

СТАТИСТИЧЕСКИЕ СВЯЗИ ПРОЦЕССОВ В ЖИВЫХ ОРГАНИЗМАХ

Ключевые слова: параметр подобия, соотношения подобия, базовый организм, персональные параметры, базовые параметры, *H*-параметр.

Введение. При математическом моделировании процессов функционирования различных систем живого организма (иммунной, эндокринной, кровообращения и др.) часто используются дифференциальные уравнения следующего вида [1, 3]:

$$\dot{x}(t) = f(x(t), a), \quad x(t) \in R^n, a \in R^l, \quad (1)$$

где $x(t) = \{x_1(t), \dots, x_n(t)\}$ – вектор фазовых переменных, определяющий состояние изучаемого процесса в каждый момент времени $t \geq 0$;

$a = \{a_1, \dots, a_l\}$ – вектор параметров, значения которых считаются постоянными в течение рассматриваемого процесса;

$f(\cdot)$ – непрерывная функция фазовых переменных и параметров. При этом, в качестве фазовых переменных модели (1) часто выбираются содержание в крови разных компонент, которые могут взаимодействовать с клетками организма и друг с другом (например, молекулы белков, лимфоциты, глюкоза и т.п.).

Принципиальная трудность возникает, при попытке определить *персональные параметры* (ПП) модели (1) для каждого конкретно обследуемого организма. Эта трудность связана с тем, что для хорошего описания исследуемого процесса в форме (1) нужно использовать, обычно, не менее десятка параметров, в то время как для конкретного организма редко удается получить более десяти наблюдений исследуемого процесса.

Для уменьшения этой трудности в [1,2] предложены соотношения подобия, позволяющие связать все параметры (1), определяющие интенсивности взаимодействий компонент, с одним *персональным параметром* *H* (*H*-параметр подобия), характер-

ризующим относительную интенсивность микродвижений взаимодействующих частиц в жидких средах исследуемого организма по сравнению с организмом, выбранным в качестве базового.

Такой подход принципиально позволяет определить персонально для каждого *исследуемого организма* (ИО) соответствующие ему *персональные параметры* $a = \{a_1, \dots, a_l\}$, через *H*-параметр подобия и *базовые параметры* (БП) $\underline{a} = \{\underline{a}_1, \dots, \underline{a}_l\}$, соответствующие *базовому организму* (БО)¹. Это может позволить заметно сократить необходимое число наблюдений изучаемого процесса у каждого отдельного организма, если общее число всех рассматриваемых организмов достаточно велико.

Целью исследования являются:

1. Построение математической модели, описывающей процессы в системе регулирования содержания сахара в крови (СРСС) и позволяющей использовать предложенные в [3] соотношения подобия.

2. Определение БП и ПП для модели СРСС по имеющимся данным наблюдений.

3. Использование модели СРСС для анализа возможно большего числа данных наблюдений (включая больных сахарным диабетом и организмы животных).

Математическая модель СРСС. Учитывая результаты математического моделирования СРСС [3], будем считать, что функционирование этой системы после нагрузки организма глюкозой можно описать следующими уравнениями:

$$G(t) = Gh + x_1(t), \quad (2)$$

$$J(t) = Jh + x_2(t), \quad (3)$$

¹ Все обозначения, относящиеся к базовому организму, подчеркнуты.

$$\frac{d}{dt} x_1(t) = \psi(t) - a_2 \cdot x_1(t) - a_3 \cdot x_2(t) - a_6 \cdot \ell^{-a_7 t} \cdot \chi[x_1(t)] \cdot x_1(t), \quad (4)$$

$$\frac{d}{dt} x_2(t) = a_4 \cdot x_1(t) - a_5 \cdot x_2(t), \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \psi(t) = & \frac{\gamma_1 a_1}{W} \cdot \chi(t) \cdot \ell^{-a_1 t} + \\ & + \frac{\gamma_2 a_1}{W} \cdot \chi(t - t_0) \cdot \ell^{-a_1(t-t_0)} + \\ & + \frac{\gamma_3}{W} \cdot \delta(t), \quad t \geq 0. \end{aligned} \quad (6)$$

Начальные условия: при $t = 0$

$$x_1(0) = x_2(0) = 0; \quad (7)$$

$$\chi(t) = \begin{cases} 1 & \text{при } t \geq 0, \\ 0 & \text{при } t < 0. \end{cases} \quad \text{— функция Хевисайда,}$$

$\delta(t)$ — функция Дирака; $\delta(t) = 0$ при $t \neq 0$, $\int_{-\infty}^{+\infty} \delta(t) dt = 1$.

Параметры:

$$\begin{aligned} & (Gh, Jh, 1/W); \\ & (a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, a_6, a_7), \end{aligned} \quad (8)$$

$$(\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3), \quad (9)$$

где $G(t)$, $J(t)$ — содержание в крови, соответственно, сахара и инсулина в момент времени t ;

Gh , Jh — гомеостатические содержания в крови сахара и инсулина соответственно;

$x_1(t)$, $x_2(t)$ — отклонения от своих гомеостатических значений содержания в крови, соответственно, сахара и инсулина;

a_1, a_2, \dots, a_7 — положительные параметры, характеризующие интенсивности соответствующих процессов;

W — эффективный объем взаимодействий;

γ_1, γ_2 — соответственно пероральные первая и вторая удельные нагрузки глюкозой (на единицу массы тела) в моменты $t = 0$ и $t = t_0 > 0$;

γ_3 — удельная нагрузка глюкозой, введенной внутривенно в момент $t = 0$.

Отметим, что параметры $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$ — обычно можно считать заданными и одинаковыми для всех сравниваемых организмов. Функция $\psi(t)$ (6) учитывает различные нагрузки организма глюкозой. Член $a_6 \cdot \ell^{-a_7 t} \cdot \chi[x_1(t)] \cdot x_1(t)$ в (4) учитывает эффект от первой фазы «быстрого» поступления в кровь инсулина в ответ на резкое повышение содержания сахара в крови. Этот член учитывается при внутривенном введении глюкозы.

Соотношения подобия.

Из (8), (9) видно, что СРСС в принятой модели определяется десятью параметрами, значения которых нужно находить по данным наблюдений.

Эти параметры, согласно [2, 3], связаны с соответствующими параметрами базового организма $\underline{Gh}, \underline{Jh}, \underline{W}, \underline{a}_1, \dots, \underline{a}_7$ следующими условиями подобия:

$$Gh = \underline{Gh} \cdot H^{-\frac{1}{2}}, \quad (10)$$

$$Jh = \underline{Jh} \cdot H^{-\frac{1}{2}}, \quad (11)$$

$$W = \underline{W} \cdot H^{\frac{3}{2}}, \quad (12)$$

$$a_k = \underline{a}_k \cdot H, \quad k = 1, \dots, 7. \quad (13)$$

Чтобы учесть возможность инсулярной недостаточности (у пожилых людей и больных сахарным диабетом), дополним (13) соотношением:

$$a_4 = \underline{a}_4 \cdot H \cdot CD, \quad (14)$$

где CD — коэффициент, учитывающий снижение продуктивности клеток, производящих инсулин в данном организме, для здорового организма $CD = 1$, а при полном поражении всех клеток, производящих инсулин, $CD = 0$.

Согласно (10)-(14), если нам известно только решение для базового организма, то с помощью одного H -параметра мы можем сразу получить все решения для каждого исследуемого организма.

Данные наблюдений. Для определения ПП и БП СРСС использовались следующие данные наблюдений.

1. *Сахар при однократной нагрузке глюкозой.* Рассмотрим хорошо известные данные об изменении содержания сахара в крови у людей разного возраста от (5 до 80 лет) после стандартной (пероральной) нагрузки глюкозой (1 г на 1 кг веса). Исследовалось 8 возрастных групп, каждая из которых состояла из 10 практически здоровых людей, у которых измерялось содержание сахара в крови натощак и затем через каждые полчаса после приема глюкозы в течение трех часов.

2. *Сахар при двойной нагрузке глюкозой.* Здесь приведены данные по двойной нагрузке глюкозой людей разного возраста (от 5 до 90 лет). Первая порция глюкозы принималась натощак, вторая – через полтора часа после первой. Было сформировано 9 возрастных групп. Содержание сахара в крови регистрировалось натощак и затем через каждые полчаса в течение пяти часов после первой нагрузки глюкозой.

3. *Инсулин после нагрузки глюкозой.*

Это результаты измерений радиоиммунным методом содержания инсулина в крови у людей разного возраста (от 20 до 80 лет) через час после стандартной нагрузки глюкозой.

4. *Сахар после нагрузки глюкозой у больных сахарным диабетом.* Рассмотрены результаты изучения изменения содержания сахара в крови у больных людей с явным свежесвыявленным сахарным диабетом различных возрастных групп после стандартной (пероральной) нагрузки глюкозой.

5. *Сахар у собак при внутривенном введении глюкозы.* В [11] были проведены опыты на 4-х взрослых здоровых собаках, которым 25-процентный раствор глюкозы инъецировали в вену из расчета 0.25 г на 1 кг веса собаки. Через 1, 5, 10 и т.д. минут с момента введения глюкозы из вены правой передней лапы брали кровь для определения содержания сахара в крови.

Сведем в одну таблицу характеристики используемых данных наблюдений. Согласно таблице 1 имеем более двухсот данных наблюдений для определения ПП и БП СРСС с помощью соотношений подобия.

Таблица 1 Сводная таблица характеристик используемых наблюдений

№	Тип данных	Число организмов	Число измерений	Число наблюдений	Литература
1	Сахар при нагрузке глюкозой	8	7	56	[2,4,6]
2	Сахар при двойной нагрузке глюкозой	9	11	99	[2,4,6]
3	Инсулин через 1 час после нагрузки	6	1	6	[3,4,10]
4	Сахар у больных диабетом	4	5-6	23	[9]
5	Сахар у собак	4	7	28	[11]
Общее число наблюдений				212	

Учитывая, что в п.п. 1-4 (таблица 1) приводятся средние данные по возрастным группам, которые состоят обычно из 10 организмов, получим, что общее число всех используемых данных наблюдений составит около 2120.

Результаты расчетов. Для определения БП СРСС были использованы данные наблюдений приведенные в таблице 1. Было

принято, что значение *параметра подобия* равно единице ($H = 1.00$) соответствует группе практически здоровых людей в возрасте от 20 до 30 лет. Это определило выбор *базового организма*, к которому относятся приводимые ниже значения БП. Проведя вычисления, получили следующие значения БП СРСС:

$$\begin{aligned}
 Gh &= 90 \text{ мг}\%; & Jh &= 5 \text{ ед.}; & 1/W &= 140; \\
 a_1 &= 1.57; & a_2 &= 0.50; & a_3 &= 1.97; & a_4 &= 1.26, \\
 a_5 &= 1.27; & a_6 &= 3.46; & a_7 &= 5.41 & 1/\text{час}.
 \end{aligned}
 \tag{15}$$

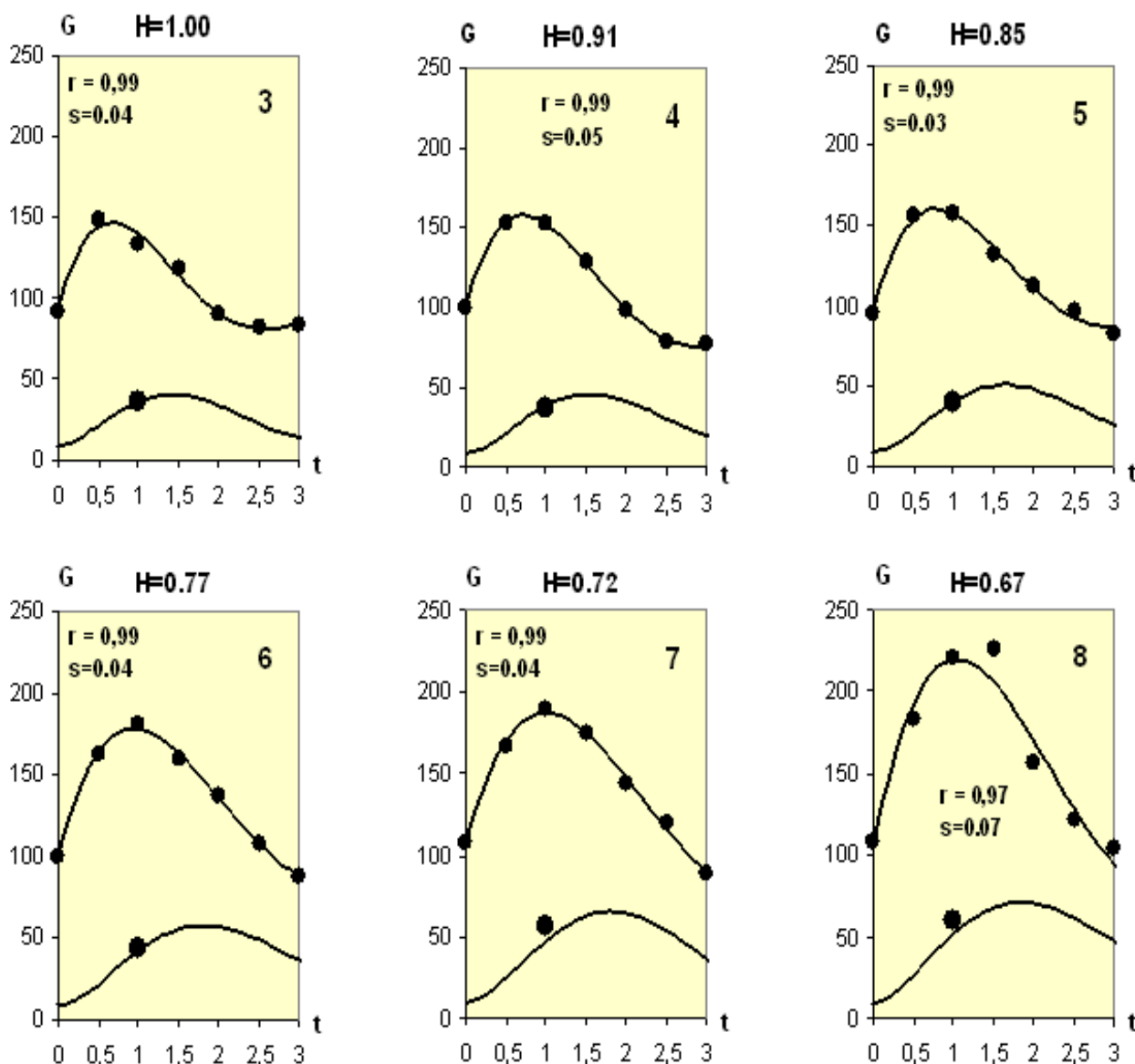


Рисунок 1

Содержание сахара G (мг%) и инсулина J (мк-ед/мл) в крови здоровых людей разного возраста спустя время t (час) после приема глюкозы (кружки – данные наблюдений, а кривая рассчитывается по модели (2)-(9))

На рисунке 1 показаны построенные при БП (15) и соотношения подобия (10)-(14) зависимости $G(t)$, или «сахарные кривые», для разных возрастных групп при однократной нагрузке глюкозой.

Из результатов, приведенных на рисунке 1, следует, что найденные значения БП и H не противоречат данным наблюдений. Об этом свидетельствуют малые значения относительных средних квадратических отклонений s ($0.03 < s < 0.07$) и высокие значения коэффициентов корреляции r ($0.97 < r < 0.99$) между наблюдаемыми и расчетными значениями содержания в крови са-

хара $G(t)$. Видно, что с увеличением возраста обследуемых людей H -параметра снижается в среднем на 33% (с 1.00 до 0.67), в связи с чем «сахарные кривые» $G(t)$ приобретают характерные гипергликемические сдвиги; увеличивается и позднее достигается наибольшее значение функция $G(t)$, а также возрастает время возвращения к гомеостатическому уровню Gh (рисунок 1). Аналогичные результаты были получены и для других исследуемых групп (таблица 1).

Выводы. Возраст и подобие. Многочисленный анализ данных показал, что зна-

чения *H-параметра* статистически связаны с известным в физиологии уравнением Клайбера [14], согласно которому интенсивность метаболизма у людей убывает в среднем на 4% при увеличении возраста на каждые 10 лет. Изменения с возрастом этих двух величин, как показал анализ данных для взрослых людей, компенсируют друг друга. Поэтому, при возрасте $T \geq 18$ лет, имеем приближенное равенство [1, 3]:

$$H \approx \exp[-0,008 \cdot (T - 25)], \quad (16)$$

где T – средний возраст обследуемых людей в группе (в годах).

Эта зависимость подтверждается результатами проведенных здесь расчетов и позволяет считать различные физиологические процессы, протекающие в организмах людей разного возраста, подобными и позволяет определить для *H-параметра* единую возрастную функцию подобия $h(T)$:

$$H = Hb \cdot h(T), \quad (17)$$

где $h(T) = \exp[-0,008 \cdot (T - 25)]$, если $T \geq 18$ лет;

Hb – постоянный параметр, учитывающий влияние на людей разного возраста общих для них условий среды обитания.

Из уравнения (17) видно, что при $T = 25$ лет $h(T) = 1$ и $H = Hb$.

Проанализируем полученные результаты на примерах.

Сахар у больных диабетом. На рисунке 2 приведены данные, которые соответствуют больным сахарным диабетом при однократной нагрузке глюкозой.

Из рисунка видно, что все эти оценки располагаются заметно ниже функции подобия $h(T)$ и соответствуют зависимости $0,58 \cdot h(T)$ (пунктирная кривая). Значит, *H-параметр* у больных сахарным диабетом составляет около 60% величины *Параметра подобия* для здоровых людей того же возраста. Это снижение является опасным для здоровья больных сахарным диабетом [7, 8].

Сахар у собак. Предложенные соотношения подобия, можно использовать при сравнении процессов не только у разных людей, но и у разных животных. Представляется интересным использовать данные таблица 1 по содержанию сахара в крови у собак после внутривенного введения глюкозы для проверки этого предположения. Результаты анализа этих данных с помощью модели СРСС (2)-(9) при БП (15) показаны на рисунке 3.

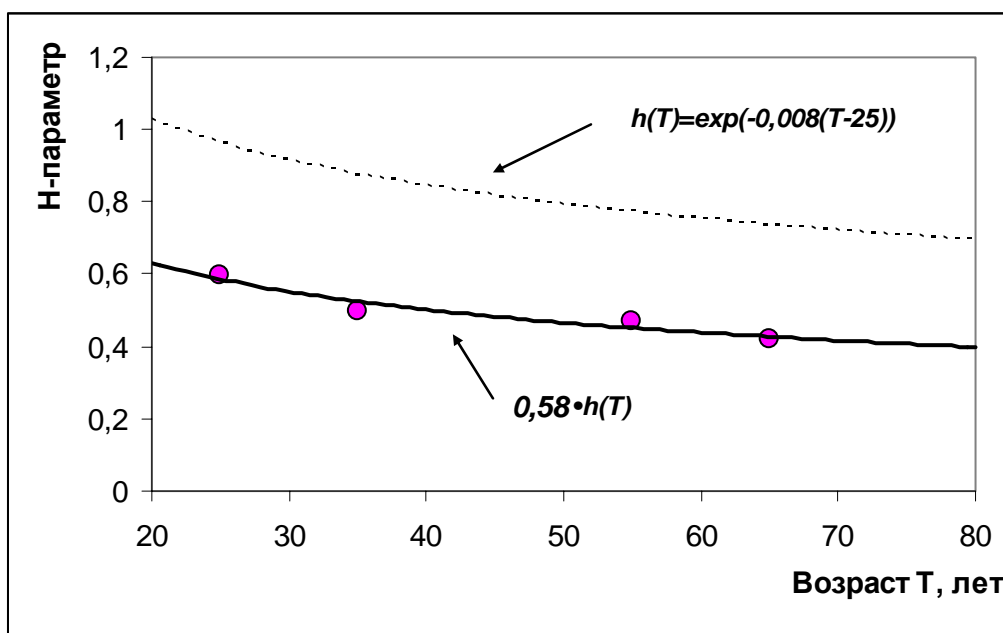


Рисунок 2
Зависимость *H-параметра* от возраста (T) для больных сахарным диабетом

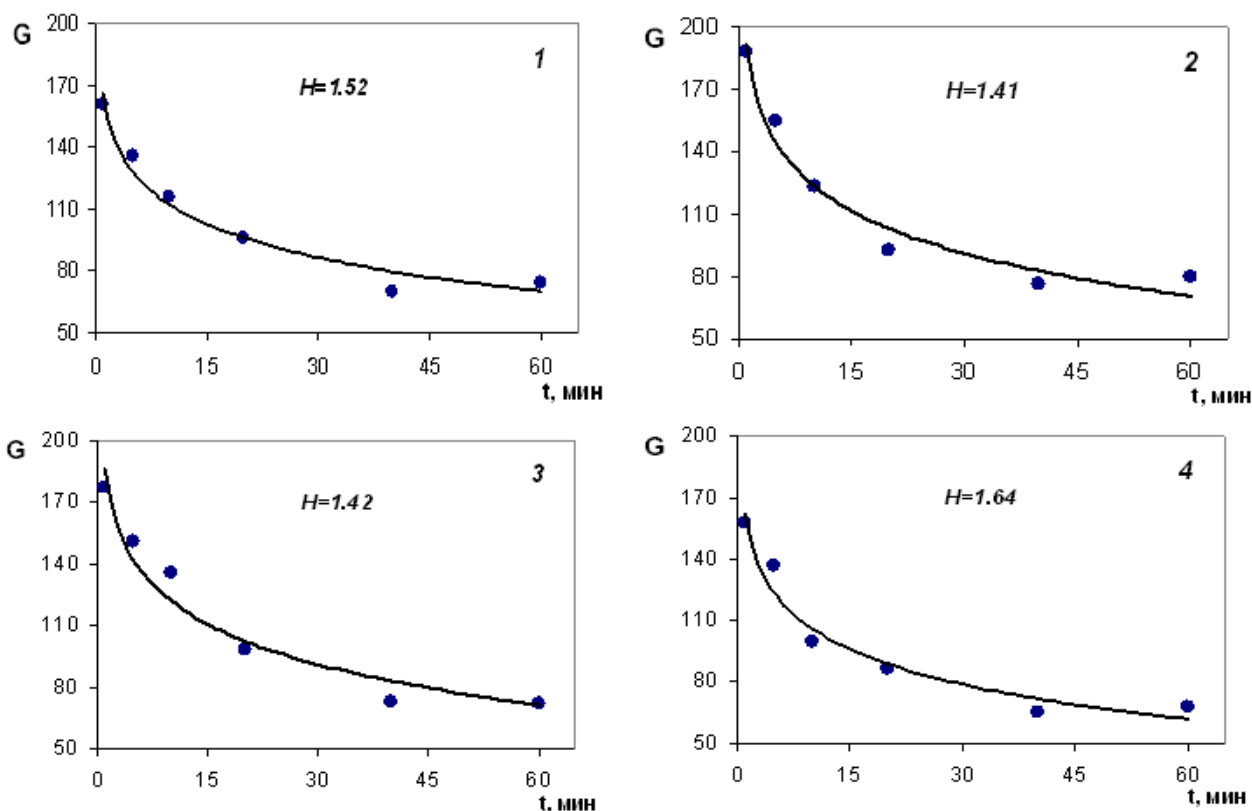


Рисунок 3
Содержание сахара G (мг%) в крови собак спустя время t (мин.) после внутривенного введения глюкозы

Важно отметить, что найденные значения H -параметра, который и учитывает различие исследуемых организмов, для собак оказывается примерно в 1.5 раза выше, чем для людей в возрасте 20-30 лет, что соответствует расчетам, основанным на использовании известных в физиологии статистических зависимостей. Этот результат подтверждает используемое здесь основное положение о подобии микродвижений взаимодействующих частиц в живых организмах. Используя предложенные в [2,5] приближенные статистические зависимости H -параметра от массы тела, находим:

$$H \approx \left(\frac{\mu}{\underline{\mu}} \right)^{\frac{1}{4}}, \quad (18)$$

где $\mu, \underline{\mu}$ – соответственно масса тела для ИО и БО. Принимая для здорового человека в возрасте 25 лет (БО) $\mu \approx 75$ кг, а для собаки $\underline{\mu} \approx 15$ кг, из (18) получим:

$$H \approx \left(\frac{\mu}{\underline{\mu}} \right)^{\frac{1}{4}} \approx \left(\frac{75}{15} \right)^{\frac{1}{4}} \approx 1.5.$$

Это значение мало отличается от оценок H -параметра, приведенных на рисунок 3. Объясняя полученные результаты, можно заключить, что модель СРСС (2)-(9), соотношения подобия (10)-(14) и БП (15) можно, по-видимому, использовать при анализе процессов как у людей, так и животных (собак), если учитывать отличия сравниваемых анализов с помощью параметра H (17).

Библиографический список

1. Погожев И.Б. Интенсивность взаимодействий в жидких средах организма. – М.: ОВМ АН СССР, 1989. – 1-50 с.
2. Погожев И.Б. Статистические свой-

ства взаимодействий в жидких средах организма // Математические модели и методы анализа медико-биологических данных. – М.: ОВМ АН СССР, 1990. – С. 21-29.

3. Агишев Т.Х. Анализ параметров углеводного обмена // Математические модели и методы анализа медико-биологических данных. – М.: ОВМ АН СССР, 1990. – С. 39-46.

4. Руководство по физиологии. Возраст. физиология. – Л.: Наука, 1975. – 134 с.

5. Шмид-Ниельсон К. Размеры животных: почему они так важны? – М.: Мир, 1987. – 135 с.

6. Руководство по физиологии. Физиология эндокринной системы. – Л.: Наука, 1979. – 134 с.

7. Мазовецкий А.Г. и др. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1972. – 159 с.

8. Гацко Г.Г. Эндокринная система при старении. – Минск: Наука и техника, 1969. – 146 с.

9. Анестиади З.Г. Влияние компенсации сахарного диабета на уровень иммунореактивного инсулина и липидов крови у больных различного возраста. – Кишинев: Здравоохранение, 1976. – № 3. – С. 11.

10. Дильман В.М. Почему наступает смерть (биологические очерки). – Л.: Медицина, 1972. – 159 с.

11. Тычинин В.А. Физиологический анализ гипогликемической функции инсулина. – Киев: Наукова думка, 1980. – 236 с.

Сведения об авторе

Агишев Тимур Хабирович, кандидат технических наук, доцент кафедры информатики и информационных технологий ФГОУ ВПО Башкирский ГАУ, г. Уфа, ул. 50-летия Октября, 34. E-mail: timsana@mail.ru.

Предложен метод определения параметров модели процесса регулирования содержания сахара в крови у различных организмов. Его особенность – использование статистических связей между параметрами, или соотношений подобия, которые обусловлены микродвижениями в живом орга-

низме взаимодействующих частиц. Это позволяет выразить все определяемые параметры через параметры базового организма и персональный параметр H , характеризующий относительную интенсивность микродвижений взаимодействующих частиц в исследуемом организме.

T. Agishev

STATISTICAL LINKS OF PROCESSES IN LIVE ORGANISMS

Keywords: *parameter of similarity, a similarity parity, a base organism, personal parameters, base parameters, H-parameter.*

Authors' personal details

Agishev Timur, Candidate of technical science, senior lecturer at the chair of computer science and information technology, Federal State Educational Establishment of Higher Professional Education Bashkir State Agrarian University, Ufa, 50-letiya Otyabrya str., 34. E-mail: timsana@mail.ru.

The method of defining the parameters of the process of regulating blood sugar maintenance of different organisms is offered. Its peculiarity is the use of statistical links among parameters or of similarity parities caused by the micromovements of cooperating particles

in a live organism. It allows to express all the defined parameters through the parameters of the base organism and the personal H parameter characterizing the relative intensity of micromovements of cooperating particles in the organism under investigation.

© Агишев Т.Х.