



ПРОЦЕССЫ САМООРГАНИЗАЦИИ КАК РЕЗУЛЬТАТ НЕЛИНЕЙНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СИСТЕМАХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОСЦИЛЛЯТОРОВ

Е.С. Мчедлова, А.Д. Трубецков

В процессе численного эксперимента исследуются взаимодействия в системе биологических ритмов, находящихся в периодически изменяющихся внешних условиях. Каждый биологический осциллятор моделируется автоколебательным процессом. Рассмотрена реакция системы на нарушение периодичности внешнего воздействия, определены значения времен адаптации. В связи с конкретным практическим применением предложен способ оценки негативного влияния, оказываемого на систему разными типами фазовых возмущений.

Введение

Многолетний практический опыт и современные исследования в различных областях медицины и, в частности, в биоритмологии, позволяют утверждать, что большинство физиологических и биохимических процессов в живых системах носит вполне закономерный колебательный характер и подчиняется определенному функциональному порядку организма. Такой порядок, в известной мере, обусловлен взаимодействиями многих периодически изменяющихся процессов. Как показывает практика, одним из основных механизмов взаимодействий в таких системах может считаться синхронизация (см., например, [1-4]), которая в различной степени присуща всем уровням биологической иерархии.

В общем случае можно считать, что взаимодействие биологических ритмов в живых системах определяется двумя факторами: 1) внешними влияниями (вынужденная синхронизация) и 2) внутренними связями (самосинхронизация). Согласно такой классификации указанные работы посвящены взаимной синхронизации, обусловленной только внутренними взаимодействиями. В частности, в работе [4] автор описывает биологическую систему как совокупность N автоколебательных процессов, связанных так, что каждый из них находится под непосредственным влиянием остальных. Результатом исследования такой модели явилась взаимная синхронизация фаз и амплитуд осцилляторов.

Возникает вопрос, что произойдет, если рассматривать совокупность биологических процессов при наличии изменяющихся внешних условий. Обратим внимание на тот факт, что с точки зрения взаимодействий «организм - окружающая среда» выделяют два типа колебательных процессов [5,6]: адаптивные и физиологические. Будем рассматривать адаптивные ритмы или биоритмы, то есть колебания с периодами, близкими к геофизическим циклам, роль которых заключается в адаптации организма к периодическим изменениям внешней среды,

и основное внимание сосредоточим на циркадных процессах, период которых близок к 24 часам. Главное свойство циркадных колебаний - способность подстраиваться по фазе к внешнему периодическому сигналу (в качестве сигнала может выступать, например, смена дня и ночи) [7].

При создании моделей взаимодействий в живых системах разумно придерживаться известного для исследователей в области хронобиологии мультиосцилляторного принципа [5], согласно которому циклические процессы в организме осуществляются относительно независимыми пейсмекерами, синхронизированными по фазе и периоду. Подчеркнем двоякую роль данного принципа: с одной стороны, он позволяет организму эффективно приспосабливаться к изменениям временной организации окружающей среды, с другой - в нем заложено патологическое начало, так как относительная независимость отдельных элементов биоритмологической структуры может, при определенных условиях, приводить к десинхронизации внутренних циклических процессов и быть причиной патологии. В этой связи математические модели биологических взаимодействий становятся важными для изучения динамических болезней [8], которые классифицируются как процессы с аномальной временной организацией.

Математическая модель

Рассмотрим совокупность биологических процессов (биоритмов) в организме при наличии изменяющихся внешних условий. Формально модель может быть представлена в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений, записанных относительно комплексных переменных состояния Z_n ,

$$\dot{Z}_n = f(Z_n) + \varepsilon F(Z_1, Z_2, \dots, Z_N) + G(t), \quad n=1, \dots, N, \quad (1)$$

где Z_n - переменная, характеризующая состояние n -го осциллятора в системе; N - общее количество осцилляторов; точка над Z_n означает производную по безразмерному времени; $G(t)$ определяет внешнее воздействие на систему; $F(Z_1, Z_2, \dots, Z_N)$

- функция, задающая характер взаимодействия. Уравнение $\dot{Z}_n = f(Z_n)$ описывает поведение n -го изолированного ритма, где функция $f(Z_n)$ должна содержать нелинейность.

Частному случаю исследования системы (1) посвящена работа [4]. В ней каждый элемент описывался уравнением автогенератора с кубичной нелинейностью, взаимодействия определялись как

$$F_n = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (Z_n - Z_k)$$

и внешнее воздействие отсутствовало. Как было отмечено выше, в системе наблюдалась самосинхронизация для разных распределений собственных частот автогенераторов.

Мы также будем моделировать динамику каждого осциллятора (ритма) автоколебательным процессом, но иначе зададим связь между осцилляторами и учтем внешнее воздействие ($G(t) \neq 0$). Такая система может быть описана следующими уравнениями:

$$\begin{aligned} \dot{Z}_{i,m} = j\omega_{i,m} Z_{i,m} + Z_{i,m} (1 - |Z_{i,m}|^2) + \varepsilon (Z_{i-1,m} + Z_{i+1,m} + Z_{i,m-1} + Z_{i,m+1}) + \\ + K \exp(j\varphi), \quad i, m = 1, \dots, N, \end{aligned} \quad (2)$$

здесь $Z_{i,m}$ - переменная состояния, ε - параметр, характеризующий степень связи

между осцилляторами; K - амплитуда внешнего воздействия; $\varphi = \omega_0 t$ - фаза; ω_0 - частота внешнего воздействия; $j = \sqrt{-1}$. Обратим внимание на тип связи: осцилляторы объединены в решетку. Такой подход не случаен - в биологической системе ритмы связаны неравноправно и, в этом смысле, решетка может считаться менее грубым приближением, чем глобальная связь, когда каждый осциллятор связан со всеми остальными непосредственно.

Необходимо учесть тот факт, что ритмы не вполне идентичны: периоды колебаний отдельных процессов несколько отличаются друг от друга и от периода внешнего воздействия. Мы полагаем, что собственные частоты осцилляторов $\omega_{i,m}$ распределены равномерно в малом интервале вблизи частоты ω_0 внешнего воздействия.

Результаты численного исследования

Система уравнений (2) интегрировалась численно методом Рунге-Кутты 4-го порядка. Начальные условия выбирались случайным образом в диапазоне от 0 до 1. Граничные условия задавались в виде

$$Z_{0,m} = Z_{1,m}, \quad Z_{N+1,m} = Z_{N,m}, \quad m = 1, \dots, N,$$

$$Z_{i,0} = Z_{i,1}, \quad Z_{i,N+1} = Z_{i,N}, \quad i = 1, \dots, N,$$

что при данном типе связей в решетке практически полностью ликвидирует «краевые эффекты». Интегрируя уравнения (2), нетрудно убедиться, что процессы достаточно быстро (за время, соизмеримое с несколькими периодами внешнего воздействия) синхронизируются по фазе и амплитуде.

Представлялось интересным выяснить, какова будет реакция моделируемой системы на фазовые изменения во внешнем воздействии

вида

$$G(t) = K \exp(j\varphi)$$

$$\varphi = \begin{cases} \omega_0 t, & t \leq t_0; \\ \omega_0 t + \text{Shift}, & t > t_0. \end{cases} \quad (3)$$

Условие (3) соответствует тому, что в момент времени t_0 в систему вносится возмущение в виде сдвига Shift фазы φ .

Оказалось, что после скачкообразного изменения фазы внешнего воздействия синхронизация разрушается, а затем вновь устанавливается (рис.1) по прошествии некоторого переходного процесса, длительность которого мы будем называть далее *временем адаптации* и обозначать T_{ad} . Таким образом, мы можем выяснить, как быстро система возвращается в прежнее состояние при заданной величине возмущения. T_{ad} будем вычислять как разницу между двумя моментами: временем внесения возмущения t_0 и моментом восстановления синхронного режима t_{sync} . Естественно, что t_{sync} и, следовательно, T_{ad} , мы можем определить с конечной степенью точности Δ .

Отметим здесь, что наша модель имеет значительное число параметров: $\omega_{i,m}$, ε , K , ω_0 , t_0 , Δ , Shift, N и большинство из них необходимо задать постоянными. Очевидно, соотношение значений ε , K и Δ , которые следует определить в начале вычислений, непосредственно влияет на величину T_{ad} . Задавая значения этих параметров мы, главным образом, руководствовались следующим «нормировочным» принципом как следствием практического опыта: величины ε , K и Δ должны быть такими, чтобы максимальное время адаптации (при Shift= π) составляло не менее трех периодов внешнего воздействия, а минимальное (при фазовых сдвигах, близких к 0 и 2π) - было бы незначительным при сопоставлении с периодом синхронных колебаний в системе.

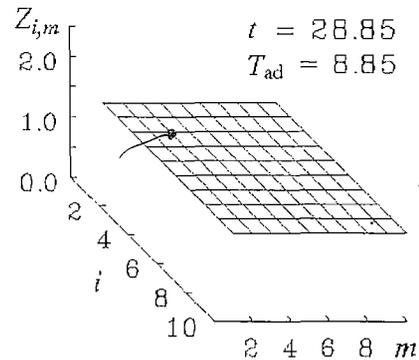
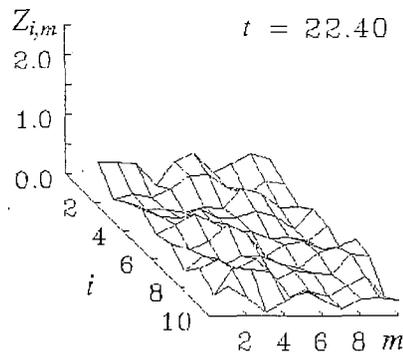
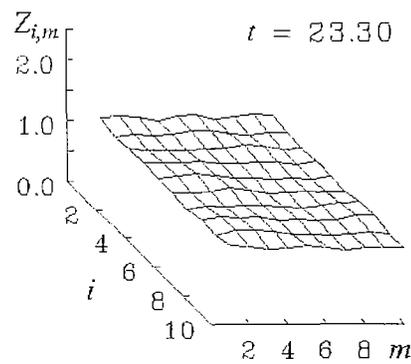
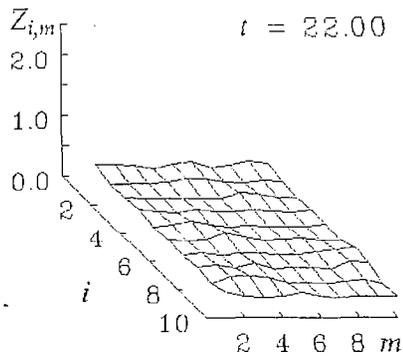
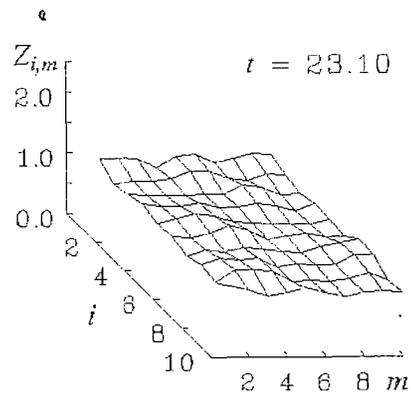
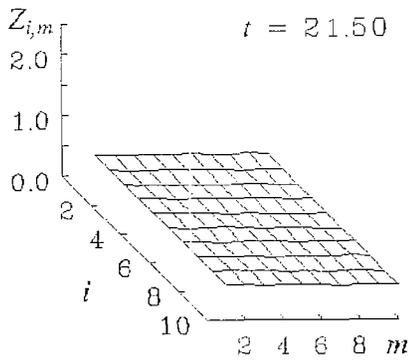
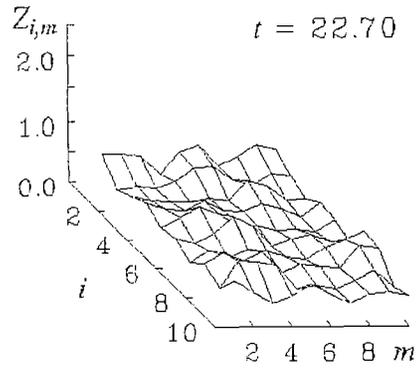
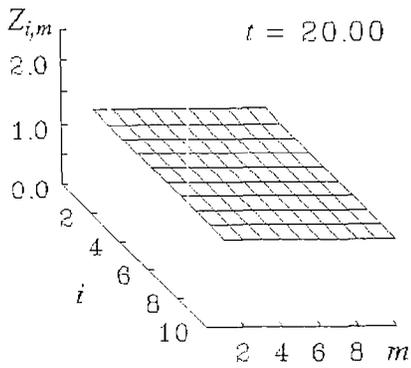


Рис. 1. Временная эволюция пространственного распределения абсолютных величин комплексных переменных $Z_{i,m}$, иллюстрирующая разрушение и восстановление режима синхронных колебаний при внесении сдвига фазы внешнего воздействия $\text{Shift}=\pi$. $K=1$, $\epsilon=0.1$, $h=0.05$, $t_0=20$, $\Delta=0.0001$, $\omega_0=1$, $\omega_{i,m}\in[0.95; 1.05]$, $i,m=1,\dots,10$

Обратим внимание на тот факт, что слабая* по сравнению с «интенсивностью» внешнего воздействия связь ритмов, совсем не означает наложения на K и ϵ ограничения вида $\epsilon \ll K$. Причиной является то, что одна и та же связь ϵ может быть сильной для одинаковых, но слабой для разнородных элементов ([6], том 2, с. 82). В данном случае различия между элементами определяются разбросом частот $\omega_{i,m}$.

Результаты расчета зависимости времени адаптации от величины сдвига фазы внешнего воздействия приведены на рис. 2, а. Как видно из рисунка функция T_{ad} (Shift) существенно нелинейна, симметрична относительно Shift= π и имеет в этой точке максимум, что хорошо согласуется с практикой: наибольшие времена адаптации требуются организму при изменении фазы внешних условий на 1/2 периода. Сравнивая кривые 1 и 2, соответствующие норме и патологии, в последнем случае можно заметить увеличение T_{ad} при относительном сохранении формы кривой, что вполне согласуется с реальными данными: живые системы с патологическими отклонениями гораздо хуже адаптируются при изменении условий окружающей среды. Данный результат представляет собой попытку моделирования аномалии, заложенной непосредственно в самом организме, когда частоты одного или нескольких ритмов существенно отличаются от остальных (рис. 2.б), считается, что это не является физиологической нормой и соответствует заболеванию).

До сих пор мы рассматривали влияние на систему одиночного возмущения. Но, как правило, на практике более часто встречаются случаи, когда на биологическую систему действует последовательность возмущений (например, процесс сменного труда в условиях непрерывного производства). Обратимся к случаю, когда во внешнем воздействии последовательно друг за другом осуществляются два фазовых сдвига: Shift₁ и Shift₂. Результат, иллюстрированный рис. 3 и представляет собой зависимость времени адаптации системы (после двух возмущений) от момента t_2 внесения второго сдвига фазы после первого. Первое возмущение всегда осуществлялось при $t=t_0=20$. Значения остальных параметров здесь и далее те же, что и для рис. 2. Сплошной горизонтальной линией обозначен уровень на оси ординат, соответствующий T_{ad1} времени, в течение которого восстанавливается синхронизация после внесения возмущения Shift₁ (при условии

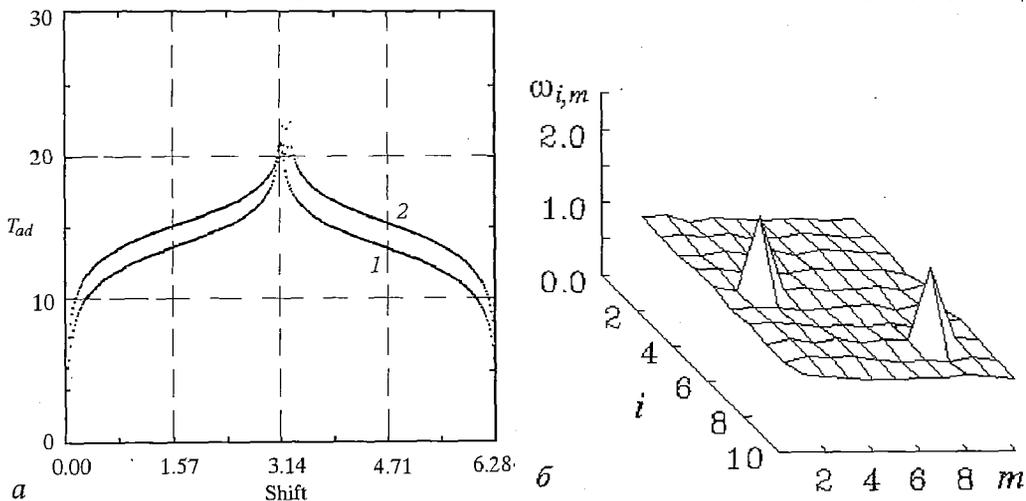


Рис. 2. а - зависимость времени адаптации системы от величины сдвига фазы внешнего воздействия. при $K = 1$, $\epsilon = 0.5$, шаг интегрирования $h=0.05$, $t_0=20$, $\Delta=0.0001$; 1 - физиологическая норма, $\omega_0=1$, $\omega_{i,m} \in [0.95; 1.05]$, $i,m=1, \dots, 10$; 2 - патология, заключающаяся в наличии двух ритмов, существенно отличающихся от остальных: $\omega_0=1$, $\omega_{5,3}=\omega_{8,8}=2.0$, $\omega_{i,m} \in [0.95; 1.05]$, $i,m=1, \dots, N$; б - пространственное распределение собственных частот $\omega_{i,m}$ осцилляторов решетки, соответствующее кривой 2.

* Согласно мультиосцилляторному принципу.

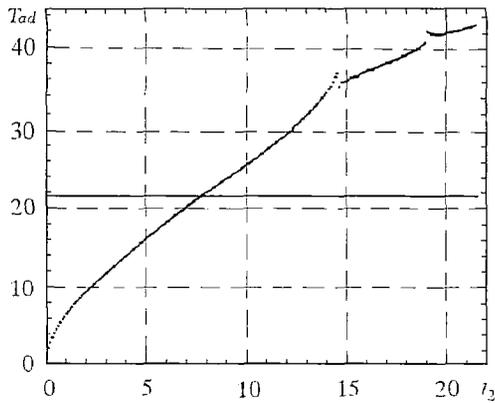


Рис. 3. Время адаптации системы, возмущаемой двумя последовательно вносимыми фазовыми сдвигами $\text{Shift}_1 = \text{Shift}_2 = \pi$, в зависимости от интервала времени между моментами внесения возмущений

период T . Необходимо определить параметр, который бы отражал степень неупорядоченности в системе, или степень десинхронизации (таким образом мы сможем оценить условную меру вреда, наносимого системе тем или иным режимом возмущения извне). Численные исследования показали, что при синхронизации ритмов абсолютные значения комплексных переменных состояния $Z_{i,m}$ становятся одинаковыми и перестают изменяться во времени (см. рис.1). Это означает стремление к нулю величин

$$s_{i,m} = \|Z_{i,m}(t-h) - Z_{i,m}(t)\|,$$

где h - малый интервал времени, шаг численного интегрирования. Выполнение условия

$$\lim_{t \rightarrow t_{\text{sync}}} \sum_{i,m=1}^N s_{i,m} = 0$$

означает наступление режима синхронных колебаний в момент времени $t = t_{\text{sync}}$. Именно из этих соображений в предыдущих случаях вычислялось $T_{\text{ad}} = t_{\text{sync}} - t_0$;

условие $S(t) < \Delta$ служило численным критерием определения T_{ad} , где $S(t) = \sum_{i,m=1}^N s_{i,m}$.

В тех случаях, когда колебания в ансамбле взаимосвязанных осцилляторов рассогласованы, несинхронны, значение $S(t)$ будет отличным от нуля и, кроме того, может изменяться во времени. Именно это мы наблюдаем, когда система возмущается периодически (рис. 4). Представляется разумным ввести величину

$$S_{T_n} = \max_{T_n} S(t),$$

определяемую как максимальное на каждом периоде T значение $S(t)$. Тогда проводя усреднение по числу периодов \mathcal{N} , получаем *степень десинхронизации*

$$\bar{S}_T = \frac{1}{\mathcal{N}} \sum_{n=1}^{\mathcal{N}} S_{T_n},$$

которую и будем считать мерой неупорядоченности в системе.

На рис. 5 представлена зависимость \bar{S}_T , вычисленная за $\mathcal{N} = 50$ периодов, от величины фазового сдвига Shift . Из графика видно, что в достаточно большом

$\text{Shift}_2 = 0$). Из рис. 3 следует, что данный способ воздействия на систему при $t_2 \in [T_{\text{ad}1}; T_{\text{ad}1} + 0.3 T_{\text{ad}1}]$ позволяет значительно уменьшить T_{ad} по сравнению с тем, каким бы оно было в отсутствие второго сдвига фазы.

Следующий шаг в моделировании поведения системы взаимодействующих биоритмов заключался в возмущении фазы ϕ на каждом периоде T внешнего воздействия, то есть

$$G(t) = K \exp(j(\omega_0 t + n \text{Shift}));$$

$$n = \text{int}((t - t_0)/T), \quad n = 1, 2, \dots$$

Очевидно, в этом случае о времени адаптации не следует говорить, поскольку осцилляторы «не успевают» синхронизироваться полностью за один

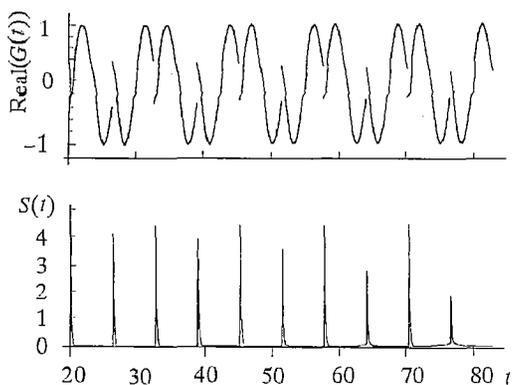


Рис. 4. Иллюстрация изменения во времени действительной части функции G , задающей внешнее воздействие, и величины S , определяющей уровень десинхронизации при периодическом возмущении системы.

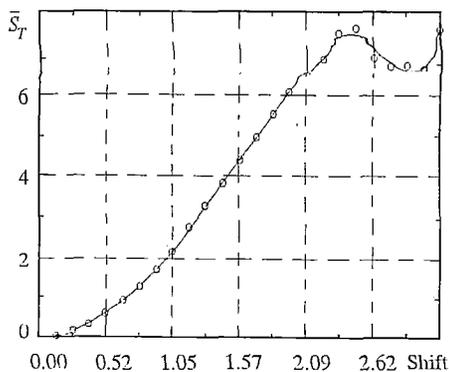


Рис. 5. Зависимость степени десинхронизации S_T от величины фазового сдвига Shift, вносимого в систему каждый период. Точками обозначены рассчитанные значения. Кривая - аппроксимация полиномом 9-го порядка.

диапазоне $\text{Shift} \in (0.52; 2.09)$ функция $\bar{S}_T(\text{Shift})$ линейно растет, а затем при дальнейшем увеличении значения фазового сдвига \bar{S}_T уже мало изменяется, что позволяет сделать вывод о приближительной эквивалентности сдвигов $\text{Shift} > 2.09$ с точки зрения создаваемой ими десинхронизации.

Практическое применение результатов моделирования

Очевидно, что в реальности влияние внешней среды на циркадные ритмы человека носит многокомпонентный характер. Синхронизирующий эффект оказывают длительность дня и ночи, время и длительность работы, физической активности, режим приема пищи и т. д. Однако, существуют ситуации, когда происходит резкое изменение временной среды, затрагивающее большинство из отмеченных факторов одновременно.

Частным примером переходного процесса в результате смены фазы внешнего воздействия может служить десинхронизация ритмов при трансмеридианальных перелетах через несколько часовых поясов. Вследствие этого на определенный период после перемещения наблюдается снижение умственной и физической работоспособности, нарушения сна, увеличивается подверженность инфекционным заболеваниям и т. д.

Другим и наиболее существенным примером является сменный труд, попытка интерпретации которого была положена в основу наших моделей. Целью разработки моделей можно считать унификацию подхода к различным сменным режимам, определение количественных критериев выраженности влияния рабочего графика на биологические ритмы человека. Ниже приводятся некоторые результаты исследований в этом направлении.

Под медицинским наблюдением находились вахтовые рабочие трех различных групп.

Группа I и группа III включала в себя рабочих, проживавших в Среднем Поволжье и трудившихся в Западной Сибири (разница по временным поясам в 2 часа), чередуя 12-дневный рабочий период с 12-дневным отдыхом по месту жительства. При этом в I группе происходило чередование вахтовых периодов в дневную и ночную смены по 12 часов, а в III группе работа велась только в дневную смену. Принимая совокупность внешних датчиков циркадных ритмов за одно периодическое воздействие, изменения, связанные с перелетом в новый часовой пояс, при жестком графике труда представляются, как смещение ритма на $\pi/6$, ночной труд - как смещение на $\pi/2$. В группе II вахтовый период и период отдыха длились по 8 дней, места проживания и трудовой деятельности находились в одном часовом поясе, а чередование ночных и дневных вахт проходило аналогично группе I.

Обследовались мужчины в возрасте от 25 до 45 лет со стажем работы вахтовым методом от 1 года до 10 лет. Число обследованных в I, II и III группах составляло 397, 475 и 149 человек, соответственно.

С использованием вышеизложенного математического аппарата для каждого режима труда было вычислено значение степени десинхронизации (\bar{S}_T вычислялось как среднее по всем периодам, составляющим заверченный цикл режима труда). Значения \bar{S}_T и данные медицинских наблюдений (частота β возникновения определенных типов заболеваний) приведены в таблице.

Таблица

№ группы	Режим трудовой деятельности	\bar{S}_T	Частота возникновения заболеваний (% в группе)		
			тип 1*	тип 2*	тип 3*
I	В течение 12 периодов осуществляется сдвиг фазы внешнего воздействия на $\pi/6$, затем следует 12 невозмущенных периодов.	0.3	8.8	6.9	2.8
II	16 невозмущенных периодов, 8 периодов - сдвиг фазы на π и затем 8 невозмущенных периодов	1.49	15.6	6.3	3.3
III	Сдвиг фазы внешнего воздействия на $\pi/6$ в течение 12 периодов, 12 невозмущенных периодов, 12 периодов - сдвиг фазы на π и снова 12 обычных периодов	1.73	18.2	6.4	3.4

*) тип 1 - неинфекционные заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и пр.);
тип 2 - вертеброгенные и дегенеративные изменения нервной системы;
тип 3 - неинфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и пр.).

Расположив \bar{S}_T на оси абсцисс, а β - на оси ординат (рис.6), мы имеем возможность сравнить между собой степени распространенности тех или иных типов заболеваний, выявленных у рабочих в ходе медицинского обследования. Из графиков видно, что разные режимы труда по-разному влияют на развитие того или иного типа заболевания. Так, можно заметить, что процентное содержание сердечно-сосудистых заболеваний (тип 1) заметно

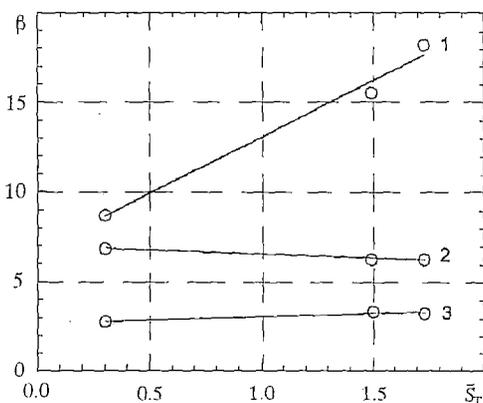


Рис. 6. Зависимость частоты β появления определенных типов заболеваний (% в группе) от степени десинхронизации \bar{S}_T , соответствующей конкретному режиму сменного труда: 1 - тип 1; 2 - тип 2; 3 - тип 3.

возрастает с увеличением степени десинхронизации S_T , а влияние режима труда на развитие заболеваний типов 2 и 3 выражено гораздо слабее.

Таким образом, появилась возможность оценить сменный труд как фактор риска изучаемых нарушений здоровья. С другой стороны, определив значение степени десинхронизации для нового способа чередования смен, который не использовался ранее, мы сможем сделать прогноз частоты возникновения заболеваний, исходя из полученных ранее данных.

Библиографический список

1. Kuramoto Y., Nishikawa I. Onset of collective rhythms in large populations of coupled oscillators // *Coop. Dyn. Complex Phys. Syst.: Proc. 2nd Yukawa Int. Symp.*, Kyoto. Aug. 24-27. 1988. P. 300.
2. Matthews P.C., Mirollo R.E., Strogatz S.H. Dynamics of a large system of coupled nonlinear oscillators // *Physica D*. 1991. Vol. 52. P. 293.
3. Kelso J.A.S., Schoner G., Sholz J.P., Haken H. Phase-locked modes, phase transitions and component oscillators in biological motion // *Physica Scripta*. 1987. Vol.35. P.79.
4. Aizawa Y. Synergetic approach to the phenomena of mode-locking in nonlinear systems // *Progr.Theor. Phys*. 1976. Vol.56. №3. P.703-716.
5. Деряпа Н.Р., Мошкин М.П., Посный В.С. Проблемы медицинской биоритмологии. М.: Медицина, 1985.
6. Биологические ритмы. В 2-х томах. Перевод с англ. М.: Мир, 1984.
7. Уинфри А.Т. Время по биологическим часам. М.: Мир, 1990.
8. Гласс Л., Мэки М. От часов к хаосу: Ритмы жизни. М.: Мир, 1991. С.189.

SELF-ORGANIZATION AS A RESULT OF NONLINEAR INTERACTIONS IN LARGE GROUPS OF BIOLOGICAL OSCILLATORS

E.S. Mchedlova, A.D. Trubetskov

Interactions in the system of biological rhythms under external influence are investigated numerically. Each of rhythms is represented by autooscillator. Mathematical index, showing degree of desynchronization under different breaks in external influence is suggested. The model allows to study the influence of shift work on the human organism at the computer experiment.



Мчедлова Елена Сумбатовна - окончила Саратовский государственный университет (1993). Аспирантка кафедры электроники и волновых процессов СГУ, автор ряда работ по численному моделированию распределенных систем со сверхизлучением. В последнее время увлекается взаимодействиями в биологических системах.



Трубецков Алексей Дмитриевич - родился в 1964 году. Закончил Саратовский медицинский институт (1988). Защитил диссертацию на соискание звания кандидата медицинских наук (1992). Работает ассистентом кафедры профпатологии и гематологии СГМУ. Научные интересы - профессиональная и профессионально обусловленная патология, влияние на организм человека сменного и вахтового режимов труда, хронопатология и хронотерапия, математическое моделирование биологических процессов. Автор 22 печатных работ.