

ственных препаратов на функцию щитовидной железы / Thyroid international. — N 2. — 2000. <http://www.thyrolink.com>

5. Доклінічне вивчення тиростатичних та тиротидстимулюючих засобів / О. С. Ром-Богуславська, Т. С. Божко, І. В. Комарова та ін. // Доклінічні дослідження лікарських за-

собів: Метод. рекомендації. — К., 2001. — С. 409-420.

6. Морфофункціональні дослідження щитовидної залози при дії холоду / В. Г. Селятицька, С. В. Одинцов, Л. А. Обухова, Н. А. Пальчикова // Пробл. ендокринології. — 1998. — № 4. — С. 40-43.

7. Плохинский Н. А. Математичес-

кие методы в биологии. — М.: Изд-во МГУ, 1978. — 285 с.

8. Benvenega S., Robbins J. Thyroid Hormone Efflux from Monolayer Cultures of Human Fibroblasts and Hepatocytes. Effect of Lipoproteins and Other Thyroxine Transport Proteins // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139 (10). — P. 4311-4318.

УДК 612.853.3:616.853:51

Б. О. Лобасюк

## МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ БАГАТООСЕРЕДКОВОЇ КІРКОВОЇ ФОКАЛЬНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ РЕГРЕСІЙНОГО І КОРЕЛЯЦІЙНОГО МЕТОДІВ АНАЛІЗУ І ТЕОРІЇ ГРАФІВ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Очевидне положення, що мозок — цілісна система, поки що не підкріплено прямими доказами. Однією з найсерйозніших перешкод у розробці фізіологічних механізмів інтегративних процесів організму в цілому, і головного мозку зокрема, є відсутність чітких уявлень про те, що ж являє собою кожна цілісна організація за своєю фізіологічною суттю [1].

Біологічне моделювання епілептичної активності одночасно служить цілям вивчення структурно-функціональної організації головного мозку [2] і пошуку коректних методів лікування епілепсії.

Біологічну модель багатоосередкової кіркової епілепсії постульовано як патологічну систему [3–5; 10]. Формування доказів системності зазначеної біологічної моделі може мати на меті створення цілісних уявлень про епілептогенез.

При формуванні прагматичної концепції математичної моделі виходили з визначення системи за Л. фон Берталанфі як сукупності елементів, що перебувають у певних відношеннях один з одним і з середовищем [6].

Завданням роботи було побудувати математичні моделі цілісної організації біологічної моделі багатоосередкової кіркової епілепсії.

### Матеріали та методи дослідження

Роботу виконано на 5 кішках в умовах гострого експерименту. Тварин було попередньо знерухомлено курарезацією (лістенон внутрішньовенно дозою 0,015–0,04 мг/кг), вони перебували на керованому диханні. Підготовчі операції (трепанція кісток черепа, встановлення індіферентного електрода, трахеотомія) виконували за умов ефірного наркозу. Досліди починали за 1,5–2 год після припинення ефірного

наркозу. Краї операційної рани і місця контакту голови кішки з тримачем стереотаксичного приладу ін'єктували 0,5–1,0%-м розчином новокаїну. Біопотенціали від кори головного мозку відводили електродами, змоченими у фізіологічному розчині. Застосовували монополярний метод відведення біопотенціалів. Індиферентний електрод розташовували в носових кістках черепа. Біопотенціали реєстрували за допомогою чотириканального електроенцефалографа ЭЭГП4-02. Біологічну модель багатоосередкового епілептичного комплексу формували за допомогою аплікації шматочків фільтрувального паперу 2×2 мм, змочених розчином стрихніну. Слабкі (залежні) судомні осередки створювали у передній та задній сигмоподібних звивинах, сильні (детермінантні) — у середній сигмоподібній звивині.

Для статистичного аналізу використовували середні величини амплітуд судомних потенціалів, визначені протягом п'ятихвилинних періодів спостереження.

### Формалізм моделі

Функціональними показниками епілептичного багатоосередкового кіркового комплексу є: 1. Частота генерації судомних потенціалів епілептичними осередками. 2. Амплітуда судомних потенціалів епілептичних осередків.

Експериментально визначені показники амплітуд судомних потенціалів позначалися так: Ад — для детермінантного судомного осередку; А<sub>1</sub> — для першого залежного; А<sub>2</sub> — для другого залежного судомного осередку. Розрахункові значення позначалися відповідно: Ад, А<sub>1</sub>, А<sub>2</sub>.

Епілептичний комплекс, який складається з трьох судомних осередків, з яких один переви-



ще за потужністю два інших, можна розглядати як упорядковану множину [7], окремі елементи якої (судомні осередки, що генерують епілептичні потенціали) водночас є функцією часу ( $t$ ) та інших елементів множини.

Функціональні показники епілептичних комплексів апроксимували у часі. Як апроксимуючі було вибрано лінійну та квадратну функції [7; 8].

Рівняння лінійної регресії:

$$Y' = a_0 + b_1 t + e,$$

де  $a_0$  — середнє значення  $Y$ , якщо незалежна змінна  $t$  дорівнює 0;  $b_1$  — середня зміна  $Y$  на одиницю виміру  $t$ ;  $e$  — похибка, що означає будь-яке коливання  $Y_1$ , не спричинене зміною незалежної змінної в моделі.

Відношення  $a_0/b_1$  дає коефіцієнт  $C$ , що виражає теоретичний час існування судомної активності в епілептичному осередку.

Рівняння квадратної регресії:

$$Y' = a_0 + b_1 t + b_2 t^2 + e.$$

Розглядаючи багатоосередковий епілептичний комплекс як системну категорію, тобто як множину об'єктів, на яких реалізується заздалегідь визначене відношення з фіксованими властивостями, слід вивчити відношення, які формуються між компонентами — осередками епілептичного комплексу.

Для розв'язання цього завдання (аналізу відношень) використовували методи математичної статистики: множинний регресійний і кореляційний методи аналізу [8].

Для формування математичних моделей показники амплітуд судомних потенціалів кожного з трьох взятих до аналізу судомних осередків розглядали як цільову ознаку (множина  $Y$ -ів), а показники амплітуд судомних потенціалів двох інших епілептичних осередків — як впливові змінні (множина  $X$ -ів), і методом множинної лінійної регресії визначали орієнтовні впливи.

У результаті використаної процедури дістали рівняння множинної лінійної регресії вигляду:

$$Y' = a_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_n X_n + e \dots,$$

де  $a_0$  — вільний член;  $b_1, b_2 \dots b_n$  — показники регресії (коефіцієнти), що відбивають ступінь впливу на аналізований показник інших елементів множини,  $X_1, X_2 \dots X_n$  показників.

Адекватність коефіцієнтів регресії оцінювалася з допомогою сигмальних відхилень коефіцієнтів регресії, а ефективність регресії в цілому — за допомогою коефіцієнта множинної кореляції.

Геометрично рівняння множинної лінійної регресії інтерпретували за допомогою поліциклічних мультиграфів [9].

## Результати дослідження та їх обговорення

Після створення епілептичного комплексу (рис. 1, I) і припинення аплікації конвульсантів, судомні осередки генерували синхронно виникаючі судомні потенціали. З часом судомна активність в епілептичних осередках зменшувалася за амплітудою і зникла спочатку в залежних, а потім і в детермінантному осередку.

Під час апроксимації в часі лінійним рівнянням змін амплітуди судомних потенціалів багатоосередкового епілептичного комплексу, сформованого аплікаціями стрихніну (рис. 1, II), зміни в часі амплітуди судомних потенціалів у детермінантному судомному осередку описувалися рівнянням вигляду:

$$Y_{ад} = (2,64 \pm 0,17) + (-0,0151 \pm 0,0048) \cdot t, C = 175 \pm 57 \quad (1)$$
$$N = 13; R = -0,91; T = 7,28; P = < 0,001;$$

у першому залежному судомному осередку:

$$Y_{A1} = (1,94 \pm 0,071) + (-0,0243 \pm 0,0243) \cdot t, C = 80,00 \pm 7,23 \quad (2)$$

$$N = 12; R = -0,99; T = 22,19; P = < 0,001.$$

у другому залежному судомному осередку:

$$Y_{A2} = (1,52 \pm 0,13) + (-0,022 \pm 0,0038) \cdot t, C = 69 \pm 13 \quad (3)$$
$$N = 12; R = -0,97; T = 12,62; P = < 0,001.$$

При аналізі рівнянь простої лінійної регресії виявилось, що зменшення амплітуди судомних потенціалів у першому залежному осередку відбувалося інтенсивніше в 1,61 разу ( $0,0243/0,0151 = 1,61$ ), а в другому залежному — у 1,46 разу ( $0,0243/0,022 = 1,46$ ), ніж у детермінантному. Детермінантний і залежні осередки стрихнінового комплексу різнилися також і за початковими ординатами ліній регресії. Початкова ордината ( $a_0$ ) лінії регресії, що апроксимує зміни амплітуди судомних потенціалів у детермінантному осередку більша за аналогічну величину лінії регресії, яка апроксимує зміни амплітуди судомних потенціалів у першому залежному осередку в 1,36 разу, і в 1,72 разу більша за початкову ординату лінії регресії, що апроксимує зміни амплітуди судомних потенціалів у другому залежному осередку. Час існування судомної активності в детермінантному осередку у 2,18 разу більший, ніж у першому залежному осередку, і у 2,52 разу більший, ніж у другому залежному осередку. Аналіз математичних моделей — рівнянь лінійної регресії, що апроксимують зміни амплітуди судомних потенціалів епілептичних осередків у часі, — дозволив сформулювати формалізоване поняття «резистентність судомного осередку» і визначити його ступінь. Величина  $b_1$  — середня зміна  $Y$  на одиницю виміру  $t$  (тангенс кута альфа), що ви-



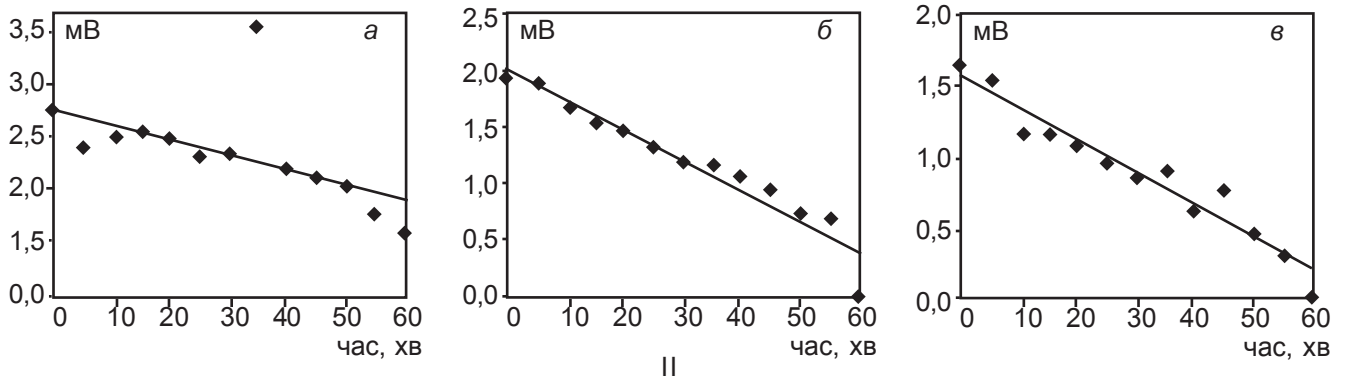
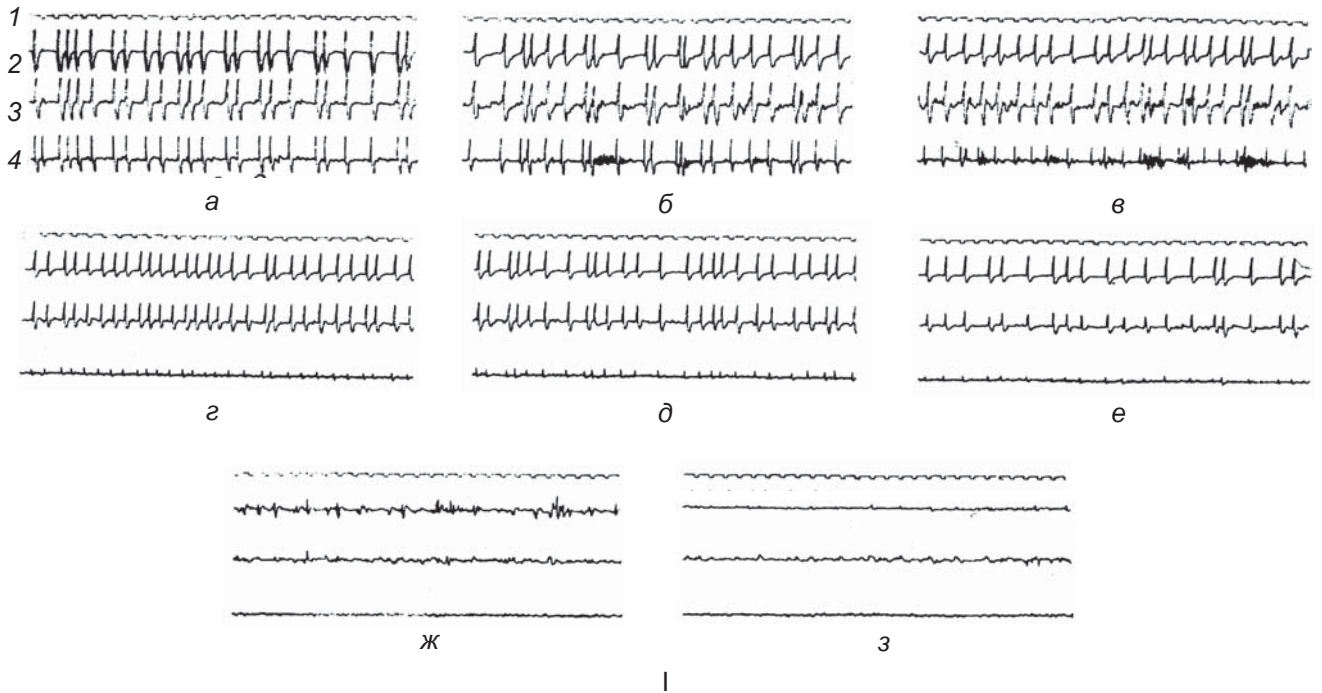


Рис. 1. Електрична активність стрихнінового епілептичного комплексу і діаграми змін середніх величин амплітуди судомних потенціалів у осередках епілептичного комплексу та теоретичні лінії регресії, що апроксимують ці зміни в часі: I: а — аплікацією 0,1%-го розчину стрихніну на зони 3, 4 і 3%-го розчину стрихніну на зону 2 створено епілептичний комплекс б, в, г, д, е, ж, з через 10, 18, 46,

57, 68 і 72 хв після а; 1 — відмітка часу; 2 — середня сигмоподібна звивина; 3 — передня сигмоподібна звивина; 4 — задня сигмоподібна звивина (відмітка часу — 1 с, калібрування 500 мкВ); II: а — детермінантний судомний осередок; б — перший залежний судомний осередок; в — другий залежний судомний осередок

значає інтенсивність зменшення величини амплітуди судомних потенціалів і теоретичний час існування судомної активності в епілептичних осередках (коефіцієнт С — відношення  $a_0/b_1$ ).

Аналіз регресійних моделей апроксимуючих змін амплітуди судомних потенціалів епілептичних осередків у часі допоміг розрізнити детермінантний і залежні судомні осередки комплексу, тобто вивчити ієрархічні відношення в епілептичному комплексі.

Тривалість існування судомної активності, яка синхронно виникає в трьох судомних осередках, дорівнювала 55 хв. Тому проаналізовано спрямованість і характер зв'язків, що формуються між осередками епілептичного комплексу за 30- і 55-хвилинні періоди еволюції.

Рівняння, що описують зв'язки-відношення між судомними осередками за 30-хвилинний період еволюції:

$$A_d = (2,197 \pm 0,181) + (-0,51 \pm 0,51)A_1 \pm (0,841 \pm 0,493)A_2 \quad (4)$$

$$n=7; R^2=0,96; T=9,36; P<0,001; S_y=0,07709,$$

де  $n$  — кількість спостережень;  $R^2$  — детермінанта;  $T$  — коефіцієнт Стюдента;  $S_y$  — залишкова дисперсія.

$$A_1 = (0,85 \pm 0,11) + (-0,196 \pm 0,585)A_d + (1,010 \pm 0,307)A_2 \quad (5)$$

$$n=7; R^2=0,94; T=8,53 P<0,002; S_y=0,08138.$$



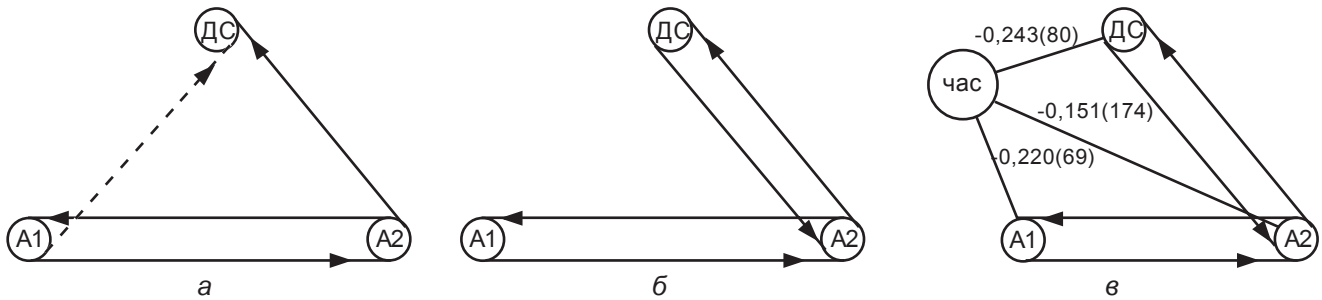


Рис. 2. Поліциклічні мультиграфи, що відбивають зв'язки між судомними осередками епілептичного комплексу за періодами еволюції: ДС — детермінантний судомний осередок; А1 — перший залежний судомний осередок; А2 — другий залежний судомний осередок; суцільні лінії — позитивні впливи, переривчасті — негативні; цифри над лініями, які з'єднують функцію часу і вузли графа —

тангенси кутів альфа, що відбивають інтенсивність зниження амплітуди судомних потенціалів у епілептичних осередках; цифри в дужках — час існування судомної активності в епілептичних осередках; а — період еволюції 0–30 хв; б — період еволюції 0–55 хв; в — змішаний поліциклічний мультиграф — просторово-часова модель багатоосередкового епілептичного комплексу

$$A_2 = (0,947 \pm 0,107) + (-0,292 \pm 0,553)A_d + (0,906 \pm 0,301)A_1 \quad (6)$$

$n=7$ ;  $R^2=0,96$ ;  $T=9,36$   $P<0,001$ ;  $Sy=0,07709$ .

Рівняння, що описують зв'язки між судомними осередками за 55-хвилинний період еволюції:

$$A_d = (1,72 \pm 0,10) + (0,0188 \pm 0,2090)A_1 \pm (0,595 \pm 0,226)A_2 \quad (7)$$

$n=12$ ;  $R^2=0,77$ ;  $T=5,66$ ;  $P<0,001$ ;  $Sy=0,1355$ .

$$A_1 = (0,292 \pm 0,073) + (0,097 \pm 0,253)A_d + (1,050 \pm 0,162)A_2 \quad (8)$$

$n=12$ ;  $R^2=0,96$ ;  $T=14,73$ ;  $P<0,001$ ;  $Sy=0,09736$ .

$$A_2 = (0,582 \pm 0,064) + (0,214 \pm 0,220)A_d + (0,799 \pm 0,131)A_1 \quad (9)$$

$n=12$ ;  $R^2=0,96$ ;  $T=15,71$ ;  $P<0,001$ ;  $Sy=0,08488$ .

На першому етапі еволюції епілептичного комплексу (рис. 2, а) виявлялися статистично значущі негативні впливи першого залежного осередку, створеного за допомогою 0,1%-го розчину стрихніну, на судомний осередок, створений застосуванням 3%-го розчину стрихніну, і позитивні — другого залежного осередку на судомний осередок, створений стрихніном високої концентрації. Між судомними осередками, створеними 0,1%-м розчином стрихніну, виявлялися двобічні позитивні впливи. На другому етапі еволюції епілептичного комплексу (рис. 2, б) виявлялися статистично значущі позитивні впливи між першим залежним і детермінантним та судомними осередками, створеними 0,1%-м розчином стрихніну.

Формування епілептичного комплексу — патологічної системи, що функціонує на основі детермінанти, — поетапне. На першому етапі

відбувається формування ієрархічної співвідповідності серед елементів судомної множини. Судомний осередок, що «претендує» на роль детермінантного, набуває особливої стійкості за рахунок позитивних впливів інших судомних осередків, які «визнали» його пріоритет, і пригнічує до певного рівня судомну активність в епілептичних осередках, які «сумніваються» в його пріоритетній ролі. Власне епілептична система (стійка) формується на другому етапі еволюції судомного комплексу, а саме формуються впливи від найпотужнішого судомного осередку, тепер детермінантного, до менш потужних — залежних, що забезпечує збільшення резистентності останніх. Таким чином, реалізується одна з форм впливу детермінанти і субпідрядності їй інших елементів епілептичної множини: перебудова після попереднього пригнічення активності [4]. Отже, біологічну модель кіркової епілепсії можна розглядати як множину взаємодіючих осередків [6], тобто як систему.

Побудовано змішаний поліциклічний мультиграф (рис. 2, в), що включає граф-дерево, яке відбиває тимчасові характеристики епілептичного комплексу, і поліциклічний мультиграф, який відбиває взаємовідношення між амплітудами судомних осередків епілептичного комплексу. Цей мультиграф можна розглядати як просторово-тимчасову модель багатоосередкової кіркової епілепсії.

## Висновки

1. За допомогою регресійного аналізу побудовано математичну модель біологічної моделі багатоосередкової кіркової епілепсії, що відбиває її просторові та часові характеристики, що, в свою чергу, забезпечує виявлення ієрархічних відношень в епілептичному комплексі.

2. Запропоновано схему кількісної оцінки ефективності протисудомних впливів на моделі багатоосередкової епілепсії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. — М.: Медицина, 1968.
2. Карлов А. А. Детская эпилептология как инструмент познания развивающегося мозга // *Общ. вопр. неврол. и психиатрии.* — 2002. — Вып 5. — С. 4-5.
3. Крыжановский Г. Н., Макулькин Р. Ф., Шандра А. А. Принцип детерминанты и образование комплексов эпилептической активности // *Журн. невропатол. и психиатрии.* — 1978. — Вып. 4. — С. 547-556.
4. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. — М.: Медицина, 1980. — 358 с.
5. Шандра А. А. К проблеме взаимоотношений между гиперактивными структурами в коре головного мозга: Дис. ... канд. мед. наук. — 1977. — 209 с.
6. Bertalanffy L. Von. General theory of system application to psychology // *Soc. Sci. Inform. Sci. Soc.* — 1967. — N 6. — P. 126-136.
7. Стариков А. И. Лекции по курсу «Высшая математика и основы математического моделирования экономических систем». — Киров, 1997. — 288 с.
8. Мангейм Дж. Б., Рич Р. К. Политология. Методы исследования: Пер. с англ. / Предисл. А. К. Соколова. — М.: Изд-во «Весь Мир», 1997. — 54 с.
9. Евстигнеев В. А., Касьянов В. Н. Теория графов. Алгоритмы обработки деревьев. — Новосибирск: Наука, 1994. — 360 с.
10. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляторная патология. — М.: ЗАО «Рит-экспресс», 2002. — 96 с.

УДК 616.391-06:612.015.11]-092.9

Р. С. Назарян, Ю. В. Нікітченко

# ЗМІНИ ІНТЕНСИВНОСТІ ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНЦІЇ Й АКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ НЕРАЦІОНАЛЬНОМУ ФАКТИЧНОМУ ХАРЧУВАННІ

Харківський державний медичний університет

Сьогодні у медичних наукових дослідженнях сформульовано достатньо чітке уявлення про основні механізми регуляції прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу на органному рівні при різноманітних патологічних станах. Дослідження останніх років свідчать про активну участь процесів вільнорадикального окиснення у патогенезі багатьох хронічних захворювань. Дія зовнішніх прооксидантів, іонізуюче та ультрафіолетове опромінення, забруднення атмосфери, води, продуктів харчування, нестача природних антиоксидантів можуть призводити до напруження захисних систем, яке відбуватиметься на всіх рівнях організму [1; 2].

Ролі реакцій перекисного окиснення ліпідів у патогенезі захворювань пародонта присвячено багато досліджень [3; 4]. Незважаючи на це, нез'ясованим залишається питання про взаємний зв'язок інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення, ферментів антиоксидантного захисту еритро-

цитів крові з незбалансованим фактичним харчуванням — одним із потужних ендогенних факторів виникнення захворювань пародонта.

Метою даного дослідження є визначення впливу нераціонального фактичного раціону на інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення та систему антиоксидантного захисту еритроцитів крові щурів.

## Матеріали та методи дослідження

Досліджували групу з 50 щурів лінії Вістар віком 6 міс. Попередньо протягом 3 міс тварин утримували на спеціально змодельованому раціоні, який характеризувався полідефіцитною мікро- та макронутрієнтною спрямованістю, що відповідало фактичному раціону мешканця великого промислового регіону [5]. До групи контролю увійшли щури, що отримували раціональне харчування, рекомендоване для віварію. Під ефірним наркозом шляхом декапітації тварин виводили з експерименту. В ерит-

роцитах спектрофотометричним методом вимірювали каталазну активність за зменшенням  $H_2O_2$ , коефіцієнт молярної екстинції дорівнював  $39,4 M^{-1}cm^{-1}$ . Глутатіонредуктазну активність в еритроцитах визначали спектрофотометричним методом за зменшенням НАДФН, виражали у наноляях НАДФН на хвилину на міліграм білка. Селензалежну глутатіонпероксидазу в еритроцитах вимірювали спектрофотометричним методом у спряженій реакції з глутатіонредуктазою, як описано в роботі [6]. Вимірювання інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів оцінювали за інтенсивністю  $H_2O_2$ -індукованої хемілюмінесценції [7]. При цьому вимірювали інтенсивність максимального спалаху (Im), інтенсивність світіння на 4-й хвилині (Ik) і світлосуму хемілюмінесценції. Статистичну обробку результатів проводили з використанням електронних таблиць Excel і низки загальноприйнятих статистичних показників [8].

