УДК 57.087.1

Алдобаев В.Н., к.б.н.,
ФГБУН НИЦ токсикологии и гигиенической
регламентации биопрепаратов ФМБА России,
г. Серпухов, Российская Федерация
Масликов А.А., к.ф.-м.н.,
Университет «Дубна», филиал «Протвино»,
г. Протвино, Российская Федерация

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНТЕРВАЛЬНЫХ ОЦЕНОК ОТНОШЕНИЯ СЛУЧАЙНЫХ ВЕЛИЧИН В ПРОБИТ-АНАЛИЗЕ, А ТАКЖЕ ПРИ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ИХ КРИТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

В самых разных областях науки и техники используются коэффициенты, представляющие собой отношения двух величин являющихся по сути случайными и определяющихся посредством серий измерений. Тогда в контексте аппарата математической статистики такие коэффициенты $t = v/u$ (их математические ожидания (МО)) надлежит снабжать доверительными интервалами. Интегральная функция распределения отношения имеет t вид:

$$F(t) = \int_{-\infty}^{0} f_1(u)[\int_{tu}^{+\infty} f_2(v)dv]du + \int_{0}^{+\infty} f_1(u)[\int_{-\infty}^{tu} f_2(v)dv]du \qquad (1)$$

где f_1 и f_2 – плотности распределения знаменателя u и числителя v соответственно. Функция плотности распределения отношения t будет иметь вид:

$$f(t) = F'(t) = -\int_{-\infty}^{0} f_1(u) f_2(tu)udu + \int_{0}^{+\infty} f_1(u) f_2(tu)udu \qquad (2)$$

Стандартным образом определяется математическое ожидание отношения $t = v/u$:

$$M(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} t \cdot f(t)dt \neq M(v)/M(u) \ , \qquad (3)$$

а также границы доверительного интервала $[t_1, t_2]$ для отношения t с надежностью $\gamma = 1-\alpha$, как решения уравнений:

$$F(t_1) = \alpha/2 \ , \ F(t_2) = 1-(\alpha/2) \ . \qquad (4)$$

Отметим, что даже если исходные распределения f_1 и f_2 были симметричными Гауссового или Стьюдентового типа, распределение $f(t)$

будет асимметричным, и соответственно $M(t)$ не будет центром доверительного интервала $[t_1, t_2]$. Причем современная компьютерная техника и достаточно мощный программный пакет типа *Mathematica*, Wolfram Research Inc позволяют вычислять соответствующие величины точно.

Проиллюстрируем, как работает описанная техника интервального оценивания в пробит-анализе. При этом моделируются и исследуются S-образные кривые описывающие зависимости типа доза-эффект, для которых характерно насыщение. Например, в качестве дозы можно рассматривать интенсивность некоторого воздействия на оборудование увеличивающего его срок службы, а эффект – доля обследуемого оборудования, сохранившего работоспособность по прошествии оговоренного времени при непрерывной работе. В пробит-анализе постулируется линейная зависимость между пробитом и логарифмом дозы [1,2]:

$$Y = a + bX \tag{5}$$

Здесь $X = \lg(D)$, а пробит Y связан с вероятностью P воздействия дозы через формулу:

$$P = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{Y-5} \exp(-z^2/2)dz \tag{6}$$

(Сдвиг пробита на 5 единиц – историческая традиция, и не имеет принципиального значения.) При этом дисперсия пробита Y не обязана обладать свойством гомогенности (что и наблюдается экспериментально), а следовательно подход стандартного регрессионного анализа для оценки параметров a и b нуждается в модификации. Стандартным способом оценивания параметров известного распределения является метод максимального правдоподобия (Maximum Likelihood), который состоит в максимизации функции правдоподобия [3]:

$$F_{ML}(a,b) = \prod_{i=1}^{N} \frac{n_i!}{r_i!(n_i - r_i)!} P_i^{\ r_i} (1 - P_i)^{n_i - r_i} \tag{7}$$

или ее логарифма (в силу монотонности): $L(a,b) = \ln F_{ML} = \sum_{i=1}^{N} [r_i \ln P_i + (n_i - r_i)\ln(1 - P_i)] + C.$

Здесь n_i и r_i - соответственно число объектов и число объектов на которых проявился эффект в i-ой группе, P_i – ожидаемая вероятность эффекта, суммирование ведется по N группам.

Обычно интересуют некоторые характерные эффективные дозы и доверительные интервалы для них. (Например, доза, при которой ожидаемый эффект составит 50% максимального, что соответствует значению пробита Y=5.) Логарифмическая доза связана с пробитом соотношением: $x = (y - a)/b$. Точечные оценки коэффициентов a и b могут быть найдены численной минимизацией логарифмической функции правдоподобия $L(a, b)$, со стартовыми значениями полученными из обычной линейной регрессии. Поскольку случайные величины, построенные из коэффициентов регрессии как отношения: $t_a = (a - M(a)) / S(a)$, $t_b = (b - M(b)) / S(b)$ подчиняются t-статистике Стьюдента (здесь M и S – точечные оценки МО и среднеквадратического отклонения (СКО) коэффициентов), то числитель и знаменатель логарифмической дозы x можно аппроксимировать случайными величинами, распределенными по смещенному и растянутому t-распределению Стьюдента. Причем эти случайные величины, вообще говоря, обладают ненулевой ковариацией. В самом деле, дисперсионно-ковариационная матрица [3]:

$$K = \begin{pmatrix} D(a) & \operatorname{cov}(a,b) \\ \operatorname{cov}(a,b) & D(b) \end{pmatrix} = -\begin{pmatrix} \partial_a^2 L & \partial_a \partial_b L \\ \partial_a \partial_b L & \partial_b^2 L \end{pmatrix}^{-1} \tag{8}$$

Следовательно, для корректного точечного и интервального оценивания этого отношения нужно построить соответствующую функцию плотности распределения и найти критические точки. Это удобней делать в системе координат, где $\operatorname{cov}(a,b) = 0$, что достигается сдвижкой по оси x: $x \to x - \overline{x_w}$, где

$$\overline{x_w} = -\frac{\operatorname{cov}(a,b)}{D(b)} \tag{9}$$

В новых координатах точечная оценка (и дисперсия) коэффициента a, конечно, изменятся: $a \to a^* = a + b \cdot \overline{x_w}$, $D(a^*) = D(a) + 2\overline{x_w}\operatorname{cov}(a,b) + \overline{x_w}^2 D(b)$. Для коэффициента b эти параметры распределения останутся неизменными. Чтобы воспользоваться формулами (1-4) (в контексте пакета *Mathematica*) нужно смоделировать плотности распределений f_1 и f_2 для b и $(y - a^*)$ по сделанным точечным оценкам для них. Мы используем t-распределение Стьюдента, аналитические формулы для плотности которого хорошо известны. При большом количестве групп N оно переходит в нормальное (Гауссово) распределение.

Кроме строгих точечных оценок эффективных доз и границ их доверительных интервалов, наш подход полезен для корректного сравнения эффективности различных воздействий. Мы можем получить оценки характерных эффективных доз (логарифмов) при одном и другом типе воздействия, а затем корректно сравнить соответствующие дозы.

Если построены функции плотности распределения логарифмов доз при одном и другом воздействии $f_{(1)}(x)$ и $f_{(2)}(x)$ для характерных (например, полу-эффективных Y=5) доз, то можно вычислить функцию плотности распределения их разности, как соответствующую свертку:

$$f_{(2)-(1)}(r) = \int_{-\infty}^{+\infty} f_{(1)}(x-r) \cdot f_{(2)}(x)dx \tag{10}$$

В нашем случае нужно только учесть, что функции $f_{(2)}(x)$ и $f_{(1)}(x)$ получаются в сдвинутых (по-разному) координатах (9). После этого нетрудно посчитать, например, вероятность того, что $D_{(2)} > D_{(1)}$:

$$P(D_{(2)} > D_{(1)}) = \int_{0}^{+\infty} f_{(2)-(1)}(r)dr \tag{11}$$

Далее, для вывода о статистической достоверности нужно использовать либо односторонний критерий, либо двусторонний критерий, в зависимости от того возможно ли в конкретной ситуации обратное неравенство или нет.

Более детально ознакомиться с расчетными формулами предложенного подхода можно в нашей статье [4], также там описаны альтернативные методы пробит-анализа. Программные модули с директивами пакета *Mathematica*, позволяющие сделать все описанные вычисления, вместе с инструкцией по их использованию находятся в свободном доступе на сайте ФГБУН НИЦ ТБП ФМБА России: http://toxicbio.ru/page-7.html (2-ой пункт снизу).

Другой иллюстрацией нашего подхода является расчет критических дисперсий в тестируемых группах при которых можно достоверно обнаружить эффект на заданном уровне по некоторым принятым показателям эффективности. Например, рассмотрим показатель Увеличение Продолжительности Жизни (УПЖ) принятый в медико-биологических исследованиях [5]. Также его можно трактовать как увеличение срока службы некоторого оборудования при применении какой-либо инновации. Показатель УПЖ определяется по формуле:

$$УПЖ = \frac{y-x}{x} = \frac{y}{x} - 1 \tag{12}$$

где y – продолжительность жизни (срок службы) в подопытной группе, а x – в контрольной. Показатель УПЖ считают критическим с точки зрения эффективности исследуемой субстанции (инновации), если он достоверно проявляется на уровне 50 % или 75 % [5]. Количественно это можно выразить так: если мы строим стандартный 95 %-ый доверительный интервал для указанных УПЖ, и его нижняя граница оказывается больше нуля, тогда мы можем считать определённый показатель УПЖ статистически значимым.

При выполнении исследования наблюдаемые эффекты, по сути, являются случайными величинами, а объемы групп зачастую невелики (не более 10-ти). В этом случае представляется оправданным моделировать распределение эффектов x и y t-распределением Стьюдента с функцией плотности распределения вида [6,7]:

$$f(t)=\frac{\Gamma\left[\left(n+1\right)/2\right]}{\Gamma\left[n/2\right]\sqrt{\pi n}}\frac{\left(1+\left(\left(\left(t-a\right)/s\right)^{2}\right)/n\right)^{-(n+1)/2}}{s}, \tag{13}$$

где $\Gamma[...]$ - гамма функция Эйлера, a – математическое ожидание, n – эффективное число степеней свободы (у нас $n=N(\text{объём группы})-1$), s – масштабный фактор, который связан с СКО по формуле:

$$СКО=s\sqrt{\frac{n}{n-2}} \tag{14}$$

Понятно, что величины СКО измеряемых параметров в экспериментальных группах определяют СКО, МО и ширину доверительного интервала для показателя УПЖ. Мы предлагаем метод определения критических уровней СКО при заданных объемах экспериментальных групп, т.е. уровней при которых нижняя граница 95%-го доверительного интервала для показателя УПЖ совпадает с нулем. При этом основной задачей является корректное нахождение распределения отношения *y/x*, которое определяется формулами типа (1,2).

Если взять СКО двух групп совпадающим (в процентах от соответствующих МО) и среднее параметра подопытной группы принять за 1, тогда, учитывая, что *УПЖ= y/x* – 1, нас будет интересовать решение по s уравнения:

$$F(s,t=1)=0,025 \tag{15}$$

Далее, найденное критическое s следует пересчитать в критическое СКО для экспериментальных групп с учетом числа степеней свободы. Теперь для нахождения правого края t_R доверительного 95-ти процентного интервала, нужно зафиксировать s и решить уравнение для сдвинутого на 1 отношения t:

$$F(s,t+1)=1-\frac{0,05}{2}=0,975 \tag{16}$$

Уравнения (15) и (16) в пакете *Mathematica* численно решались методом «секущих», который хотя и требует указания 2-х стартовых точек, но вполне устойчив. Наконец по формуле (3), можно вычислить МО для УПЖ, в нашем случае это реализуется с помощью стандартной функции *NExpectation* пакета *Mathematica*.

В Табл.1 приведены расчеты для критического распределения УПЖ: значения критических СКО (т.е. при бОльших значениях СКО не следует рассчитывать на статистическую значимость сделанной оценки показателя УПЖ) в предположении их равенства (в процентном отношении от среднего) для подопытной и группы контроля, величины МО для УПЖ, значения масштабного фактора s и ширина доверительного интервала t_R для фиксированного объема тестируемых групп N=10.

Таблица 1

Характеристики критического распределения УПЖ и СКО в исходных групп

(10,10)	*УПЖ* 75 %	*УПЖ* 50 %
СКО (%)	18.7	14.0
МО(УПЖ)	82.4	53.2
s	0.165	0.123
t_R	2.059	1.25

При анализе содержимого Табл.1 просматриваются следующие закономерности: понижение величины эффекта УПЖ с 75 % до 50 % приводит к закономерному уменьшению максимальных разбросов параметров в экспериментальных группах и существенному сокращению доверительного интервала для УПЖ.

Программные модули *Mathematica* 9, использованные для представленных расчётов, находятся в свободном доступе на сайте ФГБУН НИЦ ТБП ФМБА России в виде 4-х файлов (2 из которых относятся к показателю УПЖ). Один файл используются для расчета МО показателя УПЖ и 95%-го доверительного интервала. Исходными являются МО, СКО и объемы обеих групп. Другой файл применяется для вычисления критического СКО (в долях от МО) при котором достигается статистическая значимость величины эффекта. Расчеты производятся по объемам групп и величине эффекта. Для тестирования модули можно скачать по прямой ссылке http://toxicbio.ru/tro.zip в виде архива вместе с инструкцией по их использованию.

Список использованной литературы

1. Gaddum J.H. Reports on biological standards. III. Methods of biological assay depending on a quantal response // Spec. Rep. Ser. Med. Res. Coun., Lond. 1933. No. 183.

2. Bliss C.I. The method of probits // Science. 1934. V. 79. P. 38-39, 409-410.

3. Fisher R.A. On the Mathematical Foundations of Theoretical Statistics // Phil. Trans. R. Soc. Lond. A. 1922. V. 222. P. 309-368.

4. Алдобаев В.Н. и др. Расчет характеристик токсикологических зависимостей доза-эффект на основе моделирования функций плотности

распределения регрессионных коэффициентов // Прикладная токсикология. – 2014. №1. Т. V. – С. 26-30.

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, часть первая. Издание ФГБУ «НЦЭМСП» Минздравсоцразвития России, 2012. С. 640-654.

6. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика: Учебное пособие для вузов. - 7-е изд., стереотип. - М.: ВШ., 2001. - 479 с.

7. Jackman S. Bayesian Analysis for the Social Sciences. 2009 Wiley. p. 507.

УДК 574/577

Лучкинская Т.А., Семенова В.В.,
студенты 4 курса юридического факультета
Башкирского государственного университета
Салеев Э.Р., доцент СФ БашГУ,
г. Стерлитамак, Российская Федерация

ФИТНЕС В СИСТЕМЕ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ

В наше время физическая культура человека трактуется не только как совокупность физических качеств личности, но и как определённый стиль жизни, имеющий здоровье в качестве важного ценностного ориентира индивида.

Решающим фактором укрепления здоровья сегодня признана позиция самого человека, его отношение к собственному социальному, психологическому, духовному и физическому здоровью.

В течении жизни у личности появляются установоки, ориентированные на здоровый стиль жизни, которые становятся основой современного общества. Новые представления о человеческой жизнедеятельности ориентируют личность на достижение физического и духовного развития, улучшение самочувствия, психического и физического здоровья.

С развитием информационного общества появляются инновационные виды оздоровительной физической культуры в России, связанные с интенсивным развитием физкультурно-оздоровительной работы и, прежде всего, с возникновением и ростом фитнес-индустрии, где создаются новые направления фитнеса и различные фитнес-технологии, имеющие свою специфику. На данном этапе развития фитнес всё активнее внедряется не только в физкультурно-оздоровительную практику работы с населением, но и в процесс профессиональной подготовки специалистов по физической культуре в различных вузах страны. Однако существуют определённые трудности. Одной из важнейших проблем является