

**ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ
ОРГАНИЗМА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Верведа А.Б., Бельская А.В., Шульц А.В., Лянгинен Л.В., Вихарев Ю.Б.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр
токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического
агентства»*

(192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация)

В статье обоснованы теоретические подходы к повышению качества проведения экспериментальных исследований на основе использования релевантных и обоснованных методов математико-статистического анализа данных для интегральной оценки состояния организма. Проведенный анализ научной литературы по вопросам применения методов многомерной статистики и экспертного анализа для оценки состояния лабораторных животных с использованием интегральных показателей позволил выделить пять основных этапов получения интегральной оценки, которые могут быть реализованы с использованием теории нечеткой логики с построением функций принадлежности. Реализация теоретических подходов позволит принимать решения при проведении экспериментальных токсикологических исследований на основе разработанных с учетом цели работы критериев и уровня интегрального показателя.

Ключевые слова: референсный интервал, лабораторные животные, токсикологическое исследование, интерпретация результатов, количественная интегральная оценка

**SUBSTANTIATION OF APPROACHES TO INTEGRAL ASSESSMENT OF THE
ORGANISM STATE OF LABORATORY ANIMALS DURING EXPERIMENTAL
TOXICOLOGICAL STUDIES**

Verveda A.B., Belskaia A.V., Shults A.V., Lianginen L.V., Vikharev Yu.B.

The article substantiates theoretical approaches to improving the quality of experimental research based on the use of relevant and substantiated methods of mathematical and statistical analysis of data for an integral assessment of the state of the body. The analysis of scientific literature on the use of multivariate statistics and expert analysis methods for assessing the state of laboratory animals using integral indicators made it possible to identify five main stages of obtaining an integral assessment, which can be implemented using the theory of fuzzy logic with the construction of membership functions. The implementation of theoretical approaches will make it possible to make decisions when conducting experimental toxicological studies based on

the criteria and the level of the integral indicator developed taking into account the purpose of the work.

Key words: reference interval, laboratory animals, toxicological study, interpretation of results, quantitative integral assessment

Введение

Существует большое количество способов математико-статистической обработки данных, обоснованный выбор которых позволит решить прикладную задачу оценки состояния организма лабораторных животных.

По мнению М.В. Бурцева и соавторов получение интегральной оценки состояния организма, подвергнутого воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, относится к математико-статистическим задачам классификации [1].

Применительно к задачам, решаемым в области экспериментальной токсикологии, задача классификации может быть охарактеризована, как принятие решения об отнесении исследуемых животных (групп животных) к различным категориям в зависимости от отсутствия или наличия признаков токсического воздействия по определенным критериям. Необходимо учитывать, что имеющихся данных может быть недостаточно для принятия однозначного решения руководителем работы, и возможен неопределенный результат, требующий проведения дополнительных исследований или экспертной оценки.

Мнение экспертов может быть использовано не только на этапе интерпретации результатов, но и в процессе планирования экспериментов, анализа данных, разработки критериев оценки и во множестве других случаев, когда в какой-либо степени можно говорить о неопределенности информации для принятия решения.

Используемые методы многомерной статистики должны учитывать выраженную меру неопределенности, объем и разнородность данных, используемых для принятия решений в сфере экспериментальной токсикологии.

Целью работы явилось повышение качества проведения экспериментальных исследований на основе использования релевантных и обоснованных методов математико-статистического анализа данных для интегральной оценки состояния организма.

Применение методов многомерной статистики для получения интегральных показателей состояния организма лабораторных животных

«Многомерный статистический анализ – раздел математической статистики, посвященный математическим методам построения оптимальных планов сбора, систематизации, обработки и интерпретации многомерных статистических данных. Эти методы предназначены прежде всего для выявления характера и структуры взаимосвязей

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"
21 МАЯ 2021

между компонентами исследуемого многомерного признака и используются для получения теоретических и практических выводов» [2].

Многообразие используемых способов математико-статистической обработки данных ставит задачу выбора методов, которые целесообразно использовать для интегральной оценки состояния лабораторных животных. Из множества возможных состояний лабораторных животных в настоящей работе рассматривались патологические состояния, возникающие при взаимодействии токсиканта с организмом [3, 4].

Интеграция многомерных данных может проводиться с различными целями, одной из которых является поддержка принятия решений.

Для формирования глобального критерия используются различные варианты свертки частных критериев [5].

Наиболее распространенным подходом к интегральной оценке в различных сферах деятельности является использование метода, основанного на свертывании всех критериев в один-единственный обобщенный (интегральный, агрегированный, комплексный, синтетический) критерий, представляющий собой сумму критериев, с учетом коэффициентов их относительной важности или весов [6].

**Принятие решения на основе интегральной оценки при проведении
токсикологических экспериментальных исследований**

К основным этапам принятия решения на основе интегральных оценок следует отнести:

- отбор обоснованной совокупности методик и получение признаков, необходимых для описания состояния как отдельных систем, так и организма в целом [7];
- преобразование исходных данных в единую шкалу от 0 до 1 с учетом характеристик переменных (улучшающих состояние системы, ухудшающих состояние системы или имеющих оптимум с разбиением шкалы на интервалы с противоположными свойствами влияния);
- получение весовых коэффициентов показателей, подлежащих интеграции с использованием экспертного оценивания или другими способами;
- агрегация полученных данных для получения интегральных показателей на различных иерархических уровнях от отдельной методики до состояния целостного организма;
- принятие решения на основе разработанных с учетом цели работы критериев и уровня интегрального показателя (рисунок 1)



Рисунок 1 – Основные этапы принятия решений на основе интегральных оценок
Особенности получения интегральных оценок при проведении экспериментальных токсикологических исследований

На выбор методов медико-статистического анализа накладывают отпечаток особенности возникающих патологических состояний и процедуры проведения токсикологических экспериментов:

– перечень методик, преимущественно в доклинических исследованиях лекарственных препаратов, определен нормативно-методическими документами, что затрудняет целенаправленное планирование эксперимента с учетом специфики изучаемого лекарственного средства [8, 9];

– исследование носят поисковый характер, направленный на выявление возможных общетоксических и специфических токсических эффектов, что обуславливает необходимость использования множества показателей, характеризующих различные органы и системы и затрудняет редуцирование их первоначального объема с использованием исключительно статистических методов обработки;

– существуют нормативные и экономические ограничения по количеству экспериментальных животных;

– возникают трудности ретроспективного объединения данных для формирования статистически обоснованных объемов выборок, связанные с регулярным изменением состава изучаемых ксенобиотиков и лекарственных препаратов;

– значительный объем данных измерен в качественных шкалах.

Наиболее распространенная классификация шкал – континуальная, которая представлена на рисунке 2 [10]. В ней шкалы упорядочены по мере повышения их способности удовлетворять требованиям информативности и надежности проведения

оценок. Слева – самая слабая по информативности и самая надежная, справа – наиболее информативная и наименее надежная.

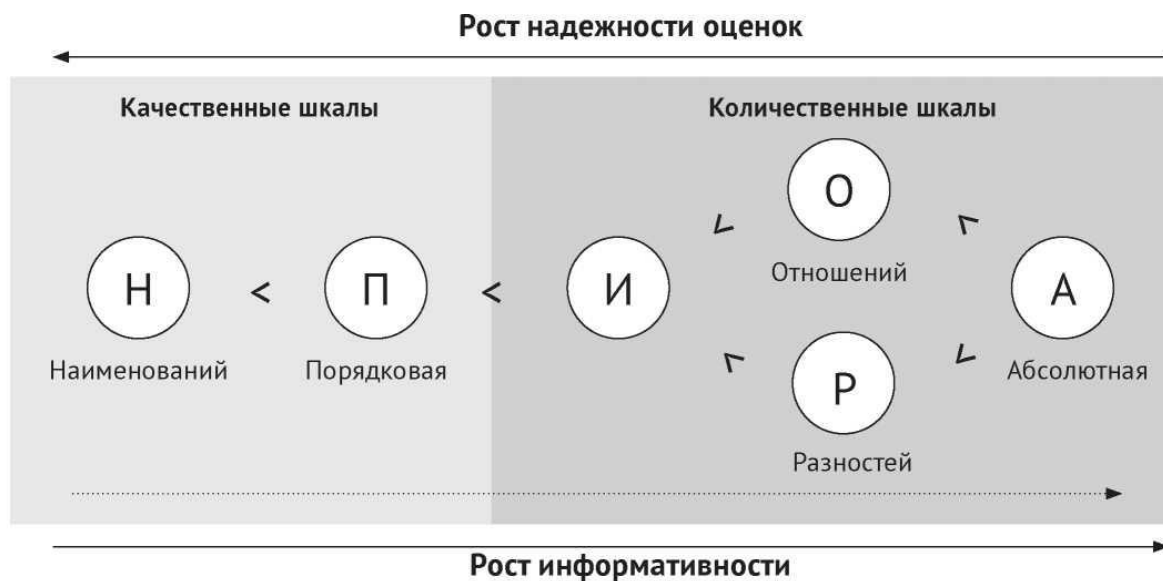


Рисунок 2 – Иерархия шкал измерений [10]

Представленная на рисунке 2 разнонаправленность информативности и надежности измерений является характеристикой более общей проблемы качества измерений, составными частями которой являются [11]:

- надежность.
- достоверность;
- информативность.

Из рисунка 2 очевидно следует, что достоверность измерений зависит от типа шкалы. Для повышения достоверности измерений существуют различные способы, к основным из которых относятся:

- укрупнение градаций шкалы;
- переход к измерениям в шкалах меньшей информативности, например, с количественной в порядковую (балльную).

Применительно к решению задач интеграции второй из представленных способов может быть обоснован целесообразностью получения надежных оценок итогового заключения, например, о наличии или отсутствии токсического эффекта (выраженного в качественной шкале). В случае выявления токсического воздействия первичные количественные показатели могут быть использованы для установления характера и степени патологических изменений.

**Основные требования к математико-статистическим методам получения
интегральных оценок**

Сопоставление возможностей «классических» методов классификации на примере дискриминантного анализа, логит-регрессии и деревьев классификации с особенностями проведения значительной части экспериментальных токсикологических исследований свидетельствовали о необходимости, в первую очередь, обращать внимания на ограничения методов. Небольшой объем выборок, используемый в экспериментальных исследованиях на животных, как правило, не дает возможность полноценного использования указанных способов математико-статистической обработки данных. Необходимость анализа в полном объеме значительного количество переменных в поисковых экспериментах и доклинических исследования лекарственных средств для выявления общетоксических и специфических токсических эффектов вступает в противоречие с принципами применения методов, одним из которых является значительное сокращение первичного объема признаков (для качественной дискриминации групп может быть достаточно нескольких информативных переменных).

Приведенные выше положения обуславливают необходимость поиска дополнительных «неклассических» подходов для решения задачи получения интегральной оценки при проведении токсикологических экспериментальных исследований, когда традиционные методы статистической обработки затруднительно использовать с учетом ограничений методов.

Математико-статистические методы получения интегральных показателей состояния организма лабораторных животных должны удовлетворять следующим основным требованиям:

- возможности использования как стандартных методов классификации, так и дополнительных «неклассических» подходов;
- наличие функций, позволяющих обрабатывать данные на основных этапах получения интегральных оценок;
- возможность соблюдения баланса между информативностью и надежностью оценок;
- возможность перевода переменных из одной шкалы в другую;
- учет выраженной меры неопределенности при принятии решений по результатам экспериментальных исследований.

Большинству требований соответствует теория нечеткой логики Л. Заде [12] с построением функций принадлежности, в частности, функции желательности Харрингтона [13, 14].

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ"
21 МАЯ 2021

Методы статистической обработки и экспертного анализа являются элементами общей системы интегральной оценки результатов токсикологических экспериментов (рисунок 3), требующей теоретического обоснования и внедрения в практическую деятельность доклинических исследований.



Рисунок 3 – Система интегральной оценки результатов экспериментальных исследований

Заключение

Для выполнения цели работы из значительного объема методов многомерной статистики анализировали, преимущественно, способы преобразования многомерных данных различной размерности с последующим их агрегированием для получения интегральных оценок состояния организма лабораторных животных.

Выделены основные этапы получения интегральной оценки, включающие отбор обоснованной совокупности признаков, преобразование исходной размерности переменных в единую шкалу от 0 до 1, получение весовых коэффициентов показателей, агрегацию показателей с учетом весовых коэффициентов и принятие решения на основе разработанных критериев с использованием уровня интегрального показателя.

На основе анализа особенностей проведения экспериментальных токсикологических исследований обоснована целесообразность использования теории нечеткой логики Л. Заде для получения интегральных оценок состояния лабораторных животных. Рекомендуемые методы математико-статистической обработки являются составной частью общей системы интегральной оценки результатов токсикологических экспериментов, требующей дальнейшего теоретического обоснования и внедрения в практическую деятельность при проведении экспериментальных исследований.

Список литературы

- 1 Бурцев М.В., Поворознюк А.И. Синтез комбинированного решающего правила в задаче медицинской диагностики // Вісник НТУ «ХП». – 2009. – №43. –С. 27-33.
- 2 Большая российская энциклопедия // Многомерный статистический анализ. – URL: <https://bigenc.ru/mathematics/text/2220551> (дата обращения 20.08.2020).
- 3 Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов; пер. с англ. (под ред. В.П. Леонова). – М.: Практическая медицина, 2016. – 480 с.
- 4 Бурева Н.Н. Многомерный статистический анализ с использованием ППП «STATISTICA». Учебно-методический материал по программе повышения квалификации «Применение программных средств в научных исследованиях и преподавании математики и механики». – Нижний Новгород, 2007. – 112 с.
- 5 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.
- 6 Подиновский В.В., Потапов М.А. Метод взвешенной суммы критериев в анализе многокритериальных решений: pro et contra // Бизнес-информатика. –2013. – №3 (25). – С. 41-48.
- 7 Психические состояния; сост. и общая редакция Л. В. Куликова. – СПб.: Питер, 2001. – 512 с.
- 8 Директива N 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 21.08.2020).
- 9 «Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ» (в книге «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств». – М.: Медицина, 2012);
- 10 Мицкевич А. Управленческая теория измерений. Часть 2. Шкалы и накладываемые ими ограничения. – 2016. – URL: <https://upr.ru/article/upravlencheskaya-teoriya-izmerenij-chast-2-shkaly-i-nakladyvaemye-imi-ogranicheniya/> (дата обращения 25.08.2020).
- 11 Мицкевич А. Управленческая теория измерений. Часть 6. Надежность и достоверность измерений. – 2016. URL: <https://upr.ru/article/upravlencheskaya->

[teoriya-izmerenij-chast-6-nadezhnost-i-dostovernost-izmerenij/](#) (дата обращения 25.08.2020).

12 Заде Л.А. Роль мягких вычислений и нечеткой логики в понимании, конструировании и развитии информационных интеллектуальных систем // Новости искусственного интеллекта. – 2001. – №2-3 (44-45). – С. 7–15.

13 Мясоедова М.А. Прогнозирование и ранняя диагностика профессиональных заболеваний работников электроэнергетической отрасли на основе гибридных нечетких моделей: дис. ... канд. тех. наук. – Курск, 2019. – 170 с.

14 Домрачев В.Г., Петров В.А., Полещук О.М. Лингвистические переменные в задачах кадрового отбора // Лесной вестник. – 2001. – № 5. – С. 192-197.