

Документ подписан простой электронной подписью

Информация о владельце:

ФИО: Емельянов Сергей Геннадьевич

Должность: ректор

Дата подписания: 16.12.2021 20:49:48

Уникальный программный ключ:

9ba7d3e34c012eba476ffd2d064c121f61953be736d12574d16f5c02e536f01c6

МИНОБРАЗОВАНИЯ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Юго-Западный государственный университет»
(ЮЗГУ)

Кафедра биомедицинской инженерии

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной
работе

О.Г. Локтионова

«__» _____ 2018 г.

КЛИНИЧЕСКАЯ КИБЕРНЕТИКА

Методические указания к выполнению практических работ аспирантов
направления подготовки

06.06.01 Биологические науки (Математическая биология, биоинформатика)

Курск 2018

УДК 615.478

Составители: М.В. Артеменко, С.П. Серегин.

Рецензент:

Доктор медицинских наук, *А.Г. Коцарь*

Клиническая кибернетика: методические указания к выполнению практических работ/ Юго-Зап. гос. ун-т; сост.: М.В. Артеменко, С.П. Серегин, Курск, 2018. 46 с. с ил.

Содержатся теоретические и справочные сведения, а также задания к выполнению практических работ аспирантов направления подготовки 06.06.01. Биологические науки (Математическая биология, биоинформатика)

Методические указания по структуре, содержанию и стилю изложения материала соответствуют методическим и научным требованиям, предъявляемым к учебным и методическим пособиям.

Текст печатается в авторской редакции

Подписано в печать _____. Формат 60х84 1/16
Усо.печ.л. 2.67. Уч.-изд.л. 2.42. Тираж ___ экз. Заказ: ___. Бесплатно.
Юго-Западный государственный университет.
305040. г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Практическая работа №1. Имитационное моделирование популяционных волн динамики заболеваний.	5
Практическая работа №2. Формирование множества информативных признаков физиологической системы или органа как элемента кибернетической системы.	15
Практическая работа №3. Моделирование физиологических систем дифференциальным уравнением первого порядка.	24
Практическая работа №4. Кибернетическое исследование физиологических систем регуляции температуры и потоотделения.	43
Библиографический список.	45

Введение

Структура методических указаний по выполнению практических занятий: цель и задачи работы, информационные материалы (краткие теоретические сведения), методические указания по выполнению работы, библиография.

Порядок выполнения.

1. Изучить информационные материалы к занятию, включая рекомендованную литературу и лекции.
2. Выполнить работу согласно методическим указаниям.
3. Осуществить обработку полученных результатов.
4. Оформить отчет к работе.
5. Подготовиться к отчету – собеседованию с преподавателем по тематике работы (защите полученных результатов) или обсуждению результатов в студенческой группе.

Содержание отчета.

1. Цель работы. Постановка задач исследований.
2. Этапы проведения, полученные результаты, анализ и выводы.
3. Ответы на контрольные вопросы (не менее 3).

Практическая работа №1. Имитационное моделирование популяционных волн динамики заболеваний

Цель работы: овладение навыками имитационного моделирования популяционных волн динамики региональной заболеваемости с помощью инструментария Excel.

Краткие теоретические сведения.

1. Специфика человеческих популяций.

В антропогенетике популяцией называют группу людей, проживающих на общей территории и свободно вступающих в брак. Изоляционные барьеры, препятствующие вступлению в брак носят выраженный социальный характер (например, различия в вероисповедании), поэтому в формировании популяций главную роль играет не общность территории, а родственные связи. Демографическими показателями популяции людей являются: величина, уровень рождаемости и смертности, возрастной состав, экономическое состояние, уклад жизни. Генетически человеческие популяции характеризуются генофондами.

Популяции человека по численности делятся на крупные, малые (субпопуляции) или демы и изоляты. Большие по размерам популяции (более 4000 человек) состоят обычно из нескольких антропологических групп, имеющих различное происхождение. В таких популяциях распределение частот аллелей в генотипах поколений подчиняется закону Харди - Вайнберга, что используется в медико-генетической практике для расчета доли гетерозигот - носителей рецессивного аллеля.

Закон Харди-Вайнберга. Генетическая гетерогенность популяции при отсутствии давления эволюционных факторов остается неизменной, находясь в определенном равновесии.

Если частоту встречаемости доминантного аллеля А - определить как p , а частоту альтернативного аллеля а - q , то в потомстве свободно скрещивающихся особей должны быть следующие отношения аллелей, генотипов.

Это при суммировании дает: $(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$; Закон Харди-Вайнберга позволяет рассчитать относительную частоту генотипов и фенотипов в популяции.

Демы - популяции численностью примерно 1500-4000 человек. Изоляты - самые маленькие популяции - не более 1500 человек. Для демов и изолятов характерны следующие признаки: низкий (1-2) процент лиц, происходящих из разных антропологических групп, высокая частота внутригрупповых браков (80-90%) и незначительный прирост населения - около 20% за 25 лет. В изолятах частота внутригрупповых браков может достигать 90% и более. В таком изоляте, если он существует не менее 4-х поколений (около 100 лет), все члены являются не менее чем троюродными братьями и сестрами.

В настоящее время в популяциях человека происходят такие процессы: 1) разрушение брачных изолятов; 2) средовая гомогенизация, которая снижает первичные причины расовых различий; 3) замена одних форм болезней другими (первое место с некоторых пор занимают две болезни "цивилизации" - сердечно-сосудистые и онкологические заболевания вместо инфекционных и алиментарных. Эти процессы в совокупности ведут к численному увеличению популяций.

2. Особенности действия эволюционных факторов в популяциях людей.

С возникновением человека как социального существа биологические факторы эволюции постепенно ослабляют свое действие и ведущее значение в развитии человечества приобретают социальные факторы. Однако, человек как биологическое существо подчиняется законам, действующим в живой природе (развитие человеческого организма, продолжительность жизни и др.). Большую часть истории человечество было представлено совокупностью изолированных в репродуктивном отношении малочисленных групп. В связи с этим, генофонды популяций людей испытывали ранее и продолжают испытывать теперь действие элементарных эволюционных факторов. Однако социальная сущность человека вносит в это действие определенную специфику.

Мутационный процесс - эволюционный фактор, который сохраняет свое значение в человеческом обществе. Его действие сходно с таковым у других организмов по средней частоте мутирования, по генетико-физиологическим характеристикам, наличию антимутационных барьеров. На начальных этапах эволюции характеристики спонтанного мутагенеза формировались под действием различных видов излучения, температуры, определенной химической среды. В настоящее время давление мутационного процесса на генофонд человечества усиливается в результате действия индуцированных мутаций, которые обусловлены производственной деятельностью человека в условиях научно-технической революции. Мутации возникают как в половых, так и в соматических клетках. Индуцированные мутации, как правило, приводят к наследственной патологии (генеративные мутации) или к увеличению частоты различных заболеваний, прежде всего злокачественных опухолей (соматические мутации). Популяционные волны (волны жизни) еще в сравнительно недавнем прошлом играли заметную роль в развитии человечества. Темп прироста населения изменялся неравномерно. Увеличение темпов прироста численности совпадает с достижениями человечества - развитием земледелия, индустриализацией. Наблюдается неравномерное распределение людей на планете. На фоне общей тенденции к повышению численности людей имели место снижения этого показателя. Во время эпидемий холеры и чумы всего лишь несколько сот лет назад население Европы сократилось в десятки раз. Такое сокращение могло быть основой для ряда случайных ненаправленных процессов изменения генофонда населения отдельных районов.

Изоляция, как эволюционный фактор, в прошлом оказывала существенное значение. Природа изоляционных барьеров между популяциями людей социальная. Специфическими для человеческого общества являются формы изоляции, зависящие от разнообразия культур, экономических укладов, религиозных и морально-этических установок. Разобщение людей по социальным, религиозным причинам приводит к образованию эндогенных групп в больших городах. Рецессивные гены (болезнь Тея-Сакса, Тея-Гоше) встречаются преимущественно у евреев, тогда как ген фенилкетонурии является редким у представителей этой национальности. Высокая степень изоляции малочисленных человеческих популяций на протяжении многих поколений создавала условия для дрейфа генов.

Генетико-автоматические процессы, или дрейф генов, приводят к появлению случайных, не связанных с отбором различий между изолятами. Примером дрейфа генов служит эффект родоначальника. Он возникает, когда несколько семей создают новую популяцию, что способствует случайному закреплению в ее генофонде одних аллелей и утрате других. Так, члены секты амишей штата Пенсильвания произошли от трех супружеских пар, иммигрировавших в Америку. В этом изоляте зарегистрировано 55 случаев карликовости с многопалостью, в то время как в мировой практике описаны единичные случаи. Вероятно, среди основателей находился носитель рецессивного мутантного аллеля карликовости - родоначальник соответствующего фенотипа.

С развитием средств массового перемещения людей на планете всё меньше остается генетически изолированных групп населения. Нарушение изоляционных барьеров имеет большое значение для обогащения генофонда популяций. В дальнейшем эти процессы неизбежно будут приобретать все более широкое значение.

Естественный отбор в природе в процессе видообразования переводит случайную индивидуальную изменчивость в биологически полезную популяционную, видовую. Смена биологических факторов развития социальными привела к тому, что в человеческих популяциях отбор утратил функцию видообразования. Было бы, однако, неправильно полностью отрицать существование отбора в человеческом обществе. Он действует в основном во время внутриутробного развития, играет значительную роль в таких формах, как несостоявшаяся беременность, спонтанный аборт, мертворождение, детская смертность, стерильность и выполняет известную стабилизирующую роль.

В пользу действия стабилизирующей формы отбора свидетельствует большая смертность среди недоношенных и переносенных новорожденных по сравнению с доношенными. Направление отбора зависит от общей жизнеспособности. Отрицательный отбор можно проиллюстрировать на примере системы крови "резус". При Rh-отрицательном фенотипе матери Rh-положительный плод всегда гетерозиготен. Это означает, что со смертью индивида из генофонда удаляется равное количество доминантных и рецессивных аллелей. Отбор направлен против гетерозигот. Отрицательный отбор действует в большинстве популяций людей по аллелям аномальных гемоглобинов, он направлен против гомозигот. При этом устраняются аллели одного вида. Отрицательный отбор против гомозигот перекрывается мощным положительным отбором гетерозигот благодаря их высокой жизнеспособности в очагах тропической малярии.

3. Генетическое разнообразие в популяциях людей. Генетический груз.

Генетическая гетерогенность популяции - это наличие у особей данной популяции нескольких аллельных вариантов (минимум двух) по генетическим локусам (генам). Она поддерживается за счёт мутаций, процесса рекомбинации. Происходящая при половом размножении комбинаторика генетического материала даёт неограниченные возможности для создания генетического разнообразия в популяции. При скрещивании особей, различающихся в общей сложности по 1000 локусам, каждый из которых представлен 10 аллелями, число возможных наследственных генотипов в потомстве составляет 101000, т.е. многократно

превзойдет число электронов в известной нам вселенной. Эти потенциальные возможности никогда не реализуются. Чем больше запас генетической изменчивости в данной популяции, тем легче ей адаптироваться в новой среде. Лабораторные эксперименты показали, что чем выше уровень изменчивости популяции, тем быстрее она эволюционирует. Результатом эволюционного процесса является внутривидовой или наследственный полиморфизм - это такое состояние популяции, когда в ней на протяжении многих поколений сохраняется две или более разных генетических форм в достаточном количестве (не менее 1%). Различают две формы наследственного полиморфизма:

1) экологический (адаптационный) полиморфизм. При этом две или несколько генетически различных форм внутри популяции подвергаются отбору в разных экологических условиях. Например, возникновение расовых различий человека в процессе антропогенеза.

2) гетерозиготный полиморфизм устанавливается в результате давления на популяцию положительного отбора гетерозигот. Человечеству свойствен высокий уровень наследственного разнообразия. Люди отличаются фенотипически цветом кожи, глаз, волос, формой ушной раковины и др. Выявлены многочисленные варианты отдельных белков, которые отражают генетическую конституцию организма. У людей не совпадают группы крови по системам эритроцитарных антигенов "резус", АВО, MN. Известно более 10 вариантов гемоглобина, более 70 вариантов фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. У человека в целом не менее 30% генов, контролирующих синтез ферментных систем, имеют несколько аллельных форм. Вариативность частоты аллелей в популяциях людей зависит от действия эволюционных факторов: мутационного процесса, естественного отбора, генетико-автоматических процессов, миграций.

Генетическая гетерогенность снижает реальную приспособленность популяций. Из-за накопления в генофонде популяции рецессивных аллелей, приводящих в гомозиготном состоянии к снижению приспособленности отдельных особей, происходит снижение приспособленности популяции в целом.

Генетический груз - это и есть различие в приспособленности между существующей и идеально приспособленной популяцией, так как всегда происходит гибель части особей популяции вследствие их меньшей приспособленности. **Генетический груз** - это "проигрыш" приспособленности на данный момент, но одновременно это возможность будущей эволюции и, следовательно, выживание популяции в целом. Это, как бы, плата за возможность эволюционировать. Различают следующие виды генетического груза: а) по способу образования: 1) мутационный (в результате мутаций и отбора); 2) рекомбинационный (появление новых генов и генных сочетаний при кроссинговере); б) по направлению передачи: 1) сегрегационный (разная вероятность передачи разных аллелей последующим поколениям); 2) миграционный (в результате внедрения других организмов в популяцию). Бремя генетического груза человечества можно оценить, введя понятие летальных эквивалентов.

Летальный эквивалент - это коэффициент, равный у человека от 3-х до 5. Это означает, что количество неблагоприятных аллелей в генотипе человека по вредному действию эквивалентно действию 3-5 рецессивных аллелей, приводящих в гомозиготном состоянии организм к гибели до наступления репродуктивного периода. Благодаря наличию неблагоприятных аллелей и их сочетаний, примерно половина зигот, образующихся в каждом по-колении людей, не участвует в передаче генов следующему поколению, т.е. гибнет; погибает около 15% зачатых организмов до рождения, 3% - при рождении, 2% - непосредственно после рождения, 3% людей погибает, не достигнув половой зрелости, 20% лиц не вступают в брак и 10% браков бездетны.

Развитие многих заболеваний у человека связано с внешними факторами – особенно с динамикой (в том числе популяционной) возбудителей заболеваний. Знания математических прогностических моделей динамики возбудителей и популяционные волны человечества позволяют своевременно принять меры по предотвращении вспышек заболеваний у человека в различных регионах.

Подобные модели включают в себя множество факторов и латентных переменных. В простейшем случае они могут быть аппроксимированы простейшими моделями развития популяций и типа «хищник-жертва». Во втором случае в качестве «жертвы» можно в некотором приближении рассматривать заболеваемость в регионе, в качестве «хищника» - меры борьбы с возбудителем – например, прививки.

Математические модели строятся на основе данных эксперимента, мониторинга или умозрительно, описывают гипотезу, теорию или закономерность того или иного феномена и требуют дальнейшей проверки на практике. Различные варианты проводимых экспериментов выявляют границы применения математической модели и создают условия для ее дальнейшей коррекции. Математическое моделирование часто позволяет предвидеть характер изменения исследуемого процесса в условиях, трудно воспроизводимых в эксперименте, а в отдельных случаях позволяет предсказать ранее неизвестные явления и процессы.

Процесс математического моделирования принято делить на несколько этапов.

1. *Постановка задачи.*
2. *Проведение модельных экспериментов - имитационное.*
3. *Оценка реализованной модели.*
4. *Анализ модели на основе накопленных данных об изучаемом объекте, модернизация первоначально построенной модели.*

В медицине модели применяются для исследования структур, функций и процессов на разных уровнях организации живого организма: атомарно-молекулярном, субклеточном, клеточно-тканевом, органно-системном, организменном, биоценоотическом. В медицине, как и в биологии, используются в большинстве случаев биологические, физико-химические, математические модели. Исторически сложилось, что в медицине до сих пор широко распространены словесные описания объектов и процессов (например, заболеваний), а в последние десятилетия все чаще применяются информационные модели.

Из математических моделей, известных в физиологии наиболее известны:

- модель возбуждения нервного волокна, предложенную А.Ходжкином и А.Хаксли;

- модель сердечной деятельности Ван дер Пола и Ван дер Марка, основанная на теории релаксационных колебаний, позволила предсказать возможность особого нарушения сердечного ритма, впоследствии обнаруженного у человека.

- модель кровообращения Ф. Гродинза.

Когда осуществляют процессный анализ в ЛПУ с последующим выходом на планирование эксперимента и принятие управленческих решений, то всегда наталкиваемся на одну и ту же проблему разработки и апробации модели управления процессов обеспечения КМП в условиях реального функционирования ЛПУ. Одна из важных особенностей управления качеством производства медицинских услуг — принципиальная невозможность проведения реальных работ по управлению КМП до завершения эксперимента.

Возможным выходом является использование имитационных моделей. Сущность метода имитационного моделирования состоит в построении так называемой имитационной модели исследуемого ЛПУ или его подразделения и целенаправленном экспериментировании с разрабатываемой моделью управления для получения ответов на те или иные вопросы. Говоря о методе имитационного моделирования, как правило, имеют в виду метод, ориентированный на применение вычислительной техники, хотя в принципе могут использоваться любые средства, включая лист бумаги и карандаш.

Имитационное моделирование в медицине используется в основном по следующим направлениям:

1. при исследовании сложных внутренних и внешних взаимодействий ЛПУ с целью оптимизации их функционирования. Для этого на модели ЛПУ изучают закономерности взаимосвязи переменных, вносят в модель ЛПУ изменения и наблюдают их влияние на поведение системы производства медицинских услуг;

2. для прогнозирования поведения ЛПУ в будущем на основе моделирования развития самого ЛПУ и его внешней среды;

3. в целях обучения персонала ЛПУ, которое может быть двух типов:

- первый тип - индивидуальное обучение оператора, управляющего неким технологическим процессом или медицинской аппаратурой;

- второй тип - обучение группы персонала, осуществляющей коллективное управление сложным объектом по производству медицинских услуг.

Рассмотрим модели, отражающие ранее упомянутые биологические процессы:

1. Игра «Жизнь».

Предполагается наличие прямоугольного клетчатого поля, в каждой клетке которого может «жить» существо. Если клетка пустая – то в ней никто не живет. Модель задается двумя параметрами: начальной конфигурацией (размером поля и расположением живых существ) и определенными «биологическими законами», регулирующими жизнь популяции существ. На каждой итерации осуществляется последовательный просмотр всех клеток с некоторой начальной (координаты клетки выбираются исследователем или случайным образом) с применением к ним биологических законов.

В качестве типовых законов, предлагаются, например, следующие:

1. Если выбранная клетка пуста, а в соседней с ней клетках находится более двух существ, то внутри клетки появляется существо («размножение»).

2. Если выбранная клетка непуста, а в соседних с ней клетках живет меньше трех или больше четырех существ, то клетка очищается (существо в ней погибает от одиночества или перенаселения).

3. Если правила 1 и 2 не выполняются, то ничего с клеткой не происходит.

(Под соседними подразумеваются восемь окружающих клеток, за границей ореала – прямоугольного поля – существ нет).

2. *Модель «хищник» - «жертва».*

В системе хищник-жертва ситуация моделируется следующим образом. В случае конкурирующих популяций исчезновение одной означает выигрыш для другой в борьбе за дополнительные ресурсы. Обозначим через C численность популяции хищника, N – популяцию жертвы. Наиболее популярная модель, отражающая колебания численности имеет вид:

$$\begin{aligned} N_{i+1} &= N_i + (r \cdot N_i - a \cdot N_i \cdot C_i) \cdot \Delta t, \\ C_{i+1} &= C_i + (-q \cdot C_i - a \cdot f \cdot N_i \cdot C_i) \cdot \Delta t. \end{aligned}$$

Согласно первому уравнению при $C=0$ численность жертв быстро растет со скоростью r , поскольку модель не учитывает внутривидовой конкуренции. Скорость роста числа жертв $\left(\frac{\Delta N}{\Delta t}\right)$ уменьшается тем больше, чем чаще происходят встречи особей видов (тогда a – коэффициент эффективности поиска).

Второе уравнение показывает, что в отсутствии жертв численность хищников быстро убывает со скоростью q : положительное слагаемое в правой части уравнения компенсирует эту убыль, f – коэффициент эффективности перехода пищи к потомству хищников.

3. *Внутривидовая конкуренция в популяции с дискретным размножением.*

Для популяций с дискретным размножением (некоторые виды растений, насекомые) поколения дифференцированно разнесены во времени и особи разных поколений вместе не сосуществуют. Численность подобной популяции характеризуется числом N_t , а время t – дискретная величина – можно, в первом приближении, считать номером популяции. Тогда одна из моделей межвидовой конкуренции может быть описана уравнением:

$$N_{t+1} = \frac{N_t \cdot R}{1 + (a \cdot N_t)^b},$$

где R – скорость воспроизводства популяции в отсутствии внутривидовой конкуренции (математически это соответствует $a=0$); a – параметр, характеризующий интенсивность внутривидовой конкуренции, при $b=1$ осуществляется выход численности популяции на стационарное значение при любых значениях других параметров модели.

Знаменатель в уравнении отражает наличие конкуренции, делающей скорость роста тем меньше, чем больше численность популяции. Ланная модель описывает четыре вида эволюции:

1. монотонное установление стационарной численности популяции;
2. колебательное установление стационарной численности популяции;
3. устойчивые предельные циклы изменения численности популяций;

4. случайные изменения численности популяции без наличия явных закономерностей.

4. Внутривидовая конкуренция в популяции с непрерывным размножением.

В данном случае численность популяции $N(t)$ является непрерывной функцией во времени. В начале эволюционного процесса численность популяции невелика, а ее удельная скорость не зависит от численности: $\frac{1}{N} \cdot \frac{\Delta N}{\Delta t} = r$ - скорость роста численности популяции в отсутствие конкуренции. Далее, по мере роста численности, скорость роста начинает уменьшаться и при достижении определенного критического значения K обращается в ноль. Таким образом, в первом приближении, математическая модель имеет вид:

$$N_{i+1} = N_i + r \cdot N_i \cdot \left(\frac{K-N_i}{K}\right) \cdot \Delta t .$$

Динамики численности (концентрации) большинства возбудителей заболеваний несут в себе циклические составляющие выявление которых затруднено существующими методами спектрального анализа в силу малых объемов выборки исходных данных. В этом случае предлагается использовать либо алгоритмы самоорганизационного моделирования (метод группового учета аргументов) либо осуществлять параметрическую идентификацию полиномов 2-5 степени и, считая их частью некоторого гармонического процесса, оценивать частоты и фазы гармонических составляющих.

Предполагая, что в этом случае

$$a \cdot t^2 + b \cdot t + c \approx A_0 + A \cdot \sin(\omega t) + B \cdot \cos(\omega t) = C_0 + C_1 \cdot \sin(\omega t + \varphi), \quad (1)$$

и в определенных точках первые и вторые производные левых и правых частей данного приблизительного равенства равны (в качестве таковых реперных точек могут быть выбраны $(t = 0$ и $t = \frac{\pi}{2\omega})$) получаем приблизительную оценку частоты $\omega \approx \left| \frac{\pi^2 \cdot a}{4} \right|$. Затем оценка параметров гармонической модели осуществляется путем решения задачи множественной линейной регрессии с помощью стандартного инструментария электронных таблиц.

Порядок выполнения работы.

1. Сформируйте исходные данные для работы согласно варианта из таблицы приведенной в Приложении: необходимо выбрать один из показателей заболеваемости (или демографический) – Z - и один из показателей иммунизации населения – I .

2. Инструментальными средствами Excel (Statistica) идентифицируйте зависимости: $Z(I), I(Z), Z(a \cdot t^2 + b \cdot t + c), I(a \cdot t^2 + b \cdot t + c), Z(\omega, \varphi), I(\omega, \varphi)$. Определите корреляцию между функциями и моделями. Сделайте сравнительные выводы: по корреляции, частотам и функции. Предложите передаточные функции соответствующие полученным моделям. Исследуйте кибернетические системы с

соответствующими им передаточные функциями на устойчивость (в среде MathLab).

3. На основании результатов п.2. и рекомендациям в кратких теоретических сведениях идентифицируйте параметры модели «хищник-жертва», постройте графики, отражающие результаты имитационного моделирования.

4. Идентифицируйте параметры и постройте модели (с графическим отображением результата имитационного моделирования) внутривидовой конкуренции, считая Z – аналогом (биологической моделью) популяции некоторого возбудителя заболеваний в регионе.

5. Оформите отчет.

Контрольные вопросы

1. Каким образом заболеваемость связана с численностью (концентрацией) возбудителей болезни?

2. Как оцениваются значения параметров гармонических термов, входящих в математические модели заболеваний?

3. Что такое популяционные волны?

4. Что характеризуют популяционные волны в медицинской практике?

5. Какие природные циклы являются модуляторами заболеваний у человека?

6. Что такое хрономедицина?

7. Что такое хронотерапия?

8. Как можно использовать ритмологические модели (в том числе, популяционных волн) в превентивной медицине?

9. Какими математическими структурами можно в первом приближении аппроксимировать ритмологические составляющие уровней региональной заболеваемости?

Приложение

Таблица 1 – мониторинг медицинских показателей региона

(размерность показателей – условные относительные единицы)

Годы	Смертность	рождаемость	Прививки от дифтерии	Прививки от столбняка	Прививки от кори	Прививки от гепатита
1	13,2	14,99	10,2	24,6	8,9	15,8
2	11,9	13,36	11,0	30,5	7,7	34,3
3	12,8	11,4	9,5	29,3	9,6	24,9
4	13,5	12,23	10,3	27,7	10,6	28,5
5	13,4	12,92	11,3	43	11,7	18,9
6	13,0	11,67	11,2	44,7	11,5	18,2
7	13,7	11,55	12,4	47,5	10,7	13,0
8	13,0	13,3	12,6	44,1	11,0	19,1
9	14,2	14,7	11,7	44,4	11,9	24,2
10	14,6	14,1	12,1	46,6	18,2	28,2

11	13,0	14,6	13,2	39,5	16,6	12,3
12	13,3	14,8	13,0	40,0	16,3	19,51
13	13,6	13,8	13,5	38,7	17,4	10,12
14	13,6	11,8	14,5	40,9	26,8	19,91
15	14,6	10,8	13,8	34,2	25,1	12,54
16	14,7	9,7	11,6	28,3	12,1	4,2
17	16,5	9,0	11,0	31,1	11,0	85,7
18	18,0	9,3	7,3	16,6	5,6	72,2
19	16,7	8,6	11,5	38,7	3,7	2,02
20	17,0	8,3	11,1	52,5	11,4	22,6

Год	гепатит	Инфаркт миокарда	корь	стенокардия	столбняк	дифтерия
1	101,6	8,6	171,2	28,0	5,2	19,2
2	142,8	3,8	142,6	36,1	9,8	21,4
3	137,6	23,4	135,5	38,8	4,2	16,3
4	127,2	25,2	143,3	55,5	9,9	20,2
5	100,0	34,6	144,0	87,2	8,1	21,2
6	71,9	37,5	119,2	35,4	10,5	21,8
7	83,8	25,5	147,0	39,4	8,1	19,1
8	107,7	33,5	90,7	36,7	4,0	13,7
9	81,4	19,3	85,9	43,8	37,1	17,6
10	72,4	17,9	108,4	41,6	6,2	2,1
11	47,3	28,2	74,5	29,6	3,1	16,7
12	56,8	3,9	108,2	37,7	8,0	11,6
13	43,2	15,1	108,1	30,7	6,4	6,6
14	41,2	12,4	106,4	26,1	4,9	22,4
15	60,6	16,3	97,3	34,9	15,7	10,8
16	29,8	17,6	78,2	30,3	14,7	5,3
17	34,8	15,1	119,0	37,8	20,0	14,6
18	43,3	18,0	167,7	47,5	1,8	25,9
19	55,4	21,8	166,5	38,5	9,9	13,4
20	50,5	17,3	168,5	46,1	18,6	17,1

Практическая работа №2. Формирование множества информативных признаков физиологической системы или органа как элемента кибернетической системы

Цель работы: овладение навыками формирования множества информативных признаков биообъекта управления на основе функциональных связей структуры данных мониторинга.

Краткие теоретические сведения.

Современное медицинское обслуживание населения основывается на информационных и компьютерных технологиях поддержки различных этапов лечебно-диагностического процесса. Развитие теоретического базиса и программно-инструментальных средств искусственного интеллекта для решения задач классификации и распознавания образов, прогнозирования привело к созданию различных специализированных автоматизированных систем поддержки принятия диагностических решений (СППДР) для задач клинической медицины и повышения квалификации медицинских работников.

Проектирование специализированных СППДР в медицине основывается на формировании адекватной и эффективной базы знаний на базе решающих диагностических правил синтезированных и апробированных на клинически подтвержденном материале, каждый элемент которого характеризуется определенным множеством регистрируемых наблюдаемых и управляемых характеристик биообъекта или процесса. Проблема формирования множества информативных признаков является актуальной, поскольку от качества ее разрешения зависит эффективность дальнейшей диагностики, как с применением, так и без применения автоматизированных СППДР.

С медицинской точки зрения, формирование информативного множества признаков несет семантическую нагрузку как формирование кортежа лингвистических переменных для симптомов определенного заболевания или состояния организма.

Особенностью построения СППДР для клинической медицины является использование в реальных условиях небольших объемов обучающей и экзаменационной (контрольной) выборки результатов исследования состояний биообъекта или процесса. Необходимые и достаточные условия, накладываемые на объемы исследуемого материала с точки зрения классической доказательной медицины практически нереализуемы в условиях анализа открытых систем (к которым относятся биообъекты), нечеткости и неточности фиксируемых данных в условиях неопределенности. Кроме того, одна и та же система признаков может обладать приемлемой информативностью для решения одной задачи распознавания и полностью непригодной для другой.

Вопросам формирования кортежа лингвистических переменных (множества информативных признаков) посвящено большое количество исследований, фундаментальными из которых являются работы Лбова Г.С. Рассмотрим ряд методов формирования кортежа, основанными на методологиях: анализа иерархий (упорядочивание на основе присвоенных или полученных рангов – весов), регрессионного анализа и самоорганизационной структурно-параметрической

идентификации математических моделей метода группового учета аргументов или логических функций (идентифицированных, например, алгоритмами логических искусственных нейронных сетей).

В начале исследования состав признаков задается неформализованным путем, с помощью экспертов (метод Делфи или нечеткий метод Делфи), рекомендуемый для анализа биомедицинской информации в силу особенностей ее регистрации) или волонтеристски, с учетом личного опыта и знаний исследователя и анализа специализированной литературы.

Затем, предлагается применять следующие, зарекомендовавшие себя на практике методы и алгоритмы: Full – полный перебор различных сочетаний признаков до достижения приемлемого диагностического эффекта, Add – последовательное добавление признаков; Del – последовательное исключение признаков до момента предшествующему исчезновению диагностического эффекта; AddDel – одновременное выполнение процедур алгоритмов Add и Del; Prob – каждому признаку определяются веса, а затем применяются процедуры вышеописанных алгоритмов; фрактальный анализ - применяется для тензорных данных (например, для диагностики болезни Паркинсона); Grad - аналогичен алгоритму AddDel, но включение и исключение показателей в итоговое множество осуществляется не «по одному», а «комплексно».

Заметим, что в качестве признаков выступают как непосредственно регистрируемые, так и латентные или интегральные – в качестве последних могут быть использованы показатели системной организации.

Указанные алгоритмы анализируют характеристики структуры данных, в качестве которых предлагается использовать коэффициенты парной корреляции и-или расстояния до центров кластеров. В этом случае рекомендуется применять критерии – показатели качества: индекс Дана, индексы плотности, общий гиперобъем, индекс Девиса – Боулдина. Т.е., на небольшой по объему выборке применяются указанные алгоритмы и по достижению показателей качества определенного значения, формируются наборы лингвистических переменных, состоящих из определенных признаков. При этом исследователем задается «свобода выбора принятия решений» - количество наборов, из которого на экзаменационной выборке по внешнему критерию оставляется наиболее информативный.

Если осуществление разведочного кластерного анализа невозможно, то предлагается следующий простой и семантически прозрачный метод – в итоговом наборе лингвистических переменных оставляются те признаки, которые имеют наименьшую корреляцию с оставленными и наибольшую с «отброшенными».

Для принятия решения о включения признака в информативное множество предлагается использовать методологию принятия решений Саати Т.Л. Формируется матрица предпочтительности элементов W , элементы которой для показателей i и j различаются по 9 степеням (признак i предпочтительнее признака j): $w_{i,j} = 1$ - равная предпочтительность, $w_{i,j} = 2$ - слабая степень предпочтения, $w_{i,j} = 3$ - средняя степень предпочтения, $w_{i,j} = 4$ - предпочтение выше среднего, $w_{i,j} = 5$ - умеренно сильное предпочтение, $w_{i,j} = 6$ - сильное предпочтение, $w_{i,j} = 7$ - очень сильное (очевидное) предпочтение, $w_{i,j} = 8$

- очень, очень сильное предпочтение, абсолютное предпочтение, $w_{i,j} = 9$ – абсолютное предпочтение.

Анализ матрицы позволяет после преобразования матрицы группировать признаки по кластерам предпочтительности с помощью предлагаемого П-преобразования. Осуществляется перестановка строки I со строкой J в модифицированной матрице предпочтений таким образом, что вокруг главной диагонали группировались элементы матрицы с максимальными значениями. Условием остановки процесса перестановки выступает достижения минимума суммы произведений значений элемента модифицированной матрицы предпочтений W^* на расстояние этого элемента до главной диагонали, согласно формуле (1):

$$\left(\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (w_{i,j}^* \cdot |j - i|)\right) \rightarrow \min, \text{ где } w_{i,j}^* = \begin{cases} w_{i,j}, & \text{для } i < j \\ 10 - w_{i,j}, & \text{для } i > j \end{cases}, \quad (1)$$

где N – количество анализируемых признаков до селекции.

Степень предпочтения предлагается определять путем упорядочивания признаков по рангам информативности по убыванию. Ранг информативности показателя для СППДР диагностического характера предлагается определять одним из способов (или всеми - с учетом известных алгоритмов принятия решения по нескольким двум альтернативным).

Способ 1. – По максимальному градиенту функциональных различий (МГФР) с учетом или без учета латентного интегрального показателя системной организации функциональных состояний (предложено и апробировано школой академика Завьялова А.В.);

Способ 2. – Путем анализа структуры и параметров аппроксимирующего полинома Габора.

Способ 3. – Путем анализа структуры и анализа логической функции, полученной путем применения алгоритмов и программного обеспечения искусственных логических нейронных сетей.

Способ 4. - По показателям качества кластеризации.

В первом предлагаемом способе для каждого альтернативного класса строится матрица парной связности (например, абсолютные значения коэффициентов корреляции Пирсона) между признаками, элементы которой приравниваются нулю, если их рассчитанное значение меньше определенного порогового уровня. В классах для признаков – кандидатов на включение в кортеж информативных лингвистических переменных, определяются количество связей - Ks_i^{w0} и Ks_i^{w1} и рассчитываются разницы (градиенты) $G_i = |Ks_i^{w0} - Ks_i^{w1}|$, по которым признаки i упорядочиваются по убыванию Ks_i . Для упорядоченного множества показателей рассчитываются ранги Rn_i по формуле (2):

$$Rn_i = \begin{cases} N, & \text{для } i = 1 \\ Rn_i - 1, & \text{для } (i \neq 1) \& (G_i \neq G_{i-1}) \\ Rn_i, & \text{для } (i \neq 1) \& (G_i = G_{i-1}) \end{cases}. \quad (2)$$

По вектору $\{Rn\}$ строится матрица предпочтений W , значения элементов которой вычисляются в соответствии с градациями, предложенными Саати Т.Л. (приведены ранее) либо когнитологом, либо автоматически – по формуле (3).

$$w_{i,j} = \begin{cases} \left[\frac{9 \cdot x + \max x - 9 \cdot \min x}{\max x - \min x} \right], & \text{для } i < j \\ 1 - \frac{9 \cdot x + \max x - 9 \cdot \min x}{\max x - \min x}, & \text{для } i > j \end{cases}, \quad (3)$$

где $x = |Rn_i - Rn_j|$, $\max x = \max_i |Rn_i - Rn_j|$, $\min x = \min_i |Rn_i - Rn_j|$, $w_{i,i} =$

9.

Второй способ формирования матрицы предпочтений информативности признаков предполагает использование аппроксимирующего полинома Габора – формула (4), поскольку при увеличении степени полинома точность приближения им аппроксимируемой функции возрастает, а затем убывает, – это позволяет применять полином в самоорганизационных алгоритмах метода группового учета аргументов (МГУА). Заметим, что МГУА позволяет обрабатывать выборки малого объема и строить полином Габора по узлам интерполяции, количество которых меньше максимальной степени полинома.

$$Y(Z) = A_0 + \sum_{k=1}^L (A_k \cdot \prod_{i=1}^N z_i^{p_{i,k}}), \quad (4)$$

где: $Z = \{z_1, z_2, \dots, z_N\}$ – множество аргументов, $Y(Z)$ – функция отклика (аппроксимант), L – количество термов в полиноме, $A_k, p_{i,k}$ – идентифицированные параметры модели, N – количество аргументов.

Информативность показателя из множества $\{X\}$ предлагается определять следующими методами:

1 метод – на основе нелинейной дискриминантной функции, идентифицированной для классов w_1 и w_0 («болен» - «неболен», «состояние1»-«состояние2» - т.е., подразумевается бинарное иерархическое дерево решений). Для класса w_0 задается значение функции отклика, лежащее в диапазоне $(-1 \pm e)$ и имеющее равномерное распределение ($e = \frac{1}{N_0 + N_1}$, где N_0, N_1 - объемы обучающих выборок для классов w_0 и w_1 , соответственно). Аналогичным образом формируется отклик для класса w_1 в диапазоне $(1 \pm e)$ формулы (4) и с помощью ортогонального алгоритма МГУА осуществляется структурно-параметрическая идентификация полинома (4).

Далее определяется доля влияния каждого терма по формуле (5) в каждом классе:

$$V_k^{w_{0/1}} = \frac{A_k^{w_{0/1}} \cdot \prod_{i=1}^N x_i^{p_{i,k,w_{0/1}}}}{\sum_{j=1}^L (A_j^{w_{0/1}} \cdot \prod_{i=1}^N x_i^{p_{i,j,w_{0/1}}})}, \quad (5)$$

где оператор (ZZ) – означает модальное значение ZZ .

Затем, для каждого аргумента, входящего в k -ый терм вычисляется вес мультипликанта по формуле (6).

$$M_{i,k}^{w_{0/1}} = \frac{|p_{i,k,w_{0/1}}| \cdot |\ln(\bar{x}_i)|}{\sum_j^N |p_{i,j,w_{0/1}}| \cdot |\ln(\bar{x}_i)|}. \quad (6)$$

В итоге, определяются значение величины аддитивно-мультипликативного влияния показателя x_i на функцию отклика (согласно параметрам дискриминантного аппроксиманта) для каждого альтернативного класса – по формуле (7).

$$AM_{x_i}^{w_{0/1}} = 1 - \prod_{k=1}^L (1 - V_k^{w_{0/1}} \cdot M_{i,k}^{w_{0/1}}). \quad (7)$$

Вводится «относительная погрешность отличий» $\varepsilon < 0,5$ (рекомендуется $0,01 \leq \varepsilon < 0,1$) и пересчитываются значения величины мультипликативного влияния в $[AM_{x_i}^{w_{0/1}}, \varepsilon]$ по формуле (8):

$$[AM_{x_i}^{w_{0/1}}, \varepsilon] = \begin{cases} AM_{x_j}^{w_{0/1}}, & \text{если } (1 - \varepsilon) \cdot AM_{x_j}^{w_{0/1}} < AM_{x_i}^{w_{0/1}} \leq (1 + \varepsilon) \cdot AM_{x_j}^{w_{0/1}}, j = \\ AM_{x_i}^{w_{0/1}}, & \text{иначе} \end{cases}, j = \overline{1, N}, j \neq i. \quad (8)$$

Далее, для каждого класса (w_1 и w_0) признаки (лингвистические переменные) x_i упорядочиваются по мере убывания значений $[AM_{x_i}^{w_{0/1}}, \varepsilon]$. В итоге формируются два кортежа признаков для классов: $\{X^{w_0}\}$ и $\{X^{w_1}\}$. По полученным кортежам, применяя формулу (2), заменив G_i на $[AM_{x_i}^{w_{0/1}}, \varepsilon]$ формируются два множества рангов Rn^{w_0} и Rn^{w_1} .

По Rn^{w_0} и Rn^{w_1} формируется итоговое множество информативных признаков согласно определенному исследователем объема $NI \leq N$ состоящего из элементов $XI_j = (x_j / Inf(x_j)) / j = \overline{1, NI}$, которые импортируются из исходного множества $\{X\}$ согласно Rn^{w_0} и Rn^{w_1} по мере убывания путем последовательного включения по мере убывания рангов. В случае возникновения альтернативных ситуаций включений применяется один из вариантов: волюнтаристический (знание и опыт исследователя), метод Монте-Карло или путем уменьшения величины ε и повторения процедуры ранжирования.

Информативность признака $Inf(x_j)$ предлагается определяется по формуле (9).

$$Inf(x_j) = \frac{\max(Rn_{x_j}^{w_0}, Rn_{x_j}^{w_1})}{\max_{j=\overline{1, NI}} (\max(Rn_{x_j}^{w_0}, Rn_{x_j}^{w_1}))}, \quad (9)$$

где $Rn_{x_j}^{w_0}, Rn_{x_j}^{w_1}$ – значение ранга показателя x_j в w_0 и w_1 , соответственно.

2 метод формирования множества информативных показателей и с вычисление значения $Inf(x_j)$, основывается на предварительной идентификации аппроксимирующего полинома Габора (4) для каждого показателя из начального множества $\{X\}$. В этом случае, процедура идентификации повторяется N раз для каждого класса w_0 и w_1 , последовательно формируя множества $\{Z\} = \{X\} - x_j$ и отклики $Y(Z) = x_j$.

В результате формируются множества аппроксимантов для альтернативных классов:

$$\{App\}_{M_0}^{w_0} \text{ и } \{App\}_{M_1}^{w_1} \quad (M_0 \leq N, M_1 \leq N, M_0 \neq 0, M_1 \neq 0).$$

Следует отметить, что аппроксиманты со значениями коэффициента детерминации меньше определенного исследователем порогового значения в дальнейшем анализе не участвуют. Если в результате селекции образуется пустое множество аппроксимантов, то в него последовательно возвращаются аппроксиманты с максимальными значениями коэффициентов детерминации.

Минимальный объем множества аппроксимантов определяется «свободой выбора» (рекомендуемая величина от 3 до 7).

Далее, для каждого альтернативного класса формируются матрицы $(ApX)_{M_0, N}^{w_0}$ и $(ApX)_{M_1, N}^{w_1}$, количество строк в которых равны, соответственно M_0 и M_1 , количество столбцов – количеству показателей множества $\{X\}$, значение элемента матриц подсчитывается по формулам, аналогичным (5)-(8). По полученным матрицам образуют два вектора $(SApX)_N^{w_0}$ и $(SApX)_N^{w_1}$ (для каждого класса), значения элементов которых вычисляются по формулам (10):

$$\begin{aligned} SApX_i^{w_0} &= \max_j ((ApX)_{j,i}^{w_0}) \cdot \sum_{j=1}^{M_0} ((ApX)_{j,i}^{w_0}) / i = \overline{1, N}, j = \overline{1, M_0} \\ SApX_i^{w_1} &= \max_j ((ApX)_{j,i}^{w_1}) \cdot \sum_{j=1}^{M_1} ((ApX)_{j,i}^{w_1}) / i = \overline{1, N}, j = \overline{1, M_1}. \end{aligned} \quad (10)$$

Для каждого класса (w_1 и w_0) показатели x_i упорядочиваются по мере убывания значений $[SApX_i^{w_0/w_1}, \varepsilon]$. Таким образом, формируются два кортежа показателей для альтернативных классов: $\{X^{w_0}\}$ и $\{X^{w_1}\}$.

Задание ε , формирование кортежей и дальнейшее применение формулы (2), формирование множества информативных признаков $XI_j = (x_j / Inf(x_j)) / j = \overline{1, NI}$ и вычисление информативности далее осуществляется аналогичными рассмотренными в способе 1 процедурами.

В способе 3 лингвистические переменные принимают значения «true» («1») либо «false» (0). С определенной точностью (диагностической эффективностью в медицинских приложениях) аппроксимант отклика представляется формулой (11) (индексы и переменные имеют аналоги в (2)).

$$YB(ZB) = \bigvee_{k=1}^L (\bigwedge_{i=1}^N (z b_i)), \quad (11)$$

где : $f_i(zb) \in \{zb, \bar{z}, 1\}$. $z b \in \{ZB\}$ – логическая переменная.

Для возможности применения подходов, изложенных в способе 1 и способе 2 предлагается от (11) перейти к аналогу полинома Габора $YB^*(ZB^*)$ для логических функций в виде формулы (12), на основании аналогов арифметических операций логическим функциям.

$$YB^*(ZB^*) = 1 - \prod_{i=1}^N (1 - z b_i^*)^{p_k}, p_k = \{0, 1\}, z b_i^* = \{0, 1\}. \quad (12)$$

Далее применимы формулы (5)-(10) и выводы из них вытекающие.

Способ 4 предполагает осуществлять упорядочивание признаков (лингвистических переменных) с последующим вычислением рангов, включения в информативный кортеж и вычисление информативности аналогично ранее рассмотренными способами на основании гиперобъемов H (и-или индекса плотности PD), рассмотренных в [7], проводя процедуры разведочной кластеризации с вычислением величины изменения качества кластеризации dH_{x_j} по мере исключения из рассмотрения анализируемого признака по формуле (13).

$$dH_{x_j} = \frac{\sqrt{[(\det(R_{w_0, \{X\}}))^2 + (\det(R_{w_1, \{X\}}))^2] - \sqrt{[(\det(R_{w_0, \{X\}-x_j})^2 + (\det(R_{w_1, \{X\}-x_j}))^2]}}}{\sqrt{[(\det(R_{w_0, \{X\}}))^2 + (\det(R_{w_1, \{X\}}))^2]}}}, \quad (13)$$

где: $R_{w_0, \{X\}}, R_{w_1, \{X\}}$ – ковариационные матрицы в соответствующих классах w_0 и w_1 на начальном множестве $\{X\}$; $R_{w_0, \{X\}-x_j}, R_{w_1, \{X\}-x_j}$ – корреляционные

матрицы в классах w_0 и w_1 на множестве $\{\{X\}-x_j\}$ (исключен признак x_j ; $\det(\)$ - оператор вычисления определителя матрицы).

Под ковариационными матрицами здесь понимаются матрицы, вычисляемые по формулам (14).

$$R_{w_0,\{X\}} = \frac{1}{N_0} \cdot \sum_{i=1}^{N_0} (x_{w_0,i} - v_{w_0}) \cdot (x_{w_0,i} - v_{w_0})^T,$$
$$R_{w_1,\{X\}} = \frac{1}{N_1} \cdot \sum_{i=1}^{N_1} (x_{w_1,i} - v_{w_1}) \cdot (x_{w_1,i} - v_{w_1})^T, \quad (14)$$

где N_0, N_1 – количество объектов в классах w_0 и w_1 , соответственно; $x_{w_0,i}, x_{w_1,i}$ – вектора координат i -го объекта в соответствующих кластерах; v_{w_0}, v_{w_1} – векторы координат центров соответствующих классов w_0 и w_1 .

Заметим, что dH_{x_j} может принимать как положительные, так и отрицательные значения – последний вариант означает, что после селекции качество классификации согласно общему гиперобъему H ухудшилось.

Недостатком данного способа является анализ исключения признака как единичного представителя, а не в совокупности с некоторыми кортежами остальных. Процедуры полного перебора различных вариантов требуют в этом случае больших вычислительных ресурсов, как правило, с незначительными потерями диагностического качества (или их отсутствием) в конечном итоге.

Порядок выполнения работы:

1. Сформируйте протокол мониторинга за показателями крови больных согласно варианту задания и таблицы, приведенной к приложению к работе. В каждом варианте выбирается методом Монте-Карло 6 показателей - с помощью датчика случайных чисел.

2. Формируются две выборки равного объема, на каждой из которых формируется множество информативных размерностью 3, по максимальному градиенту функциональных различий и путем анализа аппроксимирующего полинома Габора (используйте один терм в полиноме и логарифмические функции при идентификации параметров модели с использованием процедуры множественного линейного регрессионного анализа). Сравните полученные на разных выборках результаты селекции.

3. Отобразите графически объекты наблюдения в трехмерном пространстве путем использования трех двумерных проекций на разных выборках. Сделайте сравнительные выводы.

4. Оформите отчет.

Контрольные вопросы:

1. Что такое информативность показателя?
2. Как идентифицируется полином Габора средствами Excel?
3. Что такое логистическая переменная объекта управления?
4. Какие типы показателей характеризуют физиологическую систему?
5. Что такое показатель «максимальный градиент функциональных различий»?
6. Каким образом показатели ранжируются по информативности?

7. Что такое искусственные логические нейронные сети?
8. Как применяется метод группового учета аргументов в биомедицинских исследованиях физиологических процессов и систем?
9. Чем отличаются функциональная и физиологическая системы?
10. Как определяется информативность по Кульбаку?
11. Каким образом определяется репрезентативность данных мониторинга?
12. Какие бывают виды мониторинга физиологических систем? Организация мониторинга.

Приложение

эр	Нь	ЦП	лейк	эоз	пал	сегм	лимф	мон	заболевание
4,6	130	0,85	6,7	1	3	44	38	14	Цирроз
3,7	117	0,95	3,6	5	3	50	32	10	цирроз
3,3	110	1,00	4,4	1	3	70	23	3	цирроз
4,4	140	0,95	13,2	3	2	63	30	2	цирроз
4,5	150	1,00	7	1	6	50	34	9	цирроз
4,4	132	0,90	4,4	0	5	60	33	2	цирроз
4,1	136	1,00	5	1	1	70	24	4	цирроз
4	130	0,98	4,9	3	2	71	20	4	цирроз
3,5	115	0,99	7,8	1	6	51	38	4	цирроз
4,2	132	0,94	6	3	4	67	20	6	цирроз
4,3	140	0,98	4,3	2	2	71	17	8	цирроз
4	118	0,89	8,3	0	5	61	26	8	цирроз
4,5	144	0,96	6,4	2	1	60	33	4	цирроз
4,60	150	0,98	5,6	7	4	46	36	7	цирроз
4	130	0,98	7,0	5	6	54	26	9	цирроз
3,9	130	1,00	9,6	1	19	48	15	5	цирроз
4,0	112	0,84	15,8	4	18	61	13	4	цирроз
4,6	150	0,98	5,4	1	2	52	37	8	цирроз
4,6	150	0,98	5,4	2	5	51	34	8	цирроз
4,6	145	0,95	5,2	1	8	68	20	3	цирроз
4,6	150	0,98	6,6	2	3	64	42	12	цирроз
3,2	108	1,01	3	2	5	48	49	6	цирроз
4,5	141	0,94	8,4	2	4	58	24	12	цирроз
4,2	140	1,00	7,1	1	3	60	33	3	цирроз
4	130	0,98	7,0	5	6	54	26	9	цирроз
3,7	112	0,91	3,9	2	1	61	32	4	цирроз
4,0	130	0,98	4	3	1	57	35	4	цирроз
3,7	114	0,92	3,8	3	2	50	41	4	цирроз
4,4	144	0,98	7	2	12	48	26	12	цирроз
эр	Нь	ЦП	лейк	эоз	пал	сегм	лимф	мон	
3,9	109	0,84	4,6	3	3	67	24	3	желчКамБол
4,0	132	0,99	7	3	5	84	10	1	желчКамБол

4,4	144	0,98	9,1	4	7	72	20	1	желчКамБол
3,6	126	1,05	4,4	2	8	54	37	1	желчКамБол
3,5	106	0,91	11,9	1	4	73	18	5	желчКамБол
3,0	100	1,00	6,0	3	1	60	30	6	желчКамБол
3,9	139	1,07	6,4	2	4	59	34	1	желчКамБол
3,8	127	1,00	5,9	3	4	40	50	6	желчКамБол
3,1	103	1,00	10,2	4	1	68	17	10	желчКамБол
3,8	120	0,95	6,8	1	1	58	37	3	желчКамБол
4,1	134	0,98	8,9	2	5	58	36	1	желчКамБол
4,0	120	0,90	7,2	3	1	78	19	2	желчКамБол
3,5	126	1,08	5,3	1	1	51	46	2	желчКамБол
3,5	114	0,98	5,2	3	3	59	33	2	желчКамБол
3,9	126	0,97	9,3	1	11	66	20	2	желчКамБол
4,35	138	0,95	19,0	2	8	86	3	1	желчКамБол
3,8	124	0,98	7,2	2	7	69	27	2	желчКамБол
3,8	128	1,01	10,2	1	8	77	14	1	желчКамБол
3,5	110	0,94	9,4	3	6	68	24	2	желчКамБол
3,5	114	0,98	14,9	2	3	79	15	3	желчКамБол
3,9	126	0,97	9,9	4	5	76	18	1	желчКамБол
3,9	120	0,92	17,9	3	5	67	24	4	желчКамБол
4,5	140	0,93	12,7	1	8	87	3	1	желчКамБол
3,3	110	1,00	3,2	2	1	66	27	4	желчКамБол

Практическая работа №3. Моделирование физиологических систем дифференциальным уравнением первого порядка

Цель работы: овладение навыками математического моделирования и проведения вычислительного эксперимента физиологических систем организма приближенно описываемых дифференциальным уравнением первого порядка.

Краткие теоретические сведения

Устойчивость физиологических функций и методы ее оценки.

Одним из важных вопросов, возникающих при исследовании биологических систем (к которым относится человеческий организм в клинической и практической медицине), является вопрос об их устойчивости и этой проблеме посвящены многочисленные исследования (Ризниченко Г.Ю., 2002; Братусь А. С., Новожилов А. С., Платонов А. П., 2010; Keener J. and Sneyd J, 2001; Moser M., Penter R., Fruehwirth M.; Kenner J, 2006).

Устойчивость, стабильность - универсальные понятия, используемые в различных сферах человеческой жизни, начиная от бытовых (устойчиво научился ходить ребенок, устойчиво работает та или иная бытовая техника). В медицине понятие «устойчивость» употребляется для обозначения степени тяжести состояния больного: 51 «стабильное», «стабильно тяжелое» и т.д.

В психологии - для обозначения людей с «устойчивой» и «неустойчивой» психикой.

В физике под «устойчивостью движения» понимается способность движущейся механической системы не отклоняться от траектории при незначительных случайных воздействиях.

Устойчивостью движения должны обладать автомобиль, самолет, снаряд, ракета и др. Анализ различных определений понятия «устойчивость» и классификацию систем по типам устойчивости можно найти в монографии (В.В.Артюхов, 2010). В монографии рассматриваются виды устойчивости, связанные с такими понятиями, как инерционность, симметрия, адаптивность, гомеостаз. Автор приводит 38 различных определений понятия «устойчивость» и дает еще одно, собственное определение: устойчивость – это свойство системы S совпадать по признакам $\{П\}$ до и после изменений $\{И\}$ вызванных действием комплекса факторов $\{Ф\}$. Строгие математические определения понятия «устойчивость» берут начало от изучения устойчивости движения механических систем. Движение любой механической системы зависит от действующих сил и начальных условий, исходя из которых, можно теоретически рассчитать, как будет двигаться система. Движение, соответствующее этому расчёту, называется невозмущённым. Но на практике истинные значения начальных условий обычно изменяются из-за влияния внешних случайных возмущений. Движение, которое система будет совершать при наличии этих возмущений, называется возмущённым движением. Если при малых начальных возмущениях характеристики движения всё последующее время мало отличаются от невозмущённых, движение называется устойчивым. Если же характеристики движения со временем будут всё более и более отличаться от невозмущённых, то движение системы называется неустойчивым.

Эти определения соответствуют определению устойчивости движения по А. М. Ляпунову, который заложил основы точной математической теории устойчивости механических систем. На практике эта теория может быть 52 применима не только к механическому движению, но и к любым другим сложным системам, поведение которых может быть описано с помощью дифференциальных уравнений.

Наиболее широко используются классические методы оценки устойчивости в технических системах, и, в частности, при проектировании систем автоматического управления. Для нормального функционирования таких систем необходимо, чтобы система была устойчивой, так как в противном случае в ней возникнут большие ошибки.

В отличие от механических, в биомедицинских системах мы сталкиваемся с невозможностью применения к ним математических методов оценки устойчивости, так как в большинстве случаев нам не известны дифференциальные уравнения, описывающие их состояние.

По этой причине изучение вопросов устойчивости физиологических функций с применением строгих математических методов и критериев чрезвычайно ограничено. Несмотря на это, понятие «устойчивость физиологических функций» широко применяется физиологии.

Оно получило широкое распространение одновременно с проникновением в физиологию кибернетических идей и сформулированного П.К.Анохиным принципа саморегуляции и системного подхода к изучению физиологических функций.

Согласно этому принципу, «отклонение результата деятельности функциональной системы от уровня, обеспечивающего нормальный метаболизм, немедленно вызывает цепь центрально-периферических процессов, направленных на восстановление оптимального уровня данного результата.

Именно благодаря динамической саморегуляторной деятельности различные функциональные системы определяют необходимую для нормальной жизнедеятельности устойчивость метаболических процессов и их уравновешенность с внешней средой». Эти идеи положили начало разработке количественных методов оценки устойчивости физиологических функций.

Первоначально это были экспериментальные методы.

В частности, были предложены экспериментальные методы оценки устойчивости животных к стрессорным нагрузкам по суммарному индексу поведенческой активности в тесте 53 «открытое поле» (Коплик Е.В., Горбунова А.В., Салиева Р.М., 1995).

Оценка стресс-устойчивости и разделение животных по поведенческим критериям на группы «стресс-устойчивых» и «стресс-предрасположенных» осуществляется с помощью показателя «индекс активности» в тесте «открытое поле», рассчитываемого по таким параметрам, как латентные периоды первого движения и выхода в центр, периферические и центральные амбуляции, число исследованных объектов, время грумминга, уринация и дефекации.

Устойчивость к стрессорным воздействиям сердечно-сосудистых функций и электрическую стабильность сердца сначала оценивали по ЧСС, виду зубцов ЭКГ-сигнала и появлению различных аритмий. Позднее Макарычевым В.А. и соавт.

(1979) был предложен количественный критерий, позволяющий оценивать электрическую стабильность сердца по порогам возникновения желудочковых аритмий (ПЖА) и фибрилляции желудочков (ПФЖ).

Чем выше ПФЖ, тем выше электрическая стабильность сердца. Помимо ПФЖ, для оценки электрической стабильности сердца были предложены и другие критерии (Malkin R.A., Sousa J.J., Ideker R.E. ,1997). Это ULV (upper limit to the vulnerability) - верхний предел уязвимости миокарда к ФЖ (порог уязвимости) и DF - порог дефибрилляции. Чем выше ULV и DF, тем ниже электрическая стабильность сердца.

Но эти методы могут использоваться лишь в научно- исследовательских целях при проведении экспериментов на животных. В то же время нужды практической медицины ставят врачей перед необходимостью иметь в распоряжении точные методы оценки индивидуальной устойчивости различных функциональных состояний пациентов и прогнозирования вероятностей переходов в неустойчивые состояния и патологические режимы. Поэтому разработка количественных методов оценки индивидуальной устойчивости физиологических функций к экстремальным внешним воздействиям имеет важное не только теоретическое, но и практическое значение. В настоящей работе были использованы как экспериментальные методы оценки электрической стабильности сердца с помощью ПФЖ и ПЖА, так и впервые применены разработанные нами (Мезенцева Л.В, 2014) 54 математические и компьютерные методы оценки устойчивости различных состояний кардиодинамики.

Изучение математических моделей физиологических систем начнем с систем первого порядка, которым соответствует одно дифференциальное уравнение первого порядка:

$$\frac{dx}{dt} = f(x, t).$$

Если система автономная, то правая часть уравнений не зависит явно от времени и уравнение имеет вид:

$$\frac{dx}{dt} = f(x). \quad (1)$$

Состояние таких систем в каждый момент времени характеризуется одной единственной величиной – значением переменной x в данный момент времени t .

Рассмотрим плоскость t, x . Решениями уравнения (1): $x(t)$ являются кривые на плоскости t, x , называемые интегральными кривыми (рисунок 1).

Пусть заданы начальные условия $x = x_0$ при $t=0$ или, иначе, пусть на плоскости t, x задана точка с координатами (t_0, x_0) . Если для уравнения (1) выполнены условия теоремы Коши, то имеется единственное решение уравнения (1), удовлетворяющее этим начальным условиям, и через точку (t_0, x_0) проходит одна единственная интегральная кривая $x(t)$.

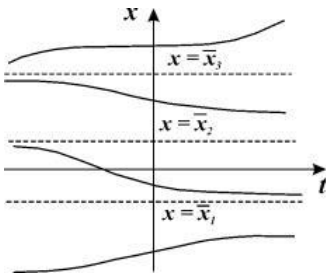


Рис1. Интегральные кривые

Интегральные кривые уравнения (1) не могут пересекаться. Решения уравнения (1) не могут быть периодическими, они монотонны.

Поведение интегральных кривых на плоскости t, x можно установить, не решая в явном виде дифференциального уравнения (1), если известен характер движения изображающей точки на фазовой прямой.

Рассмотрим плоскость t, x , причем фазовую прямую совместим с осью x . Построим на плоскости t, x точку с абсциссой t и с ординатой, равной смещению изображающей точки по оси x в данный момент времени t . С течением времени в соответствии с уравнением (1) изображающая точка будет двигаться по фазовой прямой (рисунок 2), а на плоскости t, x описывать некую кривую. Это будет интегральная кривая уравнения (1).

Решения одного автономного дифференциального уравнения либо уходят в бесконечность (чего не бывает в реальных системах), либо асимптотически приближаются к стационарному состоянию.

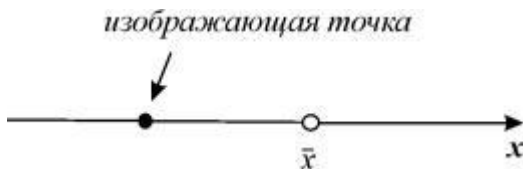


Рис.2 – Фазовая прямая

Стационарное состояние (точка покоя, особая точка, состояние равновесия). В стационарном состоянии значения переменных в системе не меняются со временем. На языке дифференциальных уравнений это означает:

$$\frac{dx}{dt} = 0. \quad (2)$$

Если левая часть уравнения равна нулю, значит равна нулю и его правая часть: $f(x) = 0. \quad (3)$

Корни алгебраического уравнения (2.3): $\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n$ суть стационарные состояния дифференциального уравнения (1). На плоскости (t, x) прямые $x = \bar{x}_i$ – асимптоты, к которым приближаются интегральные кривые. На фазовой прямой (рис. 2) стационарное состояние \bar{x}_i – точка, к которой стремится величина x .

Реальные физиологические (как и биологические) системы испытывают многочисленные флуктуации, переменные при малых отклонениях возвращаются к своим стационарным значениям. Поэтому при построении модели важно знать, устойчивы ли стационарные состояния модели.

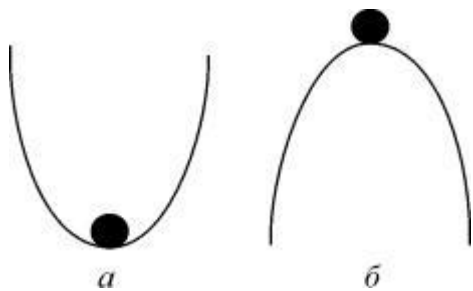


Рис. 3 – К понятию устойчивости состояния равновесия

На рисунке 3 в обоих положениях (а и б) шарик находится в равновесии, т.к. сумма сил, действующих на него, равна нулю. Устойчивое состояние равновесия можно определить так: если при достаточно малом отклонении от положения равновесия система никогда не уйдет далеко от особой точки, то особая точка будет устойчивым состоянием равновесия, что соответствует устойчивому режиму функционирования системы.

Строгое математическое определение устойчивости состояния равновесия уравнения $dx/dt = f(x)$ выглядит следующим образом : Состояние равновесия устойчиво по Ляпунову, если задав сколь угодно малое положительное ε , всегда можно найти такое δ , что

$$|x(t) - \bar{x}| < \varepsilon \quad \text{для } t_0 \leq t < +\infty \quad \text{если } |x(t_0) - \bar{x}| < \delta.$$

Иначе говоря, для устойчивого состояния равновесия справедливо утверждение: если в момент времени t_0 отклонение от состояния равновесия мало ($|x(t_0) - \bar{x}| < \delta$), то в любой последующий момент времени $t > t_0$ отклонение решения системы от состояния равновесия будет также мало: $|x(t) - \bar{x}| < \varepsilon$.

Другими словами: стационарное состояние называется устойчивым, если малые отклонения не выводят систему слишком далеко из окрестности этого стационарного состояния. Пример — шарик в ямке (с трением или без трения).

Стационарное состояние называется асимптотически устойчивым, если малые отклонения от него со временем затухают. Пример — шарик в ямке в вязкой среде.

Стационарное состояние называется неустойчивым, если малые отклонения со временем увеличиваются. Пример: шарик на горке.

Устойчивое стационарное состояние представляет собой простейший тип аттрактора.

Аттрактором называется множество, к которому стремится изображающая точка системы с течением времени (притягивающее множество).

Рассмотрим следующие типы аттракторов:

- устойчивая точка покоя;
- предельный цикл — режим колебаний с постоянными периодом и амплитудой (начиная с размерности системы 2);

- Области с квази-стохастическим поведением траекторий в области аттрактора, например, «странный аттрактор» (начиная с размерности 3).

Аналитический метод исследования устойчивости стационарного состояния (метод Ляпунова).

Метод Ляпунова приложим к широкому классу систем различной размерности, точечным системам, которые описываются обыкновенными дифференциальными уравнениями, и распределенным системам, описываемым уравнениями в частных производных, непрерывным и дискретным.

Рассмотрим метод линеаризации Ляпунова для одного автономного дифференциального уравнения первого порядка. Пусть \bar{x} — стационарное решение уравнения:

$$\frac{dx}{dt} = f(x). \quad (2.1)$$

Пусть система, первоначально находившаяся в стационарном состоянии, отклонилась от него и перешла в близкую точку с координатой: $x = \bar{x} + \xi$, причем $\xi/\bar{x} \ll 1$.

Перейдем в уравнении (1) от переменной x к переменной ξ , т.е. новой переменной будет отклонение системы от стационарного состояния.

Получим:

$$\frac{d(\bar{x} + \xi)}{dt} = \frac{dx}{dt} = f(\bar{x} + \xi)$$

Учтем, что $\left. \frac{dx}{dt} \right|_{x=\bar{x}} = 0$ по определению стационарного состояния.

Правую часть разложим в ряд Тейлора в точке \bar{x} :

$$\frac{d\xi}{dt} = f(\bar{x}) + f'(\bar{x})\xi + \frac{1}{2}f''(\bar{x})\xi^2 + \dots \quad \text{или}$$

$$\frac{d\xi}{dt} = a_1\xi + a_2\xi^2 + \dots, \quad \text{где } a_1 = f'(\bar{x}); \quad a_2 = f''(\bar{x}), \dots$$

Отбросим члены порядка 2 и выше. Останется линейное уравнение:

$$d\xi/dt = a_1\xi, \quad (4)$$

которое носит название линеаризованного уравнения или уравнения первого приближения. Интеграл этого уравнения для $\xi(t)$ находится сразу:

$$\xi(t) = c \cdot \exp(\lambda t), \quad (5)$$

где $\lambda = a_1 = f'(\bar{x})$, c — произвольная постоянная.

Аналогичные рассуждения проводятся при рассмотрении устойчивости стационарных состояний более сложных динамических систем.

Итак, устойчивость стационарного состояния \bar{x} уравнения $dx/dt=f(x)$ определяется знаком производной правой части в стационарной точке.

В случае одного уравнения вопрос об устойчивости состояния равновесия нетрудно решить, рассматривая график функции $f(x)$.

По определению в стационарной точке правая часть уравнения (1) – функция $f(x)$ обращается в нуль.

Здесь возможны три случая (рисунок 4 а,б,в).

1. Вблизи состояния равновесия функция $f(x)$ меняет знак с плюса на минус при возрастании x (рисунок 4а).

Отклоним изображающую точку системы в сторону $x < \bar{x}$. В этой области скорость изменения x $dx/dt = f(x)$ положительна. Следовательно, x увеличивается, т.е. возвращается к \bar{x} . При $x > \bar{x}$ скорость изменения величины x уменьшается, т.к. функция $f(x) \rightarrow 0$. Следовательно, здесь x уменьшается и опять стремится к \bar{x} . Таким образом, отклонения от стационарного состояния в обе стороны затухают. Стационарное состояние устойчиво.

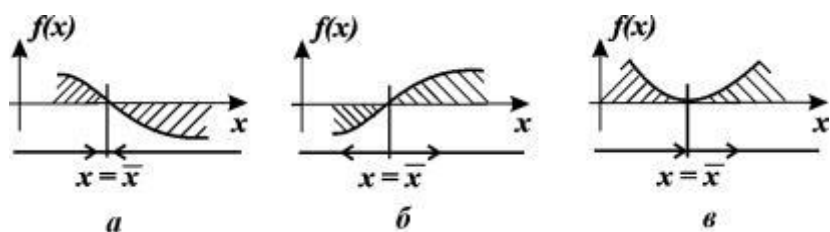


Рис. 4. Определение устойчивости стационарного состояния по графику функции $f(x)$

а – стационарное состояние \bar{x} устойчиво; б, в -стационарное состояние \bar{x} неустойчиво.

2. Вблизи состояния равновесия функция $f(x)$ меняет знак с минуса на плюс при возрастании x (рисунок 4б).

В обоих случаях изображающая точка удаляется от состояния равновесия. Стационарное состояние неустойчиво.

3. Вблизи состояния равновесия функции $f(x)$ не меняет знак (рисунок 4в).

Поскольку $f'(\bar{x}) = 0$, это означает, что изображающая точка, помещенная достаточно близко к состоянию равновесия с одной стороны, будет приближаться к нему, помещенная с другой стороны – удаляться.

Пример.

1. Рост колонии микроорганизмов в организме человека

За время Δt прирост численности равен:

$$\Delta x = R - S,$$

где R – число родившихся и S – число умерших за время Δt особей пропорциональные этому промежутку времени:

$$R(\Delta t, x) = R(x)\Delta t, \quad S(\Delta t, x) = S(x)\Delta t.$$

В дискретной форме:

$$\Delta x = [R(x) - S(x)]\Delta t.$$

Разделив на Δt и переходя к пределу при $t \rightarrow 0$, получим дифференциальное уравнение

$$\frac{dx}{dt} = R(x) - S(x). \quad (6)$$

В простейшем случае, когда рождаемость и смертность пропорциональны численности:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta x, \quad \alpha - \beta = r,$$

$$\frac{dx}{dt} = rx. \quad (7)$$

Разделим переменные и проинтегрируем:

$$\frac{dx}{rx} = dt,$$

$$\ln x = rt + C.$$

Переходя от логарифмов к значениям переменной x и определяя произвольную постоянную C из начальных условий, получим экспоненциальную форму динамики роста.

$$x = x_0 e^{rt}; \quad x_0 = x(t = 0). \quad (8)$$

График функции (8) при положительных (размножение) и отрицательных (вымирание) значениях константы скорости роста представлен на рисунке 5.

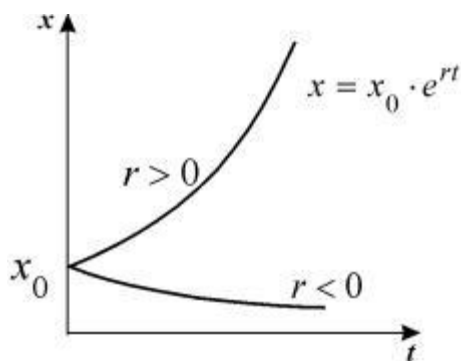


Рис. 5. Экспоненциальная форма динамики роста численности колонии микроорганизмов.

Аналитически решаются следующие виды дифференциальных уравнений.

1. Уравнения с разделяющимися переменными решаются в интегралах. К ним относятся оба приведенные выше примера.
2. Линейные дифференциальные уравнения (не обязательно автономные).
3. Некоторые специальные виды уравнений.

Решение дифференциального уравнения в Excel

Для моделирования и исследования систем и технических объектов табличный редактор Excel имеет все необходимые средства для быстрого создания модели и получения наглядных результатов моделирования.

Динамические объекты – это объекты, для которых нельзя пренебречь изменением состояния во времени – t . Динамические объекты описываются дифференциальными уравнениями. Для исследования и моделирования динамических объектов применяются известные численные методы: метод Эйлера и его модификации, методы Рунге-Кутты и Адамса.

Пусть требуется найти закон движения объекта $y(t)$ на отрезке $[t_0, t_k]$, которому принадлежит t . Задано: дифференциальное уравнение $\frac{dy}{dt} = f(t, y, u(t))$, (1), начальные условия $y(t_0) = y_0$, (2), функция управления $u(t)$.

Допущение, принятое в вычислительной модели метода Эйлера, заключается в том, что на некотором достаточно малом интервале времени h предполагается допустимым пренебречь изменением производной y_0 . Задача решается в дискретном времени. Множество равноотстоящих моментов времени $T = (t_0, t_1, t_2, \dots, t_k)$ и множество значений функции y_i в эти моменты времени определяют закон движения объекта. На основании (1) и (2) организуются рекуррентные вычисления (табл. 1), где $h = t_i - t_{i-1}$, $i = 1..k$.

Таблица. Формулы метода Эйлера (объект 1-го порядка)

i	t_i	y_i	$y'_i = f(t_i, y_i, u_i)$	Δy_i
0	t_0	y_0	$y'_0 = f(t_0, y_0, u_0)$	$\Delta y_0 = y'_0 h$
1	t_1	$y_1 = y_0 + \Delta y_0$	$y'_1 = f(t_1, y_1, u_1)$	$\Delta y_1 = y'_1 h$
2	t_2	$y_2 = y_1 + \Delta y_1$	$y'_2 = f(t_2, y_2, u_2)$	$\Delta y_2 = y'_2 h$
...
K	t_k	$y_k = y_{k-1} + \Delta y_{k-1}$	$y'_k = f(t_k, y_k, u_k)$	$\Delta y_k = y'_k h$

Перенос формул таблиц на лист книги Excel с учетом правил ввода формул позволяет получить табличную модель процесса движения. Начальный момент времени (t_0) и начальные условия (y_0) вводятся как числовые константы. Формула вводится только в верхнюю ячейку каждого столбца. Остальные ячейки заполняются путем копирования с помощью перетаскивания маркера заполнения вниз по столбцу.

Метод Эйлера может быть применен к решению дифференциальных уравнений высоких порядков, а также к решению систем дифференциальных уравнений. При этом математическое описание объекта должно быть приведено к системе N дифференциальных уравнений первого порядка, где N – порядок исходного дифференциального уравнения или системы уравнений. Схемы приведения можно найти в [4].

Для дифференциального уравнения N -го порядка рекуррентные формулы будут иметь следующий вид

$$y_{i,q} = y_{i-1,q} + \Delta y_{i-1,q}, \text{ где } \Delta y_{i-1,q} = h f_1(t_{i-1,q}, y_{i-1,q}, z_{i-1,q}), i = 0, 1, 2, \dots, k; q = 1, 2, \dots, N. (6)$$

В таблицу нужно добавить столбцы для представления всех переменных состояния y_q , их производных y'_q , и приращений значения функций Δy_q на интервале h .

В качестве примера на рисунке представлены расчеты свободного движения объекта 2-го порядка. Закон движения объекта определяется параметрами: коэффициентом передачи K , постоянной времени T и коэффициентом затухания γ . Точность расчетов определяется выбранным шагом дискретизации времени. Эти данные для выбранного объекта вводятся в 4 первых ячейки шестой строки листа. Для примера выбран приведенный объект, коэффициент передачи которого и постоянная времени равны 1.

Стандартная форма дифференциального уравнения:

$$y_1' = y_2, (3)$$

$$y_2' = \frac{K}{T^2} u - \frac{1}{T^2} y_1 - \frac{2r}{T} y_2, (4)$$

Начальные условия и задающая функция:

$$y_1(0) = y(0) = 1, y_2(0) = y'(0) = 0, u(t) = 0. (5)$$

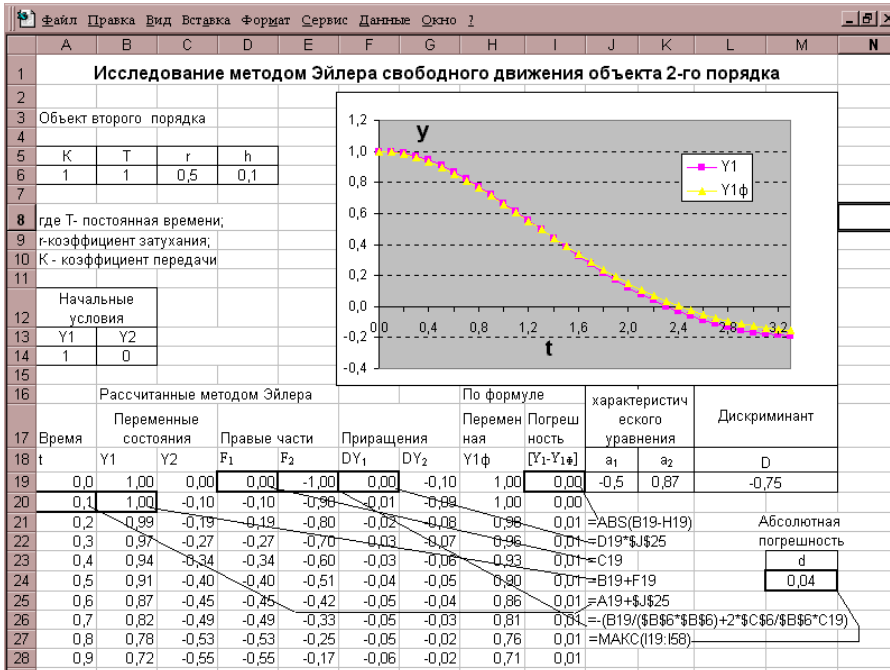


Рисунок 5. Результаты расчетов

В диапазоне ячеек J19:L19 вычисляются дискриминант и корни характеристического уравнения. Для исследования погрешности метода вычисляется $Y1\phi$ по формуле свободной составляющей переходного процесса.

Правые части (3) и (4) уравнений обозначены в таблице соответственно $F1$ и $F2$, используются для вычисления производных переменных состояния $y1$ и $y2$.

Предложенная методика легко распространяется на исследования движения объектов любых порядков, как линейных, так и нелинейных. Задающее воздействие $u(t)$ может быть описано формулами либо представлено таблично. Для расчета переходных процессов в сложных системах следует применить прием, принятый в теории регулирования. Представить систему в виде структурного соединения типовых динамических звеньев. В таблице организовать расчеты переходных процессов типовых динамических звеньев, соединенных в соответствии со структурной схемой объекта. При этом ячейки, вычисляющие выходной сигнал первого звена, будут соответствовать входному сигналу второго.

От пользователя не требуется умений использования специализированных программных систем. Предложенную методику рекомендуется использовать в учебном процессе в дисциплинах, освещающих переходные процессы в электрических цепях и системах управления, а также в дисциплинах, представляющих численные методы решения инженерных задач.

Решение Обыкновенных Дифференциальных Уравнений (ОДУ) в MatchCad

Как уже отмечалось ОДУ первого порядка называется уравнение $F(x,y,y')=0$
 F – известная функция трех переменных; x – независимая переменная на интервале интегрирования $[a,b]$; y – неизвестная функция; y' – ее производная.

Функция $y(x)$ является решением дифференциального уравнения, если она при всех $x \in [a,b]$ удовлетворяет уравнению

$$F(x,y(x),y'(x))=0$$

График решения $y(x)$ называется интегральной кривой дифференциального уравнения. Если не заданы начальные условия, таких решений $y(x)$ будет множество. При известных начальных условиях $y(x_0)=y_0$ решение $y(x)$ будет единственным. Вычислительный процессор MathCAD может работать только с нормальной формой ОДУ. Нормальная форма ОДУ – это ОДУ, разрешенное относительно производной $y'=f(x,y)$

Для численного интегрирования ОДУ в MathCAD имеется выбор – либо использовать вычислительный блок Given/Odesolve, либо встроенные функции. Оба способа обладают одинаковыми возможностями, но при использовании блока решения запись уравнений более привычна и наглядна, однако отдельная функция может быть использована в составе других функций и программ. Рассмотрим оба варианта решения.

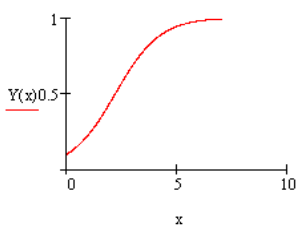
Вычислительный блок Given/Odesolve

Ниже приведены два примера для решения дифференциальных уравнений первого и второго порядка с использованием вычислительного блока решения Given/Odesolve.

given

$$y'(x) = y(x) - y(x)^2 \quad y(0) = 0.1$$

$Y := \text{odesolve}(x,10) \quad x := 0, 0.01 \dots 10$



$$Y(1) = 0.232$$

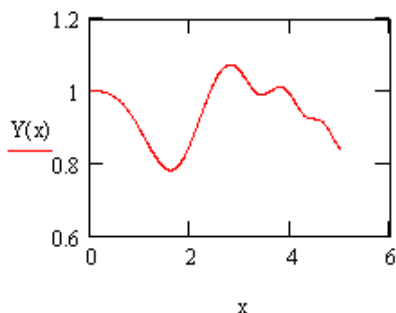
$$Y(3) = 0.691$$

given

$$y''(x) = \sin(y'(x) - x \cdot y(x) + x^2) \quad y(0) = 1 \quad y'(0) = 0$$

$Y := \text{odesolve}(x, 5)$

$x := 0, 0.01 \dots 5$



$Y(1) = 0.892$

$Y(3) = 1.053$

Вычислительный блок для решения одного ОДУ состоит из трех частей:
ключевое слово `given`;

ОДУ и начальные условия, записанные с помощью логического равенства;
встроенная функция `Odesolve(x, b)` относительно независимой переменной x на интервале $[a, b]$; b – верхняя граница отрезка интегрирования. Допустимо и даже предпочтительнее задание функции `Odesolve(a, b, step)` с тремя параметрами, где `step` – внутренний параметр численного метода, определяющий количество шагов; чем больше `step`, тем с лучшей точностью будет получен результат, но тем больше времени будет затрачено на его поиск.

Функция `Odesolve` возвращает решение задачи в виде функции. Эта функция не имеет символьного представления и может только вернуть численное значение решения уравнения в любой точке интервала интегрирования.

Функция `Odesolve` использует для решения дифференциальных уравнений наиболее популярный алгоритм Рунге-Кутты четвертого порядка, описанный в большинстве книг по методам вычислений. Он обеспечивает малую погрешность для широкого класса систем ОДУ за исключением жестких систем. Если щелчком правой кнопки мыши на блоке формул с функцией `Odesolve` вызвать контекстное меню, то можно изменить метод вычисления решения, выбрав один из трех вариантов: `Fixed` – метод Рунге-Кутты с фиксированным шагом интегрирования (этот метод используется по умолчанию), `Adaptive` – также метод Рунге-Кутты, но с переменным шагом, изменяемым в зависимости от скорости изменения функции решения, `Stiff` – метод, адаптированный для решения жестких уравнений и систем (используется так называемый метод PDAUS).

Альтернативный метод решения ОДУ заключается в использовании одной из встроенных функций: `rkfixed`, `Rkadapt`, или `Bulstoer`. Все они решают задачу Коши для системы дифференциальных уравнений первого порядка, но каждая из них использует для этого свой метод. Для простых систем не играет большой роли, какой метод использовать – все равно получите решение достаточно быстро и с высокой

точностью. Но для сложных или специфических систем бывает, что некоторые методы вообще не могут дать удовлетворительного решения за приемлемое время. Именно для таких сложных, но не редких случаев в MathCAD и введено несколько различных методов решения систем ДУ.

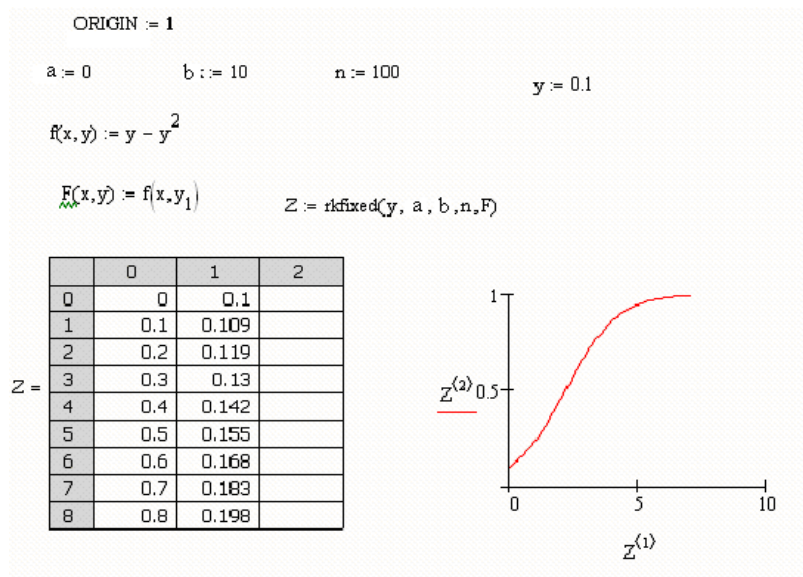
`rkfixed` – метод Рунге-Кутты с фиксированным шагом интегрирования. Самый простой и быстрый метод, но далеко не всегда самый точный. Полностью аналогичен использованию функции `Odesolve` с выбранным в контекстном меню методом `Fixed`.

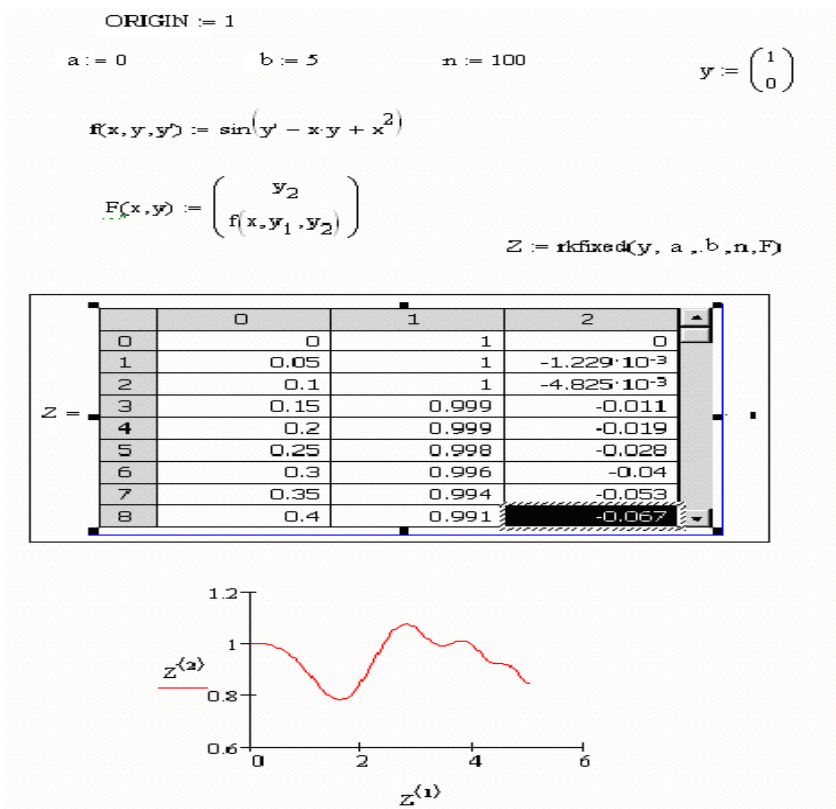
`Rkadapt` – метод Рунге-Кутты с переменным шагом интегрирования.

Величина шага адаптируется к скорости изменения функции решения. Данный метод позволяет эффективно находить решения уравнений, в случае если оно содержит как плавные, так и быстро меняющиеся участки. Там, где решение меняется слабо, шаги выбираются более редкими, а в областях его сильных изменений – частыми. В результате для достижения одинаковой точности требуется меньшее число шагов, чем для `rkfixed`. Полностью аналогичен использованию функции `Odesolve` с выбранным в контекстном меню методом `Adaptive`.

`Bulstoer` – метод Булирша – Штера. Этот метод более эффективен, чем метод Рунге-Кутты, в случае если решение является плавной функцией.

Имена функций `Rkadapt` и `Bulstoer` начинаются с прописной буквы. В MathCAD для некоторых имен функций неважно, с какой буквы они записаны, но для перечисленных функций это принципиально, т.к. в MathCAD также существуют функции с такими же именами, только записанные с маленькой буквы – `rkadapt`, `bulstoer`. Эти функции используются в тех случаях, когда важным является решение задачи в конечной точке интервала интегрирования.





Выше приведены примеры решения тех же дифференциальных уравнений первого и второго порядка, которые были решены с использованием вычислительного блока Given/Odesolve.

Применение встроенных функций в документах MathCAD выглядит сходным образом, т.е. функции Rkadapt и Bulstoer имеют тот же синтаксис, что и выше приведенная функция rkfixed.

Назначение аргументов в этих встроенных функциях следующее:

y – вектор начальных значений неизвестных функций, входящих в систему. В случае одного уравнения и одной неизвестной функции – это просто число.

a – начало отрезка, на котором ищется решение системы (отрезка интегрирования). Именно в этой точке значения неизвестных функций принимаются равными элементам вектора y .

b – конец отрезка интегрирования.

n – количество частей, на которые разбивается отрезок $[a, b]$ при решении системы. Чем больше это число, тем точнее получается решение, но расчет занимает больше времени.

$F(x,y)$ – векторная функция, элементы которой содержат правые части уравнений системы в нормальной форме (когда левые части – первые производные от соответствующих функций, а в правых частях производные отсутствуют).

Аргументами этой функции являются вектор y , элементы которого соответствуют различным неизвестным функциям системы, и скалярный аргумент x , соответствующий независимой переменной в системе.

В случае одного уравнения функция F может быть скалярной функцией, зависящей от двух скалярных переменных x и y .

Возвращаемым значением всех вышеперечисленных встроенных функций является матрица. Первый столбец этой матрицы – это точки, на которые разбивается отрезок $[a, b]$, а остальные столбцы – это значения функций системы в этих точках. Если в аргументе функции `rkfixed` было указано количество частей $n = 100$, то матрица будет содержать 101 строку вместе с начальной.

Решение систем обыкновенных дифференциальных уравнений.

Для численного интегрирования систем ОДУ в MathCAD также имеется выбор – либо использовать вычислительный блок `Given/Odesolve`, либо встроенные функции `rkfixed`, `Rkadapt` и `Bulstoer`.

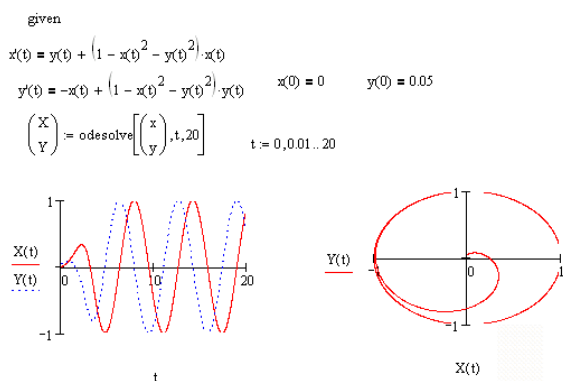
При решении систем ОДУ MathCAD требует, чтобы система ОДУ была представлена в нормальной форме (когда левые части – первые производные от соответствующих функций, а в правых частях производные отсутствуют):

$$Y'(t) = F(t, Y(t)),$$

где Y и Y' – соответствующие неизвестные векторные функции переменной t , а F – вектор правых частей системы уравнений первого порядка. Именно векторное представление используется для ввода системы ОДУ в среде MathCAD.

Если в систему ОДУ входят и уравнения высших порядков, то оно тоже сводится к системе уравнений первого порядка, как было показано выше. При этом количество нулевых условий для вычислительного блока `Given/Odesolve`, а также размер вектора начальных условий y и размер вектора правых частей $F(x,y)$ для встроенных функций `rkfixed`, `Rkadapt` и `Bulstoer` должны быть равны сумме порядков всех уравнений.

Вначале покажем решение систем ОДУ первого порядка с использованием вычислительного блока `Given/Odesolve`



Функция `Odesolve` для системы ОДУ имеет несколько иной, по сравнению с одним уравнением, синтаксис. Теперь она возвращает вектор функций, составляющих решение системы. Поэтому в качестве первого аргумента функции нужно ввести вектор, состоящий из имен функций, использованных при вводе системы. Второй и третий аргументы то же самое, что и в задаче с одним ОДУ.

Решение системы ОДУ показано на графике слева. Как известно, решения ОДУ часто удобнее изображать не в таком виде, а в фазовом пространстве, по каждой из осей которого откладываются значения каждой из найденных функций (как показано на рисунке справа). При этом аргумент входит в них лишь параметрически. В рассматриваемом случае двух ОДУ такой график – фазовый

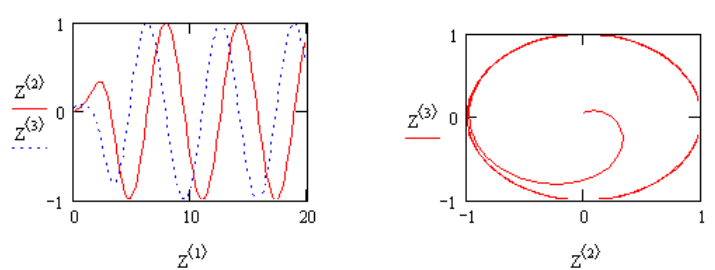
портрет системы – является кривой на фазовой плоскости. В общем случае, если система состоит из N ОДУ, то фазовое пространство является N – мерным. При N > 3 наглядность теряется, и для визуализации фазового портрета приходится строить его различные проекции.

Рассмотрим решение этой же системы ОДУ первого порядка с использованием встроенной функции rkfixed.

```

ORIGIN := 1
x(t) = y(t) + (1 - x(t)^2 - y(t)^2) * x(t)
y(t) = -x(t) + (1 - x(t)^2 - y(t)^2) * y(t)
a := 0    b := 20    n := 100    y := ( 0
                                0.05 )
F(t,y) := [ y2 + [1 - (y1)^2 - (y2)^2] * y1
            -y1 + [1 - (y1)^2 - (y2)^2] * y2 ]
Z := rkfixed(y, a, b, n, F)

```



Полученное решение полностью соответствует вышеприведенному решению с использованием вычислительного блока Given/Odesolve. Следует отметить, что начальные условия здесь задаются в виде вектора y, а функциям x(t) и y(t) соответствуют элементы этого вектора y1 и y2. Вектор начальных условий y и вектор правых частей F имеют размер равный двум, т.к. система состоит из двух уравнений первого порядка. Для системы ОДУ, состоящей из двух уравнений второго порядка, размер этих векторов будет равен четырем

$$y := \begin{pmatrix} x(0) \\ x'(0) \\ y(0) \\ y'(0) \end{pmatrix} \quad F(t,y) := \begin{pmatrix} y_2 \\ f1(t,y_1,y_2,y_3,y_4) \\ y_3 \\ f2(t,y_1,y_2,y_3,y_4) \end{pmatrix}$$

Порядок выполнения работы.

1. Скорость укорочения мышцы описывается уравнением

$$\frac{dx}{dt} = B(x_0 - x),$$

где x_0 — полное укорочение мышцы; B — постоянная зависящая от грузки; x — укорочение мышцы в данный момент. Найти закон сокращения мышцы, если в момент времени $t=0$ величина укорочения мышцей была равна 0. В Excel и MathCad получите виды решения уравнения в зависимости от полного укорочения мышц и постоянной B . Постройте решения в плоскости указанных параметров. Сделайте выводы.

2. Если при прохождении через слой кожи толщиной 1 мм поглощается половина первоначального количества света, то какая то часть этого количества дойдет до глубины 0,5 см м? Количество света, поглощенного при прохождении через слой кожи, пропорционально толщине слоя и количеству света, падающего на его поверхность. Получите дифференциальное уравнение и решите его в MathCad.

3. Если первоначально количество фермента равно 1 г, а через 1 ч становятся равным 1,2 г, то чему оно будет равно через 5 ч после начала брожения? Скорость прироста фермента считать пропорциональной его наличному количеству.

4. Скорости ферментативных каталитических реакций в процессе терапевтических процедур иногда подсчитываются следующему уравнению:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{k(a-x)}{1+k'(a-x)},$$

где x - концентрация продукта в момент времени t ; a - начальная концентрация реагента. Найдите закон зависимости изменения концентрации продукта от времени. В MathCad получите виды решения уравнения в зависимости от начальной концентрации реагента полного укорочения мышц и постоянной K . Постройте решения в плоскости указанных параметров. Сделайте выводы.

5. По приведенным в приложении 1 пульсограммам до и после нагрузки методом численного дифференцирования оцените параметры дифференциального уравнения первого порядка и исследуйте его на устойчивость (возможно применения инструментария средств MathLab). Сделайте сравнительные выводы.

Примечание: для каждого варианта формируется выборка объемом 64 измерений, начиная с индекса равному удвоенному значению порядкового номера студента в группе.

6. Постройте спектр Фурье по данным фотоплетизмограммы (до и после нагрузки) – приложение 2. Условно считая ведущими две частоты, восстановите по ним соответствующие дифференциальные уравнения, передаточные функции. По первым получите решение и сравните с исходными данными (построив соответствующие графики).

По вторым – исследуйте передаточные функции на устойчивость.

6. Оформите отчет.

Контрольные вопросы

1. Что называется аттрактором?

2. Как решается дифференциальное уравнение первого порядка?

3. Какому передаточному звену управляющей системы соответствует дифференциальное уравнение первого порядка?
4. Как сделать поведение физиологической системы, описываемой в первом приближении дифференциальным уравнением первого порядка устойчивым?
5. Приведите примеры применения дифференциальных уравнений в биологии и медицине.
6. Приведите примеры описания с помощью систем дифференциальных уравнений гемодиализа.
7. Приведите пример применения дифференциальных уравнений в экологической медицине.

Практическая работа №4. Кибернетическое исследование физиологических систем регуляции температуры и потоотделения

Цель работы: овладеть навыками организации, проведения и обработки экспериментов по исследованию с кибернетической точки зрения реакции систем терморегуляции и теплообмена (на основе анализа потоотделения) на внешние раздражители.

Краткие теоретические сведения

1. Исследование потоотделения у человека.

Кожа человека содержит порядка 2-3 миллионов акриновых потовых желез. Они распределяются по всей поверхности тела, за исключением губ, головки полового члена, внутренней поверхности крайней плоти и клитора. Распределение потовых желез на поверхности тела неравномерно. Наибольшее их количество находится на ладонях и подошвах, где на 1 см² приходится, соответственно, 424 и 416 потовых желез. Функция потовых желез стимулируется при повышении температуры окружающей среды и увеличения теплопродукции организма.

Эксперимент осуществляется следующим образом:

В течении 15-30 минут исследуется потоотделение у человека при комнатной температуре. Для этого определяют массу тела, затем смазывают различные участки тела спиртовым раствором иода и после его высыхания на этих местах фиксируют кусочки хлопчатобумажной ткани, пропитанной раствором крахмала. Через 15-30 минут вновь определяют массу тела и судят об интенсивности потоотделения по изменению кусочков ткани.

Затем испытуемый «нагревается» тепловентилятором и повторяется исследование.

Затем испытуемый совершает определенную работу и повторяется исследование.

По цветам кусочков ткани делается вывод о влиянии внешней температуры и работы на интенсивность потоотделения.

Примечание: используйте секундомер и видеозапись (с помощью смартфона) для измерения скорости изменения цвета ткани.

2. Исследование влияния кровообращения в поддержке температуры участков тела.

В поддержке температуры различных участков тела большую роль играет кровообращение. Циркулирующая кровь нагревается в органах и переносит теплоту к другим отделам тела, где количество образующейся теплоты невелико или происходит усиленная теплоотдача.

Для выяснения процесса влияния кровообращения на температуру тела (сопротивление БАТ, формы и спектра ФПГ) проводится следующий опыт.

Испытуемый кладет руку на стол и держит ее в спокойном состоянии, не напрягая мышц. На плечо накладывается манжетка от манометра и с помощью электротермометра измеряется исходная температура пальца. Затем в манжетку накачивается давление. В течении 10 минут (с интервалом в 1 минуту) регистрируют электротемпературу конца пальца. Затем выпускается воздух и осуществляется аналогичное измерение.

Опыт повторяется для кисти и предплечья (через 15-20 минутный перерыв)

Порядок выполнения.

1. Провести эксперимент исследования потоотделения у человека. Результаты оформите в виде таблицы.
2. Провести эксперимент по исследованию влияния кровообращения в поддержке температуры участков тела. Результаты занести в таблицу и построить графики. Получите математическую модель, отражающую реакцию во времени температуры различных участков тела на перепадение сосудов во времени. Подберите наиболее близкие передаточные функции.
3. Повторите эксперимент п.2, используя в качестве функции отклика сопротивление БАТ (с одновременной фиксацией температуры) на соответствующих участках тела.
4. Повторите эксперимент п.2, используя в качестве функции отклика результаты ФПГ (с одновременной фиксацией температуры ФПГ и БАТ), фиксируемые в течении 5 секунд. Сравните изменения формы и спектров ФПГ.
5. Повторите эксперимент, используя в качестве функций отклика давление, сопротивление БАТ и температуру, а в качестве аргумента – кровенаполняемость. Для этого в покое снимите ФПГ с мизинца руки (измерьте давление, пульс, температуру, сопротивление БАТ). Сдавите фалангу мизинца на 15-20 секунд и быстро измерьте давление, температуру и сопротивление БАТ.
6. Оформите отчет.

Контрольные вопросы

1. Как влияет кровоснабжение на регулирование температуры тела у млекопитающих?
2. Как влияет кровоснабжение на регулирование температуры тела у хладнокровных?
3. Обеспечивается ли стабильность температуры у растений (если -да, то как)
4. Обеспечивается ли стабильность температуры у растений-хищников (если – да, то как)?
5. Поясните роль потоотделения в терморегуляции тела у человека?
6. Каким образом повышение температуры связано с характеристиками ФПГ?
7. Каким образом сопротивление БАТ связано с характеристиками давления?
8. Возможно ли изменение давления при изменении кровоснабжения в конечности принудительным способом?

Библиографический список

1. Артеменко М.В., Калугина Н.М., Добровольский И.И. Формирование на основе анализа функциональных связей и структуры данных множества информативных признаков – кортежа лингвистических переменных //Российско-китайский научный журнал «Содружество», 2016, №1(1), стр.21-26
2. Барский А.Б. Логические нейронные сети - М.: НОУ «Интуит», 2016.– 492с.
3. Воронцов, И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М. Здоровье. Опыт разработки и обоснование применения автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья. – СПб.: ООО «ИПК «Коста»Б, 2006. – 432 с.
4. Гудкова, Л. К. Популяционная физиология человека. Антропологические аспекты [Текст] : [монография] / Л. К. Гудкова ; Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Биологический факультет. - М. : ЛКИ, 2008. - 316 с.
5. Демидова Л.А., Кираковский В.В., Пылькин А.Н. Принятие решений в условиях неопределенности. – 2-е изд., перераб. – М.: Горячая линия – Телеком, 2015. – 283 с.
6. Жвалевский О.В.. Отбор информативных признаков: постановка задачи и методика ее решения // Труды СПИИРАН. 2007. Вып. 4. стр. 416-426.
7. Загоруйко Н.Г., Кутненко О. А. Алгоритм GRAD для выбора информативного подпространства признаков Институт Математики СО РАН, (точка доступа <http://pandia.ru/text/78/248/79351.php>)
8. Лбов Г.С., Старцева Н.Г. Логические решающие функции и вопрос статистической устойчивости решений Новосибирск: Изд-во Ин-та математики, 1999. 212 с.
9. Научная библиотека избранных естественно-научных изданий / URL: <http://sernam.ru/>
10. Орлов А.А. Принципы построения архитектуры программной платформы для реализации алгоритмов метода группового учета аргументов / А.А. Орлов // Управляющие системы и машины.-2013. - №2. -стр.65-71
11. Популяционная структура человечества / http://biomed.szgmu.ru/SZGMU_SITE/TL_Abstracts_of_lectures/Population_structure_of_humanity.html
12. Саати Томас Л. Принятие решений при зависимостях и обратных связях: аналитические сети. Пер. с англ./Науч. ред. А.В. Андрейчиков, О.Н. Андрейчикова. Изд. 4-е. – М.: ЛЕНАНД, 2015. – 360 с.

13. Физиология человека [Текст] : учебник / под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. - Изд. 3-е, стер. - Москва : Медицина, 2013. - 664 с