

УДК 519.876.2:611.018.4

В. П. Марценюк, д-р техн. наук, професор,

З. В. Майхрук, асистент

Тернопільський державний медичний університет
імені Івана Яковича Горбачевського, м. Тернопіль

ПОБУДОВА ОПТИМАЛЬНОГО КЕРУВАННЯ БІФУРКАЦІЄЮ В МОДЕЛІ ХОДЖКІНА-ХАКСЛІ НА ОСНОВІ ПРИНЦИПУ МАКСИМУМУ

Метою цієї роботи є побудувати та обґрунтувати метод керування біфуркацією в електрофізіологічній моделі Ходжкіна-Хакслі на основі принципу максимуму. Стабілізаційне керування біфуркацією в моделі Ходжкіна-Хакслі може мати важливе клінічне застосування для пацієнтів, які хворіють на хворобу Альцгеймера, епілепсію або аритмію.

Ключові слова: *модель Ходжкіна-Хакслі, оптимальне керування, принцип максимуму.*

Вступ. У фізіологічних дослідженнях встановлено, що більшість якісних динамічних характеристик нейрона пов'язані з нормальним функціонуванням певних нервових систем а також з певними аномальними нервовими порушеннями. Ці нервові порушення в клінічній медицині представлені такими захворюваннями, як хвороба Альцгеймера, епілепсія, аритмія. Розуміння механізму виникнення таких захворювань є важливою медичною проблемою.

Впродовж останніх років було встановлено, що з такими захворюваннями тісно пов'язані виникнення біфуркацій в динамічних системах [1]. Отже, методики лікування можуть бути пов'язаними з ефективним керуванням такими біфуркаціями.

Метою даної роботи є розробити та обґрунтувати метод керування біфуркацією в електрофізіологічній моделі Ходжкіна-Хакслі на основі принципу максимуму.

Модель електричної активності мембрани клітини Ходжкіна-Хакслі. Розглядається модель електричної активності гігантського аксона кальмара, запропонована в роботі [2]. У моделі кожен компонент збудливої клітини розглядається як електричний елемент. Ліпідний шар представляється як ємність C_m . Іонні канали представлені електричною провідністю g_i , де i — специфічний іонний канал, яка залежить як від напруги, так і часу. Іонні насоси представле-

ні джерелом струму I_{app} . Позначимо через V різницю між мембранним потенціалом та залишковим потенціалом.

Струм через біліпідний шар становитиме:

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

Струм через заданий іонний канал буде:

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

де V_i — рівноважний потенціал i -го іонного каналу.

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

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

Остаточно типова модель Ходжкіна-Хакслі має вигляд:

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

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

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

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

Чисельне дослідження виникнення біфуркацій в моделі Ходжкіна-Хакслі при біфуркаційному параметрі I_{app} . Під біфуркацією мають на увазі якісні зміни у структурі розв'язків динамічної системи внаслідок варіації параметрів системи. Керування біфуркацією полягає в побудові керування, що змінює біфуркаційні властивості заданої нелінійної системи з метою уникнення небажаної нестійкості або отримання потрібної динамічної поведінки [1].

Природньо очікувати виникнення біфуркацій і в моделі Ходжкіна-Хакслі. Наприклад, змінюючи прикладений струм I_{app} ми керуємо формою потенціалу дії на клітинній мембрані.

Так при $I_{app} = 5$ мА/см² розв'язок системи — стійкий вузол (рис. 1).

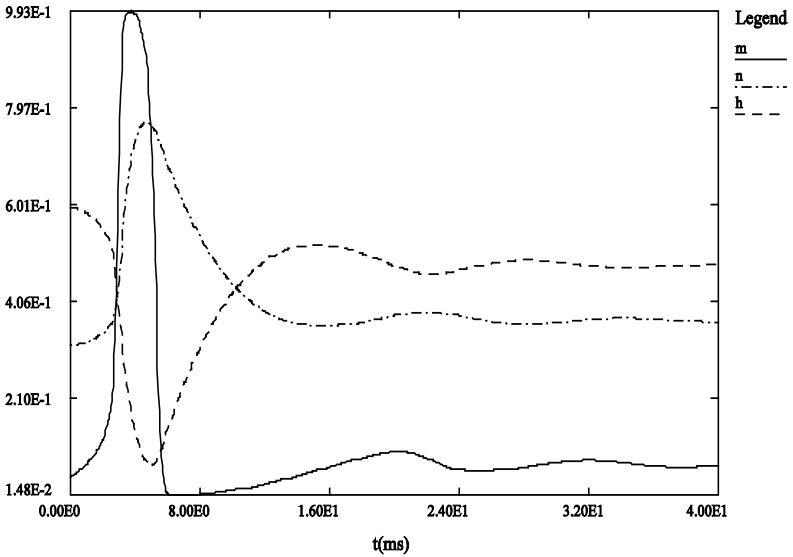
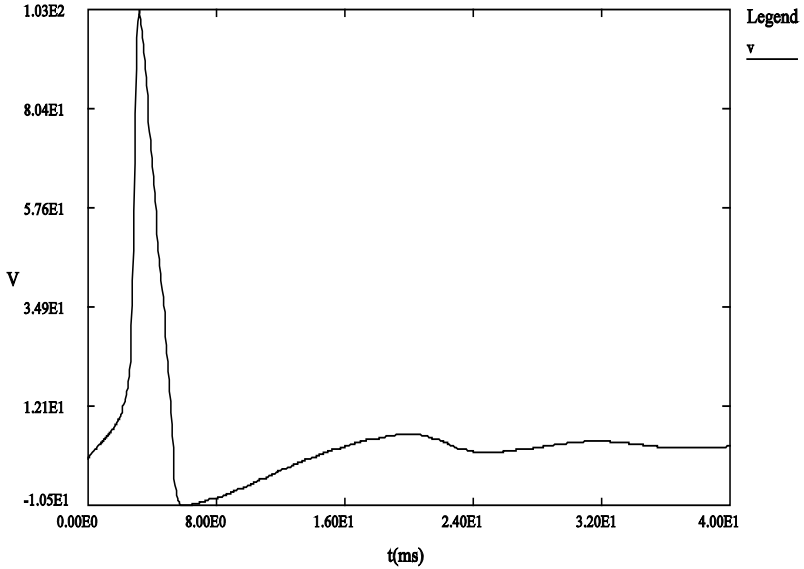


Рис. 1. $I_{app} = 5 \text{ mA/cm}^2$

При $I_{app} = 9.779638 \text{ mA/cm}^2$ в системі виникає біфуркація і розв'язок – граничний цикл (рис. 2)

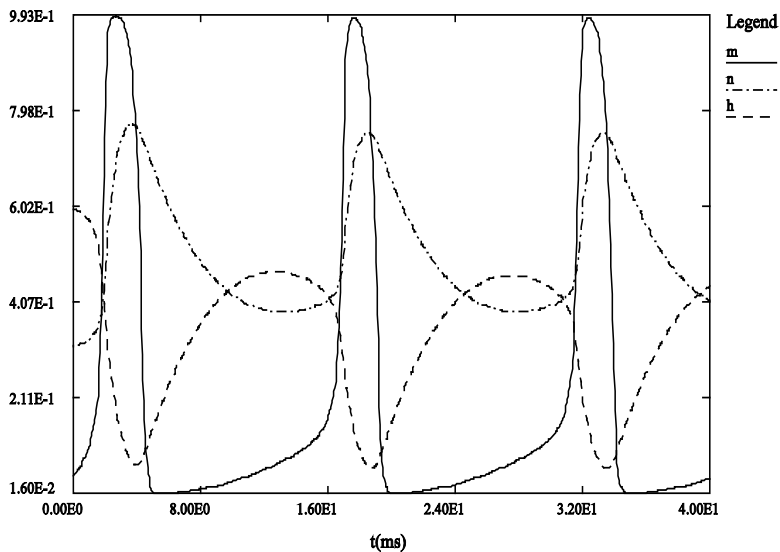
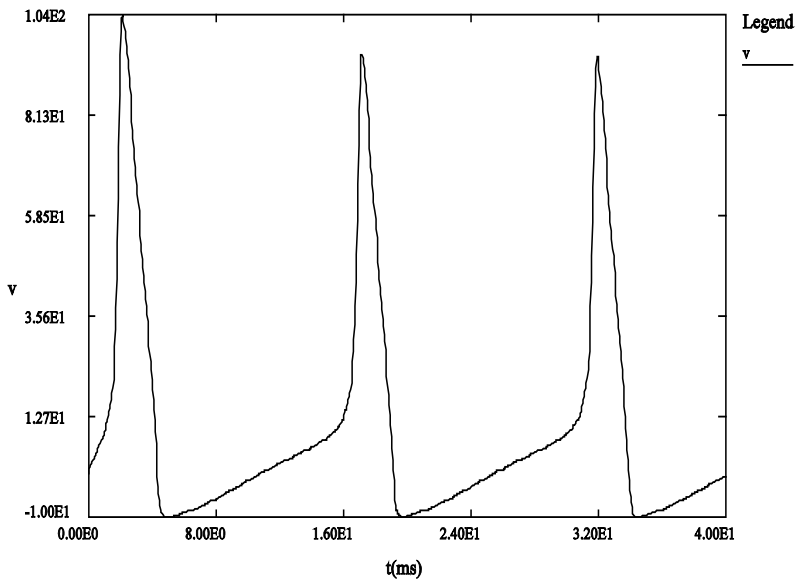


Рис. 2. $I_{app} = 9.779638 \text{ mA/cm}^2$

Із збільшенням I_{app} амплітуда періодичних коливань в граничних циклах спадає (рис. 3)

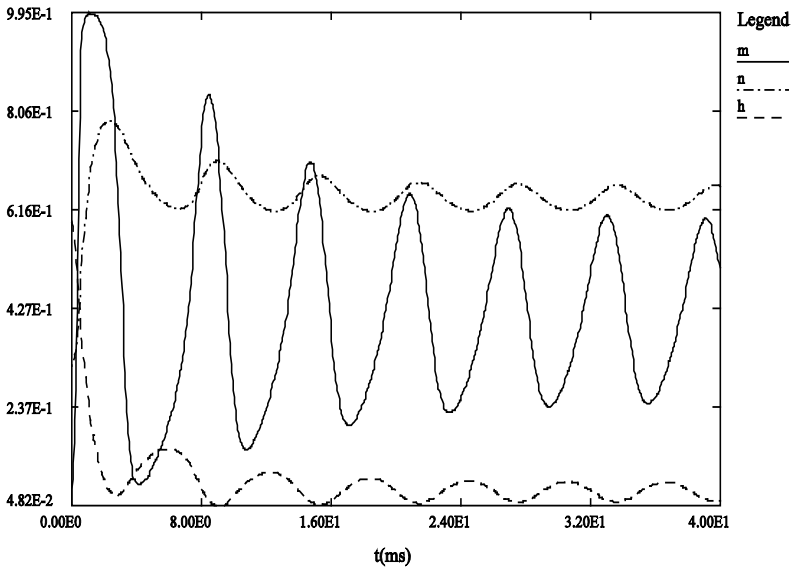
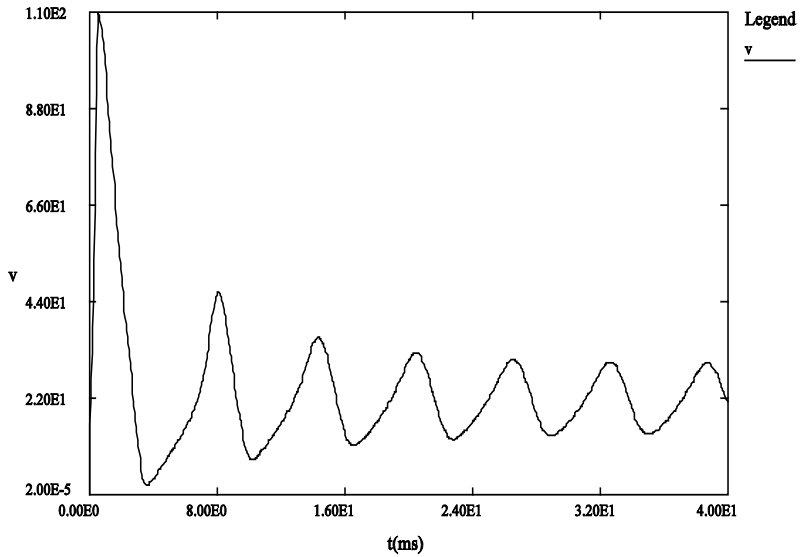


Рис. 3. $I_{app} = 140 \text{ mA/cm}^2$

Таким чином при $I_{app} = 154.526634 \text{ mA/cm}^2$ граничний цикл знову переходить у стійкий вузол (рис. 4,5)

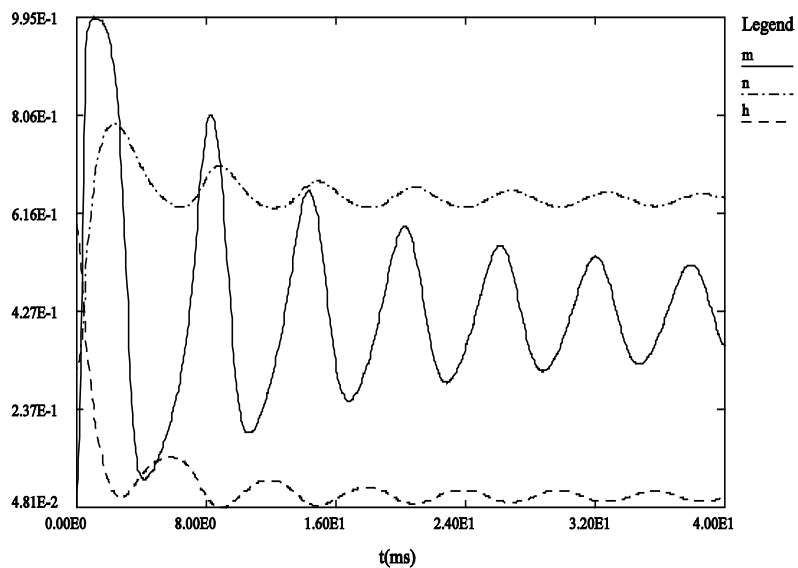
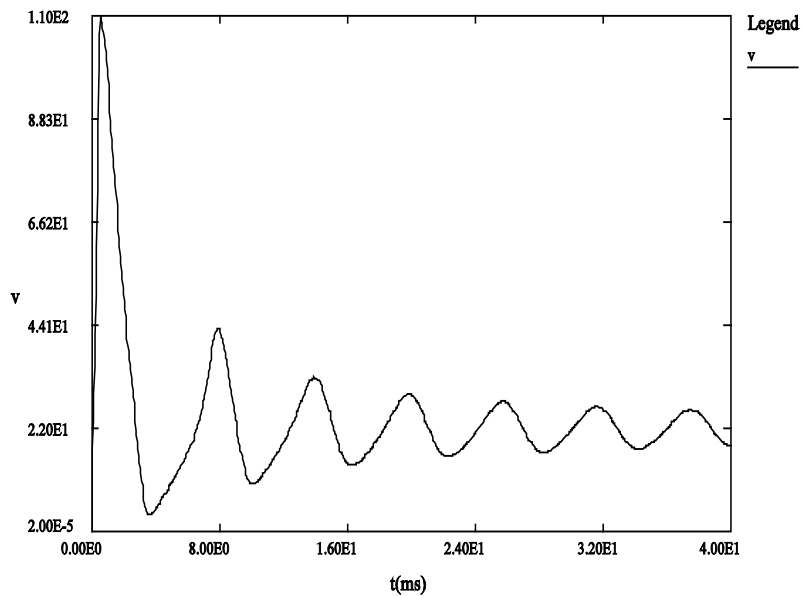


Рис. 4. $I_{app} = 154.526634 \text{ mA/cm}^2$

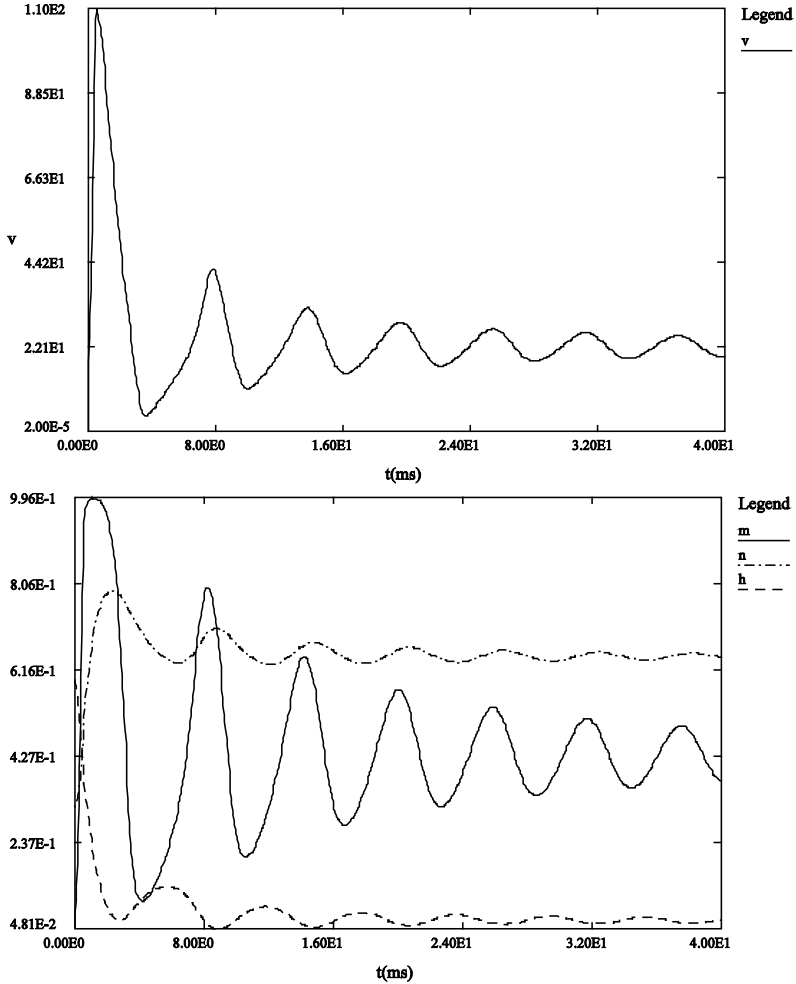


Рис. 5. $I_{app} = 160 \text{ mA/cm}^2$

Отже, при значеннях $I_{app} = 9.779638 \text{ mA/cm}^2$ та $I_{app} = 154.526634 \text{ mA/cm}^2$ в моделі (1)–(4) виникають біфуркації. Значний практичний інтерес має задача оптимальної стабілізації моделі (1)–(4) за рахунок вибору прикладеного струму при $I_{app} = 9.779638 \text{ mA/cm}^2$. Як показано в роботі [3], в цьому випадку виникає біфуркація Хопфа.

Отже, розглянемо систему керування:

$$\frac{dV}{dt} = -g_K n^4 (V - V_K) - g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_L (V - V_L) + I_{app} u, \quad (5)$$

$$\frac{dm}{dt} = (1 - m) * 0.1 * \frac{25 - V}{\exp^{10} - 1} - m * 4 * \exp^{-\frac{V}{18}}, \quad (6)$$

$$\frac{dn}{dt} = (1 - n) * 0.1 * \frac{10 - V}{\exp^{10} - 1} - n * 0.125 * \exp^{-\frac{V}{80}}, \quad (7)$$

$$\frac{dh}{dt} = 0.07 * \exp^{-\frac{V}{20}} * (1 - h) - \frac{h}{1 + \exp^{\frac{30 - V}{10}}}. \quad (8)$$

У моделі припускається, що така функція керування $u(t)$ може бути легко реалізована.

Множина керування U задається як:

$$U = \{u(t) : 0 \leq u(t) \leq u_{\max}, 0 \leq t \leq t_f, u(t) - \text{вимірна}\}.$$

Тут t_f — кінцевий час керування.

Зазначимо, що модель (1) $u(t) \equiv 0$ прогнозує сценарій без керування, тобто лише прикладаючи сталий струм. Коли він є неприйнятним (наприклад у випадку біфуркації), то вводиться керування. Критерієм якості в такому випадку є функціонал:

$$J[u] = \int_0^{t_f} V^2(t) dt.$$

Отже, метою є визначення оптимального керування $u^* \in U$, що задовольняє:

$$J[u^*] = \inf_{u \in U} J[u]. \quad (9)$$

Теоретична основа оптимального керування в електрофізіології. У задачах оптимального керування електрофізіології розглядають, як правило, таку множину керувань:

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

Тут $a, b, t_f > 0$. В якості керуючого впливу переважно виступає прикладений струм.

Припускається, що стан системи $x(t) \in R^n$ при заданому керуванні $u \in U$ визначається системою звичайних диференціальних рівнянь:

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= f(t, x, u), \\ x(t_0) &= x_0, \end{aligned} \quad (10)$$

де $f : R \times R^n \times R \rightarrow R^n$ є неперервною і має неперервні перші частинні похідні відносно x та u . Оскільки припускається, що $u(t)$ є вимірною та обмеженою, то права частина системи (10) є неперервною відносно x і лише вимірною відносно t для фіксованого x . Отже, розв'язки (10) є абсолютно неперервними функціями, що задовольняють (10) майже скрізь. При таких умовах існування розв'язку (10) $x(t, u)$ доведене в роботах [4].

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

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

де L — задана дійснозначна функція і φ — неперервнодиференційовна дійснозначна функція. Метою є знаходження керування $u^* \in U$, такого що

$$J[u^*] = \inf_{u \in U} J[u]. \quad (11)$$

Після того, як описано модель та визначено критерій якості в теорії оптимального керування ставлять ряд задач [5]:

- доведення існування оптимального керування;
- опис побудови оптимального керування;
- доведення єдиності оптимального керування;
- чисельне обчислення оптимального керування;
- дослідження залежності оптимального керування від параметрів моделі.

Достатні умови існування оптимального керування для задачі (10)–(11) без термінальної складової в критерії якості наведено в роботах [6].

Теорема 1. Розглядається задача оптимального керування (10)–(11) на фіксованому інтервалі $[t_0, t_f]$. Припустимо, що:

- 1) існує стала $M > 0$ така, що $\|x(t, u)\| \leq M$ для всіх $u \in U$ та $t_0 \leq t \leq t_f$;
- 2) L є напівнеперервною знизу;

3) множина $D^+ = \{(y^0, y) : \exists v \in U, y = f(t, x, v), y^0 \geq L(t, x, v)\}$ є опуклою для $(t, x) \in [t_0, t_f] \times \{|x| \leq M\}$.

Тоді існує оптимальне керування $u^* \in U$.

Опис побудови оптимального керування для задачі (10)–(11) дає принцип максимуму Понтрягіна з термінальною складовою [7]

Теорема 2. Нехай $u^* \in U$ — оптимальне керування в задачі (10)–(11). Тоді існує спряжена функція $\lambda : R \rightarrow R^n$ така, що $x(t, u^*)$, u^* , λ задовольняють систему:

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= f(t, x, u^*), \\ x(t_0) &= x_0 \end{aligned} \quad (12)$$

та спряжену систему:

$$\frac{d\lambda(t)}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x} = -L_x(t, x, u^*) - \lambda^T f_x(t, x, u^*), \quad \lambda(t_f) = \varphi'(x(t_f)), \quad (13)$$

умова трансвертальності,

де функція Гамільтона-Понтрягіна H задається як:

$$H(t, x, u) = L(t, x, u) + \lambda^T f(t, x, u). \quad (14)$$

Принцип максимуму для моделі Ходжкіна-Хакслі. На основі Теорему 1 ми бачимо, що оптимальне керування в задачі (5)–(9) існує, оскільки підінтегральний вираз в критерії якості є опуклою функцією а траєкторія системи належить простору L^∞ .

Застосуємо Теорему 2 для отримання необхідних умов оптимальності. Функція Гамільтона-Понтрягіна має вигляд:

$$H = V^2 + \lambda_1(-g_K n^4(V - V_K) - g_{Na} m^3 h(V - V_{Na}) - g_L(V - V_L) + I_{app} u) +$$

$$\begin{aligned} &+ \lambda_2 \left((1-m) * 0.1 * \frac{25-V}{\exp^{\frac{10}{10}} - 1} - m * 4 * \exp^{-\frac{V}{18}} \right) + \\ &+ \lambda_3 \left((1-n) * 0.1 * \frac{10-V}{\exp^{\frac{10}{10}} - 1} - n * 0.125 * \exp^{-\frac{V}{80}} \right) + \\ &+ \lambda_4 \left(0.07 * \exp^{-\frac{V}{20}} * (1-h) - \frac{h}{1 + \exp^{\frac{30-V}{10}}} \right). \end{aligned}$$

Отже, з Теорема 2 маємо спряжену систему:

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

Згідно принципу максимуму Понтрягіна маємо

$$u^*(t) = \text{sgn } \lambda_1(t).$$

Отже, виходячи з Теорема 1 оптимальне керування в задачі (5)–(9) може бути побудоване в результаті розв'язку такої крайової задачі:

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

Теорема 3. Для досить малого значення t_f розв'язок системи (16) є єдиним.

Доведення. Припустимо навпаки, що існують два розв'язки (13), а саме:

$$X^* = (V^*, m^*, n^*, h^*, \lambda_1^*, \lambda_2^*, \lambda_3^*, \lambda_4^*)$$

і

$$X^{**} = (V^{**}, m^{**}, n^{**}, h^{**}, \lambda_1^{**}, \lambda_2^{**}, \lambda_3^{**}, \lambda_4^{**}).$$

Праві частини системи (16) є Ліпшицевими функціями аргументів $V, m, n, h, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$. Звідси існує стала $C > 0$ така, що:

$$\|X^*(t) - X^{**}(t)\| \leq \int_0^{t_f} C \left(\|X^*(s) - X^{**}(s)\| \right) ds. \quad (14)$$

Застосовуючи до (14) теорему про середнє значення, маємо, що існує момент часу $\xi : 0 \leq \xi \leq t_f$ такий, що:

$$\|X^*(t) - X^{**}(t)\| \leq t_f C \left(\|X^*(\xi) - X^{**}(\xi)\| \right).$$

при всіх $t \in [0, t_f]$. Якщо ж виберемо t_f таким, що $t_f < \frac{1}{C}$, то отримуюмо суперечність.

Висновки. У роботі запропоновано та теоретично обґрунтовано застосування принципу максимуму до задачі керування біфуркацією в моделі Ходжкіна-Хакслі. Стабілізаційне керування біфуркацією в моделі Ходжкіна-Хакслі може мати важливе клінічне застосування для пацієнтів, які хворіють на хворобу Альцгеймера, епілепсію або аритмію.

Список використаних джерел:

1. Brandt M. E. Bifurcation control of two nonlinear models of cardiac activity / M. E. Brandt, G. Chen // IEEE Trans. Circ. Syst. — 1997. — Issue 44. — P. 1031–1034.
2. Hodgkin A. L. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve / A. L. Hodgkin, A. F. Huxley // The Journal of physiology. — 1952. — Vol. 117 (4). — P. 500–544.
3. Ding L. Stabilizing control of Hopf bifurcation in the Hodgkin-Huxley model via washout filter with linear control term / L. Ding, C. Hou // Nonlinear Dyn. — 2010. — Vol. 60. — P. 131–139.
4. Lukes D. L. Differential Equations: Classical to Controlled / D. L. Lukes. — New York : Academic Press, 1982.
5. Macki J. Introduction to Optimal Control Theory / J. Macki, A. Strauss. — New York : Springer-Verlag, 1982.

6. Fleming W. H. Deterministic and Stochastic Optimal Control / W. H. Fleming, R. W. Rishel. — New York : Springer Verlag, 1975.
7. Betts J. T. Practical Methods for Optimal Control Using Nonlinear Programming / J. T. Betts // SIAM Society for Applied and Industrial Mathematics. — Philadelphia, 2001.

The purpose of this paper is to construct and justify the method of control bifurcation in electrophysiological models of Hodgkin- Huxley based on the maximum principle. Stabilization control bifurcation in the Hodgkin-Huxley model may have important clinical applications for patients suffering from Alzheimer's disease, epilepsy, or arrhythmia.

Key words: *Hodgkin-Huxley model, optimal control, maximum principle.*

Отримано: 16.10.2013

УДК 519.6

М. Р. Петрик, канд. техн. наук,
П. М. Василюк, канд. техн. наук,
Н. В. Бабій, здобувач,
О. Ю. Петрик, здобувач

Тернопільський національний технічний університет
імені Івана Пулюя, м. Тернопіль

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ДИФУЗІЇ В БАГАТОШАРОВИХ ОКСИДНИХ НАНОПОКРИТТЯХ

Побудована математична моделей дифузійного масопереносу в неоднорідних мультикомпонентних середовищах, що описує процес формування мультишарів тонких оксидних наноплівки, що використовуються як теромо- і агресивно захисні покриття робочих органів технологічного обладнання, що працюють у високо агресивних середовищах. Отримані просторово-розподілені концентраційні розподіли розподіли структурних складових компонентів наноплівки для різних технологічних зрізів оксидної наноплівки та часових тривалостей формування технологічного мультишару наноплівки.

Ключові слова: *масоперенос, математична модель, нанопокриття, мультишари, інтегральні перетворення.*

Вступ. Розвиток сучасних ресурсозберігаючих технологій спричинив велику кількість досліджень кінетики процесів дифузії в багатошарових нанопокриттях і плівках, що вимагає розробки нових методів моделювання і математичних моделей для опису явищ з урахуванням наявності переходів між суміжними шарами [1–6]. Ця робота стосується дослідження процесу формування мультишарів тонких