

ძლიერ გამოყენებული იყოს სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებად დიფერენციული დიაგნოსტიკის დროს და გათვალისწინებულ იქნას სუბციდური რისკის რეგულაციაზე მიმართული ფსიქოკორექციული პროგრამების შედგენისას კოგნიტიური დარღვევებით პაციენტებისათვის დეპრესიული აშლილობების დროს.

ციხე მიმართული ფსიქოკორექციული პროგრამების შედგენისას კოგნიტიური დარღვევებით პაციენტებისათვის დეპრესიული აშლილობების დროს.

## БАЙЕСОВСКИЙ АНАЛИЗ СМЕСЕЙ ВЕРОЯТНОСТНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ОБЩЕЙ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ В ПОПУЛЯЦИЯХ СЕЛ САЧХЕРСКОГО РАЙОНА ГРУЗИИ

Шарашенидзе Г.З., Цимакуридзе М.П., Чхиквишвили И.Д., Габуния Т.Т., Гогия Н.Н., Ормоцадзе Г.Л.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Пространственно-временной мониторинг состояния здоровья населения играет значимую роль в системе общественного здравоохранения [7,10]. Обычно он используется для обнаружения аномальных уровней структуры заболеваемости населения, понимания этиологии проблемы общественного здравоохранения, планирования и мониторинга мер вмешательства с целью превенции и минимизации ущерба здоровью населения. Для достижения этой цели интенсивно разрабатывается методология оценки риска для здоровья в так называемых малых географических ареалах, основанная на пространственно-временном анализе стандартизированных показателей заболеваемости с использованием байесовского математического формализма [4,6]. Однако, какой бы малочисленной не была исследуемая популяция, она не является гомогенной по своему составу, различается чувствительностью к внешним воздействиям, частотой, интенсивностью и типами воздействующих экологических риск-факторов окружающей среды. Гетерогенность может быть связана также с предрасположением к различным хроническим и онкологическим заболеваниям. Для выявления и учета эффектов гетерогенности на субпопуляционном уровне в настоящее время интенсивно развиваются Байесовский метод анализа смесей вероятностных распределений [1,2].

Исследование причинно-следственных связей между заболеваемостью населения и гигиеническим-экологическим состоянием конкретного региона (на примере сел Верхней Имеретии Сачхерского района), включающее комплексный пространственно-временной анализ показателей заболеваемости населения, биомаркеров эффекта внешнего воздействия, типа и интенсивности воздействия потенциальных источников экологического риска, является предметом совместных исследований Тбилисского государственного медицинского университета, Центра экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили и Сачхерского медицинского центра [5,8,9,12]. В наших предыдущих работах выявлена причинно-следственная связь между заболеваемостью населения и значениями биомаркеров эффекта внешнего воздействия, в том числе и общего антирадикального статуса организма, в географических зонах различной экологической напряженности Чиатурского района Грузии. В данной статье представлены результаты исследований спектра распределений уровней общей антирадикальной активности (ОАА) крови в популяциях сел Сачхерского района Грузии, различающихся уровнем и структурой онкозаболеваемости

(хотя канцерогенный риск в данных селах был ниже фонового уровня риска для Грузии в целом) [11].

**Материал и методы.** Обследованы жители Сачхерского района обоего пола, в возрасте 50-65 лет, проживающие в селах Сареки, Саирхе и Чорвила, оповещенные заранее о предстоящих обследованиях (лабораторные исследования - общий анализ крови, ОАА крови). Обследовано 100 лиц, проживающие в селе Сареки (n=34) - А группа, в селе Саирхе (n=33) - В группа, в селе Чорвила (n=34) - С группа.

Определение ОАА крови пациентов производилось с использованием модифицированного DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) теста [3].

Статистическую значимость разницы значений ОАА между различными группами населения оценивали методом дисперсионного анализа (ANOVA). Для идентификации аномальных значений ОАА применяли тест Dixon's Q. Критерий  $\chi^2$  использовался для оценки нормальности распределений ОАА у жителей отдельных сел.

Распределение населения по общей антиоксидантной активности в каждом отдельном селе описывалось как распределение двухкомпонентной смеси:

$$Y = P_1Y_1 + P_2Y_2$$

$$Y_i(X|\lambda_i, \sigma_i) = \frac{1}{\sigma_i\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\lambda_i}{\sigma_i}\right)^2}; \quad i = 1, 2$$

где  $Y_i$  – нормальное (Гауссовское) распределение,  $P_i$  – удельный вклад нормального (Гауссовского) распределения в общее интегральное распределение;  $\lambda_1$  и  $\lambda_2$  ( $\lambda_2 = \lambda_1 + \theta$ ) – средние значения,  $\sigma_i$  – стандартные отклонения.  $X$  – случайная величина – набор значений ОАА.

В расчетах применяли допущение, что  $\sigma_1 = \sigma_2$ .

Статистическую значимость между Гауссовскими средними компонентами смеси оценивали с помощью Z-теста.

С целью анализа данных и визуализации результатов использовали пакеты программного обеспечения SPSS и Open BUGS.

**Результаты и обсуждение.** На рис. 1 представлены средние значения показателей ОАА крови обследованного населения сел Сареки, Саирхе и Чорвила. Как следует из данных рис. 1, среднее значение ОАА в селе Чорвила статистически достоверно отличается от средних значений ОАА в селах Сареки и Саирхе; статистически достоверное отличие показателей ОАА населения сел Сареки и Саирхе не зафиксировано.

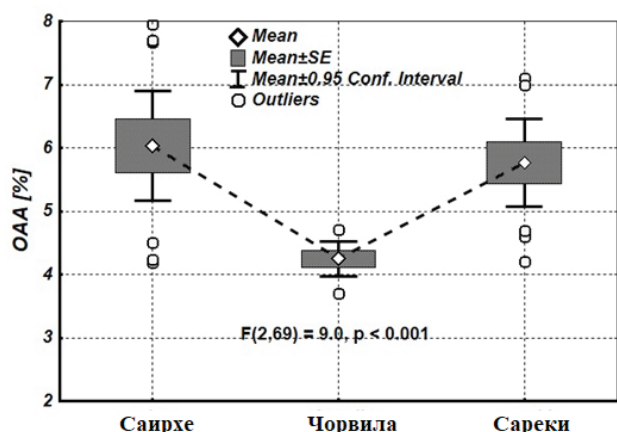


Рис. 1. Средние значения, стандартная ошибка, 95% доверительный интервал и аномальные (○) значения ОАА крови обследованного населения сел Сареки, Саирхе и Чорвила

Как в Сареки, так и в Саирхе выявлено значительное количество аномальных значений показателя ОАА, что

вызывает сомнение в возможности описания набора значений ОАА в этих селах с помощью Гауссовского распределения. Поэтому, для установления характера распределения показателя ОАА в отдельных селах использованы гистограммы и дана оценка их соответствия Гауссовскому распределению. Установлено, что требованию нормальности по критерию  $\chi^2$  удовлетворяли только значения ОАА в селе Чорвила ( $\chi^2=29$ ,  $p<0,001$ ).

На рис. 2 представлены гистограммы, описывающие характер распределения значений показателей ОАА крови у жителей исследуемых сел. В Сареки и Саирхе (группы А и В) четко выявлен бимодальный тип распределения значений показателей ОАА, что указывает на существование минимум двух различных субпопуляций среди населения этих сел. На основании вышеприведенных результатов, мы сочли целесообразным применение Байесовского подхода анализа смесей вероятностных распределений показателей ОАА.

В таблице 1 представлены результаты Байесовского анализа смесей вероятностных распределений показателей ОАА в селах Сареки, Саирхе и Чорвила.

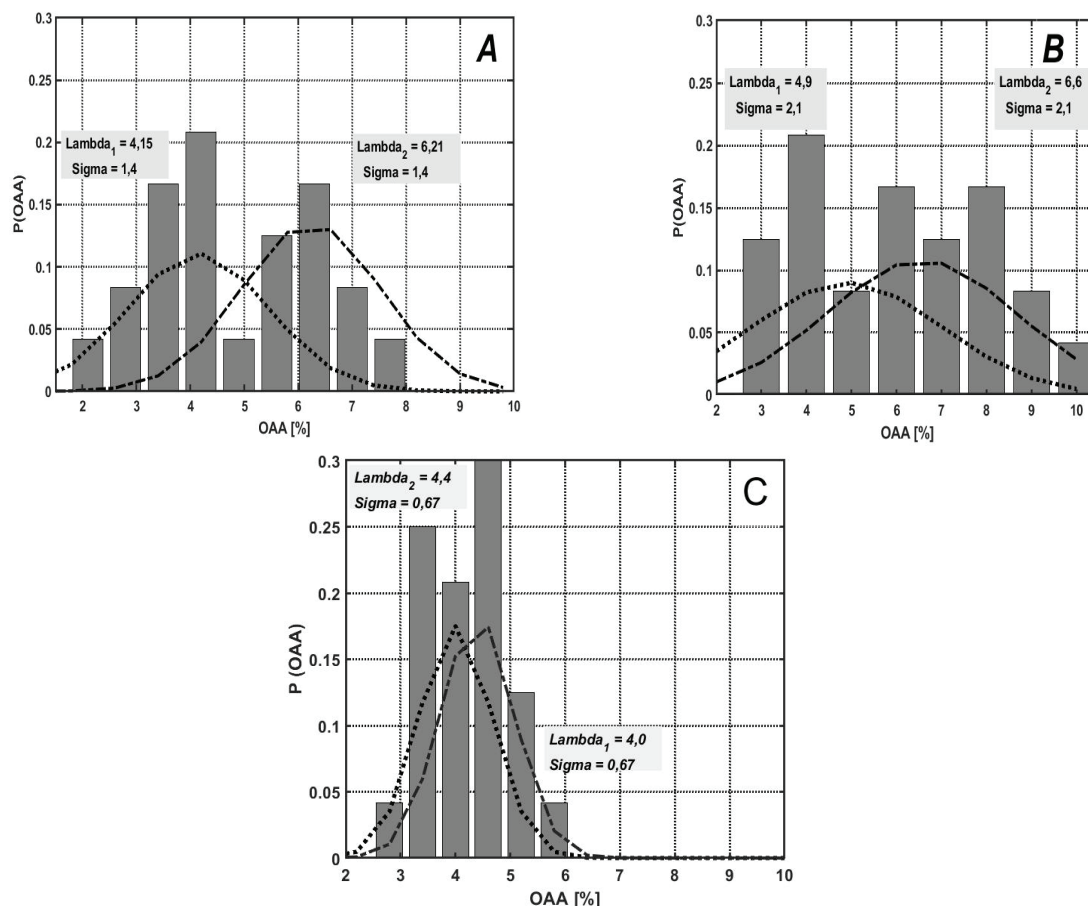


Рис. 2. Гистограммы распределений вероятностей показателя ОАА в популяциях сел Сареки (А), Саирхе (В) и Чорвила (С); кривые распределения компонентов интегрального распределения, их средние значения ( $\lambda$ ) и стандартные отклонения ( $\sigma$ )

Таблица 1. Результаты Байесовского анализа вероятностных моделей смеси распределений показателей ОАА в селах Сареки, Саирхе и Чорвила

	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\sigma$	p	$P(\lambda_1)=P_1$	$P(\lambda_2)=P_2$
Сареки	4,15	6,21	1,4	<0.001	0,37	0,63
Саирхе	4,9	6,6	2,1	<0.001	0,45	0,55
Чорвила	4,1	4,4	0,61	=0.055	0,49	0,51

Из результатов исследования следует, что распределение показателей ОАА в селе Сареки описывается двухкомпонентной смесью Гауссовских распределений с характеристиками  $\lambda_1=4,146$ ,  $\lambda_2=6,2$ ;  $\sigma=14$ , статистическая значимость различия между средними достоверна ( $p<0.001$ ). Значения  $P_1 = 0,35$  и  $P_2 = 0,64$  отражают удельные вклады отдельных компонентов в результирующее распределение.

Аналогичная закономерность выявлена в селе Саирхе, однако различия между средними значениями в компонентах распределения, оказались хотя и достоверные, но более низкие в сравнении с Сареки. Необходимо отметить, что в отличие от Сареки, значения  $P_1$  и  $P_2$  в Саирхе практически одинаковы ( $P_1 \approx P_2$ ).

Совершенно иная картина наблюдается в селе Чорвила. Как было показано выше, распределение показателей ОАА крови в Чорвиле корректно описывается распределением Гаусса, что подтверждается и результатами Байесовского анализа - как средние значения ( $\lambda_1, \lambda_2$ ), так и показатели  $P_1, P_2$  практически совпадают (таблица 1).

В наших ранних исследованиях [9] выявлена общая тенденция зависимости показателя ОАА крови в исследуемых популяциях от степени экологического напряжения местности - в зонах низкого и среднего экологического напряжения наблюдается увеличение показателя антиоксидантного статуса крови, что следует объяснить активацией адаптивно-компенсаторных механизмов организма, тогда как в зонах высокой экологической напряженности наблюдается падение ОАА крови ниже нормы. В контексте вышеизложенного, при интерпретации представленных нами результатов в Сареки и Саирхе следует предположить воздействие определенного (неидентифицированного) фактора, индуцирующего мобилизацию ОАА крови. Этот фактор, с точки зрения как интенсивности, так и распределения среди населения, в Сареки проявляется гораздо сильнее, чем в Саирхе. В Чорвиле наличие индуцирующего фактора не фиксируется и показатель ОАА крови находится практически в пределах нормы. На данном этапе исследования, идентификация индуцирующего фактора, не представляется возможной.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о неоднородном распределении уровня ОАА крови в популяциях сел Сачхерского района (Чорвила, Сареки, Саирхе). Выявленные закономерности, по всей вероятности, обусловлены как воздействием факторов внешней среды, так и различными внутренними факторами, вызывающими интенсификацию окислительного гомеостаза организма. Полученные результаты позволяют рассматривать ОАА крови в роли важнейшего маркера напряженности окислительного гомеостаза в организме жителей популяции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Areti Boulieri, James E. Bennett, Marta Blangiardo, A Bayesian mixture modeling approach for public health surveillance, *Biostatistics* (2020) 21, 3, pp. 369–383.
2. Cadonna Annalisa, Bayesian mixture models for spectral density estimation, University Of California Santa Cruz, 2017.
3. Chrzczanowicz J., Gawron A., Zwolinska A., et al. Simple method for determining human serum 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl (DPPH) radical scavenging activity possible application in clinical studies on dietary antioxidants. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2008; 46(3):342–349.
4. Flórez K. C., A. Corberán-Vallet, A. Iftimi, J. D. Bermúdez, A Bayesian unified framework for risk estimation and cluster identification in small area health data analysis, *PLOS ONE* 15(5), May 7, 2020, p.23-33.
5. Gvilava I, I Chkhikvishvili, T Sanikidze, George Ormotsadze. Study of total antioxidant status of the organism as a possible biomarker of dose and effect of radiation exposure. *Georgian Med News*. 2018 May;(278):177-183.
6. Hossain Md. Monir and Andrew B. Lawson, Space-time Bayesian small area disease risk models: development and evaluation with a focus on cluster detection, *Environ Ecol Stat*. 2010 Mar 1; 17(1): 73–95.
7. John L. Pearce, Lance A. Waller, Stefanie E. Sarnat, Howard H. Chang, ... Paige E. Tolbert, Characterizing the spatial distribution of multiple pollutants and populations at risk in Atlanta, Georgia, *Environmental Exposure and Health*, Volume 18, August 2016, Pages 13–23.
8. Kvarackhelia G, R Kverenchkhiladze, M Buleishvili, G Sharashenidze, T Sanikidze, G Ormotsadze. Screening level environmental health risk assessment by health data in some small areas of upper imereti (chiatura district). *Georgian medical news*, 2017, 270, 145-152.
9. Kvaratskhelia G, E Tikaradze, M Buleishvili, G Sharashenidze, G Ormotsadze, T Sanikidze. The structure and risk of chronic morbidity in some villages of the upper imereti region of west georgia and their molecular and cytogenetic markers. *Georgian medical news*. 283, 2018.
10. Lopez-Abente Gonzalo, Nuria Aragonés, Javier Garcia-Perez, Pablo Fernández-Navarro, Disease mapping and spatio-temporal analysis: Importance of expected-case computation criteria, *Geospatial Health* 9(1), 2014, pp. 27-35.
11. Sanikidze T., G. Ormotsadze, D. Nadareishvili, E. Tikaradze. Specificity of spatial variability of onco-morbidity in Sackhere region of Georgia. DHU 2020 Autumn School, Abstract Book "New determinants for chronic diseases" 2017. Nantes, France.
12. Tikaradze E., G. Sharashenidze, T. Sanikidze, S. Jafaridze, G. Ormotsadze. Sample size determination for cytogenetic studies in a population. *Georgian medical news*, 124–128.

## SUMMARY

### BAYESIAN MODELLING AND INFERENCE OF MIXTURES OF DISTRIBUTIONS OF BLOOD TOTAL ANTIRADICAL ACTIVITY

Sharashenidze G., Tsimakuridze M., Chkhikvishvili I., Gabunia T., Gogia N., Ormotsadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Spatial-temporal monitoring of the health status of the population plays an important role in public health. For identifying and considering the effects of heterogeneity at the subpopulation level, Bayesian methods for analyzing mixtures of the probability distributions are currently being intensively developed. This article presents the results of studies of the distribution spectrum of the blood total antiradical activity (TAA) levels of the Sackhere district (Georgia) villages' (Chorvila, Sareki, Sairkhe) population.

The research results indicate a non-uniform distribution of blood TAA levels in the populations of the villages of the Sackhere district. The average blood TAA value in the village Chorvila was statistically significantly lower than the value of blood TAA in the villages of Sareki and Sairkhe. In the village Chorvila, the distribution of blood TAA indices can be

described by the Gauss distribution; in Sareki and Sairkhe, a bimodal type of distribution of these values was revealed (the reliability of the difference between the mean values of the distribution components was be lower than in Sareki), which indicates the existence of at least two different subpopulations in this region, related to the impact a certain (unidentified) factor inducing the mobilization of blood TAA. The obtained results allow us to consider the TAA of blood as the most important marker of the oxidative homeostasis of the body in the population.

**Keywords:** blood total antiradical activity levels, spatial-temporal monitoring of the health status, marker of the oxidative homeostasis.

## РЕЗЮМЕ

### БАЙЕСОВСКИЙ АНАЛИЗ СМЕСЕЙ ВЕРОЯТНОСТНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ОБЩЕЙ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ В ПОПУЛЯЦИЯХ СЕЛ САЧХЕРСКОГО РАЙОНА ГРУЗИИ

Шарашенидзе Г.З., Цимакурдидзе М.П.,  
Чхиквишвили И.Д., Габуния Т.Т., Гогия Н.Н.,  
Ормоцадзе Г.Л.

*Тбилисский государственный медицинский университет,  
Грузия*

Пространственно-временной мониторинг состояния здоровья населения играет значимую роль в системе общественного здравоохранения. Для выявления и учета эффектов гетерогенности на субпопуляционном уровне в настоящее время интенсивно развивается Байесовский метод анализа смесей вероятностных распределений. В статье представлены результаты исследований спектра распределений уровней общей антирадикальной активности (ОАА) крови в популяциях сел Сачхерского района Грузии (Чорвила, Сареки, Саирхе).

Результаты исследований свидетельствуют о неоднородном распределении уровня ОАА крови в популяциях сел Счхерского района. Среднее значение ОАА крови в селе Чорвила статистически достоверно было ниже средних значений ОАА в селах Сареки и Саирхе. В селе Чорвила показатели ОАА крови представлены распределением Гаусса; в Сареки и Саирхе выявлен бимодальный тип распределения значений показателей ОАА: в Саирхе различия между средними значениями в компонентах распределения оказались хотя и достоверными, но более низкими, чем в Сареки, что указывает на существование минимум двух различных субпопуляций среди населения, вследствие воздействия определенного (неидентифи-

фицированного) фактора, индуцирующего мобилизацию ОАА крови. Полученные результаты позволяют рассматривать ОАА крови как значимый маркер напряженности окислительного гомеостаза организма популяции.

## რეზიუმე

სახეურის რაიონის (საქართველო) სოფლების პოპულაციაში სისხლის საერთო ანტირადიკალური აქტივობის ნარეგების ალბათური განაწილების ბაიესური ანალიზი

გ. შარაშენიძე, მ. ციმაკურდიძე, ი. ჩხიკვიშვილი,  
ტ. გაბუნია, ნ. გოგია, გ. ორმოცაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,  
საქართველო

მოსახლეობის ჯანმრთელობის მდგომარეობის სივრცე-დროითი მონიტორინგი მნიშვნელოვანია საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სისტემისათვის. ქვეპოპულაციის დონეზე ჰეტეროგენურობის ეფექტის იდენტიფიკაციისა და გათვალისწინების მიზნით ამჟამად ინტენსიურად ვითარდება ბაიესის მეთოდი ნარეგების ალბათური განაწილებების ანალიზისთვის. სტატიაში მოცემულია სახეურის რაიონის (საქართველო) სოფლების (ჭორვილა, სარეკი, საირხე) მოსახლეობაში სისხლის საერთო ანტირადიკალური აქტივობის (საა) დონის განაწილების სპექტრის კვლევის შედეგები.

კვლევის შედეგები მიუთითებს სახეურის რაიონის სოფლების მოსახლეობაში სისხლის საა-ის დონის არაერთგვაროვან განაწილებაზე. სოფელ ჭორვილაში სისხლის საა-ს საშუალო მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალია, ვიდრე სარეკში და საირხეში. სოფელ ჭორვილაში სისხლის საა მაჩვენებლების განაწილება წარმოდგენილია გაუსის განაწილების საშუალებით. სარეკში და საირხეში გამოვლინდა ამ მნიშვნელობების ბიმოდალური ტიპის განაწილება, ამასთან სოფელ საირხეში სარწმუნოება სხვაობის განაწილების კომპონენტების საშუალო მნიშვნელობებს შორის უფრო დაბალი აღმოჩნდა, ვიდრე სარეკში. აღნიშნული მიუთითებს ამ რეგიონში მინიმუმ ორი განსხვავებული ქვეპოპულაციის არსებობაზე, რაც გარკვეული (დაუდგენელი) ფაქტორის გავლენასთანაა დაკავშირებული, რომელიც იწვევს სისხლში საა-ს მობილიზაციას.

მდებარე შედეგები საშუალებას გვაძლევს განვიხილოთ სისხლის საა, როგორც მოსახლეობის ორგანიზმის უანგვითი ჰომეოსტაზის მნიშვნელოვანი მარკერი.