

УДК: 519.622.2

Применение упрощенного неявного метода Эйлера для решения задач электрофизиологии

А. А. Карпаев^{1,a}, Р. Р. Алиев^{1,2,b}

¹Московский физико-технический институт (государственный университет),
Россия, 141700, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

²Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
Россия, 142290, г. Пущино, ул. Институтская, д. 3

E-mail: ^a karpayev@phystech.edu, ^b rubaliev@gmail.com

Получено 06.01.2020, после доработки — 18.04.2020.

Принято к публикации 01.06.2020.

Рассматривается упрощенный неявный метод Эйлера как альтернатива явному методу Эйлера, являющемуся наиболее распространенным в области численного решения уравнений, описывающих электрическую активность нервных клеток и кардиоцитов. Многие модели электрофизиологии имеют высокую степень жесткости, так как описывают динамику процессов с существенно разными характерными временами: миллисекундная деполяризации предшествует значительно более медленной гиперполяризации при формировании потенциала действия в электровозбудимых клетках. Оценка степени жесткости в работе проводится по формуле, не требующей вычисления собственных значений матрицы Якоби системы ОДУ. Эффективность численных методов сравнивается на примере типичных представителей из классов детальных и концептуальных моделей возбудимых клеток: модели Ходжкина–Хаксли для нейронов и Алиева–Панфилова для кардиоцитов. Сравнение эффективности численных методов проведено с использованием распространенных в биомедицинских задачах видов норм. Исследовано влияние степени жесткости моделей на величину ускорения при использовании упрощенного неявного метода: выигрыш во времени при высокой степени жесткости зафиксирован только для модели Ходжкина–Хаксли. Обсуждаются целесообразность применения простых методов и методов высоких порядков точности для решения задач электрофизиологии, а также устойчивость методов. Обсуждение позволяет прояснить вопрос о причинах отказа от использования высокоточных методов в пользу простых при проведении практических расчетов. На примере модели Ходжкина–Хаксли с различными степенями жесткости вычислены производные решения высших порядков и обнаружены их значительные максимальные абсолютные значения. Последние входят в формулы констант аппроксимации и, следовательно, нивелируют малость множителя, зависящего от порядка точности. Этот факт не позволяет считать погрешности численного метода малыми. Проведенный на качественном уровне анализ устойчивости явного метода Эйлера позволяет оценить вид функции параметров модели для описания границы области устойчивости. Описание границы области устойчивости, как правило, используется при априорном принятии решения о выборе величины шага численного интегрирования.

Ключевые слова: электрофизиология, детальные модели, концептуальные модели, жесткие системы, численные методы

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке проекта RAEP 5-100 в лаборатории физиологии человека Московского физико-технического института (государственного университета).

© 2020 Алексей Алексеевич Карпаев, Рубин Ренатович Алиев

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.

Чтобы получить текст лицензии, посетите веб-сайт <http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/> или отправьте письмо в Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

UDC: 519.622.2

Application of simplified implicit Euler method for electrophysiological models

A. A. Karpaev^{1,a}, R. R. Aliev^{1,2,b}

¹ Moscow Institute of Physics and Technology,
9 Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141700, Russia

² Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS,
3 Institutskaya st., Puschino, Moscow Region, 142290, Russia

E-mail: ^a karpaev@phystech.edu, ^b rubaliev@gmail.com

*Received 06.01.2020, after completion — 18.04.2020.
Accepted for publication 01.06.2020.*

A simplified implicit Euler method was analyzed as an alternative to the explicit Euler method, which is a commonly used method in numerical modeling in electrophysiology. The majority of electrophysiological models are quite stiff, since the dynamics they describe includes a wide spectrum of time scales: a fast depolarization, that lasts milliseconds, precedes a considerably slow repolarization, with both being the fractions of the action potential observed in excitable cells. In this work we estimate stiffness by a formula that does not require calculation of eigenvalues of the Jacobian matrix of the studied ODEs. The efficiency of the numerical methods was compared on the case of typical representatives of detailed and conceptual type models of excitable cells: Hodgkin–Huxley model of a neuron and Aliev–Panfilov model of a cardiomyocyte. The comparison of the efficiency of the numerical methods was carried out via norms that were widely used in biomedical applications. The stiffness ratio's impact on the speedup of simplified implicit method was studied: a real gain in speed was obtained for the Hodgkin–Huxley model. The benefits of the usage of simple and high-order methods for electrophysiological models are discussed along with the discussion of one method's stability issues. The reasons for using simplified instead of high-order methods during practical simulations were discussed in the corresponding section. We calculated higher order derivatives of the solutions of Hodgkin–Huxley model with various stiffness ratios; their maximum absolute values appeared to be quite large. A numerical method's approximation constant's formula contains the latter and hence ruins the effect of the other term (a small factor which depends on the order of approximation). This leads to the large value of global error. We committed a qualitative stability analysis of the explicit Euler method and were able to estimate the model's parameters influence on the border of the region of absolute stability. The latter is used when setting the value of the timestep for simulations a priori.

Keywords: electrophysiology, ionic models, conceptual models, stiff systems, numerical methods

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 845–864 (Russian).

The work was partially supported by programme RAEP 5-100 at Human Physiology Lab at Moscow Institute of Physics and Technology (state university).

1. Введение

Модель Ходжкина–Хаксли (ХХ) [Hodgkin, Huxley, 1952] детально, с хорошей точностью описывает экспериментально наблюдаемую динамику нервного импульса в аксоне. Формализм, предложенный Ходжкиным и Хаксли, широко применяется для построения моделей электровозбудимых клеток, в частности кардиоцитов. В современной практике традиционной вычислительной схемой для подобных моделей остается явный метод Эйлера [Kargraev et al., 2018; Syunyaev, Aliev, 2017; Epanchintsev et al., 2019; Xia et al., 2015]. Практика применения вычислительных схем высокого порядка точности, как явных, так и неявных, оказалась не слишком удачной: найти метод, превосходящий метод Эйлера в эффективности, по крайней мере при фиксированном шаге по времени, не удалось [Spiteri, Dean, 2008]. Упрощенно: причина кроется в высокой степени жесткости системы. Более подробно вопрос рассмотрен в данной работе.

При выборе оптимального численного метода для решения задач электрофизиологии следует учитывать множество параметров. Например, если фокус внимания сосредоточен на вычислении установившегося значения мембранного потенциала, а точное описание быстропротекающих процессов не принципиально, то зачастую оптимальным будет выбор абсолютно устойчивого неявного метода высокого порядка точности, позволяющего проводить вычисления с большим шагом по времени. В стандартной постановке задачи система ХХ используется для моделирования генерации и распространения *потенциала действия (ПД)*. В этом случае следует учесть, что в системе имеются процессы с малыми характерными временами, которые необходимо разрешать должным образом вследствие их физиологической значимости.

В потенциале действия выделяют фазы деполяризации (быстрая) и реполяризации (медленная) с характерными временами t_{dep} и t_{rep} , $t_{\text{dep}} < t_{\text{rep}}$. Для разрешения обеих фаз требуется значение шага численного интегрирования $\Delta t = \Delta t_1 < t_{\text{dep}}$ и $\Delta t = \Delta t_2 < t_{\text{rep}}$. В результате на одних интервалах систему ОДУ следует считать жесткой, на других — нет [LeVeque, 2007, p. 170]; степень жесткости системы ОДУ на каждом из интервалов можно определить как $s_{\text{dep}} = t_{\text{dep}} / \Delta t_{\text{stab}}$ и $s_{\text{rep}} = t_{\text{rep}} / \Delta t_{\text{stab}}$, где Δt_{stab} — граница области устойчивости численного метода. Для нейрона и кардиоцита t_{dep} определяется быстрым входящим натриевым током и составляет порядка 1 мс. При этом у кардиоцитов это время в сотни раз меньше длительности потенциала действия $APD = t_{\text{dep}} + t_{\text{rep}}$ (отметим, что в кардиологии часто различают три фазы для ПД кардиоцита: деполяризации, плато и реполяризации; в данной работе две последние фазы описаны как «реполяризация» для удобства сравнения с нервным импульсом). Из этого следует, что $s_{\text{rep}} = t_{\text{rep}} / \Delta t_{\text{stab}} \approx APD / \Delta t_{\text{stab}} \sim 10^2 s_{\text{dep}}$, т. е. на временном интервале фазы реполяризации система ОДУ гораздо более жесткая, чем на временном интервале фазы деполяризации. Для грубой оценки можно принять $s \equiv s_{\text{rep}} = APD / t_{\text{dep}}$; именно этой формулой мы будем пользоваться в дальнейших разделах для вычисления степени жесткости.

При упрощенном рассмотрении качество численного метода часто определяют единственным параметром — порядком сходимости [LeVeque, 2002, p. 150–151]. Это может быть оправдано при оценке средней эффективности (способности достижения требуемой точности по определенной норме за минимальное время) применения численного метода к стандартному набору задач. Однако использование метода высокого порядка не всегда оптимально [LeVeque, 2002, p. 150–151]: при решении уравнений электрофизиологии вычисления производятся при малых шагах по времени: $\Delta t < t_{\text{dep}}$; в данном диапазоне значений для некоторых моделей погрешность

при использовании даже метода первого порядка точности может оказаться приемлемой, в то время как расчет по методам более высоких порядков займет больше времени и будет обеспечивать «чрезмерную» точность. Существует и другая причина неэффективности методов высоких порядков [LeVeque, 2002, р. 150]; ее подробное рассмотрение представлено в § 5. Кроме того, использование сложных схем с адаптивным выбором шага по времени, являющихся более эффективными, чем явный метод Эйлера (например, ARK3 и ARK5, описанные в [Spiteri, Dean, 2008]), также может оказаться нецелесообразным: временные затраты на программную реализацию данных схем при усложнениях математической модели могут существенно превышать выигрыши во временах расчетов. Поэтому логично предположить, что «конкурента» явному методу Эйлера следует искать среди других методов первого порядка точности, а именно: обратить внимание на упрощенный неявный метод Эйлера, который можно считать «нестандартным» представителем методов первого порядка.

2. Модели

Модель Ходжкина–Хаксли

Система ОДУ для мембранного потенциала V и воротных переменных m , n , h имеет следующий вид:

$$\begin{cases} C_m \frac{dV}{dt} = -(I_{Na} + I_K + I_l) + I_{stim}, \\ I_{Na} = g_{Na}^{(0)} m^3 h (V - E_{Na}), \quad I_K = g_K^{(0)} n^4 (V - E_K), \quad I_l = g_l^{(0)} (V - E_l), \\ \frac{dm}{dt} = \alpha_m(V) \cdot (1 - m) - \beta_m(V) m, \\ \frac{dn}{dt} = \alpha_n(V) \cdot (1 - n) - \beta_n(V) n, \\ \frac{dh}{dt} = \alpha_h(V) \cdot (1 - h) - \beta_h(V) h. \end{cases} \quad (1)$$

Первое уравнение, по сути, выражает закон сохранения заряда на клеточной мембране, где C_m — емкость клеточной мембраны, I_j ($j = Na, K, l$) — текущие через мембрану ионные токи натрия, калия и утечки соответственно; I_{stim} — внешний приложенный ток. Вторая строчка системы содержит выражения для ионных токов, в которых E_j и $g_j^{(0)}$ ($j = Na, K, l$) — равновесные потенциалы и максимальные значения проводимостей для ионных токов соответственно. Последние три уравнения описывают динамику воротных переменных, определяющих долю открытых ионных каналов в каждый момент времени: доля открытых натриевых каналов равна $m^3 h$, калиевых — n^4 ; α_i и β_i ($i = m, n, h$) являются нелинейными функциями от мембранного потенциала V . В дальнейшем воротные переменные будем обозначать как m_i . Параметры оригинальной модели можно найти в монографии [Keener, Sneyd, 2009, р. 205–206]:

$$\begin{aligned} C_m &= 1 \text{ мкФ/см}^2, \\ g_{Na}^{(0)} &= 120 \text{ мСм/см}^2, \quad g_K^{(0)} = 36 \text{ мСм/см}^2, \quad g_l^{(0)} = 0.3 \text{ мСм/см}^2, \\ E_{Na} &= 50 \text{ мВ}, \quad E_K = -77 \text{ мВ}, \quad E_l = -54.387 \text{ мВ}. \end{aligned} \quad (2)$$

Мы использовали ток стимуляции $I_{stim} = 10$ мкА/см², достаточный для инициации потенциалов действия.

Модель Алиева–Панфилова

Многие современные *детальные* модели кардиоцитов, подробно описывающие динамику мембранных токов, основаны на формализме ХХ. По сравнению с моделью ХХ в этих моделях учитывается большее число ионных токов, обнаруженных в кардиоците, и, соответственно, большее число воротных переменных:

$$\begin{cases} C_m \frac{dV}{dt} = -\sum_j I_j + I_{stim}, \\ I_j = g_j(\mathbf{m})(V - E_j), \quad j=1, \dots, J, \\ \frac{dm_i}{dt} = \alpha_i(V) \cdot (1 - m_i) - \beta_i(V) m_i, \quad i=1, \dots, K. \end{cases} \quad (3)$$

Здесь C_m — емкость клеточной мембраны, V — мембранный потенциал, I_j — j -й ионный ток, I_{stim} — внешний приложенный ток, $g_j(\mathbf{m})$ — проводимость для j -го тока (нелинейная функция от вектора воротных переменных \mathbf{m}), E_j — равновесный потенциал для j -го тока, J — общее количество токов, K — общее количество воротных переменных. α_i и β_i ($i=1, \dots, K$) являются нелинейными функциями от мембранного потенциала V .

Модель Алиева–Панфилова [Aliev, Panfilov, 1996] является упрощением детальной модели (3); эта модель сравнима по сложности с известной моделью ФицХью–Нагумо [FitzHugh, 1961, 1969; Nagumo et al., 1962], однако лучше описывает реполяризацию кардиоцитов и удобна, в частности, для эффективного 3D-моделирования сердца [Aliev, Panfilov, 1996]. Модель состоит из двух ОДУ для быстрой u и медленной v безразмерных переменных (система записана для изолированной клетки):

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = -k \cdot u(u - a)(u - 1) - uv + i_{stim}, \\ \frac{dv}{dt} = \varepsilon(u, v)(-v - ku(u - a - 1)). \end{cases} \quad (4)$$

Здесь t — безразмерное время, k — коэффициент, определяющий время деполяризации, a — пороговая величина, i_{stim} — приведенный внешний ток. Мембранный потенциал можно оценить как V [мВ] = $100u - 80$, время — как t [мс] = $12.9t$. Параметры оригинальной модели [Aliev, Panfilov, 1996]:

$$k = 8, \quad a = 0.15, \quad \varepsilon_0 = 0.002, \quad \mu_1 = 0.2, \quad \mu_2 = 0.3, \quad \varepsilon(u, v) \equiv \varepsilon_0 + \frac{\mu_1 v}{(u + \mu_2)}. \quad (5)$$

3. Методы

Упрощенный неявный метод Эйлера

Для автономного ОДУ формула для вычислений упрощенным неявным методом получается путем линеаризации правой части после дискретизации уравнения неявным методом

Эйлера [Lionetti, 2010]:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= f(y), \\ \frac{y^{n+1} - y^n}{\Delta t} &= f(y^{n+1}) \approx f(y^n) + f'(y^n)(y^{n+1} - y^n), \\ y^{n+1} &= y^n + \frac{\Delta t \cdot f(y^n)}{1 - f'(y^n)\Delta t}. \end{aligned} \quad (6)$$

По сравнению с явным методом Эйлера на каждом шаге по времени приходится дополнительно рассчитывать значение производной $f'(y)$. Для вычисления производной использована формула численного дифференцирования, так как это является стандартным, наименее трудозатратным с точки зрения программной реализации способом: в современных электрофизиологических моделях правая часть уравнения для вычисления потенциала может состоять из десятка слагаемых, причем некоторые ионные токи описываются нелинейным уравнением Гольдмана–Ходжкина–Каца (ГХК) вместо стандартного закона Ома [Syunyaev, Aliev, 2012], что делает неприемлемо громоздкой реализацию аналитического выражения для производной. Для сохранения единообразия при вычислении производной мы использовали формулу численного дифференцирования.

Метод Раша–Ларсена для уравнений воротных переменных

Численное решение уравнений для воротных переменных проводится с помощью метода Раша–Ларсена [Rush, Larsen, 1978] — стандартный подход, используемый при решении задач вычислительной электрофизиологии. Формула для вычислений получается исходя из записи уравнения для каждой воротной переменной m_i в следующем виде:

$$\frac{dm_i}{dt} = \frac{m_{i,\infty} - m_i}{\tau_i}, \quad \text{где } m_{i,\infty}(V) \equiv \frac{\alpha_i(V)}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}, \quad \tau_i(V) \equiv \frac{1}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}. \quad (7)$$

В предположении, что мембранный потенциал V не меняется с временного слоя n до слоя $n+1$, для уравнения (7) можно найти аналитическое решение, формулу которого используют в качестве численного метода:

$$m_i^{n+1} = m_{i,\infty}(V^n) + (m_i^n - m_{i,\infty}(V^n)) \exp\left(\frac{-\Delta t}{\tau_i(V^n)}\right). \quad (8)$$

Данный метод обладает лучшими показателями устойчивости по сравнению с явным методом Эйлера при сопоставимой простоте реализации.

Алгоритмы численного решения

Модель XX

При численном решении модели XX переход с временного слоя n на слой $n+1$ производился по следующим алгоритмам.

- Метод Раша–Ларсена использовался для явного интегрирования уравнений воротных переменных m_i , явный метод использовался для уравнения мембранного потен-

циала:

$$\begin{aligned}
 & 1) \quad m_i^{n+1} = m_{i,\infty}(V^n) + (m_i^n - m_{i,\infty}(V^n)) \exp\left(\frac{-\Delta t}{\tau_i(V^n)}\right), \quad i = m, n, h; \\
 & 2) \quad V^{n+1} = V^n + \Delta t \cdot f(V^n, \mathbf{m}^n, t^n),
 \end{aligned} \tag{9}$$

$$\text{где } f(V, \mathbf{m}, t) \equiv \frac{1}{C_m} \left[-(I_{\text{Na}}(\mathbf{m}, V) + I_{\text{K}}(\mathbf{m}, V) + I_l(V)) + I_{\text{stim}}(t) \right].$$

- Метод Рунге–Кутты использовался для явного интегрирования уравнений воротных переменных m_i , упрощенный неявный метод Эйлера использовался для уравнения мембранного потенциала V :

$$\begin{aligned}
 & 1) \quad m_i^{n+1} = m_{i,\infty}(V^n) + (m_i^n - m_{i,\infty}(V^n)) \exp\left(\frac{-\Delta t}{\tau_i(V^n)}\right), \quad i = m, n, h; \\
 & 2) \quad V^{n+1} = V^n + \frac{\Delta t \cdot f(V^n, \mathbf{m}^n, t^n)}{1 - \Delta t \cdot \frac{\partial f}{\partial V}(V^n, \mathbf{m}^n, t^n)},
 \end{aligned} \tag{10}$$

$$\text{где } f(V, \mathbf{m}, t) \equiv \frac{1}{C_m} \left[-(I_{\text{Na}}(\mathbf{m}, V) + I_{\text{K}}(\mathbf{m}, V) + I_l(V)) + I_{\text{stim}}(t) \right].$$

В качестве начальных условий использовалось стационарное состояние:

$$V^0 = -65 \text{ мВ}, \quad m_i^0 = m_{i,\infty}(V^0), \quad i = m, n, h. \tag{11}$$

Стоит отметить, что применение упрощенного неявного метода Эйлера для численного решения уравнения мембранного потенциала, которое линейно по V в модели ХХ, эквивалентно применению обыкновенного неявного метода Эйлера.

Модель Алиева–Панфилова

При численном решении модели Алиева–Панфилова переход с временного слоя n на слой $n+1$ производился по следующим алгоритмам.

- Явный метод использовался для обоих уравнений переменных u и v :

$$\begin{aligned}
 & 1) \quad v^{n+1} = v^n + \Delta t \cdot g(u^n, v^n), \text{ где } g(u, v) \equiv \varepsilon(u, v)(-v - ku(u - a - 1)); \\
 & 2) \quad u^{n+1} = u^n + \Delta t \cdot h(u^n, v^n, t^n), \text{ где } h(u, v, t) \equiv -k \cdot u(u - a)(u - 1) - uv + i_{\text{stim}}(t).
 \end{aligned} \tag{12}$$

- Явный метод использовался для уравнения медленной переменной v , упрощенный неявный метод — для уравнения быстрой переменной u :

$$\begin{aligned}
 & 1) \quad v^{n+1} = v^n + \Delta t \cdot g(u^n, v^n), \text{ где } g(u, v) \equiv \varepsilon(u, v)(-v - ku(u - a - 1)); \\
 & 2) \quad u^{n+1} = u^n + \frac{\Delta t \cdot h(u^n, v^n, t^n)}{1 - \Delta t \cdot \frac{\partial h}{\partial u}(u^n, v^n, t^n)}, \text{ где } h(u, v, t) \equiv -k \cdot u(u - a)(u - 1) - uv + i_{\text{stim}}(t).
 \end{aligned} \tag{13}$$

В качестве начальных условий используется стационарное состояние: $u^0 = 0, v^0 = 0$.

Анализ результатов

Для обеих моделей оценивались погрешности численных решений для мембранных потенциалов V . Использовались следующие нормы погрешности e :

$$\|e\|_{\text{RRMS}} = \frac{1}{\sqrt{\sum_n (\hat{V}_{\text{ref}}^n)^2}} \cdot \sqrt{\sum_n (V^n - V_{\text{ref}}^n)^2} \cdot 100\%,$$

$$\|e\|_{\text{Maxmod}} = \frac{1}{\max_n (V_{\text{ref}}^n) - \min_n (V_{\text{ref}}^n)} \cdot \max_n |V^n - V_{\text{ref}}^n| \cdot 100\%, \quad (14)$$

где $\hat{V}_{\text{ref}}^n \equiv V_{\text{ref}}^n - \min_n (V_{\text{ref}}^n) \geq 0$, для всех n .

Здесь V^n — значение численного решения, V_{ref}^n — значение эталонного решения в n -й точке расчетной сетки. В качестве эталонного использовалось численное решение, полученное при малом шаге по времени $\Delta t = 6.10 \cdot 10^{-5}$ мс для модели ХХ и $\Delta t = 9.84 \cdot 10^{-4}$ мс для модели Алиева–Панфилова. При вычислении погрешностей производились сравнения значений численных решений в узлах сетки со значениями эталонного решения, также заданного в соответствующих узлах. Сдвиг на величину $\min_n (V_{\text{ref}}^n)$ сделан для корректного учета знаменателя под корнем в выражении для $\|e\|_{\text{RRMS}}$. Метод оценки погрешности по норме RRMS адаптирован из работы [Spiteri, Dean, 2008]. Заметим, что нормы Maxmod и RRMS — дискретные аналоги норм пространств $C[0, T]$ и $L_2[0, T]$ соответственно.

Время деполяризации рассчитывалось как промежуток между моментами максимального и порогового потенциала: $t_{\text{dep}} = t(V = V_{\text{max}}) - t(V = V_{\text{threshold}})$. Длительность потенциала действия вычислялась как разница между последовательными моментами времени, при которых мембранный потенциал достигал порогового значения при деполяризации и реполяризации: $APD = t^{(2)}(V = V_{\text{threshold}}) - t^{(1)}(V = V_{\text{threshold}})$. Для модели ХХ $V_{\text{threshold}} = -55$ мВ, для модели Алиева–Панфилова $V_{\text{threshold}} = 100a - 80 = -65$ мВ.

Расчеты производились в числах двойной точности. Для вычислений использовался CPU Intel Core i5-5250U 1.6 ГГц (1 ядро).

4. Результаты

Модель ХХ

Случай 1: классическая модель Ходжкина–Хаксли

Была задана проводимость $g_{\text{Na}} = 120$ мСм/см². При этом для потенциала действия: время деполяризации $t_{\text{dep}} = 1.07$ мс, APD = 3.11 мс, степень жесткости $s = 2.91$. Вычисления производились при шагах по времени, заведомо меньших времени деполяризации. На рис. 1, б, в изображены графики зависимости погрешности численных методов по нормам RRMS и Maxmod от времени вычислений. Абсциссы пересечения этих графиков с пунктирной и штриховой прямыми суть времена, затраченные на получение численных решений с погрешностями 1 %, 5 % с использованием явного и неявного методов (рис. 1, б, в). Вертикальные участки графиков (формально — неограниченный рост погрешности) — результат неустойчивости численного решения при увеличении шага по времени. Можно заметить, что с помощью явного метода можно получить численные решения со значениями погрешностей 1 %, 5 % по обеим нормам

за меньшие времена по сравнению с использованием неявного метода, поэтому оптимальным для расчетов в данном случае следует признать явный метод. Стоит отдельно отметить, что при оригинальных значениях параметров модели неустойчивость явного метода наступает при $\Delta t > \Delta t(\|e\|_{RRMS, Maxmod} = 1\%, 5\%)$.

Для иллюстрации приведены графики численных решений потенциала действия, полученных при использовании упрощенного неявного метода при погрешности в 5 % по нормам RRMS и Maxmod.

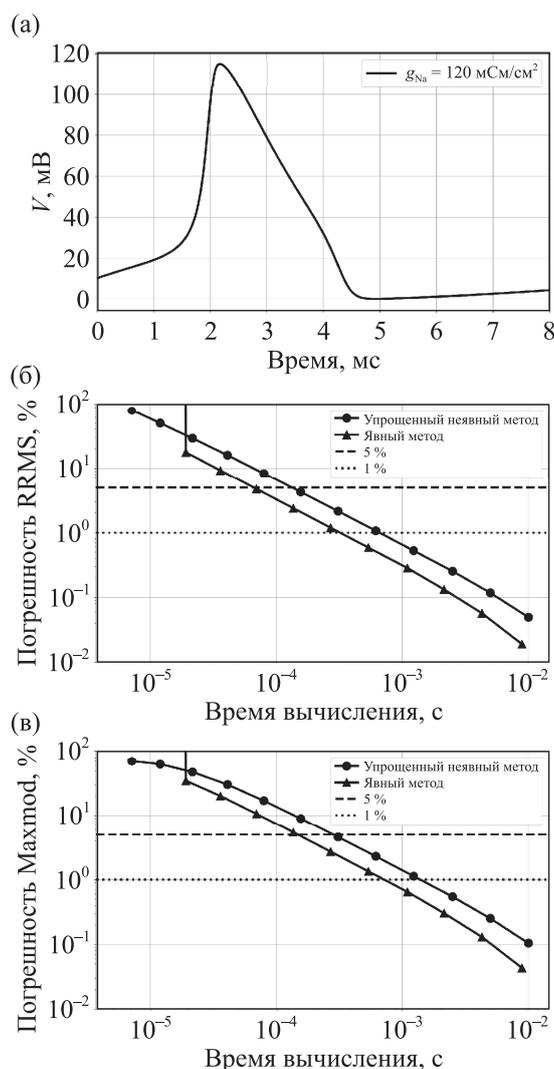


Рис. 1. Модель ХХ, проводимость $g_{Na} = 120 \text{ мСм/см}^2$: а) эталонное решение для 1-го потенциала действия. Графики зависимости погрешности обоих численных методов по нормам RRMS (б) и Maxmod (в) от времени, затраченного на вычисления, в логарифмическом масштабе; вертикальные участки графиков (неограниченный рост погрешности) — следствие неустойчивости численного решения при больших шагах по времени

Случай 2: модель Ходжкина–Хаксли с увеличенной степенью жесткости

По сравнению с рассмотренным выше случаем увеличено значение максимальной проводимости натриевых каналов до величины $g_{Na} = 800 \text{ мСм/см}^2$. Это уменьшило время деполяризации до $t_{dep} = 0.45 \text{ мс}$ и увеличило длительность потенциала действия до $APD = 4.46 \text{ мс}$ (рис. 3, а). Степень жесткости $s = 9.91$. На рис. 3, б, в отображены графики зависимости погрешности

Таблица 1. Модель XX, проводимость $g_{Na} = 120$ мСм/см²: величины шага по времени и времена расчетов, требуемые для достижения заданной точности для различных норм. Конечный момент времени $T = 8$ мс

Норма	Точность, %	Δt , мс		Время вычисления, с	
		Упрощенный неявный метод	Явный метод	Упрощенный неявный метод	Явный метод
RRMS	1	0.00183	0.00329	0.000711	0.000358
	3	0.00548	0.00981	0.000250	0.000120
	5	0.00922	0.01644	0.000144	0.000068
Maxmod	1	0.00087	0.00147	0.001560	0.000812
	3	0.00255	0.00430	0.000533	0.000258
	5	0.00427	0.00717	0.000298	0.000160

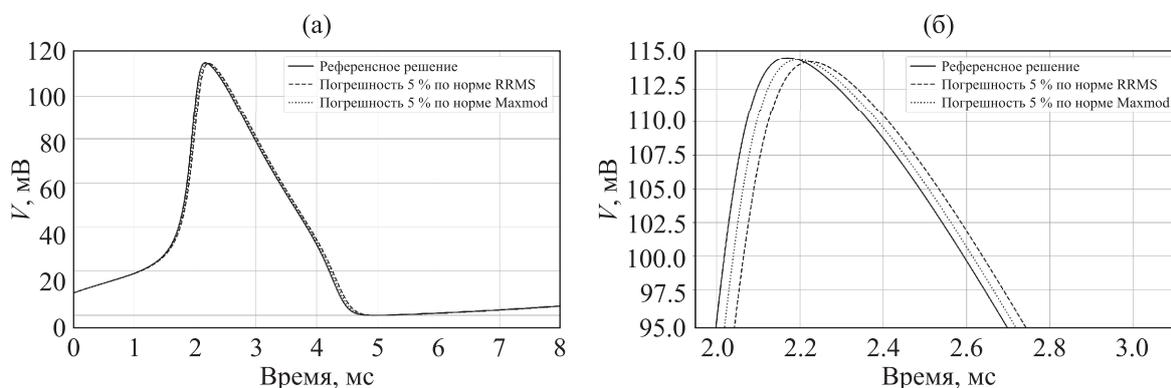


Рис. 2. Потенциал действия в модели XX, $g_{Na} = 120$ мСм/см²: а) эталонное решение и численные решения, полученные при использовании упрощенного неявного метода при погрешности в 5 % по нормам RRMS и Maxmod; б) увеличенный фрагмент графика

обоих численных методов по нормам RRMS (б) и Maxmod (в) в зависимости от времени, затраченного на вычисления. Увеличение значения проводимости g_{Na} привело к тому, что граница области устойчивости Δt_{stab} уменьшилась. Рассмотрим отдельно случай оценки погрешности по норме RRMS: погрешность численного решения, полученного явным методом, $\|e\|_{RRMS}(\Delta t_{stab}) = 2.25\%$, т. е. точность чрезмерна. Для достижения точности в 5 % упрощенный неявный метод позволяет использовать шаг $\Delta t > \Delta t_{stab}$, что в итоге сокращает время расчета. На рис. 3, б видно, что при погрешности в 5 % по норме RRMS наиболее эффективным является упрощенный неявный метод. При погрешности по норме RRMS в 1 % и по норме Maxmod в 1 %, 5 % аналогичный анализ показывает, что предпочтение стоит отдать явному методу (рис. 3, б, в), как и в случае 1.

Анализ эффективности расчетов при применении упрощенного неявного метода при различных степенях жесткости модели XX

Для анализа эффективности применения обоих численных методов в промежуточных случаях были проведены расчеты в диапазоне $g_{Na} = 80-800$ мСм/см².

На рис. 4, а изображены графики соответствующих эталонных решений. Для каждого значения g_{Na} вычислялось ускорение от применения упрощенного неявного метода по сравнению с явным посредством вычисления времени, затраченного на вычисления решения с погрешностями в 1 % и 5 % по нормам RRMS и Maxmod. Ускорение при применении упрощенного неявного метода больше единицы наблюдалось при оценке погрешности в 5 % по норме RRMS и при $g_{Na} > 550$ мСм/см², в остальных случаях явный метод оказался эффективнее (рис. 4, б).

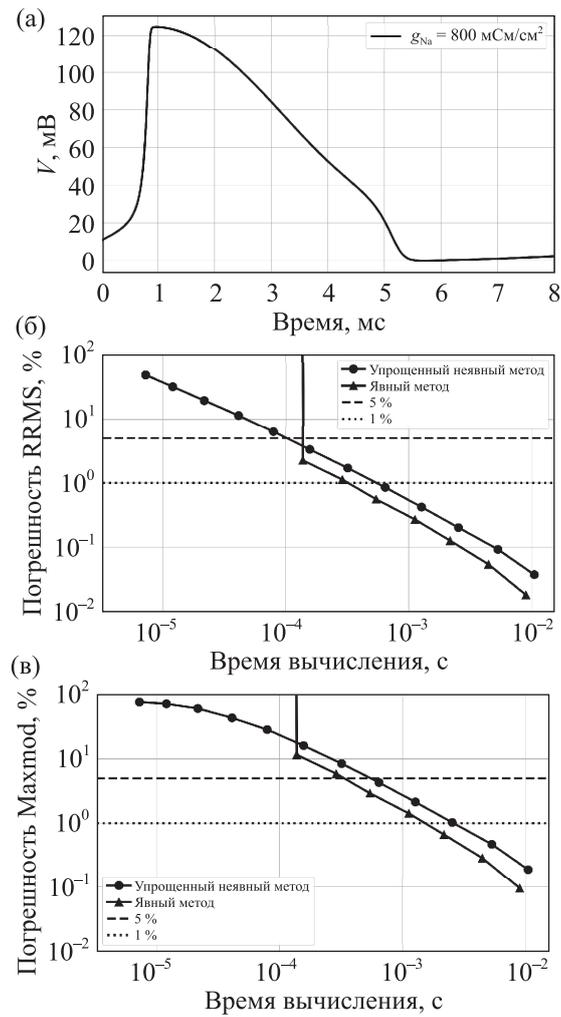


Рис. 3. Модель XX, проводимость $g_{Na} = 800 \text{ мСм/см}^2$: а) эталонное решение для 1-го потенциала действия; графики зависимости погрешности обоих численных методов по нормам RRMS (б) и Maxmod (в) от времени, затраченного на вычисления, в логарифмическом масштабе; вертикальные участки графиков (неограниченный рост погрешности) — следствие неустойчивости численного решения при больших шагах по времени

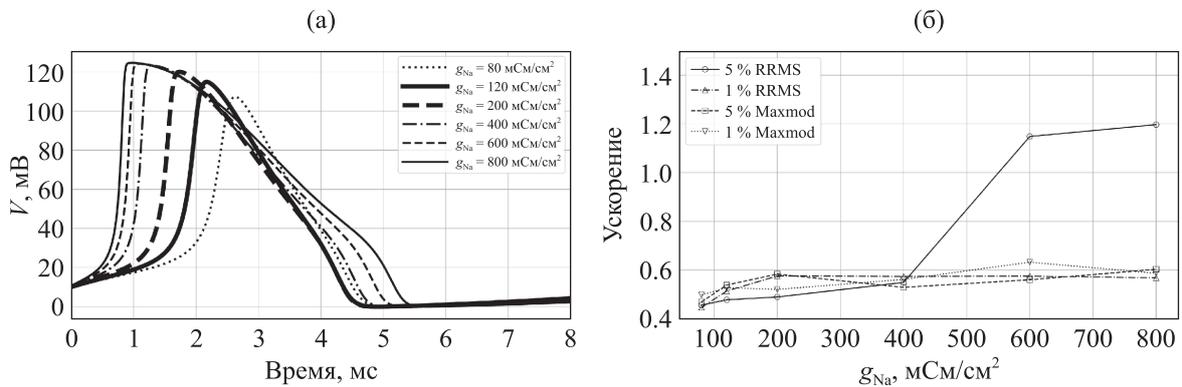


Рис. 4. Модель XX: а) эталонные решения при различных значениях g_{Na} ; жирная сплошная линия — график эталонного решения при $g_{Na} = 120 \text{ мСм/см}^2$ из оригинальной работы [Hodgkin, Huxley, 1952]; б) соответствующие графики ускорения упрощенного неявного метода по сравнению с явным методом в зависимости от величины g_{Na} ; вычисление значений ускорения проводилось по временам, затраченным методами на вычисления решения с погрешностями в 1 % и 5 % по нормам RRMS и Maxmod

Модель Алиева–Панфилова

Случай 1: классическая модель Алиева–Панфилова

На рис. 5, а представлен график эталонного решения при коэффициенте $k = 8$. Время деполаризации $t_{\text{dep}} = 32.50$ мс, $\text{APD} = 346.43$ мс, степень жесткости $s = 10.66$. На графиках погрешностей по обеим нормам (рис. 5, б, в) абсциссы точек пересечения графика погрешности численного решения, полученного явным методом (помечена треугольниками), с горизонтальными прямыми, соответствующими погрешностям в 1 % и 5 %, меньше аналогичных значений для графика, полученного упрощенным неявным методом (помечена кружками). Для данной модели более эффективным является явный метод.

Для визуальной оценки на рис. 6 приведены графики численных решений, полученных при использовании упрощенного неявного метода и имеющих погрешности в 5 % по нормам RRMS и Maxmod. Стоит отметить, что различия невелики, т. е. погрешность в 5 % следует признать удовлетворительной для типичных расчетов.

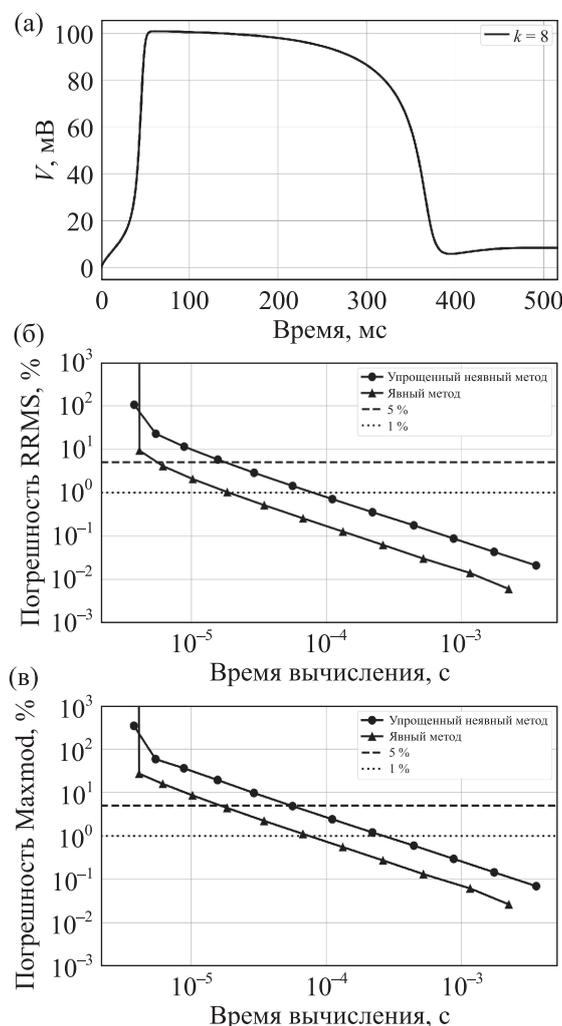


Рис. 5. Модель Алиева–Панфилова, коэффициент $k = 8$: а) эталонное решение для 1-го потенциала действия; графики зависимости погрешности обоих численных методов по нормам RRMS (б) и Maxmod (в) от времени, затраченного на вычисления, в логарифмическом масштабе; вертикальные участки графиков (неограниченный рост погрешности) — следствие неустойчивости численного решения при больших шагах по времени

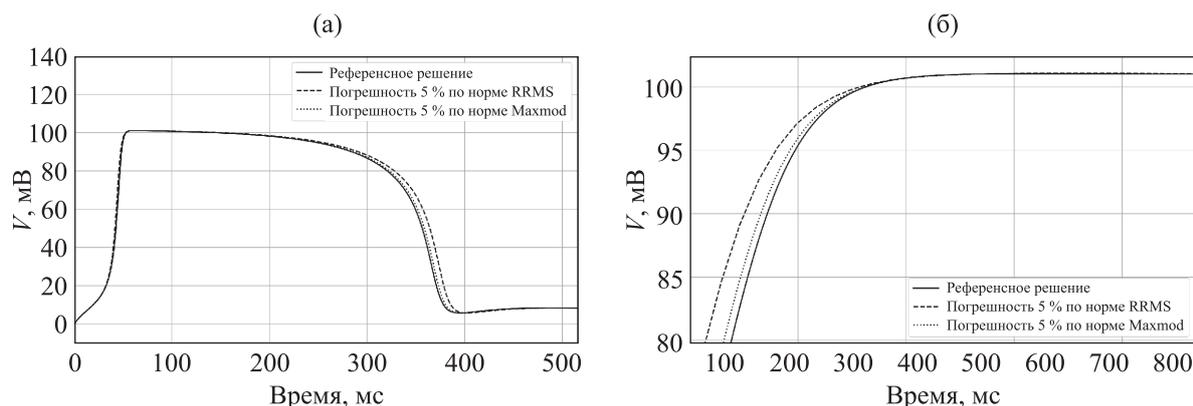


Рис. 6. Модель Алиева–Панфилова, коэффициент $k = 8$: а) эталонное решение и численные решения, полученные при использовании упрощенного неявного метода, при погрешности в 5 % по нормам RRMS и Maxmod; б) увеличенный фрагмент графика

Таблица 2. Модель Алиева–Панфилова, коэффициент $k = 8$. Величины шага по времени Δt и времена расчетов, требуемые для достижения заданной точности для различных норм. Конечный момент времени $T = 516$ мс

Норма	Точность, %	Δt , мс		Время вычисления, с	
		Упрощенный неявный метод	Явный метод	Упрощенный неявный метод	Явный метод
RRMS	1	0.177	0.49	0.000089	0.0000193
	3	0.528	1.48	0.000029	0.0000084
	5	0.876	2.37	0.000019	0.0000058
Maxmod	1	0.052	0.11	0.000297	0.0000808
	3	0.156	0.34	0.000098	0.0000289
	5	0.259	0.58	0.000056	0.0000173

Анализ эффективности расчетов при применении упрощенного неявного метода при различных степенях жесткости модели Алиева–Панфилова

Сравнение численных методов было проведено в расчетах при значениях коэффициента k в диапазоне $k = 7$ – 12 . Увеличение значения k незначительно уменьшает время деполяризации и существенно уменьшает длительность потенциала действия:

- $k = 7$; $t_{\text{dep}} = 33.95$ мс, APD = 399.25 мс, степень жесткости $s = 11.76$;
- $k = 12$; $t_{\text{dep}} = 23.32$ мс, APD = 214.72 мс, степень жесткости $s = 9.21$.

На рис. 7, а изображены графики эталонных решений в зависимости от значения k . Для каждого значения k сравнивалось ускорение от использования упрощенного неявного метода по сравнению с явным. Вычисление значений ускорения проводилось с использованием времен, затраченных методами на вычисления численного решения с погрешностями в 1 % и 5 % по нормам RRMS и Maxmod. Графики зависимости ускорения от величины k представлены на рис. 7, б. Видно, что для всех значений k величина ускорения находится в диапазоне 0.17–0.35, поэтому упрощенный неявный метод при таких k оказался неэффективен.

5. Обсуждение

Упрощенный неявный метод Эйлера можно классифицировать как метод Розенброка первого порядка аппроксимации. Число арифметических действий для перехода на новый временной слой фиксировано и заранее известно, поэтому метод называют полуявным [Альшин и др., 2006].

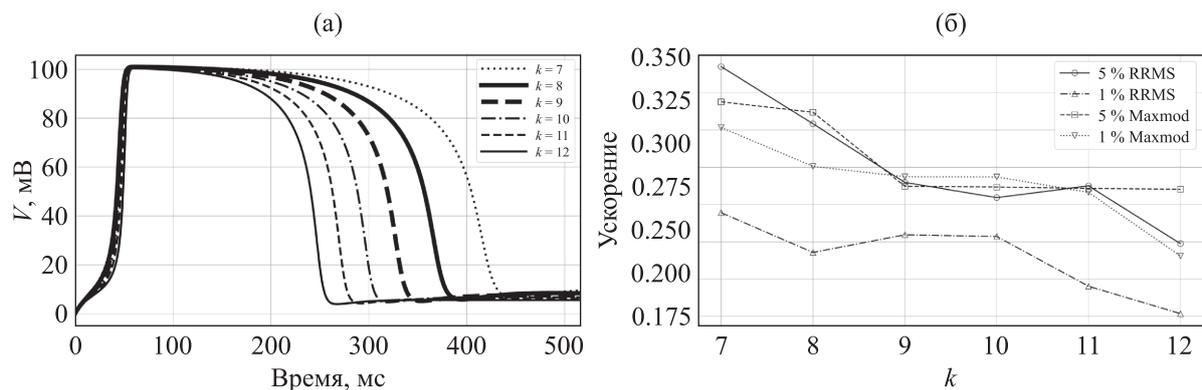


Рис. 7. Модель Алиева–Панфилова: а) эталонные решения при различных значениях k ; жирная сплошная линия — график эталонного решения при $k = 8$ [Aliiev, Panfilov, 1996]; б) соответствующие графики ускорения упрощенного неявного метода по сравнению с явным методом в зависимости от величины k ; вычисление значений ускорения проводилось по временам, затраченным методами на вычисления решения с погрешностями в 1 % и 5 % по нормам RRMS и Maxmod

Для обеих моделей применение различных методов для различных уравнений системы представляет собой расщепление исходной системы на явную и неявную части. В данной работе линеаризация неявного слагаемого и приближенное вычисление элементов матрицы Якоби (через конечно-разностную формулу) делает наш алгоритм схожим с W -методами Ваннера [Wanner, Hairer, 1996].

Мы не приводим детального аналитического исследования таких свойств, как вывод условий порядка и изучение явления понижения порядка аппроксимации [Rang, 2015], так как это выходит за рамки исследования. Отметим также, что порядок — это не всегда показатель качества численного метода. Отдельно о свойствах метода Раша–Ларсена можно кратко узнать из работ [Marsh et al., 2012; Sundnes et al., 2009].

В данной работе мы отказались от детального исследования L_p -устойчивости, так как при вычислении потенциала действия для разрешения быстрой фазы деполяризации требуется использование сравнительно «малых» шагов по времени. Однако нетривиальное свойство L_p -устойчивости проявляется при больших шагах, не используемых в работе и (редко) на практике.

В данной работе мы опирались на физическую концепцию жесткости, т. е. на наличие участков решения с существенно разными характерными временами. Такое определение позволяет оценить жесткость и в натурном, и в вычислительном эксперименте. Формальные математические определения, например: «Однако есть ряд задач, устойчивых и корректно поставленных, но в силу плохой обусловленности не поддающихся решению с помощью «стандартных» явных методов. Такие задачи или системы уравнений принято называть жесткими» [Аристова, Лобанов, 2015], как и аналогичное из работы [Wanner, Hairer, 1996], не употребляются в работе из-за требования измеримости величин в эксперименте.

О методах высоких порядков точности для уравнений типа Ходжкина–Хаксли

Предложен анализ причин невысокой эффективности высокоточных одношаговых методов при численном решении модели ХХ. Для системы ОДУ формулу для перехода со слоя на слой можно записать как

$$\mathbf{U}^{n+1} = \mathbf{U}^n + \Delta t \cdot \mathbf{G}(\mathbf{U}^n, t^n, \Delta t), \quad (15)$$

где $\mathbf{G}(\mathbf{U}, t, \Delta t)$ — некоторая функция, зависящая также от функции правой части системы $\mathbf{f}(\mathbf{u}, t)$. Ошибка аппроксимации разностной схемы определяется как

$$\mathbf{p}^n \equiv \frac{\mathbf{Y}^{n+1} - \mathbf{Y}^n}{\Delta t} - \mathbf{G}(\mathbf{Y}^n), \quad (16)$$

где \mathbf{Y}^n — вектор значений аналитического решения на слое n . В моделях электрофизиологии $\mathbf{f}(\mathbf{u}, t)$ не удовлетворяет условию Липшица по 1-му аргументу, следовательно, не получится доказать сходимость численного метода и произвести оценку Δt для достижения требуемой точности. Точность можно оценить исходя из величины ошибки аппроксимации разностной схемы \mathbf{p} , которая входит в выражение для ошибки \mathbf{E} на шаге $n + 1$:

$$\mathbf{E}^{n+1} \equiv \mathbf{U}^{n+1} - \mathbf{Y}^{n+1} = \mathbf{E}^n - \Delta t \left(\mathbf{F}(\mathbf{U}^n) - \mathbf{F}(\mathbf{Y}(t^n)) \right) - \Delta t \cdot \mathbf{p}^n = \mathbf{A}^n - \Delta t \cdot \mathbf{p}^n. \quad (17)$$

Будем рассматривать компоненту ошибки, соответствующую мембранному потенциалу:

$$\begin{aligned} E_V^{n+1} &= A_V^n - \Delta t \cdot p_V^n, \\ |E_V^{n+1}| &\leq |A_V^n| + \Delta t \cdot |p_V^n|. \end{aligned} \quad (18)$$

Для малости оценки сверху необходима малость слагаемого $\Delta t \cdot |p_V^n|$ (величину $|A_V^n|$ часто оценить не представляется возможным). Для метода порядка аппроксимации k можно получить следующую оценку:

$$|\Delta t \cdot p_V^{n,(k)}| \leq A_k \max_{0 \leq t \leq T} |V^{(k+1)}(t)| \Delta t^{k+1}, \quad A_k = \text{const} - \text{зависит от метода}. \quad (19)$$

На рис. 8 и рис. 9 приведены графики эталонных решений и их производных (до 5-го порядка включительно) для $g_{Na} = 120$ и 800 мСм/см² соответственно. Производная V' во внутренних точках отрезка рассчитывалась по формуле центральной разности, в крайних точках отрезка использовались формулы правой и левой разностей:

$$\begin{aligned} V'_i &= \frac{V_{i+1} - V_{i-1}}{2\Delta t}, \quad i = 1, \dots, N-1, \\ V'_0 &= \frac{V_1 - V_0}{\Delta t}, \quad V'_N = \frac{V_N - V_{N-1}}{\Delta t}. \end{aligned} \quad (20)$$

Для расчета каждой следующей по порядку производной использовался аналогичный подход. При переходе к вычислению производной следующего порядка шаг Δt удваивался во избежание возникновения неустойчивости численного дифференцирования [Петров, Лобанов, 2013].

Из графиков на рис. 8, 9 и таблиц 3, 4 видно, что для исследуемых систем с увеличением порядка производной ее максимальная абсолютная величина возрастает в несколько раз и даже в десятки раз. Исходя из формулы (19), для гарантированного достижения заданной точности, даже при применении методов высокого порядка, потребуется использовать примерно одинаковые «малые» значения шага по времени. При таких шагах по времени методы первого порядка для данной задачи столь же эффективны.

В данной работе мы не анализировали перспективный метод второго порядка CROS [Аристова, Лобанов, 2015], поскольку в рассматриваемой задаче он, возможно, проигрывает от «плохого» поведения третьей производной (см. рис. 8, 9). Анализ применения этого метода заслуживает отдельного исследования.

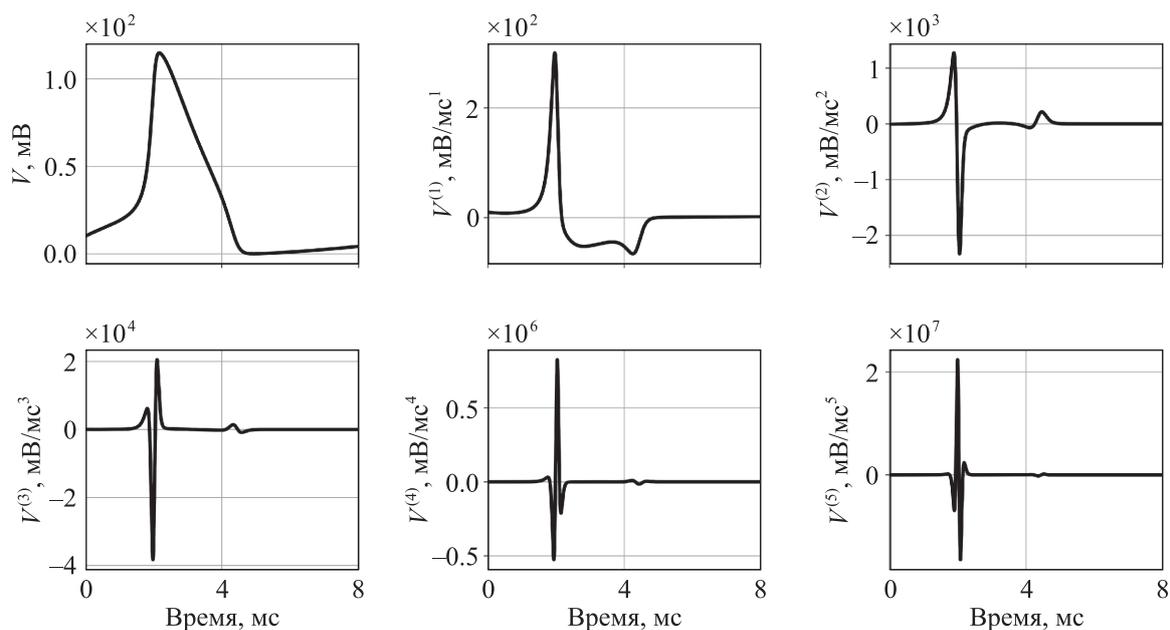


Рис. 8. Модель XX, $g_{Na} = 120$ мСм/см²: эталонное решение и его производные до 5-го порядка включительно

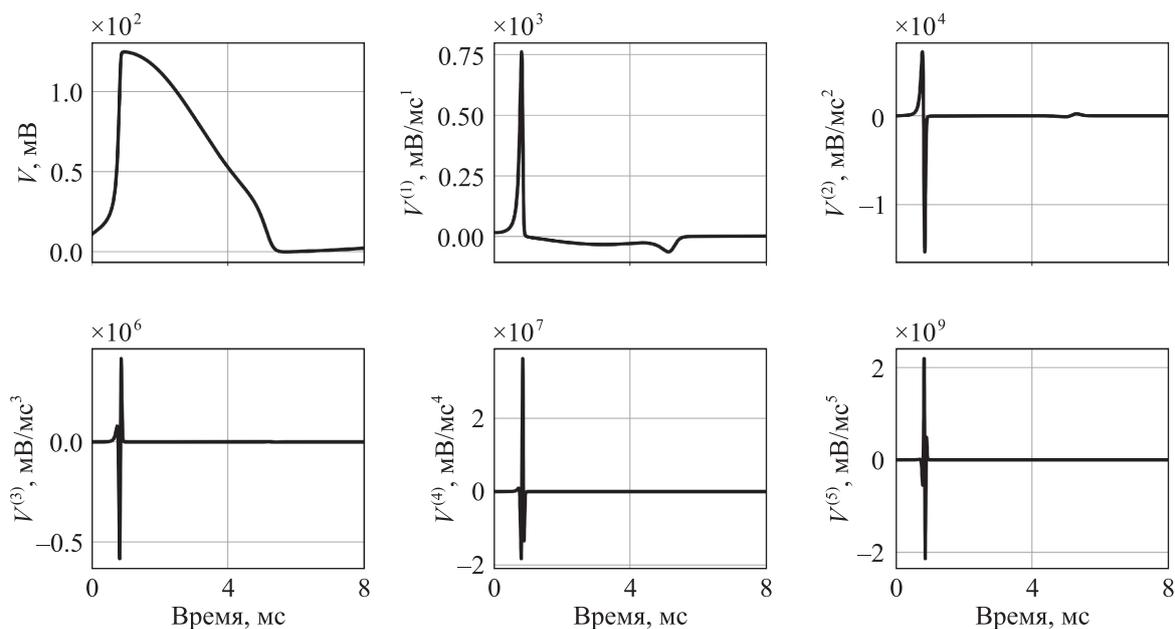


Рис. 9. Модель XX, $g_{Na} = 800$ мСм/см²: эталонное решение и его производные до 5-го порядка включительно

Таблица 3. Максимальные абсолютные значения производных, графики которых отображены на рис. 8.

$\max_{0 \leq i \leq N} (V_i^{(1)})$, мВ/мс	$\max_{0 \leq i \leq N} (V_i^{(2)})$, мВ/мс ²	$\max_{0 \leq i \leq N} (V_i^{(3)})$, мВ/мс ³	$\max_{0 \leq i \leq N} (V_i^{(4)})$, мВ/мс ⁴	$\max_{0 \leq i \leq N} (V_i^{(5)})$, мВ/мс ⁵
$3.01 \cdot 10^2$	$2.33 \cdot 10^3$	$3.83 \cdot 10^4$	$8.26 \cdot 10^5$	$2.24 \cdot 10^7$

Таблица 4. Максимальные абсолютные значения производных, графики которых отображены на рис. 9.

$\max_{0 \leq i \leq N} \left(V_i^{(1)} \right),$ мВ/мс	$\max_{0 \leq i \leq N} \left(V_i^{(2)} \right),$ мВ/мс ²	$\max_{0 \leq i \leq N} \left(V_i^{(3)} \right),$ мВ/мс ³	$\max_{0 \leq i \leq N} \left(V_i^{(4)} \right),$ мВ/мс ⁴	$\max_{0 \leq i \leq N} \left(V_i^{(5)} \right),$ мВ/мс ⁵
$7.61 \cdot 10^2$	$1.53 \cdot 10^4$	$5.83 \cdot 10^5$	$3.62 \cdot 10^7$	$2.19 \cdot 10^9$

Оценка границ области устойчивости явного метода Эйлера для модели Ходжкина–Хаксли

Пусть для простоты заданы $m_i(t)$. Тогда требуется численно решить только уравнение для мембранного потенциала, которое принимает следующий вид:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_m} \left(\sum_j g_j^{(0)} f_j(\mathbf{m}(t)) \cdot V - \sum_j g_j^{(0)} f_j(\mathbf{m}(t)) \cdot V_j^{(0)} + I_{stim}(t) \right) = -a(t)V + F(t), \quad (21)$$

$a(t) > 0$.

Заметим, что правая часть является линейной функцией по V . Разностная схема явного метода в координатной форме:

$$U^{n+1} = (1 - a(t^n)\Delta t)U^n + \Delta t \cdot F(t^n), \quad (22)$$

где \mathbf{U} — вектор численного решения. Для вектора \mathbf{V} аналитического решения в точках сетки справедливо

$$V(t^{n+1}) \equiv V^{n+1} = V^n (1 - a(t^n)\Delta t) + \Delta t \cdot F(t^n) + \Delta t \cdot p^n. \quad (23)$$

Здесь \mathbf{p} — вектор ошибки аппроксимации. Для погрешности справедливо

$$E^{n+1} \equiv U^{n+1} - V(t^{n+1}) = (1 - a(t^n)\Delta t)E^n - \Delta t \cdot p^n. \quad (24)$$

Из данного рекурсивного соотношения индукцией можно получить формулу для погрешности в момент $t^n = n\Delta t \leq N\Delta t = T$, где T — конечный момент времени:

$$E(t^n, \Delta t) \equiv E^n = -\Delta t \sum_{m=1}^n \left(\prod_{l=m+1}^n (1 - a(t^{l-1})\Delta t) \right) p^{m-1}, \quad (25)$$

$$|E(t^n, \Delta t)| \leq \Delta t \sum_{m=1}^n \left| \prod_{l=m+1}^n (1 - a(t^{l-1})\Delta t) \right| |p^{m-1}|, \quad n = 1, \dots, N(\Delta t).$$

Определим область устойчивости численного метода как множество Δt , при которых выполняется условие $|1 - a(t^l)\Delta t| \leq 1$, $t^l = l\Delta t$, $l = 1, \dots, N(\Delta t)$. Действительно, при этом ограничении справедлива следующая оценка сверху:

$$\begin{aligned} |E(t^n, \Delta t)| &\leq \Delta t \sum_{m=1}^n |p^{m-1}| \leq \Delta t \cdot n \cdot \max_{0 \leq m \leq n-1} |p^m| = t^n \max_{0 \leq m \leq n-1} |p^m| \leq \frac{1}{2} t^n \max_{0 \leq t \leq t^n - \Delta t} |V''(t)| \Delta t \leq \\ &\leq \frac{1}{2} t^n \max_{0 \leq t \leq T} |V''(t)| \Delta t, \quad n = 1, \dots, N(\Delta t). \end{aligned} \quad (26)$$

Значит, при фиксированном Δt из области устойчивости в худшем случае имеет место «приемлемый» линейный рост $\left|E(t^n, \Delta t)\right|$ при увеличении t^n . Итак, Δt , при которых метод устойчив:

$$\left|1 - a(t^l)\Delta t\right| \leq 1 \Leftrightarrow \Delta t \leq \frac{2}{a(t^l)}, \quad l=1, \dots, N(\Delta t). \quad (27)$$

Достаточное условие устойчивости:

$$\Delta t \leq \Delta t_{\max} \equiv \frac{2C_m}{\sum_i g_i^{(0)}}, \quad \text{так как } \Delta t_{\max} \leq \frac{2}{\max_{0 \leq t \leq T} a(t)} \leq \frac{2}{a(t^l)}, \quad l=1, \dots, N(\Delta t). \quad (28)$$

При $\Delta t > \Delta t_{\max}$ возможно возникновение неустойчивости. Для модели ХХ с увеличенной степенью жесткости со значением $g_{Na} = 800 \text{ мСм/см}^2$ $\Delta t_{\max} = \frac{2C_m}{g_{Na}^{(0)} + g_K^{(0)} + g_I^{(0)}} = \frac{2 \cdot 1}{800 + 36 + 0.3} \approx 2 \cdot 10^{-3}$ мс, что много меньше такового $\Delta t_{\max} = \frac{2 \cdot 1}{120 + 36 + 0.3} \approx 1 \cdot 10^{-2}$ мс для классической модели ХХ со значением $g_{Na} = 120 \text{ мСм/см}^2$. Действительно, практические расчеты в случаях 1 и 2 показали, что граница области устойчивости Δt_{stab} для модели ХХ с увеличенной степенью жесткости оказалась много меньше таковой для классической модели ХХ. Напомним, что случай 2 ($g_{Na} = 800 \text{ мСм/см}^2$) показал, что в результате сильного ограничения на шаг по времени для явного метода упрощенный неявный метод оказался более эффективным.

Данный подход для оценки границы области устойчивости можно использовать при априорном решении о выборе между явным или упрощенным неявным методом.

6. Заключение

Рассматривается возможность применения упрощенного неявного метода Эйлера как альтернатива наиболее распространенному при решении задач электрофизиологии явному методу Эйлера. Неявный метод оказался более эффективным при высокой степени жесткости системы, что продемонстрировано на модели Ходжкина–Хаксли. Для расчетов концептуальной модели Алиева–Панфилова явный метод Эйлера показал себя как более эффективный. В работе [Spiteri, Dean, 2008] описаны методы ARK3 и ARK5, и продемонстрирована их большая эффективность для расчетов некоторых детальных моделей (к типу которых относится модель ХХ); однако громоздкость формул данных методов увеличивает временные затраты на программную реализацию (при расширениях математической модели) и, следовательно, увеличивает среднее время получения результатов моделирования. Таким образом, при решении задач электрофизиологии, в частности для моделей, использующих формализм Ходжкина–Хаксли, явный метод Эйлера, как простейший из методов решения ОДУ, остается эффективным.

Невысокая эффективность классических методов высоких порядков точности для задач электрофизиологии объясняется «плохим» поведением производных решения высших порядков (рис. 8, 9, табл. 3, 4); данный факт выпадал из поля зрения исследователей [Spiteri, Dean, 2008; Lionetti, 2010].

Представленные данные и аналитическую оценку границы области устойчивости следует принимать во внимание при выборе оптимального численного метода для решения задач электрофизиологии.

Список литературы (References)

- Альшин А. Б., Альшина Е. А., Калиткин Н. Н., Корягина А. Б.* Схемы Розенброка с комплексными коэффициентами для жестких и дифференциально-алгебраических систем // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2006. — Т. 46, № 8. — С. 1392–1414.
- Al'shin A. B., Al'shina E. A., Kalitkin N. N., Korjagina A. B.* Shemy Rozenbroka s kompleksnymi koefitsientami dlja zhestkih i differencial'no-algebraicheskikh sistem [Rosenbrock shemes with complex coefficients for stiff and differential-algebraic systems] // Zhurnal vychislitel'noj matematiki i matematicheskoy fiziki. — 2006. — Vol. 46, No. 8. — P. 1392–1414 (in Russian).
- Аристова Е. Н., Лобанов А. И.* Практические занятия по вычислительной математике в МФТИ. Часть II. — М.: МФТИ, 2015. — 310 с.
- Aristova E. N., Lobanov A. I.* Prakticheskie zanjatija po vychislitel'noj matematike v MFTI. Chast' II [Practical classes on computational mathematics at MIPT. Part II]. — Moscow: MFTI, 2015. — 310 p. (in Russian).
- Петров И. Б., Лобанов А. И.* Лекции по вычислительной математике. — М.: Интернет-Университет Информационных Технологий; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. — 523 с.
- Petrov I. B., Lobanov A. I.* Lekcii po vychislitel'noj matematike [Lectures on computational mathematics]. — Moscow: Internet-Universitet Informacionnyh Tehnologij; BINOM. Laboratorija znaniy, 2013. — 523 p. (in Russian).
- Aliev R. R., Panfilov A. V.* A Simple two-variable model of cardiac excitation // Chaos, Solitons & Fractals. — 1996. — Vol. 7, No. 3. — P. 293–301. — [https://doi.org/10.1016/0960-0779\(95\)00089-5](https://doi.org/10.1016/0960-0779(95)00089-5)
- Epanchintsev T., Pravdin S., Panfilov A.* Simulation of spiral wave superseding in the Luo–Rudy anisotropic model of cardiac tissue with circular-shaped fibres // Journal of Computational Science. — 2019. — Vol. 32. — P. 1–11. — <https://doi.org/10.1016/j.jocs.2019.02.001>
- FitzHugh R.* Impulses and physiological states in theoretical model of nerve membrane // Biophys. J. — 1961. — Vol. 1, No. 6. — P. 445–466. — [https://doi.org/10.1016/s0006-3495\(61\)86902-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3495(61)86902-6)
- FitzHugh R.* Mathematical models of excitation and propagation in nerve / H. P. Schwan (ed.). — Biological Engineering, New York: McGraw Hill, 1969.
- Hodgkin A. L., Huxley A. F.* A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // J. Physiol. (Lond). — 1952. — Vol. 117, No. 4. — P. 500–544. — <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
- Karpaev A. A., Syunyaev R. A., Aliev R. R.* Effects of fibroblast-myocyte coupling on the sinoatrial node activity: A computational study // International journal for numerical methods in biomedical engineering. — 2018. — Vol. 34, No. 5. — P. e2966. — <https://doi.org/10.1002/cnm.2966>
- Keener J., Sneyd J.* Mathematical physiology I: cellular physiology. — New York: Springer, 2009. — <https://doi.org/10.1007/978-0-387-75847-3>
- LeVeque R. J.* Finite difference methods for ordinary and partial differential equations: steady-state and time-dependent problems. — Philadelphia, PA: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2007. — 328 p. — <https://doi.org/10.1137/1.9780898717839>
- LeVeque R. J.* Finite volume methods for hyperbolic problems. — Cambridge: Cambridge University Press, 2002. — 534 p. — <https://doi.org/10.1017/cbo9780511791253>
- Lionetti F. V.* GPU accelerated cardiac electrophysiology // Master's Thesis. University of California, San Diego, USA. — 2010. — <https://escholarship.org/uc/item/69g832q7>
- Marsh M. E., Ziaratgahi S. T., Spiteri R. J.* The secrets to the success of the Rush–Larsen method and its generalizations // IEEE transactions on biomedical engineering. — 2012. — Vol. 59, No. 9. — P. 2506–2515. — <https://doi.org/10.1109/TBME.2012.2205575>
- Nagumo J., Arimoto S., Yoshizawa S.* An active pulse transmission line simulating nerve axon // Proc. IRE. — 1962. — Vol. 50, No. 10. — P. 2061–2071. — <https://doi.org/10.1109/jrproc.1962.288235>

- Rang J.* Improved traditional Rosenbrock–Wanner methods for stiff ODEs and DAEs // *Journal of Computational and Applied Mathematics*. — 2015. — Vol. 286. — P. 128–144. — <https://doi.org/10.1016/j.cam.2015.03.010>
- Rush S., Larsen H.* A practical algorithm for solving dynamic membrane equations // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* — 1978. — Vol. BME-25, No. 4. — P. 389–392. — <https://doi.org/10.1109/tbme.1978.326270>
- Spiteri R. J., Dean R. C.* On the performance of an implicit-explicit Runge-Kutta method in models of cardiac electrical activity // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. — 2008. — Vol. 55, No. 5. — <https://doi.org/10.1109/tbme.2007.914677>
- Sundnes, J., Artebrant, R., Skavhaug, O., Tveito, A.* A second-order algorithm for solving dynamic cell membrane equations // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. — 2009. — Vol. 56, No. 10. — P. 2546–2548. — <https://doi.org/10.1109/TBME.2009.2014739>
- Syunyaev R. A., Aliev R. R.* Computer simulation of 3D electrical activity in the sinoatrial node // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. — 2012. — Vol. 26, No. 6. — P. 575–588. — <https://doi.org/10.1515/rjnamm.2011.034>
- Syunyaev R. A., Aliev R. R.* Computer simulations of reentrant activity in the rabbit sinoatrial node // *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. — 2017. — Vol. 33, No. 2. — P. e02792. — <https://doi.org/10.1002/cnm.2792>
- Wanner G., Hairer E.* Solving ordinary differential equations II. — Springer Berlin Heidelberg, 1996. — <https://doi.org/10.1007/978-3-642-05221-7>
- Xia Y., Wang K., Zhang H.* Parallel optimization of 3D cardiac electrophysiological model using GPU // *Computational and mathematical methods in medicine*. — 2015. — Vol. 2015. — <https://doi.org/10.1155/2015/862735>