

УДК: 616.521

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

КІБЕРНЕТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНОРИТМІВ

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

Резюме. У першій частині роботи розглянуто особливості застосування класичних методів аналізу хроноритмів та методів формування вибірки. У другій частині запропонована модель аналізу хроноритмів, яка описує як квазістаціонарні, так і перехідні процеси в біосистемах. Модель дозволяє прогнозувати вплив на біологічну систему збурювальних сил та встановити критерії адаптації до нових зовнішніх умов. Проаналізована структура перехідних процесів, механізми їх формування, особливості перебігу. Пропонуються алгоритми завдань цілеспрямованого дослідження. Як приклад розглянуто 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 знаку стрибка фази.

Ключові слова: хроноритм, косинор-аналіз.

Вступ. Життєдіяльність організмів супроводжується періодичними змінами функціональних показників, які називаються хроноритмами. Остаточний характер хроноритму визначається дією як екзогенних факторів, так і функціональним станом клітин, органів та особливостями міжсистемних зв'язків.

Інформаційними параметрами хроноритмів є: період, амплітуда, середньодобовий рівень (мезор), спектральний склад, часове положення максимуму (акрофаза), мінімуму (батифаза) та інші.

Існуючі методи експериментального аналізу хроноритмів опираються на сукупності дискретних значень. Дискретизація біологічних ритмів може призвести до появи систематичних помилок, пов'язаних зі способом формування вибірки. Біологічні ритми можуть характеризуватися різним періодом – від мілісекунд до декількох років [2]. Тому точність відтворення істинного характеру ритму дискретними значеннями залежить від вибору кроку розбиття, який, з одного боку, обмежується властивостями об'єкта дослідження, а з іншого, визначається вимогами теореми Котельникова [1].

Відомо багато методів аналізу індивідуальних хроноритмів. Необхідно відмітити, що оскільки хроноритми є періодичними процесами, то математично найбільш адекватно їх характеризує гармонійний аналіз (Фур'є-аналіз).

Залежно від мети дослідження експериментальні дані апроксимуються однією або декількома гармоніками. У першому випадку застосовується косинор-аналіз, а різні ступені наближення, шляхом збільшення кількості апроксимуючих гармонік, обумовили велику кількість різноманітних за назвою методів, що є похідними від гармонійного аналізу і відрізняються тільки способами згладжування експериментальних даних. Сюди належать регресивний косинор-аналіз, спектральний аналіз, аналіз серійного розбиття та інші. Тому перед експериментатором постає питання вибору найбільш оптимального методу.

Стосовно методів статистичного аналізу сукупності індивідуальних ритмів слід відмітити, що вони відрізняються тільки вибором функції розподілу параметрів спостереження. Залежно від сукупності параметрів досліджуваного хроноритму слід підібрати відповідну їм функцію розподілу, користуючись відомими критеріями (наприклад, критерій Колмогорова) для отримання достовірних даних.

Окремо слід виділити методи кореляційного аналізу, які дозволяють порівнювати часову синхронізацію однотипних та різнотипних хроноритмів і виявити взаємозв'язки між ними.

Мета дослідження. Проаналізувати особливості застосування класичних методик досліджень хроноритмів та запропонувати нову математичну модель їх аналізу, яка дозволяє прогнозувати функціональний стан біологічної системи на основі вивчення хронобіологічного статусу організму.

Класичні методи аналізу хроноритмів

Аналіз періодичних процесів синусоїдальної форми з відомим періодом

Ефективним методом дослідження циклічних процесів є класичний косинор-аналіз [2]. При цьому істинний біологічний ритм моделюється косинусоїдою з такими пошуковими величинами, як середньодобове значення досліджуваного параметра, амплітуда та акрофаза добового коливання параметра. Середньодобовий рівень або мезор визначається як середньоарифметична величина даних, отриманих впродовж одного періоду (у випадку дослідження добових ритмів – 24 години). Акрофаза ритму відповідає тому моменту часу впродовж періоду, коли досліджуваний параметр досягає максимального значення. Акрофаза характеризує міру запізнення максимуму косинусоїди, яка моделює досліджуваний біоритм по відношенню до сталонного ритму. Для добових ритмів як еталон прийнято використовувати ритм обертання Землі навколо своєї осі з умовним сталонним значенням акрофази рівним нулю в 00.00 годин.

У класичному косинор-аналізі істинний фізіологічний процес моделюється ритмом, який описується формулою:

$$Y(t) = m + A \cos(\omega t - F),$$

де m - мезор, відносно якого здійснюється добове коливання значення досліджуваного параметра, A - амплітуда коливання, ω - кругова частота, $\omega = 2\pi / P$, P - період коливання, t - час, F - акрофаза.

Відмітимо, що при цьому на параметри самої біологічної системи, яка генерує даний фізіологічний ритм, ніяких додаткових умов не накладається.

Косинор-аналіз використовується тоді, коли період ритму вважається відомим. Тому для знаходження вказаних параметрів індивідуального ритму достатньо отримати вибірку із трьох експериментальних значень досліджуваного параметра для довільних моментів часу впродовж доби. Для даної моделі можливе також формування вибірки з трьох експериментальних даних, отриманих впродовж декількох діб у різні моменти часу.

На основі окремих індивідуальних косинусоїд можна знайти усереднену косинусоїду, яка характерна для даної групи. Характеристики групової косинусоїди знаходять шляхом векторного усереднення параметрів індивідуальних косинусоїд та визначення довірчих інтервалів мезору, амплітуди, акрофази, в межах яких можуть змінюватися параметри ритмів окремих представників групи [3,4].

Використання вибірок індивідуальних ритмів, що мають більше трьох значень досліджуваного параметра для різних моментів часу, дозволяє визначити похибки параметрів індивідуальної косинусоїди, пов'язаних із похибками експериментальних вимірювань.

Відмітимо, що класичний індивідуальний чи груповий косинор-аналіз адекватно описують тільки строго косинусоїдальні фізіологічні ритми (рис. 1). Застосування методу в умовах перехідного процесу чи для аналізу ритмів зі складними некосинусоїдальними коливаннями досліджуваного параметра призводить до значних похибок.

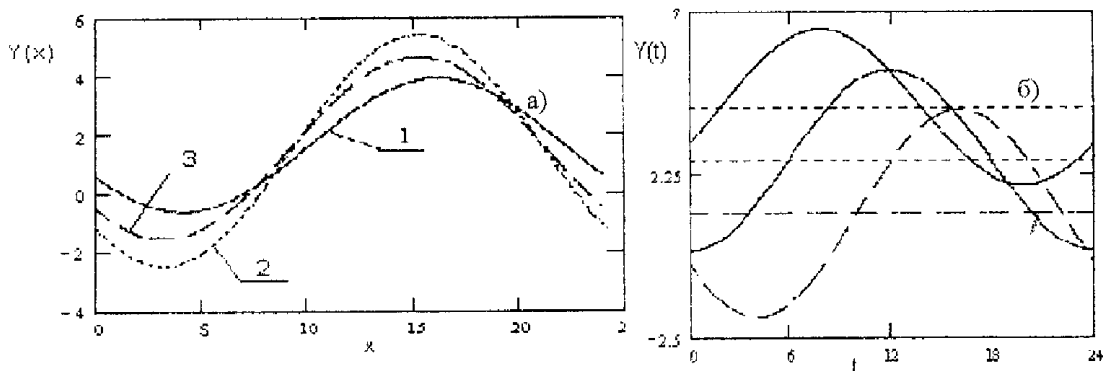


Рис. 1. Приклад обчислення параметрів хроноритму.

а) апроксимація індивідуального хроноритму на основі першої вибірки - крива 1, другої вибірки - крива 2, усереднених даних обох вибірок - крива 3.

б) апроксимація даних групового аналізу.

Аналіз періодичних процесів складної форми з відомим періодом

У біоритмології, та й фізіології взагалі, найчастіше предметом дослідження є структури фізіологічних ритмів, що мають складну форму. В основу відомого методу аналізу таких структур фізіологічних ритмів покладено чисельний гармонійний аналіз для рівновіддалених значень [5], що суттєво обмежує можливості формування експериментальних вибірок.

Розглянемо моделювання фізіологічних ритмів складної форми та обробку експериментальної вибірки нерівновіддалених результатів.

Опишемо періодичний фізіологічний процес із періодом T_0 функцією вигляду

$$f(t) = a + \sum_{m=1}^L b_m \cos \omega_0 m t + \sum_{m=1}^L c_m \sin \omega_0 m t = a + \sum_{m=1}^L A_m \cos(\omega_0 t + \varphi_m),$$

де a - середній рівень (мезор), A_m , φ_m - амплітуди та акрофази складових гармонік

$$A_m = \sqrt{b_m^2 + c_m^2}, \quad \varphi_m = \arctg(c_m / b_m), \quad \omega_0 = 2\pi / T_0.$$

Для експериментального дослідження залежності $f(t)$ необхідне безперервне сканування часової зміни заданого фізіологічного параметра, що не завжди можливо. Реально можна встановити лише значення функції в окремі моменти часу, тобто встановити лише дискретну функцію $\varphi(t_i)$, задану в точках t_i . Нехай дискретна функція $\varphi(t)$ задає вибірку значень функції $f(t)$ в точках t_0, t_1, \dots, t_n . Згідно методу найменших квадратів функція $f(t)$ є оптимальним наближенням до

функції $\varphi(t)$, якщо величина $S = \sum_i [\varphi(t_i) - f(t_i)]^2$ приймає найменше значення.

чення. У цьому випадку для знаходження параметрів функції $f(t)$ необхідно розв'язати наступну систему рівнянь:

$$\frac{\partial \mathcal{S}}{\partial a} = 0; \quad \frac{\partial \mathcal{S}}{\partial A_m} = 0; \quad \frac{\partial \mathcal{S}}{\partial \varphi_m} = 0;$$

Для встановлення однозначності масиву (A_m, φ_m) число пошукових параметрів повинно бути рівним числу даних вибірки. Збільшення кількості даних вибірки дозволяє підвищити точність визначення вказаних параметрів або визначити параметри для більшої кількості гармонік. У загальному випадку k гармонік система рівнянь для визначення їх параметрів запишеться у вигляді

$$\begin{pmatrix} L & Z_1^1 & Z_2^1 & \dots & Z_n^1 & Z_1^2 & Z_2^2 & \dots & Z_n^2 \\ Z_1^1 & M_{11} & M_{21} & \dots & M_{n1} & N_{11} & N_{21} & \dots & N_{n1} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ Z_n^1 & M_{1n} & M_{2n} & \dots & M_{nn} & N_{1n} & N_{2n} & \dots & N_{nn} \\ Z_1^2 & P_{11} & P_{21} & \dots & P_{n1} & Q_{11} & Q_{21} & \dots & Q_{n1} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ Z_n^2 & P_{1n} & P_{2n} & \dots & P_{nn} & Q_{1n} & Q_{2n} & \dots & Q_{nn} \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} a \\ a_1 \\ a_2 \\ \dots \\ a_n \\ b_1 \\ b_2 \\ \dots \\ b_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^L Y_i \\ F_n^1 \\ \dots \\ F_n^1 \\ F_n^2 \\ \dots \\ F_n^2 \end{pmatrix}$$

$$\text{де } Z_n^1 = \sum_{i=1}^L \cos \omega_0 n t_i; \quad Z_n^2 = \sum_{i=1}^L \sin \omega_0 n t_i;$$

$$F_n^1 = \sum_{i=1}^L Y_i \cos \omega_0 n t_i; \quad F_n^2 = \sum_{i=1}^L Y_i \sin \omega_0 n t_i; \quad \omega_0 = 2\pi / T;$$

$$M_{mn} = \sum_{i=1}^L \cos \omega_0 m t_i \cos \omega_0 n t_i; \quad N_{mn} = \sum_{i=1}^L \sin \omega_0 m t_i \cos \omega_0 n t_i;$$

$$P_{mn} = \sum_{i=1}^L \cos \omega_0 m t_i \sin \omega_0 n t_i; \quad Q_{mn} = \sum_{i=1}^L \sin \omega_0 m t_i \sin \omega_0 n t_i.$$

Якщо період та кількість гармонік фізіологічного процесу відомі, то набір складових амплітуд і фаз можна знайти із системи рівнянь, причому формування вибірки проводиться в довільні моменти часу. Більше того, відпадає необхідність здійснювати вимірювання параметрів впродовж одного періоду, бо завжди істинний час вимірювання можна привести до еквівалентного часу першого періоду.

Отже :

1. Вибірка даних при відомому періоді може бути сформована з експериментальних даних, отриманих у довільні (зручні) моменти часу як впродовж одного, так і декількох періодів.

2. Похибка визначення параметрів фізіологічного процесу суттєво залежить від способу формування вибірки у випадку невідомого періоду і є найменшою, коли повний час експериментального аналізу співрозмірний періоду або включає повну кількість цілих періодів.

Аналіз періодичних процесів складної форми невідомого періоду

Набагато складніша ситуація виникає при відсутності даних про величину періоду коливального процесу. Встановити період можна лише з використанням методу Фур'є [6]. Особливості застосування методу для аналізу експериментальних даних проілюструємо на прикладі.

Припустимо, що функція $f(t)$ періодична з невідомим періодом T_0 . Основна гармоніка буде мати частоту ω_0 , а набір коефіцієнтів (a_m, b_m) описує повний, невідомий спектр частот. Нехай час експерименту $T = jT_0$, де $j > 1$. Тоді частота основної гармоніки Фур'є ряду відрізняється від ω_0 і може бути вирахована за формулою $\omega_0 = \omega/j$. У цьому випадку розрахований за експериментальними даними спектр (відповідно набір коефіцієнтів A_m, B_m) буде відрізнятися від істинного (відповідно для амплітуд отримаємо $D_m = \sqrt{A_m^2 + B_m^2}$). На рис. 2 приведено залежність A_0 від j при $a_0=1, a_1=0.5, a_2=0.25, a_3=0.2, b_1=0.3, b_2=0.2, b_3=0.1$ (числа вибрані довільні).

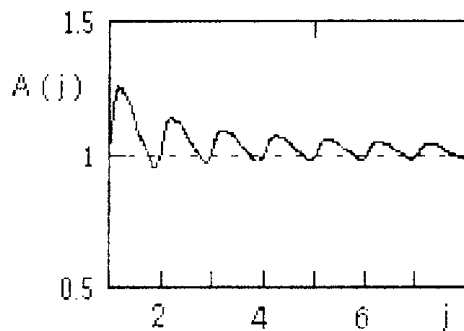


Рис. 2. Залежність значення постійної складової від кількості розглянутих періодів

З рис. 2 випливає, що постійну складову можна вірно визначити лише в тому випадку, коли час експериментального аналізу складає ціле число періодів T_0 . На рис. 3 приведено аналогічну залежність розрахованої амплітуди кожної з трьох гармонік. Для порівняння приведено істинні значення даних величин.

Легко помітити, що розрахований спектр значно відрізняється від істинного. Однак залежність $D(j)$ для m гармоніки в області $j > m$ близька до відповідної, залежності $G(j)$ першої гармоніки.

Цей факт можна покласти в основу методу визначення періоду функції $f(t)$. Для цього необхідно: а) скласти генеральну сукупність даних, отриманих в результаті експериментального вимірювання досліджуваного параметра впродовж часу T_{\max} ; б) сформувати сукупність вибірок з різним часом накопичення даних і провести Фур'є-аналіз для кожної з них; в) визначити сукупності вибірок, для яких амплітуда довільної (наприклад, першої) гармоніки періодично приймає мінімальне значення. Час формування кожної з цих вибірок кратний істинному періоду фізіологічного процесу.

Проведені теоретичні та розрахункові дослідження [7] дозволяють відмітити, що невідомий період фізіологічного процесу можна визначити шляхом

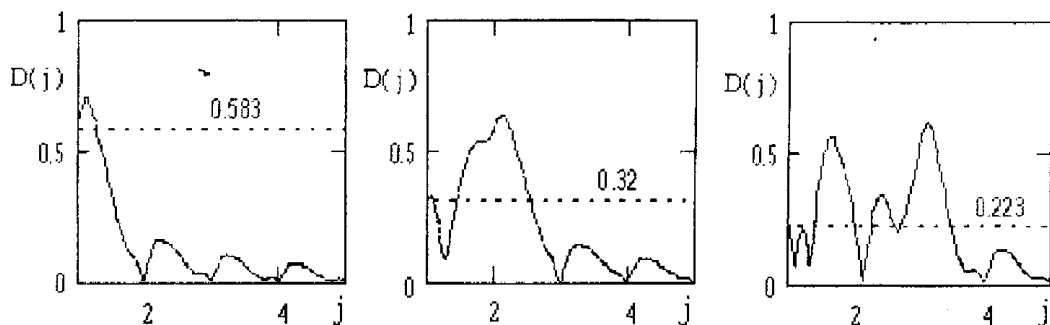


Рис. 3. Залежність відтворених спектрів від кількості розглянутих періодів а) для 1-ї гармоніки; б) для 2-ї гармоніки; в) для 3-ї гармоніки

знаходження відстані між найменшими значеннями амплітуд залежно від часу накопичення експериментальних даних.

Спектр вихідних параметрів фізіологічних процесів істотно залежить від точності визначення основного періоду. Його можна знайти за допомогою сукупності експериментальних даних шляхом мінімізації відхилення теоретичної, неперервної, та отриманих дискретних значень. Тобто, реалізувати співвідношення

$\frac{\partial S}{\partial \omega_0} = 0$, яке може служити рівнянням на ω_0 . У випадку "n" гармонік дане

співвідношення набуде вигляду:

$$\sum_{i=1}^L t_i \left(a + \sum_{m=1}^n (a_m \cos \omega_0 m t_i + b_m \sin \omega_0 m t_i) - Y_i \right) \times \\ \left(\sum_{m=1}^n b_m \cos \omega_0 m t_i - \sum_{m=1}^n a_m \sin \omega_0 m t_i \right) = 0$$

Сумісний розв'язок системи лінійних та заданого тригонометричного рівнянь дозволяє обчислити частоти амплітуди й акрофази досліджуваного параметра.

Слід відмітити, що розв'язок тригонометричного рівняння можна здійснити на ЕОМ, причому початкове значення досліджуваного періоду повинно знаходитися дуже близько до істинного його значення. Іншими словами, період коливання складної біологічної системи визначається періодом її збурюючої сили і може бути тільки уточнений за допомогою останнього рівняння.

На рис. 4 зображено характер залежності $S(\omega)$ для однієї гармоніки.

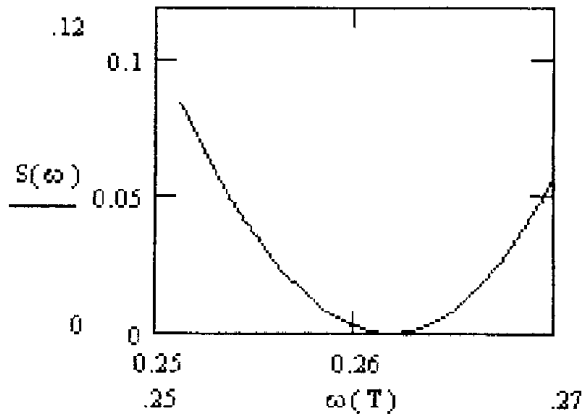


Рис.4. Характер залежності $S(\omega)$ для однієї гармоніки

Наведені результати показують наскільки ретельно необхідно визначати початкове значення періоду, щоб процес його уточнення на ЕОМ не був дуже довгим.

Висновки.

1. Класичний косинор-аналіз, гармонійний аналіз та інші подібні методики адекватно описують інтегральні характеристики вихідної функції (амплітуду, мезор, акрофазу) біологічної системи тільки у випадку квазістаціонарного процесу (відсутні перехідні процеси, що можуть бути спровоковані як зміною екзогенних факторів, так і зміною параметрів самої системи). Отже, застосування косинор-аналізу для опису хроноритмів є доцільним в умовах відсутності або можливості нехтування перехідними процесами. Отримані параметри хроноритму - акрофаза, амплітуда, мезор є інтегральними параметрами системи і містять у собі також характеристики збурювальної сили.

2. Складність аналізу стану біологічної системи за даними косинор чи гармонійного аналізу полягає в тому, що в них не враховано зв'язок між вихідними параметрами, параметрами системи та параметрами екзогенних факторів.

Тобто, одним і тим же параметрам вихідної функції можуть відповідати біологічні системи з різними функціональними станами.

Література. 1. Емельянов И.П. Структура биологических ритмов в процессе адаптации. - Новосибирск: Наука, 1986. - 182 с. 2. Халберг Ф. Хронобиология // Кибернетический сборник. - 1972. - Вып. 9. - С. 198 - 246. 3. Багдасарян Р.А. Временные взаимоотношения между циркадианными ритмами клубочковой фильтрации и выделения электролитов с мочой у практически здоровых лиц // Матер. VII Всесоюз. конф. по физиологии почек и водно-солевого обмена. - Чернигов. - 1985. - С.18. 4. Багдасарян Р.А., Никогосян Г.А., Езян В.А. и др. Биологические ритмы выделения креатинина, мочевины и электролитов с мочой у здоровых и больных хронической почечной недостаточностью // Матер. VII Всесоюз. конф. по физиологии почек и водно-солевого обмена. - Чернигов. - 1985. - С.17-18. 5. Бронштейн И.Н., Семендяев К.А. Справочник по математике. - М.: Наука, 1981. - 720 с. 6. Смирнов В.И. Курс высшей математики. - Т2. - М.: Наука, 1974. - 655 с. 7. Стрынадко М.Т., Тимочко Б.М., Стрынадко 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.

CYBERNETIC SIMULATION OF CHRONORHYTHMS

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

Abstract. The first part of the survey deals with the peculiarities of applying classical methods of analyzing chronorhythms and methods of sample formation. In the second part we propose a model of analyzing chronorhythms that describe both quasistationary and transitional processes in biological systems. The model makes it possible to prognosticate the influence of disturbing forces on the biological system and establish adaptation criteria to the new exogenous conditions. The structure of transitional processes, mechanisms of their formation, the peculiarities of their course have also been analyzed. We propose an algorithm of assignments for a purposeful research. As an example, we shall consider the formation of the structure of transitional chronorhythm processes in case of a discontinuous change of the amplitude, the phase of the disturbing force and parameters of the system itself. We have established dependence of the character of transitional processes on the start of the disturbing action, asymmetry of adaptation processes relative to the sign of a phase saltus.

Key words: chronorhythm, cosinor-analysis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 26.09.2000 року