

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ КАРДИОФИЗИКИ

Москаленко А.В.,*ведущий программист Лаборатории обработки данных
ИМПБ РАН — филиала ИПМ им. М.В. Келдыша РАН***Тетюев Р.К.,***кандидат физико-математических наук
старший научный сотрудник Лаборатории обработки данных,
ИМПБ РАН — филиала ИПМ им. М.В. Келдыша РАН***Махортых С.А.***кандидат физико-математических наук
заведующий Лабораторией обработки данных
ИМПБ РАН — филиала ИПМ им. М.В. Келдыша РАН*

MATHEMATICAL BASES AND PERSPECTIVES OF CARDIOPHYSICS

Moskalenko A.,*Leading programmer, Laboratory of Data Processing of
IMPB RAS — Branch of KIAM RAS***Tetuev R.,***Cand. Sc. (Physics and Mathematics),
Senior Researcher, Laboratory of Data Processing of
IMPB RAS — Branch of KIAM RAS***Makhortykh S.***Cand. Sc. (Physics and Mathematics),
Head of Laboratory of Data Processing of
IMPB RAS — Branch of KIAM RAS*DOI: [10.24412/9215-0365-2020-56-2-13-32](https://doi.org/10.24412/9215-0365-2020-56-2-13-32)**Аннотация**

Отражены основные вехи становления российской физики сердца (кардиофизики) как подраздела математической физики. Проведено сравнение международного проекта «Физиом», который позиционируется его создателями как часть современной физиологии, и проекта «Российский Физиом», который развивается как математическая физика биообъектов. Сформулированы уточнённые определения таких базовых понятий как «сигнал», «колебание», «бифуркационная память», «спектральная рекомпозиция», «внутриспектральные преобразования», «интегративный подход» и некоторых других. Проанализированы и описаны преимущества использования обобщённого спектрально-аналитического метода для решения задач кардиофизики, связанных с математическим моделированием или с обработкой биомедицинских сигналов. На основе анализа данных официальной медицинской статистики показано, что только путём автоматизации массового доврачебного обследования возможно решить проблему диспропорции между врачами и обследуемыми лицами.

Abstract

The most significant milestones of the formation of Russian cardiovascular physics (cardiophysics) as a subsection of mathematical physics are reflected. The review gives a comparison between the international Physiome Project, which is positioned by its creators as part of modern physiology, and the project “Russian Physiome,” which is developing as mathematical physics of bioobjects. Refined definitions of such basic concepts as “signal”, “oscillation”, “bifurcation memory”, “spectral recomposition”, “intraspectral transformations”, “integrative approach” and some others are formulated. The advantages of using the generalized spectral-analytical method for solving cardiophysical tasks related to mathematical modeling or processing of biomedical signals are analyzed and described. Based on the analysis of official medical statistics, it is shown that the problem of imbalance between doctors and subjects can be solved only by automating a mass pre-medical examination.

Ключевые слова: математическая физика биологических объектов, кардиофизика, математическое моделирование, динамические системы, интегративизм в биологии, нелинейная динамика, теория колебаний, спектральный анализ сигналов, ОСАМ, Физиом.

Keywords: mathematical physics of biological objects, cardiophysics, mathematical modeling, dynamical systems, integrationism in biology, nonlinear dynamics, oscillation theory, spectral analysis of signals, GSAM, Physiome Project.

1. Исторические замечания

Стремительное развитие науки в XXI веке повлекло укрепление научного течения, обозначаемого как «физика сердца» (кардиофизика), которое призвано произвести ревизию знаний, сформированных прежде в рамках биофизики сердца [47]. Обоснование необходимости смены кардиологической парадигмы было представлено ранее [49, 101].

Термин cardiophysics для обозначения современного междисциплинарного подхода к изучению работы сердца в англоязычной литературе предложил в 2004 г. польский учёный Збигнев Р. Струзик [112]; позже этот термин употреблён и в других англоязычных научных работах [100, 101]. В мае 2005 г. в Германии был проведён междисциплинарный семинар, по итогам которого было заявлено [118],

что «задача сердечно-сосудистой физики заключается в разработке высокотехнологичных методов, которые, с одной стороны, смогут дополнять и заменять дорогостоящие медицинские устройства, а с другой — улучшать медицинскую диагностику с уменьшением риска пациента» (перевод наш — авторы). Известно [49], что «кардиофизика» (аналог *cardiophysics*) впервые в русскоязычной официальной научной литературе появился в 2016 г. [47], и, таким образом, на секции кардиофизики регулярной конференции «Математическая биология и биоинформатика» 20 октября 2016 года состоялось официально первое в России собрание специалистов в области кардиофизики. В качестве полного названия в английском и немецком языках используются, соответственно, термины *cardiovascular physics* и *Kardiovaskuläre Physik* [88, 118] — и, таким образом, в русском языке им должны соответствовать такие названия, как «физика сердечно-сосудистой системы», «физика сердца».

История становления физики сердца в России была изложена недавно достаточно детально в обзоре [49]; там же описаны основные различия научных направлений «биофизика сердца» и «кардиофизика». В частности утверждается, что «кардиофизика является частью именно математической физики сердца в современной науке» [49], в то время как биофизика в российском делении наук отнесена к биологическим наукам; существенные различия обусловлены также и принципиальными идеологическими разногласиями (интегративизм против редукционизма). «Важно подчеркнуть, что математическая физика сердца (кардиофизика) формируется вовсе не как некое обобщение "биофизики сердца"; а как междисциплинарное направление, соединяющее математическую физику и кардиологию» [49]. Следует ожидать, что дистанция между кардиофизикой и биофизикой сердца постепенно и неотвратно будет сокращаться, однако в настоящее время она остаётся ещё весьма заметной [48]. Вместе с тем, кардиофизику рассматривать также следует и как неотъемлемую часть современной теоретической кардиологии, поскольку любая современная научная немалыма без математики и должна базироваться на знаниях об универсальных законах физического мира.

История становления современных концепций в кардиологии была уже прежде нами достаточно детально рассмотрена [27, 49, 100, 101], поэтому напомним здесь лишь самые значимые вехи. Предположение, что описать живое существо возможно при помощи тех же средств, которыми наука описывает неживые объекты, сформировалось ещё в XVI—XVIII веках. Поскольку в те времена успех имела наука, ныне указываемая как «классическая механика», то и живые существа описывать поначалу пытались в виде механических устройств. Весьма важным этапом в понимании живой природы вообще и причин нарушений деятельности сердца, в частности, явилось открытие «животного электричества». Оно довольно скоро привело к развитию некоторого обобщенного описания таких свойств биологической материи, которые прежде казались несопоставимыми. Например, непросто было углядеть нечто общее в деятельности мозга и мышц, нечто общее между мышечной силой и «си-

лой мысли». Обнаружение «животного электричества» и в нервной ткани, и в мышечной ткани — т. е. процесса, которому исследователи-физиологи дали название «возбуждение», — выявлению такой общности весьма содействовало. Развитие учения о возбудимых тканях живого организма, совершенно нового для того времени, явилось важным обобщением тех экспериментальных данных, которые удалось накопить к концу XIX века. Вытеснив прежние представления об особой «живой субстанции», новый физиологический язык в течение всего XX века всецело господствовал среди специалистов, чей труд был связан с исследованием биологических объектов; но, в сущности, господство это явилось лишь прямым следствием проникновения редукционизма (механистического подхода) в науки о живой материи — что себя проявило, в частности, и в недопустимо упрощённом моделировании сложных биологических систем. Физиологический подход к описанию работы сердца свёлся в основном к электрофизиологическим исследованиям, а позже к исследованию ионных каналов клеточных мембран, — но практически лишь исключительно с целью поиска обоснований электрофизиологического редукционизма. В частности, электрокардиография на многие годы стала доминирующим способом диагностики нарушений работы сердца и сердечной деятельности. Сердечную деятельность физиологи свели в значительной степени к электрическим проявлениям сердечной деятельности, а их — к работе ионных каналов клеточной мембраны, и долгое время такое восприятие оставалось доминирующим.

Однако к середине XX века накопилось довольно много экспериментальных результатов, которые плохо укладывались в рамки ограничений, установленных физиологическим языком. Настало время для нового обобщения. И такое обобщение было сделано и повлекло разработку нового, более универсального языка — языка биофизического. Новый язык позволил не только воспроизвести описание того, что уже было описано ранее в рамках физиологии, но позволил он также в единых терминах представить широкий круг экспериментального материала, с описанием которого язык физиологов уже плохо справлялся. В частности, в рамках биофизики развивается теория возбудимых сред и автоволновых процессов — для замещения и дополнения физиологической теории возбудимых тканей.

Значимость биофизического периода развития биологии обусловлена и тем обстоятельством, что именно в рамках биофизики распространённой практикой стало использование математического моделирования биологических процессов. И здесь необходимо упомянуть заслуги ван дер Поля, которому принадлежит первенство в использовании концептуальных математических моделей сердца (см., напр. [86]).

Развитие биофизических концепций привело к существенному углублению понимания хорошо известных ранее явлений, для адекватного описания которых физиологического языка оказалось недостаточно; вместе с тем, биофизический редукционизм в какой-то момент стал препятствием на пути развития биологических наук (см., напр., [27, 47, 49] и литературу там).

Биофизический редукционизм проявляется, в частности, в игнорировании концепции «грубость системы», которая в классической теории колебаний известна издавна и была предложена ещё А. А. Андроновым и Л. С. Понтрягиным [3, 4]. Сущность её состоит в запрете редукции системы уравнений в тех случаях, когда нарушено условие грубости системы. В классическом труде [4, с. 18–19] Андронов предложил следующую интерпретацию понятия «динамические системы»: «процессы, отображаемые математической динамической моделью и соответствующие процессам реальным», должны быть «устойчивыми как по отношению к малым изменениям переменных состояния и их первых производных, так и по отношению к малым изменениям самой математической модели. Первое приводит к понятию устойчивости состояний равновесия модели и процессов в ней, второе — к понятию грубости динамических систем». Этими двумя требованиями были достаточно строго очерчены рамки, в которых сохраняется научная обоснованность использования динамических систем для описания систем реальных. Само условие грубости сводится к требованию сохранения топологической эквивалентности фазовых пространств исходной системы и системы редуцированной (т.е. при внесении малых изменений в систему). При нарушении условия грубости указанная топологическая эквивалентность отсутствует, — что обычно приводит к недопустимости проведения редукции системы, а игнорирование этого обстоятельства часто приводит к логическим ошибкам в научных выводах — отождествление суждения, истинного при некоторых ограничивающих условиях («истинного относительно»), с таким же по содержанию суждением, но рассматриваемым безотносительно к этим условиям («истинного безотносительно») [7 с. 62].

Ещё одним источником ошибок в редуцированных биофизических моделях и в проводимых и их использовании биофизических исследованиях может оказываться игнорирование того математического факта, что теорема о существовании и единственности решения для нелинейных систем уравнений, содержащих более двух независимых переменных состояния, носит обычно лишь локальный характер (см., напр., [23 с. 22–26]). Для глобальности действия указанной теоремы требуется выполнение некоторых более жёстких условий. Заблуждения о глобальном действии этой теоремы приводит порой к ошибочным обобщениям.

Для решения задач, связанных с поведением релаксационных систем — таких, к примеру, как сердце, — требуются более аккуратные математические подходы, чем традиционно принятые в биофизике методы численного интегрирования [43, 44, 50]. Отсюда следует ожидать, что в ранее опубликованных биофизических результатах численного моделирования часть важных решений оказалась потерянной или вычисленной неверно.

Проблема так называемой диффузионной неустойчивости системы, которая ещё только разрабатывается (см., напр. [44, 45]) также представляет собой источник ошибок в более ранних работах. Диффузионная неустойчивость непосредственно связана с формированием тех или иных диссипативных структур: с развитием фибрилляции, с проблемами ремоделирования миокарда и т. п., — то,

чем наука всё ещё не слишком хорошо умеет управлять. Следует ожидать, что результаты, которые можно найти в более ранних биофизических публикациях на тему диссипативных структур, могут содержать существенные неточности.

В более ранних работах по биофизике (например, в [22]) хорошо заметна ориентированность на системный подход (холизм) и на достижения кибернетики. К концу XX века некоторые исторические особенности развития биофизики привели к тому, что основное внимание стало уделяться молекулярным и клеточным механизмам в ущерб системному рассмотрению целостного организма.

Возникновение новых научных ответвлений, вызванное появлением новых знаний и новых технологий, — явление обычное. Например, новая наука аритмология [78, 90, 111], которая как субспециальность признана в США с 1992 г., в настоящее время активно развивается и в РФ [6, 31, 37]. Она базируется на современных достижениях математики, биофизики сердца, кардиофизики, интегративной физиологии, генетики [49, 90]; большое значение в постижении глубинных механизмов формирования и нарушения ритма сердца принадлежит компьютерному моделированию [80, 104, 105]. Наряду с клинической аритмологией развивается медицинское направление, нацеленное на прогнозирование состояний «на грани нормы и патологии» с использованием методов математического анализа нормального синусового ритма сердца; начало его формирования неразрывно связано с работами Р. М. Баевского [11, 12, 28, 59] в области космической кардиологии. Это новое направление в медицине уместно, наверное, назвать доклинической (донозологической) аритмологией.

Ранее [27, 100, 101] были сделаны выводы, что аритмия сердца — это вовсе не только нарушение его электрической активности, но именно нарушение его деятельности в целом. Сердечные аритмии возникают либо как следствие нарушения пространственно-временной организации тканей сердца, либо как следствие нарушения регуляции системы кровообращения, но вовсе не как изолированные нарушения электрической активности сердца. К тому же, не всякая аритмическая деятельность сердца является патологической. Для правильной диагностики типа аритмии необходимо глубокое понимание базовых механизмов сердечной деятельности и в норме, и при её различных нарушениях. При оценке серьёзных нарушений ритма сердца, связанных с изменением местоположения источника волн возбуждения дело обстоит ещё сложнее. Рассмотрение сердца с новых позиций кардиофизики и аритмологии заставляет снова задаться вопросом, в каких же всё-таки случаях изменение положения источника волн возбуждения следует рассматривать как срыв адаптационных механизмов (т. е. как болезнь), а в каких случаях такого рода аритмии всё же следует рассматривать как проявление адаптационных механизмов. В случае болезни другим открытым вопросом остаётся точная локализация срыва адаптации: в самом ли миокарде или же в одном из многочисленных контуров управления сердечной деятельностью. Множество таких состояний, пограничных между здоровьем и болезнью, — когда ещё не развилось какое-то конкретное заболевание, но состояние

человека уже не может быть квалифицировано как нормальное, — Р. М. Баевский предложил называть «донозологическими» формами нарушениями здоровья [11, 59]. Однако проблема классификации таких состояний ещё далека от своего решения.

Процедура постановки медицинского диагноза как «общая проблема оценки функции на основе эмпирических данных» [14, 116] состоит из двух задач. Первая заключается в создании адекватной классификации, которая должна быть свободной от ошибочных различий (различение без наличия различий), а также от ошибочных отождествлений (приписывание двух принципиально разных элементов к одному и тому же классу, основанное на простом предположении по недостаточным основаниям). Формирование априорных классов (с использованием или без использования достоверной информации о статистическом законе, лежащем в основе проблемы) является сущностью первой части постановки диагноза с построением решающих правил разделения данных на эти классы. Вторая же задача постановки диагноза состоит в самом выполнении некоторой диагностической процедуры, причисляющей наблюдаемый случай к одному из априорных классов. При решении проблемы распознавания такая двухступенчатая процедура постановки медицинского диагноза является общей как для работы врача-человека, так и для работы различных самообучающихся машинных алгоритмов.

Сейчас в XXI веке уже подоспела необходимость снова пересмотреть априорные классы нарушений ритма сердца, с учётом новых знания об аритмической деятельности сердца и о сложной нелинейной динамике. Следует ожидать, что такая задача будет решена в рамках молодой науки аритмологии и с учётом теоретических основ, развиваемых в рамках совсем ещё юной кардиофизики.

Ещё одним важным направлением развития кардиофизики следует считать развитие теоретических основ доклинической (донозологической) аритмологии. В трудах Р. М. Баевского были приведены теоретические основания «рассматривать систему кровообращения в качестве универсального индикатора адаптационно-приспособительной деятельности целостного организма» [11]. Эта концепция была академиком В. В. Париным и руководимыми им сотрудниками сформулирована в ещё в 1967 г. [59], однако она всё ещё нуждается в развитии и в более аккуратном научном изучении и подтверждении. Развитие теоретических основ, необходимых для понимания человеческого организма как целостной системы, основу функционирования которой составляют сформировавшиеся в ходе биологической эволюции интегративные механизмы регуляторных систем организма, имеет существенное значение в решении задач медицинской прогностики, развитию и продвижению которой значительную часть своей жизни посвятил Р. М. Баевский. Развитие медицинской прогностики должно поспособствовать, в свою очередь, более раннему выявлению скрытых нарушений здоровья и профилактике формирования хронических болезней.

2. Фундаментальные основы кардиофизики

2.1. Интегративизм и новое понимание причинности

Редукционизм (механистический подход) следует понимать в общем смысле как стремление к излишне упрощённому описанию объекта исследования. В [40 с. 9] было отмечено, что «всякая редукция задач математической физики или техники в конечном итоге обычно сводится к алгебраическим уравнениям той или иной структуры». Очевидно, что такое упрощение, с одной стороны, значительно облегчает проведение исследований. С другой стороны, такая редукция может приводить к тому, что в редуцированном математическом описании исследуемого объекта (денотата) могут быть утрачены некоторые его существенные свойства. Одним из следствий такой склонности к упрощённому описанию объекта исследования является сопутствующее стремление исследователя описать целостную систему через описание всё большего количества её всё более мелких частей — методологический подход, который представителями противоположной научной позиции, т. е. сторонниками холизма, считается принципиально ошибочным (подробнее см. в [49]).

Как отмечено, например, в [66], редукция моделей может существенно упрощать и ускорять процесс изучения свойств модели. В этом смысле метод редукции моделей сложных оказывается универсальным, и на это обстоятельство указывали ещё в научной школе А. А. Андропова [4], предпочитая использовать слово «идеализация», тогда как традиция использования слова «редукция» сложилась, похоже, несколько позднее.

Вместе с тем, исследователю сложных систем приходится неизбежно сталкиваться задачами, когда редукционизм приводит к ошибочным суждениям. В научном мире крепнет уверенность [10, 114], что понимание поведения сложной системы путём простого расширения свойств отдельных его частей невозможно; нарастает также и осознание недостатков редукционизма [93, 108, 114]. Постепенно складывается понимание, что механистический подход следует различать с постижением механизмов (англ.: insight into mechanisms) [101, 105]. Как компромисс между холизмом и редукционизмом в XXI веке был предложен методологический подход, обозначенный как «интегративизм» (англ.: integrationism) [93] — интегративный подход, сочетающий преимущества и редукционизма, и холизма (следует обратить внимание, что похожий термин «интеграционизм» относится к теологии и политологии). Более детально эти вопросы были рассмотрены в [49]; в частности, было предложено следующее:

Определение 1. Интегративный подход (интегративизм) в математической физике биологических объектов — это разумное сочетание преимуществ редукционизма и холизма в решении задач биологии методами математической физики.

Очевидно, что термин «разумное сочетание» требуется описать в более точной формулировке. Отталкиваясь от основополагающих работ, в которых предложен интегративный подход в качестве новой концепции моделирования биологических систем, (напр. [80, 81, 93, 106]) полагаем, что «ра-

зующее сочетание» следует понимать как оптимальное или квазиоптимальное в рамках некоторой конкретной задачи.

Интегративный подход декларирован и развивается в рамках международного проекта «Физиом» (англ.: the Physiome Project), который был представлен Совету Международного союза физиологических наук (IUPS) на 32-м Всемирном конгрессе в 1993 году как призванный обеспечить количественное описание физиологической динамики и функционального поведения интактного организма [91, 93]. Официально он стартовал на сателлитном симпозиуме Международного союза физиологических наук (IUPS) в Санкт-Петербурге в 1997 году [93]. Согласно [81], термин «физиом» (англ.: physiome) происходит от *physio* (жизнь) и *ome* (как целое).

В качестве одного из центральных принципов интегративизма в проекте «Физиом» была декларирована необходимость «многоуровневого рассмотрения» (англ. *multiscale analysis*). Под ней понимают то, что сложные системы, такие как сердце, «неизбежно состоят из элементов различной природы, пространственно выстроенных в иерархическую структуру», — что требует сочетания разных типов моделирования, используемых на разных уровнях организации биосистемы, поскольку «попытки моделировать на уровне органов и систем так же, как на молекулярном и клеточном уровнях, невозможны и не приводят к пониманию» [80]. «Анализ сверху донизу сам по себе недостаточен, и это, следовательно, является ещё одним оправданием для подхода среднего уровня» (англ. *middle-out approach*) [80].

Для демонстрации необходимости использования многоуровневого рассмотрения можно привести пример анализа причины пейсмейкерной активности с точки зрения математической физики биообъектов, который в 2014 году был представлен в [46] одним из авторов. В физиологии под пейсмейкерной активностью понимают автоколебательный режим клеток миокарда, причём исторически сложилась традиция считать, что причиной возникновения пейсмейкерной активности является «спонтанная деполяризация мембраны». Как было показано в [46], с точки зрения математической физики биообъектов, в качестве причины пейсмейкерной активности не может рассматриваться так называемая «спонтанная деполяризация мембраны», поскольку при различных деформациях фазового портрета соответствующей динамической системы существует возможность наблюдать такую пейсмейкерную активность как при «спонтанной деполяризации», так и в её отсутствие, а также даже и при «спонтанной гиперполяризации». Во всех случаях существенно важным условием является лишь возникновение предельного цикла в фазовом портрете системы. Конкретные механизмы деформации фазового портрета, приводящие к возникновению предельного цикла, могут быть различными для различных систем и ситуаций. Например, в качестве таких механизмов действительно в некоторых ситуациях могут выступать ионные механизмы формирования эктопических источников. Таким образом, в рамках интегративного подхода происходит более чёткое отделение причин какого-либо события от механизмов его формирования.

Участниками международного проекта «Физиом» указывается, что интегративизм выявляет необходимость смены в биологических науках концепции понимания причинности: «В многоуровневых системах с петлями обратных и прямых связей между уровнями разного масштаба не может существовать привилегированного уровня причинности» [80]. Весьма важным в рамках международного проекта «Физиом» нам представляется понимание того, что высокоуровневые функции вовсе не «возникают» непосредственно из молекулярных событий, а развиваются как результат управляющего воздействия естественного отбора, определившего их значение для системы. При этом «системные свойства» выводятся из описания целостной системы, а не её компонент [80].

Развивая эту новую концепцию понимания причинности, Денис Нобл предложил [106] обозначить её как всеобщий принцип «биологической относительности», который может рассматриваться как «расширение принципа относительности, путём избегания предположения о том, что существует некая привилегированная шкала, в которой детерминируются биологические функции».

Таким образом, международный проект «Физиом» развивается прежде всего как общая теория построения и исследования моделей в рамках интегративного подхода. Проект призван способствовать развитию концептуальных основ биологии, поощряет привлечение физиологов, математиков, инженеров и компьютерных ученых для решения всех этих проблем [80]. Он стал фактически декларацией смены научной парадигмы в биологии — декларацией необходимости перехода к комплексному подходу, разумно сочетающему преимущества как холизма, так и редукционизма.

Проект «Физиом» развивается во многих высокоразвитых странах. Соответствующая научно-исследовательская программа утверждена в США, где в 2003 году была создана Межведомственная группа моделирования и анализа (IMAG). Она начиналась с рабочей группы, состоявшей из девяти организаций Национального института здоровья (NIH) и трёх секций Национального научного фонда (NSF). Также в развитии проекта «Физиом» участвуют Япония и страны Европейского Союза.

В конце 2017 года анонсирован проект «Российский Физиом» [61]. В отличие от международного проекта «Физиом», который позиционируется его создателями как часть современной физиологии, проект «Российский Физиом» развивается как математическая физика биообъектов [49], и задачи кардиофизики рассматриваются как одна из актуальных частей проекта «Российский Физиом», а интегративный подход к решению задач кардиофизики рассматривается как основополагающий.

2.2. Бифуркационные феномены памяти и забывания

В начале 1970-х, были обнаружены [76] и некие особенные бифуркационные явления, которые позднее стали описываться под названиями «задержка потери устойчивости», «решения-утки» и «бифуркационная память» и т. п. Следует признать, что ещё в 1961 г. [84] ФитцХью описал явления, которые выглядят весьма похожими на «решения-утки»: некоторая часть фазовых траекторий движется вдоль сепаратрисы вместо того, чтобы

сразу устремиться к устойчивой ветви решений. Возможно, те результаты 1961 г. и следует считать наиболее ранними наблюдениями «бифуркационной памяти» (БП). Подробное обсуждение «бифуркационной памяти» было проведено в [50], где представлен обширный анализ научной литературы, посвящённой бифуркационным феноменам памяти и запаздывания, которые тесно связаны с представлениями разных исследователей о «динамической бифуркации», «медленном времени», «быстро-медленных системах». В результате проведённого анализа литературы удалось впервые предложить в [50] точное определение понятию «бифуркационная память», в котором обобщается весь накопленный к настоящему времени опыт исследования таких особенных бифуркационных явлений:

Определение 2. Динамика с явлениями бифуркационной памяти — это такой переходный процесс, при котором изменения во времени координат динамической системы происходит с приближением изображающей точки к той области фазового пространства, где прежде располагалось стационарное решение этой же самой динамической системы при близких значениях бифуркационного параметра или же где прежде располагалось стационарное решение сопряжённой с ней редуцированной (базовой, «статической», «вырожденной») системы. Особенность такой динамики выражается главным образом в двух феноменах, наблюдаемых на указанном участке переходного процесса: 1) в локальном уменьшении фазовой скорости и 2) в локальном сходе фазовой траектории с той, которая характерна для уже не существующего стационарного решения.

Сделан вывод, что такие особенные бифуркационные явления связаны с ситуацией в сингулярно возмущённых системах уравнений, когда нарушаются сформулированные в теореме А. Н. Тихонова условия устойчивости на некотором отрезке, но выполняется предельный переход. Были также даны уточнённые определения таким базовым понятиям современной теории динамических систем как «бифуркация», «динамическая бифуркация», «бифуркационная точка», «точка бифуркации», «бифуркационная граница», «бифуркационное пятно», «фазовое пятно».

Отметим наличие ряда экспериментальных подтверждений существования явлений бифуркационной памяти не только как математической абстракции, но и в реальных системах: в лазерах [82, 96, 109], в системе свёртывания крови [9] и т.д.

Наблюдения явлений БП в распределённых математических моделях (т. е. в системах уравнений с частными производными), насколько известно нам из доступной литературы, ограничены лишь двумя исследованиями, а именно: в модели Алиева — Панфилова миокарда для 2D-задачи [26, 99] и в модели Зарницыной — Морозовой — Атауллаханова (ЗМА) системы свёртывания крови для 1D-задачи [8, 9]. Но в общем можно сказать, что этот вопрос находится ещё только в самом начале изучения.

В модели миокарда бифуркационная память была обнаружена в виде спонтанной остановки дрейфа автоволнового вихря [26, 27, 99], — «авто-

волновой серпантин». Примечательно то обстоятельство, что в аналогичных условиях модели ФитцХью — Нагумо [84] нам не удалось наблюдать автоволновой серпантин, хотя в этой модели бифуркационные явления памяти и задержки были обнаружены для случая нераспределённых систем [79]. Анализ литературы, посвящённой исследованию «бифуркационной памяти» в системах с частными производными, позволил сформулировать ряд существенных вопросов, которые всё ещё остаются невыясненными. Так, отсутствует понимание, какие именно особенности бифуркационной ситуации вызывают автоволновой серпантин; и наши предварительные исследования позволили пока лишь выдвинуть гипотезу, что автоволновой серпантин, хотя он и наблюдается вблизи бифуркации Хопфа, тем не менее, скорее всего не соответствует случаю задержки потери устойчивости, описанной А. И. Нейштадтом [53, 54, 102]. Существует принципиально важный и всё ещё не решённый вопрос в том, является феномен бифуркационной памяти в модели Алиева — Панфилова свойственным всем системам реакционно-диффузионного типа, — или же это специфика самой модели Алиева — Панфилова, которая обладает существенной нелинейностью, отличающей её от типичных систем. Попытка проанализировать причины затруднений в исследовании этого вопроса была предпринята в [50].

С точки зрения кардиологии обнаружение автоволнового серпантина может оказаться важным по следующим соображениям. Известно, что ревербераторы (т. е. автоволновые вихри) демонстрируют удивительную стабильность своих свойств, они ведут себя «по собственному усмотрению», и на их поведение могут существенно влиять только события, которые происходят вблизи кончика ревербератора [25, 27]. То обстоятельство, что на поведение ревербераторов могут существенно влиять только события, которые происходят вблизи ядра, приводит, например, к тому, что при встрече ревербератора с невозбудимой неоднородностью (например, небольшой постинфарктный рубец) кончик спиральной волны «прилипает» к этой неоднородности, и ревербератор начинает стационарно вращаться вокруг этого невозбудимого препятствия. На электрокардиограмме (ЭКГ) при этом будет наблюдаться переход полиморфной тахикардии в мономорфную. Это явление получило название «заякоривание» спиральной волны [36]. В вычислительных экспериментах было показано [27, 101] однако, что автоволновой серпантин тоже может на ЭКГ отображаться в виде перехода полиморфной тахикардии в мономорфную (рис. 1), т. е. серпантин может являться ещё одним механизмом трансформации желудочковой тахикардии из полиморфной в мономорфную, хотя прежде было принято считать, что такой переход возможен лишь при взаимодействии вращающейся волны возбуждения с анатомическим препятствием (например, рубцом или кровеносным сосудом). Иными словами, автоволновой серпантин может, — как минимум, в теории — выступать как ещё один из механизмов трансформации желудочковой тахикардии из полиморфной в мономорфную. Было предложено такие аритмии обозначать как «тахикардии серпантинного типа» или «серпантинные тахикардии» (англ.:

tachycardia of the lacetic type) [100]. Опасность серпантинных тахикардий состоит в следующем. При визуальном осмотре ЭКГ практически невозможно отличить тахикардию, вызванную обычным автоволновым вихрем, от тахикардии серпантинного типа, и кардиолог подумает, что это просто типичная рециркуляторная тахикардия. Более того, спонтанный переход от полиморфного к мономорфному типу тахикардии по механизму серпантина похож на переход, вызванный «заякориванием» автоволнового вихря за препятствие (сердечные вены, например). Однако когда динамическая система,

сердце, находится на самом деле в состоянии бифуркационной памяти, то терапевтическое лечение в этом случае может привести к непредсказуемому эффекту, поскольку, как было показано на примере управления речными судами [83], управляемость системы в таких состояниях резко снижается. Удалось также показать [27, 100], что информация, извлечённая из ЭКГ при помощи метода ANI-2003 [97, 100], в достаточной степени соответствует скорости дрейфа ревербератора (рис. 1), и потому, вероятно, может быть использована для диагностических целей.

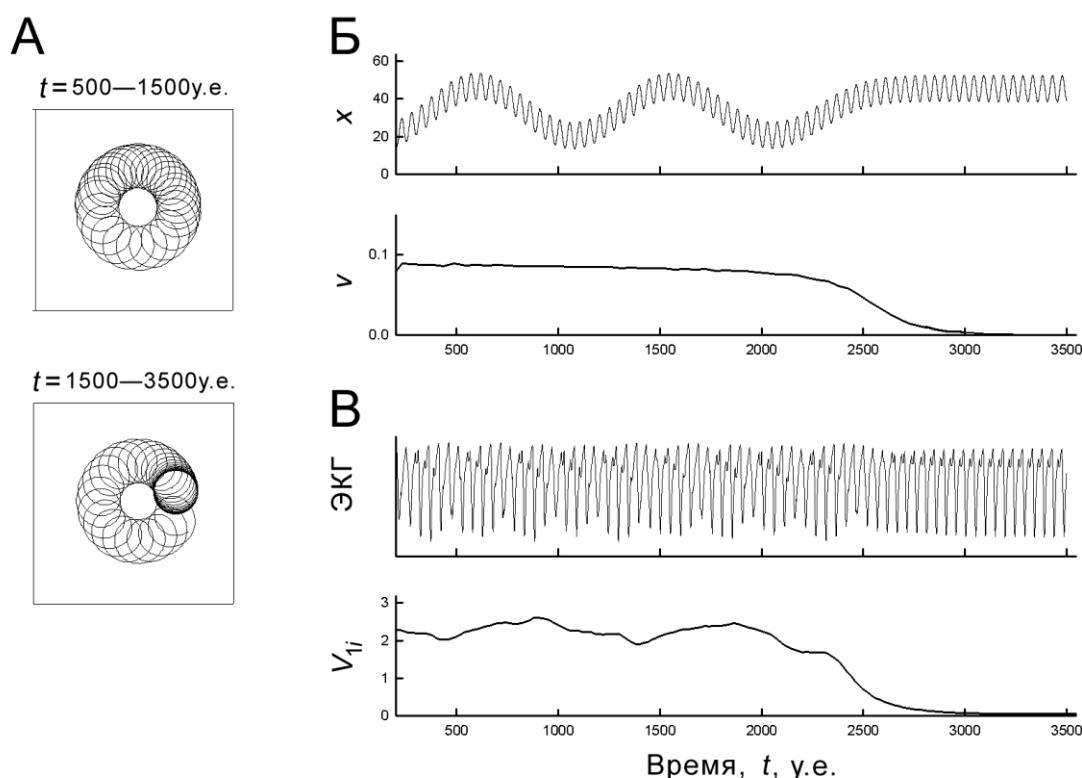


Рис. 1. Переход полиморфной аритмии в мономорфную по механизму серпантина в вычислительном эксперименте на модели Алиева — Панфилова [27, 100] при значении порога возбуждения $a = 0.1803$. А. Траектория кончика ревербератора (автоволнового вихря); для удобства разбита на две части (время, t , от 500 до 1500 и от 1500 до 3500 усл. ед.). Б. Динамика координаты, x , кончика ревербератора (верхняя панель) и динамика скорости, v , дрейфа ревербератора (нижняя панель). В. Соответствующая ЭКГ (верхняя панель) и динамика её индекса variability V_{1i} (нижняя панель), полученного при помощи метода ANI-2003 [97, 100].

Остаются невыясненными также и особенности бифуркационной памяти в модели ЗМА: в опубликованных работах лишь высказаны самые общие предположения об этом [9]. Следует отметить, что важной особенностью модели ЗМА в сравнении с моделями ФитцХью — Нагумо и Алиева — Панфилова является то, что она состоит из трёх дифференциальных уравнений, — а как отмечается, например, в [23 с. 20–21], теорема о существовании и единственности решений для нелинейных систем с числом уравнений больше двух обычно носит лишь локальный характер, т. е. глобальное исследование таких систем представляет принципиально более сложную задачу даже для случая нераспределённой (точной) системы.

Как уже было отмечено в [48], остаётся невыясненным и вопрос, насколько характерным для

биологических систем в состоянии нормального функционирования является их пребывание в внутри бифуркационного пятна. Для биологической системы (а именно, для системы свёртывания крови в модели ЗМА) обнаружено [9], что её пребывание как раз в области бифуркационной памяти и соответствует нормальному поведению этой системы, а любое её отклонение от этой области приводит к гибели биологического организма в целом. Для технических систем известно [73, 83], что транспортное средство, оказавшись в зоне бифуркационной памяти, теряет управляемость, однако такая ситуация может быть лишь прямым следствием того обстоятельства, что технические системы вполне намеренно создаются людьми именно таким образом, чтобы они в своём рабочем

режиме находились вдали от бифуркационных границ.

Таким образом, можно сделать вывод, что исследования бифуркационных феноменов памяти и запаздывания ещё далеки от завершения, а для систем уравнений с частными производными найдутся лишь в их самом начале. Однако при решении задач кардиофизики учитывать их часто оказывается необходимо.

2.3. Спектрально-аналитический метод и современная теория колебаний

Классическая теория колебаний была практически полностью сформирована в первой половине XX века, причём во многом благодаря усилиям советских учёных — математиков научной школы Л. С. Понтрягина и физиков научной школы А. А. Андропова [4], чьи заслуги в развитии теории колебаний признаются и зарубежными исследователями (см. напр., обзоры [85, 86, 87]).

Однако уже ближе к концу XX века стало совершенно ясно, что для биологических систем с помощью классической теории колебаний получить приемлемую точность математического описания колебательных процессов оказывается принципиально невозможным. Так, признанные физики и известные канадские специалисты в области анализа биологических ритмов Леон Гласс и Майкл Мэки в 1998 году напишут следующее [20, с. 21]: «Физиологические ритмы не являются изолированными процессами. Происходят многочисленные взаимодействия ритмов как друг с другом, так и с внутренней и внешней средой». И далее [20, с. 74–79]: «Колебания могут быть не только циклическими, но иметь и более сложный ритм. Отсюда возникло в биологии направление исследования ритмогенеза — т. е. различных механизмов возникновения ритма. Смена режима — в т. ч. и хаотическая — может приводить к достаточно сложным ритмам, — которые являются колебаниями, но мало похожи на те, которые рассматриваются традиционно в рамках в классической теории колебаний». Далее авторы цитируемой книги [20] приводят ряд примеров применения современной теории динамических систем для исследования биоритмов и управления ими.

Проблемы использования стандартных методов статистического и гармонического анализа вариативности ритма сердца, обусловленные его нестационарностью, известны уже давно, и именно это побудило исследователей к поиску каких-либо альтернативных нестандартных вариантов анализа ритма сердца (см., напр., [5, 42, 63, 119]).

Однако как должна выглядеть тогда новая современная теория колебаний, и в каком направлении её следует развивать? Обсуждению этих вопросов была посвящена недавняя публикация [51]. Вкратце здесь перечислим основные тезисы из неё.

Прежде всего, в [51] удалось впервые сформулировать математически точное определение понятия «колебание». Поскольку нам не удалось найти в литературе сколь-нибудь точного и аккуратного определения для понятий «колебания», «колебательный процесс», то в результате тщательного анализа известной нам научной литературы мы пришли к выводу, что в наиболее общем виде «колебания» удобно определить через такие понятия, как «марковский процесс», «марковская цепь», в их

применении к понятию «цикл». Последнее у Е. С. Вентцель [17 с. 227] описывается так: «Марковский случайный процесс, протекающий в системе, называется циклическим, если состояния связаны между собой в кольцо (цикл) с односторонними переходами». Теорию циклических марковских случайных процессов как часть теории очередей следует рассматривать как значительный прогресс в развитии теории колебаний. Заимствуя оттуда понятие «циклический марковский процесс», предлагаем следующее:

Определение 3. Колебаниями, или колебательными процессами, будем называть такие физические процессы, которые возможно описать при помощи паттернов (шаблонов) состояний, и эти паттерны состояний связаны между собой в кольцо (цикл) с односторонними переходами.

Соответственно, одно колебание в таком случае следует понимать как однократное полное прохождение такого кольца паттернов; таким образом, предложенное здесь обобщение позволяет более удобным образом работать с колебательными процессами, весьма далёкими от процессов периодических. Отметим, что для регулярных непериодических процессов вместо понятия «одно колебание» уже давно стало традиционным использование понятия «один цикл» (к примеру «один сердечный цикл»). Цикл принято рассматривать как состоящий из нескольких фаз — т. е. участков процесса (паттернов), более или менее надёжно распознаваемых как идентичные и повторяющиеся из цикла в цикл с некоторой регулярностью. С позиций нового определения удобным оказывается обобщённое описание всевозможных циклических процессов (колебаний) при помощи переходных матриц. Для этого все состояния переходной матрицы должны быть сообщающимися; бесконечный колебательный процесс получается в том случае, если марковская цепь неприводима; в ином случае колебательный процесс может прерваться на некоторой своей фазе — и процесс попадёт в иной класс эквивалентности (см. также [29 с. 52–66]). Под «состоянием» в смысле теории колебаний здесь следует понимать «фазу» колебательного процесса, т. е. некоторый надёжно распознаваемый паттерн. В связи со смысловой перегруженностью в разных отраслях науки таких терминов, как «фаза» и «состояние», требуется дополнительное обсуждение их взаимоотношений в рамках современной теории колебаний, выходящее за рамки этого обзора. Более детально эти вопросы были рассмотрены в [51].

Таким образом, исследование механизмов ритмогенеза в биологических системах, включая и исследование базовых механизмов вариативности сердечного ритма (ВСР), следует считать одним из важнейших направлений современной новой теории колебаний.

Весьма важным инструментом описания и изучения ритмических процессов, наблюдаемых в биологических системах, следует признать обобщённый спектрально-аналитический метод (ОСАМ) [24].

Для определённости представляется полезным кратко напомнить смысл базовых понятий прикладного научного направления, обозначаемого как «спектральный анализ».

Норберт Винер, общепризнанный «отец кибернетики», в своей наиболее известной книге середины XX века утверждал [18, с. 259], что именно его работа «была первой попыткой поставить гармонический анализ непрерывных процессов на твердую математическую основу»; при этом автор отмечал, что «главным здесь является понятие автокорреляции, которое уже применял Дж. И. Тэйлор».

Несколько позднее разными исследователями стали разрабатываться математические основы спектрального анализа как обобщения гармонического анализа на случай использования негармонических ортогональных базисов. Американский инженер-электрик Стэнли Марпл, известный в России своей монографией о «цифровом» спектральном анализе [39], рассматривает спектральный анализ в качестве прикладного метода построения спектральной оценки сигнала, причём сам автор указывает, что «никаких попыток сравнительной классификации описываемых методов спектрального оценивания в книге не делается». Такая классификация была разработана несколько позднее в теоретических трудах А. Ф. Никифорова и его коллег [55, 103]. К концу XX века в результате работ группы авторов теоретические результаты Никифорова получили практическую реализацию в виде ОСАМ [24] — как обобщение спектрального анализа на случай «цифровых информационных массивов».

В одной из классических работ специалистов США по так называемой «цифровой обработке сигналов» [57, с. 5] поясняется, что определительное слово «цифровой» в данном контексте указывает лишь на то обстоятельство, что развиваемый «специфичный» математический аппарат нацелен на использования в цифровых устройствах вообще и в частности в универсальных быстродействующих ЦВМ (цифровые вычислительные машины), ныне обозначаемые как ЭВМ (электронные вычислительные машины). В этом смысле и обозначение соответствующего прикладного научного направления как «цифровая обработка сигнала» следует признать устаревшим; ему, по аналогии, должно ныне соответствовать название «электронная обработка сигнала». Его подразделом является «спектральный анализ сигнала», в рамках которого развивается ОСАМ. В общем же случае представляется верным говорить о численных методах электронной обработки сигнала: здесь, во-первых, верно отражается тот факт, что смысл выражают числа, а вовсе не цифры, и, во-вторых, отражается тот факт, что используемые численные методы предназначены для их реализации на электронных устройствах.

Легко можно заметить, что в современном понимании спектральный анализ тесно связан с понятием «сигнал». Исследование литературных источников привело нас к выводам, что первоначально в научной литературе было принято с близким смыслом использовать понятием «сообщение». Например, по определению, сформулированному Н. Винером [18, с. 52], «сообщение представляет собой дискретную или непрерывную последовательность измеримых событий, распределённых во времени, т. е. в точности то, что статистики называют временным рядом». В радиотехнике 1960-х годов [67]

сигнал определяли как «различные процессы, несущие в себе какую-либо информацию (сообщения)». Чуть позднее, в середине 1970-х, вместо термина «сообщение» авторы из Массачусетского технологического института использовали уже термин «сигнал», который определялся следующим образом [57, с. 5]: «Сигнал может быть определён как функция, переносящая информацию о состоянии или поведении физической системы». В ещё более позднем источнике [34, с. 14] немецких авторов, находим: «Сигнал — это изменяющаяся во времени физическая величина, описываемая функцией времени. Один из параметров этой функции содержит информацию о другой физической величине».

В процитированных вариантах определений можно заметить, что в одних случаях он понимается как некий объективный процесс, обладающий некоторыми свойствами вне зависимости от намерений наблюдателя и вне зависимости от результатов измерения (объективная интерпретация сигнала), а других случаях он рассматривается как результат измерения физической величины (операционная интерпретация сигнала). Более широкий анализ научной литературы приводит к наблюдениям, что объективная интерпретация сигнала свойственна биологическим наукам (например, утверждать, что сердце реагирует на сигналы нервной и гормональной систем, принято вне зависимости от того, измеряет ли наблюдатель те «сигналы» или нет). В физических и инженерно-технических науках более склонны придерживаться операционной интерпретации сигнала. Кроме того, в гуманитарных науках сложились некие самобытные традиции интерпретации этого термина; так, например, «сигнал» противопоставляется «знаку» и «символу» [64], хотя с позиции естественных наук последние два термина вполне соответствуют любому из выше процитированных определений «сигнала». Учитывая современные тенденции в кардиологии, направленные на углубление гуманитарного знания и на развитие гуманитарных компетенций у врачей вообще и у кардиологов в частности (потому как «кардиоваскулярная патология как никакая другая психосоматична») [19, с. 5], следует ожидать, что позиции естественных и гуманитарных наук в понимании и использовании термина «сигнал» станут всё более сближаться.

Не имея возможности здесь более детально обсуждать очевидные недостатки процитированных определений, считаем полезным сформулировать определение более точное и более общее:

Определение 4. Сигналом будем считать такое упорядоченное множество значений физической величины, из которого оказывается возможным извлечь сведения о динамике состояния некоторой иной физической величины.

Здесь под словами «упорядоченное множество значений физической величины» понимать следует то же, что Н. Винер обозначал как «дискретную или непрерывную последовательность измеримых событий». Однако, в дополнение к определению Н. Винера, рассматриваются не только варианты, когда на множестве значений физической величины, задан временной порядок, но также и случаи задания пространственного порядка. Отметим, что такое «упорядоченное множество значений физической величины» можно рассматривать как один из

вариантов описания физического процесса, о котором говорилось ранее в определении 3, т. е. можно говорить о паттернах значений. Обратим внимание читателя также и на то обстоятельство, что в данном случае термин «упорядоченный» означает вовсе не то, что внутри этого множества установлено отношение порядка, а то, что это множество значений задано над неким множеством, для элементов которого установлено отношение порядка, — как это традиционно и подразумевается в подобных случаях.

Для пояснения, что понимать следует под словами «оказывается возможным извлечь сведения», полезно обратиться к классической работе Клода Шеннона [110]. Хотя, как уже отмечено многими исследователями, сам Шеннон не привёл определения термину «информация», внимательное прочтение его статьи, на наш взгляд, приводит к осознанию, что из множества значений измеренной физической величины оказывается возможным извлечь сведения о другой физической величине только в том случае и только в той части, когда и в которой между такими физическими величинами существует изоморфизм.

Далее хорошо известно [34, 57], что во многих случаях оказывается удобным сигнал представить как математическую функцию, поскольку она тоже даёт упорядоченное множество значений математической величины. Иными словами, между сигналами и математическими функциями часто удаётся составить взаимно-однозначное соответствие. Сигналы, которые оказываются возможным математически описать функцией непрерывного аргумента (например, в непрерывном времени) и с непрерывным диапазоном значений измеряемой физической величины, традиционно в инженерных науках называют аналоговыми сигналами. В последнее время наметилась тенденция термин «аналоговый сигнал» считать неудачным и вместо него использовать название «непрерывный сигнал» (см., напр. [62, с. 22]). Пример детальной инженерной классификации сигналов, которые описываются функциями с дискретным аргументом и/или с дискретным значением, можно найти в [34, с. 14–16]; основные группы обозначены как непрерывно-квантованные, дискретно-непрерывные и дискретно-квантованные. К цифровым сигналам относят те, у которых дискретны как независимая переменная (например, время), так и уровень [57, с. 28]); таким образом, термин «цифровые сигналы» употребляется в качестве более короткого обозначения дискретно-квантованных сигналов. В более поздних работах (напр., [24]) выражение «цифровые информационные массивы» используется для обобщающего обозначения дискретно-непрерывных и дискретно-квантованных сигналов.

То обстоятельство, что сигналы возможно и принято представлять в виде математических функций одной или нескольких независимых переменных, позволяет к сигналам применять методы математического анализа в широком смысле, применимого к исследованию математических функций. В частности, спектральный анализ [24, 58].

Определение 5. Результат некоторого инъективного отображения математической функции в пространство Гильберта называют спектральным представлением (спектральным образом) этой

функции, и этот результат представляет собой упорядоченный набор спектральных коэффициентов. Само такое отображение называют спектральным отображением (спектральной декомпозицией, спектральным разложением).

С другой стороны, доказано существование обратного отображения, которое из спектрального образа восстанавливает исходную функцию, т. е. между исходным функциональным пространством и коэффициентами спектрального образа в пространстве Гильберта существует биекция. Обратное отображение спектрального образа будем обозначать также как «спектральная рекомпозиция» или «спектральное восстановление»; результат такого обратного отображения называют «восстановленная функция». Отметим, во избежание путаницы, что в математике широко используются близкие по звучанию и по смыслу понятия, заимствованные из англоязычной литературы, — такие как, например, «ортогональная декомпозиция» (англ.: *orthogonal decomposition*), применяемая к матрицам. Приведённому выше термину «спектральная декомпозиция» в англоязычной литературе соответствует термин *orthogonal expansion*. Совместно спектральное разложение и спектральное восстановление называют прямым и обратным спектральным отображением соответственно.

Понятие «рекомпозиция» было предложено [51] в качестве обобщения понятия «суперпозиция» на случай нелинейных систем. Говоря кратко, классическое разложение (отображение) Фурье, получившее широкое практическое распространение, и гармонический анализ, в основе которого лежит классическое «преобразование Фурье», применимы, аккуратно говоря, лишь к линейным системам, поскольку функции ряда Фурье являются собственными функциями именно для линейных систем дифференциальных уравнений. В общей теории математического спектрального анализа доказано, что в бесконечный спектральный ряд возможно с любой заранее заданной точностью разложить любой сигнал по любому ортогональному базису, а не только по базису гармоническому. Смысл же применения собственных функций динамической системы состоит как раз в том, что по собственным функциям всегда возможно провести разложение системы в конечный ряд и притом абсолютно точно. Таким образом, развитие методов рекомпозиции нелинейных процессов — в рамках обобщённого спектрального анализа, — следует рассматривать как естественное продолжение методов гармонического анализа прошлых веков, а также и как неотъемлемую часть современной теории колебаний.

Поскольку сердце, несомненно, является системой существенно нелинейной, то традиционное использование гармонического анализа для исследования его деятельности следует воспринимать скорее как меру преходящую и вынужденную. Поиск решения вопроса о собственных функциях для сердца является как раз одним из актуальных вызовов для кардиофизики. Кроме того, вполне возможно, что более информативным уже теперь окажется анализ ритма сердца при замене классического отображения Фурье, всё ещё по устойчивой традиции широко применяющемуся в кардиологии, на спектральное разложение по какому-либо иному

ортогональному базису, которых известно уже несколько десятков. Для упрощения практического использования методов обобщённого спектрального анализа — в том числе и его более широкого применения представителями медико-биологических и медицинских специальностей — в настоящее время ведётся разработка специального описательного языка SpecML [51, 70] и соответствующих инструментов на его основе.

В качестве квазиоптимального спектрального представления функции было предложено [24, 69] понимать такое её аналитическое описание, которое обеспечивает её равномерное приближение выражением наименьшей сложности (длины). Для обеспечения оптимального спектрального представления функции был предложен ряд адаптивных процедур [69]. В частности, системы классических ортогональных полиномов и функций рекомендуются всегда использовать в нормированной форме.

Важным этапом разработки ОСАМ стало формирование представлений о внутриспектральном преобразовании функций (рис. 2) и развитие алгебры внутриспектральных преобразований [69, 107].

Определение 6. Пусть функции $f(x), g(x) \in L_p^2(a, b)$ связаны преобразованием $AQ : g(x) = A(f(x))$ и $\{F_n\}, \{G_n\} \in H$ — соответствующие им спектральные образы:

$$f(x) \xrightarrow{U} \{F_n\}, \quad g(x) \xrightarrow{U} \{G_n\}.$$

Тогда алгебраическое правило $BQ : \{G_n\} = B(\{F_n\})$, задающее преобразование для любой пары указанных функций, будем называть внутриспектральным преобразованием функции, соответствующим оператору AQ .

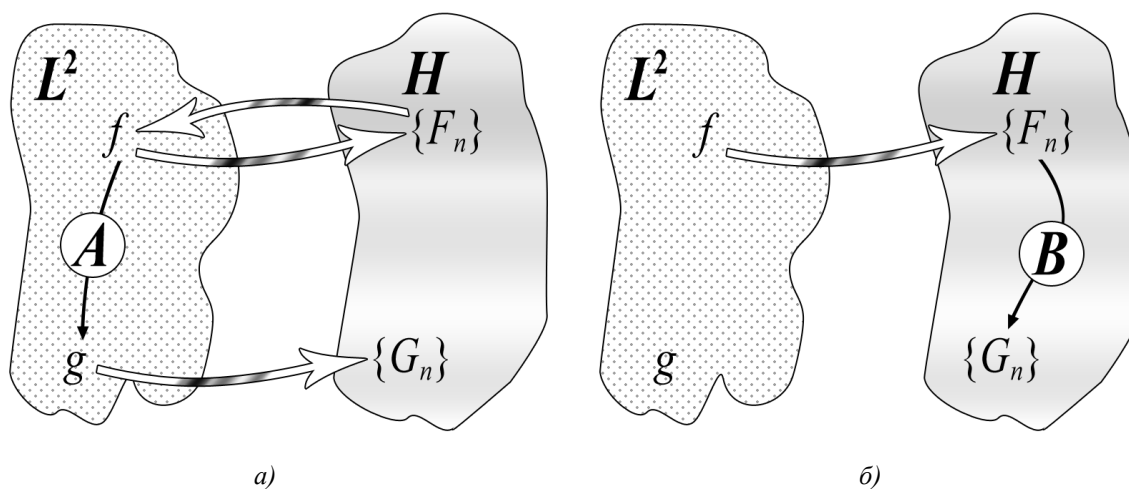


Рис. 2. Спектральные отображения и внутриспектральные преобразования. Спектральные образы $\{F_n\}$ и $\{G_n\}$ в пространстве Гильберта H получены, соответственно, для функций-оригиналов f и g из пространства Лебега L^2 . Функция g является результатом преобразования, осуществляемого применением оператора A к функции-оригиналу f . Стрелки, указывающие слева направо, соответствуют прямым спектральным отображениям, а указывающие справа налево — обратным спектральным отображениям. Спектральный образ $\{G_n\}$ может быть получен: а) либо при помощи комбинации спектральных отображений, б) либо при помощи внутриспектрального преобразования, с применением оператора B к $\{F_n\}$.

Удалось найти [69] группу алгебраических правил для эффективного осуществления внутриспектральных преобразований, получив в результате проведённых исследований развитый аппарат для быстрого осуществления множества основных линейных и некоторых нелинейных преобразований функций в пространстве коэффициентов разложения на основе рекуррентных соотношений особого вида. Был разработан принципиально новый метод аналитической обработки функций, имеющий линейную зависимость длительности вычислений от глубины спектрального представления таких функций.

Прежде применение спектральных методов сводилось в основном лишь к анализу данных и последующему их хранению в сжатом виде. В случае необходимости осуществления неких дополнительных преобразований хранимой функции приходилось снова восстанавливать (точно или приближённо) все её значения, и уже затем, произведя требуемые преобразования над её значениями при

помощи численных методов, заново отображать результирующую функцию в её новое спектральное представление. После разработки алгебры внутриспектральных преобразований оказалось теперь возможным требуемое множество преобразований исследуемой функции осуществлять, оперируя напрямую лишь коэффициентами (координатами) её спектрального образа.

Спектральный подход оказался удобным для решения многих прикладных задач аналитической аппроксимации сигналов, регистрируемых в ходе биологических и медико-биологических экспериментов («экспериментальных данных») благодаря оптимальному сочетанию в нём: 1) простоты реализации, 2) скорости вычислений и 3) точности получаемых результатов. Полезность спектральных методов обусловлена, в первую очередь, свойством взаимной ортогональности используемых систем функций, что и избавило от взаимосвязи коэффициентов спектрального образа и позволило упростить

расчёты при решении различных задач. Использование ортогональных базисов в задачах аналитической аппроксимации данных обусловлено их следующими свойствами [69]: 1) разложение сигнала осуществляется не в окрестности точки (как это осуществляется, например, при помощи рядов Тейлора), а сразу на всём заданном промежутке, который может быть произвольным; 2) для аналитического представления сигнала (экспериментальных данных), в виде усечённого ортогонального ряда требуются сведения о самом сигнале и не требуются сведения о его производных или сведения о

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

где $\{\theta_n\}$ — ортогональный базис, составленный из ортонормированных полиномов Чебышёва дискретного аргумента на равномерной сетке $[0..T-1]$ для всех T отсчётов по времени, а $\{K_n\}$ — базис из функций Кравчука для сеток соответствующей длины: X, Y, Z и параметров $p = q = 1/2$.

Известно [55, 103], что многие математические модели физических объектов могут быть сведены к уравнениям гипергеометрического типа:

$$\sigma(x)y'' + \tau(x)y' + \lambda y = 0, \quad (2)$$

где $\sigma(x)$ и $\tau(x)$ — некоторые полиномы не выше второй и первой степени соответственно, и λ — постоянная. Математические модели биологических объектов нередко тоже могут быть сведены к виду (2), хотя обычно представлены нелинейными системами дифференциальных уравнений (см., например, в [52]). Некоторые решения (2) представляют собой функции, широко используемые в математической физике, такие как классические ортогональные полиномы (полиномы Якоби, Лагерра и Эрмита) и гипергеометрические и вырожденные гипергеометрические функции, — или аналогичные классические ортогональные полиномы дискретной переменной для случаев дискретного аргумента или для случаев использования разностного уравнения гипергеометрического типа, которое аппроксимирует дифференциальное уравнение (2).

Обычно решение таких систем ищут при помощи методов численного интегрирования. Вместе с тем, представляется перспективным искать решение в виде (1), используя методы спектрально-аналитического подхода. Иными словами, в отличие от методов асимптотического представления решения системы дифференциальных уравнений и от методов вычислительной математики, в рамках обобщённого спектрально-аналитического метода решение системы дифференциальных уравнений ищется в виде (1). Поиск решений таких систем дифференциальных уравнений может также оказаться более удобным в пространстве спектральных образов с использованием алгебры внутриспектральных преобразований [69], разработанной в рамках ОСАМ.

Полезно также отметить, что ОСАМ можно рассматривать как следствие прямого метода Рунге [77] для специального класса вариационных задач, — таких, для которых в качестве допустимых кривых данной вариационной задачи рассматриваются лишь всевозможные линейные комбинации:

его гладкости; 3) зарегистрированный в эксперименте сигнал всегда возможно описать аналитически отрезком ортогонального ряда с любой, заданной точностью в среднеквадратичном или равномерном смысле; и др.

Так было высказано предположение [70], что некоторый физический процесс, распределённый в трёхмерном евклидовом пространстве, в пространстве спектральных образов представить оказывается возможным в следующем виде:

$$f(t) = y_n = \sum_{i=1}^n \alpha_i W_i(t), \quad (3)$$

с постоянными коэффициентами α_i , составленные из некоторой выбранной последовательности функций $\{W_i(t)\}$. Например, коэффициенты разложения (1) должны доставлять минимум функционалу интегральной ошибки. Особенностью ОСАМ является то обстоятельство, что решение задачи ищется в виде функции пространства L^2 и в качестве функций $W_i(t)$ выбираются линейно-независимые ортогональные функции $\varphi_i(t)$, — что ограничивает выбор допустимых кривых данной вариационной задачи лишь теми, которые возможно представить обобщёнными рядами Фурье [58]:

$$f(x) = \sum_{i=1}^n A_i \varphi_i(x), \quad (4)$$

где $f(x)$ — действительная функция пространства $L^2(\Omega)$, определённая в области Ω из R^m и интегрируемая с квадратом относительно лебеговой меры $d\Omega \equiv dx = dx_1 dx_2 \dots dx_m$; постоянные A_i называются коэффициентами разложения функции $f(x)$ в базисе функций $\{\varphi_i(x)\}$, удовлетворяющем условию ортогональности. В случае (3) при удачном выборе координатных функций $W_i(t)$ [77] и всегда в случае (4) [68], совершая предельный переход при $n \rightarrow \infty$, получим, в случае существования предела, функцию, являющуюся точным решением рассматриваемой вариационной задачи. Известно [24, 58], что ОСАМ налагает указанные выше ограничения на последовательность координатных функций, поэтому становится возможным свести вариационную задачу к прямому вычислению коэффициентов разложения (4) с использованием явных формул:

$$A_i = \frac{(f, \varphi_i)}{(\varphi_i, \varphi_i)} \quad i = 0, \dots, n. \quad (5)$$

Очевидно, что уравнение (1) является вариантом записи формулы (4).

3. Перспективные направления развития кардиофизики

3.1. Моделирование сердечной деятельности

Математическое моделирование биологических систем играет всё возрастающую роль в современной науке (см. напр. [41, 49, 52, 93]). Компьютерное моделирование электрической активности сердца тоже активно продолжает развиваться [1, 80, 104, 105]. Следует напомнить, что в основе любого

анализа сигнала или экспериментальных данных всегда лежит задача идентификации параметров модели, даже в тех случаях, когда такая модель выбирается исследователем неявно. Иными словами, в основе анализа данных всегда лежит математическое моделирование.

Большое значение в кардиологии продолжает придаваться исследованию электрокардиограмм, основанному на представлениях о существовании так называемого «электрического диполя сердца». Вместе с тем, уже давно в работах Р. З. Амирова [2], а затем Л. И. Титомира и его коллег [71, 72] было показано, что дипольная модель возникает в результате решения некорректно поставленной обратной задачи; дипольная модель даёт адекватное описание измерений электрического поля сердца лишь в пределах некоторых достаточно узких условия измерений, как правило проводимых при регулярном синусовом ритме сердца. В результате была предложена концепция «эквивалентного электрического генератора сердца» (ЭЭГС) в рамках которой была предложена более точная мультипольная модель, основанная на спектральном разложении по сферическим функциям.

Существенным отличием эквивалентных моделей от моделей реалистичных является более слабое требование их соответствия реальности: от эквивалентных моделей требуется лишь, чтобы они описывали верно экспериментальные результаты в некотором количестве заданных в постановке задачи точках измерения, — в то время как от реалистичных моделей ожидается, что они верно должны описывать экспериментальные результаты и в тех точках, в которых измерения в постановке задачи не предусмотрены, однако могут быть проведены в будущем.

В связи с тем, что эквивалентные модели могут быть более просты в сравнении с реалистичными моделями для той же постановки задачи, — их проще разрабатывать, их проще считать и использовать в прикладных задачах, — следует ожидать, что их роль в решении медицинских задач будет возрастать, включая и задачи, рассматриваемые в кардиофизике.

Одной из актуальных задач кардиофизики можно без сомнения считать задачу моделирования синусового ритма сердца. Основы такого моделирования были заложены в работах Р. М. Баевского [11, 12, 28]. В продолжение идей Баевского, недавно была предложена [89] усовершенствованная математическая модель вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы для изучения динамики адаптивных процессов; нам представляется, что эту модель следует отнести к категории моделей эквивалентного генератора сердечного ритма (ЭГСР). Следует ожидать, что потребность медицины в таких моделях будет в ближайшее время возрастать, что обусловлено, в частности, необходимостью развития автоматизированных систем массового донозологического обследования населения в целях медицинского прогнозирования. Нам представляется, что описанный выше спектрально-аналитический метод окажется весьма эффективным в задачах построения ЭГСР и в связанных с этим последующих вычислениях.

3.2. Вариационный принцип кардиофизики

Л. Э. Эльсгольц указывал [77, с. 7]: «Многие законы механики и физики сводятся к утверждению, что некоторый функционал в рассматриваемом процессе должен достигать минимума или максимума. В такой формулировке эти законы носят название вариационных принципов механики и физики». В качестве примеров можно указать: законы сохранения энергии, импульса, момента количества движения, принцип Ферма в оптике, принцип Кастилиано в теории упругости и т.д.

Как было описано выше, в рамках интегративного подхода в биологии предполагаются дополнительные уровни причинности, а также их более сложная взаимосвязь, чем в мире неживой материи. Вместе с тем, в настоящее время нет оснований сомневаться, что естественнонаучное описание биологических систем также возможно свести к утверждению, что некоторый функционал в рассматриваемом процессе должен достигать минимума или максимума, — иными словами, должны существовать «вариационные принципы биологии». Уже со времён описательного этапа развития биологии как науки было известно, что живые существа стремятся к поддержанию минимально возможного уровня расхода энергии; позже это наблюдение стали объяснять с позиций теории биологической эволюции. С другой стороны, давно известно, что уровень расхода энергии не может быть ниже так называемого уровня основного обмена. Кроме того, биологическим системам приходится затрачивать энергию на достижение целей, которые также оказались сформированными на уровне эволюционной причинности (размножение, активное освоение пространства и т. п.).

В работах Р. М. Баевского показано — и с позиций общих биологической и кибернетической теорий, и на основании экспериментальных исследований, связанных с развитием космической кардиологии, — что регуляторные системы здорового человеческого организма устроены так, чтобы обеспечивать минимальный уровень энергозатрат при достижении оптимального уровня функционирования организма, нацеленного на решение эволюционно обусловленных задач. Можно предположить, что эти слова и отражают в общем виде один из «вариационных принципов биологии». Он должен быть справедлив, в частности, и в отношении сердечной деятельности.

В смысле технического решения намеченной задачи полезно напомнить, что, как было показано выше, вариационная задача существенно упрощается при выборе ортогонального базиса, т. е. при использовании обобщённого спектрально-аналитического подхода.

Таким образом, формулирование и решение фундаментальной проблемы, которую можно обозначить как «вариационный принцип кардиофизики», нам представляется ещё одним перспективным и важным направлением кардиофизики, связанным с использованием ОСАМ.

3.3. Анализ сердечного ритма

Моделирование синусового ритма сердца тесно связано с развитием новых алгоритмов анализа ритмограмм сердца, поскольку, как уже было выше упомянуто, в основе любого анализа данных

всегда лежит задача идентификации параметров модели.

Отметим, что, в соответствии с ГОСТ 17562-72, предпочтительным должен быть термин «хронокардиограмма» — как результат регистрации «измерения зависимости периода сердечных сокращений от времени». Отметим также, что в строгом научном смысле периода у сердечных сокращений не существует, поскольку это процесс в норме хоть и регулярный, но никак не периодический. Хронокардиограмма, в соответствии с приведённой выше классификацией, является дискретно-непрерывным сигналом, в котором по оси абсцисс — дискретное время события на неравномерной решётке, и по оси ординат — непрерывное значение физической величины, полученной в результате измерения события.

В более общем смысле, «хронокардиограммой» можно считать и запись, в которой в качестве регистрируемой физической величины использованы длительности отдельных фаз сердечного цикла. Например, полезными для исследования могут оказаться следующие: 1) длительность PQ-интервала, которая отражает события проведения в атриовентрикулярном узле; 2) амплитуду зубца R, которая отражает события распространения волны возбуждения миокарда желудочков сердца; 3) ширину комплекса QRS и другие характеристики электрической активности сердца. В настоящее время распространение получили лишь ритмограммы сердца, — представляющие собой хронокардиограмму, в которой в качестве регистрируемой физической величины используется длительность сердечного цикла при синусовом ритме (RR-интервал); она несёт сведения от синусового узла сердца о состоянии практически всех систем физиологических систем целостного организма. Фактически в качестве синонима для термина «ритмограмма сердца» широко используется оборот «вариабельность ритма сердца» (напр. [5, 15, 63]), — что следует рассматривать как не вполне точный перевод английского термина *heart rate variability* [113].

Одним из первых на важность исследования вариабельности ритма синусового узла сердца внимание обратил Р.М. Баевский [12]. В 1996 г. мировым медицинским научным сообществом были разработаны официальные рекомендации [15, 113] по проведению анализа вариабельности сердечного ритма (ритмограмм) для нужд физиологических исследований, а также для клинической, спортивной и космической медицины, и эти рекомендации остаются в неизменном виде до сих пор. Тем не менее, регламентируемые этими рекомендациями математические статистические и спектральные методы далеко не исчерпывают математических возможностей извлечения важных сведений о состоянии физиологических систем целостного организма, содержащихся в ритмограмме сердца. Так, например, этими стандартами предусмотрено использовать для спектрального анализа ритмограмм классический базис «преобразования Фурье» из гармонических функций (синус и косинус). С позиций ОСАМ и современной теории колебаний [51], такой выбор базисных функций представляется малообоснованным, и гармонический анализ ритмограмм используется скорее традиционно, потому

как гармонический базис оптимален лишь для описания линейных систем [23], то есть таких систем, для которых гармонические функции являются собственными функциями системы. В связи с этим стоит задача исследования спектральных образов ритмограмм в иных ортогональных базисах, обладающих адапционными свойствами [24].

Кроме того, указанные официальные рекомендации предлагают к использованию лишь весьма ограниченный арсенал средств, известных в статистическом и спектральном анализе, — при помощи которых удаётся извлекать весьма ограниченные сведения о состоянии организма. Поэтому исследование возможностей использования самых разнообразных математических методов с целью извлечения из ритмограмм сведений о состоянии разных систем организма для более ранней и более точной диагностики и медицинского прогнозирования состояния здоровья активно продолжаются во всём мире (напр., [5, 63, 94, 95, 97, 112, 115, 117]).

3.4. Автоматизированные «виртуальные лаборатории»

С целью облегчения использования преимуществ метода математического моделирования среди специалистов нематематических специальностей в настоящее время разными исследовательскими коллективами решается задача развития системы автоматизированных «виртуальных лабораторий», доступных через интернет. Повсеместное распространение интернета и развитие сетевых технологий, как указывается в [38], способствует переходу от десктопных приложений к более привлекательным веб-решениям, основными преимуществами которых являются кроссплатформенность, мобильность и отсутствие жестких требований, налагаемых на пользовательский компьютер, единственным необходимым элементом при этом является наличие современного веб-браузера. Веб-платформы для моделирования на базе виртуальных лабораторий создаются в самых разных областях современной науки (см. напр. [21, 38]), включая и моделирование сердечно-сосудистой системы [30, 32, 92]. Аналогичные проблемы организации виртуальной лаборатории решаются и в развиваемом авторами проекте «Российский Физиом» [49, 61].

Использование уравнения (1) может оказаться удобным не только для целей проведения вычислительного эксперимента, но также и для анализа больших массивов экспериментальных данных; например, для решения задачи картирования миокарда, описанной в [35, 65, 98]. Так, например, задача картирования миокарда сводится к аппроксимации фронтов трёхмерных волн возбуждения миокарда. Традиционными методами (построение сплайнов для каждого отдельного дискретного момента времени) на практике получать приемлемые решения такой задачи удавалось лишь для весьма простых случаев пространственно-временной организации волн возбуждения; в большинстве случаев основным методом оставалась ручная обработка данных и метод экспертной оценки. Однако поиск решения этой задачи в форме (1) сразу для всего массива экспериментальных данных выглядит многообещающим не только для картирования миокарда, но и для большого числа аналогичных биомедицинских задач.

Те или иные попытки создание автоматизированных систем мониторинга ритма сердца у представителей неспециализированного населения предпринимаются в XXI веке во многих странах, что связано с развитием микроэлектроники и телекоммуникативной сети Интернет. Так в 2019 г. описана [60] российская веб-платформа «для обнаружения ранних биомаркеров экстремальных состояний и нарушения когнитивных функций человека в режиме реального времени, без ограничений по движности, без привлечения внимания человека — источника сигналов — к процессу измерения с событийно-связанной телеметрией ритма сердца (ССТ РС)». В её функциональные возможности входят также и средства стандартного гармонического анализа ритмограмм, описанные как «автоматический расчет спектральных характеристик R-R-сигнала и детектирование стресса».

В рамках проекта «Российский Физиом» такие исследования также проводятся; их целью является создание веб-сервиса для массового доврачебного обследования населения [16, 49]. Для достижения этой цели необходимо решить задачи организации сбора и хранения, а также обработки и анализа биометрической информации от населения. Новизна разрабатываемого анализатора ритмограмм состоит в том, что будут использованы ортогональные базисы иные, чем используются в рамках ныне общепринятых стандартов анализа ритмограмм. Развиваемые обобщенные спектрально-аналитические методы позволят искать инвариантные характеристики сигнала, и потому дадут возможность обрабатывать протяжённые ритмограммы как единое целое (длинной в сутки, в недели, в месяцы), — в отличие от применяемого ныне стандартного анализа ритмограмм, ограниченного требованием стационарности исследуемого участка сигнала и потому как единое целое обрабатывающими короткие участки ритмограмм размером около 5 минут. В результате использования предлагаемых решений ожидается получить новые спектральные характеристики ритмограмм, которые могут оказаться полезными для решения задач ранней диагностики скрытых нарушений ритма сердца, а также для диагностики по ритму сердца состояния других физиологических систем и общего уровня функциональных резервов организма.

Развитие вычислительной техники и вызванный этим процессом переход к более сложным (трехмерным, в произвольных геометрических областях) моделям в виде систем дифференциальных уравнений в частных производных и их дискретным аналогам на неструктурированных сетках, привел к необходимости решения больших разреженных систем линейных алгебраических уравнений с матрицами нерегулярной структуры [13]. Для решения таких задач часто неизбежным становится использование ортогонализации Грама-Шмидта [13, 33], поскольку методы вычислительной математики обычно сводятся к решению систем линейных алгебраических уравнений (СЛАУ). В частности, было показано, что такой способ решения является наименее вычислительно затратным по сравнению с известными рекуррентными и нерекуррентными прямыми («точными») методами решения СЛАУ [33]. Показано [58], что использова-

ние квадратур Гаусса позволяет корректно вычислять интеграл скалярного произведения, необходимый для использования ОСАМ, — в то время как «при использовании других квадратур возникает феномен нарушения ортогональности». Необходимость выбора математических методов и алгоритмов именно тех, которые наилучшим образом подходят для решения конкретной медико-биологической задачи (в частности, задач кардиофизики) делает весьма актуальной проблему формирования общедоступных библиотек подпрограмм.

Формирование библиотек математических методов на сервисах, подобных веб-порталу «Российский Физиом», следует рассматривать как актуальную задачу, поскольку она направлена на достижение целей электронной медицины (eHealth), активно развиваемой в настоящее время во всём мире.

Среди российских веб-проектов, направленных на формирование общедоступных библиотек математических методов, можно отметить ресурс MathBrain [56], который предоставляет инструменты для обработки данных энцефалографии, используя модель «Приложение как Сервис». Ресурс предоставляет следующие методы анализа экспериментальных данных: прямое и обратное «преобразования Фурье», анализ главных компонент, разложение на независимые компоненты, количественный анализ энцефалограмм, решение обратной задачи магнитоэнцефалографии на основе многоканальных спектральных данных.

Отметим, что в проекте «Российский Физиом» приходится решать задачи не только формирования библиотек соответствующих математических методов, необходимых для проведения вычислительных экспериментов или для обработки биомедицинских сигналов, но также и задачи формирования пользовательского интерфейса, доступного для специалистов нематематических специальностей. Всё это должно расширить доступность математических методов анализа ритмограмм как для специалистов медицинских и медико-биологических специальностей, так и для населения.

Ожидается, что улучшение раннего распознавания нарушений ритма сердца окажет значительное содействие целевому снижению риска развития смертельно опасных нарушений сердечной деятельности. Важную роль в этом должно сыграть улучшение возможностей массового медицинского доврачебного скринингового исследования электрокардиограмм и хронокардиограмм населения. При этом большое значение в решении задач медицинской прогностики придаётся методам математического моделирования и нелинейному анализу.

4. Практическая значимость кардиофизики

Актуальность задач создания и развития автоматизированных систем анализа биомедицинских данных о состоянии сердечной деятельности населения России трудно переоценить. По официальной статистике [74, 75], в РФ, всего 549 тысяч врачей или около 390 на 100 тыс. чел. населения (на 24 апреля 2019 г.); из них кардиологов, включая кардиохирургов, лишь 15 280 тыс. чел. или около 11 специалистов на 100 тыс. чел. населения (на 2018 г.). Лучше осознать, много или мало врачей-кардиологов в России, помогут простые расчёты. Принимая для определённости, что в календарном году

содержится 247 рабочих дней по 8 часов, получаем, что рабочего времени всех вместе врачей-кардиологов доступно 30 193 280 человеко-часов в год. Для простоты примем, что всё своё рабочее время врач использует лишь на работу с пациентами. Тогда обследовать оказывается возможным только 60 млн. из 140 млн. человек населения РФ при условии, что каждый обследуемый обращается лишь один раз в год и ему врач уделяет лишь полчаса. Если же на регулярной основе отслеживать состояние сердечной деятельности, уделяя одному обследуемому человеку 1 час каждую неделю, то силами имеющегося штата кардиологов обследовать в течение года оказывается возможным лишь 580 тыс. чел. из 140 млн. чел. — или 0,4% населения России. Далее, учтём, что от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2014 г. было зарегистрировано 653,9 случаев смертей на 100 тыс. населения; иными словами, 915 460 человек ежегодно, почти миллион! Если предположить, что те самые 15 тыс. врачей-кардиологов тратили бы всё своё рабочее время только на кого-либо из этих вот умерших от ССЗ 915 460 человек (снова примем, что по 1 часу каждую неделю), то снова получаем малоутешительные числа: лишь не более 63% тех лиц из числа тех, что в каждом текущем году пополняют статистику умерших от сердечно-сосудистых заболеваний имеют возможность быть обследованными кардиологом. Всего же в 2014 г. было зарегистрировано 30 млн. чел. с ССЗ (т.е. включая и тех, кто успешно переживёт очередной текущий год). Иными словами, в реальности всё обстоит ещё в 30 раз хуже: лишь около 2% остро нуждающихся в кардиологической помощи имеют реальную возможность находиться под врачебным наблюдением. Отсюда становится очевидным, что только автоматизация массового доврачебного обследования способна в принципе решить эту проблему диспропорции между врачами и обследуемыми лицами. Именно на решение этой социально-значимой проблемы нацелен веб-сервис «Анализатор ритма сердца» [16], разрабатываемый в рамках проекта «Российский Физиом» на основе научных положений кардиофизики.

Следует отметить, что описанное положение характерно не только для России, но даже в самых экономически развитых странах оказывается принципиально невозможно обеспечить такое количество врачей, которого оказалось бы достаточно для оказания необходимого населению объёма медицинских услуг. Поэтому развитие электронной медицины (eHealth), способной предоставлять автоматизированные медицинские услуги высокого квалификационного уровня, в настоящее время стало одним из главных вызовов для человечества. Эти актуальные социально-значимые проблемы призвана решать современная кардиофизика.

Руководитель немецкой лаборатории кардиофизики дал следующую характеристику задачам диагностики нарушений ритма сердца [119] (перевод наш): «Большая сложность регуляции сердечно-сосудистой системы — со всеми её многочисленными гормональными, генетическими и внешними взаимодействиями — требует многомерного подхода, основанного на сочетании различных линейных и нелинейных параметров. (...) Системы управления в биологических объектах имеют мно-

жество петель обратной связи, и в результате взаимодействия между ними возникает сложная динамика. (...) Учитывая эти скорее системно-теоретические характеристики, разработка нелинейных методов анализа, а также методов, основанных на знаниях, должна привести к улучшению диагностики. (...) Поэтому ещё одной целью является качественно новый шаг: сочетание анализа данных и моделирования».

Эти важные и актуальные социально-значимые проблемы призвана решать современная кардиофизика. Стартовавшие в конце XX века международный проект «Физиом» и в начале XXI века проект «Российский Физиом» нацелены на решение именно таких задач, — успех решения которых напрямую зависит от того, насколько хорошо удастся наладить тесное сотрудничество между специалистами разных профилей: медиками, математиками физиологами и физиками.

Список литературы

1. Алиев Р.Р. Компьютерное моделирование электрической активности сердца // Успехи физиологических наук. 2010. Т. 41. № 3. С 44–63.
2. Амиров Р.З. Интегральные топограммы потенциалов сердца. М.: Наука, 1973. 110 с.
3. Андронов А.А. Понтрягин Л.С. Грубые системы // ДАН СССР. 1937. Т. 14. № 5. С. 247–250.
4. Андронов А.А., Витт А.А., Хайкин С.Э. Теория колебаний / 2-е изд., перераб. и испр. М.: Наука, 1981. 918 с.
5. Ардашев А.В., Лоскутов А.Ю. Практические аспекты современных методов анализа вариабельности сердечного ритма. М.: МЕДПРАКТИКА-М. 2010. 126 с.
6. Аритмология: Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / Под ред. А.Ш. Ревитшвили. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 304 с. ISBN 978-5-9704-1484-2.
7. Асмус В.Ф. Учение логики о доказательстве и опровержении, М., 1954. 88 с.
8. Атауллаханов Ф.И., Зарницына В.И., Кондратович А.Ю., Лобанова Е.С., Сарбаш В.И. Особый класс автоволн — автоволны с остановкой — определяет пространственную динамику свертывания крови // УФН. 2002. Т. 172. Р. 671–690. DOI: 10.3367/UFNr.0172.200206c.0671.
9. Атауллаханов Ф.И., Лобанова Е.С., Морозова О.Л., Шноль Э.Э., Ермакова Е.А., Бутылин А.А., Заикин А.Н. Сложные режимы распространения возбуждения и самоорганизации в модели свертывания крови // УФН. 2007. Т. 177. № 1. С. 87–104. DOI: 10.3367/UFNr.0177.200701d.0087.
10. Афонников Д.А., Миронова В.В. Системная биология // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2014. Т. 18. № 1. С. 175–192.
11. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина. 1979. 295 с.
12. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука. 1984. 220 с.
13. Баландин М.Ю., Шурина Э.П. Методы решения СЛАУ большой размерности. Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2000. 70 с.

14. Вапник В.Н., Червоненкис А.А. Теория распознавания образов (статистические проблемы обучения). М.: Наука. 1974. 416 с.
15. Вариабельность сердечного ритма / Рабочая группа Европейского Кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии. 1999. № 11. С. 53–78.
16. Веб-сервис «Анализатор ритма сердца», разрабатываемый в рамках проекта «Российский Физиом». URL: <http://hrv.physio.me/ru/> (дата обращения: 20.07.2020)
17. Вентцель Е.С. Исследование операций. М.: Сов. радио. 1972. 552 с.
18. Винер Н. Кибернетика, или Управление и связь в животном и машине. / Пер. с англ. М.: Советское радио. 1968.
19. В фокусе: Социально-психологические аспекты кардиологии // Российский кардиологический журнал. 2019. № 9.
20. Гласс Л., Мэки М. От часов к хаосу: Ритмы жизни. / Пер. с англ. М.: Мир. 1991. 248 с. ISBN 5-03-001834-4 (англ. Princeton University Press 1988, ISBN 0-691-08496-3)
21. Горбунов-Посадов М.М., Ермаков А.В., Лукин В.В., Родин А.С., Шаповалов К.Л. Прототип интегрированной программной платформы для сопровождения вычислительного эксперимента в комплексных задачах математического моделирования // Труды ИСП РАН. 2014. Т. 26. №. 3. С. 51–67.
22. Губанов Н.И., Утепбергенов А.А. Медицинская биофизика. М.: Медицина. 1978. 336с.
23. Гукенхеймер Дж., Холмс Ф. Нелинейные колебания, динамические системы и бифуркации векторных полей. Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований. 2002. 560 с. ISBN 5-93972-200-8
24. Дедус Ф.Ф., Махортых С.А., Устинин М.Н., Дедус А.Ф. Обобщенный спектрально-аналитический метод обработки информационных масивов. М.: Машиностроение. 1999. С. 19–30.
25. Елькин Ю.Е. Автоволновые процессы. Математическая биология и биоинформатика // 2006. Т. 1. № 1. С. 27–40.
26. Елькин Ю.Е., Москаленко А.В., Стармер Ч.Ф. Спонтанная остановка дрейфа спиральной волны в однородной возбудимой среде // Математическая биология и биоинформатика. 2007. V. 2. № 1. Р. 73–81.
27. Елькин Ю.Е., Москаленко А.В. Базовые механизмы аритмий сердца. В: Клиническая аритмология / Под ред. проф. А. В. Ардашева. М.: ИД Медпрактика-М. 2009. 1200 с. С. 45–74. ISBN 978-5-98803-198-7.
28. Казначеев В.П., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Донозологическая диагностика в практике массовых обследований населения. Л.: Медицина. 1980. 206 с.
29. Карлин С. Основы теории случайных процессов. Пер. с англ. М.: Мир. 1971. 537 с.
30. Киселев И.Н., Семисалов Б.В., Бибердорф Э.А., Шарипов Р.Н., Блохин А.М., Колпаков Ф.А. Модульное моделирование сердечнососудистой системы человека. // Матем. биология и биоинформ. 2012. Т. 7. № 2. С. 703–736.
31. Клиническая аритмология. / Под ред. проф. А.В. Ардашева. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2009. 1220 с. ISBN 978-5-98803-198-7.
32. Колпаков Ф.А. Компьютерное моделирование системы // Система кровообращения и артериальная гипертензия: биофизические и генетико-физиологические механизмы, математическое и компьютерное моделирование / под ред. А. Л. Маркель, А. М. Блохин, Л. Н. Иванова. М.: Litres. 2017. С. 135–204. ISBN 978-5-7692-1021-1
33. Кондрашова Н.В. Метод Грама-Шмидта-Гаусса для решения систем линейных уравнений в МГУА. Вісник Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут»: Серія: інформатика, управління та обчислювальна техніка. 2009. № 50. С. 158–163.
34. Краус М., Кучбах Э., Вошни О.-Г. Сбор данных в управляющих вычислительных системах. / Пер. с нем. М.: Мир. 1987. 294 с.
35. Кукушкин Н.И., Сидоров В.Ю., Медвинский А.Б., Ромашко Д.Н., Бурашников А.Ю., Стармер Ч.Ф., Саранча Д.Ю., Баум О.В. // Биофизика. 1998. Т. 43, № 6. С. 1043–1059.
36. Кукушкин Н.И., Медвинский А.Б. Желудочковые тахикардии: концепции и механизмы // Вестник Аритмологии. 2004. № 35. С. 49–55.
37. Латфуллин И.А., Богоявленская О.В., Ахмерова Р.И. Клиническая аритмология. М.: МЕДпресс-информ. 2002. 80 с. ISBN 5-901712-36-6
38. Маркизов С.Н. Поляков С.В., Подрыга В.О., Пузырьков Д.В., Тарасов Н.И., Толстов И.О. Построение веб-лаборатории с пользовательским доступом к НРС-ресурсам. // Аналитические и численные методы решения задач гидродинамики, математической физики и биологии. Тезисы докладов международной конференции, посвященной 100-летию К.И. Бабенко. 2019. М.: ИПМ им. М.В. Келдыша РАН. С. 107–108.
39. Марпл-мл. С.Л. Цифровой спектральный анализ и его приложения. М.: Мир. 1990. 584 с. ISBN 5-03-001191-9
40. Марчук Г.И. Методы вычислительной математики. М.: Наука. 1977. 456 с.
41. Математическое моделирование биологических процессов / А.И. Скоринкин. Казань: Казан. ун-т. 2015. 86 с.
42. Мезенцева Л.В., Перцов С.С. Математический анализ амплитудно-временной упорядоченности сердечного ритма: монография. М.: НИИ НФ им. П. К. Анохина РАМН; Тула: Тульский полиграфист, 2012. 176 с. ISBN 978-5-88422-439-1
43. Мищенко Е.Ф., Колесов Ю.С., Колесов А.Ю., Розов Н.Х. Периодические движения и бифуркационные процессы в сингулярно возмущенных системах. М.: Физматлит. 1995. 336 с. ISBN 5-02-015129-7
44. Мищенко Е.Ф., Садовничий В.А. Колесов А.Ю., Розов Н.Х. Автоволновые процессы в нелинейных средах с диффузией. М.: Физматлит, 2010. 400 с. URL: http://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_26774
45. Мищенко Е.Ф., Садовничий В.А., Колесов А.Ю., Розов Н.Х. Многоликий хаос. М.: Физматлит, 2012. 432 с. ISBN 978-5-9221-1423-3
46. Москаленко А.В. Причины пейсмекерной активности с точки зрения биосинергетики. В: Доклады V Международной конференции «Математическая биология и биоинформатика» / Под ред. В. Д. Лахно. М.: МАКС Пресс. 2014. С. 51–52.
47. Москаленко А.В. Кардиофизика как ревизия биофизики сердца. В: Доклады VI Международной конференции «Математическая биология и биоинформатика» / Под ред. В. Д. Лахно. М.: МАКС

Пресс, 2016. 186 с. С. 45–46. ISBN 978-5-317-05377-2.

48. Москаленко А.В. О текущем состоянии исследований бифуркационной памяти в математической физике биологических объектов. Доклады Международной конференции «Математическая биология и биоинформатика». Под ред. В.Д. Лахно. М.: МАКС Пресс, 2016. 186 с. С. 32–33. ISBN 978-5-317-05377-2.

49. Москаленко А.В., Тетуев Р.К., Махортых С.А. История становления математической физики сердца в России. Препринты ИПМ им. М. В. Келдыша, 2018, № 61, Москва, 32 с. DOI: 10.20948/prepr-2018-61.

50. Москаленко А.В., Тетуев Р.К., Махортых С.А. Обзор исследований бифуркационных феноменов памяти и запаздывания // The scientific heritage. 2019. № 41. С. 30–51.

51. Москаленко А.В., Тетуев Р.К., Махортых С.А. К вопросу о современном состоянии теории колебаний. Препринты ИПМ им. М.В. Келдыша. 2019. № 44. Москва. 32 с. DOI: 10.20948/prepr-2019-44.

52. Нахушев А.М. Уравнения математической биологии. М.: Высш. шк. 1995. 301 с. ISBN 5-06-002670-1

53. Нейштадт А.И. О затягивании потери устойчивости при динамических бифуркациях. I // Дифференциальные уравнения. 1987. Т. 23. № 12. С. 2060–2067. URL: <http://mi.mathnet.ru/de6438>

54. Нейштадт А.И. О затягивании потери устойчивости при динамических бифуркациях. II // Дифференциальные уравнения. 1988. Т. 24. № 2. С. 226–233. URL: <http://mi.mathnet.ru/de6386>

55. Никифоров А.Ф., Суслов С.К., Уваров В.Б. Классические ортогональные полиномы дискретной переменной. М.: Наука. 1985. 216 с.

56. Оплачко Е.С., Рыкунов С.Д., Устинин М.Н. Облачный ресурс MathBrain для обработки данных энцефалографии // Препринты ИПМ им. М.В. Келдыша. 2018. № 10. 20 с. DOI: 10.20948/prepr-2018-10.

57. Оппенгейм А.В., Шафер Р.В. Цифровая обработка сигналов. / Пер. с англ. / Под ред. С. Я. Шаца. М.: Связь. 1979. 416 с.

58. Панкратов А.Н., Бритенков А.К. Обобщенный спектрально-аналитический метод: проблемы описания цифровых данных семействами ортогональных полиномов. Вестник Нижегородского государственного университета имени Н.И. Лобачевского. Серия Радиофизика. Вып. 1(2). Н. Новгород: Изд-во ННГУ. 2004. с. 5–14.

59. Парин В.В., Баевский Р.М., Волков Ю.Н., Газенко О.Г. Космическая кардиология. Л.: Медицина. 1967. 206 с.

60. Полевая С.А., Еремин Е.В., Буланов Н.А., Бахчина А.В., Ковальчук А.В., Парин С.Б. Событийно-связанная телеметрия ритма сердца для персонализированного дистанционного мониторинга когнитивных функций и стресса в условиях естественной деятельности // Современные технологии в медицине. 2019. Т. 11. № 1. С. 109–115. DOI: 10.17691/stm2019.11.1.13.

61. Проект «Российский Физиом». URL: <http://physiome.ru> (дата обращения: 20.01.2020)

62. Ричард Лайонс. Цифровая обработка сигналов. / Пер. с англ. М.: ООО "Бином-Пресс". 2006. 656 с.

63. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. Москва. 1998. 135 с.

64. Салмина Н.Г. Знак и символ в обучении. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1988. 288 с.

65. Саранча Д.Ю., Медвинский А.Б., Кукушкин Н.И., Сидоров В.Ю., Ромашко Д.Н., Бурашников А.Ю., Москаленко А.В., Стармер Ч.Ф. // Биофизика. 1997. Т. 42. № 2. С. 502–507.

66. Соболев В.А., Щепаккина Е.А. Редукция моделей и критические явления в макрокинетике. Москва: Физматлит. 2010. 320 с. ISBN 978-5-9221-1269-7

67. Справочник начинающего радиолюбителя. М.-Л.: Энергия. 1965. 656 с.

68. Стеклов В.А. Основные задачи математической физики, ч. I-II. Петроград, 1922–1923.

69. Тетуев Р.К. Алгебра спектральных преобразований в задачах обработки данных: дис. ... канд. физ.-мат. наук: 05.13.17. Пушино. 2007. 111 с.

70. Тетуев Р.К., Москаленко А.В., Алёшин С.А., Махортых С.А. Перспективы использования языка SpecML для математического моделирования в задачах кардиофизики. // Доклады Международной конференции «Математическая биология и биоинформатика» / Под ред. В.Д. Лахно. Т. 7. Пушино: ИМПБ РАН. 2018. Статья № e28. DOI: 10.17537/icmbb18.22.

71. Титомир Л.И. Электрический генератор сердца. М.: Наука. 1980. 371 с.

72. Титомир Л.И., Кнеппо П. Математическое моделирование биоэлектрического генератора сердца. М.: Наука, Физматлит, 1999. 448 с.

73. Фейгин М. И, Чиркова М. М. О существовании области пониженной управляемости для судов, неустойчивых на прямом курсе // Изв. АН СССР. Механика твердого тела. 1985. № 2. С. 73–78.

74. Численность врачей всех специальностей (физических лиц) в организациях, оказывающих медицинские услуги населению, на конец отчетного года // Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/31547> (дата обращения: 20.01.2020)

75. Численность врачей в России увеличилась до 549 тысяч // Портала Medvestnik.ru URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Chislennost-vrachei-v-Rossii-uvelichilas-do-549-tysyach.html> (дата обращения: 20.01.2020)

76. Шишкова М.А. Рассмотрение одной системы дифференциальных уравнений с малым параметром при высших производных // ДАН СССР 1973. Т. 209. № 3. С. 576–579. URL: <http://mi.mathnet.ru/dan37550>

77. Эльсгольц Л.Э. Дифференциальные уравнения и вариационное исчисление. М.: Наука. 1969. 424 с.

78. Antoni Bayes de Luna. Clinical Arrhythmology. John Wiley & Sons, 2011. 440 p. ISBN 9781444391732.

79. Baer S.M., Erneux T. and Rinzel J. The slow passage through a Hopf bifurcation: Delay, memory effects and resonance // SIAM J. Appl. Math. 1989. V. 49. № 1. P. 55–71. URL: <http://www.jstor.org/stable/2102057>

80. Bassingthwaite J., Hunter P., Noble D. The Cardiac Physiome: Perspectives for the future // Exp Physiol. 2009. V. 94. № 5. P. 597–605. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.044099.

81. Crampin E.J., Halstead M., Hunter P., Nielsen P., Noble D., Smith N., Tawhai M. Computational physiology and the physiome project // Exp Physiol.

2004. V. 89. № 1. P. 1–26. DOI: 10.1113/expphysiol.2003.026740.

82. Erneux T. and Mandel P. Imperfect bifurcation with a slowly-varying control parameter // *SIAM Journal on Applied Mathematics*. 1986. V. 46. № 11. P. 1–15.

83. Feigin, M. & Kagan, M. Emergencies as a manifestation of effect of bifurcation memory in controlled unstable systems // *International Journal of Bifurcation and Chaos* // 2004. V. 14. № 7. P. 2439–2447. DOI: 10.1142/S0218127404010746.

84. FitzHugh R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane // *Biophys. J.* 1961. V. 1. P. 445–466.

85. Ginoux J.-M. The first "lost" International Conference on Nonlinear Oscillations // *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 2012. V. 22. № 4. DOI: 10.1142/S0218127412500976.

86. Ginoux J.-M. and Letellier Ch. Van der Pol and the history of relaxation oscillations: Toward the emergence of a concept. *Chaos* 2012; 22:023120 DOI: 10.1063/1.3670008.

87. Ginoux J.-M. History of Nonlinear Oscillations Theory in France (1880–1940). New York: Springer. 2017. 402 p. DOI: 10.1007/978-3-319-55239-2.

88. Humboldt-Universität zu Berlin, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät I, Institut für Physik, AG Nichtlineare Dynamik (S) / Kardiovaskuläre Physik, Robert-Koch-Platz 4, 10115 Berlin. URL: <http://www.physik.hu-berlin.de/de/cvp> (дата обращения: 20.07.2020).

89. Ishbulatov Yu.M., Karavaev A.S., Kiselev A.R., Simonyan M.A., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Mironov S.A., Gridnev V.I., Bezruchko B.P. & Shvartz V.A. Mathematical modeling of the cardiovascular autonomic control in healthy subjects during a passive head-up tilt test // *Scientific Reports*. 2020. № 10. P. 16525. DOI: 10.1038/s41598-020-71532-7.

90. Issa Z., Miller J.M., Zipes D.P. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease Companion to Braunwald's Heart Disease Series*. Elsevier. 2018. 1120 p. ISBN 9780323523561.

91. IUPS Physiome Project // International union of physiological sciences. URL: www.iups.org/physiome-project/ (дата обращения: 10.07.2020).

92. Kaboudian A., Cherry E.M., Fenton F.H. Real-time interactive simulations of large-scale systems on personal computers and cell phones: Toward patient-specific heart modeling and other applications // *Science Advances*. 2019. V. 5. № 3. C. eaav6019. DOI: 10.1126/sciadv.aav6019.

93. Kohl P., Noble D., Winslow R.L. & Hunter P.J. Computational modelling of biological systems: tools and visions // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A*. 2000. V. 358. № 1766. P. 579–610. DOI: 10.1098/rsta.2000.0547.

94. Kudinov A.N., Lebedev D.Y., Tsvetkov V.P., Tsvetkov I.V. Mathematical model of the multifractal dynamics and analysis of heart rates. *Mathematical Models and Computer Simulations*. 2015. V. 7. № 3. P. 214–221. DOI: 10.1134/S2070048215030084.

95. Makowiec D., Wejer D., Kaczowska A., Zarczynska-Buchowiecka M., Struzik Z.R. Chronographic imprint of age-induced alterations in heart rate dynamical organization // *Frontiers in Physiology*. 2015. V. 6. P. 201. DOI: 10.3389/fphys.2015.00201.

96. Mandel P. and Erneux T. Laser-Lorenz equations with a time-dependent parameter // *Phys. Rev.*

Lett. 1984. V. 53. P. 1818–1820.

DOI: 10.1103/PhysRevLett.53.1818.

97. Moskalenko A.V., Rusakov A.V., Elkin Yu. E. A new technique of ECG analysis and its application to evaluation of disorders during ventricular tachycardia // *Chaos, Solitons and Fractals*. 2008. V. 36. № 1. P. 66–72. DOI: 10.1016/j.chaos.2006.06.009.

98. Moskalenko A.V. Nonlinear effects of lidocaine on polymorphism of ventricular arrhythmias. *Biophysics*. 2009. V. 54. № 1. C. 47–50.

DOI: 10.1134/S0006350909010084.

99. Moskalenko A.V., Elkin Yu. E. The lacet: a new type of the spiral wave behavior // *Chaos, Solitons and Fractals*. 2009. V. 40. № 1. P. 426–431. DOI: 10.1016/j.chaos.2007.07.081.

100. Moskalenko A. Tachycardia as "Shadow Play". In: *Tachycardia* / Ed. Takumi Yamada. — Croatia: InTech. 2012. P. 97–122. DOI: 10.5772/25411.

101. Moskalenko A. Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmias. In: *Cardiac Arrhythmias — Mechanisms, Pathophysiology, and Treatment* / Ed. Wilbert S. Aronow. Croatia: InTech. 2014. P. 1–44. DOI: 10.5772/57557.

102. Neishtadt A. On stability loss delay for dynamical bifurcations // *Discrete and continuous dynamical systems, Series S*. 2009. V. 2. № 4. P. 897–909.

103. Nikiforov A.F., Suslov S.K., Uvarov V.B. *Classical Orthogonal Polynomials of a Discrete Variable*. Springer. 1991. 386 p. ISBN 3-540-51123-7

104. Noble D. *Modelling the heart — from Genes to Cells to the Whole Organ*. Science. 2002. V. 295. №. 5560. P. 1678–1682. DOI: 10.1126/science.1069881.

105. Noble D. *Modelling the heart: insights, failures and progress*. BioEssays. 2002. №. 24. P. 1155–1163.

106. Noble D. A theory of biological relativity: no privileged level of causation // *Interface Focus*. 2012. V. 2, № 1. P. 55–64. DOI: 10.1098/rsfs.2011.0067.

107. Pankratov A.N. On the implementation of algebraic operations on orthogonal function series. *Computational mathematics and mathematical physics*. 2004. V. 44. № 12. P. 2017–2023.

108. Rothman S.S. *Lessons from the living cell: the culture of science and the limits of reductionism*. New York: McGraw-Hill. 2002. ISBN 0-07-137820-0.

109. Scharpf W., Squicciarini M., Bromley D., Green C., Tredicce J.R., and Narducci L.M. Experimental observation of a delayed bifurcation at the threshold of an argon laser // *Opt. Comm.* 1987. V. 63. P. 344–348.

110. Shannon C. E. *Mathematical theory of communication*. Bell. System Techn. J. 1948. V. 27 P 379–423. P. 623–656.

111. Smeets, Joep L.R.M. 33 Years of Cardiology and Arrhythmology / Ed. Professor Hein J.J. Wellens. Amsterdam, the Netherlands: Kluwer Academic Publishers. 2000.

112. Struzik Zb.R. Econophysics vs Cardiophysics: The Dual Face of Multifractality. In: *The Application of Econophysics*. Ed. Hideki Takayasu. Japan: Springer, 2004. P. 210–215. DOI: 10.1007/978-4-431-53947-6_29.

113. The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology; "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use" // *Circulation*. 1996. V. 93. № 5 P. 1043–1065. DOI: 10.1161/01.cir.93.5.1043.

114. Trewavas A. A Brief History of Systems Biology // *The Plant Cell*. 2006. V. 18. P. 2420–2430. DOI: 10.1105/tpc.106.042267.

115. Tsvetkov V.P., Mikheyev S.A., Tsvetkov I.V. Fractal phase space and fractal entropy of instantaneous cardiac rhythm. *Chaos, Solitons and Fractals*. 2018. V. 108. P. 71–76. DOI: 10.1016/j.chaos.2018.01.030.

116. Vapnik V.N. *The Nature of Statistical Learning Theory* (2nd edition), Springer, 1999. ISBN: 0387987800

117. Wejer D., Graff B., Makowiec D., Struzik Z.R. Complexity of cardiovascular rhythms during

head-up tilt test by entropy of patterns // *Physiological Measurement*. 2017. V. 38. № 5. DOI: 10.1088/1361-6579/aa64a8.

118. Wessel N., Kurths J., Ditto W., Bauernschmitt R. Introduction: Cardiovascular physics. *Chaos* 2007; 17(1): 015101. DOI: 10.1063/1.2718395.

119. Wessel, N., Malberg, H., Bauernschmitt, R. & Kurths J. Nonlinear methods of cardiovascular physics and their clinic application // *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 2007. V. 17. № 10. P. 3325–3371.