

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя

МАЙХРУК ЗОРЯНА ВАСИЛІВНА

УДК 519.876.2: 612.014.3

**МОДЕЛІ ТА МЕТОДИ НЕЛІНІЙНОГО АНАЛІЗУ ЕЛЕКТРИЧНОЇ
АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ ХОДЖКІНА-ХАКСЛІ**

01.05.02 – математичне моделювання та обчислювальні методи

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата технічних наук**

Тернопіль – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль

Науковий керівник: доктор технічних наук, професор
Марценюк Василь Петрович,
Тернопільський національний технічний університет
імені Івана Пулюя, професор кафедри кібербезпеки,
м. Тернопіль.

Офіційні опоненти: доктор технічних наук, професор
Власюк Анатолій Павлович,
Міжнародний економіко-гуманітарний університет
ім. академіка Степана Дем'янчука,
завідувач кафедри інформаційних систем та
обчислювальних методів, м. Рівне;

кандидат технічних наук,
Гальчина Наталя Ігорівна,
Інститут кібернетики ім. В.М. Глушкова НАН України,
молодший науковий співробітник відділу
оптимізації керованих процесів, м. Київ.

Захист відбудеться «20» жовтня 2017 року об 14 год. 00 хв. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д58.052.01 у Тернопільському національному технічному університеті імені Івана Пулюя за адресою: 46001, Україна, м. Тернопіль, вулиця Руська, 56.

З дисертацією можна ознайомитись у науково-технічній бібліотеці Тернопільського національного технічного університету імені Івана Пулюя за адресою: 46001, Україна, м. Тернопіль, вулиця Руська, 56.

Автореферат розісланий «18 » вересня 2017 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Б.Г. Шелестовський

Актуальність теми. При дослідженні біологічних процесів і явищ ширше застосування отримують методи математичного моделювання. При цьому під поняттям модель мають на увазі двокомпонентну структуру – перша складова містить загальний опис явища на основі поточних знань, що також називається евристичною моделлю або біологічними припущеннями, в той час друга складова – математична структура, в якій намагаються відобразити попередньо розроблену евристичну модель.

Важливий внесок у розвиток теорії та методів математичного моделювання та оптимізації, загальної теорії керування, а також в розробку відповідних програмних засобів в Україні внесли Б. М. Бублик, А. П. Власюк, Ф. Г. Гаращенко, Ю. М. Єрмольєв, О. К. Закусило, М. З. Згуровський, В. М. Кунцевич, С. І. Ляшко, О. Г. Наконечний, Ю. М. Онопчук, І. В. Сергієнко, А. А. Чикрій та ін.

Результати застосування методів математичного моделювання та теорії автоматичного керування в медицині та біології відображені в роботах М. М. Амосова, Ю. Г. Антомонова, Н. Бейлі, Р. Ледлі, І. М. Ляшенка, В. П. Марценюка, Г. І. Марчука, М. Мекі, О. П. Мінцера, Дж. М. Муррея, О. Г. Наконечного, Ю. М. Онопчука, Ю. І. Петуніна, М. Б. Славіна, Дж. Снейда, В. О. Яценка та інших.

Проблеми математичного моделювання біосигналів вивчалися в роботах Я. П. Драгана, С. А. Лупенка, М. П. Приймака, Л. М. Щербака, Б. І. Яворського та інших.

Незважаючи на значні здобутки у сфері математичного моделювання медико-біологічних процесів, при використанні підходу до вивчення електричної активності клітин виникає ряд проблем. У переважній більшості дослідження стосуються побудови моделей іонної провідності клітинних мембран на основі формалізму Ходжкіна-Хакслі. Основні практичні результати стосуються встановлення наближеного аналітичного вигляду швидкісних параметрів в нелінійних диференціальних рівняннях статистичними методами для різних груп клітин. У той же час отримання результатів щодо якісних характеристик клітин (наприклад класифікація типів збудливості) в аналітичному вигляді (у вигляді умов, що включають чисельні параметри) на основі системи типу Ходжкіна-Хакслі не видається можливим в силу складних нелінійностей в рівняннях.

Таким чином, розробка методу якісного аналізу електричної активності клітини для системи Ходжкіна-Хакслі, його математичної та комп'ютерної реалізації, є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. У 1998 році Всесвітня організація охорони здоров'я прийняла документ «Політика досягнення здоров'я для всіх у XXI столітті». Відповідно до нього в Україні розроблена Міжгалузева комплексна програма «Здоров'я нації». Її завданнями є зміцнення здоров'я населення, збереження працездатності, поліпшення

демографічної ситуації в державі та підвищення ефективності медико-санітарної допомоги. Саме на сприяння їх виконанню націлена дисертаційна робота.

Базовими для даної роботи стали комплексні науково-дослідні роботи Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського на теми: «Медичні закономірності та інформаційні моделі перебігу патологічних процесів при різних функціональних умовах та їх корекція» (№ ДР 0110U001937), «Розробка і вдосконалення новітніх технологій ранньої діагностики та операційного лікування хірургічних захворювань на засадах доказової медицини» (№ ДР 0110U001937) та «Системні дослідження та інформаційні технології в задачах медичної науки та освіти» (№ ДР 0113U001800), в яких здобувач була виконавцем.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є удосконалення методів і засобів математичного, комп'ютерного моделювання та обчислювальних методів для їх інтеграції в інформаційні технології діагностики електрофізіологічних процесів збудливості клітин.

Для досягнення мети розв'язано такі задачі:

- розвинути теорію математичного моделювання електрофізіологічних процесів збудливості клітин шляхом розробки нових алгоритмів дослідження стійкості, керування нелінійною динамікою, а також мультиваріативних методів якісного аналізу системи Ходжкіна-Хакслі;

- розвинути та ефективно використати методи обчислювальної математики стосовно вирішення проблем створення і дослідження нових обчислювальних методів і алгоритмів, що враховують особливості електрофізіологічних процесів збудливості клітин, забезпечивши створення ефективних програмних засобів комп'ютерної реалізації системи типу Ходжкіна-Хакслі;

- розвинути теорію побудови програмних систем моделювання, а також систем, методів та засобів напівнатурного моделювання електричної активності клітинних мембран, включаючи інформаційні технології їх використання при проведенні електрофізіологічних досліджень;

- розробити новий метод організації та оптимізації процесів моделювання збудливості клітин на основі системи Ходжкіна-Хакслі, включаючи процеси підготовки первинної інформації, визначення складу та структури, настроювання та верифікації, перевірки та забезпечення якості комп'ютерних моделей, дослідження моделей для різних типів збудливості клітин, інтерпретації результатів моделювання.

Об'єкт дослідження – процеси збудливості нервових клітин.

Предмет дослідження – математичні моделі на основі систем нелінійних диференціальних рівнянь та їх застосування в задачах якісного аналізу процесів збудливості нервових клітин.

Методи дослідження. Моделювання здійснюється в класах нелінійних диференціальних рівнянь типу Ходжкіна-Хакслі. Для дослідження нелінійної динаміки в моделях використовували метод з використанням експонент

Ляпунова. При вивченні задач керування біфуркаціями за допомогою прикладеного струму використовували принцип максимуму Понтрягіна та прямий чисельний метод. Класифікацію типів збудливості клітин здійснювали спеціально розробленим методом, що включав імітаційне моделювання (метод Монте-Карло) та алгоритми data mining (індукція дерева рішень та метод послідовного покриття). Методи розробки програмного забезпечення базуються на використанні мови UML та об'єктно-орієнтованої мови програмування Java.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що

- отримала подальший розвиток теорія математичного моделювання електрофізіологічної активності клітин за рахунок розробки для системи Ходжкіна-Хакслі методів дослідження стійкості, оптимізації, керування та нелінійного аналізу;

- вперше розроблено математичні методи системного аналізу та прийняття рішень на основі системи Ходжкіна-Хакслі для якісного аналізу електричної активності нервових клітин;

- вперше розроблено математичні методи керування біфуркацією у системі Ходжкіна-Хакслі, що виникає при зміні прикладеного струму, які забезпечують створення ефективних програмних засобів комп'ютерної реалізації;

- вперше запропоновано підхід дослідження системи Ходжкіна-Хакслі у різних режимах їх функціонування на основі мультіваріативного методу, що включає алгоритм послідовного покриття або ж алгоритм індукції дерева рішень та забезпечує біологічну інтерпретацію результатів моделювання;

- отримав подальший розвиток обчислювальний метод розрахунку експонент Ляпунова, який було модифіковано та спеціалізовано з метою підвищення його ефективності з урахуванням особливостей нелінійної динаміки в системі Ходжкіна-Хакслі.

Практичне значення одержаних результатів. Методи системного аналізу, розроблені в даній роботі, доведено до комп'ютерної реалізації. Розроблено Web-інтегроване програмне середовище електрофізіологічних досліджень (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №57045, 17.10.2014, Державна служба інтелектуальної власності України: «Система підтримки прийняття рішень в системних медичних дослідженнях»), (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №57280, 20.11.2014, Державна служба інтелектуальної власності України: «Мультіваріативний метод дослідження збудливості нейрона з індукцією дерева рішень»). Розроблені середовища містять програмний інтерфейс, орієнтований на користувача, та відкриту бібліотеку відповідних Java-класів.

Результати роботи впроваджено у наукову роботу та навчальний процес Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, зокрема розроблену математичну модель та програмне середовище електрофізіологічних досліджень на основі системи Ходжкіна-Хакслі використано:

- в науковому процесі кафедри патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського у матеріалі курсу лекцій та практичних занять під час вивчення предмету «Патологічна фізіологія»;

- в навчальному процесі кафедри фізіології Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського у матеріалі курсу лекцій та практичних занять в розділі вивчення медичних інформаційних систем;

- в науково-навчальному процесі кафедри фізики, інформатики та медичної апаратури Одеського національного медичного університету у матеріалі курсу лекцій та практичних занять під час вивчення предмету «Медична інформатика»;

- в науковому процесі кафедри комп'ютерних технологій Луцького національного технічного університету для використання при вирішенні задач класифікації в складних динамічних системах.

Акти впровадження наведено в Додатку до дисертації.

Особистий внесок здобувача. Всі результати, які становлять основний зміст дисертації, автор отримав самостійно. У наукових працях, опублікованих із співавторами, автору дисертації належить: у [1] – розробка концептуальної моделі системи підтримки прийняття рішень для медичних системних досліджень; [2] – розробка методу побудови оптимального керування біфуркацією в моделі Ходжкіна-Хакслі на основі принципу максимуму; у [3] – розробка програмного забезпечення для реалізації чисельного методу оптимального керування біфуркацією в моделі Ходжкіна-Хакслі; у [4] – розробка чисельного методу та його програмна реалізація з метою дослідження нелінійної динаміки в моделі Ходжкіна-Хакслі на основі експонент Ляпунова; у [5] – розробка алгоритму та його програмна реалізація з метою якісного аналізу системи Ходжкіна-Хакслі електричної активності аксона на основі класифікаційних правил; у [6] – розробка та програмна реалізація мультиваріативного методу якісного аналізу моделі Ходжкіна-Хакслі з індукцією дерева рішень; у [7] – розробка алгоритмів якісного аналізу моделі Ходжкіна-Хакслі; [8] – розробка мультиваріативного методу якісного аналізу моделі Ходжкіна-Хакслі для різних типів збудливості.

Апробація результатів дисертації. Основні результати проведених досліджень дисертації доповідались й обговорювались на міжнародних та вітчизняних науково-практичних конференціях: VI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2011); 18-й міжнародній конференції «Problems of Decision Making under Uncertainties» (Ялта, 2011); 10-й ювілейній міжнародній науково-практичній конференції «Биофизические стандарты и информационные технологии в медицине» (Одеса, 2011); XIV міжнародній науковій конференції ім. академіка М. Кравчука (Київ, 2012); міжнародній конференції «Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності» (Мукачеве, 2012); XXI міжнародній конференції «Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності» (Східниця,

2013); XVI міжнародній конференції «Моделювання та дослідження стійкості динамічних систем» (Київ, 2013); XXII міжнародній конференції «Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності» (Ялта-Форос, 2013); конференції до 90-річчя з дня народження ак. В. М. Глушкова (Київ, 2013); 5-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013); 20-й міжнародній конференції «Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності» (Брно, 2014).

У повному обсязі робота доповідалась й отримала позитивний відгук на семінарах: в ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» та Тернопільському національному технічному університеті імені Івана Пулюя.

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 22 наукові праці: [1 - 8] наукові статті у фахових виданнях з технічних наук, з них 4 у виданнях, які індексуються у міжнародних наукометричних базах: [1,8] – Web of Science, [3,7] – Index Copernicus, 12 тез міжнародних та всеукраїнських конференцій [9 - 20], 1 працю опубліковано без співавторів [3]. Отримано 2 свідоцтва на авторські твори [21 - 22].

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел із 159 найменувань на 15 сторінках, 3 додатків на 96 сторінках. Обсяг дисертації становить 243 сторінки, в тому числі основного тексту 148 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, вказано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, сформульовано мету та визначено основні задачі дослідження, описано наукову новизну отриманих результатів та наведено практичне значення отриманих результатів, описано особистий внесок здобувача, наведено відомості щодо апробації основних результатів роботи та публікації.

У **першому розділі** представлено проблему дослідження нелінійної динаміки медико-біологічних процесів. Вивчено інструменти нелінійного аналізу на основі ряду чисельних характеристик, що застосовуються в кількісному аналізі.

Представлено моделі електрофізіології для основних груп клітин з використанням підходу Ходжкіна-Хакслі та Фітцхью-Нагумо.

Проведений огляд літературних джерел свідчить, що незважаючи на ґрунтовно розроблені математичні моделі і проведений на їх основі кількісний аналіз, потребують розробки методи якісного аналізу електрофізіологічних моделей – зокрема задачі оптимізації, оптимального керування та класифікації.

У **другому розділі** представлено базову електрофізіологічну систему Ходжкіна-Хакслі.

Розглядається модель електричної активності гігантського аксона кальмара, запропонована в роботі А. Ходжкіна та А. Хакслі. У моделі кожен компонент збудливої клітини розглядається як електричний елемент. Ліпідний шар представляється як ємність C_m . Іонні канали представлені електричною провідністю g_i , де i – специфічний іонний канал, яка залежить як від напруги, так і часу. Іонні насоси представлені джерелом струму I_{app} . Позначимо через V різницю між мембранним потенціалом та залишковим потенціалом.

Струм через біліпідний шар становитиме:

$$I_c = C_m \frac{dV}{dt}.$$

Струм через заданий іонний канал буде:

$$I_i = g_i(V - V_i),$$

де V_i – рівноважний потенціал i -го іонного каналу.

Для клітини з калієвими, натрієвими та хлорними каналами загальний струм через мембрану I становитиме:

$$I = I_c + I_K + I_{Na} + I_L.$$

Остаточна типова система Ходжкіна-Хакслі має вигляд:

$$\frac{dV}{dt} = -g_K n^4 (V - V_K) - g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_L (V - V_L) + I_{app}, \quad (1)$$

$$\frac{dm}{dt} = (1 - m) * 0.1 * \frac{25 - V}{\exp \frac{25 - V}{10} - 1} - m * 4 * \exp \frac{-V}{18}, \quad (2)$$

$$\frac{dn}{dt} = (1 - n) * 0.1 * \frac{10 - V}{\exp \frac{10 - V}{10} - 1} - n * 0.125 * \exp \frac{-V}{80}, \quad (3)$$

$$\frac{dh}{dt} = 0.07 * \exp \frac{-V}{20} * (1 - h) - \frac{h}{1 + \exp \frac{30 - V}{10}}. \quad (4)$$

Запропоновано метод ідентифікації параметрів моделі на основі квадратичного критерію якості. Розроблено алгоритм дослідження хаотичності атрактору за допомогою методу експонент Ляпунова. При цьому експонентною Ляпунова λ називається середня швидкість розходження двох траєкторій, що визначається із співвідношення $\|\delta x(t)\| \approx e^{\lambda t} \|\delta x_0\|$ як

$$\lambda = \lim_{\substack{t \rightarrow \infty \\ \|\delta x_0\| \rightarrow 0}} \frac{1}{t} \ln \frac{\|\delta x(t)\|}{\|\delta x_0\|} \quad (5)$$

Чисельне визначення експонент Ляпунова системи диференціальних рівнянь в даній роботі ґрунтується на методиці, запропонованій в роботах J. Argytis, G. Faust, M. Naase. При цьому експоненти Ляпунова визначаються переходом вздовж головної осі з центру нескінченномалої сфери. Центр сфери отримується на основі нелінійних диференціальних рівнянь при певних початкових умовах. Траєкторії точок на поверхні сфери визначаються на основі лінеаризованих диференціальних рівнянь в точках нескінченномало віддалених від центра сфери. Головна вісь визначається лінеаризованими рівняннями і набором ортонормованих векторів, прикріплених до центру сфери. Для побудови ортонормованого базису використовується метод Грама-Шмідта. Лінеаризацію системи нелінійних диференціальних рівнянь (1) – (4) здійснено в околі стаціонарного певного стану (V^*, m^*, n^*, h^*) .

Існування в системі Ходжкіна-Хакслі складної (навіть при певних наборах параметрів хаотичної) поведінки вказує на необхідність розгляду керування в моделі – в першу чергу за рахунок зовнішнього прикладеного струму.

Отже, розглядається задача оптимального керування біфуркацією в системі Ходжкіна-Хакслі.

Маємо систему керування:

$$\frac{dV}{dt} = -g_K n^4 (V - V_K) - g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_L (V - V_L) + I_{app} u, \quad (6)$$

$$\frac{dm}{dt} = (1 - m) * 0.1 * \frac{25 - V}{\exp \frac{25 - V}{10} - 1} - m * 4 * \exp^{-\frac{V}{18}}, \quad (7)$$

$$\frac{dn}{dt} = (1 - n) * 0.1 * \frac{10 - V}{\exp \frac{10 - V}{10} - 1} - n * 0.125 * \exp^{-\frac{V}{80}}, \quad (8)$$

$$\frac{dh}{dt} = 0.07 * \exp^{-\frac{V}{20}} * (1 - h) - \frac{h}{1 + \exp \frac{30 - V}{10}}. \quad (9)$$

Множину керувань:

$$U = \{u(t) : a \leq u(t) \leq b, \quad t_0 \leq t \leq t_f, \quad u(t) - \text{вимірна}\}.$$

Тут $a, b, t_f > 0$.

Оскільки припускається, що $u(t)$ є вимірною та обмеженою, то права частина системи керування є неперервною відносно x і лише вимірною відносно t для фіксованого x . Отже, розв'язки системи є абсолютно неперервними функціями, що задовольняють майже всюди. При таких умовах існування розв'язку доведене.

Задача оптимального керування містить критерій якості $J[u]$ вигляду:

$$J[u] = \int_{t_0}^{t_f} L(t, x, u) dt + \phi(x(t_f)),$$

де L – задана дійсно значна функція і ϕ – неперервно диференційована дійсно значна функція. Метою є знаходження керування $u^* \in U$, такого що

$$J[u^*] = \inf_{u \in U} J[u]. \quad (10)$$

Сформульовано принцип максимуму для системи Ходжкіна-Хакслі. Оптимальне керування в задачі (6 – 10) існує, якщо підінтегральний вираз в критерії якості є опуклою функцією. При цьому траєкторія системи належить простору L^∞ .

Отримано необхідні умови оптимальності.

Згідно принципу максимуму Понтрягіна маємо

$$u^*(t) = \operatorname{sgn} \lambda_1(t),$$

де оптимальні траєкторія та керування в задачі (6 – 10) можуть бути побудовані в результаті розв'язку такої крайової задачі:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= -g_K n^4 (V - V_K) - g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_L (V - V_L) + I_{app} \operatorname{sgn} \lambda_1(t), \\ \frac{dm}{dt} &= (1 - m) * 0.1 * \frac{25 - V}{\exp^{\frac{10 - V}{10}} - 1} - m * 4 * \exp^{-\frac{V}{18}}, \\ \frac{dn}{dt} &= (1 - n) * 0.1 * \frac{10 - V}{\exp^{\frac{10 - V}{10}} - 1} - n * 0.125 * \exp^{-\frac{V}{80}}, \\ \frac{dh}{dt} &= 0.07 * \exp^{-\frac{V}{20}} * (1 - h) - \frac{h}{1 + \exp^{\frac{30 - V}{10}}}. \end{aligned} \quad (11)$$

$$V(0) = V_0, \quad m(0) = m_0, \quad n(0) = n_0, \quad h(0) = h_0,$$

$$\begin{aligned}
\frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial V} = & -2V + \lambda_1(g_K n^4 + g_{Na} m^3 h + g_L) + \\
& + \lambda_2(-(1-m) * 0.1 * \frac{1 - \exp^{\frac{25-V}{10}} + \frac{25-V}{10} \exp^{\frac{25-V}{10}}}{(\exp^{\frac{25-V}{10}} - 1)^2} - m * \frac{2}{9} * \exp^{-\frac{V}{18}}) + \\
& + \lambda_3(-(1-n) * 0.1 * \frac{1 - \exp^{\frac{10-V}{10}} + \frac{10-V}{10} \exp^{\frac{10-V}{10}}}{(\exp^{\frac{10-V}{10}} - 1)^2} - n * \frac{0.125}{80} * \exp^{-\frac{V}{80}}) + \\
& + \lambda_4(\frac{0.07}{20} * \exp^{-\frac{V}{20}} * (1-h) + \frac{h}{10 * (1 + \exp^{\frac{30-V}{10}})}) \\
\frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial m} = & \lambda_1 * 3 * g_{Na} m^2 h (V - V_{Na}) + \lambda_2(0.1 * \frac{25-V}{\exp^{\frac{25-V}{10}} - 1} + 4 * \exp^{-\frac{V}{18}}), \\
\frac{d\lambda_3}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial n} = & \lambda_1 g_K * 4 * n^3 (V - V_K) + \lambda_3(0.1 * \frac{10-V}{\exp^{\frac{10-V}{10}} - 1} + 0.125 * \exp^{-\frac{V}{80}}), \\
\frac{d\lambda_4}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial h} = & \lambda_1 g_{Na} m^3 (V - V_{Na}) + \lambda_4(0.07 * \exp^{-\frac{V}{20}} + \frac{1}{1 + \exp^{\frac{30-V}{10}}}), \\
\lambda_k(t_f) = & 0, \quad k = \overline{1,4}.
\end{aligned}$$

Показано, що для досить малого значення t_f розв'язок системи (11) є єдиним.

Побудоване керування в результаті інтегрування системи (11), яке є зовнішнім прикладним електричним струмом, може бути практично реалізованим. Розглядаючи різні групи клітин, таке стабілізаційне керування біфуркацією в системі Ходжкіна-Хакслі може мати важливе клінічне застосування для розробки методик лікування хвороби Альцгеймера, епілепсії або аритмії.

У третьому розділі запропоновано мультиваріативний метод якісного аналізу системи Ходжкіна-Хакслі. Припускається існування розв'язку моделі на основі (1) – (4) при початкових значеннях та швидкісних параметрах із заданих інтервалів.

Параметри

$$\begin{aligned}
p \in P = & \{(g_K, g_{Na}, g_L, V_K, V_{Na}, V_L, C_m, x_m, x_n, x_h) : g_K^{\min} \leq g_K \leq g_K^{\max}, \\
& g_{Na}^{\min} \leq g_{Na} \leq g_{Na}^{\max}, g_L^{\min} \leq g_L \leq g_L^{\max}, V_K^{\min} \leq V_K \leq V_K^{\max}, V_{Na}^{\min} \leq V_{Na} \leq V_{Na}^{\max}, \\
& V_L^{\min} \leq V_L \leq V_L^{\max}, C_m^{\min} \leq C_m \leq C_m^{\max}, x_m^{\min} \leq x_m \leq x_m^{\max}, x_n^{\min} \leq x_n \leq x_n^{\max}, \\
& x_h^{\min} \leq x_h \leq x_h^{\max}\} \subset R^{10},
\end{aligned}$$

а початкові умови

$$(V_0, m_0, n_0, h_0) \in X_0 = \{(V_0, m_0, n_0, h_0) : V_0^{\min} \leq V_0 \leq V_0^{\max}, m_0^{\min} \leq m_0 \leq m_0^{\max}, n_0^{\min} \leq n_0 \leq n_0^{\max}, h_0^{\min} \leq h_0 \leq h_0^{\max}\} \subset R^4.$$

Метод полягає у генеруванні випадковим чином початкових значень та значень швидкісних параметрів, які б належали практично обґрунтованій області. Для кожного з наборів таких параметрів здійснюється інтегрування системи (1) – (4) з отриманням відповідних траєкторій. До отриманих результатів далі застосовується алгоритм технології data mining (індукції дерева рішень, метод послідовного покриття та ін.) з метою отримання певних структур знань для прийняття рішень.

Отже, в цілому підхід включає такі п'ять кроків.

Крок 1. Означення класів траєкторій моделі Ходжкіна-Хакслі.

Зазначимо, що в практичних застосуваннях переважно мають справу з набагато складнішими формами поведінки, щоб охарактеризувати їх поняттями «стійка-нестійка» і відповідно вдатися до аналізу власних значень або ж експонент Ляпунова динамічної системи. Тому визначення якісних форм процесу доцільно передати до компетенції експертів. В даному випадку використовуватимемо класи, пов'язані з формами збудливості нейронів: тип I, тип II, тип III. Для позначення класу траєкторії вводиться атрибут класу C , який приймає одне з 3-х дискретних значень $C \in \overline{1,3}$. На рис. 1 – 3 наведені типові представлення для 3-х класів траєкторій – типів збудливості нейронів:

- тип I

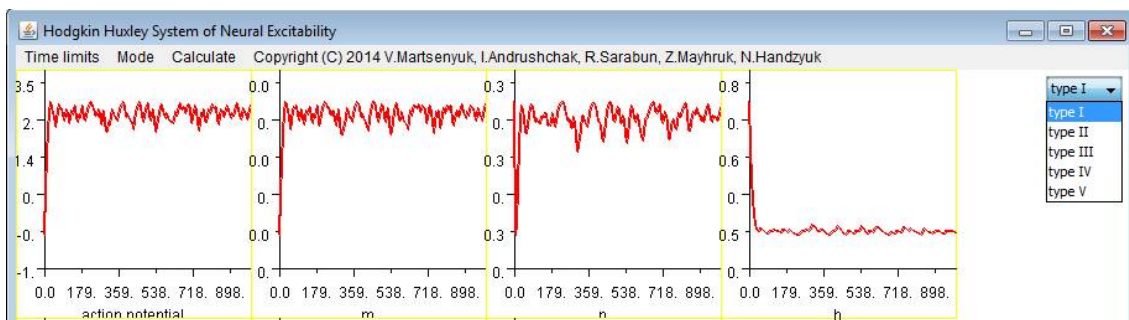


Рис. 1. I – клас збудливості нейронів

- тип II

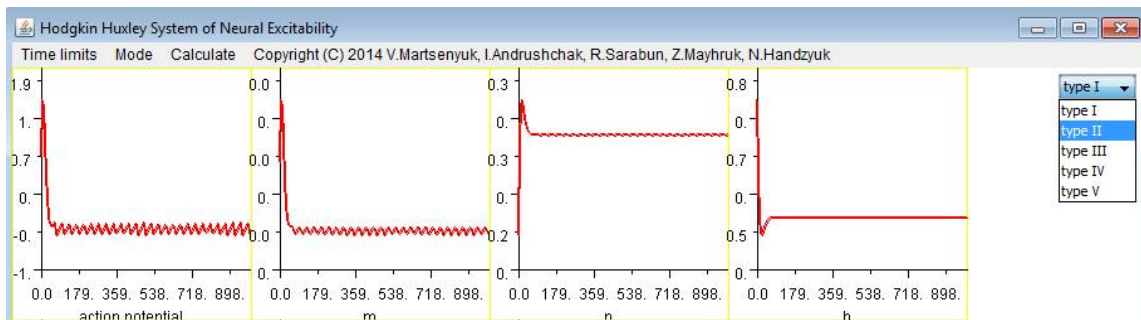


Рис. 2. II – клас збудливості нейронів

- тип III

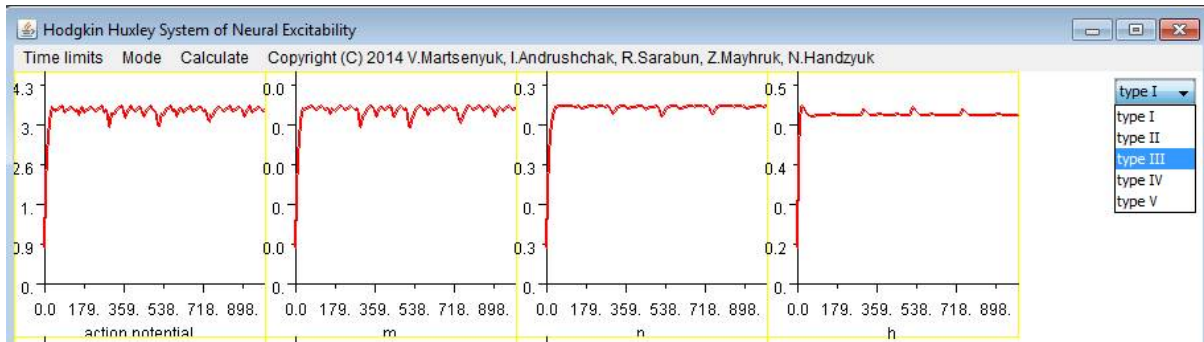


Рис. 3. III – клас збудливості нейронів

Зазначимо, що при цьому визначальним є зміна частоти потенціалу дії у відповідь на зростання сили прикладеного струму.

Крок 2. Генерація матриці випадкових початкових значень та швидкісних параметрів. Для того, щоб дослідити весь простір початкових значень та швидкісних параметрів щодо генерації класів траєкторій, визначених на першому кроці, генерується матриця випадкових початкових значень та швидкісних параметрів на основі ймовірнісних розподілів у визначених інтервалах. У даній роботі ми припускаємо, що початкові значення та швидкісні параметри розподілені рівномірно на інтервалах. Кожен стовпчик відповідає множині значень одного параметру – або початкове значення, або швидкісний параметр. Кожен рядок є набором початкових значень та швидкісних параметрів для одного запуску моделі на основі (1) – (4):

$$M = \begin{pmatrix} V_0^1 & m_0^1 & n_0^1 & h_0^1 & g_K^1 & g_{Na}^1 & g_L^1 & V_K^1 & V_{Na}^1 & V_L^1 & C_m^1 & x_m^1 & x_n^1 & x_h^1 \\ V_0^2 & m_0^2 & n_0^2 & h_0^2 & g_K^2 & g_{Na}^2 & g_L^2 & V_K^2 & V_{Na}^2 & V_L^2 & C_m^2 & x_m^2 & x_n^2 & x_h^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ V_0^N & m_0^N & n_0^N & h_0^N & g_K^N & g_{Na}^N & g_L^N & V_K^N & V_{Na}^N & V_L^N & C_m^N & x_m^N & x_n^N & x_h^N \end{pmatrix} \in R^{N \times 14}$$

Крок 3. Запуск моделі і класифікація набору вхідних даних. Кожен набір початкових значень та швидкісних параметрів, згенерованих на другому кроці, використовуються в якості входу для системи Ходжкіна-Хакслі. Чисельне інтегрування рівнянь здійснюється за допомогою методу Адамса. Вихідні траєкторії класифікуються на основі критеріїв, запропонованих на першому кроці. Виходячи з результатів класифікації наборам початкових значень і швидкісних параметрів приписуються відповідні атрибути класів.

Крок 4. Побудова матриці залежностей між початковими значеннями та між швидкісними параметрами. Метод припускає, що для форми траєкторій системи співвідношення між початковими значеннями та між швидкісними значеннями є набагато важливішими порівняно з їх абсолютними значеннями. Тому будується матриця, що включає інформацію у категорованому кодованому вигляді про співвідношення між початковими значеннями та між швидкісними параметрами, згенерованими на кроці 2:

$$D = \left(\begin{array}{cccccc} m_0 \otimes n_0 & m_0 \otimes h_0 & n_0 \otimes h_0 & g_K \otimes g_{Na} & g_K \otimes g_L & g_{Na} \otimes g_L & V_K \otimes V_{Na} \\ x(m_0^1, n_0^1) & x(m_0^1, h_0^1) & x(n_0^1, h_0^1) & p(g_K^1, g_{Na}^1) & p(g_K^1, g_L^1) & p(g_{Na}^1, g_L^1) & p(V_K^1, V_{Na}^1) \\ x(m_0^2, n_0^2) & x(m_0^1, h_0^1) & x(n_0^1, h_0^1) & p(g_K^1, g_{Na}^1) & p(g_K^1, g_L^1) & p(g_{Na}^1, g_L^1) & p(V_K^1, V_{Na}^1) \\ x(m_0^k, n_0^k) & x(m_0^1, h_0^1) & x(n_0^1, h_0^1) & p(g_K^1, g_{Na}^1) & p(g_K^1, g_L^1) & p(g_{Na}^1, g_L^1) & p(V_K^1, V_{Na}^1) \\ V_K \otimes V_L & V_{Na} \otimes V_L & C_m \otimes 1 & x_m \otimes x_n & x_m \otimes x_h & x_n \otimes x_h & C \\ p(V_K^1, V_L^1) & p(V_{Na}^1, V_L^1) & p(C_m^1, 1) & p(x_m^1, x_n^1) & p(x_m^1, x_h^1) & p(x_n^1, x_h^1) & C_1 \\ p(V_K^1, V_L^1) & p(V_{Na}^1, V_L^1) & p(C_m^1, 1) & p(x_m^1, x_n^1) & p(x_m^1, x_h^1) & p(x_n^1, x_h^1) & C_2 \\ p(V_K^1, V_L^1) & p(V_{Na}^1, V_L^1) & p(C_m^1, 1) & p(x_m^1, x_n^1) & p(x_m^1, x_h^1) & p(x_n^1, x_h^1) & C_k \end{array} \right) \in R^{k \times 14}$$

$$\text{Тут } x(u, v) = p(u, v) = \begin{cases} 0, & \text{if } u < v \\ 1, & \text{if } u = v \\ 2, & \text{if } u > v \end{cases},$$

$C_i \in \overline{1,3}$ – значення атрибуту класу, пов'язані з відповідними формами траєкторій.

Отже, на даному кроці чисельні значення початкових значень та швидкісних параметрів трансформуються у категоріальні значення атрибутів наборів навчальних даних. Оскільки ймовірність рівності випадкових чисел дорівнює нулю, то матриця $D \in R^{k \times 14}$ виглядає свого роду «бінаризацією» співвідношень між початковими значеннями та між швидкісними параметрами. Тобто матриця D включатиме лише значення 0 та 2.

Крок 5. Застосування алгоритму індукції дерева рішень до співвідношень між початковими значеннями та між швидкісними параметрами. Матриця бінарних співвідношень D , побудована на кроці 4, є набором навчальних даних для алгоритму індукції дерева рішень. Побудоване дерево рішень міститиме перевірку співвідношень між початковими значеннями та швидкісними параметрами у своїх вузлах. В якості листків дерева будуть класи траєкторій моделі $C \in \overline{1,4}$.

Запропонований мультиваріативний метод якісного аналізу моделей електрофізіологічних процесів є підходом, що дозволяє вирішувати задачі класифікації збудливості клітин, які не можуть бути вирішені іншими традиційними методами, наприклад теорії стійкості, або ж граничних циклів.

У цілому метод поєднує у собі підхід Монте-Карло для формування навчальних наборів та класифікаційні алгоритми data mining: метод послідовного покриття з генерацією класифікаційних правил та метод індукції дерева рішень.

Перевагами класифікаційних правил, що можуть будуватися на 5-му кроці алгоритму, є те, що вони відповідають природньому відображенню знань в мисленні людей і є більш виражальними. До того ж алгоритм послідовного покриття є легшим в реалізації та відлагодженні порівняно із рекурсійними

алгоритмами дерев рішень, а його обчислювальна складність є простішою порівняно із скінченними автоматами.

Метод індукції дерева рішень, будучи складнішим в реалізації, допускає наочну візуалізацію та апріорні значення ймовірностей для типу збудливості клітини виходячи із співвідношень між початковими значеннями та швидкісними параметрами у моделі Ходжкіна-Хакслі.

У четвертому розділі розроблено програмне середовище дослідження електрофізіологічних процесів на основі моделі Ходжкіна-Хакслі у вигляді бібліотеки Java-класів. В перспективі таке програмне середовище повинне бути орієнтоване на побудову і дослідження електрофізіологічних моделей в усіх аспектах фізичного впливу на біологічну тканину. Здійснено апробацію побудованої математичної моделі шляхом порівняння чисельних розрахунків та експериментально отриманих даних.

Для реалізації методу з індукцією дерева рішень розроблено пакет Java-класів `decision_tree.fde.hh`. До складу пакету входять класи (рис.4):

`DataManager` – клас – менеджер даних для отримання інформації з бази даних через посередництво відповідних класів-слуг;

`MultiVariateMethod` – клас для реалізації мультіваріативного методу, представленого в роботі – головний клас пакету;

`TuplesPeer` – клас-слуга для формування і обробки навчальних наборів, що використовуватиметься у класифікаційному алгоритмі.

У класі `MultiVariateMethod` здійснюється генерація випадкових значень параметрів (крок 2):

```
M_x0 = dm.getRandomInitialValues();
```

```
M_rateConstants = dm.getRandomRateConstants();
```

Далі запускається клас-апплет інтегрування моделі Ходжкіна-Хакслі. При цьому експерт здійснює вибір форми отриманої траєкторії (крок 3). Після цього запускається крок генерації матриці взаємозв'язків параметрів (крок 4). Зауважимо, що послідовність кроків 2-4 може виконуватися як завгодно багато разів. У будь-який момент користувач може запустити алгоритм індукції дерева рішень (крок 5):

```
dtDecision_tree_HH = new decision_tree.fde.hh.DecisionTree(dmtnRoot,
dataManager_FDE, htAttribute_list, "Information gain");
```

База даних `hh`, що використовується в пакеті, реалізована в СУБД MySQL. Вона включає такі таблиці:

`attribute` – опис атрибутів для побудови дерева рішень, тобто взаємозв'язків між початковими значеннями та між швидкісними константами;

`categorized_data` – навчальні набори, що використовуються в класифікаційному алгоритмі (в даному випадку індукції дерева рішень) і представляють собою матрицю D на четвертому кроці;

`init_values_values` – матриця згенерованих випадковим чином початкових значень;

initial_values – опис початкових значень (включаючи мінімальні та максимальні значення);
 parameter_kind – вид параметру;
 rate_constants – опис швидкісних констант (включаючи мінімальні та максимальні значення);
 rate_constants_values – матриця згенерованих випадковим чином швидкісних констант.

Для реалізації методу послідовного покриття з побудовою класифікаційних правил розроблено пакет Java-класів rule.model. До складу пакету входять класи: beans-класи Attribute, Attribute_for_list для роботи з даними відповідних таблиць та Rule – для представлення правил. SQL- запити щодо отримання відповідних даних реалізовано в класах AttributeListPeer та TuplesPeer.

У класі Rule_set зберігається набір навчальних правил. До того ж даний клас безпосередньо реалізує алгоритм послідовного покриття. Клас містить члени: менеджер даних m_dataManager, хеш-таблиці наборів навчальних даних m_htTuples, усіх атрибутів з їх можливими значеннями m_htAtt_vals та безпосередньо множину правил m_htRule_set.

У конструкторі класу Rule_set здійснюється побудова хеш-таблиць m_htTuples та m_htAtt_vals, а також застосування алгоритму послідовного покриття – через виклик методу Sequential_covering(m_htTuples, m_htAtt_vals). Отримана множина правил виводиться в текстовий файл.

Клас Rule призначений для зберігання окремих правил. Його членами класу є дві хеш-таблиці: m_htAntecedent – для зберігання антецеденту правила та m_htConsequent – для консеквенту. За допомогою методу

```
public void conjunctCondition(Attribute_for_list attribute, String sAttribute_value)
```

здійснюється кон'юнкція нової умови до правила. За допомогою методу

```
public Rule copy()
```

створюється «глибока» копія правила. При цьому використовується протокол JOS (Java Object Serialization).

Підрахунок кількості позитивних та негативних навчальних наборів здійснюється у методах класу TuplesPeer.

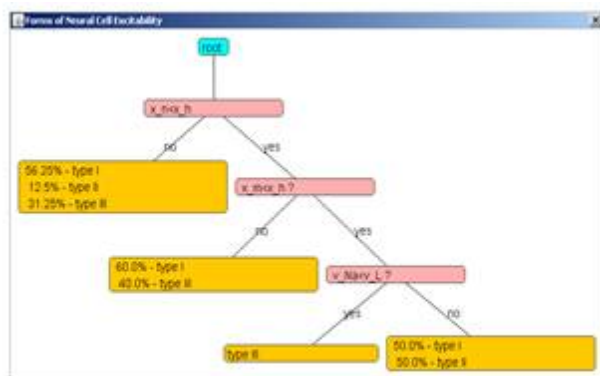


Рис.4. Дерево рішень

Побудоване дерево рішень для $n = 397$ наведено на рисунку 4. Час побудови дерева рішень 1402 мс.

Побудований набір класифікаційних правил для $n = 397$ наведений нижче.

IF $x_m < x_h$ AND $x_n > x_h$ THEN
 class=type I

IF $n_0 < h_0$ AND $x_n < x_h$ THEN
 class=type II

IF $v_Na > v_L$ AND $x_m > x_h$ AND

$x_n < x_h$ THEN class=type III

Ряд умов в антецеденті мають певний біологічний зміст.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розв'язано важливе наукове завдання розробки методів і засобів математичного та комп'ютерного моделювання, обчислювальних методів, призначених для створення апаратно-програмних засобів моделювання й обчислення для електрофізіологічних процесів збудливості клітин:

1. Розвинуто теорію математичного моделювання електрофізіологічних процесів збудливості клітин шляхом розробки нових алгоритмів дослідження стійкості (дослідження нелінійної динаміки в системі Ходжкіна-Хакслі на основі методу експонент Ляпунова), керування нелінійною динамікою (встановлено необхідні умови оптимальності для керування біфуркацією, що виникає в системі Ходжкіна-Хакслі при зміні прикладеного струму), а також мультиваріативних методів якісного аналізу систем Ходжкіна-Хакслі.

2. Розвинуто та ефективно використано методи обчислювальної математики стосовно вирішення проблем створення і дослідження нових обчислювальних методів і алгоритмів, що враховують особливості електрофізіологічних процесів збудливості клітин, забезпечивши створення ефективних програмних засобів комп'ютерної реалізації систем типу Ходжкіна-Хакслі. Розроблено прямий чисельний метод оптимального керування біфуркацією, що виникає в системі Ходжкіна-Хакслі при зміні прикладеного струму

3. Розвинуто теорію побудови програмних систем моделювання, а також систем, методів та засобів напівнатурного моделювання електричної активності клітинних мембран, включаючи інформаційні технології їх використання при проведенні електрофізіологічних досліджень. Розроблено програмне середовище якісного аналізу моделі електричної активності нервових клітин

4. Розроблено новий метод організації та оптимізації процесів моделювання збудливості клітин на основі системи Ходжкіна-Хакслі, включаючи процеси підготовки первинної інформації, визначення складу та структури, настроювання та верифікації, перевірки та забезпечення якості комп'ютерних моделей, дослідження моделей для різних типів збудливості клітин, інтерпретації результатів моделювання. Розроблено та досліджено оцінки обчислювальної складності для мультиваріативних методів якісного аналізу системи Ходжкіна-Хакслі з метою класифікації різних типів збудливості нервових клітин із застосуванням алгоритмів послідовного покриття та індукції дерева рішень.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. *Martsenyuk V. P.* Decision support system for medical system research / *V. P. Martsenyuk, I. Ye. Andrushchak, N. M. Gandzyuk, N. Ya. Klymuk, O. M. Kuchvar, Z. V. Mayhruk* // Proceedings – Applied Papers, Edited by:

Е. Hajkova, J. Michalek, O. Nakonechnyi, J. Neubauer – Brno, Crech Republic. – 2012. – Р. 73 – 78. (*індексовано - Web of Science, Accession Number: WOS:000394076800012*).

2. Марценюк В. П. Побудова оптимального керування біфуркацією в моделі Ходжкіна-Хакслі на основі принципу максимуму / В. П. Марценюк, З. В. Майхрук // Математичне та комп'ютерне моделювання. Сер.: технічні науки. – Кам'янець-Подільський, 2013. – Вип. 9. – С. 78 – 90.

3. Майхрук З. В. Програмна реалізація чисельного методу оптимального керування біфуркацією в моделі Ходжкіна-Хакслі / З. В. Майхрук // Вісник ХНУ. Сер.: технічні науки. – Хмельницький, 2014. – Вип. 1. – С. 186 – 194. (*індексується у Index Copernicus, Googel Scholar, Polish Scholarly*).

4. Марценюк В. П. Дослідження нелінійної динаміки в моделі Ходжкіна-Хакслі на основі експонент Ляпунова / В. П. Марценюк, З. В. Майхрук // Наукові праці. Сер.: комп'ютерні технології. – Миколаїв. – Чорноморськ, 2014. – Вип. 225. – Т. 237. – С. 62 – 65.

5. Марценюк В. П. Якісний аналіз системи Ходжкіна-Хакслі електричної активності аксона на основі класифікаційних правил / В. П. Марценюк, З. В. Майхрук // Вісник ТНТУ. – Тернопіль, 2014. – № 4(76), С. 223 – 233.

6. Марценюк В. П. Мультиваріативний метод якісного аналізу моделі Ходжкіна-Хакслі з індукцією дерева рішень / В. П. Марценюк, З. В. Майхрук // 36. наук. пр. «Вісник Київського університету». Сер.: фіз.-мат. наук. – Київ, 2015. – Вип. 1. – С. 145 – 153.

7. Марценюк В. П. Алгоритми якісного аналізу моделі Ходжкіна-Хакслі активності аксона / В. П. Марценюк, З. В. Майхрук // Клінічна інформатика і телемедицина. – Харків, 2015. – №12(11), С. 43 – 49. (*індексується у Index Copernicus*).

8. Martsenyuk V. On Multivariate Method of Qualitative Analysis of Hodgkin-Huxley Model with Decision Tree Induction / V. Martsenyuk, K. Warwas, K. Augustynek, A. Klos-Witkowska, V. Karpinskyi, N. Klymuk, Z. Mayhruk // 16th international conference on control, automation and systems (ICCAS) Book Series: International Conference on Control Automation and Systems. – Gyeongju, Korea, 2016. – Р. 489 – 494. IEEE Catalog Number: CFP1610D-USB, ISBN: 978-89-93215-12-0 ISSN: 2093 – 7121, (*індексовано - Web of Science, Accession Number: WOS:000401800200075*).

9. Андрущак І. Є. Системно аналітичні методи дослідження медико-біологічних процесів / І. Є. Андрущак, І. С. Гвоздецька, Н. Я. Климук, О. М. Кучвара, З. В. Майхрук та ін. // Тези наук.-практ. конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». – Тернопіль, 2011. – С. 168 – 169.

10. Марценюк В. П. Якісний аналіз моделі Ходжкіна-Хакслі електричної провідності біологічних клітин / В. П. Марценюк, З. В. Майхрук // Тези міжнарод. конф. «Problems of Decision Making under Uncertainties». – Ялта, 2011. – С. 115 – 117.

11. Марценюк В. П. Экспериментальный метод анализа модели патологического процесса с помощью чисельных характеристик /

В. П. Марценюк, З. В. Майхрук // Тези міжн. наук.-практ. конф. «Біофізичні стандарти та інформаційні технології у медицині». – Одеса, 2011. – С. 56.

12. *Марценюк В. П.* Дослідження біфуркацій в моделі імунного захисту / *В. П. Марценюк, З. В. Майхрук* // Тези міжн. конф. «Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності». – Мукачів, 2012. – С. 165 – 167.

13. *Марценюк В. П.* Експериментальний метод аналізу моделі патологічного процесу за допомогою чисельних характеристик / *В. П. Марценюк, З. В. Майхрук* // Тези міжн. наук. конф. ім. акад. М. Кравчука. – Київ, 2012. – С. 296.

14. *Martsenyuk V. P.* Decision support system for medical system research / *V. P. Martsenyuk, Z. V. Mayhruk* // Internat. Conf. «Problems of decision making under unctrtainties». – Brno, Crech Republic, 2012. – P. 84 – 85.

15. *Марценюк В. П.* Вивчення біфуркацій на основі дослідження квазіполінома в моделях імунного захисту / *В. П. Марценюк, З. В. Майхрук* // Тези міжн. конф. «Прийняття рішень в умовах невизначеності». – Ялта-Форос, 2013. – С. 100.

16. *Марценюк В. П.* Моделі та методи нелінійного аналізу для процесів популяційної динаміки / *В. П. Марценюк, З. В. Майхрук* // Тези міжн. конф. «Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності». – Східниця, 2013. – С. 168.

17. *Марценюк В. П.* Дослідження нелінійної динаміки медико-біологічних дисипативних систем / *В. П. Марценюк, З. В. Майхрук* // Тези міжн. конф. «Dynamical Systems Modeling and Stabitify Investigation». – Київ, 2013. – С. 205.

18. *Марценюк В. П.* Чисельний метод побудови оптимального керування в моделі Ходжкіна-Хакслі електричної активності клітинної мембрани / *В. П. Марценюк, З. В. Майхрук* // Тези наук.-практ. конф. «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». – Тернопіль, 2013, – С. 208 – 209.

19. *Марценюк В. П.* Проблеми системного аналізу і прийняття рішень в медико-біологічних дослідженнях / *В. П. Марценюк, І. Є. Андрущак, А. С. Сверстюк, О. А. Багрій-Заяць, О. М. Кучвара, Н. М. Гандзюк, З. В. Майхрук та ін.* // Тези конф. до 90-річчя з дня народження академіка В. М. Глушкова. – Київ, 2013. – С. 151 – 154.

20. *Martsenyuk V. P.* Investigation of nonlinear dynamics in model of Hodgkin-Huxley based on lyapunovs exponent / *V. P. Martsenyuk, Z. V. Mayhruk* // Internat. Conf. «Problems of decision making under uncertainties». – Brno, Crech Republic – 2014. – P. 73 – 78.

21. *В. П. Марценюк, З. В. Майхрук* «Мультиваріативний метод дослідження збудливості нейрона з індукцією дерева рішень», Комп'ютерна програма ПСДМРПУОДР. № 57280, 20.11.2014.

22. *В. П. Марценюк, І. Є. Андрущак, Р. О. Сарабун, Н. М. Гандзюк, З. В. Майхрук* «Система підтримки прийняття рішень в системних медичних дослідженнях», Комп'ютерна програма № 57045, 17.10.2014.

АНОТАЦІЯ

Майхрук З. В. Моделі та методи нелінійного аналізу електричної активності системи Ходжкіна-Хакслі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 01.05.02 «Математичне моделювання та обчислювальні методи» – Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя МОН України, Тернопіль, 2017.

Дисертацію присвячено математичному моделюванню електричної активності клітини на основі системи збудливості нейрона Ходжкіна-Хакслі.

Розроблено математичні методи якісного аналізу електричної активності нервових клітин на основі системи Ходжкіна-Хакслі. Результати роботи дали змогу отримати для системи Ходжкіна-Хакслі методи дослідження стійкості, керування та нелінійного аналізу.

Запропоновано математичні методи керування біфуркацією у системі Ходжкіна-Хакслі, що виникає при зміні прикладеного струму. Реалізовано підхід якісного аналізу системи Ходжкіна-Хакслі на основі мультиваріативного методу, що включає алгоритм послідовного покриття або ж алгоритм індукції дерева рішень. Для дослідження нелінійної динаміки в системі Ходжкіна-Хакслі застосовано метод експонент Ляпунова

Методи системного аналізу, розроблені в даній роботі, доведено до комп'ютерної реалізації. Розроблено Web-інтегроване програмне середовище електрофізіологічних досліджень

Ключові слова: система Ходжкіна-Хакслі, електрична активність клітини, оптимальне керування, принцип максимуму, якісний аналіз, класифікаційні правила, дерево рішень.

АННОТАЦИЯ

Майхрук З. В. Модели и методы нелинейного анализа электрической активности системы Ходжкина-Хаксли. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 01.05.02 «Математическое моделирование и вычислительные методы» – Тернопольский национальный технический университет имени Ивана Пулюя МОН Украины, Тернополь, 2017.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 01.05.02 «Математическое моделирование и вычислительные методы» – Тернопольский национальный технический университет имени Ивана Пулюя МОН Украины, Тернополь, 2017.

Диссертация посвящена математическому моделированию электрической активности клетки на основе системы возбудимости нейрона Ходжкина-Хаксли.

Созданы математические методы качественного анализа электрической активности нервных клеток на основе системы Ходжкина-Хаксли. Результаты работы позволили получить для системы Ходжкина-Хаксли методы исследования устойчивости, управления и нелинейного анализа.

Разработаны математические методы управления бифуркацией в системе Ходжкина-Хаксли, возникающей при изменении приложенного тока. Предложен подход анализа системы Ходжкина-Хаксли на основе мультивариативного метода, включая алгоритм последовательного покрытия или алгоритм индукции дерева решений. Получил дальнейшее развитие метод экспонент Ляпунова при исследовании нелинейной динамики в системе Ходжкина-Хаксли.

Методы системного анализа, разработанные в данной работе, доведены до компьютерной реализации. Разработана Web-интегрированная программная среда электрофизиологических исследований.

Ключевые слова: система Ходжкина-Хаксли, оптимальное управление, принцип максимума, качественный анализ, классификационные правила, дерево решений.

SUMMARY

Mayhruk Z. V. Models and methods of nonlinear analysis of electrical activity of the Hodgkin-Huxley system. – Qualifying scientific work. The manuscript.

The thesis for the degree of candidate of technical sciences, specialty 01.05.02 «Mathematical modeling and computational methods» – Ternopil Ivan Puluj National Technical University Ukraine, Ternopil, 2017.

The thesis is devoted to mathematical modeling of the electrical activity of the cells on the basis of Hodgkin-Huxley model of neuron excitability.

The theory of mathematical modeling of electrophysiological activity of cells is developed by receiving methods of stability, optimization, control, and nonlinear analysis for Hodgkin-Huxley system. The mathematical methods of system analysis and decision-making on the basis of Hodgkin-Huxley model are used for qualitative analysis of the electrical activity of nerve cells.

Existence of complex behavior (it can be chaotic at some sets of parameters) in Hodgkin-Huxley system causes necessity of consideration of controller in the model. It can be implemented with help of external applied current.

That's why mathematical methods of control of bifurcation in Hodgkin-Huxley system, which appears when changing applied current, which ensure effective software tools of computer implementation, are developed in the work. The method of optimal control construction, which is based on maximum principle, uses

necessary conditions of optimality, which are presented as a boundary value problem. In order to search optimal control for Hodgkin-Huxley model numerically, direct numerical method reducing infinite dimensional optimal control problem to finite dimensional problem of nonlinear programming is adapted.

At the first time there is offered an approach of investigation of Hodgkin-Huxley system at different modes of functioning, which is based on multivariate method, which includes sequential covering algorithm or algorithm of decision tree induction and enables biological interpretation of simulation results. The method implies a random generation of initial values and values of rate parameters, which belong to domain which is practically evidenced. For each set of the parameters we apply integration of the system and get corresponding trajectories. We apply an algorithm of data mining technology for results obtained (decision tree induction, sequention covering method etc.) in order to get some structures of knowledge for decision making.

At whole the method combines Monte-Carlo approach for construction of learning tuples and classification algorithms of data mining: sequential covering method with generation of classification rules and method of decision tree induction.

The method of decision tree induction, being more complex for implementation, ensures visualization and a priori probability values for the type of cell excitability, following from relations between initial values and rate parameters of Hodgkin-Huxley model.

The multivariate method of qualitative analysis of models of electrophysiological processes is an approach which allows to solve problems of classification of cell excitability, which can not be solved by other traditional methods, for example, stability theory or limit cycles.

There is extended numerical method of Lyapunov exponent calculation, which was modified and specialized in order to improve its efficiency taking into account particularities of nonlinear dynamics of Hodgkin-Huxley system.

The methods of systems analysis, which are developed in the work, are implemented as a software. Web-integrated software environment of electrophysiological research, which is presented as a package of programm classes, is developed.

Keywords: Hodgkin-Huxley system, the electrical activity of cells, optimal control, maximum principle, qualitative analysis, classification rules, decision tree.