

© Масік Н.П.

УДК: 616.24-036.12:343.5.016

Масік Н.П.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова кафедра внутрішньої медицини №2 (вул. Пирогова, 56. м. Вінниця, Україна 21018)

## МОДЕЛЬ ЗАМІЩЕННЯ ПРОПУЩЕНИХ ЗНАЧЕНЬ ЯК МЕТОД ОЦІНКИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНІВ

**Резюме.** *Ефект виживання є важливим змішувальним фактором, недоврахування якого призводить до зміщень результатів дослідження. Кількісній оцінці ефект виживання на зміну досліджуваних показників мінеральної щільності кісткової тканини не підлягає. Тому вивчення ефекту проводилось через заміщення пропущених значень.*

*В результаті дослідження виявлена відсутність різниці динаміки показників у виживших і померлих щурів. Отже, висновки дослідження, які ґрунтуються на контрастах динаміки, можна переносити на генеральну сукупність без важливих зміщень.*

**Ключові слова:** *модель заміщення пропущених значень, експериментальне хронічне обструктивне захворювання легень.*

### Вступ

Експериментальне моделювання патологічного процесу відіграє важливу роль у вивченні механізмів розвитку захворювання і дозволяє підтверджувати наявність певного патологічного шляху розвитку даної патології, вивчати молекулярні, клітинні і системні зміни при перебігу захворювання, оцінювати ефективність і безпечність різних медикаментозних і немедикаментозних методів лікування. Адже саме експериментальні дослідження є одними із головних методологічних підходів до пізнання процесів і явищ, що мають місце в живому організмі. В умовах експерименту можна виявити і охарактеризувати особливості процесу або явища, що вивчається, та перевірити теоретичні концепції. Все це ґрунтує актуальність нашої роботи, яка має за мету відтворити на експериментальній моделі патології бронхо-легеневого апарату та виявити ранні структурні зміни кістково-м'язової системи експериментальних тварин в різні строки після створення моделі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

### Матеріали та методи

Експериментальне дослідження проведено на 118 здорових білих щурах лінії Вістар з початковою масою 100-200 г. Вік тварин був від 9 до 16 місяців. Вони утримувались на стаціонарному режимі в умовах віварію. Тварини були розподілені на чотири групи. Першу групу склали 40 щурів, яким моделювали ХОЗЛ [Пат. України № 50517]. До другої групи увійшли 40 тварин, яким моделювання ХОЗЛ проводили після попередньої виконаної оваріектомії. Третю групу склали 20 тварин, яким була виконана тільки оваріектомія (ОВ). У контрольну групу увійшли 18 здорових щурів.

Дослідження стану кісткової тканини тварин проводили за допомогою програми "Experimental animals" на двофотонному рентгенівському денситометрі "Prodigy" (DEXA) (GE Medical systems, Lunar, model 8743, 2005, США) з визначенням мінеральної щільності кісткової тканини

(МЩКТ) та жирової й знежиреної маси [Nagy, 2001]. DEXA проводилась до початку експерименту і через 3, 6 і 9 місяців після запилення легень, зокрема оцінювались МЩКТ хребта (BMD Spine), загальна МЩКТ (BMD Total), мінеральне насичення хребта (BMC Spine), загальна BMC Total.

Критичним моментом оцінки ефектів в нашому дослідженні стала суттєва втрата щурів впродовж експериментального дослідження, як в результаті виведення тварин через 3, 6 і 9 місяців експерименту, так і внаслідок їх загибелі через порушення діяльності життєво важливих органів. Якщо значення змінних, що вивчаються, якимось чином пов'язані з летальністю щурів, то це може призвести до зміщення оцінювання ефектів. Враховуючи цей факт, для оцінки структурно-функціональних змін кісткової тканини було обрано модель заміщення пропущених значень.

Для вивчення розміру зміщення ми провели заміщення пропущених значень, користуючись часовими моделями сумісного розподілу залишків, після чого співставили ефекти, оцінені на повних даних (з заміщенням) і урізаних (без заміщення) [Littell, 2002], [Littell, 2006]. В зв'язку з цим виникла необхідність встановлення найбільш валідної моделі заміщення пропущених значень змінних. Пропущені значення утворюють часові серії, що властиво для монотонного заміщення. Так як пропущені значення змінних можуть корелювати між собою у часі, і вони є вимірами на одному суб'єкті дослідження (щурі), необхідно спочатку встановити часову модель кореляції вимірів [Songdon, 2006]. Таку модель зручно визначити по матриці часової кореляції залишків моделі тестування ефектів. Так як принаймні один з ефектів (а саме суб'єкта дослідження) є рандомізованим (щурі обирались рандомізовано), модель тестування ефектів відноситься до категорії мікстових моделей. Особливістю мікстової моделі є поєднання рандомізованих і фіксованих ефектів [Yau, 2002]. Особ-

ливості нашої моделі полягають у тому, що рандомізовані ефекти є ефект суб'єкта дослідження, середніх рівнів вимірів, а також інтервалів спостереження. Фіксованими є ефекти кожної групи, статі, періодів виміру, а також їх комбінації. Як коваріата врахована маса тіла тварин. Враховувався також факт рівності часових проміжків від одного виміру до наступного (0, 3, 6, 9 місяців послідовно).

Спочатку проаналізували неструктуровану (UN) найбільш загальну форму матриці коваріацій ( $\Sigma$ ) залишків у часі, яка допускає унікальні і незалежні між собою коефіцієнти кореляції залишків на різних лагових значеннях часу [Keselman, 1998]. Враховуючи часовий характер залежності, було протестовано модель авторегресії залишків першого порядку AP(1), яка допускає залежність залишків в сусідніх часових вимірах. Третя протестована модель розподілу залишків у часі (Тоерлітц) схожа з AP(1), проте дозволяє немонотонне спадання кореляції залишків у часі. Більш загальною моделлю, яка зберігає риси AP(1) і Тоерлітц, проте дозволяє різні відрізки часових вимірів і зміну моделі кореляції залишків у часі, є модель змінної залежності у часі першого порядку ANTE(1), яка передбачає змінну в часі варіацію залишків, тобто кореляція може змінюватися у часі. Таким чином, за наростанням складності моделі часового розподілу залишків вимірів ранжуються як AP(1), Тоерлітц, ANTE(1), UN. Для оцінки відповідності тієї чи іншої моделі часової залежності вимірів ми використали подвоєний від'ємний логарифм функції правдоподіб'я (-2Res Log Likelihood), що є найбільш важливим для цілей роботи - розпізнати чітку модель часової залежності залишків [Burnham, 2002, Littell, 2000].

Для заміщення пропущених значень з огляду на монотонний характер моделі розміщення пропущених значень по змінним за AP(1) моделлю обраний метод ланцюгів Маркова і симуляцій Монте-Карло. Постеріорний крок виконувався за EM (expectation-maximization) алгоритмом, суть якого полягає отриманні оцінок параметрів сумісного нормального розподілу змінних за методом максимальної правдоподібності (maximum likelihood estimation) для неповних даних. Цей же алгоритм використаний для ініціалізації моделі [Guo, 2003]. Послідовні ітерації алгоритму полягають у обчисленні параметрів сумісного нормального розподілу змінних з врахуванням заміщень пропущених даних, зроблених на попередніх ітераціях, тобто параметри наступних ітерацій пов'язані з параметрами попередніх, що і визначає ланцюги Маркова. Як параметри алгоритму ми використали 10 послідовних процедур (варіантів) заміщень, кожне з яких використовувало 200 ітерацій, тип ланцюгів Маркова ми обрали множинні ланцюги (тобто

кожний варіант заміщення використовував свій унікальний ланцюг), випадкове число, яке ініціює алгоритм, для відтворення результатів процедури [Van Houwelingen, 2002].

Другим етапом є оцінка фіксованих ефектів (статі, групи, маси тіла) за оціненої коваріаційної матриці V. Контрасти середніх вираховувались за допомогою оціночних функцій L, які фактично відтворюють лінійні комбінації середніх [Congdon, 2006], [Van Houwelingen, 2002]. Так як L-одномірний вектор, оцінка достовірності гіпотез проводилась за критерієм Стьюдента (t).

## Результати. Обговорення

В результаті проведеного дослідження було виявлено достовірне зниження МШЦТ хребта (BMD Spine) ( $p=0,009$ ) та МШЦТ всього скелету (BMD Total) ( $p=0,0001$ ) у щурів з експериментальним ХОЗЛ в порівнянні з групою контролю через 6 і 9 місяців від початку експерименту. Спостерігалась тенденція до зниження загального мінерального насичення (BMC Total) та хребта (BMC Spine) ( $p=0,025$ ) (табл. 1).

Отримані результати включають загальну перевірку відповідності моделі даним, оцінку коваріаційної блочної матриці V, оцінку коефіцієнтів фіксованих ефектів моделі, а також тестування гіпотез, що базуються в нашому випадку на лінійних комбінаціях маргінальних середніх.

Відповідність моделі ми визначали для двох ситуацій: експериментальним даним без заміщень (неповні дані) і з заміщеннями (повні дані). Внаслідок того, що -2 Res Log Likelihood має розподіл  $\chi^2$  з кількістю ступенів свободи  $\gamma$ , що дорівнює кількості оцінених параметрів моделі (у нашому випадку 3 рандо-

Таблиця 1. Динаміка середніх значень ( $M \pm m$ ) показників МШЦТ у щурів.

	Контроль	ХОЗЛ	ОВ	ХОЗЛ на тлі ОВ
BMD Spine	0,148±0,094	0,164±0,007	0,13±0,01	0,168±0,01
3-й місяць	0,146±0,217	0,166±0,008	0,129±0,009	0,172±0,01
6-й місяць	0,144±0,385	0,162±0,007	0,144±0,011	0,171±0,01
9-й місяць	0,146±0,215	0,144±0,020	-	0,170±0,01
BMD Total	0,112±0,008	0,124±0,011	0,102±0,006	0,130±0,02
3-й місяць	0,108±0,237	0,121±0,010	0,103±0,005	0,114±0,009
6-й місяць	0,091±0,419	0,112±0,008	0,09±0,008	0,118±0,006
9-й місяць	0,108±0,238	0,111±0,007	-	0,107±0,01
BMC Spine	1,84±0,06	1,90±0,05	1,83±0,05	1,882±0,064
3-й місяць	2,10±0,04	2,20±0,04	2,09±0,06	2,065±0,046
6-й місяць	2,20±0,09	1,89±0,05	2,41±0,11	2,036±0,05
9-й місяць	2,21±0,08	1,77±0,09	-	1,953±0,054
BMC Total	11,13±0,22	12,63±0,09	9,24±0,09	13,078±0,288
3-й місяць	10,11±0,02	12,93±0,16	9,97±0,19	13,152±0,105
6-й місяць	14,58±0,41	11,79±0,09	13,82±0,25	12,772±0,133
9-й місяць	14,59±0,48	11,67±0,19	-	12,253±0,124

**Таблиця 2.** Оцінки відповідності мікст-моделі часової залежності AP(1) за повних (із заміщенням) і неповних даних.

Критерії	BMD Spine		BMC Spine		BMD Total		BMC Total	
	неповні дані	повні дані	неповні дані	повні дані	неповні дані	повні дані	неповні дані	повні дані
-2 Res Log Likelihood	-1234,6	-1561,7	289,5	365,1	-1316,0	-1680,1	1364,2	2217,9
AIC	-1228,6	-1555,7	293,5	369,1	-1312,0	-1674,1	1370,2	2223,9
AICC	-1228,5	-1555,6	293,6	369,1	-1312,0	-1674,1	1370,3	2223,9
BIC	-1220,3	-1547,4	299,1	374,6	-1306,5	-1665,8	1378,5	2232,2

**Таблиця 3.** Оцінка достовірності фіксованих ефектів мікст-моделі.

Ефект	$\gamma_1$	$\gamma_2$	BMD Spine		BMC Spine		BMD Total		BMC Total	
			F	p	F	p	F	p	F	p
Стать	1	225	4,37	0,038	0,56	0,454	0,00	0,958	0,93	0,336
Група	4	225	8,25	<,0001	3,76	0,006	3,47	0,009	0,57	0,685
Час	2	225	0,84	0,433	1,18	0,309	11,02	<,0001	6,08	0,003
Група*Час	8	225	2,27	0,024	1,65	0,111	6,26	<,0001	1,93	0,056
Маса	1	225	25,93	<,0001	15,03	0,0001	21,22	<,0001	43,12	<,0001

**Примітки:** BMD Spine - залежна змінна щільність хребта; 1, 2 - ступені свободи.

мізованих і 5 фіксованих ефектів, тобто  $\gamma=8$ ), ми можемо тестувати статистичну достовірність різниці відповідності моделі за неповних і повних даних.

Як свідчать результати оцінки відповідності мікст-моделі часової залежності AP(1) вимірів BMD Spine, модель краще відповідає повним даним, так як усі критерії тут мають менші значення (табл. 2). Достовірність цього висока: різниця індексів -2 Res Log Likelihood складає 327, що перевищує 0,0001 центиль розподілу  $\chi^2(8) = 32$ , тобто достовірність покращання  $p < 0,0001$ . Таким чином, розсіяння значень BMD Spine від одного часового проміжку до іншого в одного щура менші, ніж між окремими щурами. Дисперсії дуже малі, тобто значення щільності кісток хребта фактично не варіювали як від щура до щура, так і від одного часового виміру до іншого в межах групи щурів. Коефіцієнт автокореляції послідовних часових вимірів BMD Spine практично дорівнює нулю, його знакова інтерпретація за таких умов беззмістовна.

Оцінка відповідності мікст-моделі часової залежності AP(1) вимірів BMC Spine виявила, що модель краще відповідає неповним даним, так як усі критерії тут мають менші значення. Визначається висока достовірність: різниця індексів -2 Res Log Likelihood складає 76, що перевищує 0,0001 центиль розподілу  $\chi^2(8) = 32$ , тобто достовірність покращання  $p < 0,0001$ . Очевидно, це пов'язано певною відмінністю щурів, які вийшли з експерименту, відповідно можливий певний змішувальний вплив виживання на результати аналізу, що потребує подальшої уваги.

За результатами оцінки відповідності мікст-моделі часової залежності AP(1) вимірів BMD Total з'ясовано, що модель краще відповідає повним даним, так як усі

критерії тут мають менші значення. Достовірність цього висока: різниця індексів -2 Res Log Likelihood складає 359, що перевищує 0,0001 центиль розподілу  $\chi^2(8) = 32$ , тобто достовірність покращання  $p < 0,0001$ . Як і в попередніх змінних, розсіяння значень BMD Total від одного часового проміжку до іншого в одного щура значно менші, ніж між окремими щурами. Дисперсії дуже малі, щільність кісток мало варіювали від щура до щура, і ще менше від одного часового виміру до іншого. Коефіцієнт автокореляції послідовних часових вимірів BMD Total аналогічний до такого для BMC Spine, що показує схожість часових кореляцій вимірів. Його позитивний знак свідчить, що за більших значень змінної на певний момент часу ми очікуємо більші значення на наступних моментах.

Оцінка відповідності мікст-моделі часової залежності AP(1) вимірів BMC Total, як і для змінної BMC Spine, модель краще відповідає неповним даним, так як усі критерії тут мають менші значення. Достовірність цього висока: різниця індексів -2 Res Log Likelihood складає 854, що перевищує 0,0001 центиль розподілу  $\chi^2(8) = 32$ , тобто достовірність покращання  $p < 0,0001$ . Знову очевидна певна відмінність щурів, які вийшли з експерименту, відповідно можливий певний змішувальний вплив виживання на результати аналізу, що потребує додаткових висновків.

Науковий інтерес представляло визначення достовірності фіксованих ефектів мікст-моделі змінної показників BMD Spine, BMC Spine, BMD Total, BMC Total в процесі проведення експерименту. В таблиці 3 наведені дані оцінки цих розрахунків. Визначалась достовірність показників в часі, а саме ефект "групи" та ефект комбінації "група\*час" у різних групах щурів. Обидва ефекти виявилися достовірними (відповідно  $p < 0,0001$  і  $p = 0,024$ ) для показника BMD Spine. Причому, окремі значення змінювались в часі недостовірно ( $p = 0,433$ ). За показником BMC Spine достовірним виявився лише ефект групи ( $p = 0,005$ ). Ефекти, пов'язані з часом, виявились недостовірними. Це співпадає з низькою варіацією значень змінної BMC Spine, відміченою раніше. За показником BMD Total у різних групах щурів обидва ефекти виявились достовірними ( $p = 0,009$  і  $p < 0,0001$ ). Незважаючи на низьку дисперсію послідовних вимірів на щурі динаміка значень показника достовірно змінювалась ( $p < 0,0001$ ). За показни-

**Таблиця 4.** Оцінка достовірності фіксованих ефектів мікст-моделі на щільність кісток хребта експериментальних тварин.

Ефект	$\gamma_1$	$\gamma_2$	BMC Spine		BMC Total	
			F	p	F	p
Стать	1	106	1,53	0,218	0,02	0,897
Група	4	106	4,47	0,002	3,90	0,005
Час	1	106	1,08	0,301	0,02	0,885
Група*Час	4	106	1,63	0,172	6,84	<,0001
Вижив	1	106	0,05	0,819	5,30	0,023
Вижив *Час	1	106	0,40	0,527	2,19	0,142
Вижив*Група	4	106	0,84	0,500	2,59	0,041
Маса	1	106	8,14	0,005	28,07	<,0001

**Таблиця 5.** Контрасти середніх значень по групам.

Контрасти середніх значень	BMC Spine		BMC Total	
	F	p	F	p
ХОЗЛ+ОВ НВ в динаміці	0,20	0,839	1,33	0,186
ХОЗЛ+ОВ В в динаміці	1,02	0,311	0,11	0,911
Контроль НВ в динаміці	0,47	0,639	1,33	0,187
Контроль В в динаміці	0,43	0,666	1,64	0,058
ХОЗЛ НВ в динаміці	1,37	0,173	1,79	0,076
ХОЗЛ В в динаміці	1,29	0,102	1,15	0,251
ОВ НВ в динаміці	0,98	0,328	0,18	0,854
ОВ В в динаміці	0,85	0,399	1,69	0,053

ком BMC Total на граничній достовірності виявився лише комбінований ефект група\*час ( $t=1,93$   $p=0,056$ ). Динаміка значень показника BMC Total достовірно змінювалась ( $p=0,003$ ). Маса тіла щурів є високо достовірною коваріатою, що підтверджує факт росту і розвитку тварин в процесі спостереження.

Тестування гіпотез базується на лінійних комбінаціях маргінальних середніх. Гіпотеза щодо відмінності середніх значень BMD Spine, BMC Spine, BMD Total, BMC Total у групах, скажімо, ХОЗЛ і контрольній утворює контраст "ХОЗЛ і Контроль". Ще потужнішою є гіпотеза щодо відмінності динаміки змінних протягом дослідження по групам. Відповідний контраст середніх має назву "ХОЗЛ і Контроль в динаміці". Зміна середніх значень МЩКТ протягом дослідження у групі ХОЗЛ становить контраст "ХОЗЛ в динаміці". Значення контрастів та їх оцінки достовірності за критерієм Стьюдента наведені в таблиці 3.

За результатами аналізу суттєво відрізнялись лише динаміка значень BMC Spine по групам ХОЗЛ+ОВ і ОВ з  $t=2,49$   $p=0,014$ . Всі інші співставлення змін середніх значень по групам не були достовірними. Достовірно збільшилась середня BMC Spine на 0,349 лише у групі ОВ (контраст "ОВ в динаміці" з  $t=2,39$   $p=0,018$ ). На межі суттєвості знаходилась динаміка значень BMC Total по групам ХОЗЛ+ОВ і ХОЗЛ з  $t=1,93$   $p=0,054$ . Динаміка значень BMC Total була достовірною лише по групам

ХОЗЛ+ОВ і контроль з  $t=2,52$   $p=0,013$ , ХОЗЛ+ОВ і ОВ з  $t=2,19$   $p=0,029$ , ХОЗЛ+ОВ і ХОЗЛ з  $t=3,08$   $p=0,002$ . Всі інші співставлення змін середніх значень BMC Total по групам не були достовірними. Практично у всіх групах щурів спостерігалось достовірне зменшення МЩКТ у динаміці, що погоджується з встановленим раніше достовірним ефектом часу та комбінованого ефекту часу і груп.

Аналізуючи отримані результати, можна відмітити (простежити) подібність (схожість) динаміки змінних значень показників BMC Spine і BMC Total. Враховуючи цей факт, подальше вивчення ефекту виживання проводилось на двох критичних змінних - BMC Spine і BMC Total.

Ефект виживання є важливим змішувальним фактором, недоврахування якого призводить до зміщень результатів дослідження. Це зміщення обумовлено специфікою динаміки вимірів у померлих щурів, яка пов'язана з відмінністю в факторах виживання. Останні для дослідження безпосередньо не є спостережаємою множиною факторів, проте сумарний ефект яких - вижив/не вижив - спостерігається. Точному визначенню ефекту виживання на зміну досліджуваних показників МЩКТ не підлягає внаслідок відсутності значень вимірів для померлих щурів з моменту смерті.

Вивчення впливу ефекту виживання розпочато з аналізу його ефектів в мікст-моделі AP(1), зокрема статусу виживання ("Вижив"), комбінації статусу з часом ("Час\*Вижив") та комбінації статусу з групою щурів (Група\*Вижив), так як фактори виживання, які безпосередньо не вивчаємо, можуть корелювати як з часом, так і групою щурів. Перше очевидно вже по кількості пропущених значень - в наступних моментах виміру їх кількість значно збільшується, друге теж не викликає сумніву - адже в різних групах щурів відсоток виживання різний. В таблиці 4 наведені оцінки достовірності вказаних ефектів мікст-моделі на МЩКТ за змінними BMC Spine та BMC Total. Показано, що достовірними виявилися лише ефекти на змінну BMC Total, зокрема сам факт виживання ( $F=5,30$  з  $p=0,023$ ) і комбінований ефект "Вижив\*Група" ( $F=2,59$  з  $p=0,041$ ). Проте основні комбіновані ефекти виживання\*час, що свідчать про змішувальний ефект виживання на динаміку показників, виявилися не достовірними. Для змінної BMC Spine цей ефект мав  $F=0,40$  з  $p=0,527$ , для змінної BMC Total -  $F=2,19$  з  $p=0,142$ .

Більш детальним є тестування контрастів маргінальних середніх, зокрема їх змін в розрізі груп для щурів, які померли і вижили. Контрасти змін показників в динаміці в розрізі груп щурів і статусу виживання утворені різницею вищевказаних середніх, а саме для групи щурів ХОЗЛ. що вижили (контраст "ХОЗЛ В в динаміці"). Зміна показників у динаміці аналогічна у щурів, що вижили (В) і померли (НВ) (табл. 5).

Аналізуючи інформацію із значень контрастів, можна досить впевнено сказати про фактичну відсутність

різниць динаміки показників у тварин, що вижили і померлих. Тобто гіпотези, що передбачають динамічні ефекти, тестуються практично без зміщень внаслідок виживання, а отже, висновки дослідження, які власне і основані на контрастах динаміки, можна переносити на генеральну сукупність без важливих зміщень. Сам ефект група\*статус\*час не підлягає оцінці через нестачу ступенів свободи внаслідок незбалансованості плану дослідження, обумовленої смертністю щурів.

Достеменно відомо лише те, що в цілому ці контрасти недостовірні, так як всі вони базуються на змінах показників у часі у померлих і виживших щурів, а загальний ефект "Вижив \*Час" недостовірний. Очевидно, що і більшість його складових, які є основою для контрастів є недостовірними, а отже, недостовірними є і самі контрасти, що підтримується попередніми висновками.

Таким чином, ми можемо стверджувати фактичну відсутність різниць динаміки показників у тварин, що вижили і померлих, тобто гіпотези, що передбачають динамічні ефекти, тестуються практично без зміщень внаслідок виживання, а отже, висновки дослідження, які власне і є основані на контрастах динаміки, можна переносити на генеральну сукупність без важливих зміщень.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Практично у всіх групах щурів спостерігалось достовірне зменшення МЩКТ у динаміці. Основний ефект,

що підлягав тестуванню, відобразив особливості динаміки щільності кісток у різних групах щурів. Цей ефект був достовірним для BMD Spine ( $F=2,27$ ;  $p=0,024$ ), BMD Total ( $F=6,26$ ;  $p<0,0001$ ), і на границі достовірності для BMC Total ( $F=1,93$ ;  $p=0,056$ ).

2. При тестуванні гіпотез щодо особливості динаміки МЩКТ у певних групах щурів виявилось, що за показником BMD Spine суттєві розбіжності спостерігались у групі ХОЗЛ+ОВ порівняно з ОВ ( $t=2,49$ ;  $p=0,014$ ).

3. За показником BMC Spine суттєві розбіжності динаміки щільності кісток спостерігались у групі ХОЗЛ+ОВ порівняно з ОВ ( $t=2,49$ ;  $p=0,014$ ). Розбіжності динаміки по іншим групам були недостовірними.

4. За показником BMD Total на межі суттєвості відрізнялась динаміка значень показника у групі ХОЗЛ+ОВ порівняно з ХОЗЛ ( $t=1,93$ ;  $p=0,054$ ). За показником BMC Total суттєві розбіжності динаміки МЩКТ спостерігались у групі ХОЗЛ+ОВ порівняно з контролем ( $t=2,52$ ;  $p=0,013$ ), у групі ХОЗЛ+ОВ порівняно з ОВ ( $t=2,19$ ;  $p=0,029$ ), у групі ХОЗЛ+ОВ порівняно з ХОЗЛ ( $t=3,08$ ;  $p=0,002$ ).

5. Маса тіла для усіх розглянутих змінних виявилась важливою достовірною коваріацією.

Ефект виживання має потужний змішувальний ефект для тестування гіпотез, не пов'язаних з динамікою, проте ефект його комбінації з часом несуттєвий і практично не змістив висновки, що базуються на динаміці значень розглянутих показників і може використовуватись для оцінки структурних змін кісткової тканини в експерименті.

### Список літератури

- Пат. 50517 UA МПК G09B23/28(2006.01) Спосіб моделювання хронічного обструктивного захворювання легенів [Текст] / Масик Н.П.: заявник Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова. - № u 2009 13560; заявл. 25.12. 2009; опубл. 10.06.2010. Бюл. № 11, 2010.
- Burnham K. P. Model Selection and Multimodel Inference: A Practical Information-Theoretic Approach [Text] /K.P. Burnham, D.R. Anderson. - New York: Springer-Verlag, 2002. - 208 p.
- Comparison of Two Approaches for Selecting Covariance Structures in the Analysis of Repeated Measures [Text] / H.J. Keselman, J. Algina, R.K. Kowalchuk [et al.] //Communications in Statistics: Simulation and Computation. - 1998. - Vol.27(3). - P. 591-604.
- Congdon P. Applied Bayesian hierarchical methods [Text] /P. Congdon, D. Peter. - 2006. - 564 p.
- Guo X. Separate and Joint Modeling of Longitudinal and Event Time Data Using Standard Computer Packages [Text] /X. Guo, B.P. Carlin //The American Statistician. - 2003. - Vol.58(1). - P. 16-24.
- Littell R.C. Modelling Covariance Structure in the Analysis of Repeated Measures Data [Text] /R.C. Littell, J. Pendergast, R. Natarajan //Statistics in Medicine. 2000. - Vol. 19. - P. 1793-1819.
- Littell R.C. SAS for Linear Models [Text]: 4th ed. Cary / Littell R.C., Stroup W.W., Freund R.J. - NC: SAS Institute Inc., 2002. - 182 p.
- Nagy T.R. Validation of peripheral DXA for the measurement of bone mineral in intact and excised long bones of rats [Text] /T.R. Nagy, C.W. Prince, J. Li // J. Bone Mineral Res. - 2001. - Vol. 16. - P. 1682-1687.
- SAS® for Mixed Models [Text]: Second Edition. Cary /R.C. Littell, G.A. Milliken, W.W. Stroup [et al.]. - NC: SAS Institute Inc., 2006. -202 p.
- Van Houwelingen H. Advanced methods in meta-analysis: Multivariate approach and meta-regression [Text] /Van H. Houwelingen, L. Arends, T. Stijnen //Statistics in Medicine. - 2002. - Vol.21. - P. 589-624.
- Yau K. Robust estimation in generalized linear mixed models [Text] /K. Yau, A. Kuk //Journal of the Royal Statistical Society B. - 2002. - Vol.64. - P. 101-117.

*Математичне моделювання результатів експериментального дослідження, створення моделі заміщення пропущених значень проводилось в рамках співпраці з кафедрою соціальної медицини Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова при безпосередній участі завідувача кафедри проф. Очередыка О.М., за що автор висловлює щирі слова подяки.*

**Масик Н.П.**

### МОДЕЛЬ ЗАМЕЩЕНИЯ ПРОПУЩЕННЫХ ЗНАЧЕНИЙ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ

**Резюме.** Эффект выживания является важным сочетанным фактором, недоучет которого приводит к смещению резуль-

татов исследования. Точному определению эффект выживания при изменении исследуемых показателей минеральной плотности костной ткани не подлежит. Поэтому изучение эффекта проводилось через замещение пропущенных значений. В результате исследования выявлено отсутствие разницы динамики показателей у выживших и умерших животных. Следовательно, выводы исследования, которые основаны на контрастах динамики, можно переносить на генеральную совокупность без значимых смещений.

**Ключевые слова:** модель замещения пропущенных значений, экспериментальное хроническое обструктивное заболевание легких.

**Masik N.P.**

#### HANDLING OF IMPUTATION FOR MISSING DATA AS A CRITERIA OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL BONE TISSUE DISORDERS FOR ESTIMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE MODEL

**Summary.** Survival effect is an important confounder, its overlook leads to the bias estimation. Quantitative assessment of the survival effect in case of changes of bone mineral density indices can not be evaluated. Therefore, the estimation has been performed by the imputation for missing data. The data of present study have revealed no differences in the dynamics of indices as for the survival as for the deceased animals. Consequently, the data of this study which are based on dynamics' contrasts can be generalised to the population of rats without significant bias.

**Key words:** missing values imputation, chronic obstructive pulmonary disease model.

Стаття надійшла до редакції 29.10. 2012р.

© Шевчук Н.М.

УДК: 109.861.2:615.28

**Шевчук Н.М.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ДОСЛІДЖЕННЯ ФОРМУВАННЯ СТІЙКОСТІ У СТАФІЛОКОКІВ ТА ЕШЕРИХІЙ ДО АНТИСЕПТИКІВ

**Резюме.** В роботі було проведено серію досліджень по вивченню швидкості формування резистентності у мікроорганізмів до досліджуваних антисептичних препаратів. Дослідження проводили на тест-штамах *S.aureus* ATCC 25923, *S.aureus* 21, *E.coli* ATCC 25922 з застосуванням суббактеріостатичних доз нітронів 1, 2, 3, ДК. Отримані результати досліджень показали, що резистентність тест-штамів до декаметоксину формувалась повільно та не супроводжувалась розвитком перехресної резистентності до нітронів.

**Ключові слова:** декаметоксин, формування резистентності, стафілококи, ешерихії.

### Вступ

Антисептика є найбільш поширеним і доступним методом лікування і профілактики місцевих інфекційних процесів і сепсису. Зараз для лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань провідна роль належить новим поколінням антибіотиків і сульфаніламідних препаратів. Це зумовлено тим, що за останні десять років відкриті і впроваджені в медичну практику нові групи антибіотичних препаратів.

Значно поширилась уява про механізми дії антибіотиків на молекулярному рівні, про природу лікарської стійкості мікроорганізмів. Потрібно додати, що вдалось вдосконалити лабораторні методи визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, антисептиків вивчення кінетики всмоктування та розподілу препаратів в умовах різних патологічних станів хворих.

Проте в значній мірі ефективному використанню антибіотичних засобів сьогодні перешкоджає формування резистентності збудників хвороб до цих препаратів. Ряд дослідників вважають, що в лікуванні і профілактиці місцевих інфекцій пріоритет потрібно віддавати антисептикам або антибіотикам, які задовольняють вимоги, що висувають до антисептиків.

Доцільно констатувати, що в розробці проблеми

антисептики мають місце досягнення. Одержано декілька класів нових хімічних антисептиків. Встановлені частота, причини та умови мікробної контамінації готових лікарських форм антисептиків. В медичну практику впроваджені полімерні антисептики. Вже розроблено доступні для практики методи визначення резистентності клінічних штамів бактерій до антисептиків. В Україні впроваджено в медичну практику біля 20 нових антисептичних препаратів, до яких повільно формуються резистентні варіанти збудників.

Головною негативною стороною антибактеріальної терапії є набуття мікроорганізмами стійкості до антибіотиків, які проявляли високу ефективність до інтенсивного їх поширення в медичній практиці. Особливо великого значення набули антибіотикорезистентні штами стафілококу. Проблема лікування стафілококових захворювань набула великої ваги.

Найбільш раціональним шляхом вирішення назрілих проблем - пошук нових антибактеріальних препаратів, які діють на антибіотикостійкі штами мікроорганізмів. До таких протимікробних препаратів потрібно віднести вітчизняні лікарські засоби декаметоксин, мірамістін, етоній, декамін, похідні фенолів, хінолінів, які харак-