

© Академик АН Республики Беларусь Б.В. ЕРОФЕЕВ,
С.А. КУТОЛИН, В.П. ТИШЕНКО, Г.С. ТРЕТЬЯКОВА, Ю.П. ЛОСЕВ

ФИЗИКО-ОРГАНИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И СТАТИСТИЧЕСКАЯ ДОСТОВЕРНОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АНАЛОГИИ ДЕЙСТВИЯ ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВ И АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИХ, СЕДАТИВНЫХ СРЕДСТВ

Впервые получена модель физико-органического механизма функциональной аналогии действия душистых веществ и анальгезирующих, седативных, снотворных средств.

На основании статистического анализа выявлены условия приемлемости выбранных моделей интенсивности действия снотворных, седативных и анальгезирующих средств и показано, что расхождение между эмпирическим и теоретическим материалом носит случайный характер. Аналогичная достоверность найдена и для модели классификации душистых веществ.

Теоретически предсказаны и в компьютерном эксперименте обнаружены варианты между средней линейной длиной молекул душистых веществ и молекул седативных, снотворных и анальгезирующих средств.

В работах [1–3] путем использования линейных компьютерных моделей показана возможность прогнозирования, с одной стороны, принадлежности веществ алифатического, карбоциклического и ароматического ряда в зависимости от состава и строения функциональных групп к различным классам душистых веществ, а с другой – найдены необходимые и достаточные аргументы в описании интенсивности действия анальгезирующих и седативных средств как функции состава и электронного строения функциональных групп и матрицы лекарственных веществ. При этом доказана энтропийно-статистическая природа действия лекарственных средств в нейронной сети. Природа действия душистых веществ в нейронной сети описывалась осмотическим законом по аналогии с законом идеального газа Вант-Гоффа в теории разбавленных растворов. Тогда в этом случае, естественно, энтропия распространения душистого вещества в нейронной сети будет аналогична закону изменения энтропии для разбавленных растворов, т.е. будет иметь место равенство

$$S = -R \ln N,$$

где N – мольная доля душистого вещества.

Поскольку природа действия в нейронной сети душистых веществ и лекарственных средств носит энтропийно-статистический характер, а, как показывает компьютерный эксперимент, разница между искомым (Y_n) и прогнозируемым (Y_p) свойствами веществ достаточно мала, т.е. относительная ошибка невелика и коэффициент корреляции компьютерной модели близок к единице, то представляло интерес построение модельной аналогии между "работой" в нейронной сети душистых веществ и анальгезирующих, седативных средств, тем более что роль состава функциональных групп и числа их коллективизированных, локализованных электронов является необходимым и достаточным условием в описании искомого свойства.

Помимо построения такого рода эвристической модели аналогии действия

душистых и лекарственных веществ, была бы желательна проверка ее статистической достоверности. Такого рода проверка может быть проведена в рамках статистического анализа разностей $Y_d - Y_p = \Delta Y$ путем выявления этими методами статистических критериев [4–6] случайности характера расхождения между эмпирическим распределением Y_d и его теоретическими значениями Y_p . Далее по выявленному статистическому закону распределения величин ΔY , параметрам такого закона (среднее, дисперсия, асимметрия, эксцесс) [7] и по нахождению ошибочного отклонения гипотезы о выбранном законе распределения можно сделать заключение о близости таковых законов распределения для душистых веществ и анальгезирующих, седативных средств.

1. Эвристическая модель. Пусть молекулы душистых (д) веществ, анальгезирующих (м) и седативных (с) средств в нейронной сети совершают колебания со средней линейной длиной (областью) $\lambda_d, \lambda_m, \lambda_c$. Тогда на единичный импульс модельной среды $(\lambda_d/\lambda_m)^3$ будем иметь

$$(1) \quad (\lambda_d/\lambda_m)^3 = P_d/P_m,$$

где согласно сказанному единичный импульс $P_m = 1$, а величина импульса молекул душистого вещества P_d пусть будет равна

$$(2) \quad P_d = 2\pi m \nu A \cos 2\pi \nu t,$$

где m, ν, A – масса, частота, амплитуда колебаний молекулы душистого вещества в нейронной сети. В какой-то начальный момент времени и при единичных значениях m, ν, A имеем

$$(3) \quad (\lambda_d/\lambda_m)^3 = 2\pi$$

или

$$(4) \quad \lambda_d/\lambda_m = \sqrt[3]{2\pi},$$

т.е. среднее отношение линейных длин колебаний молекул в нейронной сети для душистого вещества и анальгезирующего средства есть инвариант: $a = \sqrt[3]{2\pi}$.

Поскольку описание искомого свойства [2] интенсивности действия седативных средств в нейронной сети связано с проявлением преимущественно роли в нейронной сети коллективизированных электронов функциональных групп (что определяется частотой колебания таких электронов, задаваемых в форме осцилляторов), то при сравнении отношения величин $(\lambda_d/\lambda_c)^3$ следует выбирать не отношение импульсов P_d и P_c , а величины их частот ν_d и ν_c . Причем для единичной частоты $\nu_c = 1$ величине ν_d должно соответствовать колебание молекулы по трем координатам и времени, т.е. соотношение (1) в данном случае принимает вид

$$(5) \quad (\lambda_d/\lambda_c)^3 = 4\nu_d/\nu_c,$$

где $\nu_d = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{\gamma}{m}}$, γ – упругая постоянная. Тогда при величинах γ/m имеем

$$(6) \quad (\lambda_d/\lambda_c)^3 = 2/\pi$$

или

$$(7) \quad \lambda_d/\lambda_c = \sqrt[3]{2/\pi},$$

т.е. среднее отношение линейных длин колебаний молекул в нейронной сети для душистого вещества и седативного средства есть инвариант $a = \sqrt[3]{2/\pi}$.

Из соотношений (3), (4) и (6), (7) получаем, соответственно

$$(8) \quad (\lambda_c/\lambda_m)^3 = \pi^2;$$

$$(9) \quad \lambda_c/\lambda_m = \sqrt[3]{\pi^2},$$

Таблица 1

Сравнение результатов расчета длительности действия снотворных и седативных средств как функции необходимого и достаточного числа аргументов модели с экспериментальными данными [2] *

№ соед.	$Y_{л}^{**}$	Y_p	ΔY	№ соед.	$Y_{л}^{**}$	Y_p	ΔY
1	8,000	8,468	-0,468	2	8,000	9,035	-1,035
3	8,000	8,380	-0,380	4	12,000	12,044	-0,044
5	8,000	9,096	-1,096	6	8,000	7,159	0,841
7	4,000	6,611	-2,611	8	8,000	8,000	0,000
9	4,000	4,000	0,000	10	12,000	10,822	1,178
11	8,000	5,394	2,606	12	12,000	12,000	0,000
13	8,000	10,235	-2,235	14	4,000	4,220	-0,220
15	4,000	6,031	-2,031	16	12,000	12,000	0,000
17	12,000	10,893	1,107	18	8,000	7,813	0,187
19	4,000	6,592	-2,592	20	8,000	7,793	0,207
21	8,000	6,592	1,408	22	4,000	5,511	-1,511
23	12,000	9,672	2,328	24	8,000	5,389	2,611
25	8,000	7,637	0,363	26	8,000	8,016	-0,16
27	8,000	6,595	1,405				

* Нумерация веществ соответствует таковой в [2].

** Данные [2].

т.е. среднее отношение линейных длин колебаний молекул седативных и анальгезирующих средств в нейронной сети есть инвариант, равный

$$a = \sqrt[3]{\pi^2}$$

Периодический характер отношений величин λ_d , λ_m , λ_c позволяет для функций $F(\lambda_d)$, $F(\lambda_m)$ и $F(\lambda_c)$ написать преобразование Фурье в общем виде, например:

$$(10) \quad F(\lambda_d) = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} F(\lambda_i) \cos(\lambda_i - \lambda_d) d\lambda_m,$$

где i — это m или c . Тогда для любой функции: Y_d , Y_m , Y_c , соответствующей искомому свойству с какой-то величиной периодического инварианта a , распространение импульса от душистых веществ, анальгезирующих, седативных средств будет соответствовать в нейронной сети импульсу с π -периодом.

II. Статистическая достоверность. Если инварианты a приведенных моделей (3), (4) и (6), (7) действительно имеют место, то они могут быть найдены путем обнаружения закона распределения величин $\Delta Y = Y_{л} - Y_p$ для душистых, анальгезирующих и седативных средств, где величины λ в относительных единицах будут играть роль средних арифметических. Величины ΔY для седативных и анальгезирующих средств приведены, например, в табл. 1, 2, а для 68 душистых веществ были рассчитаны ранее [1]. Тогда, используя программы математического обеспечения ЭВМ [7], удалось осуществить все необходимые расчеты. Ниже приводятся результаты расчета по стандартным программам [7].

Снотворные и седативные средства (табл. 1). Статистические результаты: критерий Бернштейна; отклонение от 1 0,300; закон распределения — Пуассона—Шарлье: среднее 5,400, дисперсия 14,300, асимметрия 1,417, эксцесс -0,302.

Таблица 2

Сравнение результатов расчета относительной анальгезирующей активности Y средств ряда петидина (аналога морфина) с экспериментальными данными работы [3] *

№ соед.	$Y_{л}^{**}$	Y_p	ΔY	№ соед.	$Y_{л}^{**}$	Y_p	ΔY
1	100,000	96,437	3,563	2	80,000	79,999	0,001
3	16,000	16,999	0,001	4	20,000	16,727	3,273
5	15,000	14,999	0,001	6	80,000	84,765	-4,765
7	50,000	49,999	0,001	8	80,000	79,999	0,001
9	25,000	28,067	-3,067	10	20,000	19,999	0,001
11	0,0	-0,000	0,000	12	16,000	15,999	0,001

* Нумерация веществ соответствует таковой в [3].

** Данные [3].

Расхождение между эмпирическим и теоретическим распределением носит случайный характер; вероятность ошибочного отклонения гипотезы о выбранном законе распределения 0,118.

Тем самым выбранная ранее модель [2] для расчета Y_p (табл. 1) имеет смысл закона, так как расхождение между эмпирическим ($Y_{л}$) и теоретическим распределением, т.е. величина Y , носит случайный характер. Об этом свидетельствует критерий согласия Бернштейна, по которому чем ближе к единице, тем полнее согласие эмпирического распределения с теоретическим:

$$(11) \quad D = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \frac{(m_i - m_i^0)^2}{m_i^0 (1 - m_i^0/n)},$$

где m_i , m_i^0 — эмпирические и теоретические частоты по интервалам, на которые разбита область значений наблюдаемой случайной величины.

Анальгезирующие вещества (табл. 2). Статистические результаты: критерий Бернштейна; отклонение от 1 0,300; закон распределения — геометрический: среднее 2,400, дисперсия 10,800, асимметрия 1,242, эксцесс -0,799.

Расхождение между эмпирическим и теоретическим распределением носит случайный характер. Вероятность ошибочного отклонения гипотезы о выбранном законе распределения 0,102.

Как видно из этих результатов, модель [3] для расчета величины Y_p (табл. 2) также имеет смысл закона в силу случайного характера расхождения между эмпирическим $Y_{л}$ и теоретическим распределениями, о чем свидетельствует критерий Бернштейна.

Однако для седативных и снотворных средств, в отличие от анальгезирующих веществ, статистический закон распределения величины ΔY подчиняется закону Пуассона—Шарлье (12). Для анальгезирующих веществ характерен геометрический закон распределения (13).

$$(12) \quad P(n, \lambda_c) = \frac{\lambda_c^n}{n!} e^{-\lambda_c} \left[1 + \frac{S^2 - \lambda_c}{\lambda_c^2} \frac{n(n-1)}{2} - \lambda_c n + \frac{\lambda_c^2}{2} \right],$$

где λ_c — область распределения (принимается равной среднему арифметическому, а S^2 — дисперсия, $n = 0, 1, 2 \dots$

$$(13) \quad P(n, \lambda_M) = \left(1 - \frac{1}{\lambda_M + 1} \right)^n \cdot \frac{1}{\lambda_M + 1}.$$

Тем не менее при сравнении параметров законов таких распределений (среднее — λ ; дисперсия — S^2 ; коэффициент асимметрии — A ; коэффициент эксцесса (крутизны) кривой распределения — E) заметна довольно значительная близость в ходе самих кривых распределения, что вполне естественно, так как оба закона (12) и (13) математически выводятся из биномиального закона распределения, как и ранее используемый закон Пуассона—Смолуховского [2, 3] при варьировании лишь параметра λ . Тем самым сравнение величин λ — среднее для седативных и анальгезирующих средств — позволяет убедиться в справедливости предсказанного (8), (9) соответствующего инварианта. Действительно, так как $\lambda_c = 5,400$ и $\lambda_m = 2,400$, то $\lambda_c/\lambda_m = 2,25$ и $\lambda_c/\lambda_m = \sqrt[3]{\pi^2} = 2,145027$, что составляет всего 4,67% отн. ошибки.

Д у ш и с т ы е в е щ е с т в а. Статистические результаты: критерий Бернштейна; отклонение от 1 0,500; закон распределения — геометрический: среднее 4,533, дисперсия 36,981, асимметрия 1,425, эксцесс 1,288.

Расхождение между эмпирическим и теоретическим распределениями носит случайный характер. Вероятность ошибочного отклонения гипотезы о выбранном законе распределения равна 0,335, что также свидетельствует о приемлемости выбранной модели в теоретической классификации душистых веществ Y_p , расхождение которой с эмпирическим распределением носит случайный характер. Приемлема также для оценки и вероятность ошибочного отклонения гипотезы о выбранном законе распределения. А найденный параметр среднего для душистых веществ $\lambda_d = 4,533$ позволяет рассчитывать значения соответствующих инвариантов (4) и (7) по статистическим данным, свидетельствующим о достоверности используемых моделей интенсивности действия анальгезирующих и седативных средств в нейронной сети. Действительно, если $\lambda_d = 4,533$ и $\lambda_m = 2,400$, то $\lambda_d/\lambda_m = 1,88875$ и $\lambda_d/\lambda_m = \sqrt[3]{2\pi} = 1,845268$, что составляет всего 2,30% отн. ошибки. Если же $\lambda_d = 4,533$ и $\lambda_c = 5,400$, то $\lambda_d/\lambda_c = 0,8394444$ или $\lambda_d/\lambda_c = \sqrt[3]{2/\pi} = 0,860253$, что составляет 2,48% отн. ошибки.

Из изложенного выше следует, что аналогия действия в нейронной сети душистых веществ и анальгезирующих и снотворных средств не является случайной, а заложена в своеобразном физико-органическом механизме такого действия.

Белорусский государственный
университет им. В.И. Ленина
Новосибирский институт инженеров
железнодорожного транспорта

Поступило
5 VIII 1991

ЛИТЕРАТУРА

1. Бернштейн С.Н. Курс теории вероятностей. М.; Л.: Гостехиздат, 1946.
2. Романовский В.И. Математическая статистика. Ташкент, 1963.
3. Ястремский Б.С. Избранные труды. М.: Статистика, 1964.
4. Хан Г., Шапиро С. Статистические модели в инженерных задачах. М.: Мир, 1969.
5. Шор Я.Б. Статистические методы анализа и контроля качества надежности. М.: Соврадио, 1962.
6. Рао С.Р. Линейные статистические методы и их применение. М.: Наука, 1968.
7. Сб. Математическое обеспечение ЕС ЭВМ. (Пакет научных подпрограмм, ч. 6). Минск, 1976, вып. 10.