ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

Смоленской государственной медицинской академии

Том 19, №1

2020

УДК 519. 253 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АППРОКСИМАЦИЯ КАУЗАЛЬНЫХ ЗАВИСИМОСТЕЙ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

© Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Деревцова С.Н., Адамов П.Г., Фролова О.А., Козлова Е.К., Колпакова М.А., Соловьева И.Н., Кошеварова Н.П., Дмитриева Е.В., Петров И.Е.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Разработать простой для понимания и автоматизированный при помощи современных информационных технологий способ аппроксимации каузальных зависимостей, полученных в однофакторных фармакологических экспериментах, экспоненциальными полиномами. Исследование является актуальным, поскольку его результаты имеют очевидное практическое значение. Достижение поставленной цели позволит определить последовательность статистической обработки первичных экспериментальных данных, упростить вычисление коэффициентов в математической модели и сократить временные затраты на их выполнение, а также предоставит возможность сделать аппроксимацию экспоненциальными функциями более доступной для исследователей, не имеющих специальной математической подготовки.

Методика. Проведение однофакторного фармакологического эксперимента и аппроксимация полученных в результате исследования каузальных зависимостей представлены последовательностью действий, которые объединены в три основных этапа. Первый этап включает в себя планирование и проведение однофакторного фармакологического эксперимента, а также статистические вычисления, связанные с нахождением выборочных групповых средних значений и медиан. Второй этап включает в себя действия, направленные на вычисление коэффициентов экспоненциального полинома. На третьем этапе вычисляются величины, позволяющие оценить точность аппроксимации экспоненциальными функциями. Реализация указанных этапов вычислений позволяет получить результаты, необходимые для аппроксимации каузальных зависимостей экспоненциальными полиномами при проведении однофакторного фармакологического эксперимента.

Результаты. Разработан способ статистического анализа экспериментальных данных, полученных при проведении однофакторных фармакологических экспериментов. Способ структурирован в три последовательных этапа вычислений, которые необходимы для обоснования возможности аппроксимации экспериментальных данных экспоненциальным полиномом, вычисления коэффициентов этой математической модели и оценки точности аппроксимации. Для автоматизации вычислений предложено использовать функции табличного процессора Excel и интернет-ресурсов, находящихся в открытом доступе.

Заключение. Разработанный способ аппроксимация каузальных (причинно-следственных) зависимостей, полученных в результате проведения однофакторных экспериментов, может представлять практический интерес для научных работников, осуществляющих исследования в области фармакологии, доказательной медицины и использующих в своей работе статистические методы анализа экспериментальных данных.

Ключевые слова: однофакторный эксперимент, фармакологическое воздействие, статистический анализ, математическая модель, аппроксимация, экспоненциальный полином

APPROXIMATION OF CAUSAL DEPENDENCIES IN PHARMACOLOGICAL STUDIES

Lyamec L.L., Evseev A.V., Derevtsova S.N., Adamov P.G., Frolova O.A., Kozlova E.K., Kolpakova M.A., Solovyova I.N., Koshevarova N.P., Dmitrieva E.V., Petrov I.E.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To develop an easy-to-understand and automated method using modern information technologies for approximating causal dependencies obtained in single-factor pharmacological experiments with exponential polynomials. The study is relevant because its results have obvious practical significance. Achieving this goal will allow you to determine the sequence of statistical processing of primary experimental data, simplify the calculation of coefficients in a mathematical model and reduce the time spent on their implementation, as well as make the approximation of exponential functions more accessible to researchers who do not have special mathematical training.

Method. Conducting a single-factor pharmacological experiment and approximating the causal dependencies obtained as a result of the study are represented by a sequence of actions that are combined in three main stages. The first stage includes planning and conducting a single-factor pharmacological experiment, as well as statistical calculations related to finding group sample averages and medians. The second stage includes actions aimed at calculating the coefficients of the exponential polynomial. At the third stage, we calculate values that allow us to estimate the accuracy of approximation by exponential functions. The implementation of these steps allows us to obtain the results of calculations necessary for approximating causal dependencies with exponential polynomials during a single-factor pharmacological experiment.

Results. A method for statistical analysis of experimental data obtained during single-factor pharmacological experiments has been developed. The method is structured in three consecutive stages of calculations that are necessary to justify the possibility of approximating experimental data with an exponential polynomial, calculating the coefficients of this mathematical model, and evaluating the accuracy of the approximation. To automate calculations, it is proposed to use the functions of the Excel table processor and Internet resources that are in the public domain.

Conclusion. The developed method for approximating causal (cause-and-effect) dependencies obtained as a result of one-factor experiments may be of practical interest to researchers conducting research in the field of pharmacology, evidence-based medicine and using statistical methods for analyzing experimental data.

Keywords: one-factor experiment, pharmacological effects, statistical analysis, mathematical model, approximation, exponential polynomial

Введение

Для изучения и экспериментального подтверждения эффекта, вызванного фармакологическим воздействием, планируется и проводится факторный эксперимент [2, 3]. Наиболее простым является однофакторный эксперимент. Для его проведения определяется результативный признак ***Y***, выражающий реакцию, и факторный признак ***X***, описывающий воздействие. Признаки представляют собой физически измеряемые величины, количественно характеризующие исследуемые процессы и явления. В дальнейшем будем рассматривать признаки, которые измеряются в интервальных шкалах или шкалах отношений и являются непрерывными величинами. Каузальная зависимость результативного признака ***Y*** от уровней факторного признака ***X*** формально может быть описана при помощи математической модели, в основу которой положена суперпозиция экспоненциальных функций.

Экспоненциальная функция (экспонента) $y(x) = A \cdot \exp(\alpha x)$ описывает перераспределение энергии и движение матери в простейших переходных процессах. В системах второго порядка перераспределение энергии и движение материи описывается суммой двух экспоненциальных функций $y(x) = A_1 \cdot \exp(\alpha_1 x) + A_2 \cdot \exp(\alpha_2 x)$. Очевидно, что в живом организме, представляющем собой сложную биологическую систему, реакция на фармакологическое воздействие может быть аппроксимирована экспоненциальным полиномом, в котором каждому элементарному экспоненциальному процессу может быть дано теоретическое объяснение. Таким образом, математическая модель, построенная по экспериментальным данным, является формальной основой для описания, объяснения и предсказания процессов, вызванных фармакологическим воздействием. Ниже излагается способ аппроксимации каузальной зависимости результативного признака ***Y*** от факторного признака ***X***, полученной в однофакторном фармакологическом эксперименте, экспоненциальным полиномом. Формальная запись экспоненциального полинома имеет вид: $y(x) = \sum_{n=1}^{m} A_n \cdot \exp(\alpha_n x)$, где через x обозначены численные значения факторного признака ***X***, функция $y(x)$ выражает численные значения результативного признака ***Y***, а A_n и α_n – коэффициенты, подлежащие вычислению для заданного числа экспонент m.

Предлагаемый способ аппроксимации каузальных зависимостей ориентирован на исследователей, не имеющих специальной математической подготовки. Необходимые вычисления достаточно просто автоматизируются с использованием доступных информационных технологий. Полученная в результате математическая модель обеспечивает количественное описание причинно-следственных закономерностей в спланированных фармакологических исследованиях [4].

Цель исследования – разработать простой для понимания и автоматизированный при помощи современных информационных технологий способ аппроксимации каузальных зависимостей, полученных в однофакторных фармакологических экспериментах, экспоненциальными полиномами.

Методика

Способ обработки результатов однофакторного фармакологического эксперимента представлен последовательностью действий, которые объедены в 3 этапа. На первом этапе планируется и проводится однофакторный фармакологический эксперимент. Для этого, исходя из целей исследования, сначала определяются результативный признак $\boldsymbol{Y}$, характеризующий реакцию, а также факторный признак $\boldsymbol{X}$ и его уровни $x_1, x_2, \dots, x_k$, количественно выражающие воздействие. Для проведения факторного эксперимента формируется выборочная статистическая совокупность V, состоящая из единиц наблюдения, подлежащих экспериментальному воздействию факторного признака $\boldsymbol{X}$. По выраженности степени воздействия факторный признак имеет k уровней $x_1, x_2, \dots, x_k$. Поэтому исходная выборочная совокупность V объемом N единиц наблюдения разбивается на k групп $V_1, V_2, \dots, V_k$, которые также будем называть выборками с объемами соответственно $N_1, N_2, \dots, N_k$ единиц наблюдения. Для упрощения анализа результатов эксперимента целесообразно спланировать эксперимент так, чтобы образованные выборки $V_1, V_2, \dots, V_k$ имели одинаковые объемы $N_1 = N_2 = \dots = N_k = r$ и выполнялось условие $N_1 + N_2 + \dots + N_k = N = rk$. При проведении экспериментов на единицы наблюдения выборки V_i оказывается соответствующее факторное воздействие x_i, $1 \le i \le k$. У каждой единицы наблюдения измеряется результативный признак $\boldsymbol{Y}$. Измеренное значение результативного признака будем обозначать y_{ij}, где индекс $1 \le i \le k$ обозначает принадлежность измерения к выборке V_i, а индекс $1 \le j \le r$, порядковый номер единицы наблюдения в выборке V_i. Например, запись y_{ij} обозначает численное значение результативного признака $\boldsymbol{Y}$, измеренное у единицы наблюдения с номером $1 \le j \le r$, принадлежащей выборке с номером $1 \le i \le k$. В результате проведенных экспериментов и соответствующих измерений для выборочных совокупностей $V_1, V_2, \dots, V_k$ формируются выборочные множества измеренных числовых значений $Y_1, Y_2, \dots, Y_k$ факторного признака. Например, для выборочной совокупности V_1, на единицы наблюдения которой оказывалось факторное воздействие x_1, формируется множество Y_1, состоящее из r числовых значений $y_{1j} \in Y_1$, $1 \le j \le r$. При нормальном распределении значений y_{ij} во множествах $Y_1, Y_2, \dots, Y_k$ для количественной характеристики типичного уровня результативного признака можно использовать выборочные средние значения $\overline{Y}_1, \overline{Y}_2, \dots, \overline{Y}_k$, вычисляемые по формуле $\overline{Y}_i = \frac{\sum_{j=1}^{r} y_{ij}}{r}$, $1 \le i \le k$. При невозможности обосновать нормальность распределения числовых значений y_{ij}, например при малом объеме выборок $Y_1, Y_2, \dots, Y_k$, в качестве количественной характеристики типичного уровня результативного признака можно использовать структурные средние – медианы $M_1, M_2, \dots, M_k$. В случае, если r нечетное, то медиана $M_i = y_{ij}$, $1 \le i \le k$, $j = \frac{r+1}{2}$. При четном значении r выборочная медиана M_i вычисляется по формуле $M_i = \frac{y_{i\,j} + y_{i\;j+1}}{2}$, $1 \le i \le k$, $j = \frac{r}{2}$. При вычислении медианы в обоих случаях индекс j определяет порядковый номер измеренных значений y_{ij} в ранжированном ряду (от меньшего значения к большему). Результаты измерений, полученных в результате однофакторного эксперимента, удобно представить в виде следующей таблицы.

Таблица 1. Результаты однофакторного эксперимента

Номер измерения	Уровни факторного признака x_i, $1 \le i \le k$				
	x_1	x_2	x_3	…	x_k
1	y_{11}	y_{21}	y_{31}	…	y_{k1}
2	y_{12}	y_{22}	y_{32}	…	y_{k2}
…	…	…	…	…	…
r	y_{1r}	y_{2r}	y_{3r}	…	y_{kr}
Групповые средние $\overline{Y}_i$, медианы M_i	$\overline{Y}_1$, M_1	$\overline{Y}_2$, M_2	$\overline{Y}_3$, M_3	…	$\overline{Y}_k$, M_k

Из табл. 1 можно легко графически представить и проследить эмпирическую зависимость групповых средних $\overline{Y}_i$ или медиан M_i от зафиксированных значений x_i, выражающих уровни факторного признака. Формальная запись эмпирической каузальной зависимости имеет вид $\overline{Y}_i = f(x_i)$ (для выборочных групповых средних) или $M_i = f(x_i)$ (для выборочных групповых медиан), $1 \le i \le k$. Для аппроксимации эмпирических зависимостей $\overline{Y}_i = f(x_i)$ или $M_i = f(x_i)$ может быть использован экспоненциальный полином $y(x) = \sum_{n=1}^{m} A_n \cdot \exp(\alpha_n x)$, где через x обозначены числовые значения факторного признака $\boldsymbol{X}$, функция $y(x)$ – математическая модель для результативного признака $\boldsymbol{Y}$, а A_n и α_n – коэффициенты, подлежащие вычислению для заданного числа экспонент m. Второй этап включает в себя действия, направленные на вычисление коэффициентов экспоненциального полинома A_n и α_n на основе метода наименьших квадратов (МНК). Формальное условие данного метода имеет вид: $\sum_{i=1}^{k} \left(\overline{Y}_i - y(x_i)\right)^2 \to \min$, где $y(x_i)$ – значения результативного признака, вычисленные по математической модели $y(x)$ для значений уровня факторного признака $x = x_i$, $1 \le i \le k$, а $\overline{Y}_i$ – групповые средние. Если объемы выборок $Y_1, Y_2, \ldots, Y_k$ малы, то вместо выборочных групповых средних значений $\overline{Y}_i$ в приведенном условии МНК могут быть использованы выборочные групповые медианы M_i, $1 \le i \le k$. Для реализации МНК между числом экспонент m в полиноме и числом уровней факторного признака k должно выполняться следующее условие: $k \ge 2m$, т.е. число уровней факторного признака k должно быть больше или равно удвоенному числу экспонент m. Вычислительные операции, необходимые для реализации второго этапа, подробно рассмотрены ниже на практическом примере при обсуждении результатов исследования. На третьем этапе производится оценка точности аппроксимации экспериментальной зависимости экспоненциальными функциями. Для решения этой задачи используется средняя относительная ошибка аппроксимации. Это условие состоит в том, что математическая модель $y(x)$ не должна отличаться от экспериментальной каузальной зависимости $\overline{Y}_i = f(x_i)$ или $M_i = f(x_i)$ больше, чем на величину δ, т. е. должно выполняться требование $\frac{1}{k}\sum_{i=1}^{k}\left|\frac{\overline{Y}_i - y(x_i)}{\overline{Y}_i}\right| \cdot 100\% \le \delta$ для групповых средних значений или $\frac{1}{k}\sum_{i=1}^{k}\left|\frac{M_i - y(x_i)}{M_i}\right| \cdot 100\% \le \delta$ для групповых медиан.

На практике аппроксимация может считаться удовлетворительной, если $\delta \le 10\%$ Практическая реализация указанных выше трех вычислительных этапов позволяет обеспечить обработку результатов однофакторного фармакологического эксперимента, вычислить коэффициенты экспоненциальной математической модели и количественно оценить точность аппроксимации.

Результаты исследования и их обсуждение

Для наглядного представления результатов исследования рассмотрим применение разработанного способа аппроксимации экспериментальных данных экспоненциальным полиномом на примере типичной каузальной зависимости «доза-эффект» [1, 5]. Первый этап предполагает планирование однофакторного эксперимента и получение первичных данных для статистического анализа.

В рассматриваемом примере факторный признак $\boldsymbol{X}$ имеет девять уровней x_i, $1 \le i \le 9$, которые в результате нормировки относительно максимально возможного уровня принимают фиксированные значения: $x_1 = 0{,}000$; $x_2 = 0{,}125$; $x_3 = 0{,}250$; $x_4 = 0{,}375$, $x_5 = 0{,}500$; $x_6 = 0{,}625$; $x_7 = 0{,}750$; $x_8 = 0{,}875$; $x_9 = 1{,}000$, равноотстоящие друг от друга на величину $h = 0{,}125$. Для каждого уровня факторного признака проведено пять экспериментов $r = 5$. В результате измерены численные значения результативного признака $\boldsymbol{Y}$, которые также подвергаются нормировке. Нормированные значения $x_1, x_2, \dots, x_k$ факторного признака $\boldsymbol{X}$ и нормированные значения y_{ij} $(1 \le i \le 9,\ 1 \le j \le 5)$ результативного признака $\boldsymbol{Y}$ являются исходными данными для статистического анализа. Поскольку выборки $Y_1, Y_2, \dots, Y_k$ имеют малый объем ($r = 5$), то для количественной оценки типичного уровня результативного признака целесообразно использовать выборочные медианы M_i, $1 \le i \le 9$. Число экспериментов $r = 5$ нечетное число, следовательно, в выборках $Y_1, Y_2, \dots, Y_k$ медианы $M_i = y_{ij}$, $1 \le i \le 9$, $j = \frac{5+1}{2} = 3$ являются третьими по счету значениями в ранжированном ряду. Измеренные в экспериментах значения результативного признака $\boldsymbol{Y}$ и выборочные групповые медианы приведены в табл. 2. Выборочные медианы в ранжированном ряду вделены жирным.

Таблица 2. Исходные данные для вычисления коэффициентов экспоненциального полинома

Номер ранжированного измерения $1 \le j \le 5$	Уровни факторного признака x_i, $1 \le i \le 9$								
	x_1 0,000	x_2 0,125	x_3 0,25	x_4 0,375	x_5 0,5	x_6 0,625	x_7 0,75	x_8 0,875	x_9 1,000
1	0,000	0,748	0,944	0,852	0,728	0,549	0,418	0,286	0,228
2	0,000	0,753	0,949	0,856	0,729	0,553	0,420	0,291	0,229
3	**0,000**	**0,759**	**0,951**	**0,860**	**0,731**	**0,558**	**0,421**	**0,299**	**0,232**
4	0,000	0,863	0,955	0,862	0,734	0,559	0,422	0,301	0,237
5	0,000	0,865	0,957	0,869	0,739	0,563	0,423	0,305	0,239
Групповые медианы M_i, $1 \le i \le 5$	M_1 0,000	M_2 0,759	M_3 0,951	M_4 0,860	M_5 0,731	M_6 0,558	M_7 0,421	M_8 0,299	M_9 0,232

Групповые медианы M_i позволяют проследить эмпирическую зависимость $M_i = f(x_i)$. Представление результатов однофакторного эксперимента в форме табл. 2, по сути, завершает первый этап анализа.

На втором этапе производится вычисление коэффициентов экспоненциального полинома. Для аппроксимации будем использовать полином второй степени $y(x) == A_1 \cdot \exp(\alpha_1 \cdot x) + A_2 \cdot \exp(\alpha_2 \cdot x)$, в котором число экспонент равно двум, т.е. $m = 2$. Вычисление коэффициентов A_n и α_n производится на основе метода наименьших квадратов. В рассматриваемом примере $k = 9$, $m = 2$, т.е. условие $k \ge 2m$, необходимое для реализации этого метода, выполняется. Для значений x_1, $x_2 = x_1 + h$, $x_3 = x_1 + 2h$, $x_4 = x_1 + 3h$, $x_5 = x_1 + 4h$, $x_6 = x_1 + 5h$, $x_7 = x_1 + 6h$, $x_8 = x_1 + 7h$, $x_9 = x_1 + 8h$ можно записать следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} M_1 = A_1 \exp(\alpha_1 x_1) + A_2 \exp(\alpha_2 x_1); & M_2 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + h)); \\ M_3 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + 2h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + 2h)); & M_4 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + 3h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + 3h)); \\ M_5 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + 4h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + 4h)); & M_6 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + 5h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + 5h)); \\ M_7 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + 6h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + 6h)); & M_8 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + 7h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + 7h)); \\ M_9 = A_1 \exp(\alpha_1 (x_1 + 8h)) + A_2 \exp(\alpha_2 (x_1 + 8h)). & \end{cases}$$

(1)

В системе (1) ведем следующие замены: $p_1 = A_1 \exp(\alpha_1 x_1)$, $p_2 = A_2 \exp(\alpha_2 x_1)$, $z_1 = \exp(\alpha_1 h)$, $z_2 = \exp(\alpha_2 h)$. В результате подстановки введенных замен систему уравнений (1) можно переписать в следующем виде:

$$\begin{cases} M_1 = p_1 + p_2; \quad M_3 = p_1 z_1^2 + p_2 z_2^2; \quad M_5 = p_1 z_1^4 + p_2 z_2^4; \quad M_7 = p_1 z_1^6 + p_2 z_2^6; \quad M_9 = p_1 z_1^8 + p_2 z_2^8. \\ M_2 = p_1 z_1 + p_2 z_2; \quad M_4 = p_1 z_1^3 + p_2 z_2^3; \quad M_6 = p_1 z_1^5 + p_2 z_2^5; \quad M_8 = A p_1 z_1^7 + p_2 z_2^7; \end{cases} \quad (2)$$

Решение системы уравнений (2) можно провести следующим образом. Положим, что величины, z_1, z_2 и z_3 являются корнями квадратного уравнения $z^2 + z \cdot s_1 + s_2 = 0$. После формальных преобразований системы (2) можно получить следующую систему из $k - 2 = 9 - 2 = 7$ уравнений:

$$\begin{cases} M_1 s_2 + M_2 s_1 + M_3 = 0; \quad M_3 s_2 + M_4 s_1 + M_5 = 0; \quad M_5 s_2 + M_6 s_1 + M_7 = 0; \quad M_7 s_2 + M_8 s_1 + M_9 = 0. \\ M_2 s_2 + M_3 s_1 + M_4 = 0; \quad M_4 s_2 + M_5 s_1 + M_6 = 0; \quad M_6 s_2 + M_7 s_1 + M_8 = 0; \end{cases} \quad (3)$$

Система уравнений (3) решается относительно неизвестных величин s_1, s_2 и s_3 с использованием МНК. В результате получается система из двух уравнений:

$$\begin{cases} s_2 \sum_{i=1}^{k-2} M_i^2 + s_1 \sum_{i=1}^{k-2} M_i M_{i+1} + \sum_{i=1}^{k-2} M_i M_{i+2} = 0 \\ s_2 \sum_{i=1}^{k-2} M_i M_{i+1} + s_2 \sum_{i=1}^{k-2} M_{i+1}^2 + \sum_{i=1}^{k-3} M_{i+2} M_{i+1} = 0 \end{cases} \quad (4)$$

Решение системы уравнений (4) позволяет вычислить значения s_1 и s_2. На основании выборочных групповых медиан M_i, $1 \le i \le 5$, приведенных в таблице 2, для $\kappa = 9$ уровней факторного признака вычислим суммы, входящие в систему уравнений (4). Для автоматизации вычислений можно использовать табличный процессор Excel.

$$\sum_{i=1}^{7} M_i^2 = 0{,}000^2 + 0{,}759^2 + 0{,}951^2 + 0{,}860^2 + 0{,}731^2 + 0{,}558^2 + 0{,}421^2 = 3{,}243;$$

$$\sum_{i=1}^{7} M_i M_{i+1} = 0{,}000 \cdot 0{,}759 + 0{,}759 \cdot 0{,}951 + 0{,}951 \cdot 0{,}860 + 0{,}860 \cdot 0{,}731 + 0{,}731 \cdot 0{,}558 + 0{,}558 \cdot 0{,}421 + 0{,}421 \cdot 0{,}299 = 2{,}937$$
;

$$\sum_{i=1}^{7} M_i M_{i+2} = 0{,}000 \cdot 0{,}951 + 0{,}759 \cdot 0{,}860 + 0{,}951 \cdot 0{,}731 + 0{,}860 \cdot 0{,}558 + 0{,}731 \cdot 0{,}421 + 0{,}558 \cdot 0{,}299 + 0{,}421 \cdot 0{,}232 = 2{,}400$$
;

$$\sum_{i=1}^{7} M_{i+1}^2 = 0{,}759^2 + 0{,}951^2 + 0{,}860^2 + 0{,}731^2 + 0{,}558^2 + 0{,}421^2 + 0{,}299^2 = 3{,}332;$$

$$\sum_{i=1}^{7} M_{i+2} M_{i+1} = 0{,}951 \cdot 0{,}759 + 0{,}860 \cdot 0{,}951 + 0{,}731 \cdot 0{,}860 + 0{,}558 \cdot 0{,}731 + 0{,}421 \cdot 0{,}558 + 0{,}299 \cdot 0{,}421 + 0.232 \cdot 0{,}299 = 3{,}006$$

После подстановки вычисленных сумм в систему уравнений (4) получим:

$$\begin{cases} 3{,}243 \cdot s_2 + 2{,}937 \cdot s_1 + 2{,}400 = 0 \\ 2{,}937 \cdot s_2 + 3{,}332 \cdot s_1 + 3{,}006 = 0 \end{cases} \quad (5)$$

Для решения системы уравнений (5) и вычисления неизвестных величин s_1 и s_2 можно воспользоваться информационными ресурсами, которые находятся в открытом доступе в сети Интернет. Например, можно использовать следующие электронные калькуляторы: «Keisan online calculator» (https://keisan.casio.com.), «OnlineMSchool» (https://ru.onlinemschool.com/math/assistance/equation/gaus/.), «Контрольная Работа РУ» (https://www.kontrolnaya-rabota.ru/s/), находящиеся в открытом доступе. Также можно воспользоваться системой компьютерной математики Maple. Полученные в результате вычислений значения $s_1 = -1{,}238$ и $s_2 = 0{,}381$ позволяют решить квадратное уравнение $z^2 + z \cdot s_1 + s_2 = 0$ и найти его корни z_1 и z_2. После подстановки найденных значений $s_1 = -1{,}238$ и $s_2 = 0{,}381$ квадратное уравнение принимает вид: $z^2 - 1{,}238 \cdot z + 0{,}381 = 0$. Для автоматизации вычислений корней этого уравнения также можно воспользоваться уже указанными выше электронными калькуляторами. Результаты вычислений: $z_1 = 0{,}664$, $z_2 = 0{,}575$. На основании введенных ранее обозначений $z_1 = \exp(\alpha_1 h)$, $z_2 = \exp(\alpha_2 h)$ можно найти коэффициенты α_1 и α_2 экспоненциальных функций. Математические преобразования дают следующие формулы для вычисления этих коэффициентов: $\alpha_1 = \frac{\ln(z_1)}{h}$; $\alpha_2 = \frac{\ln(z_2)}{h}$. После подстановки значений $z_1 = 0{,}664$, $z_2 = 0{,}575$ и $h = 0{,}125$ получим значения искомых коэффициентов: $\alpha_1 = -3{,}276$ и $\alpha_2 = -4{,}427$. Следовательно, экспоненциальный полином можно записать в виде $y(x) = A_1 \cdot \exp(-3{,}276 \cdot x) + A_2 \cdot \exp(-4{,}427 \cdot x)$. В соответствии с методом наименьших квадратов должно выполняться условие $\sum_{i=1}^{k}(M_i - y(x_i))^2 \to \min$. Это условие равносильно требованию $\int_a^b (y(x) - M(x))^2 \to \min$, где $M(x)$ – аппроксимируемая эмпирическая зависимость типичного уровня (медианы) результативного признака ***Y*** от значений x факторного признака ***X***; $y(x) == A_1 \cdot \exp(\alpha_1 \cdot x) + A_2 \cdot \exp(\alpha_2 \cdot x)$ – математическая модель эмпирической зависимости; a и b – интервал приближения. В развернутом виде записанное условие имеет вид: $\int_a^b (A_1 \cdot \exp(\alpha_1 \cdot x) + A_2 \cdot \exp(\alpha_2 \cdot x) - M(x))^2 \to \min$. Для минимизации интеграла требуется, чтобы производные этого интеграла по параметрам A_1 и A_2 были равны нулю. Это позволяет получить следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} A_1 \int_a^b \exp(2\alpha_1 x)dx + A_2 \int_a^b \exp((\alpha_1 + \alpha_2)x)dx = \int_a^b (M(x)\exp(\alpha_1 \cdot x))dx \\ A_1 \int_a^b \exp((\alpha_1 + \alpha_2)x)dx + A_2 \int_a^b \exp(2\alpha_2 x)dx = \int_a^b (M(x)\exp(\alpha_2 \cdot x))dx \end{cases} \quad (6)$$

В соответствии с условиями планирования и проведения однофакторного эксперимента, экспериментальными данными, приведенными в таблице 2, интегрирование функций в системе уравнений (6) производится на интервале от $a = 0$ до $b = 1$. Для автоматизации вычисления интегралов можно воспользоваться системой компьютерной математики Maple или уже указанными выше электронными калькуляторами, находящиеся в открытом доступе в сети Интернет. В результате произведенных вычислений получим:

$$\int_0^1 \exp(2\alpha_1 x)dx = \int_0^1 \exp(2 \cdot (-3{,}276) \cdot x)dx = 0{,}152;$$

$$\int_0^1 \exp((\alpha_1 + \alpha_2)x)dx = \int_0^1 \exp((-3{,}276 - 4{,}427)x)dx = 0{,}129;$$

$$\int_0^1 \exp(2\alpha_2 x)dx = \int_0^1 \exp(2 \cdot (-4{,}427) \cdot x)dx = 0{,}112.$$

Так как выражение для функции $M(x)$ неизвестно, а известны только отдельные приведенные в таблице 2 значения $M_i = f(x_i)$, $1 \le i \le 9$ в равноотстоящих точках x_i, то вычисление интегралов $\int_0^1 (M(x)\exp(\alpha_1 \cdot x))dx$ и $\int_0^1 (M(x)\exp(\alpha_2 \cdot x))dx$ можно произвести по формулам приближенного интегрирования. Например, можно воспользоваться широко применяемой для практических вычислений формулой Симпсона. В результате выражения, необходимые для вычисления интегралов, имеют вид:

$$\int_0^1 (M(x)\exp(\alpha_1 \cdot x))dx \approx \frac{h}{3}\begin{pmatrix} M_1 \exp(-3{,}276 \cdot x_1) + M_9 \exp(-3{,}276 \cdot x_9) + \\ + 2 \cdot (M_3 \exp(-3{,}276 \cdot x_3) + M_5 \exp(-3{,}276 \cdot x_5) + M_7 \exp(-3{,}276 \cdot x_7)) + \\ + 4 \cdot (M_2 \exp(-3{,}276 \cdot x_2) + M_4 \exp(-3{,}276 \cdot x_4) + M_6 \exp(-3{,}276 \cdot x_6) + M_8 \exp(-3{,}276 \cdot x_8)) \end{pmatrix} =$$

$$= \frac{0{,}125}{3}\begin{pmatrix} 0 \cdot \exp(-3{,}276 \cdot 0) + 0{,}232 \cdot \exp(-3{,}276 \cdot 1) + 2 \cdot \begin{pmatrix} 0{,}951 \cdot \exp(-3{,}276 \cdot 0.25) + 0{,}731 \cdot \exp(-3{,}276 \cdot 0{,}5) + \\ + 0{,}421 \cdot \exp(-3{,}276 \cdot 0{,}75) \end{pmatrix} + \\ + 4 \cdot \begin{pmatrix} 0{,}759 \cdot \exp(-3{,}276 \cdot 0{,}125) + 0{,}860 \cdot \exp(-3{,}276 \cdot 0{,}375) + 0{,}558 \cdot \exp(-3{,}276 \cdot 0{,}625) + \\ + 0{,}299 \cdot \exp(-3{,}276 \cdot 0{,}875) \end{pmatrix} \end{pmatrix} = 0{,}190$$

$$\int_0^1 \left(M(x)\exp(\alpha_2 \cdot x)\right)dx \approx \frac{h}{3}\begin{pmatrix} M_1\exp(-4{,}427\cdot x_1)+M_9\exp(-4{,}427\cdot x_9)+ \\ +2\cdot\left(M_3\exp(-4{,}427\cdot x_3)+M_5\exp(-4{,}427\cdot x_5)+M_7\exp(-4{,}427\cdot x_7)\right)+ \\ +4\cdot\left(M_2\exp(-4{,}427\cdot x_2)+M_4\exp(-4{,}427\cdot x_4)+M_6\exp(-4{,}427\cdot x_6)+M_8\exp(-4{,}427\cdot x_8)\right)\end{pmatrix}=$$

$$=\frac{0{,}125}{3}\begin{pmatrix} 0\cdot\exp(-4{,}427\cdot 0)+0{,}232\cdot\exp(-4{,}427\cdot 1)+2\cdot\begin{pmatrix}0{,}951\cdot\exp(-4{,}427\cdot 0.25)+0{,}731\cdot\exp(-4{,}427\cdot 0{,}5)+ \\ +0{,}421\cdot\exp(-4{,}427\cdot 0{,}75)\end{pmatrix}+ \\ +4\cdot\begin{pmatrix}0{,}759\cdot\exp(-4{,}427\cdot 0{,}125)+0{,}860\cdot\exp(-4{,}427\cdot 0{,}375)+0{,}558\cdot\exp(-4{,}427\cdot 0{,}625)+ \\ +0{,}299\cdot\exp(-4{,}427\cdot 0{,}875)\end{pmatrix}\end{pmatrix}=0{,}141$$

Приведенные выше формулы записаны в развернутом виде, который позволяет понять суть производимых вычислений и автоматизировать их, например, с помощью табличного процессора Excel. После подстановки значений вычисленных интегралов в систему (6) получим следующую систему уравнений:

$$\begin{cases}0{,}152\cdot A_1+0{,}129\cdot A_2=0{,}190 \\ 0{,}129\cdot A_1+0{,}112\cdot A_2=0{,}141\end{cases}. \qquad (7)$$

Решение системы (7) позволяет найти коэффициенты A_1 и A_2. Для автоматизации вычислений можно использовать рекомендованные выше интернет-ресурсы. Результаты вычислений: $A_1=8{,}070$ и $A_2=-8{,}037$. Следовательно, математическая модель $y(x)$ каузальной эмпирической зависимости $M_i=f(x_i)$, $1\le i\le 9$, полученной в результате однофакторного эксперимента и представленной в табл. 2, имеет следующий вид: $y(x)=8{,}070\cdot\exp(-3{,}276\cdot x)-8{,}037\cdot\exp(-4{,}427\cdot x)$. Графики эмпирической зависимости $M_i=f(x_i)$ и ее математической модели $y(x)$ изображены на рисунке. Эмпирическая зависимость $M_i=f(x_i)$, показанная синим цветом, имеет форму ломаной линии, построенной по экспериментальным точкам. Математическая модель $y(x)$ показана красным цветом и имеет форму плавной кривой линии. Из приведенных на рисунке графиков видно, что математическая модель $y(x)$ достаточно точно воспроизводит анализируемую эмпирическую зависимость $M_i=f(x_i)$.

На этом второй этап вычислений, необходимый для реализации разработанного способа аппроксимации каузальной экспериментальной зависимости, полученной в результате однофакторного фармакологического эксперимента, можно считать законченным.

На третьем этапе производится вычисление средней относительной ошибки аппроксимации $\bar{\varepsilon}=\frac{1}{k}\sum_{i=1}^{k}\left|\frac{M_i-y(x_i)}{M_i}\right|\cdot 100\%$. Для уровня факторного признака $x_1=0$, означающего отсутствие воздействия, значение результативного признака ***Y*** не измерялось, и было принято равным нулю. В основе этого допущения лежит теоретическое положение о том, что для каузальной зависимости не может быть значимой реакции без воздействия.

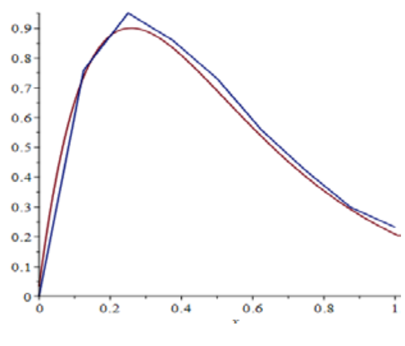

Рис. Графики эмпирической зависимости $M_i=f(x_i)$ (ломаная синяя линия) и ее математической модели $y(x)$ (красная плавная кривая линия)

Медиана M_1 для факторного уровня $x_1 = 0$, используемая для вычисления коэффициентов аппроксимации, также была принята равной нулю. В формуле для вычисления средней относительной ошибки аппроксимации значение M_i, стоящее в знаменателе, не может быть равным нулю. Поэтому для расчета ошибки аппроксимации $\bar{\varepsilon}$ использовались значения M_i и $y(x_i)$, полученные для факторных воздействий, отличных от нуля, т.е. для вычислений использовались значения M_i и $y(x_i)$, у которых $2 \le i \le 9$. Данные для расчета приведены в таблице 3. С учетом сделанных допущений вычисление средней относительной ошибки аппроксимации осуществлялось по формуле $\bar{\varepsilon} = \frac{1}{8}\sum_{i=2}^{9}\left|\frac{M_i - y(x_i)}{M_i}\right| \cdot 100\%$. В результате проведенных расчетов средняя относительная ошибка аппроксимации составила $\bar{\varepsilon} = 4{,}713\% \le 10\%$, что позволяет считать проведенную аппроксимацию каузальной эмпирической зависимости экспоненциальным полиномом вполне удовлетворительной. На этом третий этап вычислений и в целом весь разработанный способ аппроксимации причинно-следственных зависимостей, полученных в результате однофакторных фармакологических экспериментов, можно считать завершенными.

Таблица 3. Значения для вычисления средней относительной ошибки аппроксимации $\bar{\varepsilon}$

Уровни фактора x_i	0,125	0,25	0,375	0,5	0,625	0,75	0,875	1,000
Расчетные значения $y(x_i)$	0,737	0,901	0,834	0,690	0,536	0,401	0,292	0,209
Групповые медианы M_i	0,759	0,951	0,860	0,731	0,558	0,421	0,299	0,232
$\frac{M_i - y(x_i)}{M_i}$	0,029	0,053	0,030	0,056	0,039	0,047	0,023	0,100

Математическая модель $y(x) = 8{,}070 \cdot \exp(-3{,}276 \cdot x) - 8{,}037 \cdot \exp(-4{,}427 \cdot x)$, представляющая собой алгебраическую сумму двух экспоненциальных функций достаточно точно описывает экспериментальную зависимость и может быть использована для ее теоретического объяснения и прогнозирования.

Заключение

В результате проведенного теоретического исследования разработан способ анализа экспериментальных данных, целью которого является построение математической модели каузальных зависимостей. Способ разработан для формального описания результатов фармакологических и медико-биологических исследований. В основе используемой математической модели лежит экспоненциальный полином. Реализация способа включает в себя 3 этапа. В результате реализации этих этапов экспериментальная причинно-следственная зависимость «доза-эффект», полученная в однофакторном эксперименте, может быть аппроксимирована алгебраической суммой экспоненциальных функций с вычисленными коэффициентами. Точность аппроксимации оценивается количественно при помощи средней относительной ошибки. Экспоненциальный полином является формальным описанием экспериментальных данных, которое позволяет дать теоретическое объяснение изучаемому процессу. Вычислительные операции полностью автоматизированы в табличном процессоре Excel и ресурсах сети Интернет, находящихся в открытом доступе, что существенно упрощает работу для специалистов, не имеющих специального математического образования.

Литература (references)

1. Зависимость «доза-эффект» в клинической фармакологии. – https://medbe.ru/ materials/klinicheskaya-farmakologiya-v-sskh/zavisimost-doza-effekt-v-klinicheskoy-farmakologii/ [*Zavisimost' «doza-jeffekt» v klinicheskoj farmakologii.* Dose-effect dependence in clinical pharmacology https://medbe.ru/materials/ klinicheskaya-farmakologiya-v-sskh/zavisimost-doza-effekt-v-klinicheskoy-farmakologii/ (in Russian)].

2. Криштопенко Д.С. Тестирование распределений в зависимости доза-эффект: Автореф. дис ... канд. физ.-мат. наук. – Н. Новгород, 2010. – 21 с. [Kurchaninova M.G. *Krishtopenko D.S. Testirovanie raspredelenij v zavisimosti doza-jeffekt (kand. dis.).* Testing of distributions in dose-effect (Author's Abstract of Candidate Thesis). – N. Novgorod, 2010. – 21 p. (in Russian)]
3. Криштопенко Д.С., Тихов М.С. Оценивание распределений в зависимости «доза-эффект» при фиксированном плане эксперимента // Статистические методы оценивания и проверки гипотез. – Пермь: изд-во Пермского ун-та. – 2006 – С. 66-77. [Krishtopenko D.S., Tihov M.S. *Statisticheskie metody ocenivanija i proverki gipotez.* Statistical methods for evaluating and testing hypotheses. – Perm: publishing house of the Perm University. – 2006. – P. 66-77. (in Russian)]
4. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство. В 2-х томах / Под редакцией Ю.М. Комарова. Т. 1. Теоретическая статистика. – М.: Медицина, 2000. – 412 с. [Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistika v medicine i biologii: Rukovodstvo. V 2-h tomah.* Statistics in medicine and biology: a Guide. In 2 volumes / Under the editorship of Yu. M. Komarov. V.1. Theoretical statistics. – Moscow: Medicine, 2000. – 412 p. (in Russian)]
5. Тихова М.С., Бородина Т.С. Математическая модель и компьютерный анализ критериев однородности зависимости «доза-эффект» // Компьютерные исследования и моделирование. – 2012. – Т.4, №2. – С. 267-273. [Tihova M.S., Borodina T.S. *Komp'juternye issledovanija i modelirovanie.Computer research and modeling*. – 2012. – V.4, N2. – P. 267-273. (in Russian)]

Информация об авторах

Лямец Леонид Леонидович – кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lll190965@yandex.ru

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Деревцова Светлана Николаевна – кандидат педагогических наук, доцент, доцент кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адамов Павел Геннадьевич – кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Фролова Ольга Александровна – кандидат педагогических наук, доцент, доцент кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Козлова Евгения Карповна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колпакова Марина Анатольевна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Соловьева Ирина Николаевна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кошеварова Надежда Павловна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Дмитриева Елена Владимировна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Петров Игорь Евгеньевич – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.