

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 519.95

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ КРИВОЙ «ДОЗА – ЭФФЕКТ» МЕТОДОМ СПЛАЙН-ИНТЕРПОЛЯЦИИ

К. Г. Гуревич

(кафедра химической энзимологии)

Обсуждается возможность применения метода сплайн-интерполяции для определения параметров зависимости «доза – эффект». На основе анализа данных, полученных с помощью математической модели показано, что метод сплайн-интерполяции позволяет достаточно точно определять параметры зависимости «доза – эффект». Показана возможность определения параметров зависимости «доза – эффект» любого вида при любом интервале между дозами методом сплайн-интерполяции. Для автоматизации расчетов по методу сплайн-интерполяции написана программа DOSE@EFF для IBM совместимых компьютеров.

В биохимических и фармакологических исследованиях нередко возникает необходимость анализа дозозависимых эффектов. Наиболее часто для этого используют графический способ и способ Спирмена – Кербера [1]. Однако графический метод не обладает достаточной точностью определения параметров зависимости «доза – эффект», а алгоритм Спирмена – Кербера требует, чтобы интервал между дозами был одинаков. Последнее условие может быть выполнено не в каждом эксперименте. Кроме того, метод Спирмена – Кербера применим для расчетов параметров только однонаправленных зависимостей «доза – эффект», а в биологических исследованиях могут встречаться и другие, более сложные дозозависимые эффекты.

В литературе описаны также метод Рида и Менча [2], пробит-метод [2, 3] и регрессионный метод [3]. Точность вычисления по способу Рида и Менча сильно зависит от точности определения эффектов доз, близких к D_{50}^* , тогда как влияние остальных доз малосущественно. Данный метод требует проведения предварительных экспериментов для оценки D_{50} (в последующих экспериментах уточняют полученные ранее значения). Метод Рида и Менча требует большого количества экспериментальных данных для определения D_{50} . Кроме того, другие дозы, например D_1 , D_{16} и т.д., с помощью данного метода не могут быть определены.

Пробит-метод основан на предположении о близости значений кривой зависимости «доза – эффект» к функции плотности нормального распределения, что, в общем случае (для произвольной зависимости «доза – эффект»), неверно. Регрессионный метод требует знания теоретической зависимости эффекта от дозы. Последнее известно далеко не всегда.

Целью данной работы была разработка другого, более универсального, метода сплайн-интерполяции, для анализа зависимости «доза – эффект».

Результаты и их обсуждение

Из специальной математической литературы известно, что метод сплайн-интерполяции позволяет с точностью до погрешности вычислений аппроксимировать теорети-

ческие значения функций по ограниченному числу заданных заранее точек этих функций. Этот метод основан на построении калибровочной кривой по заданным точкам при помощи интерполяции кусочными многочленами, или сплайнами. Чаще всего для сплайн-интерполяции используют кубические многочлены [4]. На такие многочлены накладывается условие совпадения не только значения функции, но и ее производной в узлах интерполяции. Поэтому функция интерполяции оказывается достаточно гладкой. Показано, что при этом кривизна интерполирующей функции минимальна. Кроме того, сплайн-функция является по меньшей мере дважды дифференцируемой.

На основании вышесказанного, первый этап работы проводили с использованием метода сплайн-интерполяции для анализа теоретической зависимости «доза – эффект». Примером модели для построения дозозависимой кривой послужил биологический процесс, описываемый уравнением

$$Y = \frac{K_1 X^2}{K_2 + X^2}, \quad (1)$$

где Y – теоретическое значение эффекта, измеренное в условных единицах (усл. ед.), X – доза, усл. ед., K_1 , K_2 – некие константы. Заметим, что биологическим процессом, описываемым формулой (1) может быть, например, аллостерическое лиганд-рецепторное взаимодействие [5].

При модельном исследовании вычислений параметров кривой «доза – эффект» с помощью сплайн-интерполяции на всем диапазоне доз произвольно выбирали десять точек. В каждой точке задавали ошибку измерения эффекта по формуле

$$Y = Y \pm \zeta Yc / 100, \quad (2)$$

где Y – «измеренное» с погрешностью значение эффекта, усл. ед., ζ – равномерно распределенная случайная величина на отрезке $D_0 - D_1$, c – ошибка измерения, %. Знаки «плюс» и «минус» выбирали произвольно.

Результаты вычисления доз с помощью сплайн-интерполяции приведены в таблице. Как видно из таблицы, возрастание ошибки измерения эффекта приводит к возрастанию ошибки

* D_1 , D_{16} , D_{50} , D_{84} , D_{99} – дозы, вызывающие эффект, %: 1, 16, 50, 84, 99 соответственно.

Зависимость значений доз, определенных с помощью сплайн-интерполяции, от ошибки измерения экспериментальных данных

Доза	Теоретическое значение	Ошибка, %				
		0	1	2	5	10
Д1	0,75	0,75	0,76	0,74	0,77	0,73
Д16	2,09	2,08	2,10	2,07	2,17	2,31
Д50	5,70	5,70	5,79	5,80	5,93	5,12
Д84	9,55	9,54	9,43	9,66	9,30	10,02
Д99	11,31	11,30	11,29	11,28	11,32	11,35

определения параметров зависимости «доза – эффект». Но даже при 10%-й экспериментальной ошибке, вычисление доз с помощью сплайн-интерполяции дает ошибку меньшую, чем полпорядка первой значащей цифры искомой величины. Поэтому можно предположить, что оценки, получаемые с помощью метода, являются хорошими.

Однако заметим, что, с одной стороны, метод сплайн-интерполяции не позволяет вычислить доверительный интервал для Д50. Поэтому вычисленные с помощью сплайн-интерполяции значения могут рассматриваться как новые случайные величины, и для них необходимо построение доверительных интервалов в соответствии с методами, принятыми в математической статистике. С другой стороны, эмпирическим путем установлено, что доверительным интервалом для Д50 может служить интервал Д16 – Д84 [2]. Показано, что данная оценка является достаточно точной, когда Д16 и Д84 равноудалены от Д50 [2].

На втором этапе работы было проведено сравнение параметров кривой «доза – эффект» и доверительных интервалов для десяти доз, полученных с помощью метода Спирмена – Кербера [1] и сплайн-интерполяции. Сравнение проводили для приведенного выше примера. При этом все дозы были равноотстоящими и случайная ошибка была равна 0.

Были получены следующие значения: 1) с помощью метода Спирмена – Кербера Д50 5.71 усл. ед. (истинное значение 5.70), доверительный интервал для Д50 [2.20, 9.31]; с помощью метода сплайн-интерполяции Д50 5.69 усл. ед., оценка для Д50 такая же, как для Д16 и Д84 (2.09 и 9.56); истинные значения Д16 и Д84 составляют 2.09 и 9.55 усл. ед. соответственно. Легко видеть, что оценка доверительного интервала для Д50 как для Д16, Д84 является менее точной, чем получаемая с помощью метода Спирмена – Кербера. Однако результаты определения Д50 и доверительного интервала для Д50, получаемые с помощью метода Спирмена – Кербера и сплайн-интерполяции, сопоставимы друг с другом.

Таким образом, показано, что метод сплайн-интерполяции не хуже метода Спирмена – Кербера. При этом оценки параметров кривой «доза – эффект» в обоих методах строятся по пяти и более экспериментальным точкам. Кроме того, метод сплайн-интерполяции применим для анализа произвольной дозозависимой кривой при любом интервале между дозами.

Отметим, что выбор числа экспериментальных точек, необходимых для определения параметров дозозависимой кривой зависит от требуемой точности вычисления этих парамет-

ров, от погрешности измерения (наблюдения) и от степени сложности кривой «доза – эффект». В частности, для сплайновой интерполяции зависимости $y = \sin X$ на периоде π с ошибкой менее 0,01% при отсутствии погрешности вычислений необходимо иметь ~20 точек.

На третьем этапе работы нами была написана программа DOSE@EFF для IBM совместимых компьютеров, в которой реализован метод сплайн-интерполяции для анализа зависимости «доза – эффект». Данная программа позволяет вводить информацию об использованных в эксперименте дозах и о полученных при этом эффектах (до 7 параллелей). Программа снабжена удобным интерфейсом пользователя, который позволяет не только вводить информацию о зависимости «доза – эффект», но также сохранять ее на диске и редактировать. Программа требует минимума аппаратных средств и может быть использована даже на IBM-PC 286 компьютерах.

Программа DOSE@EFF позволяет строить график зависимости «доза – эффект» и вычислять следующие параметры дозозависимой кривой: Д1, Д16, Д50, Д84 и Д99. Д1 определяет минимальную дозу, которую надо добавить для получения биологического ответа (эффекта). Если эффект наблюдается без воздействия, то он называется спонтанным. Д16 и Д84 позволяют оценивать доверительный интервал для Д50. Д50 наиболее часто используют в биологических исследованиях для оценки эффективности воздействия [1–3]. Предполагают, что любая доза > Д99 вызывает 100%-й биологический эффект.

Заметим, что программа DOSE@EFF предназначена для расчетов параметров кривых «доза – эффект» следующего вида: односторонний дозозависимый эффект, дозозависимый эффект с выходом на плато и (или) со спонтанным (спорадическим) эффектом, дозозависимые эффекты со стимуляцией и последующим угнетением (рассчитываются только дозы, вызывающие стимуляцию). Однако, данная программа может быть модифицирована для расчетов параметров зависимости «доза – эффект» любого вида.

Таким образом, было показано, что оценки параметров дозозависимой кривой, получаемые с помощью сплайн-интерполяции, являются достаточно устойчивыми к экспериментальным ошибкам и близкими к истинным значениям этих параметров. В отличие от ранее существовавших методов определения параметров кривых зависимостей «доза – эффект», метод сплайн-интерполяции позволяет определять параметры дозозависимых кривых при любом интервале между дозами и любом характере зависимости «доза – эффект». Для автоматизации расчетов дозозависимых эффектов с помощью метода сплайн-интерполяции нами написана программа DOSE@EFF для IBM-совместимых компьютеров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Лакин Г. Ф.* Биометрия. М., 1990.
2. *Урбах В. Ю.* Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М., 1975.
3. *Бессмертный Б. С.* Математическая статистика в клинической, профилактической и экспериментальной медицине. М., 1967.
4. *Бронштейн И. Н., Семендяев К. А.* Справочник по математике. М., 1986.
5. *Davis M. E., Akera T., Brody T. M., Watson L.* N.Y., 1977. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74 (12), P. 5764.