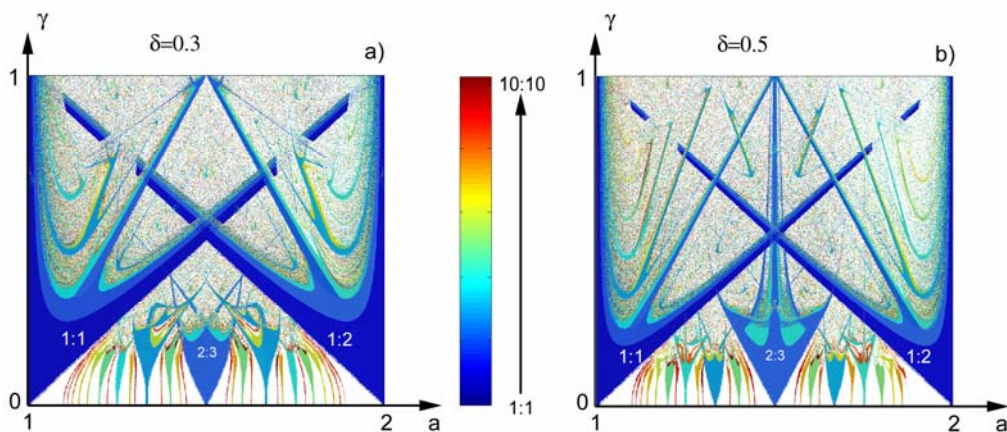


Рис. 2. Области захвата фаз отображения (2): (a) $\delta = 0,3$; (b) $\delta = 0,5$.

Расположение областей захвата фаз в пространстве параметров (a, γ) , полученное в результате численного исследования системы (2) для различных значений времени рефрактерности, показано на рис. 1-3. Без ограничения общности был выбран интервал изменения параметра a , определяющего отношение периодов, в пределах от 1 до 2. Различные цвета соответствуют

различным областям захвата фаз кратности $N:M$ (на N циклов внешнего стимула приходится M циклов нелинейного осциллятора).

Введение времени рефрактерности приводит к уширению областей фазовых захватов и значительному расщеплению и перекрытию их "хвостов" (см. рис. 1b и рис. 1a). Хорошо видно, что при увеличении рефрактерности мера захвата кратности $2:3$ увеличивается в то время как меры основных захватов $1:1$ (синхронизация ритмов пейсмекера и внешнего стимула) и $1:2$ уменьшаются (рис. 2a). Области захватов фаз в случае $\delta = 0,5$ показаны на рис. 2b. Эта фазовая картина *качественно* отличается от диаграмм, представленных на рис. 1 и 2a. Область $2:3$ вытягивается и выглядит подобно стреле. Формы областей $3:4$ и $3:5$ также напоминают стрелы при $\delta = 0,7$ (рис. 3a). В случае $\delta = 0,9$ все фазовые захваты вырождаются в вертикальные линии. Эта ситуация отображена на рис. 3b. Заметим, что при $\delta = 1$ нет никакой зависимости от амплитуды стимула γ , т.е. система не откликается на внешнее воздействие.

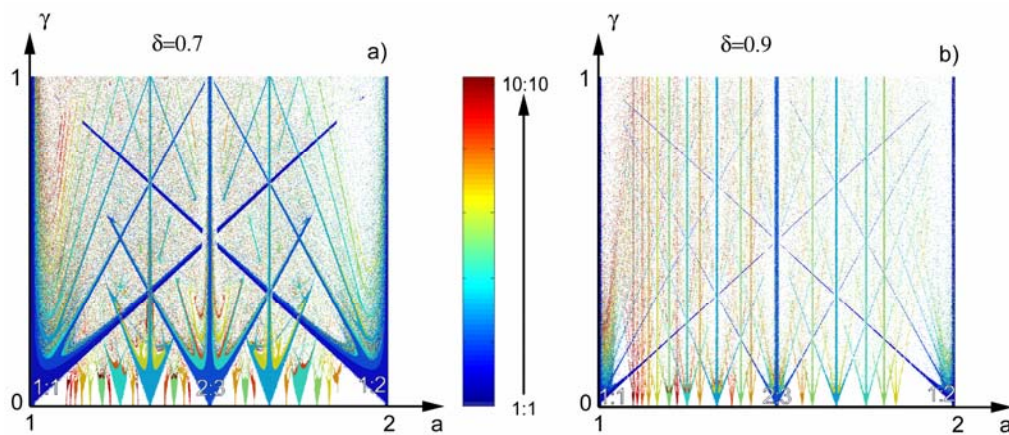


Рис. 3. Фазовые диаграммы отображения (2): (a) $\delta = 0,7$; (b) $\delta = 0,9$.

В работе показано, что взаимное влияние при достаточно малых значениях ε приводит к деформации, расщеплению резонансных языков и наложению их друг на друга даже для небольших γ . При дальнейшем увеличении параметра нелинейности ε резонансные зоны уменьшаются, занимая все меньше и меньше места. В этом случае также наблюдается очень сложная картина. Таким образом, рост влияния осцилляторов приводит к перемешиванию изначально достаточно упорядоченной структуры в пространстве (a, γ) .

В дополнение, в построенной модели были изучены захваты фаз в пространстве амплитуд стимулов (ε, γ) . На рис. 4а отношение периодов $a = 2$. Эта величина означает, что для $\varepsilon = \gamma = 0$ число вращения рационально, и динамика системы периодическая с захватом $1:2$. Хотя при увеличении нелинейности возможно получить области фазовых захватов с другой кратностью, даже при больших значениях ε и γ поведение системы периодическое с захватом $1:2$.

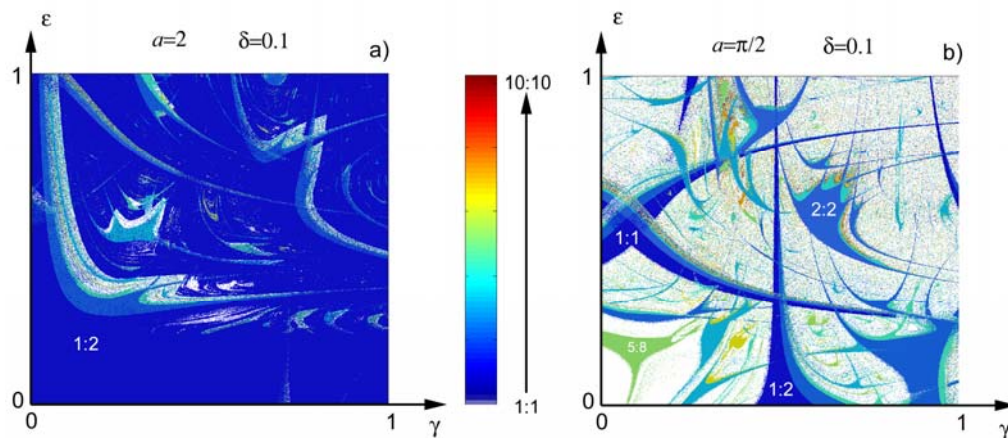


Рис. 4. Захваты фаз в пространстве амплитуд стимулов ($\delta = 0,1$): (а) $a = 2$; (б) $a = \pi/2$.

Противоположная ситуация наблюдается при $a = \pi/2$. Здесь число вращения иррационально при нулевых амплитудах стимулов, и система обнаруживает свойство квазипериодичности или хаотичности. Однако с ростом нелинейности существует возможность появления периодического поведения (т.е. осцилляторы могут синхронизоваться, хотя вероятность этого мала) (рис. 4б). Здесь, как и в случае достаточно больших ε , имеет место уменьшение площади, занимаемой резонансными зонами. Поэтому для иррациональных значений a вероятность сложной динамики системы (1) достаточно велика.

С помощью построенных моделей можно, например, описать взаимодействие пейсмекеров в реальной сердечной ткани и воздействие внешнего возмущения на синусный сердечный ритм. Так, если считать один из импульсных осцилляторов синоатриальным узлом, а другой – атриовентрикулярным, то можно обнаружить, что некоторые устойчивые

захваты фаз соответствуют наблюдаемым в клинической практике патологиям. В этом случае среди различных построенных захватов имеются как нормальный синусный ритм (захват кратности $1:1$), так и классические ритмы Венкебаха (захваты кратности $N:(N-1)$) и $N:1$ АВ-блокады.

Полученные результаты позволяют прогнозировать динамику колебательных систем в зависимости от вида и интенсивности их взаимодействия и от начальной разности фаз. Наличие широких областей захватов фаз (см. рисунки) говорит о том, что в таких системах возможны различные виды синхронизации двух осцилляторов, которые качественно соответствуют некоторым видам сердечных аритмий. Фазовая диаграмма позволяет выявить, при каких условиях взаимодействия (т.е. при каких значениях параметров a , γ , ε и δ) возможен тот или иной вид синхронизации. Более того, все фазовые картины, представленные в диссертационной работе, свидетельствуют о том, что при увеличении нелинейности (т.е. при росте параметра γ) области с различными захватами начинают накладываться друг на друга. Знание таких областей и динамики системы в этих областях позволяет путем внешнего возмущения (к примеру, серией одиночных импульсов) выводить систему из нежелательного режима синхронизации на более благоприятный режим.

Эта последняя задача решается в диссертации аналитически (второй раздел). Показано, что соответствующее отображение при определенных параметрах обладает свойством полимодальности с максимумами, аппроксимируемыми квадратичной функцией. Согласно общей теории динамических систем это, в частности, означает, что такие отображения могут иметь ярко выраженные хаотические свойства. Основным результатом второго раздела заключается в том, что полученным отображением легко управлять: существуют достаточно слабые параметрические возмущения общего вида, которые выводят систему на требуемый режим эволюции. Это становится возможным вследствие того, что полимодальное дискретное преобразование имеет критические точки.

В третьем разделе проводится обобщение ранее предложенной модели двух взаимодействующих осцилляторов на случай сильного отличия их периодов (когда импульсы пейсмекеров не чередуются) и строится общая модель, описывающая сеть импульсных осцилляторов, сцепленных глобально.

Предположим, что у нас есть N автономных импульсных осцилляторов, или пейсмекеров, и все они взаимодействуют друг с другом, т.е. реализуется так называемое *глобальное сцепление*. Предположим, что все пейсмекеры различны. Это означает, что каждый имеет свою внутреннюю длину цикла T_i , $i = 1, \dots, N$, и амплитуду стимула.

Пусть множество ожидаемых импульсов пейсмекеров $\{\hat{a}_i\}_{1, \dots, N}$ находится на временной оси. Это означает, что в отсутствие сцепления, пейсмекеры производят импульсы в эти моменты времени. Предположим теперь, что некоторый осциллятор воздействует на другой посредством КФО $\{\Delta_{ij}(\varphi^{ij}, \varepsilon_{ij})\}_{1, \dots, N}$, где φ^{ij} – фаза j -ого пейсмекера по отношению к i -му, а ε_{ij} – обобщенный параметр, определяющий сцепление между j -м и i -м элементами.

Пусть j -й пейсмекер возбуждает среду первым. В этом случае он не претерпевает какого-либо воздействия со стороны остальных источников, и его ожидаемый импульс отображается как реальный. Таким образом, данное событие сдвигает моменты импульсов всех остальных осцилляторов в соответствии с набором КФО $\{\Delta_{ij}\}$. j -й осциллятор переходит в новое ожидаемое состояние как невозмущенный, т.е. с добавлением его собственной длины цикла T_j .

Для получения следующих ожидаемых значений необходимо выполнить ту же процедуру с новыми полученными ожидаемыми импульсами. Тогда динамика системы может быть легко представлена как следующее итеративное соотношение:

$$\hat{a}_{n+1}^i = \hat{a}_n^i + \begin{cases} T_i, & i = j, \\ \Delta_{ij}(\varphi_n^{ij}, \varepsilon_{ij}), & i \neq j, \end{cases} \quad j : a_n^j = \min\{a_n^i\}_{i=1, \dots, N} \quad (3)$$

где $\varphi_n^{ij} = \frac{\hat{a}_n^j - \hat{a}_n^i}{T_i} \pmod{1}$.

Удобно переписать КФО так, как в первом разделе, нормируя $\{\Delta_{ij}\}$ на внутренние длины циклов пейсмейкеров T_i , и определяя

$$\Delta_{ij}(\varphi_n^{ij}, \varepsilon_{ij}) = \{f_{ij}(\varphi_n^{ij}, \varepsilon_{ij})T_i\}, \quad \varphi_n^{ij} \in [0, 1],$$

где $\{f_{ij}(\varphi_n^{ij}, \varepsilon_{ij})\}$ – безразмерные функции, которые также называются КФО.

Реальные пейсмейкеры могут иметь идентичную природу, но отличаться во внутренней длине циклов. Тогда форма безразмерных КФО для них одинакова, т.е. их $f(\varphi, \varepsilon)$ совпадают, в то время как $\Delta(\varphi, \varepsilon)$ отличаются. Более того, удобно использовать функции $\{f_{ij}(\varphi_n^{ij}, \varepsilon_{ij})\}$ в построении уравнений для безразмерных разностей фаз между парами пейсмейкеров.

Учитывая соотношение (3), уравнение для разности фаз x_n двух взаимодействующих пейсмейкеров А и В записывается следующим образом:

$$x_{n+1} = \begin{cases} x_n + 1 - \delta f\left(\frac{-x_n}{\delta} \pmod{1}, \varepsilon_b\right), & x_n < 0, \\ x_n + f(x_n \pmod{1}, \varepsilon_a) - \delta, & x_n > 0, \end{cases} \quad (4)$$

где $x_n = \frac{\hat{a}_n - \hat{b}_n}{T_a}$, а \hat{a}_n, \hat{b}_n – моменты ожидаемых импульсов от А и В.

В работе проведен глубокий анализ систем (3) и (4). Т.к. в общем случае $x \in (-\infty, \infty)$, то преобразование (4) представляет собой одномерное нелинейное отображение реальной оси в себя. Заметим, что это отображение не может быть сведено к отображению окружности, как это обычно делается для двух пейсмейкеров, взаимодействующих посредством КФО. Оно существенно ассиметрично по отношению к замене x на $-x$ (см. рис. 5). Если $f(x, \varepsilon)$ – немонотонная функция, тогда отображение (4) нелинейно и может проявлять различное поведение: от сложной периодической до хаотической динамики.

Вследствие того, что $x \in (-\infty, \infty)$, в строгом смысле это не разность фаз пейсмекеров. В данном контексте x можно назвать *обобщенной* разностью фаз. Анализируя уравнение (4), можно определить, какой из осцилляторов, А или В, производит импульс в данный дискретный момент времени n . Это зависит от знака x . Таким образом, это делает возможным определение степени фазовых захватов пейсмекеров.

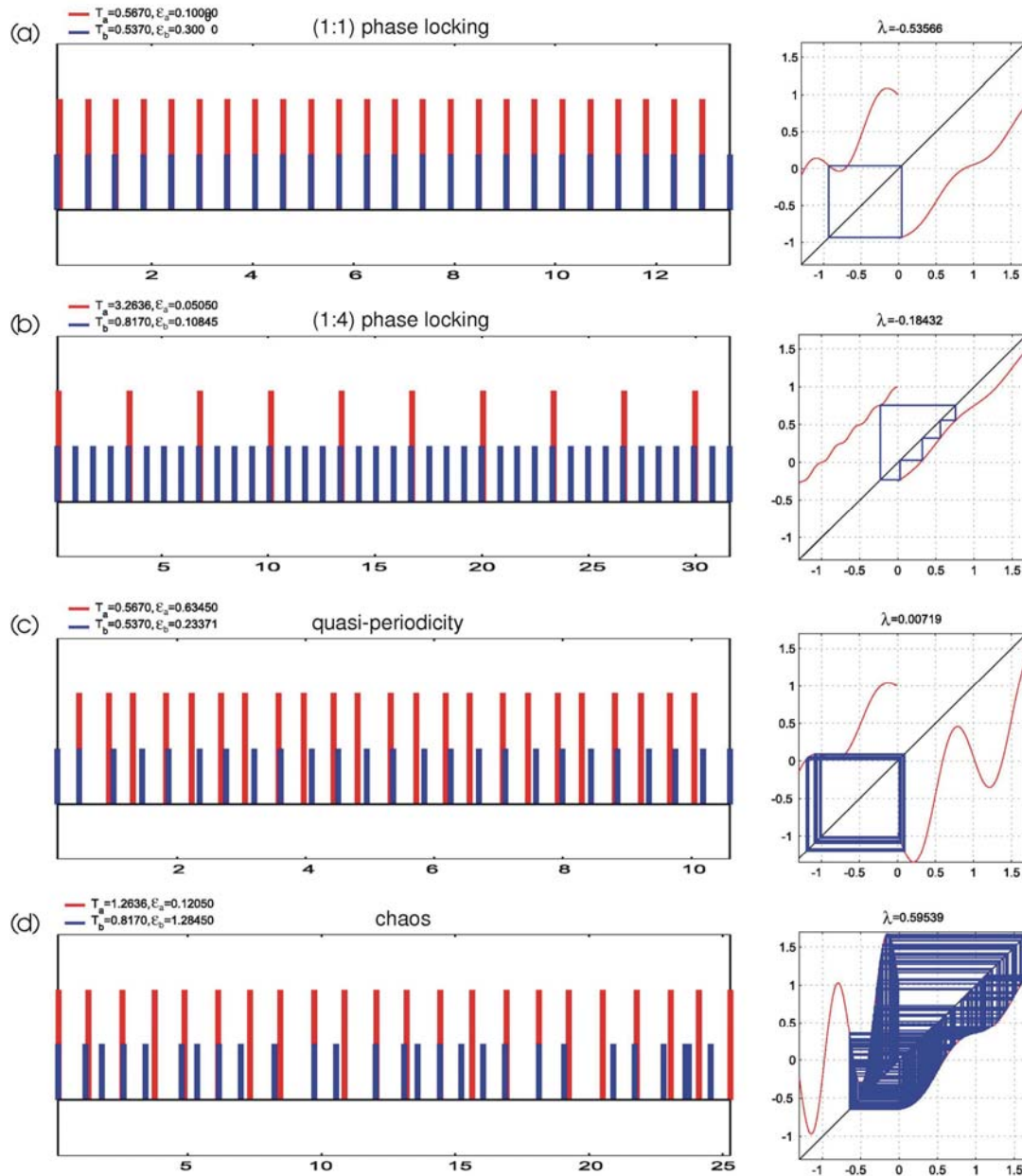


Рис. 5. Различные типы поведения двух взаимодействующих пейсмекеров. Красным обозначены импульсы пейсмекера А, синим – пейсмекера В. (а) Синхронизация ритмов. (б) Периодическая динамика с захватом фаз $1:4$. (с) Квазипериодическое поведение. (д) Хаотическая динамика.

На рис. 5 представлены примеры прямого моделирования системы (3) для двух пейсмейкеров при синусоидальных функциях $\Delta_{ab}(x, \varepsilon_{ab}) = \varepsilon_{ab} \sin 2\pi x \cdot T_{ab}$, выбранных в качестве КФО. В левой части рисунка изображены некоторые возможные захваты фаз, полученные на основе уравнения (3). В правой части рис. 5 показаны соответствующее отображение (4), его периодическая орбита и значения показателей Ляпунова. Рис. 5d демонстрирует существование хаотического поведения в системе при $\varepsilon_a = 0,1205$, $\varepsilon_b = 1,2845$ и $\delta = 0,6465$, где δ – отношение периодов осцилляторов.

В диссертации отдельно рассмотрен специальный случай трех взаимодействующих импульсных осцилляторов, которые могут соответствовать трем известным пейсмейкерам сердца или воздействию внешнего стимулятора на два ведущих взаимодействующих пейсмейкера. Наряду с захватами ритма было найдено их сложное поведение.

Переходя на следующий уровень (от макроскопического описания к микроскопическому), в работе каждый пейсмейкер был представлен как ансамбль взаимодействующих по принципу ближайших соседей автоколебательных элементов. Экстраполяция используемого подхода на одномерные и двумерные решетки, состоящие из пейсмейкеров, позволяет построить дискретные распределенные среды активных элементов.

В *третьей главе* рассматриваются методы исследования динамики распределенных реакционно-диффузионных систем: приводятся критерии определения сложности турбулентной активности и анализ поведения возбудимых сред на примере ионной модели Фентона-Кармы с помощью методов идентификации фазовых сингулярностей, стандартных методов нелинейной динамики и нового алгоритма сжатия, чувствительного к порядку. Обсуждается возможность подавления хаотической динамики системы с помощью слабого внешнего воздействия. Данная глава состоит из 5 разделов.

В первом разделе приведена упрощенная ионная модель (УИМ) распространения потенциала действия в сердечной ткани, предложенная

Фентоном (Fenton) и Кармой (Karma) в 1998 году. Цель этой модели не в том, чтобы точно копировать микроскопическую ионную сложность сердечных клеток, а в том, чтобы воспроизвести динамику возбуждения на мезоскопическом уровне (на шкалах между внутриклеточным уровнем и целым органом). Модель построена так, чтобы ввести минимальный набор ионных мембранных токов, необходимых для воспроизведения динамики потенциала действия, и, таким образом, состоит из трех независимых ионных токов J_{fi} , J_{si} , J_{so} , подчиняющихся следующей системе уравнений:

$$\begin{aligned}
 J_{fi} &= -\frac{v}{\tau_d} \theta(u - u_c) [(1 - u)(u - u_c)], \\
 J_{si} &= -\frac{w}{2\tau_{si}} \left(1 + \text{th}\left(k(u - u_c^{si})\right)\right), \\
 J_{so} &= \frac{u}{\tau_0} \theta(u_c - u) + \frac{1}{\tau_r} \theta(u - u_c),
 \end{aligned} \tag{5}$$

где $\theta(x)$ – стандартная функция Хевисайда. Остальные параметры представлены в диссертации. Сама же УИМ записывается в виде трехкомпонентной системы:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial u}{\partial t} &= \nabla(D\nabla u) - (J_{fi} + J_{si} + J_{so}), \\
 \frac{\partial v}{\partial t} &= \theta(u_c - u) \frac{1 - v}{\tau_v^-(u)} - \theta(u - u_c) \frac{v}{\tau_v^+}, \\
 \frac{\partial w}{\partial t} &= \theta(u_c - u) \frac{1 - w}{\tau_w^-} - \theta(u - u_c) \frac{w}{\tau_w^+},
 \end{aligned} \tag{6}$$

где $\tau_v^-(u) = \theta(u - u_v) \tau_{v1}^- + \theta(u_v - u) \tau_{v2}^-$. Здесь D – диффузионный тензор, который в диссертации представляет собой диагональную матрицу (случай изотропной среды). В модели присутствуют три переменные состояния: безразмерный мембранный потенциал u , переменные быстрого v и медленного ионного пропускания w .

В двумерии система (5)-(6) демонстрирует такие классические для возбудимых сред структуры, как плоские и кольцевые волны, создаваемые пейсмекером, а также автономные образования в виде спиральных волн (ревербераторов). Распределение мембранного потенциала в виде спиральной волны показано на рис. 6а.

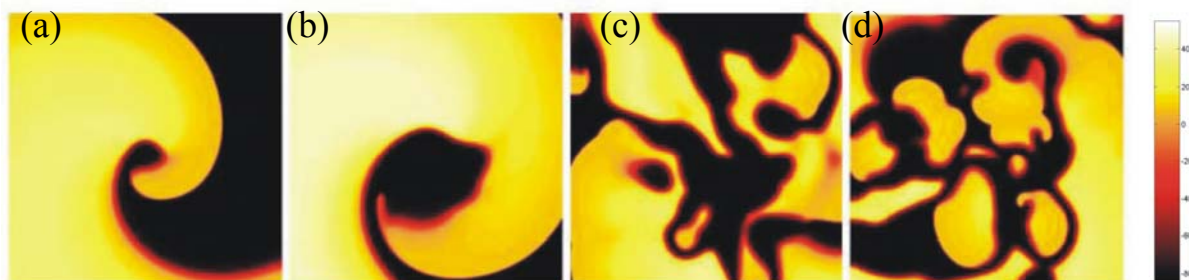


Рис.6. Распад спиральной волны в турбулентную активность в системе (5)-(6).

Поскольку спиральные волны представляют особый интерес с точки зрения приложений (в частности при наличии патологий они экспериментально наблюдаются в сердечной ткани млекопитающих), начальное распределение искусственно задавалось в виде архимедовой спирали. При этом динамика системы неустойчива: с течением времени спираль разрушается (рис. 6б), образующиеся обрывки волновых фронтов сами превращаются в новые спиральные волны, и через некоторое время в системе развивается турбулентный режим, соответствующий фибриллятивной активности в сердце (рис. 6с,д).

Нашей задачей являлось исследование спирально-волновой активности в квадратной области и в области тороидальной геометрии при двух различных возбудимостях, которые вполне соответствуют нормальному (высокая возбудимость) и ишемическому (низкая возбудимость) сердцу. Естественным способом анализа турбулентного поведения в УИМ является измерение степени порядка, или сложности динамики системы.

Во втором разделе для измерения и упрощения сложного пространственно-временного поведения системы использовался подсчет числа и отслеживание траекторий ядер спиральных волн – фазовых сингулярностей (ФС). Анализ ФС

выявляет некоторые топологические ограничения на динамику фибрилляции, обусловленные, например, тем, что ФС образуются и уничтожаются как пары с противоположным топологическим зарядом. При определенных условиях ФС дают начало спиральным волнам, поддерживающим турбулентную активность.

В диссертационной работе сначала детально сравниваются два наиболее часто используемых метода определения фазовых сингулярностей (фазовый и метод пересечения изолиний), а затем, используя наиболее адекватный из них, фазовый, анализируется сложность состояния системы (5)-(6) при различных возбудимостях и граничных условиях.

Было обнаружено, что особых отличий в поведении ФС в средах с различными свойствами не наблюдается: их скорость, притяжение (отталкивание) к близким противоположно-заряженным сингулярностям или к границе практически идентичны. Сингулярности рождаются в положительно-отрицательно заряженных парах или вблизи границы, затем сразу исчезают при столкновениях с сингулярностями, обладающими противоположным топологическим зарядом (или с границей), или быстро удаляются друг от друга. Среднее число фазовых сингулярностей и, следовательно, развитие турбулентной активности, также не сильно отличается при изменении геометрии и возбудимости в УИМ. На рис. 7 представлено количество ФС для четырех случаев: в квадратной области с низкой (граничные условия Неймана, $\tau_d = 0,25$, рис. 7а) и высокой (граничные условия Неймана, $\tau_d = 0,15$, рис. 7с) возбудимостью, а также в области тороидальной формы с низкой (периодические граничные условия, $\tau_d = 0,25$, рис. 7b) и высокой (периодические граничные условия, $\tau_d = 0,15$, рис. 7d) возбудимостью.

Как видно из рис. 7, среднее количество ФС не может быть использовано в качестве надежного критерия сложности турбулентной активности: оно отличается в каждом случае не сильно и, следовательно, не характеризует меру порядка (глубину хаотичности) системы. Интуитивно понятно, что при увеличении возбудимости и использовании более реалистичной геометрии

среды сложность системы должна возрастать, что подтверждается бóльшими максимальными числами ФС на рис. 7с (или d) по сравнению с рис. 7а (или b), и рис. 7b (или d) по сравнению с рис. 7а (или с). Однако определение максимального количества сингулярностей сопряжено с неизбежными ошибками в методе, и поэтому необходимо использовать теорию динамических систем для нахождения более адекватного критерия сложности системы, выяснения возможности предсказания ее динамики и подавления хаоса.

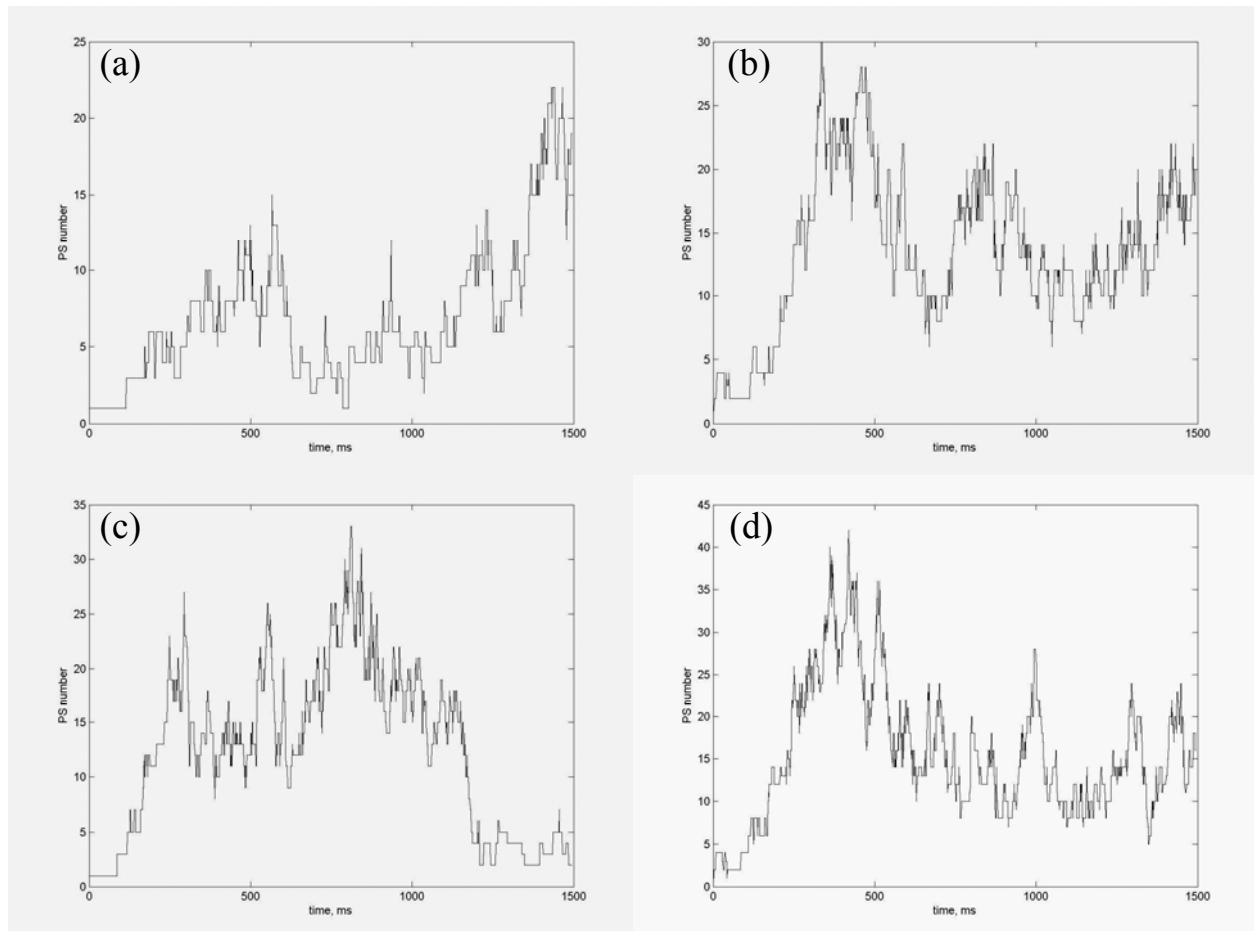


Рис. 7. Зависимость числа ФС от времени. (а) $\tau_d = 0,25$, граничные условия Неймана. (b) $\tau_d = 0,25$, граничные условия периодические. (с) $\tau_d = 0,15$, граничные условия Неймана. (d) $\tau_d = 0,15$, граничные условия периодические.

В третьем разделе используются различные критерии идентификации режимов динамической системы для определения хаотичности возбудимой среды: энтропия Колмогорова-Синая (КС) (пример на рис. 8 показывает хаотическое поведение), корреляционная энтропия и спектральная плотность. Вообще говоря, эти методы далеко не всегда четко показывают наличие хаоса и дают представление лишь о временном поведении системы (за исключением

пространственного спектра). Есть также определенные ограничения их использования, так называемые условия теоремы Песина. Очевидно, к тому же, что построение отображения Пуанкаре для такой сложной системы, как УИМ, также не даст однозначного ответа на вопрос, есть ли в системе хаос, или динамика квазипериодическая, а, тем более, не сможет дать количественную оценку сложности системы.

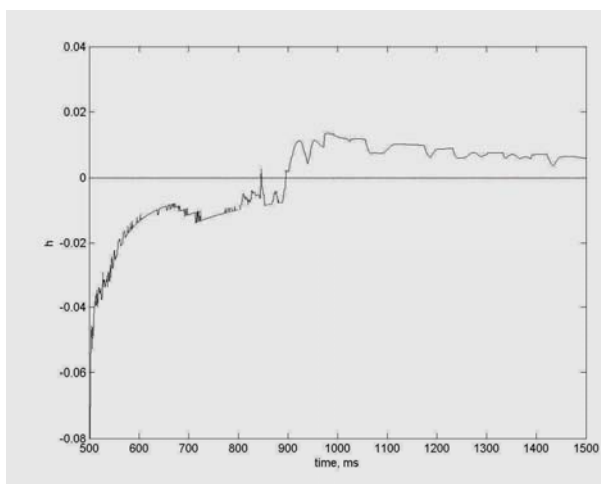


Рис. 8. Зависимость КС энтропии в некоторой точке среды от времени. $\tau_d = 0,15$, граничные условия Неймана.

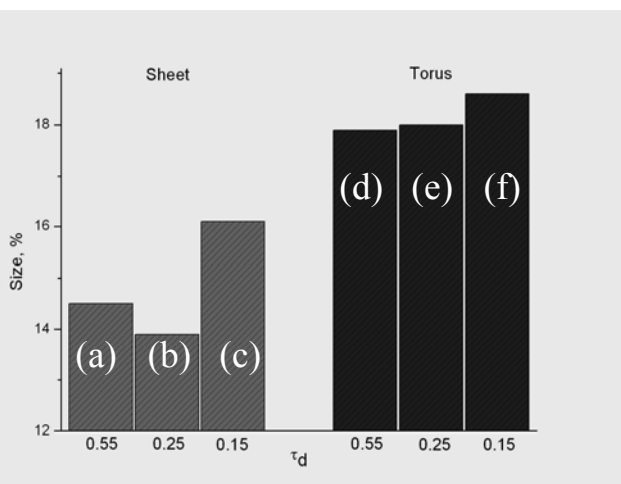


Рис. 9. Диаграмма сложности УИМ. (a) $\tau_d = 0,55$, г.у. Неймана. (b) $\tau_d = 0,25$, г.у. Неймана. (c) $\tau_d = 0,15$, г.у. Неймана. (d) $\tau_d = 0,55$, г.у. периодические. (e) $\tau_d = 0,25$, г.у. периодические. (f) $\tau_d = 0,15$, г.у. периодические.

Поэтому в четвертом разделе для измерения сложной активности возбудимой среды используется оригинальный метод, глубоко связанный с понятием КС энтропии (и, следовательно, с возможностью предсказания динамики). Однако в отличие от методов, рассмотренных в третьем разделе, этот подход, как и подсчет ФС, способен количественно охарактеризовать пространственно-временное поведение системы. Он относится к так называемым алгоритмам сжатия (АС), чувствительным к порядку. Применяя данный алгоритм к системе (5)-(6), в диссертации были записаны несжатые последовательности снимков распределения мембранного потенциала (фильмы) при трех различных возбудимостях и двух граничных условиях в УИМ. В качестве меры сложности системы использовался размер сжатого по АС фильма, отнесенный к размеру первоначального несжатого фильма.

Переведя эту величину в проценты, можно построить сравнительную диаграмму сложности режимов (рис. 9). Чем выше столбцы, тем хуже сжатие фильма и, следовательно, меньше степень порядка (выше сложность). Неожиданным результатом здесь оказывается бóльшая сложность среды с меньшей возбудимостью $\tau_d = 0,55$ (рис. 9a) по сравнению со средой с большей возбудимостью $\tau_d = 0,25$ (рис. 9b). Следует отметить, что в случае близких значений сложности (глубины хаоса) большее количество ФС для сердца гораздо опаснее. Следовательно, развитость пространственно-временного хаоса с точки зрения приложений является недостаточным критерием идентификации опасных нарушений ритмов.

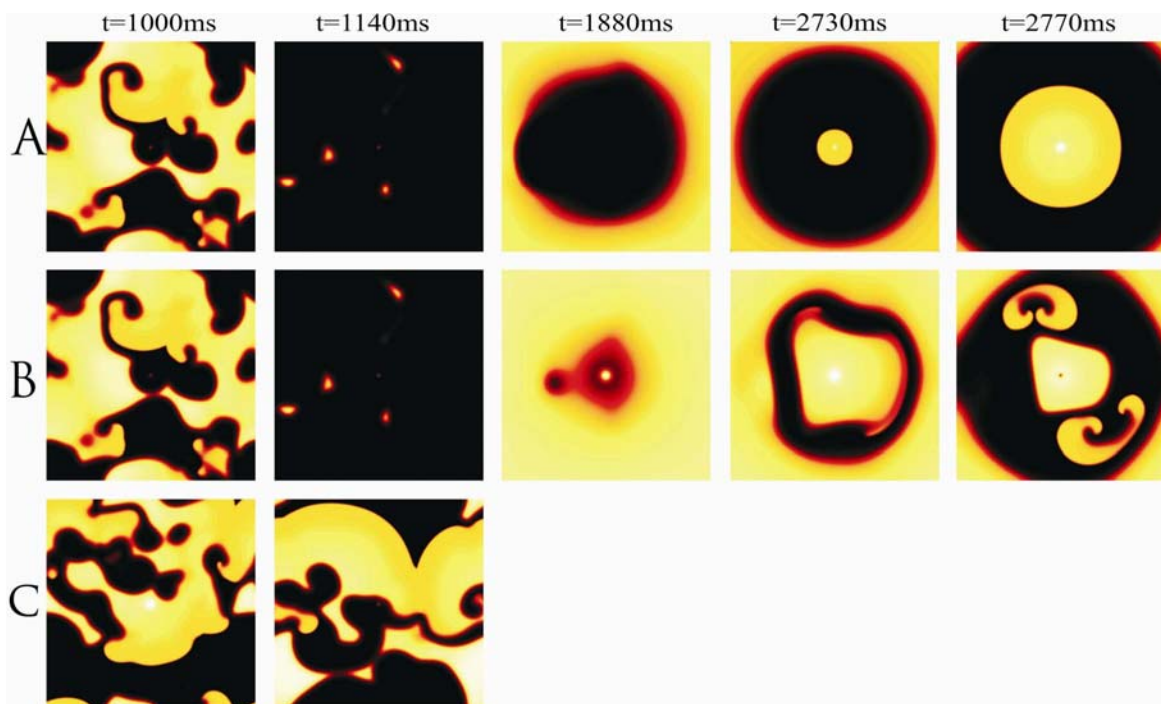


Рис. 10. Временная эволюция возбуждения во время бифазной стимуляции, приложенной в момент 600 мс, с близкими частотами. (а) Эффективное подавление сложной активности при частоте $w_{in}=7,25$ Гц. (б) Восстановление спирально-волновой активности после ее подавления бифазными стимулами с частотой 7 Гц. (с) Неудачная попытка подавить турбулентность стимуляцией частоты 6,75 Гц.

В пятом разделе диссертационной работы исследуется возможность подавления спирально-волновой активности в среде с достаточно сложной (хаотической) пространственно-временной динамикой (рис. 9е). К малой центральной области среды Ω , взятой в виде квадрата малых размеров (2×2 узла), прикладывалось внешнее *точечное* периодическое воздействие $J_{ext}(t)$ с

частотой w_{in} и амплитудой A . Иными словами, для стабилизации пространственно-временной хаотической динамики в среде искусственно создавался внешний пейсмейкер (точечный электрод). Таким образом, возникала задача комбинаторной оптимизации с тремя неизвестными: формой, амплитудой и частотой воздействия.

В качестве форм воздействия были выбраны две наиболее часто используемые в клинической практике: монофазная и бифазная. Амплитуда стимуляции выбиралась так, чтобы обеспечить экспериментально наблюдаемые значения мембранного потенциала. Чтобы найти частоты воздействия, в центре среды генерировались пейсмейкеры и с помощью преобразования Фурье определялись частоты круговых волн w_{out} как функции частот пейсмейкеров w_{in} . В работе показано, что при выборе частот, соответствующих максимумам этих зависимостей, спирально-волновая турбулентность полностью подавляется.

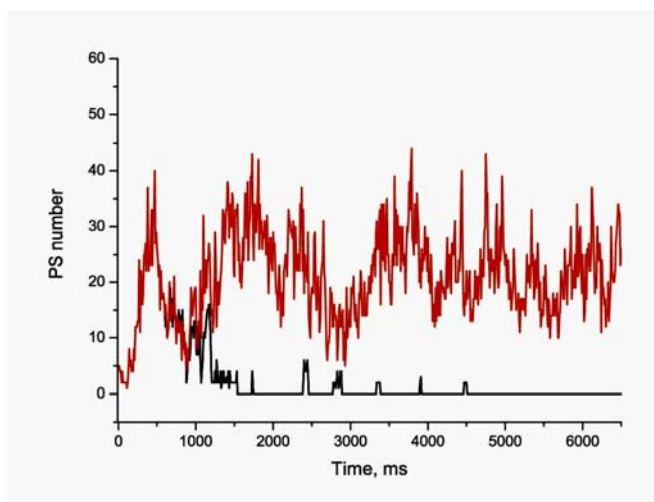


Рис. 11. Число ФС как функция времени для УИМ во время монофазной стимуляции с $w_{in} = 7$ Гц и $A = 10 \mu A / cm^2$. Начало подавления $t = 500$ мс (черная кривая) и $t = 600$ мс (красная кривая).

Хотя для обоих сигналов монофазной и бифазной волновых форм эффективность подавления сильно зависит от частоты (рис. 10), амплитуды стимуляции и выбранных начальных условий (начала воздействия, см. рис. 11), в диссертационной работе обнаружено, что для корректных параметров стимуляции спиральные волны могут быть легко уничтожены слабым воздействием, которое на два-три порядка меньше того, что используется в имплантируемых дефибрилляторах.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. Построена модель нелинейного взаимодействия двух колебательных импульсных систем, на основе которой можно предсказывать некоторые виды сердечных аритмий. Данная модель является универсальной в том смысле, что она не зависит от конкретного взаимодействия, т.е. вида функций фазового отклика.
2. С учетом периода рефрактерности исследованы возможные области захвата фаз для модельных отображений, описывающих невозмущенное периодическое воздействие на нелинейный осциллятор, а также проведено детальное изучение фазовых диаграмм системы с взаимным влиянием двух осцилляторов.
3. На основе теории динамических систем найдена возможность управлять поведением системы взаимодействующих пейсмекеров.
4. Предложено обобщение созданной модели для произвольного числа взаимодействующих ведущих центров, позволяющее описать активную распределенную среду посредством сцепленных отображений.
5. Показано, что данная модель соответствует реальной активной среде (в частности сердечной ткани) с любым количеством источников возбуждения.
6. Проведен сравнительный анализ сложной спирально-волновой активности сред различной геометрии и возбудимости с помощью подсчета и построения траекторий фазовых сингулярностей, расчета инвариантных характеристик и использования алгоритма сжатия, чувствительного к порядку.
7. Получено соотношение между набором фазовых сингулярностей и экспоненциальной неустойчивостью сред с различными свойствами. Обнаружено, что для анализа динамики возбудимых сред и, в частности понимания явлений фибрилляции и дефибрилляции в сердечной ткани, необходимо использовать одновременно несколько критериев сложности турбулентной активности.

8. В работе удачно применен низкоэнергетический, реализуемый на практике, подход к подавлению спирально-волновой сложной динамики в реалистичной модели сердечной ткани, являющийся альтернативным к существующим высокоэнергетическим методам дефибрилляции.

Список основных публикаций по теме диссертации

1. Лоскутов А.Ю., Рыбалко С.Д., Жучкова Е.А. Модель сердечной ткани как возбудимой среды с двумя взаимодействующими пейсмекерами, имеющими период рефрактерности. // *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*, 2002, №.5-6, стр.73-81.
2. Лоскутов А.Ю., Рыбалко С.Д., Жучкова Е.А. Динамика возбудимых сред с двумя взаимодействующими пейсмекерами. // *Биофизика*, 2002, т.47, №.5, стр.892-901.
3. Loskutov A., Rybalko S.D, Zhuchkova E.A. Modeling and controlling the heart conductive system. // Proc. of the Int. Conference "Physics and Control". Eds. A.L.Fradkov and A.N.Churilov, Saint Petersburg, Russia, *IEEE*, August 20-22, 2003, pp.522-527.
4. Loskutov A., Rybalko S.D., Zhuchkova E.A. A model of cardiac tissue as an excitable medium with two interacting pacemakers having a refractory time. // *Banach Center Publications*, 2004, v.63, pp.231-241.
5. Loskutov A., Rybalko S., Zhuchkova E. A model of cardiac tissue as a conductive system with interacting pacemakers and refractory time. // *Int. J. Bifurcation and Chaos*, 2004, v.14, No.7, pp.2457-2466.
6. Zhuchkova E., Clayton R. Methods for identifying and tracking phase singularities in computational models of re-entrant fibrillation. // *Lecture Notes for Computer Science Series*, 2005, v.3504, pp.246-255.

7. Clayton R., Zhuchkova E., Panfilov A. Phase singularities and filaments: Simplifying complexity in computational models of ventricular fibrillation. // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2006, v.90, pp.378-398.
8. Rybalko S., Zhuchkova E. A generalized model of active media with a set of interacting pacemakers: Application to the heartbeat analysis. // <http://arxiv.org/abs/nlin.CD/0506032>
9. Zhuchkova E., Radnayeв B., Loskutov A. Suppression of complex spiral-wave activity in an ionic model of cardiac tissue by weak local stimulations. // <http://arxiv.org/abs/nlin/0610020>
10. Жучкова Е.А., Лоскутов А.Ю., Рыбалко С.Д. Моделирование сердечных ритмов. // Тез. докл. Первой нац. конф. «Информационно-вычислительные технологии в решении фундаментальных научных проблем», Москва, Россия, 2002, стр.64-65.
11. Loskutov A., Rybalko S.D., Zhuchkova E.A. System of two nonlinear interacting oscillators as a model of cardiac arrhythmias. // Abstracts of the Conference on Mathematical Modeling of Population Dynamics, Bedlewo, Poland, June 24-28, 2002.
12. Zhuchkova E.A., Loskutov A., Rybalko S.D. A model of excitable media describing some types of cardiac arrhythmias. // Book of abstracts Int. Conf. on Theoretical Physics, Paris, UNESCO, July 22-27, 2002, p.309.
13. Zhuchkova E.A. System of two interacting oscillators as a model of cardiac arrhythmias. // Book of abstracts of the Conference on Synchronization of Chaotic and Stochastic Oscillations, Saratov, Russia, September 22-28, 2002, p.63.

14. *Loskutov A., Rybalko S., Zhuchkova E.* Modelling and controlling the heart conductive system. // Abstracts of 2003 Int. Conf. “Physics and Control”, Saint Petersburg, Russia, IEEE, August 20-22, 2003, p.82.

15. *Zhuchkova E.A. and Rybalko S.D.* General model of interaction between pacemakers. // Book of Abstracts Europhysics Conference Series, v.29 E, XXV Dynamics Days Europe 2005, Berlin, Germany, July 25-28, 2005, pp.232-233.

16. *Zhuchkova E.A., Radnayevev B.D., Loskutov A.* Suppressing fibrillative cardiac activity by weak point periodic excitations. // Book of Abstracts, Dynamics Days Europe 2006, Crete, Greece, September 25-29, 2006, pp.104-105.