

MEDLINE.RU, ТОМ 23, ТОКСИКОЛОГИЯ 25 СЕНТЯБРЯ 2022
**ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ФУНКЦИИ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ**

Верведа А.Б.¹, Лянгинен Л.В.¹, Вихарев Ю.Б.²

¹*Федеральное государственное бюджетное учреждение Научно-клинический центр
имени С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ НКЦТ
им. С.Н. Голикова ФМБА России)*

²*ООО «НВЦ Агроветзащита С-П.»*

Резюме: Исследование проведено с целью обоснования целесообразности использования специальных методов для получения интегральных характеристик токсикологического эксперимента. В качестве основного метода описана функция желательности Е.К. Харрингтона. Показано, что представленный способ математико-статистической обработки позволяет получать индивидуальные и групповые интегральные показатели состояния организма лабораторных животных, что способствует повышению качества интерпретации полученной информации. Таким образом, использование функции Харрингтона является дополнительным инструментом, позволяющим принимать обоснованные решения по результатам токсикологических экспериментальных исследований.

Ключевые слова: токсикологические исследования, функция желательности, лабораторные животные, интегральная оценка, индивидуальная чувствительность

**INTEGRAL EVALUATION OF THE RESULTS OF TOXICOLOGICAL
EXPERIMENTAL STUDIES USING THE DESIRABILITY FUNCTION**

Verveda A.B., Lianginen L.V., Vikharev Y.B.¹

*Federal State Budgetary Institution S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of the Federal
Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia*

Resume

The study was conducted in order to substantiate the feasibility of using special methods to obtain integral characteristics of a toxicological experiment. The Harrington desirability function is described as the main method. It is shown, that the presented method of mathematical and statistical processing makes it possible to obtain individual and group integral indicators of the state of the organism of laboratory animals, which contributes to improving the quality of interpretation of the information received. The use of the Harrington function is an additional tool that allows making informed decisions based on the results of toxicological experimental studies.

Key words: toxicological studies, function of desirability, laboratory animals, integral assessment, individual sensitivity

Введение

Для обоснованной интерпретации и принятия решений по результатам токсикологических исследований необходимы валидные методы математико-статистической обработки значительного объема первичных данных. В сфере медицины во многих случаях существует возможность оценить качество прогноза или классификации на основе формирования обучающих и экзаменуемых выборок пациентов необходимого объема [1]. К особенностям экспериментальных токсикологических исследований следует отнести изучение разнообразных ксенобиотиков или лекарственных средств, для каждого из которых трудно собрать необходимый для качественной верификации объем информации. В значительной степени на минимизацию объема первичных данных влияют нормативные ограничения по количеству используемых лабораторных животных [2]. Поэтому существенно возрастает ценность информации о каждом животном, участвующем в эксперименте.

Помимо особенностей случайных небольших выборочных совокупностей, одной из возможных причин неопределенности при принятии решений по результатам эксперимента может стать индивидуальная чувствительность лабораторных животных к токсическому воздействию, важность установления которой трудно переоценить при проведении доклинических исследований лекарственных средств. При использовании общепринятых статистических способов анализа на основе оценки усредненных групповых данных совокупность индивидуальных отклонений лабораторного животного может быть нивелирована.

Представленные положения определяют актуальность работы, направленной на повышение качества проведения экспериментальных токсикологических исследований с использованием методов интегральной оценки индивидуальных и групповых характеристик лабораторных животных.

Необходимость многомерного анализа переменных различной размерности предполагает использование функций, позволяющих перевести их в единую числовую шкалу с последующим объединением в обобщенный показатель. Решение подобных задач носит междисциплинарный характер и актуально для медицины, психологии, экологии и целого ряда областей научно-прикладной деятельности [3-4]. Одной из таких функций является обобщенная функция желательности Харрингтона [5].

Целью настоящей работы явилось обоснование целесообразности использования отдельных математико-статистических методов для получения

интегральных показателей на примере оценки субхронической токсичности при проведении доклинических исследований лекарственных средств.

Материалы и методы

В качестве функции, позволяющей перевести переменные различной размерности в единую числовую шкалу для последующего обобщения результатов токсикологических экспериментальных исследований (на примере субхронической токсичности), описана функция желательности Е.К. Харрингтона.

На первом этапе использования функции желательности исходные переменные различной размерности преобразуются в безразмерную шкалу с получением частных желательностей. Полученная шкала позволяет привести в соответствие физические параметры и психологические параметры интеграции [6]. Наиболее широко используется пятиуровневая шкала (таблица 1), которая в зависимости от задач исследования может быть преобразована в четырех-, трех- и двухуровневые шкалы.

Таблица 1 – Соответствие между отношениями предпочтения в эмпирической и числовой (психологических) системах [6]

Эмпирическая система предпочтений (желательность)	Наименование уровня эмпирической системы предпочтений	Числовая система предпочтений (система психологических параметров)
Очень хорошо	Высокий	1,00-0,80
Хорошо	Выше среднего	0,79-0,64
Удовлетворительно	Средний	0,63-0,37
Плохо	Сниженный	0,36-0,20
Очень плохо	Низкий	0,19-0,00

Числовые показатели, представленные в таблице 1, соответствуют различным уровням эмпирической системы предпочтений и являются разработанной Е.К. Харрингтоном безразмерной шкалой желательности. Числовые значения частного отклика, переведенные в безразмерную шкалу, обозначаются d_i (от desirable (фр.) – желательный) и называются частной желательностью.

Для использования представленного метода с целью получения интегрального показателя задаются границы допустимых значений для каждого из анализируемых признаков, в частности, в этом качестве могут выступать границы референтных интервалов (РИ). Ограничения могут быть односторонними (y_{min} или y_{max}) или двусторонними (y_{min} и y_{max}). При одностороннем ограничении отметки d_i , равной 0,37, на шкале желательности соответствует y_{min} или y_{max} (в зависимости от типа переменной), при двустороннем ограничении – и y_{min} и y_{max} [7].

Если эти ограничения односторонние, то есть имеют вид y меньше y_{max} или y больше y_{min} , то функция желательности, соответствующая шкале желательности Харрингтона для одностороннего ограничения d_{i1} , выражается уравнением (1)[7]:

$$d_{i1} = \exp [- \exp (-y')], \quad (1)$$

где y' – кодированное значение частного параметра y (промежуточное значение параметра y при переводе в желательность).

Если ограничения двусторонние, то есть имеют вид y и больше y_{min} , и больше y_{max} , то функция желательности, соответствующая шкале желательности Харрингтона для двустороннего ограничения d_{i2} , задается уравнением (2):

$$d_{i2} = \exp [- (|y'|^n)], \quad (2)$$

где y' – кодированное значение частного параметра y ,

n – показатель степени (чем выше n , тем меньше требовательность).

С использованием уравнений (1) или (2) отдельные переменные (y_i) переводятся в свои желательности (d_i). После получения частных желательностей приступают к построению обобщенной функцией желательности Харрингтона (D).

Одним из способов интеграции (обобщения) является получение среднего геометрического значения d (3):

$$D = \sqrt[n]{d_1 \times d_2 \times \dots \times d_i \times \dots \times d_n} . \quad (3)$$

По мнению Т.И.Безбородовой «более оптимальным способом агрегации частных желательностей является использование весов для частных желательностей и представление обобщенной функции желательности в виде» (4) [8]:

$$D = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n d_i^{m_i}}, \quad (4)$$

где n – число используемых параметров сравнения для данной системы, m_i ($0 < m_i < 1$) – показатель весомости параметра.

Обобщенный показатель данного вида позволяет использовать ту же шкалу предпочтительности, что и для отдельных показателей (таблица 1).

Функция желательности D , представленная в формулах (3) и (4), является единым (выражается одним числом), относящимся к количественной шкале, однозначными и универсальным показателем [7, 9], что позволяет производить с ними различные математические и статистические преобразования.

Значения частного параметра y' , соответствующие шкале желательности для одностороннего и двустороннего ограничений, представлены в таблице 2 [9].

Таблица 2 – Значения частного показателя y' в условном масштабе

d_i	1	0,8	0,63	0,37	0,2
Одностороннее ограничение					
y'	3	1,5	0,7725	0,0057	-0,4759
Двустороннее ограничение ($n = 2$)					
$ y' $	0	0,4723	0,6797	1	1,2686

При применении функции желательности, представленной формулой (1), перевод размерных (натуральных) показателей (y_i) в безразмерные (y') при линейной зависимости между ними производим по формуле (5):

$$y' = a_0 + a_1 \times y_i, \quad (5)$$

где a_0 и a_1 – коэффициенты линейной функции (функция желательности Харрингтона линейна на участке от 0,2 до 0,8).

При одностороннем ограничении коэффициенты a_0 и a_1 можно определить, если для двух значений y_i задать соответствующие граничные значения частной желательности d_i . В качестве интервала нормального функционирования задаются значения в диапазоне $0,37 < d_i < 0,80$.

Подставив значения из таблицы 2 в уравнение (5), получим (6):

$$\begin{cases} a_0 + a_1 \times y_{\max i} = 1,5 \\ a_0 + a_1 \times y_{\min i} = 0,0057, \end{cases} \quad (6)$$

где $y_{\max i}$ и $y_{\min i}$ – граничные значения частного показателя y_i , соответствующие нормальному функционированию.

В качестве граничных значений целесообразно использование значений РИ. Если, например, в качестве референтных пределов используются 2,5 и 97,5 процентиля, то с учетом процедуры унификации для переменных 1 (снижение) и 2 типа (повышение) следует использовать:

- переменные 1 типа – $y_{\max i}$ равна 97,5 процентиля, а $y_{\min i}$ равна 2,5 процентиля,
- переменные 2 типа – $y_{\max i}$ равна 2,5 процентиля, а $y_{\min i}$ равна 97,5 процентиля.

Решая систему уравнений, находим значения коэффициентов a_0 и a_1 (7) и (8)

$$a_0 = (0,0057 y_{\max i} - 1,5 y_{\min i}) / (y_{\max i} - y_{\min i}). \quad (7)$$

$$a_1 = 1,4943 / (y_{\max i} - y_{\min i}). \quad (8)$$

Таким образом, для преобразования значения y' в частную функцию желательности d_i для переменных с односторонним ограничением формула (1) примет вид (9):

$$d_{ii} = \exp [- \exp (-(a_0 + a_1 \times y_i))]. \quad (9)$$

Коэффициенты a_0 и a_1 получают из формул (7) и (8).

При использовании двустороннего ограничения коэффициенты a_0 и a_1 с использованием данных таблицы 2 находят из системы уравнений (10):

$$\begin{cases} a_0 + a_1 \times y_{\max i} = 1 \\ a_0 + a_1 \times y_{\min i} = -1. \end{cases} \quad (10)$$

В результате решения системы уравнений находим значения коэффициентов a_0 и a_1 (11) и (12):

$$a_0 = -((y_{\max i} + y_{\min i}) / (y_{\max i} - y_{\min i})). \quad (11)$$

$$a_1 = 2 / (y_{\max i} - y_{\min i}). \quad (12)$$

Таким образом, для преобразования значения y' в частную функцию желательности d_i для переменных с двухсторонним ограничением формула (2) примет вид (13):

$$d_{i2} = \exp[-(|a_0 + a_1 \times y_i|^2)] \quad (13)$$

Коэффициенты a_0 и a_1 получают из формул (11) и (12).

Результаты и обсуждение

Для обоснования возможности использования отдельных методов интегральной оценки для математико-статистической обработки данных доклинических исследований были проанализированы результаты плановой работы по изучению субхронической токсичности на крысах, выполненной в ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России. Объем первичных данных, использованных для анализа, соответствовал требованиям Руководства [10] по оценке субхронической токсичности.

Использовали данные трех групп лабораторных животных: группа исследуемого препарата (ГрИП), группа препарата сравнения (ГрПС) и контрольная группа (ГрК). Все анализируемые переменные были отнесены к одному из трех типов с учетом направленности изменений относительно РИ (односторонние ограничения с повышением качества систем, односторонние ограничения с ухудшением качества системы и двусторонние ограничения). Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 13.0. Обработка данных включала последовательное проведение следующих процедур:

- разделение полученных данных на количественные и качественные;
- расчет частных желательностей для каждой количественной переменной с учетом односторонних или двусторонних ограничений по формулам (9) и (13);
- получение обобщенной функции желательности Харрингтона для количественных показателей первого иерархического уровня (первичные данные) в виде количественного показателя в диапазоне от 0 до 1 по формуле (3);

- получение весовых коэффициентов качественных и количественных показателей второго иерархического уровня с применением формулы Фишберна;
- получение обобщенной функции желательности Харрингтона для количественных показателей второго иерархического уровня (клинические, физиологические, лабораторные и морфологические признаки) в виде количественного показателя в диапазоне от 0 до 1 по формуле (4) и балльных оценок;
- расчет интегрального показателя для каждого животного (третий иерархический уровень);
- анализ наличия общетоксических признаков и специфических видов токсичности у отдельных животных в соответствии с числовой системой предпочтений (таблица 1);
- статистический анализ интегральных данных в группе;
- вынесение заключения по группе на основе 3-х уровневой шкалы желательности (таблица 3);
- принятие решения с учетом разработанных критериев.

Таблица 3 – Соответствие диапазонов обобщенной функции желательности (D) уровням групповой интегральной оценки для клинических, физиологических, лабораторных и морфологических признаков и заключения по группе

Диапазоны D	Характеристика уровня групповой интегральной оценки	Заключение по группе
$1,00 \geq D \geq 0,37$	В пределах РИ	Низкая вероятность токсических эффектов (НВТЭ)
$0,37 > D \geq 0,20$	Незначительно выходящий за пределы РИ	Токсические эффекты возможны (ТЭВ)
$D < 0,20$	Значительно выходящий за пределы РИ	Высокая вероятность токсических эффектов (ВВТЭ)

Для качественных номинальных данных (результаты клинического осмотра и оценки гистологической картины) были выбраны средние значения из каждого диапазона, соответственно 0,69, 0,29 и 0,10.

С использованием формулы Фишберна определяли весовые коэффициенты упорядоченных по мере убывания важности показателей $x_1 \geq x_2 \geq \dots \geq x_m$. Из различных модификаций формулы Фишберна – с убывающей арифметической прогрессией, убывающей геометрической прогрессией и интервальными соотношениями упорядочения, нами была выбрана первая формула Фишберна (14) [11]:

$$w_i = (2(m - i + 1)) / (m(m + 1)), \quad (14)$$

где m – количество показателей,

i – место показателя в упорядоченном ряду с 1 (наиболее важный показатель) до m (наименее важный показатель).

В настоящем исследовании все показатели по важности были упорядочены в следующем порядке:

- 1) лабораторные признаки;
- 2) физиологические признаки;
- 3) количественные морфологические признаки;
- 4) количественные клинические признаки;
- 5) качественные клинические и морфологические признаки.

С использованием формулы (14) были получены следующие весовые коэффициенты: $w_1 = 0,333$; $w_2 = 0,267$; $w_3 = 0,200$; $w_4 = 0,133$; $w_5 = 0,067$.

После получения частных функций желательность d_i для каждой переменной с учетом односторонних или двусторонних ограничений был проведен расчет обобщенной функции желательности $D_{призн}$ для каждого из анализируемых признаков у отдельных крыс. В качестве примера приведены данные по отдельным самцам крыс на втором иерархическом уровне (таблица 4).

Таблица 4 – Значения индивидуальной обобщенной функции желательности $D_{призн}$ для исследуемых признаков в контрольной и опытных группах самцов крыс

Группа	Значения показателя $D_{призн}$ для исследуемых признаков				
	Клинические	Физиологические	Лабораторные	Морфологические	Качественные
ГрК	0,53	0,42	0,66	0,86	0,69
ГрИП	0,43	0,47	0,47	0,78	0,69
ГрПС	0,61	0,37	0,64	0,59	0,69

На следующем этапе обработки с использованием формулы (4) были получены интегральные показатели функции желательности $D_{интегр}$ для самца и самки крыс отдельно. Анализ обобщенного критерия Харрингтона (D) для каждой особи показал отсутствие на всех иерархических уровнях значений меньше 0,2 (низкий уровень, свидетельствующий о возможных токсических эффектах).

Далее был проведен анализ данных исследуемых групп. Для представления результатов в качестве меры центральной тенденции использовали медиану (Me), а также приводили минимальное (Min) и максимальное (Max) значения. В качестве критериев при вынесении предварительного заключения для крыс каждого из полов были приняты следующие:

1. «Токсические эффекты не выявлены», если:

- а) все группы – НВТЭ;
- б) ГрИП и ГрПС – НВТЭ, ГрК – ТЭВ;

2. «Токсические эффекты выявлены», если:

- а) все группы – ВВТЭ;
- б) одна из групп ГрИП или ГрПС – ВВТЭ, независимо от группового заключения ГрК;
- в) выявление специфических видов токсичности (кардио-, нейро-, нефротоксичность и др.) при анализе данных 1-го и 2-го иерархического уровней;

3. «Неопределенный результат», если:

- а) все группы – ТЭВ;
- б) ГрК – ВВТЭ, независимо от группового заключения ГрИП и ГрПС.

Необходимо отметить, что включенная в решающее правило априорная возможность установления «токсических» эффектов в контрольной группе обусловлена, с одной стороны, нередко встречаемой исходной «нездоровостью» животных из российских питомников, с другой стороны, случайным характером установления отклонений от условной нормы у отдельных здоровых животных (хвосты распределения), связанным с использованием небольших объемов выборок.

В качестве критериев для вынесения итогового заключения по результатам эксперимента для самцов и самок были приняты следующие:

- «Токсические эффекты не выявлены», если для самцов и самок – «Токсические эффекты не выявлены»;
- «Токсические эффекты выявлены», если для самцов и самок – «Токсические эффекты выявлены»;
- «Неопределенный результат», если для самцов и самок предварительные заключения различаются или для обоих полов относятся к категории «Неопределенный результат».

После проведения статистической обработки были получены описательные статистики групповых интегральных показателей $D_{групп}$ крыс (таблица 5).

Таблица 5 – Групповые характеристики функции желательности Харрингтона $D_{групп}$ самцов и самок крыс Me (Min; Max)

Группа	Групповой интегральный показатель ($D_{групп}$)	
	Самцы	Самки
ГрК	0,60 (0,55; 0,71)	0,64 (0,58; 0,67)
ГрИП	0,55 (0,52; 0,62)	0,58 (0,53; 0,64)

Группа	Групповой интегральный показатель ($D_{групп}$)	
	Самцы	Самки
ГрПС	0,57 (0,53; 0,64)	0,54 (0,36; 0,61)

Данные таблицы 5 свидетельствуют о том, что медианные значения групповых показателей $D_{групп}$ для всех групп отнесены к категории «Низкая вероятность токсических эффектов (НВТЭ)» (табл. 3). На основе разработанных критериев и предварительного заключения для особей каждого пола было получено итоговое заключение по результатам эксперимента – «Токсические эффекты не выявлены».

Заключение

Целью данной работы была актуализация вопроса интегрирования разнородных показателей по результатам токсикологических исследований и рассмотрение одного из способов решения задачи обоснованной интерпретации полученных данных.

Очевидно, что один способ (функция Харрингтона) не может быть универсальным инструментом, характеризующим все возможные распределения признаков состояния организма. По мнению Н.В. Дилигинского и соавторов «из определения функций желательности следует, что при решении задач оптимизации они как по форме, так и своему смысловому содержанию фактически эквивалентны функциям принадлежности нечетких множеств» [12]. Целесообразно на основе оценки характера распределения отдельных показателей подбирать соответствующие функции принадлежности, являющаяся одним из элементов нечеткой логики, которая широко используется при принятии решений в условиях неопределенности [13].

Использование функции Харрингтона или функций принадлежности является дополнительным инструментом, позволяющим принимать обоснованные решения по результатам токсикологических экспериментальных исследований. Важно подчеркнуть, что предложенный способ интеграции с использованием функции желательности имеет ряд достоинств:

- последовательная пошаговая реализация представленного алгоритма в Excel (внешняя громоздкость метода укладывается внесколько формул) позволяет без использования дорогостоящего и малодоступного программного обеспечения (например, MATLAB) получать интегральные нормализованные показатели;
- совместно с функцией Харрингтона используется широко используемая универсальная шкала с критическими точками (0,37 и 0,20), позволяющая без экспертного оценивания принимать обоснованные решения.

Список литературы

1. Грушо А.А., Забежайло М.И., Тимонина Е.Е. О казуальной репрезентативности обучающих выборок прецедентов в задачах диагностического типа // Информатика и ее применение. – 2020. – №1 (14). – С. 80-86.
2. Директива № 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О защите животных, использующихся для научных целей». URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=INT&n=55621#02835112325238417> (дата обращения 21.04.2022).
3. Завалишин Д.А. Эффективность обогащения угля и функция желательности Харрингтона // Горная промышленность. – 2021. – №3. – С. 106–109.
4. Басов О.О., Хахамов П.Ю., Носов М.В. Повышение эффективности управления в условиях изменяющегося психофизиологического состояния персонала // Труды СПИИРАН. – 2014. – Вып. 3 (34). – С 112-135.
5. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. – М.: Наука, 1976. – 279 с.
6. Кузнецов Б.Л. Моделирование синергетических систем в экономике (конспект лекций): часть I. URL: <http://rudocs.exdat.com/docs/index-40162.html> (дата обращения 01.10.2021).
7. Пуряев А.С. Научные основы экономических исследований. Учебное пособие. – Набережные челны: КамПИ, 2006. – 182 с.
8. Безбородова Т.И. Использование функции Харрингтона при рейтинговой оценке деятельности организации в условиях антикризисного управления // Управленческий анализ. – 2014. – №1 (187). – С. 24-32.
9. Родионов О.В., Демичев И.В., Залесов О.В., Николаев А.Е. Методика оценки деятельности научно-педагогических работников с использованием функции желательности Харрингтона // Научная мысль. – 2019. – Т.8, № 2 (32). – С. 23-30.
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
11. Макарова И.Л. Анализ методов определения весовых коэффициентов в интегральном показателе общественного здоровья // Международный научный журнал «Символ науки». – 2015. – № 7. – С. 87-94.
12. Дилигенский Н.В., Дымова Л.Г., Севастьянов П.В. Нечеткое моделирование и многокритериальная оптимизация производственных систем в условиях неопределенности: технология, экономика, экология. – М.: Машиностроение, 2004. – 397 с.13. Гордиенко Л.В., Дмитриева И.А. Оценка человеческого фактора при возникновении нештатных ситуаций на основе нечетких множеств // Инженерный вестник Дона. – 2016 – № 4 (43). – С. 11-19.