

окремих компонентів гепатоцитів.

Висновок. З підвищенням функціональної активності шурів у печінці реєструється зменшення середніх розмірів клітин і середніх об'ємів їх ядер, збільшення кількості диплоїдних ядер, зростання числа двоядерних клітин і ядерно-цитоплазматичного співвідношення.

Література. 1. Агаджанян Н.А. Человеку жить всюду. – М.: Советская Россия, 1982. 2. Бродский В.Я., Урываева И.В. Клеточная полиплоидия, пролиферация и дифференцировка. – М.: Наука, 1981. – 259 с. 3. Козан Б.И. Линейные животные как модель к изучению наследственной предрасположенности реакций растущего организма в условиях гипо- и гипердинамики // Матер. Всесоюз. симпоз. "Морфология и генетика". – М., 1973. – С. 18-20. 4. Seckel M.D., Kato K.M. Development of the diurnal cycle of liver function in nursing rats. // Arch.Pethol. - 1938. - № 25. P. 347-360.

DIURNAL HISTOMETRIC CHANGES IN LIVERS OF WISTAR LINE RATS

O.O.Nikolaienko

Abstract. While studying circadian rhythms there occurred changes of nuclear volumes of fetuses and adult female rats. Variability of the number of binuclear hepatocytes and their sizes, that are characterized by the highest indices at 9 p.m. and 3 a.m. respectively, is noteworthy.

Key words: rats, liver, hepatocytes, nuclear, 24 hour period.

M.M.Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Надійшла до редакції 20.06.2002 року

УДК 616.521

*В.П.Пішак, Т.М.Бойчук, Б.М. Тимочко,
М.М.Стринадко, К.Б.Тимочко, М.Т.Стринадко*

МОДЕЛЬ АНАЛІЗУ ХРОНОРИТМІВ КВАЗІСТАЦІОНАРНИХ І ПЕРЕХІДНИХ ПРОЦЕСІВ У БІОСИСТЕМАХ

Кафедра медичної біології і генетики (зав. – проф. В.П.Пішак)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. У роботі запропонована модель аналізу хроноритмів, яка описує як квазістаціонарні, так і перехідні процеси в біосистемах. Пропонуються алгоритми завдань цілеспрямованого дослідження. Розглянуто стійкість біологічних систем, формування структури перехідних процесів хроноритмів при стрибкоподібній зміні амплітуди, фази збурювальної сили та параметрів самої системи. Встановлена залежність характеру перехідних процесів від моменту дії збурення, асиметрія процесів адаптації стосовно знака стрибка фази.

Ключові слова: хроноритм, квазістаціонарний процес, перехідний процес.

Вступ. У структурі хроноритмів необхідно виділяти дві складові – квазістаціонарну, яка відповідає відгуку системи на постійно діючі періодичні збурювальні сили і перехідні процеси, пов'язані зі змінами параметрів діючих сил або складових самої системи. Квазістаціонарна частина хроноритмів адекватно описується відомими методами класичного косинор-аналізу [1], Фур'є-аналізу [2], методами кореляційного аналізу та ін. Застосування вказаних методів за наявності перехідних процесів неправомірне, однак саме перехідні процеси є найбільш інформативними щодо визначення адаптаційних ресурсів біологічної системи.

У роботі запропонована кібернетична модель аналізу хроноритмів, яка описує як квазістаціонарні, так і перехідні процеси в біологічних системах. Модель дозволяє встановити залежність між параметрами системи та її відповідною реакцією і прогнозувати вплив на біологічну систему збурювальних сил.

Мета дослідження. Розробити кібернетичну модель біологічної системи та дослідити параметри (при стрибкоподібній зміні амплітуди і фази збурювальної сили), що забезпечують стійкість системи.

Кібернетична модель біологічної системи

Розглянемо біологічну систему (організм) як сукупність внутрішніх елементів (органів): генераторів (збудників періодичних процесів, наприклад, синусовий вузол серця) і пасивних елементів (наприклад, серцевий м'яз), на які діють генератори і спричиняють періодичні зміни з відповідними характерними параметрами (наприклад, тиск крові).

Функціонування біологічної системи в навколишньому середовищі будемо розглядати як її реакцію на дію екзогенних факторів (наприклад, добове обертання Землі) безпосередньо на пасивні елементи (органи) або опосередковано через дію на внутрішні генератори.

Внаслідок складних зворотних зв'язків між елементами біосистеми на кожен із них можуть діяти внутрішні і зовнішні генератори як безпосередньо, так і опосередковано через інші пасивні елементи.

Функціональний стан організму будемо характеризувати положенням точки в N-мірному просторі, якому відповідає набір параметрів біологічної системи (наприклад, температура 36.6°C, пульс 72, тиск 120/70 мм рт.ст. та ін.). Кожна вісь у N-мірному просторі відповідає характерному параметру, що змінюється періодично у відповідності із сукупною дією всіх генераторів. Циклічні зміни кожного параметра не є абсолютними, а є лише циклами в розумінні Пуанкаре.

Модель розвитку біологічної системи зображується рухом точки в даному N-мірному просторі [3]. Зобразити траєкторію руху точки звучно системою вкладених одна в одну спіралей (рис. 1).

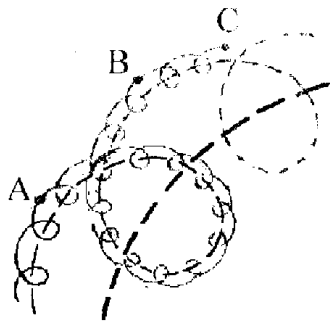


Рис. 1. Зміна стану системи.
А – минулий стан, В – поточний стан, С – майбутній стан.

біологічної системи (БС) тільки у випадку квазістаціонарного процесу (відсутні перехідні процеси, що можуть бути спровоковані як зміною екзогенних чинників, так і зміною параметрів самої системи тощо). Аналіз перехідних процесів проводиться розглядом зміни характеристичних параметрів при аналізі наступного відрізка часу. Складність аналізу стану БС, за даними косинор- чи гармонійного аналізу, полягає в тому, що в них відсутній зв'язок між вихідними параметрами, параметрами системи та параметрами екзогенних факторів. Тобто, одним і тим же параметрам вихідної функції можуть відповідати БС з різними функціональними станами, наприклад, можна отримати однакову вихідну функцію нирки здорового та хворого організмів, на яку діють відповідні лікарські препарати (збурювальні сили).

Відмінність запропонованої методики полягає в тому, що вона описує функціонування БС за наявності перехідних процесів і конкретизує зв'язок між параметрами вихідної функції БС, характеристичними параметрами власне БС та параметрами екзогенних факторів. Це дозволяє встановлювати характеристичні параметри власне БС у результаті аналізу відповідної реакції системи на зміну збурювальної сили (зміна амплітуди, фази, частоти, рівня постійної складової, включення нових сил, зворотних зв'язків та ін.)

Дослідження структури хроноритмів та перехідних процесів

Спочатку встановимо очевидні обмеження на параметри БС, які забезпечують її функціонування впродовж нічного часу.

Стійкість біологічних систем

Тривалість функціонування біологічної системи визначається її стійкістю до

Слід відмітити, що запропонована модель не є кінцево сформованою математичною моделлю біологічної системи (організму), а лише вказує шлях до її побудови. Повна модель біологічної системи може бути побудована після дослідження характеристик окремих елементів (визначення кількості полюсів для кожного органа) та врахування всієї сукупності взаємозв'язків між ними.

В основі косинор-аналізу лежить аналіз тільки вихідних сигналів, тобто не враховуються параметри системи і вхідні збурювальні сили зокрема. Класичний косинор-аналіз, гармонійний аналіз та інші подібні методики адекватно описують інтегральні характеристики вихідної функції (амплітуду, мезор, акрофаза) біологічної системи (БС) тільки у випадку квазістаціонарного процесу (відсутні перехідні процеси, що можуть бути спровоковані як зміною екзогенних чинників, так і зміною параметрів самої системи тощо). Аналіз перехідних процесів проводиться розглядом зміни характеристичних параметрів при аналізі наступного відрізка часу. Складність аналізу стану БС, за даними косинор- чи гармонійного аналізу, полягає в тому, що в них відсутній зв'язок між вихідними параметрами, параметрами системи та параметрами екзогенних факторів. Тобто, одним і тим же параметрам вихідної функції можуть відповідати БС з різними функціональними станами, наприклад, можна отримати однакову вихідну функцію нирки здорового та хворого організмів, на яку діють відповідні лікарські препарати (збурювальні сили).

дії зовнішніх чинників та стаціонарністю власних параметрів. Зміна власних параметрів системи як під впливом зовнішніх чинників, так і за рахунок дії внутрішніх чинників системи може призвести до нестійкого стану системи. Збуджена система може повернутися до попереднього стійкого стану чи вийти на інший стійкий стан, а може бути зруйнована в результаті критичних змін параметрів системи. Слід відмітити, що чим менший час релаксаційних процесів системи до дії зовнішнього чинника, тим більш адаптованою є дана система. Стійка система адекватно реагує на зовнішнє збурення, якщо воно невелике, параметри системи залишаються незмінними, амплітуда вихідної функції пропорційна амплітуді збуджувальної функції, частота вихідної функції після закінчення перехідних процесів визначається частотою збуджувальної функції (в області перехідних процесів частота вихідної функції може бути відмінною від частоти збуджувальної функції).

Одним з важливих критеріїв біологічної системи можна вважати тривалість її функціонування. При цьому важливо характеризувати саму систему параметрами, які б давали змогу оцінити стійкість системи в даний момент часу, її здатність протидіяти зовнішнім чинникам, що призводять систему в нестійкий стан.

Нехай на біологічну систему діє сукупність зовнішніх збуджень $f(t)$, $Y(t)$ - реакцію системи на зміну її біологічних параметрів.

Зрозуміло, що кожен зовнішній вплив на реальну систему може призвести до зміни кількох характерних параметрів. Іншими словами- біологічна система реагує на зовнішнє збурення як єдине ціле. Талант дослідника полягає в тому, щоб виділити для дослідження деяку складову системи (підсистему) з врахуванням лише істотних зв'язків з іншими частинами системи, нехтуючи неістотними зв'язками.

У загальному випадку величина i -го параметра залежить від сукупної дії усіх зовнішніх збуджень, визначається системою рівнянь

$$Y_i(t) = F(f_1(t), f_2(t), \dots, f_n(t)) \quad (1)$$

де $i=1, \dots, k$, $F(\dots)$ – складна функція вказаних аргументів. Першим, найпростішим методом дослідження реакції системи на зовнішнє збурення є розгляд системи як лінійної [3]. Таке наближення дозволяє використати розроблений математичний апарат і цілком задовільно описує не тільки якісно, а в ряді випадків і кількісно досить складні біологічні та технічні системи. У такому наближенні (1) приймає вигляд

$$Y(t) = A * f(t) \quad (2)$$

де $Y(t)$ - вектор - стовпець шуканих параметрів, A - $n \times k$ прямокутна матриця, що містить оператори диференціювання та інтегрування, $f(t)$ – вектор-стовпець збуджувальних функцій. Надалі будуть розглядатися лише лінійні біологічні системи, включаючи нелінійні, що можуть бути приведені до лінійних з допомогою відомих методів ліанеризації [4].

Довільну підсистему можна представити у вигляді сукупності елементарних ланок з врахуванням інформаційних зв'язків між ними та зовнішніх, що призводять до її збудження. Ланка- це найпростіший структурний елемент, який має один вхід та вихід. Ланки поділяються на статичні і динамічні. Динамічні ланки характеризуються наявністю часу запізнення, в той час, коли статичні не створюють запізнення між вхідними та вихідними сигналами.

У загальному випадку лінійна ланка стійкої біологічної підсистеми, яка реагує на зовнішнє збурення $f(p)$ і завдяки апаратній створюючій функції $s(p)$ формує відповідний відгук $j(p)$, може бути описана у вигляді $\varphi(p) = f(p)\chi(p)$, де $j(p)$ – Лаплас перетворення часової залежності $\varphi(t)$ зміни заданого параметра, $f(p)$ – Лаплас образ часової залежності збуджувальної функції.

У випадку лінійних процесів (випадок, коли збуджувальна функція не призводить до зміни апаратної функції біологічної системи) відгук пропорційний збуренню. Для короткодійного збурення, що описується функцією

$$f(t) = \begin{cases} f_0(t), & 0 < t < \tau \\ 0, & t \geq \tau \end{cases}$$

де τ - час дії збурення, адаптація системи залежить від характеристик самої системи й описується виключно апаратною функцією $\chi(p)$. Параметри $\chi(p)$ можна визначити за допомогою дослідження часової зміни характерного параметра як реакції на одиничний стрибок (короткочасне збурення) де f_0 - амплітуда $f(t) = f_0\delta(t)$, стрибка, $\delta(t)$ – дельта функція Дірака, аналогом якої може бути ін'єкція.

Тоді Лаплас образ реакції на зовнішнє збурення буде описуватися співвідношенням

$$\varphi(p) = \frac{1}{PL(p)},$$

де $PL(p)$ характеристичний багаточлен диференційного рівняння, що описує дану біологічну систему. У випадку лінійних диференційних рівнянь із постійними коефіцієнтами $\varphi(p)$ представляє собою дробовораціональну функцію, яку можна представити у вигляді простих дробів. Допустимо, що нулями функції $PL(p)$ є P_i ($i=1,2,\dots,n$) з кратністю l_i . Тоді можна записати

$$\varphi(p) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{b_i^{(1)}}{p - P_i} + \frac{b_i^{(2)}}{(p - P_i)^2} + \dots + \frac{b_i^{(l_i)}}{(p - P_i)^{l_i}} \right)$$

При розгляді власної стійкості системи розв'язок $\varphi(t)$ вважається стійким, якщо при $t \rightarrow \infty$ функція $\varphi(t)$ прямує до початкового значення (тобто, значення функції до збурення), у випадку невласної стійкості системи – до деякого іншого постійного значення й у випадку квазістійкої системи розв'язок може коливатися у скінченних межах. Відмітимо, що стан системи істотно залежить від нулів багаточлена $PL(p)$, а саме, коли $\text{Im } P_0 = 0$ і $\text{Re } P_0 > 0$ – система нестійка, $\text{Re } P_0 > 0$ – система стійка, $\text{Re } P_0 = 0$ – система не власно стійка, якщо P_0 – простий нуль і нестійка, якщо P_0 – кратний нуль. Якщо ж $\text{Re } P_0 = 0$ і $\text{Im } P_0 \neq 0$, то система квазістійка за умов P_0 простий нуль і нестійка за умов P_0 кратний нуль. Якщо кілька нулів $PL(p)$ мають однакові значення $\text{Re } P_0$ і попадають у ліву півплощину, то система є стійкою, якщо ж знаходяться на уявній осі при простих коренях – не власно стійкою або квазістійкою, й у випадку попадання у праву півплощину є нестійкою [5].

Встановити положення полюсів створювальної функції кожної ланки можна експериментально, розв'язавши систему рівнянь на полюси функції. Розв'язок системи рівнянь можливий у випадку, коли для детермінованого збурення дослідити часову залежність функції $\varphi = \varphi(t)$, що є реакцією на дане збурення. У першому наближенні апаратну функцію системи представимо у вигляді дробовораціональної функції другого порядку. Кількість експериментальних даних визначається кількістю невідомих $\varphi(t)$, тобто, для N експериментальних даних знаходяться комплексні параметри P_i і відповідні кратності коренів l_i , для яких виконуються умови

$$\sum_i p_i l_i = N \quad \min S = \min \sum_i |\varphi(t_i) - \psi(t_i)|^2$$

Оскільки реакція лінійної системи пропорційна вимушеному збуренню, то цей факт може бути використаний для визначення максимально допустимого рівня збурення системи, при якому ще не відбувається зміни самої системи. Дослідження стійкості системи проводиться шляхом визначення впливу коротких збурень різної амплітуди на полюси системи P_i . У випадку збурення системи, при якому змінюється створювальна функція $\chi(p)$, полюси $\chi(p)$ починають переміщатися по площині, при цьому можуть реалізуватися наступні випадки.

Полюс з найбільшим значенням $\text{Re } P_0$ може наближатися до осі $\text{Re } P_0 = 0$, у такому випадку релаксаційний час системи буде збільшуватися. Час адаптації системи на дію зовнішніх чинників починає зростати. Якщо ж при цьому $\text{Im } P_0$ не змінюється (або змінюється слабко), то практично не змінюється період циклічних часових коливань або ж зміна їх проходить плавно. Такі ж процеси (але в зворотних напрямках) відбувається у випадку $\text{Re } P_0 \rightarrow \infty$, при цьому обов'язковим є виконання нерівності $\text{Re } P_0 \geq \text{Re } P_i$, де $i=1,2,\dots,n$, тобто, полюс з P_0 замінюється іншим.

Якщо в процесі нелінійного збурення системи полюс P_k починає зміщуватися вправо відносно полюса P_0 , причому $\text{Re } P_k \geq \text{Re } P_0$, тоді біологічна система може стрибком поміняти період згасаючих коливань, адже $\text{Im } P_k \neq \text{Im } P_0$. У такому випадку система міняє час біологічного циклу, починається перехідний процес, який може стабілізуватися на іншому рівні. Можна вважати, що новий стан системи буде більш “доцільним”, якщо $\text{Re } P_k \geq \text{Re } P_0$, у цьому випадку $\text{Im } P_k$ буде визначати період коливань нового стаціонарного стану системи.

Дослідивши кожну ланку підсистеми, можна скласти її структурну схему. Слід відмітити, що в математичному розумінні цей етап не однозначний. Дійсно, декілька структурних схем реалізують зв'язок між вхідними та вихідними параметрами біологічної підсистеми. Але, враховуючи істинну “взаємодію” між орга-

нами, кількість таких структурних схем стане значно меншою.

Стрибок амплітуди

Припустимо, що на біологічний елемент постійно діє періодична зовнішня збудувальна сила $f(t)$ з частотою ω та амплітудою f_0 . У момент часу t_0 амплітуда зовнішньої збудувальної сили стрибкоподібно змінюється на величину S (вважається, що зміна амплітуди збудуючої функції не зумовлює зміну параметрів системи)

$$f(t) = a + (f_0 + S\theta(t - t_0))\sin(\omega t), \quad (3)$$

де a – середнє значення збудувальної функції, $\theta(t - t_0)$ тета-функція Хевісайда.

Нехай досліджуваннй елемент можна адекватно описати диференціальним рівнянням другого порядку з параметрами A, B, K [6]

$$Ay''(t) + By'(t) + K = F(t), \quad (4)$$

а перехідні процеси, що зумовлені зародженням хроноритму, давно завершилися. Створювальну функцію (перетворення Лапласа) такого елемента та її оригінал можна записати у вигляді

$$\chi(p) = \frac{1}{Ap^2 + 2Bp + K}, \quad \chi(t) = \frac{1}{\Delta} \exp\left(-\frac{B}{A}t\right) sh\left(\frac{\Delta}{A}t\right), \quad (5)$$

де $\Delta = \sqrt{B^2 - AK}$

Реакцію системи на стрибок амплітуди зовнішньої збудувальної сили можна описати співвідношенням

$$y(t) = \int_0^t \chi(\xi) f(t - \xi) d\xi. \quad (6)$$

Ритм досліджуваного функціонального показника, обчислений за допомогою формули (6), можна записати [1] у вигляді

$$y(t) = \frac{A}{K} + (f_0 + S\theta(t - t_0)) F_0 \left\{ (K - A\omega^2) \sin \omega t - 2B\omega \cos \omega t \right\} + S\theta(t - t_0) F_0 \exp\left(-\frac{B}{A}(t - t_0)\right) \left\{ \mu \omega \cos(\omega t_0) + \eta \sin(\omega t_0) \right\}$$

де
$$\mu = \frac{B^2 + \Delta^2 + A^2\omega^2}{\Delta} sh\left(\frac{\Delta}{A}(t - t_0)\right) + 2Bch\left(\frac{B}{A}(t - t_0)\right) \quad (7)$$

$$\eta = (A\omega^2 - K) ch\left(\frac{\Delta}{A}(t - t_0)\right) - \frac{B}{\Delta} (A\omega^2 + K) sh\left(\frac{\Delta}{A}(t - t_0)\right)$$

$$F_0 = \frac{A^2}{\left[A^2\omega^2 + (B - \Delta)^2 \right] \left[A^2\omega^2 + (B + \Delta)^2 \right]}$$

Для випадку дії на систему короткого імпульсу $S\delta(t - t_0)$ реакція системи

$$y(t) = \frac{A}{K} + f_0 F_0 \left\{ (K - A\omega^2) \sin \omega t - 2B\omega \cos \omega t \right\} + S \frac{1}{\Delta} Sh \frac{\Delta}{A} (t - t_0) \exp\left(-\frac{B}{A}(t - t_0)\right)$$

Біологічний елемент формує основний ритм зміни певного функціонального показника з частотою ω , спровокований зовнішнім збуренням та додатковий ритм

з частотою ω_1 ($\omega_1 = \frac{\Delta}{A}$, де $\Delta = \sqrt{B^2 - AK}$), що генерується власне біологічним елементом. При цьому сумарна кількість частот, які генеруються елементом у період перехідних процесів, визначається порядком диференціального рівняння, яким описується даннй елемент.

Можливість виділення в модельному експерименті перехідної функції (5), яка описує перехідні процеси, дозволяє встановити час адаптації на детермінованому рівні значення функціонального показника. Однак в експериментальних хроноритмах (3) важко виділити відповідні функції перехідних процесів, а використання кореляційного методу обробки реальних хроноритмів дозволяє встановити час адаптації системи. У цьому випадку розраховуються кореляції між виділеними фрагментами реального хроноритму в період перехідних процесів та квазістаціонарного стану.

Таким чином, стрибок амплітуди збурювальної функції [1] призводить до активізації перехідних процесів, в яких проявляються нові частоти, що відповідають внутрішнім частотним характеристикам самої системи, які в процесі адаптації зникають. Час адаптації визначається допустимим відхиленням функціонального показника від відповідного йому значення в квазістаціонарному стані за допомогою кореляційної функції.

Отримані параметри досліджуваного елемента дозволяють оцінити його функціональний стан у даний момент, спрогнозувати його реакцію на дію стрибка амплітуди зовнішньої збурювальної функції, визначити допустимі значення величини амплітуди стрибка, що не спричиняє зміни параметрів елемента.

У випадку квазістаціонарного стану функціонуючої біологічної системи структура вихідних ритмів функціональних показників містить лише основні частоти, що відповідають частотам діючих на пасивний елемент зовнішніх збурювальних сил.

У період перехідних процесів можуть виникати додаткові частоти. У процесі адаптації системи додаткові частоти в структурі ритмів зникають. Основні характеристики додаткових частот містять інформацію про власні параметри системи, визначають положення полюсів у комплексній площині та їх кількість.

Асиметрія часу адаптації біосистеми при фазовому стрибку збуджувальної сили

Нехай зміна фази збурювальної сили проходить у момент часу $t=t_0$ з фазовим зміщенням на величину $\omega\tau$.

$$f(t) = f_0 \sin(\omega t) [\theta(0) - \theta(t-t_0)] + f_0 \sin(\omega(t+\tau)) \theta(t-t_0)$$

Утворююча функція та її оригінал для досліджуваного елемента, який адекватно описується диференціальним рівнянням другого порядку, має вигляд (5).

Відгук системи на збурення (7) обчислюється за допомогою згортки

$$y(t) = \int_0^t \chi(\xi) f(t-\xi) d\xi.$$

Для випадку $t < t_0$ з (9) отримаємо

$$y(t) = f_0 F_0 \left\{ (K - A\omega^2) \sin(\omega t) - 2B\omega \cos(\omega t) \right\} + f_0 F_0 \omega \exp\left(-\frac{B}{A}t\right) \left\{ \frac{B^2 + \Delta^2 + A^2\omega^2}{\Delta} \operatorname{sh}\left(\frac{\Delta}{A}t\right) + 2B \operatorname{ch}\left(\frac{\Delta}{A}t\right) \right\} \quad (10)$$

$$\text{де } F_0 = \frac{A^2}{\left[A^2\omega^2 + (B - \Delta)^2 \right] \left[A^2\omega^2 + (B + \Delta)^2 \right]}$$

При $t > t_0$

$$y(t) = f_0 F_0 \left\{ (K - A\omega^2) \sin[\omega(t+\tau)] - 2B\omega \cos[\omega(t+\tau)] \right\} + 2f_0 F_0 \exp\left(-\frac{B}{A}(t-t_0)\right) \sin\left(\omega \frac{\tau}{2}\right) \times \\ \times \left(\frac{1}{\Delta} \operatorname{sh}\left(\frac{\Delta}{A}(t-t_0)\right) \left[2B \frac{\Delta^2}{A} \cos\left[\omega\left(t_0 + \frac{\tau}{2}\right)\right] - (B^2 + \Delta^2 + A^2\omega^2) \left(\omega \sin\left[\omega\left(t_0 + \frac{\tau}{2}\right)\right] + \frac{B}{A} \cos\left[\omega\left(t_0 + \frac{\tau}{2}\right)\right] \right) \right] \right. \\ \left. + \operatorname{ch}\left(\frac{\Delta}{A}(t-t_0)\right) \left[\frac{B^2 + \Delta^2 + A^2\omega^2}{A} \cos\left[\omega\left(t_0 + \frac{\tau}{2}\right)\right] - 2B\omega \sin\left[\omega\left(t_0 + \frac{\tau}{2}\right)\right] + \frac{B}{A} \cos\left[\omega\left(t_0 + \frac{\tau}{2}\right)\right] \right] \right)$$

Зауважимо, що система стійка, якщо $\operatorname{Re}\left(\frac{B-\Delta}{A}\right) > 0$

Дослідимо знак виразу $y_{+\tau}(t) - y_{-\tau}(t)$, де $y_{+\tau}(t)$ - відповідає збільшенню фази на величину $\omega\tau$, а $y_{-\tau}(t)$ - її зменшення на таку ж величину.

$$y_{+\tau}(t) - y_{-\tau}(t) = f_0 F_0 \exp\left[-\frac{B}{A}(t-t_0)\right] \sin(\omega\tau) \times \\ \times \left(\frac{1}{\Delta} \operatorname{sh}\left[\frac{\Delta}{A}(t-t_0)\right] \left[2B \frac{\Delta^2}{A} \cos(\omega t_0) - (B^2 + \Delta^2 + A^2\omega^2) \left(\omega \sin(\omega t_0) + \frac{B}{A} \cos(\omega t_0) \right) \right] \right) + \\ + \operatorname{ch}\left[\frac{\Delta}{A}(t-t_0)\right] \left[\frac{B^2 + \Delta^2 + A^2\omega^2}{A} \cos(\omega t_0) - 2B\omega \left(\omega \sin(\omega t_0) + \frac{B}{A} \cos(\omega t_0) \right) \right] \quad (11)$$

Із (11) випливає, що співмножник у фігурних дужках не залежить від фазового зміщення, а залежить лише від поточного часу та моменту ($t=t_0$) фазового стрибка.

Проаналізуємо (11) для двох випадків: $B^2 - AK \geq 0$ (Δ – дійсний параметр) та $B^2 - AK < 0$ (Δ – уявний параметр). У першому випадку, нехтуючи членами пропорціональними $\exp\left[-\frac{2\Delta}{A}(t-t_0)\right]$, що можливе для $t-t_0 \gg 1$, вираз (11) переписується у вигляді

$$y_{+r}(t) - y_{-r}(t) = f_0 F_0 \exp\left[-\frac{B-\Delta}{A}(t-t_0)\right] \sin(\omega\tau) \frac{(B+\Delta)^2 + A^2\omega^2}{\Delta} \times \\ \times (\omega \sin(\omega t_0) + \frac{B-\Delta}{A} \cos(\omega t_0)) = F_1 \exp\left[-\frac{B-\Delta}{A}(t-t_0)\right] \sin(\omega t_0 + \psi) \sin(\omega\tau) \quad (12)$$

$$\text{де } F_1 = f_0 F_0 \frac{\left[(B+\Delta)^2 + A^2\omega^2\right] \sqrt{(B-\Delta)^2 + A^2\omega^2}}{\Delta A}, \quad \text{tg } \psi = \frac{B-\Delta}{A\omega}.$$

У цьому випадку швидкість адаптації залежить від величини фазового стрибка $\omega\tau$ та моменту старту t_0 .

Точки хроноритму t_0 , рівноцінні відносно фазового стрибка, визначаються співвідношенням $\frac{B-\Delta}{A} \cos(\omega t_0) = \omega \sin(\omega t_0)$

Для стійкої системи $\text{tg}(\omega t_0) < 0$. У другому випадку, для уявного параметра $\Delta = i\Delta_0$ із (11) випливає

$$y_{+r}(t) - y_{-r}(t) = F_2 \exp\left[-\frac{B}{A}(t-t_0)\right] \sin\left[\frac{\Delta_0}{A}(t-t_0 + \psi_2)\right] \sin(\omega\tau)$$

$$\text{де } \text{tg}(\psi_2) = \frac{A}{\Delta} \frac{2B\omega \sin(\omega t_0) - (A\omega^2 - K) \cos(\omega t_0)}{\omega (A^2\omega^2 + 2B^2 - K) \sin(\omega t_0) + B(A\omega^2 + K) \cos(\omega t_0)}$$

Відмінність від нуля $y_{+r}(t) - y_{-r}(t)$ вказує на асиметрію процесів адаптації. Час адаптації можна визначити за допомогою кореляційного аналізу реального хроноритму [3] та його квазістаціонарної частини. Для цього вводиться кореля-

ційна функція $\varphi(t) = \int y(t)y_{st}(t)dt / \int y_{st}^2(t)dt$, де t_n – час, коли система заздалегідь

переходить у квазістаціонарний стан. Час адаптації визначається допустимим рівнем відхилення поточного стану системи від квазістаціонарного.

Експериментальні дослідження проведені для умовної біосистеми, що не змінює своїх власних параметрів (A, B, K) у процесі дії стрибка фази збурювальної сили показали, що:

1. Стрибок фази збурювальної сили призводить до асиметрії відгуку системи при додатному та від'ємному фазових зсувах.
2. Час адаптації залежить від фазового стану системи в момент збурення.
3. Існує оптимальний час фазового стрибка (переміщення щодо часових поясів на Схід та Захід, переходу зимового часу на літній і, навпаки).
4. Максимальна різниця між часами адаптації при додатному та від'ємному стрибках фази спостерігається, коли модуль фази змінюється на чверть періоду і залежить від моменту старту. Найбільше відхилення спостерігається при старті, який збігається з моментом часу, коли стан системи характеризується найбільшим або найменшим значеннями функціонального показника.

Адаптація системи при зміні її параметрів

Перехідні процеси можуть виникати в системах при зміні їх параметрів. Це пов'язано з наявністю обернених керуючих зв'язків або дією зовнішніх чинників (введення лікарських препаратів, вплив надлишкових концентрацій елементів, які призводять до незворотних змін самої системи).

Проаналізуємо характер та особливості перехідних процесів при стрибкоподібній зміні одного або декількох параметрів системи.

Нехай елемент біосистеми описується диференціальним рівнянням першого порядку з полюсом p_1 . Після стрибкоподібної зміни параметрів системи вона описується полюсом p_2 .

Утворююча функція до моменту стрибка задається виразом

$$\chi(p) = \frac{1}{p_1 - p_2}, \quad (13)$$

де $\operatorname{Re} p_1 < 0$ впливає з необхідності існування стійкої системи.

Функція має вигляд $\chi(t) = \exp(p_1 t)$ і дозволяє обчислити параметри хроноритмів як реакцію на періодичну збурювальну силу за допомогою згортки функцій $Y(t) = \chi(t) \otimes (A + B \sin \omega t)$

Квазістаціонарний розв'язок лінійного диференціального рівняння має вигляд

$$Y_{CT}(t) = -\frac{A}{p_1} + B \frac{1}{\sqrt{\omega^2 + p_1^2}} \sin(\omega t - \varphi_1), \quad \text{де} \quad \sin \varphi_1 = \frac{\omega}{\sqrt{\omega^2 + p_1^2}} \text{ характеризує}$$

акрофазу хроноритму, $-\frac{A}{p_1}$ - мезор, $\frac{B}{\sqrt{\omega^2 + p_1^2}}$ - амплітуда.

Під стрибком полюса будемо розуміти різку зміну стану біологічної системи, яка може бути викликана як зовнішніми (наприклад, прийняття ліків), так і внутрішніми (наприклад, розрив м'яза) факторами. Розв'язок лінійного диференціального рівняння після зміни полюсів може бути знайдений у випадку, коли відомо стан системи в момент часу t_0 стрибка полюса

$$Y_{CT}(t_0) = -\frac{A}{p_1} + B \frac{1}{\sqrt{\omega^2 + p_1^2}} \sin(\omega t_0 - \varphi_1)$$

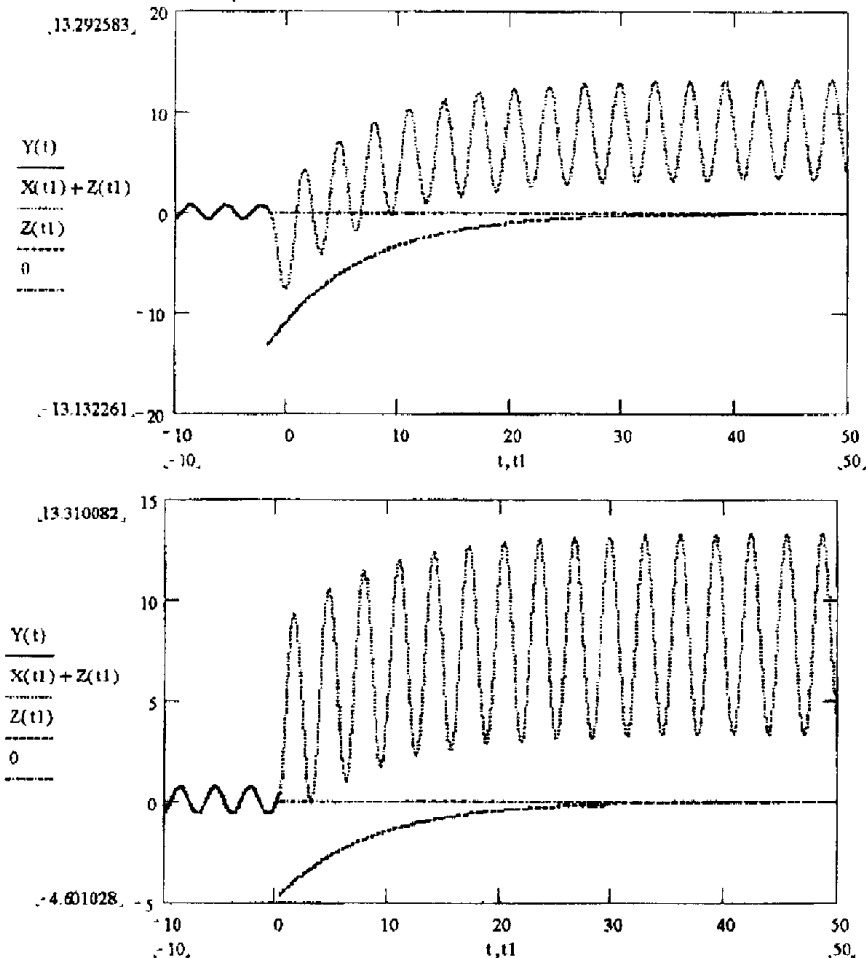


Рис. 2. Результати модельних досліджень перехідних процесів, які виникають внаслідок стрибкоподібної зміни параметрів системи.

Вигляд диференціального рівняння, яке описує поведінку системи після стрибка полюса, має вигляд $Y'(t) - p_1 Y(t) = F(t)$

Перетворення Лапласа $pY(p) - Y(t_0) - p_2 Y(p) = F(p)$.

Розв'язок має вигляд

$$Y(t) = -\frac{A}{p_1} + B \frac{1}{\sqrt{\omega^2 + p_2^2}} \sin(\omega t_0 - \varphi_2) + \\ + \exp(p_2 t) \left\{ A \left[\frac{1}{|p_1|} - \frac{1}{|p_2|} \right] + B \left[\frac{\sin(\omega t_0 - \varphi_1)}{\sqrt{\omega^2 + p_1^2}} - \frac{\sin(\omega t_0 - \varphi_2)}{\sqrt{\omega^2 + p_2^2}} \right] \right\} \quad (14)$$

де $\sin \varphi_2 = \frac{\omega}{\sqrt{\omega^2 + p_2^2}}$.

Перші два доданки виразу (14) описують квазістаціонарний процес системи з полюсом p_2 , а останній член описує перехідні процеси.

На рис. 2 наведені результати модельних досліджень перехідних процесів, які виникають внаслідок стрибкоподібної зміни параметрів системи в різні моменти часу. Потрібно відмітити, що у випадку, коли зовнішні чинники направлені на збільшення мезору хроноритмів, у період перехідних процесів виникає ситуація, що призводить до зменшення мінімального значення хроноритму. Така особливість хроноритму може викликати незворотні катастрофічні наслідки для біосистеми [2] навіть при правильному напрямку зміни її параметрів, що проводиться без урахування оптимального моменту часу для дії збурення.

Висновок. Запропонована кібернетична модель дозволяє встановити характер зміни стану біологічної системи як реакцію відомої системи на дію довільних екзогенних факторів (наприклад, лікарських препаратів), норму допустимих параметрів екзогенних факторів, що не призведуть до дестабілізації стану системи, визначити такі важливі критерії, як норма, патологія прогнозувати майбутній ритм зміни функціональних показників системи.

Література. 1. Халберг Ф. Хронобиология // Кибернетический сборник. – 1972. – Вып. 9. – с. 198-246. 2. Смирнов В.И. Курс высшей математики. — М.: Наука, 1974. Т2. – 655 с. 3. Pishak V.P., Boichuk T.N., Strinadko M.T., Tymochko B.M. Modeling of biological systems rhythms // SPIE. – Vol. 3904. – P. 570-574. 4. Стринадко М.Т., Тимочко В.М., Стринадко М.М., Барілов Д.В. Особливості аналізу малочисельної вибірки даних циклічних процесів // Науковий вісник Чернівецького університету. – Вип. 23: Інженерно-технічні науки. – Чернівці: ЧДУ, 1998. – С. 171-178. 5. Strinadko M.M., Tymochko K.B., Strinadko O.M., Abramov I.V. Correlation analysis of the transitional processes of chronorhythms // SPIE. – Vol. 3904. – P. 575-578. 6. Strinadko M.M., Tymochko K.B., Petruk O.V. Correlation method of the biosystems adaptation research // SPIE. – Vol. 3904. – P. 567-569.

MODEL OF ANALYSING CHRONORHYTHMS OF QUASISTATIONARY AND TRANSITIONAL PROCESSES IN BIOLOGICAL SYSTEMS

V.P. Pishak, T.M. Boichuk, B.M. Tymochko,
M.M. Strinadko, K.B. Tymochko, M.T. Strinadko

Abstract. The research proposes a model of analyzing chronorhythms which describes both quasistationary and transitional processes in biosystems. The authors suggest an algorithm of assignments for a purposeful research. The stability of the biological systems, the formation of the structure of transitional chronorhythmological processes with an intermittent amplitude change, the phase of the disturbing force and parameters of the system itself have been considered. A dependence of the character of transitional processes from the onset of disturbance, assymetry of adaptation processes relative to the sign of a phase saltus has been established.

Key words: chronorhythm, quasistationary process, transitional process.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 23.06.2002 року