

СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ БИООБЪЕКТОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ДОЗАХ НИЗКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

©2000 г., к.м.н. С.П. Кречетов

(представлена действительным членом АВН В.Р. Рембовским)

С использованием моделирования ЭВМ результатов измерения параметра биообъекта как сложной случайной величины показана невозможность выявления с приемлемой вероятностью ошибки второго рода изменений значений параметра меньше определенных величин. На основе полученных результатов моделирования даны рекомендации по повышению эффективности выявления малых изменений параметров биообъектов.

Обнаружение у биообъектов изменений, сопровождающих воздействия вредных веществ в дозах, не вызывающих явной патологии, представляет интерес для решения целого ряда практических задач в рамках медико-биологического обеспечения развертывания любого химического производства, в том числе уничтожения химического оружия. К таким задачам относятся установление предельно допустимых концентраций вредных веществ, разработка методов ранней диагностики последствий контактов с ними, а так же разработка методов оценки состояния здоровья населения и методов контроля состояния экосистем в районах размещения химических объектов.

Основной проблемой выявления изменений состояния биообъектов при воздействиях вредных веществ в малых дозах, как и при любых других вредных воздействиях низкой интенсивности, является незначительная величина соответствующих изменений параметров организма. Это приводит к статистической незначимости имеющих место отклонений и, следовательно, невозможности принятия решения о наличии последствий воздействия. В соответствии с изложенным представляет интерес оценка различий в значениях параметров интактных биообъектов и биообъектов, подвергшихся воздействию, при которых использование статистических критериев будет сопровождаться приемлемой вероятностью обнаружения имеющего место отклонения от нормы

Решение о различиях между результатами измерений обычно основывается на проверке гипотез о совпадении параметров распределений

случайных величин, реализациями которых являются анализируемые данные [1,2,3]. Процедура принятия решения строится на сравнении значения статистики, рассчитанного по экспериментальным данным, с критическим значением. Вычисление критических значений статистик основывается на допущении определенной вероятности (α_1) ошибочного решения о наличии различий между распределениями случайных величин при их отсутствии (ошибка первого рода) [1,4]. Однако для оценки эффективности выявления различий между результатами измерений представляет интерес вероятность (α_2) принятия ошибочного решения об отсутствии различий при их наличии (ошибка второго рода). В специальной литературе по статистическим критериям обычно ограничиваются анализом вероятности ошибки второго рода в общем виде при сравнении критериев по их мощности и не проводят расчетов ее величины за исключением отдельных случаев [1,4,5]. Это связано со сложностью необходимых вычислений, поскольку функции распределения используемых в критериях статистик имеют вид, не позволяющий производить простой арифметический расчет прямых и обратных значений.

Отмеченные расчетные сложности, возникающие при оценках зависимости вероятности ошибки второго рода от различий в параметрах распределения результатов измерения, могут быть реально преодолены использованием метода Монте-Карло, предполагающем моделирование случайных величин с использованием ЭВМ [6]. Реализация этого метода

заключается в разработке программы, многократно генерирующей результаты реального эксперимента, и оценке по полученным частотам его исходов вероятности интересующего события. Использование подобного подхода позволяет проводить анализ эффективности любого критерия не зависимо от вида распределения моделируемых случайных величин и характера их различий, поскольку явный вид функции распределения статистик для расчетов не нужен.

Исходя из изложенного в данной работе проведено моделирование результатов измерений параметра биообъектов как реализаций случайной величины. Причины, вызывающие разброс измеряемых значений параметра были разделены на две группы - методические шумы и индивидуальные отклонения. Методические шумы в рамках использованной модели описывались случайной величиной (D_M) с нормальным законом распределения. Индивидуальная составляющая измеряемого значения параметра биообъекта представлялась сложной случайной величиной в виде суммы независимого от времени базового уровня (A_0) и зависящих от времени периодических функций отражающих суточные ($A_c(t)$), эстральные ($A_3(t)$) и сезонные ($A_r(t)$) колебания. Циклический характер составляющих $A_c(t)$, $A_3(t)$ и $A_r(t)$, был аппроксимирован функциями косинусоидального вида и в совокупности результат измерения параметра ($A(t)$) у биообъекта представлял собой сложную функцию одиннадцати случайных величин.

$$(1) \quad \begin{aligned} A(t) = & A_0 + A_c \cdot \cos(2 \cdot \pi / T_c \cdot t + F_c) + \\ & + A_3 \cdot \cos(2 \cdot \pi / T_3 \cdot t + F_3) + \\ & + A_r \cdot \cos(2 \cdot \pi / T_r \cdot t + F_r) + D_M \end{aligned}$$

Законы распределения базового уровня, всех амплитуд (A_c , A_3 , A_r) и периодов (T_c , T_3 , T_r), а также начальных фаз (F_c , F_r) суточных и сезонных колебаний в силу центральной предельной теоремы были приняты нормальными. В то же время для начальной фазы эстрального цикла (F_3), как не синхронизированного у лабораторных животных, представленных главным образом грызунами, и у человека, использовалось равномерное распределение. Последствия воздействия моделировались смещением среднего базового уровня в опытной группе на величину $\Delta\mu$, что

эквивалентно изменению на ту же величину среднего значения параметра биообъекта. Достоверность различий между результатами "измерений" в опытной и контрольной группах или "измерений" до и после воздействия оценивалась для $\alpha_1=0,05$ по четырем критериям - непарному и парному t -критериям Стьюдента, критерию Вальда-Вольфовица и критерию знаков.

На рис. представлены модельные зависимости α_1 от $\Delta\mu$ при разных разбросах результатов измерений параметра биообъекта, когда вклад в его варьирование периодических составляющих отсутствует, а методические шумы и базовый уровень характеризуются одинаковой дисперсией. Условия моделирования приведены в пояснении к рисунку. Выбор при моделировании в качестве значения среднего базового уровня 100 условных единиц (у. е.) сделан для упрощения соотнесения с ним используемых в качестве показателей разброса стандартных отклонений (σ) или получаемых в результате расчетов оценок различий средних значений параметра у биообъектов до и после воздействия. Количество животных по 6 в группе отвечает наиболее часто используемому объему экспериментальных групп, обычно включающих по 4-10 особей. В соответствии с представленными на рис. результатами имеет место большая мощность параметрических критериев по сравнению с непараметрическими, что согласуется с литературными данными [5] и указывает на меньшую привлекательность непараметрических критериев при выявлении последствий воздействий низкой интенсивности.

На основе модельных зависимостей, типа представленных на рис., была сделана оценка вызываемых внешним воздействием сдвигов средних значений нормально распределенного параметра (отсутствуют периодические составляющие), при которых вероятность ошибки второго рода имеет величину 0,05, рассматриваемую обычно как статистически незначимая (табл. 1). В случае непарного t -критерия Стьюдента (сравнение опытной и контрольной групп после воздействия) соответствующий $\alpha_1=0,05$ сдвиг среднего значения не зависит от вклада в суммарную дисперсию индивидуальных отклонений и методического шума и составляет 2,1-2,6 суммарного стандартного отклонения при объемах выборок в 6 особей. Увеличение

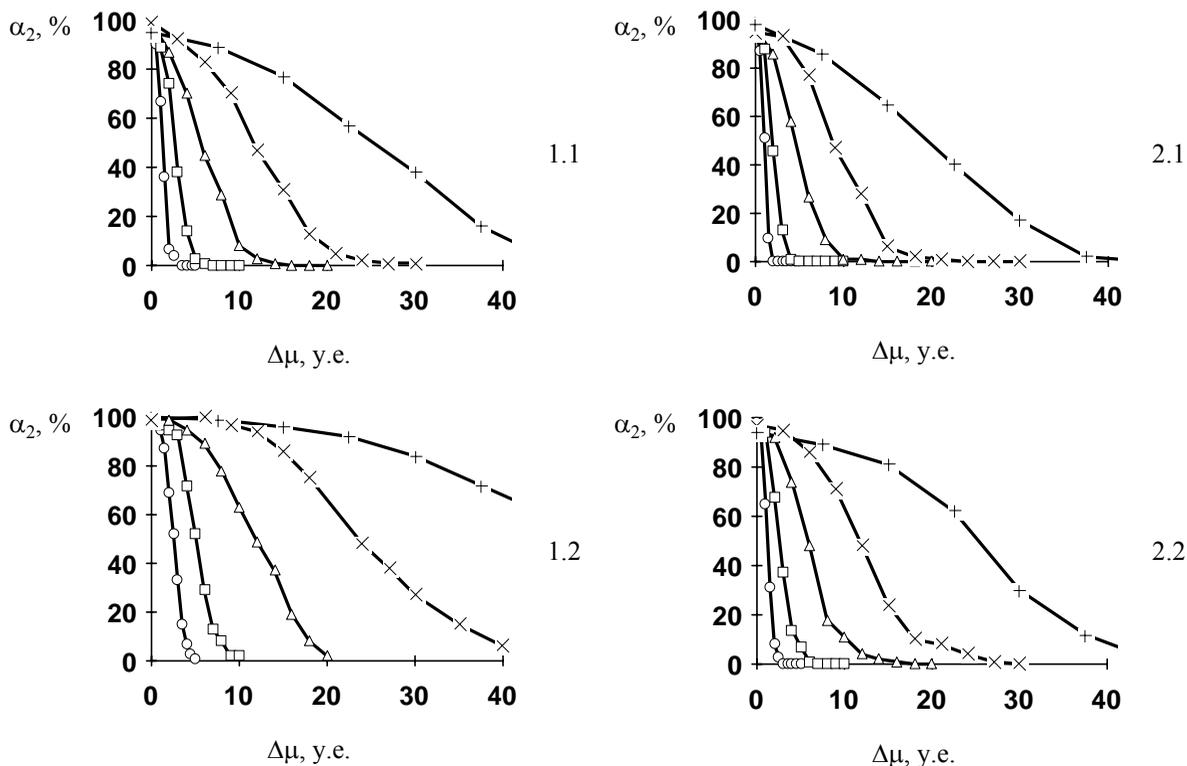


Рис. Зависимость вероятности ошибки второго рода (α_2) от различия средних значений параметра у биообъектов до и после воздействия ($\Delta\mu$) при оценке значимости этих различий по наиболее распространенным критериям в случае нормального распределения измеряемых значений параметра биообъекта. Каждое значение α_2 рассчитано по результатам моделирования 100 экспериментов. Опытная и контрольная группы содержали по 6 особей. 1.1 - непарный t -критерий Стьюдента, 2.1 - парный t -критерий Стьюдента, 1.2 - критерий Вальда-Вольфовица, 2.2 - критерий знаков. \circ - $\sigma_{A(t)}=1$ у.е., \square - $\sigma_{A(t)}=2$ у.е., \triangle - $\sigma_{A(t)}=5$ у.е., \times - $\sigma_{A(t)}=10$ у.е., $+$ - $\sigma_{A(t)}=20$ у.е.; $\sigma_{A_0}=\sigma_{D_M}=\sqrt{0.5}\cdot\sigma_{A(t)}$. Не указанные параметры распределений коэффициентов уравнения (1) равны нулю за исключением $\mu_{A_0}=100$ у.е.

объема выборок, как способ повышения эффективности выявления различий между группами, сопровождается существенно меньшей кратностью уменьшения необходимого сдвига. Так, согласно представленным данным, в случае одинакового вклада в суммарную дисперсию методического шума и индивидуального варьирования, увеличение количества животных в группах почти на порядок (до 50) сопровождается уменьшением значения $\Delta\mu$ приблизительно в 3 раза.

В случае использования парного t -критерия Стьюдента (сравнение значений параметра в опытной группе до и после воздействия) соотношение индивидуального варьирования и методического шума в суммарной дисперсии параметра оказывает

заметное влияние на величину вызываемого воздействием сдвига, при котором $\alpha_2=0,05$. Так если при дисперсии, полностью определяемой методическим шумом, получаемые оценки $\Delta\mu$ совпадают с таковыми для непарного t -критерия Стьюдента (2,3-2,8 суммарного стандартного отклонения), то при уменьшении доли методического шума в суммарной дисперсии до 0,1 объема выборки в 6 особей соответствует $\Delta\mu=0,8-1,0$ суммарного стандартного отклонения. Влияние объема выборки при использовании парного t -критерия Стьюдента такое же, как и в случае непарного t -критерия.

Для непараметрических критериев характер влияния на делаемые оценки

Таблица 1

Различия средних значений параметра у биообъектов до и после воздействия ($\Delta\mu$), при котором вероятность ошибки второго рода $\alpha_2=0.05$, для непарного и парного t -критериев Стьюдента в случае нормального распределения параметра

Критерий	$\sigma_{A(t)}$, у.е.	$ \Delta\mu $, у.е.						
		$\sigma_{A_0} > \sigma_{D_m}$	$\sigma_{A_0} = \sigma_{D_m}$				$\sigma_{A_0} < \sigma_{D_m}$	$\sigma_{D_m} = \sigma_{A(t)}$ $\sigma_{A_0} = 0$
			$n_1=n_2=6$	$n_1=n_2=10$	$n_1=n_2=20$	$n_1=n_2=50$		
непарный t -критерий Стьюдента	1	2.1	2.3	1.7	1.2	0.7	2.1	2.1
	2	5.0	4.8	3.6	2.4	1.5	5.3	5.0
	5	12	11	8.7	5.8	3.6	12	12
	10	25	21	17	12	7.7	24	26
	20	43	44	36	25	14	44	52
парный t -критерий Стьюдента	1	1.0	1.7	1.3	0.9	0.5	2.4	2.3
	2	1.6	3.6	2.7	1.7	1.2	5.2	4.8
	5	4.6	8.9	6.3	4.2	2.8	13	14
	10	10	16	13	8.2	5.7	26	26
	20	16	36	27	17	10	42	48

Примечание. $\sigma_{A_0} > \sigma_{D_m} - \sigma_{A_0} = \sqrt{0.9} \cdot \sigma_{A(t)}$, $\sigma_{D_m} = \sqrt{0.1} \cdot \sigma_{A(t)}$; $\sigma_{A_0} = \sigma_{D_m} - \sigma_{A_0} = \sqrt{0.5} \cdot \sigma_{A(t)}$; $\sigma_{A_0} < \sigma_{D_m} - \sigma_{A_0} = \sqrt{0.1} \cdot \sigma_{A(t)}$, $\sigma_{D_m} = \sqrt{0.9} \cdot \sigma_{A(t)}$. Для граф таблицы, в которых не указано количество животных в опытной и контрольной группах $n_1=n_2=6$. Не указанные параметры распределений коэффициентов уравнения (1) при моделировании равнялись нулю за исключением $\mu_{A_0}=100$ у.е.

входящих в выражение (1) случайных величин совпадает с таковым для параметрических. Только величины сдвигов средних значений параметра, отвечающих статистической не значимости вероятности принятия ошибочного решения об отсутствии воздействия по этим критериям, превышают значения, получаемые при использовании параметрических критериев почти в 2,0 раза.

Перенесение приведенных модельных оценок на результаты реальных экспериментов можно сделать исходя из того, что чисто методические разбросы экспериментального определения параметров биообъектов в большинстве случаев имеют коэффициент вариации порядка 2...10% [7,8]. Наложение на них индивидуальных различий увеличивает данную величину до 5...20%, а нередко и более [8,9,10]. В соответствии с этим для наиболее часто используемого количества животных в экспериментальных группах (6 особей) и нижней границы приведенного интервала значений коэффициента вариации вызываемые воздействием повреждающего фактора сдвиги, исходя из результатов моделирования должны быть не менее 10% для параметрических

t -критериев Стьюдента и не менее 20% для непараметрических критериев типа Вальда-Вольфовица и знаков. Однако использование критериев для связанных выборок (парный t -критерий Стьюдента и знаков) в случае невысоких методических шумов может сопровождаться эффективным выявлением и меньших сдвигов.

Если исходить из ориентации на нормальное распределение измеряемого параметра биообъекта, то полученные результаты довольно полно обрисовывают проблему статистического выявления последствий воздействий низкой интенсивности в медико-биологических исследованиях. Даже при отравлениях высокими дозами ксенобиотиков не так уж много биохимических параметров изменяются существенно и систематично. Обычно такие параметры отражают состояние биохимических процессов, вовлекаемых в патогенетические изменения в организме [11,12,13]. Однако даже для большинства из этих параметров значения сдвигов находятся на уровне критических, а уменьшение интенсивности повреждающего фактора, в частности, дозы биологически активного вещества, и для "маркеров поражения" [11] сопровождаются уменьшением выраженности

сдвига и доли экспериментов, в которых изменения признаются достоверными. Поэтому для воздействий низкой интенсивности (малых доз вредных веществ) можно говорить о, в определенной степени, бессмысленности исследований по выявлению изменений параметров биообъектов.

Влияние периодических составляющих на выявление последствий воздействий низкой интенсивности в соответствии с результатами моделирования носит существенно более разнообразный и сложный характер. Последнее делает громоздким иллюстрацию этого влияния полученными результатами расчетов с использованием таблично-графического материала. В соответствии с этим ниже приводятся только сделанные на основе данных расчетов обобщения.

Результаты моделирования показали, что в дополнение к необходимости превышения изменениями параметра биообъекта не менее чем в 2 раза стандартных отклонений результатов измерений, в большом количестве случаев исходя из результатов статистической обработки могут иметь место ошибочные решения как при наличии последствий воздействия, так и при их отсутствии, связанные с изменением параметра биообъекта во времени, а также растянутостью во времени процедуры измерений. Кроме того, те же причины могут обуславливать отличающийся от нормального вид распределения измеряемых значений параметра биообъекта.

Возможные отклонения вида распределения от нормального заключаются в появлении достоверных бимодальности (при существенном влиянии как не синхронизированной эстральной составляющей, так и частично синхронизированных суточной и сезонной

составляющих) или скошенности (при существенном влиянии частично синхронизированных суточной и сезонной составляющих). Однако значительные отклонения от нормального вида

распределения, порождаемые вкладом периодических составляющих, не влияют на показатели эффективности выявления различий между результатами измерений с помощью параметрических t -критериев Стьюдента, формально ориентированных на нормальное распределение. Это отражает не только их робастность [2], но и указывает на возможность широкого использования этих критериев без предварительной проверки распределений результатов измерений на нормальность

Основные проявления влияния периодических составляющих на эффективность выявления вызываемых внешними воздействиями изменений параметров биообъектов согласно результатам моделирования заключаются в следующем. При определяющем вкладе в значение параметра биообъекта не синхронизированной эстральной составляющей наблюдается заметное увеличение внутригруппового сдвига, требуемого для достижения необходимой мощности критериями для связанных выборок в случае $t_1 - t_2 = T_3(k + 0.5)$, тогда как при разнице между результатами измерений, кратной периоду, влияние этой составляющей не проявляется. Влияние частично синхронизированных периодических составляющих на результаты выявления изменений, вызванных повреждающим воздействием, заключается в наложении на них синхронных изменений у всех особей, а также в возникновении дополнительных межгрупповых различий, связанных с не одновременностью обследования. В результате этого при определенных условиях и имеют место высокие вероятности принятия решения о наличии сдвига при его отсутствии и об отсутствии сдвига при его наличии. Как и в случае эстральной составляющей проявления влияния синхронных изменений отсутствуют при разнице между сроками обследования, кратной периодам суточной и сезонной составляющих.

В качестве способа уменьшения количество ошибочных выводов, связанных с влиянием частично синхронизированных периодических составляющих, была проанализирована возможность использования сопоставления статистических выводов по критериям для связанных и не связанных выборок.

Таблица 2

Составляющие измеряемых значений параметра биообъекта, связанные с ними статистические проблемы выявления последствий воздействия низкой интенсивности и возможные способы устранения этих проблем			
Составляющая	Статистические проблемы, связанные с составляющей	Содержание способа	Практическая реализация
Методический шум	Увеличение различий, требуемых для достижения приемлемой мощности, при использовании любых критериев с ростом дисперсии составляющей	Снижение дисперсии	Выбор оптимальных способов получения биоматериала и его хранения. Оптимизация аналитических процедур
Базовый уровень	Увеличение различий, требуемых для достижения приемлемой мощности, при использовании критериев для несвязанных выборок с ростом дисперсии составляющей	Снижение проявлений индивидуального варьирования	Использование генетически однородных (линейных) биообъектов. Предварительное фенотипирование биообъектов для формирования однородных групп. Стандартизация условий содержания биообъектов (кормление, температурный и световой режимы и т. п.)
Эстральные колебания	Увеличение различий, требуемых для достижения приемлемой мощности, при использовании критериев для несвязанных выборок с ростом амплитуды составляющей и ее дисперсии, а при использовании критериев для связанных выборок с приближением разницы между сроками обследования к половине эстрального цикла. Отклонение вида распределения измеряемых значений параметра биообъекта от нормального с появлением бимодальности*	Снижение проявлений эстральной цикличности	Использование биообъектов с невыраженной эстральной цикличностью (самцов). Выбор интервала между обследованиями кратным эстральному циклу. Предварительное фенотипирование биообъектов и формирование групп, однородных по фазе эстрального цикла. Искусственная синхронизация биообъектов по фазе эстрального цикла
		Учет проявлений эстральной цикличности	Индивидуальное обследование биообъектов до и после воздействия. Обязательное использование критериев для связанных выборок. Увеличение объема экспериментальных групп
Суточные колебания	Увеличение различий, требуемых для достижения приемлемой мощности, при использовании критериев для несвязанных выборок с ростом амплитуды составляющей, а также со снижением синхронности (ростом дисперсии начальной фазы) Появление достоверных внутригрупповых сдвигов, несвязанных с воздействием, при разнице между сроками обследования, не кратной суткам. Появление достоверных межгрупповых различий, несвязанных с воздействием, при существенной продолжительности обследования. Отклонение вида распределения измеряемых значений параметра биообъекта от нормального с появлением скошенности или бимодальности*	Снижение проявлений суточной цикличности	Использование биообъектов с невыраженными суточными колебаниями параметров. Выбор интервала между обследованиями кратным суточному циклу. Предварительное фенотипирование биообъектов и формирование групп, однородных по фазе суточного цикла. Искусственная синхронизация биообъектов по фазе суточного цикла. Сокращение продолжительности обследования
		Учет проявлений суточной цикличности	Индивидуальное обследование биообъектов до и после воздействия. Обязательное использование критериев сопоставления. Увеличение объема экспериментальных групп
Сезонные колебания	Увеличение различий, требуемых для достижения приемлемой мощности, при использовании критериев для несвязанных выборок с ростом амплитуды составляющей, а также со снижением синхронности (ростом дисперсии начальной фазы) Появление достоверных внутригрупповых сдвигов, несвязанных с воздействием, при разнице между сроками обследования, не кратной году. Отклонение вида распределения измеряемых значений параметра биообъекта от нормального с появлением скошенности или бимодальности*	Снижение проявлений сезонной цикличности	Использование биообъектов с невыраженными сезонными колебаниями параметров. Выбор интервала между обследованиями кратным сезонному циклу. Предварительное фенотипирование биообъектов и формирование групп, однородных по фазе сезонного цикла. Искусственная синхронизация биообъектов по фазе сезонного цикла
		Учет проявлений сезонной цикличности	Индивидуальное обследование биообъектов до и после воздействия. Обязательное использование критериев сопоставления. Увеличение объема экспериментальных групп

Примечание. * - указанные отклонения практически не сказываются на различиях между средними, необходимых для достижения параметрическими t-критериями Стьюдента необходимой мощности.

В соответствии с полученными результатами моделирования оказалось, что с помощью таких комбинированных критериев сопоставления невозможно избавиться от ошибочных выводов на фоне выраженных частично синхронизированных периодических составляющих в подавляющем большинстве случаев, однако в ряде из них таких выводов все же удастся избежать. Последний результат означает невозможность заметного улучшения эффективности выявления малых сдвигов за счет использования статистических приемов. Очевидно последнее может быть достигнуто лишь путём организации эксперимента с учетом статистических проблем, порождаемых методическими шумами и индивидуальными составляющими.

В целом проведенный анализ статистических проблем выявления изменений параметров биообъектов при воздействиях низкой интенсивности показал, что обусловленный индивидуальным варьированием и методическими шумами случайный характер измеряемых значений создает статистически непреодолимые сложности, которые могут выражаться в высокой вероятности ошибочных решений как при наличии сдвига, так и при его отсутствии. В табл. 2 возникающие проблемы суммированы по каждой из включенных в модель составляющих параметра биообъекта. Для каждой из составляющих способы устранения или, по крайней мере, смягчения статистических проблем могут быть разделены на две группы: снижающие и учитывающие проявления составляющей. Первая группа, являющаяся основной, включает в себя способы построения эксперимента, вносящие определенные ограничения в использование биообъектов и аналитических процедур. Вторая группа определяет направления увеличения объема обследования и статистической обработки, позволяющие за счет более разностороннего и углубленного анализа уменьшить количество ошибочных выводов как при наличии сдвига, так и при его отсутствии. Предложенный в табл. 2 перечень способов, по-видимому, не является полным, хотя и его реализация потребует существенного увеличения временных и материальных затрат на

проведение экспериментов по выявлению изменений параметров биообъектов после воздействий малой интенсивности.

Изложенные в табл. 2 положения однозначно касаются лишь экспериментов на животных. В рамках же практических задач касающихся обследования людей, когда контакт с повреждающим фактором носит незапланированный, ненормированный характер, практическая реализация ряда способов устранения статистических проблем невозможна. Так нереальны генетическая или фенотипическая однородность биообъектов и выбор биообъектов с невыраженными периодическими составляющими. Ограничены возможности стабилизации условий жизни, питания и тому подобное, а также синхронизации по фазе периодических составляющих. Индивидуальное обследование людей до и после воздействия тоже имеет ограничения и в наиболее чистом виде реализуемо в рамках профессиональных осмотров. Как применимые в обследовании людей можно рассматривать выбор интервала между обследованиями кратным циклом периодических составляющих, сокращение продолжительности обследования, увеличение объема выборок, а также снижение методических шумов. Возможности же использования тех или иных статистических критериев зависят от того, было ли использовано индивидуальное обследование до и после воздействия, или, по крайней мере, - при оценке поведения параметра биообъекта после воздействия.

Сделанные обобщения возможных практических приложений анализа статистических проблем выявления изменений параметров биообъектов с помощью математической модели, ориентированной на случайное влияние нескольких составляющих результатов измерений, демонстрирует практическое значение использованного подхода. В тоже время, как и всякая модель, модель рассмотренная в этой работе содержит в себе целый ряд ограничений. В частности, дискуссионный характер носят способ задания изменения значения параметра у биообъектов после воздействия и вид периодических составляющих. Однако принятие других форм задания вызываемых воздействием изменений или вида периодических составляющих вряд ли изменит существо

сделанных по результатам проведенного анализа выводов, особенно в их части, касающейся нормально распределенных результатов измерений.

Список литературы

1. Боровков А.А. Математическая статистика. - М: Наука, 1984.-472 с.
2. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ. Пер. с англ.-М: Мир, 1982.-448 с.
3. Мелник М. Основы прикладной статистики. Пер. с англ.-М.: Энергоатомиздат, 1983.-416 с.
4. Шметтерер Л. Введение в математическую статистику. Пер. с англ.-М.: Наука, 1976.-520 с.
5. Рунион Р. Справочник по непараметрической статистике. Пер. с англ.-М.: Финансы и статистика, 1982.-197 с.
6. Ермаков С.М. Метод Монте-Карло и смежные вопросы. -М: Наука, 1975. 471 с.
7. Tietz N.W. Fundamentals of clinical chemistry.- Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1974.-327 p.
8. Henry R.J., Cannon D.C. Winkleman J.W. Clinical chemistry principles and techniques. - Hagerstown: Harper & Row, 1974.-508 p.
9. Мазер К., Джинкс Дж. Биометрическая генетика. Пер. с англ.-М: Мир, 1985.-463 с.
10. Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. Основные константы человека в норме и при патологии.- К.: Здоров'я, 1987.-160 с.
11. Griffith J., Duncan R.C., Hulka B.S. Biochemical and biological markers: implication for epidemiological studies// Archives of Environmental Health.-1989.-V.44,№6.-P.375-381.
12. Derache R. Organophosphorous pesticides.-New York: Pergamon Press, 1978.-195 p.
13. Ляхович В.В., Цырлов Н.Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков.- Новосибирск: Наука, 1981.-241 с.

Abstract. *With use of computer model impossibility of revealing with acceptable probability the biological object parameter value shifts below certain size is shown. According to results of modeling problems of revealing of small shifts of biological objects parameters are analyzed and recommendations for their overcoming are given.*