

УДК 616.12-008.331.1:611.818:31

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЗНАЧИМОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ В ЯДРАХ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

М.С. Старцева, А.Е. Коцюба, В.М. Колдаев

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: статистические методы, нитроксидаергические нейроны, продолговатый мозг, гипертензия.

В эксперименте на крысах изучались возможности применения методов системного анализа (парной корреляции, ранговой корреляции и регрессии) для оценки взаимосвязи количества нитроксидаергических нейронов с различной активностью NADPH-диафоразы в ядрах продолговатого мозга и величины артериального давления. Хотя рекомендованные методы являются лишь частным случаем применения статистической обработки результатов в биологических исследованиях, они позволили оценить неоднозначность взаимосвязей, существующих между изменениями активности диафоразы в ядрах продолговатого мозга и вариациями артериального давления. Программами корреляции и регрессии установлены наиболее весомые изменения показателя в ретикулярном гигантоклеточном ядре и дорсальном ядре блуждающего нерва, программой ранговой корреляции – в дорсальном ядре блуждающего нерва и ретикулярном мелкоклеточном ядре.

Целью данной работы явилось изучение возможности применения методов системного анализа для оценки взаимосвязи количества нитроксидаергических нейронов (НО-нейронов) и активности NADPH-диафоразы в ядрах продолговатого мозга, а также среднего значения этого показателя с изменениями артериального давления в начальном периоде развития экспериментальной гипертензии.

У 32 крыс линии Вистар с экспериментальной реноваскулярной гипертензией [1] исследовали дорсальное ядро блуждающего нерва, ретикулярное гигантоклеточное ядро, ретикулярное латеральное ядро, ретикулярное мелкоклеточное ядро, ретикулярное околоцентрального ядро и ядро солитарного тракта на 2, 4, 6 и 8-й неделях развития гипертензии. Методы обработки материала для гистохимического исследования NADPH-диафоразы в нейронах, а также для определения в них активности фермента изложены в ранее опубликованных работах [1, 5].

Для статистической оценки степени взаимосвязи или «весомости» изменений НО-нейронов исследуемых ядер с вариациями артериального давления применяли методы системного анализа, основанные как на множественной корреляции с использованием парных линейных и ранговых коэффициентов корреляции, так и на множественной регрессии.

Алгоритм реализации первого метода сводится к тому, что вычисляются парные линейные коэффициенты корреляции между артериальным давлением и показателями изменчивости ядер по известным

формулам [2] и составляется корреляционная матрица (M_R) вида:

$$M_R = \begin{vmatrix} R_{11} & \dots & R_{1j} & \dots & R_{1m} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ R_{j1} & \dots & R_{jj} & \dots & R_{jm} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ R_{n1} & \dots & R_{nj} & R_{j1} & R_{nm} \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} 1 & \dots & R_{1j} & \dots & R_{1m} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ R_{j1} & \dots & 1 & \dots & R_{jm} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ R_{m1} & \dots & R_{mj} & \dots & 1 \end{vmatrix},$$

где R_{ij} – парные линейные коэффициенты корреляции при всех возможных комбинациях, при одинаковых индексах ($i=j$) коэффициенты равны единице, $R_{ij} = R_{ji}$, число столбцов (m) равно числу строк (n), т.е. матрица квадратная.

Затем по матрице M_R вычисляется множественный (сводный) коэффициент корреляции (ρ) [3]:

$$\rho = \sqrt{1 - \frac{P}{P_{11}}},$$

где P – общий определитель матрицы M_R , P_{11} – минор.

Далее вычисляются условные доли Q_j парных коэффициентов в множественном коэффициенте корреляции:

$$Q_j = \sqrt{\frac{R_{1j}^2}{\sum R_{1j}^2}} \rho^2$$

где $\sum R_{1j}^2$ – сумма квадратов коэффициентов первой строки матрицы M_R при j от 2 до m , и производится нормировка условных долей, тем самым находятся весовые коэффициенты (веса) $W_j = Q_j / \sum Q_j$, где $\sum Q_j$ – сумма условных долей. Полученные веса выражаются в процентах.

В случае использования ранговой корреляции сначала проводится ранжирование экспериментальных рядов данных, т.е. каждому значению ряда присваивается ранг Z в порядке возрастания, и вместо парных линейных коэффициентов корреляции вычисляются коэффициенты корреляции RS_{ij} Спирмена [6]:

$$Q_j = 1 - \frac{6 \sum (\Delta Z_{ij})^2}{N(N+1)(N-1)},$$

где ΔZ_{ij} – разности рангов коррелируемых рядов, N – длина ряда.

Затем коэффициенты R_{ij} заменяются на RS_{ij} , и все последующие вычисления аналогичны вышеописанным.

При реализации метода множественной регрессии используется линейное уравнение [4]:

$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_ix_i + \dots + b_mx_m$, связывающее переменную y и влияющие на нее факторы $x_1 \dots x_m$, где $b_1 \dots b_m$ – коэффициенты регрессии, определяющие степень влияния каждого фактора на y , b_0 – характеризует влияние не учитываемых в эксперименте факторов, m – количество факторов. Поскольку коэффициенты регрессии заранее неизвестны, то на основе приведенного уравнения с помощью метода наименьших квадратов составляется система $m+1$ уравнений с $m+1$ неизвестными, которая разрешается, например, способом Крамера, относительно коэффициентов $b_0, b_1 \dots b_m$.

Используя найденные коэффициенты регрессии, вычисляются условные доли Q_{rj} участия факторов в изменчивости переменной y :

$$Q_{rj} = \sqrt{\frac{b_j^2}{\sum b_j^2}},$$

где i изменяется от 0 до m .

После чего найденные условные доли нормируются и находятся веса факторов: $Wr_i = Q_{rj} / \sum Q_{rj}$, которые также выражаются в процентах. Можно, конечно, исключить из анализа неучитываемые факторы, используя такие же формулы для вычисления весов, но номера i коэффициентов b изменяются от 1 до m .

Таким образом, при обработке экспериментальных данных применялись три метода системного анализа – два корреляционных с использованием парной корреляции и ранговой корреляции и регрессионная модель. Данные, использованные для расчетов, приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Изменения артериального давления и количество нитроксидергических нейронов с различным уровнем активности NADPH-диафоразы в некоторых ядрах продолговатого мозга при развитии гипертензии

Длительность гипертензии, недели	Активность диафоразы	АД	Доля нейронов в ядре, %					
			ЯСТ	РЛЯ	РГЯ	ДЯБН	РМЯ	РОЯ
0 (норма)	Низкая	114,7	29,9	33,9	9,4	23,2	10,4	11,8
2		118,1	18,6	35,4	2,4	19,3	9,8	10,7
4		157,5	63,2	49,7	5,9	17,5	26,1	11,4
6		180,6	70,9	55,6	31,7	12,5	28,4	17,5
8		180,6	74,4	55,9	33,5	11,9	29,4	18,9
0 (норма)	Средняя	114,7	59,2	43,3	20,4	61,1	30,2	34,2
2		118,1	59,7	40,1	23,3	63,4	31,5	32,9
4		157,5	34,7	34,7	52,4	56,1	38,5	33,5
6		180,6	29,1	37,8	49,7	58,7	39,4	35,2
8		180,6	25,6	39,5	52,3	56,5	41,1	37,4
0 (норма)	Высокая	114,7	10,9	12,8	57,9	14,6	50,5	46,1
2		118,1	21,7	14,1	60,2	15,1	52,3	48,3
4		157,5	2,1	8,4	3,8	21,3	35,4	47,3
6		180,6	0	5,2	18,6	23,5	32,2	43,1
8		180,6	0	3,4	14,2	25,8	29,9	41,6
0 (норма)	Очень высокая	114,7	0	9,9	12,3	2,1	8,9	7,9
2		118,1	0	10,4	14,1	2,2	6,4	8,1
4		157,5	0	7,2	3,7	5,1	0	7,8
6		180,6	0	3,4	0	5,3	0	4,2
8		180,6	0	1,2	0	5,8	0	2,1

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: АД – артериальное давление, мм рт. ст., ДЯБН – дорсальное ядро блуждающего нерва, РГЯ – ретикулярное гигантоклеточное ядро, РЛЯ – ретикулярное латеральное ядро, РМЯ – ретикулярное мелкоклеточное ядро, РОЯ – ретикулярное околоцентрального ядро, ЯСТ – ядро солитарного тракта.

Таблица 2

Изменения артериального давления и среднего показателя активности NADPH-диафоразы в некоторых ядрах продолговатого мозга при развитии гипертензии

Длительность гипертензии, недели	АД	Единицы оптической плотности					
		ЯСТ	РЛЯ	РГЯ	ДЯБН	РМЯ	РОЯ
0 (норма)	114,7	24,3	44,2	56,8	17,4	52,4	42,7
2	118,1	30,7	50,4	60,9	20,8	55,1	43,9
4	157,5	12,8	31,1	42,4	24,1	44,5	41,4
6	180,6	11,2	25,8	36,9	27,4	38,8	39,8
8	180,6	10,3	22,7	34,7	28,7	37,2	38,7

Таблица 3

Весовой вклад изменчивости ядер (%) продолговатого мозга с разным уровнем активности NADPH-диафоразы и величиной артериального давления

Активность диафоразы	Модель	ЯСТ	РЛЯ	РГЯ	ДЯБН	РМЯ	РОЯ
Низкая	Корреляция	17,39	17,89	14,98	16,97	17,59	15,19
	Ранговая корреляция	17,35	19,39	13,25	19,39	17,35	13,27
	Регрессия	4,40	30,00	12,10	23,40	10,40	19,70
Средняя	Корреляция	19,70	11,72	18,79	15,98	19,51	14,30
	Ранговая корреляция	19,77	15,12	15,10	12,79	22,08	15,12
	Регрессия	48,40	12,20	5,70	0,30	20,90	12,50
Высокая	Корреляция	16,03	17,80	15,96	17,96	17,91	14,34
	Ранговая корреляция	18,47	18,00	11,65	20,12	18,00	13,76
	Регрессия	1,80	41,50	10,30	21,50	7,50	17,40
Очень высокая	Корреляция	0	20,25	21,06	20,80	20,08	17,80
	Ранговая корреляция	0	19,25	19,75	21,51	20,25	19,24
	Регрессия	0	14,30	29,50	23,80	23,20	9,20

Результат обработки экспериментальных данных при использовании трех методов – корреляции, ранговой корреляции, регрессии – приведены в табл. 3 и 4.

При анализе доли нейронов с низким уровнем активности диафоразы два метода – ранговая корреляция и регрессия – дали одинаковый результат. Наибольший вес определялся у ретикулярного латерального ядра и дорсального ядра блуждающего нерва, т.е. наиболее весомые изменения при гипертензии наблюдались именно в этих ядрах. Третий метод (корреляционный) дал несколько иной результат – ретикулярное латеральное ядро и здесь имело наибольший вес, а вот дорсальное ядро блуждающего нерва показало несколько меньшее значение, чем можно было бы ожидать (табл. 3).

Изучение нейронов со средним уровнем активности диафоразы показало, что значения веса в большинстве ядер были примерно одинаковыми. Выделялись два ядра с более высоким показателем веса: ядро солитарного тракта и ретикулярное мелкоклеточное ядро. Цифры, полученные с использованием программы корреляции и ранговой корреляции, оказались близки друг к другу. В обоих случаях наибольший вес имели ядро солитарного тракта и ретикулярное мелкоклеточное ядро. При обработке данных методом регрессии результаты несколько отличались: явно выделялось одно ядро с очень большим весом – ядро солитарного тракта. Еще одной структурой с относительно большим весом оказалось ретикулярное мелкоклеточное ядро (табл. 3).

Таким образом, при изучении взаимосвязи между изменениями артериального давления и долей нейронов со средним уровнем активности фермента в ядрах продолговатого мозга всеми методами получен одинаковый результат: наиболее весомые изменения наблюдались в ядре солитарного тракта и ретикулярном мелкоклеточном ядре.

Таблица 4

Зависимость между величиной артериального давления и средним уровнем активности NADPH-диафоразы (%) в ядрах продолговатого мозга

Модель	ЯСТ	РЛЯ	РГЯ	ДЯБН	РМЯ	РОЯ
Корреляция	16,23	16,76	16,99	16,72	17,01	16,29
Ранговая корреляция	16,35	16,34	16,35	18,27	16,34	16,35
Регрессия	30,30	7,10	6,90	7,10	35,80	12,80

При высоком уровне активности диафоразы в нейронах все три метода показали достаточно большой вес дорсального ядра блуждающего нерва. Однако с точки зрения метода регрессии наибольший вес имело ретикулярное латеральное ядро. В ядре солитарного тракта нитроксидазгические нейроны с высоким уровнем активности диафоразы не выявлялись (табл. 3).

Результаты, полученные каждым из трех методов, несколько отличались между собой. Методом корреляции установлено, что наибольшим весом обладали ретикулярное гигантоклеточное ядро и дорсальное ядро блуждающего нерва, программой ранговой корреляции – ретикулярное мелкоклеточное ядро и дорсальное ядро блуждающего нерва, программой регрессии – ретикулярное гигантоклеточное ядро и дорсальное ядро блуждающего нерва. И только для дорсального ядра блуждающего нерва независимо от использованного метода зарегистрированы наиболее весомые изменения величины показателя.

Распределение нейронов с тем или иным уровнем активности фермента в ядре – важный показатель функциональной активности нервного центра. Однако при сравнительных исследованиях более информативными являются значения среднего показателя активности фермента в ядре [1, 5]. В связи этим в настоящей работе также исследована зависимость между

изменениями артериального давления и среднего показателя активности NADPH-диафоразы в ядрах продолговатого мозга. При использовании метода множественной регрессии для этих целей наибольшая степень взаимосвязи прослежена для ядра солитарного тракта и ретикулярного мелкоклеточного ядра. Другие два метода дают приблизительно одинаковые весовые вклады всех ядер в исследуемые отношения (табл. 4).

Рекомендованные методы (парной корреляции, ранговой корреляции и регрессии) являются лишь частным случаем применения статистической обработки результатов в биологических исследованиях, которые позволили оценить неоднозначность взаимосвязей между активностью NADPH-диафоразы в ядрах продолговатого мозга и артериальным давлением, формирующихся в начальном периоде экспериментальной гипертензии.

Литература

1. Бабич Е.В., Коцюба А.Е., Черток В.М. Нитроксидагические нейроны в ядрах продолговатого мозга у нормо- и гипертензивных крыс. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2009. Т. 147, № 8. С. 157–160.
2. Глинский В.В., Ионин В.Г. Статистический анализ. М.: ИН-ФРА-М, 2002. 241 с.
3. Крамер Г. Математические методы статистики. М.: Мир, 1975. 648 с.
4. Руденко В.И. Статистика. М.: Дашков и К°, 2006. 188 с.

5. Черток В.М., Коцюба А.Е., Бабич Е.В. Нитроксидагические нейроны в некоторых ядрах продолговатого мозга человека и крысы // Цитология. 2009. Т. 52, № 7. С. 612–616.
6. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена // URL: <http://psystat.at.ua/publ/1-1-0-33> (дата обращения 26.02.2011).

Поступила в редакцию 25.02.2011.

APPLICATION OF SYSTEM ANALYSIS FOR EVALUATION OF SIGNIFICANCE OF CHANGES OF NITROXIDERGIC NEURONS IN NUCLEUSES OF RATS' MEDULLA IN CASE OF EXPERIMENTAL HYPERTENSION

M.S. Startseva, A.E. Kotsuba, V.M. Koldaev

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary – The experiment with rats was used to study options for applying methods of system analysis (pair correlation, grade correlation and regression) to evaluate interrelation between quantity of nitroxidergic neurons with various activity of NADPH-diaphorase in the medulla nucleuses and value of arterial pressure. Although the methods recommended were only the private case of applying the statistical analysis of results in biological studies, they allowed evaluating the many-valuedness of interrelations existing between changes of diaphorase activity in the medulla nucleuses and variations of arterial pressure. The programs of correlation and regression helped to determine the most ponderable changes of the factor in reticular gigantocellular nucleus and dorsal nucleus of nervus vagus. The grade correlation program allowed finding the most ponderable changes in dorsal nucleus of nervus vagus and reticular small-cell nucleous.

Key words: statistical methods, nitroxidergic neurons, medulla, hypertension.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 3, p. 61–64.

УДК 616-084:331.483.1

ПРОГРАММА ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ И КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.П. Гулевич¹, Е.Б. Кривелевич^{1,2}, И.С. Хан³

¹Приморский краевой медицинский информационно-аналитический центр (690091 г. Владивосток, ул. Лазо, 9),

²Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

³Тихоокеанский государственный экономический университет (690091 г. Владивосток, Океанский пр-т, 19)

Ключевые слова: профилактика, экономический ущерб, оптимальные стратегии.

Рассматриваются вопросы оценки экономического эффекта от профилактических осмотров населения с целью выявления незарегистрированных случаев неинфекционных заболеваний. Обосновывается тезис о недостаточности использования расходов государственного бюджета в качестве единственного критерия поиска оптимальных стратегий проведения профилактики населения. Предложена авторская классификация ущербов общества от заболеваемости, сгруппированных для возможности использования в качестве критериев поиска оптимальной стратегии профилактических осмотров населения на плановом временном периоде.

Принцип профилактической направленности является ведущим в деятельности национальных систем здравоохранения. Его значимость особенно возросла в последние десятилетия, что во многом связано с ростом расходов на нужды здравоохранения,

обеспечивающих доступность медицинской помощи, и внедрением дорогостоящих современных технологий ее оказания. Он реализуется через разнообразные формы предупреждения заболеваний или их выявления на ранних стадиях.

В современной научной литературе профилактика заболеваний рассматривается с точки зрения четырех основных аспектов: медицинского, социального, организационно-правового и экономического. Однако оценка экономической сущности профилактики до настоящего времени полностью не раскрыта. В большинстве работ лишь констатируется наличие или отсутствие экономического эффекта от реализации программ профилактической деятельности, но не рассматриваются наиболее оптимальные модели профилактики, не определяются условия, при которых их реализация будет эффективной. В то же время оценка экономической

Гулевич Антон Павлович – начальник отдела стратегического планирования и прогнозирования ПК МИАЦ, e-mail: anban1982@mail.ru