

Канд. биол. наук С. В. Сперанский

**ПРИЕМЫ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ОШИБОЧНЫХ ЗАКЛЮЧЕНИЙ
ПРИ ОЦЕНКЕ ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ**

Новосибирский научно-исследовательский институт

В настоящей статье мы рассмотрим один из источников ошибочных заключений о наличии токсических эффектов, а именно игнорирование (или недостаточный учет) фонового значения показателей в сравниваемых группах.

За критерий «благополучия» при определении фона обычно принимается отсутствие значимых отличий между группами (будущей контрольной и будущей опытной), т. е. если сравнение их дает $P > 0,05$. В дальнейшем о фоновых значениях нередко забывают и, обнаружив достоверное отличие, например, через месяц после начала хронической затравки ($P < 0,05$), уверенно заявляют о действии изучаемого фактора. Между тем «месячное» определение может почти точно повторить исходное соотношение средних. Допустим до затравки средние величины показателя были для контрольной группы 10, для опытной 14, стали соответственно 9 и 15. Условный рубеж 5% уровня значимости перейден, но утверждать, что явление вызвано действием изучаемого фактора, нет достаточных оснований. Очевидно, что суждение об эффективности воздействия правомерно лишь в том случае, когда фоновые значения показателей в сравниваемых группах достаточно близки. Однако само понятие «достаточной близости» требует специально критерия, который и предлагается.

Важно, чтобы при разделении животных на группы между будущим контролем и опытными группами не было любой, даже слабо выраженной тенденции к отличию. Об отсутствии такой тенденции можно с уверенностью говорить при $P \geq 0,5$, этому соответствует $t \leq 0,7$ (0,71—0,69 для суммарного числа наблюдений в сравниваемых группах от 9 до 26, что охватывает все варианты опытов, встречающихся на практике).

Из этой предпосылки вытекает практический прием. Получив первичное распределение животных между группами в соответствии с «Рекомендациями по статической обработке результатов экспериментальных исследований» (Е. И. Люблина и соавт.) и наметив (произвольно) будущий

контроль, следует прикинуть, как он отличается от каждой из опытных групп. Прикидку можно осуществить, определяя ошибку по формуле:

$$m = \frac{r_{\max} - r_{\min}}{C} \quad (1)$$

Исчисленные величины C при обработке данных по размаху составляют для 6 наблюдений 6,2, для 7 наблюдений 7,15, для 8 наблюдений 8,05 и т. д. В пределах от 6 до 12 наблюдений нам представляется допустимым округлять величину C , принимая ее равной числу наблюдений. Тогда формулу (1) можно упростить, избавив экспериментатора от необходимости пользования таблицей:

$$m = \frac{r_{\max} - r_{\min}}{n} \quad (2)$$

Величина t определяется из формулы, применяемой для обработки по размаху:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (3)$$

Эту формулу также можно упростить, допустив, что $m_1 = m_2 = m_{\text{ср}}$. Данные наших опытов показывают, что для ориентировочной прикидки величины t при разделении животных на группы такое допущение вполне приемлемо¹.

Тогда упрощенная формула будет выглядеть так:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{2} \frac{m_1 + m_2}{2}} = \frac{M_1 - M_2}{0,7(m_1 + m_2)} \quad (4)$$

Как уже упоминалось, принятой нами граничной величиной t является 0,7. Условие равномерной разбивки животных на группы можно переписать так:

$$\frac{M_1 - M_2}{0,7(m_1 + m_2)} \leq 0,7.$$

Умножив обе части неравенства на 0,7, получаем выражение:

$$\frac{M_1 - M_2}{m_1 + m_2} < 0,5, \quad (5)$$

т. е. сумма ошибок должна по крайней мере в 2 раза превышать разность средних.

Решение вопроса, удовлетворяет ли каждая пара сравниваемых групп этому условию, занимает доли минуты.

Если окажется, что первичное распределение животных на группы удовлетворяет условию по всем показателям, задачу формирования групп можно считать выполненной. В противном случае следует приступить к тому выравниванию групп путем обмена животными, которое описывается в «Рекомендациях», и продолжать его до тех пор, пока условие не будет соблюдено.

Пользуясь критерием $t \leq 0,7 (P \geq 0,5)$, можно удовлетворительно разделять животных на группы по 4—5 показателям.

Бывают, однако, опыты, при которых число определяемых показателей очень велико (например, 20). Удовлетворительно разделить животных на группы по всем показателям оказывается в этом случае безнадежной задачей. Тогда возникает вопрос, как сравнивать результаты в ходе опыта, если уже в исходном периоде наблюдалось значительное различие средних.

¹ Истинные величины i всегда будут несколько меньше, чем определенные по упрощенной формуле. Однако отличие это весьма незначительно: даже когда одна ошибка в 2 раза больше другой, оно составит всего около 5% величины i . Фактические же отличия, как правило, значительно меньше.

Исходные данные исследуемого показателя

Контрольная группа			Опытная группа		
№ животного	значения показателей		№ животного	значения показателей	
	исходные	в ходе опыта		исходные	в ходе опыта
1	14	15	11	15	10
2	18	16	12	10	7
3	25	28	13	16	16
4	17	19	14	15	17
5	23	20	15	16	18
6	17	15	16	17	14
7	15	21	17	13	14
8	17	15	18	20	15
9	16	16	19	18	8
10	19	17	20	14	19
$M \pm m$	18,1±1,1	18,2±1,3	$M \pm m$	15,4±1,0	13,8±1,2

Выход из положения мы видим в том, чтобы исключить из анализа по данному показателю тех животных, которые нарушили равенство средних в исходном периоде. Если отличие, наблюдавшееся в ходе затравки, выдержит это испытание, его можно квалифицировать как существенное, в противном случае говорить о действии изучаемого фактора недопустимо.

Рассмотрим этот подход на конкретном примере.

В таблице представлены данные по сравнению показателя в 2 группах. Единицы измерения, форма опыта, время определения не имеют значения. Важно лишь, что в наличии имеются данные по исходным значениям показателя и по результатам учета его в какой-то момент эксперимента, когда ставится вопрос о том, можно ли отнести наблюдаемый сдвиг за счет действия изучаемого фактора.

Сравнение данных контрольной и опытных групп во время затравки дает $P < 0,05$ ($t = 2,5$). Но отличие той же направленности, хотя и меньшее по абсолютной величине, наблюдалось между группами уже в исходном периоде.

Распределение животных по группам нельзя признать удовлетворительным.

Для оценки дальнейших результатов необходимо провести выравнивание групп. Исключаем из контрольной группы животное № 3 с максимальным значением показателя, а из опытной — № 12 (с минимальным). Оцениваем то различие исходных данных, которое получилось после этой операции:

$$\left(M_K = 17,3; M_0 = 16,0; \frac{M_K - M_0}{m_K + m_0} > 0,5 \right).$$

По нашему критерию группы еще недостаточно близки. Исключаем животное № 5 из контрольной группы. Теперь M_K для 8 оставшихся животных равно 16,6, а сравнение 2 групп дает:

$$\frac{M_K - M_0}{m_K + m_0} < 0,5.$$

Это положение можно считать удовлетворительным. Сравним группы в ходе опыта без исключенных животных. Получаем: $M_K = 16,6$; $M_0 = 14,6$; $t = 1,4$; $P > 0,1$. Отличие недостоверно. При обработке данных для оставшихся животных по параметрическим критериям также не выявляется существенности отличия. Оно не может быть отнесено за счет действия изучаемого фактора.

На практике наблюдаются, конечно, случаи, когда подобный анализ дает противоположный результат, т. е. подтверждает закономерность сдвига.

Когда число животных в экспериментальных группах мало (6 или меньше в каждой) и «выбрасывание» даже одной варианты сопряжено с существенной потерей информации, можно, по нашему мнению, ориентироваться на менее жесткий критерий равномерности распределения животных по фоновым значениям показателей, именно на $P \geq 0,2$. Этому соответствует:

$$\frac{M_1 - M_2}{m_1 + m_2} \leq 1,$$

условие, при котором разность средних по крайней мере не превышает суммы ошибок.

Таким образом, мы предлагаем комплекс приемов, изменяющих процессы планирования эксперимента и оценки его результатов. Цель этого комплекса — избежать ошибочных выводов о действии исследуемых факторов. Комплекс разработан на материале токсикологических опытов, однако может быть применим и при изучении факторов иной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА. Люблина Е. И., Бройтман А. Я., Голубев А. А. и др. Рекомендации по статистической обработке результатов экспериментально-токсикологических исследований. М., 1965.

Поступила 24/VII 1975 г.