

## Перспективы использования языка SpecML для математического моделирования в задачах кардиофизики

Тетев Р.К.<sup>1</sup>, Москаленко А.В.<sup>1</sup>, Алёшин С.А.<sup>2</sup>, Махортых С.А.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ИМПБ РАН – филиал ИПМ им. М.В.Келдыша РАН

<sup>2</sup>ООО «СенторСофтвр»

<sup>3</sup>Пушчинский государственный естественно-научный институт

[ruslan.tetuev@gmail.com](mailto:ruslan.tetuev@gmail.com)

Обсуждаются перспективы использования описательного языка SpecML в качестве стандартной и открытой программной платформы для применения Обобщённого Спектрально-Аналитического Метода при моделировании и анализе биологических систем. В частности, обоснованы преимущества применения SpecML для решения тех важных задач математической физики сердца (кардиофизики), которые возникают при использовании подхода к моделированию миокарда, получившего название «бидоменная модель». Предложено использовать единое описание по всей пространственной сетке. Такой подход не позволяет избежать всех артефактов, – например, на краях интервала будут, по-прежнему, наблюдаться ошибки особого вида, указываемые в литературе как «эффекты Гиббса», – но такие зоны размывания вдоль краёв не столь критичны, в виду расположения основного тела модели (например, сердца) в центре многомерной решётки. Вместе с тем, степень ошибок спектрального представления возможно значительно снизить за счёт оптимального выбора ортогонального базиса. Обсуждаются также преимущества SpecML при исследовании бифуркационных феноменов памяти и задержки потери устойчивости в распределённых сингулярно возмущённых системах.

*Ключевые слова:* OSAM, SpecML, кардиофизика, бидоменная модель, бифуркационная память.

## On the Prospects of Using the SpecML Language for Mathematical Modeling in Cardiophysics

Tetuev R.K.<sup>1</sup>, Moskalenko A.V.<sup>1</sup>, Alyoshin S.A.<sup>2</sup>, Makhortykh S.A.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>IMPB RAS – Branch of KIAM RAS

<sup>2</sup>Centaur Software

<sup>3</sup>Pushchino State Natural Science Institute

The perspectives of the use of the descriptive language SpecML as a standard and open software platform for the application of the Generalized Spectral-Analytical Method in the modeling and analysis of biological systems are discussed. In particular, some advantages of using SpecML for the solution of those important problems of mathematical physics of the heart (cardiophysics) that arise in the frame of the approach to the modeling of the myocardium called the “bidomain model” are argued. It is proposed to use a unified description across the entire spatial grid based on the spectral approach. This approach does not allow to avoid all sort of artifacts, – for example, at the edges of the interval, there will still be errors of a special kind, indicated in the literature as “Gibbs effects”, – but such blurring zones along the edges are not so critical, in view of the location of the main body of the model (for example, the heart) in the center of the multidimensional grid. Additionally, the degree of errors in the spectral representation can be significantly reduced due to the optimal choice of the orthogonal basis. The advantages of SpecML in studying bifurcational memory phenomena and the loss of stability in distributed singularly perturbed systems are also considered.

*Key words:* GSAM, SpecML, cardiophysics, bidomain model, bifurcation memory.

## 1. Введение

Математической моделью является приближённое описание какого-либо класса явлений внешнего мира, выраженное математическими символами [1]. Выбор даже математически корректного сочетания описания и метода вычисления влияет на точность результата моделирования. Напомним, что при использовании численных методов обычно для получения лучшего результата требуется максимально уменьшать шаг расчётной сетки, но это, в свою очередь, замедляет весь процесс расчёта, причём полиномиально. Другой очевидной проблемой становится сравнение результатов, полученных на разных вычислительных сетках и при применении различных вычислительных приёмов. Для осуществления такого сравнения можно воспользоваться, к примеру, кубическими сплайнами, как предложено в [2, с. 329]. При этом конечные результаты вычислений должны быть представлены специалистам в виде некоторой визуализации всего рассматриваемого биологического процесса, что осуществляется какой-либо специальной программой визуализации, например, PhysioVisualizer [3]. На данном этапе также возникает ряд сопутствующих проблем, таких как хранение, передача и отображение серии данных из крайне массивных сеток, представляющих результаты всех модельных расчётов на каждый рассматриваемый момент времени. Даже на современных компьютерах сложно представлять трёхмерные решётки высокого разрешения для подробного исследования специалистами в интерактивном режиме. Поэтому приходится осуществлять прореживание узлов (т.е. децимацию данных) для достижения приемлемых размеров трёхмерной сетки, вплоть до размеров  $64 \times 64 \times 64$  и даже меньше, т.к. даже такой массив данных занимает большой объём дискового пространства в виде файлов, содержащих результаты модельного эксперимента и готовых к просмотру во времени (т.е. к «проигрыванию»).

Все обозначенные выше проблемы возможно преодолеть при помощи Обобщённого Спектрально-Аналитического Метода (ОСАМ) [4–6], ранее уже продемонстрировавшего свою эффективность при решении ряда биологических задач [7–9].

В недавно опубликованном обзоре [10] показано, что важную часть современной биологии составляют проекты, направленные [11], на создание стандартной и открытой программной платформы для моделирования и анализа биологических систем. К таким современным стандартам моделирования в первую очередь относят описательные языки SBML, CellML и FieldML [12]. Следуя этим тенденциям, мы приступили к разработке описательного языка SpecML, который должен сыграть роль стандартной

и открытой программной платформы для применения ОСАМ при математическом моделировании и анализе биологических систем. При помощи SpecML предполагается осуществлять хранение данных в небольших по размеру файлах формата XML, каждый из которых, по сути, должен представлять собой мета-описание; сам же SpecML выступает в роли метаязыка.

Как было недавно отмечено [10], математическая физика сердца (кардиофизика) в настоящее время формируется как междисциплинарное направление, соединяющее кардиологию и математическую физику. Использование для решения задач кардиофизики спектрально-аналитические методы вообще и описательного языка SpecML в частности представляется перспективным и многообещающим способом оптимизации процесса поиска таких решений.

## 2. Спектральные подходы к анализу данных и задачам математической физики биообъектов

### 2.1. Основы Обобщённого Спектрально-Аналитического Метода

Спектральным является любое разложение процесса  $x(t)$  с помощью ортогональных базисных функций  $\{G_i(t)\}$  в ряд. Спектральное разложение может быть осуществлено на основе использования в качестве базисных аналитических шаблонов: классических ортогональных полиномов (Чебышева, Лапласа, Лежандра, Эрмита и др.) [4, 13], тригонометрических функций (Фурье), разрывных, или секвентных базисов [14]. В ряде задач лучшим является базис Карунена–Лоэва [15], основанный на учете статистических характеристик  $x(t)$ . Каждый из классических полиномов, в отличие от функций Карунена–Лоэва, представляется чётким аналитическим выражением, выступающим в роли шаблона, что позволяет на определённом отрезке времени описывать сигнал с заданной точностью набором чисел (коэффициентов), не запоминая базисные функции. Таким образом, появляется возможность вместо реального сигнала использовать его спектральный эквивалент.

Основы ОСАМ были заложены к концу XX века [4]; чуть позже [16] был разработан математический аппарат алгебры спектральных преобразований, который реализован в виде библиотеки программного обеспечения и стал неотъемлемой частью ОСАМ. Его удалось успешно применять в задачах обработки данных [7–9].

ОСАМ позволяет многие трудности обработки сигналов преодолевать одновременно, например, такие как: а) удаление/фильтрация шума (за счёт «прореживания спектра»); б) адаптивное аналитическое описание кривой (за счёт подбора «наиболее приемлемого» ортогонального базиса); в) максимально точное нахождение производных

высоких порядков для линии движения (за счёт алгебры спектральных преобразований). ОСАМ основан на математическом аппарате модифицированных классических ортогональных базисов, что предоставляет возможность осуществить переход от обработки исходного массива данных  $f(t)$  к обработке его спектрального представления. Хранение экспериментальных данных в этом случае обеспечивается запоминанием только коэффициентов разложения, в которых содержится необходимая информация об исследуемых сигналах, достигается аппроксимацией с допустимыми погрешностями по выбранному функциональному базису и в результате позволяет создавать как экономные банки данных, так и экономные алгоритмы обработки данных.

С другой стороны, спектрально-аналитические методы можно рассматривать как разновидность параметризации исследуемых временных рядов, например, с целью их последующего сравнения.

Исследования возможностей практического применения классических ортогональных базисов непрерывного и дискретного аргументов показали, что с помощью коэффициента формы сигнала (КФС) [4, 5] нетрудно автоматизировать процесс выбора для конкретного сигнала такого базиса, какой наиболее эффективно реализует разложение.

## 2.2. Исследование бидоменной модели как пример типичной кардиофизической задачи

При моделировании функций сердца весьма успешно показал себя подход к моделированию миокарда, получивший название «бидоменная модель» [17, 18], и именно при помощи этого подхода удалось намного более глубоко понять особенности процесса дефибрилляции [19, 20]. В некотором смысле, расчётные массивы значений, полученные в динамике на трёхмерной сетке для бидоменной модели, аналогичны видеоряду, составленному из кадров фильма, представленных в ЭВМ в виде двухмерных сеток. Для компактного хранения кинофильмов давно используется спектральное представление. Поэтому вполне естественными выглядят аналогичные идеи о более компактном хранении расчётных результатов для бидоменной модели также в виде спектрального представления, благодаря чему получится многократное сжатие таких данных. Однако за сильное сжатие «платой» непременно станет появление различных артефактов, таких как блочные искажения, которые возникают при разбиении многомерных сеток на блоки. Вместо разбиения сети на блоки, мы предлагаем использовать единое математическое описание по всей пространственной сетке. Такой подход не позволяет избежать всех артефактов, и, например, на краях интервала по-прежнему будут наблюдаться ошибки особого вида (эффекты Гиббса), но такие размытия вдоль краёв не столь критичны ввиду расположения модельного объекта (например,

сердца) в центре многомерной решётки. Величину ошибок спектрального представления возможно значительно снизить за счёт выбора наиболее подходящего ортогонального базиса в ОСАМ.

Спектральное представление данных, определённых в четырёхмерном пространстве представить можно в следующем виде:

$$U(x, y, z, t) = \sum_{n=0}^T \sum_{i=0}^X \sum_{j=0}^Y \sum_{k=0}^Z C_{i,j,k,n} K_i(x) K_j(y) K_k(z) \theta_n(t), \quad (1)$$

где  $\{\theta_n\}$  – ортогональный базис, составленный из ортонормированных полиномов Чебышёва дискретного аргумента на равномерной сетке  $[0..T-1]$  для всех  $T$  отсчётов по времени, а  $\{K_n\}$  – базис из функций Кравчука для сеток соответствующей длины:  $X, Y, Z$  и параметров  $p = q = 1/2$ . Отметим, что выбор именно функций Кравчука (см. рис.) в качестве базиса обусловлен спецификой ошибок среднеквадратичного приближения, возникающих при использовании таких функций характерной формы.

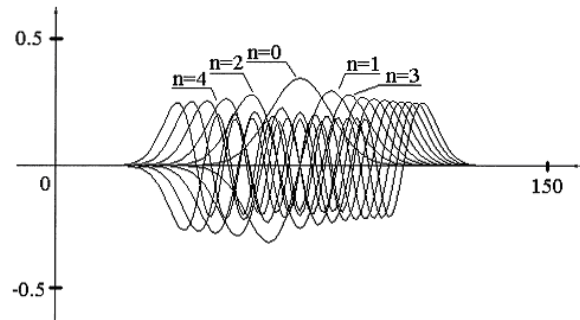


Рис. Нормированные функции Кравчука при  $p = 1/2, T = 150$ .

Форма первых функций выбранного нами базиса позволит качественно аппроксимировать центральные значения сетки (где и находится моделируемый объект) даже при сильно сокращённом спектре, но вместе с тем такое представление позволяет не особо заботиться о ситуации на краях решётки ввиду отсутствия там существенных данных. Исследователям будут предоставляться результаты всего вычислительного эксперимента в виде единого файла малого размера в формате SpecML.

Как показали вычислительные эксперименты, спектральное представление (1) удобно не только для более компактного хранения результатов экспериментов *in silico* на различных сетках, но может успешно заменять кубические сплайны, предложенные ранее для сравнения результатов. Так как первые спектральные коэффициенты мало зависят от «густоты» и «разрежённости» расчётной сетки, и в то же время, на практике основная часть информации приходится на первую часть спектра, то данные на различных сетках схожи, если схожи первые коэффициенты их аппроксимативного спектрального представления. Непосредственное

сравнение соответствующих коэффициентов возможно. Однако следует понимать, что схожесть, первых, например, четырёх коэффициентов указывает (согласно теории среднеквадратичного приближения) лишь на некую общую, т.е. «интегральную», схожесть результатов, но ещё не гарантирует их схожести на каждом участке.

И самым, пожалуй, перспективным применением спектрального выражения (1) может стать его подстановка непосредственно в саму систему дифференциальных уравнений, описывающих процессы в биологических системах. Такое применимо с целью получения быстрых результатов даже на «редких» расчётных решётках. Для систем дифференциальных уравнений с частными производными в ряде случаев возможно использовать алгебру спектральных преобразований [16], что позволит значительно ускорить нахождение решения, причём сразу в спектральном виде. Таким образом, поиск аналитического решения в виде (1) применим и для бидоменной модели, вместо традиционных вычислительных методов, таких, как численное дифференцирование и интегрирование на многомерной решётке.

### 2.3. Исследования явлений бифуркационной памяти в задачах кардиофизики

В ряде хорошо известных работ [21–23] было показано, что исследование бифуркационных процессов при статических и динамических бифуркациях в динамических системах типа реакция–диффузия как одной из разновидностей распределённых сингулярно возмущённых систем является весьма важным и актуальным. В таких системах нередко в окрестности точки бифуркации наблюдается «необычное» поведение; в частности, удаётся обнаруживать бифуркационные феномены памяти и/или запаздывания (затягивания) потери устойчивости [23–32].

Анализ научной литературы привёл нас также к пониманию, что по настоящее время практически все исследования особенностей поведения систем, обусловленные «динамической бифуркацией», посвящены ОДУ. К тому же они связаны с математическим моделированием процессов неживой природы. Нам удалось найти две работы о «бифуркационной памяти» (БП), в которых объектом исследования были процессы живой природы, и притом исследования проводилось для уравнения с частными производными, а именно, в модели Зарницыной–Морозовой–Аталлаханова (ЗМА) для системы свёртывания крови [33, 34] и в модели Алиева–Панфилова (АП) для миокарда [35, 36]. Обе эти работы непосредственно связаны с исследованиями сердечно-сосудистой системы, и потому составляют часть задач кардиофизики [10]. Однако в обеих указанных работах исследования были выполнены лишь в условиях статической бифуркации.

Таким образом, актуальными являются задачи исследования явлений БМ в модели АП в условиях

«статического» так и «динамического» изменения бифуркационного параметра в условиях вычислительного эксперимента, и проведено сравнительное исследование случаев статического и динамического изменения бифуркационного параметра.

Такие системы принято относить [21, с. 115] к сингулярно возмущённой краевой задаче, которая часто формулируется в следующем общем виде:

$$\varepsilon \frac{\partial x}{\partial t} = f(x, y) + D_1 \Delta x, \quad \frac{\partial x}{\partial \nu} \Big|_{\partial \Omega} = 0,$$

$$\frac{\partial y}{\partial t} = g(x, y) + D_2 \Delta y, \quad \frac{\partial y}{\partial \nu} \Big|_{\partial \Omega} = 0,$$

где  $0 < \varepsilon \ll 1$ ,  $x \in R$ ,  $y \in R^m$ ,  $D_1 > 0$ ; собственные значения матрицы  $D_2$  лежат справа от мнимой оси;  $\Delta$  – оператор Лапласа;  $\nu$  – направление внешней нормали к достаточно гладкой границе  $\partial \Omega$  ограниченной области  $\Omega \subset R^{m+1}$ .

Хотя разработаны асимптотические методы исследования таких систем, тем не менее, указывается [21, с. 131], что для биологических систем такого рода «анализ здесь достаточно сложен и проводился с использованием численных методов». Описанные выше принципы подстановки спектрального образа исследуемой системы непосредственно в саму систему дифференциальных уравнений представляется обнадёживающим способом ускорения громоздких вычислительных процедур при исследовании поведения системы в разных областях пространства её параметров. Оптимизация вычислительных исследований с целью изучения явлений БМ также требует развития спектральных методов, и мы ожидаем, что разрабатываемый SpecML поспособствует достижению этих целей.

### 3. Благодарности

Работа выполнена в рамках темы Государственного задания № 0017-2016-0103 при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 16-01-00692.

### 4. Список литературы

1. *Математический энциклопедический словарь*. Под ред. Прохорова Ю.В. М.: Сов. Энциклопедия, 1988. 847 с.
2. Pollard A.E., Hooke N., Henriquez C.S. Cardiac propagation simulation. *Critical reviews in biomedical engineering*. 1992. Т. 20. № 3–4. С. 171–210.
3. *Physiome.jp – toward in silico human*. URL: <http://www.physiome.jp/tools/physiovisualizer/> (дата обращения: 15.06.2018).
4. Дедус Ф.Ф., Махортых С.А., Устинин М.Н., Дедус А.Ф. *Обобщенный спектрально-*

- аналитический метод обработки информационных массивов. М.: Машиностроение, 1999. 356 с.
5. Dedus A.F., Dedus F.F., Makhortykh S.A., Ustinin M.N. Analytical description of multi-dimensional signals for solving problems of pattern recognition and image analysis. *Pattern recognition and image analysis*. 1993. V. 3. № 4. P. 459–469.
  6. Алёшин С.А., Дедус Ф.Ф., Тетуев Р.К. Спектральный подход к вычислению аффинных инвариантов. *Математические методы распознавания образов*. 2009. Т. 14. С. 289–292.
  7. Tetuev R.K. Recognition of lines detected in the image plane on the basis of the Generalized Spectral-Analytical Method. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2005. V. 15. № 2. P. 334–337.
  8. Дедус Ф.Ф., Куликова Л.И., Махортых С.А., Назипова Н.Н., Панкратов А.Н., Тетуев Р.К. Аналитические методы распознавания повторяющихся структур в геномах. *Доклады Академии Наук*. 2006. Т. 411. № 5. С. 599–602.
  9. Дедус Ф.Ф., Куликова Л.И., Махортых С.А., Назипова Н.Н., Панкратов А.Н., Тетуев Р.К. Обработка геномных последовательностей в рамках ОСАМ. *Вестн. Моск. ун-та. Серия 15: Выч. матем. и киберн.* 2007. Т. 31. № 2. С. 12–16.
  10. Москаленко А.В., Тетуев Р.К., Махортых С.А. *История становления математической физики сердца в России*: препринты ИПМ им. М.В. Келдыша. 2018. № 61. 32 с. doi: [10.20948/prepr-2018-61](https://doi.org/10.20948/prepr-2018-61).
  11. Kitano H. Computational systems biology. *Nature*. 2002. V. 420. № 6912. P. 206–210. doi: [10.1038/nature01254](https://doi.org/10.1038/nature01254).
  12. Bassingthwaight J., Hunter P., Noble D. The Cardiac Physiome: perspectives for the future. *ExpPhysiol*. 2009. V. 94. № 5. P. 597–605. doi: [10.1113/expphysiol.2008.044099](https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.044099).
  13. Никифоров А.Ф., Уваров В.В. *Специальные функции математической физики*. М.: Наука, 1978. 316 с.
  14. Хармут Х. *Теория секвентного анализа*. М.: Мир, 1980. 564 с.
  15. Логинов В.М., Цепков Г.В., Чинаев П.И. *Экономичное кодирование*. Киев: Техника, 1976. 172 с.
  16. Тетуев Р.К. *Алгебра спектральных преобразований в задачах обработки данных*: дис. ... канд. физ.-мат. наук: 05.13.17. Пущино, 2007. 111 с.
  17. Roth B.J., Wikswo Jr.J.P. A bidomain model for the extracellular potential and magnetic field of cardiac tissue. *IEEE Trans. Biomedical Eng.* 1986. V. BME-33. № 4. P. 467–469. doi: [10.1109/TBME.1986.325804](https://doi.org/10.1109/TBME.1986.325804).
  18. Ефимов И.Р., Самбелашвили А.Т., Никольский В.Н. Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции сердца (часть 1). *Вестник аритмологии*. 2002. №. 26. С. 91–96.
  19. Ефимов И.Р., Ченг Ю., Самбелашвили А.Т., Никольский В.Н. Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции сердца (часть 2). *Вестник аритмологии*. 2002. №. 28. С. 79–83.
  20. Ефимов И.Р., Ченг Ю., Самбелашвили А.Т., Никольский В.Н. Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции (Часть 3). *Вестник аритмологии*. 2002. №. 29. С. 75–80.
  21. Мищенко Е.Ф., Колесов Ю.С., Колесов А.Ю., Розов Н.Х. *Периодические движения и бифуркационные процессы в сингулярно возмущённых системах*. М.: Наука, 1995. 336 с.
  22. Мищенко Е.Ф., Садовничий В.А. Колесов А.Ю., Розов Н.Х. *Автоволновые процессы в нелинейных средах с диффузией*. М.: Физматлит, 2010. 400 с. URL: [http://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o\\_26774](http://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_26774).
  23. Мищенко Е.Ф., Садовничий В.А. Колесов А.Ю., Розов Н.Х. *Многоликий хаос*. М.: Физматлит, 2012. 432 с.
  24. Diener M. The canard unchained or how fast/slow dynamical systems bifurcate. *The Mathematical Intelligencer*. 1984. V. 6. P. 38–48.
  25. Нейштадт А.И. О затягивании потери устойчивости при динамических бифуркациях. I. *Дифференциальные уравнения*. 1987. Т. 23. № 12. С. 2060–2067.
  26. Нейштадт А.И. О затягивании потери устойчивости при динамических бифуркациях. II. *Дифференциальные уравнения*. 1988. Т. 24. № 2. С. 226–233.
  27. Neishtadt A. On stability loss delay for dynamical bifurcations. *Discrete and continuous dynamical systems, Series S*. 2009. V. 2. № 4. P. 897–909.
  28. Mandel P., Erneux T. The slow passage through a steady bifurcation: delay and memory effects. *J. Statist. Phys.* 1987. V. 48. P. 1059–1070.
  29. Baer S.M., Erneux T., Rinzel J. The slow passage through a Hopf bifurcation: delay, memory effects and resonance. *SIAM J. Appl. Math.* 1989. V. 49. № 1. P. 55–71.
  30. Голодова Е.С., Щепаккина Е.А. Оценка затягивания потери устойчивости в дифференциальных системах с траекториями-утками. *Вестн. СамГУ. Естественнонаучн. сер.* 2013. № 3. С. 12–24.
  31. Фейгин М.И. О двукратных проявлениях эффекта бифуркационной памяти в динамических системах. *Вестник научно-технического развития*. 2008. Т. 3. № 7. С. 21–25.
  32. Feigin M., Kagan M. Emergencies as a manifestation of effect of bifurcation memory in controlled unstable systems. *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 2004. V. 14. № 7. P. 2439–2447. doi: [10.1142/S0218127404010746](https://doi.org/10.1142/S0218127404010746).

33. Zarnitsina V.I., Ataulakhanova F.I., Lobanov A.I., Morozova O.L. Dynamics of spatially nonuniform patterning in the model of blood coagulation. *Chaos*. 2001. V. 11. № 1. P. 57–70. doi: [10.1063/1.1345728](https://doi.org/10.1063/1.1345728).
34. Атауллаханов Ф.И., Лобанова Е.С., Морозова О.Л., Шноль Э.Э., Ермакова Е.А., Бутылин А.А., Заикин А.Н. Сложные режимы распространения возбуждения и самоорганизации в модели свертывания крови. *УФН*. 2007. Т. 177. № 1. С. 87–104. doi: [10.3367/UFNr.0177.200701d.0087](https://doi.org/10.3367/UFNr.0177.200701d.0087).
35. Елькин Ю.Е., Москаленко А.В., Стармер Ч.Ф. Спонтанная остановка дрейфа спиральной волны в однородной возбудимой среде. *Мат. биол. и биоинф.* 2007. Т. 2. № 1. С. 73–81.
36. Moskalenko A.V., Elkin Yu.E. The lacet: a new type of the spiral wave behavior. *Chaos, Solitons and Fractals*. 2009. V. 40. № 1. P. 426–431. doi: [10.1016/j.chaos.2007.07.081](https://doi.org/10.1016/j.chaos.2007.07.081).