

# 1. Модели гамма распределения и их приложения

## 1.1. Синонимия распределений

Одной из распространенных проблем в статистическом анализе биометрических данных является ограничение возможностей методов, основанных на проверке гипотез о равенстве средних. Особенно актуально это становится при исследовании данных типа "мышца" – выборочных наблюдений, в которых значимый вклад в дисперсию вносят факторы сжатия-растяжения .

Например, как данные типа „мышца“ можно рассматривать результаты морфологических измерений высоты клеток секреторного эпителия альвеолы молочной железы (лактоцитов) у лактирующих мышей, так как форма этих клеток постоянно меняется в зависимости от стадии выработки секрета. В двух экспериментах по исследованию морфологии лактоцитов при введении лабораторным животным различных по воздействию на лактацию препаратов – простагландина  $F_{2\alpha}$  и тиреолиберина – были обнаружены одинаково значимые эффекты увеличения высоты эпителия по сравнению с контролем, т. е. проверка гипотез о равенстве средних по сути оказалась бесполезной. В такой ситуации продолжение исследования обычно сопровождается проверкой гипотез об одинаковости функций распределения и при значимом их отличии – поиском адекватной статистической модели.

Вид гистограмм распределения высоты секреторного эпителия при разных условиях эксперимента позволили предположить, что должно быть согласие с гамма распределением.

## 1.2. Степенное гамма распределение

Найдем распределение случайной величины  $\eta = \xi^{\frac{1}{\kappa}}$ , где  $\kappa$  положительное число,  $\xi$  гамма распределенная  $\gamma(\alpha, \lambda)$  случайная величина с плотностью

$$\gamma(x|\alpha, \lambda) = \frac{\alpha^\lambda}{\Gamma(\lambda)} x^{\lambda-1} e^{-\alpha x}.$$

Вычислим сначала функцию распределения.

$$\begin{aligned} P\{\xi^{\frac{1}{\kappa}} < x\} &= P\{\xi < x^\kappa\} = F_\xi(x^\kappa), \\ f_\eta(x) &= \kappa x^{\kappa-1} f_\xi(x^\kappa) = \kappa x^{\kappa-1} \frac{\alpha^\lambda}{\Gamma(\lambda)} x^{\kappa(\lambda-1)} e^{-\alpha x^\kappa} = \frac{\kappa \alpha^\lambda}{\Gamma(\lambda)} x^{\kappa\lambda-1} e^{-\alpha x^\kappa}. \end{aligned}$$

Будем обозначать плотность степенного гамма распределения через  $\gamma_p(\alpha, \lambda, \kappa)$ .

## 1.3. Информационные метрики

Информационная метрика  $I_1$ , при помощи которой измеряют расстояние между непрерывными распределениями  $F_i(x)$  и  $F_j(x)$ , имеет, вид:

$$I_1 = \int_{-\infty}^{+\infty} (f_i(x) - f_j(x)) \ln \frac{f_i(x)}{f_j(x)} dx$$

*Смешанной дифференциальной энтропией* называется

$$H_{ij} = - \int_{-\infty}^{\infty} \ln f_j(x) f_i(x) dx, \quad (1)$$

противоположное по знаку функции смешанного правдоподобия. Очевидно, при одинаковых индексах мы имеем дифференциальную энтропию.  $H_{ij} - H_{ii}$  (или  $H_{ji} - H_{jj}$ ) есть отклонение смешанной энтропии от истинной, а разность  $H_{ij} - H_{jj}$  (или  $H_{ji} - H_{ii}$ ) как отклонение смешанной энтропии от гипотетической называется расстоянием Кульбака-Лейблера. Очевидно  $I_1$  есть сумма отклонений смешанных энтропий от истинных:

$$I_1 = (H_{ij} - H_{ii}) + (H_{ji} - H_{jj})$$

Рассмотрим дополнительную метрику разнообразия распределений  $F_i(x)$  и  $F_j(x)$

$$I_2 = \int_{-\infty}^{+\infty} (f_i(x) - f_j(x)) \ln(f_i(x)f_j(x)) dx = (H_{ii} - H_{jj}) + (H_{ij} - H_{ji}),$$

состоящую из отклонения дифференциальных энтропий друг от друга и из отклонения смешанных энтропий друг от друга. Очевидно  $I_2 = (H_{ij} - H_{jj}) - (H_{ji} - H_{ii})$ , то есть метрика  $I_2$  не является расстоянием в обычном смысле и равна нулю, когда одинаковы разности между дифференциальными энтропиями распределений и смешанными энтропиями, обусловленными их ошибочным предположением. Расстояние  $I_1$  будем называть кинетической метрикой, характеристику  $I_2$  потенциальной метрикой разнообразия распределений.

#### 1.4. Параметризация синонимичных степенных гамма распределений

**Определение 1.** Пусть случайная величина  $\xi$  имеет гамма распределение  $\gamma(\alpha, \lambda)$  с параметром масштаба  $\alpha$  (интенсивности) и параметром формы  $\lambda$  (экстенсивности). Тогда случайная величина  $X = \xi^{\frac{1}{\kappa}}$ ,  $\kappa > 0$ , имеет степенное гамма распределение  $\gamma_p(\alpha, \lambda, \kappa)$  с плотностью:

$$f_p(x|\alpha, \lambda, \kappa) = \frac{\kappa\alpha^\lambda}{\Gamma(\lambda)} x^{\kappa\lambda-1} e^{-\alpha x^\kappa}, \quad (2)$$

где через  $\Gamma(\lambda) = \int_0^\infty x^{\lambda-1} e^{-x} dx$  обозначена гамма-функция.

Распределения Вейбулла и Релея являются степенными гамма распределениями  $\gamma_p(\alpha, \lambda = 1, \kappa)$  и  $\gamma_p(\alpha, \lambda = 1, \kappa = 2)$ .

Для величин  $X_1$  и  $X_2$ , имеющих распределение  $\gamma_p(\alpha_1, \lambda_1, \kappa_i)$  и  $\gamma_p(\alpha_2, \lambda_2, \kappa_2)$  соответственно, смешанная энтропия  $H_{12}$  имеет вид:

$$H_{12} = -(\ln \kappa_2 + \lambda_2 \ln \alpha_2 - \ln \Gamma(\lambda_2)) - \quad (3)$$

$$-(\kappa_2 \lambda_2 - 1) \mathbf{E} \ln X_1 + \alpha_2 \mathbf{E} X_1^{\kappa_2}, \quad (4)$$

где логарифмический и степенной моменты равны соответственно

$$\mathbf{E} \ln X_1 = \frac{1}{\kappa_1} (\psi(\lambda_1) - \ln \alpha_1), \quad \mathbf{E} X_1^{\kappa_2} = \frac{\Gamma(\lambda_1 + \frac{\kappa_2}{\kappa_1})}{\Gamma(\lambda_1) \alpha_1^{\frac{\kappa_2}{\kappa_1}}}. \quad (5)$$

Через  $\psi(\lambda) = \frac{\Gamma'(\lambda)}{\Gamma(\lambda)}$  обозначена дигамма-функция или производная от логарифма гамма-функции.

$$\psi(\lambda) = \frac{\Gamma'(\lambda)}{\Gamma(\lambda)} = \frac{1}{\Gamma(\lambda)} \int_0^{\infty} (\ln x) x^{\lambda-1} e^{-x} dx.$$

Для гамма  $\gamma(\alpha, \lambda)$  распределенной случайной величины  $\xi$

$$\begin{aligned} \mathbf{E} \ln \xi &= \frac{\alpha^\lambda}{\Gamma(\lambda)} \int_0^{\infty} (\ln x) x^{\lambda-1} e^{-\alpha x} dx \stackrel{\alpha x=t}{=} \\ &= \frac{\alpha^\lambda}{\Gamma(\lambda)} \int_0^{\infty} (\ln t - \ln \alpha) t^{\lambda-1} e^{-t} \frac{dt}{\alpha^\lambda} = \psi(\lambda) - \ln \alpha, \end{aligned}$$

Поскольку  $X_1^{\kappa_1} \sim \gamma(\alpha_1, \lambda_1)$ , то  $\ln X_1^{\kappa_1} = \kappa_1 \ln X_1$ , и таким образом первое выражение из (5) показано. Для второго рассмотрим  $\theta = \frac{\kappa_2}{\kappa_1}$  и

$$\mathbf{E} X_1^{\kappa_2} = \mathbf{E} (X_1^{\kappa_1})^\theta = \frac{\alpha^\lambda}{\Gamma(\lambda)} \int_0^{\infty} x^{\theta+\lambda-1} e^{-\alpha x} = \frac{\Gamma(\lambda_1 + \theta)}{\alpha^\theta \Gamma(\lambda_1)}.$$

**Определение 2.** Распределение с плотностью  $f_2(x)$  синонимично с односторонним уровнем синонимии  $\delta_1$  распределению с плотностью  $f_1(x)$ , то есть  $f_2(x) \stackrel{\delta_1}{\triangleright} f_1(x)$ , если  $H_{12} - H_{11} < \delta_1$ .

Аналогично определяем  $f_2(x) \stackrel{\delta_2}{\triangleleft} f_1(x)$ .

Если  $H_{12} - H_{11} < \delta_1$  и  $H_{21} - H_{22} < \delta_2$  одновременно, то распределения с плотностями  $f_1(x)$  и  $f_2(x)$  синонимичны  $f_1(x) \stackrel{\delta}{\asymp} f_2(x)$  с уровнем синонимии  $\delta = \delta_1 + \delta_2$ .

Пусть  $X_1$  имеет распределение  $f_1(x) = \gamma_p(x|\alpha_1, \lambda_1, \kappa_1)$ . Посредством минимизации  $H_{12} - H_{11} \rightarrow \min$  найдем параметры синонимичного степенного гамма распределения  $f_2(x) = \gamma_p(x|\alpha_2, \lambda_2, \kappa_2)$ .

**Предложение 1.** Система нормальных уравнений для смешанной дифференциальной энтропии равносильна системе уравнений, связывающей степенные и логарифмические моменты степенных гамма распределений, а также их ковариации, то есть

$$\Leftrightarrow \left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial H_{12}}{\partial \alpha_2} = 0 \\ \frac{\partial H_{12}}{\partial \kappa_2} = 0 \\ \frac{\partial H_{12}}{\partial \lambda_2} = 0 \end{array} \right. \Leftrightarrow \left\{ \begin{array}{l} \frac{\lambda_2}{\alpha_2} = \mathbf{E}X_2^{\kappa_2} = \mathbf{E}X_1^{\kappa_2}; \\ \alpha_2^{-1} = \mathbf{cov}(X_2^{\kappa_2}, \ln X_2^{\kappa_2}) = \mathbf{cov}(X_1^{\kappa_2}, \ln X_1^{\kappa_2}); \\ \mathbf{E} \ln X_1 = \mathbf{E} \ln X_2. \end{array} \right. \quad (6)$$

**Доказательство.** Дифференцирование  $H_{12}$  по параметру  $\alpha_2$  приводит к выражению:

$$\frac{\partial H_{12}}{\partial \alpha_2} = -\frac{\lambda_2}{\alpha_2} + \mathbf{E}X_1^{\kappa_2} = 0 \Leftrightarrow \mathbf{E}X_1^{\kappa_2} = \frac{\lambda_2}{\alpha_2} = \mathbf{E}X_2^{\kappa_2}, \quad (7)$$

и первое утверждение доказано. При дифференцировании по параметрам

$\kappa_2$  и  $\lambda_2$  воспользуемся выражением

$$H_{12} = - \int_0^{\infty} \ln f_2(x|\alpha_2, \lambda_2, \kappa_2) f_1(x|\alpha_1, \lambda_1, \kappa_1) dx$$

и его производными:

$$\begin{aligned} \frac{\partial H_{12}}{\partial \kappa_2} &= - \int_0^{\infty} \frac{\partial f_2(x|\alpha_2, \lambda_2, \kappa_2)}{\partial \kappa_2} \frac{f_1(x|\alpha_1, \lambda_1, \kappa_1)}{f_2(x|\alpha_2, \lambda_2, \kappa_2)} dx = \\ &= - \int_0^{\infty} \left( \frac{1}{\kappa_2} + \lambda_2 \ln x - \frac{\alpha_2}{\kappa_2} \ln x^{\kappa_2} \cdot x^{\kappa_2} \right) f_1(x) dx = \\ &= - \frac{1}{\kappa_2} - \frac{\lambda_2}{\kappa_2} \mathbf{E} \ln X_1^{\kappa_2} + \frac{\alpha_2}{\kappa_2} \mathbf{E} (\ln X_1^{\kappa_2} \cdot X_1^{\kappa_2}) = 0 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow \alpha_2^{-1} = \mathbf{E} (\ln X_1^{\kappa_2} \cdot X_1^{\kappa_2}) - \frac{\lambda_2}{\kappa_2} \cdot \mathbf{E} \ln X_1^{\kappa_2}. \end{aligned}$$

При равенстве степенных моментов (7) имеем

$$\alpha_2^{-1} = \mathbf{cov}(X_1^{\kappa_2}; \ln X_1^{\kappa_2}).$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial H_{12}}{\partial \lambda_2} &= - \int_0^{\infty} (\ln \alpha_2 + \psi(\lambda_2) + \kappa_2 \ln x) f_1(x) dx = \\ &= - \ln \alpha_2 + \psi(\lambda_2) - \kappa_2 \mathbf{E} \ln X_1 = 0 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow \mathbf{E} \ln X_1 = \frac{\psi(\lambda_2) - \ln \alpha_2}{\kappa_2} = \mathbf{E} \ln X_2. \quad \square \end{aligned}$$

Система имеет тривиальное точное решение при  $\kappa_2 = \kappa_1$ .

**Следствие 1.** Пусть имеются случайные величины  $X_1$  и  $X_2$ , распределенные по  $\gamma_p(\alpha_1, \lambda_1, \kappa_1)$  и  $\gamma_p(\alpha_2, \lambda_2, \kappa_2)$ ,  $f_2(x) \stackrel{\delta_1}{\triangleright} f_1(x)$ . Тогда параметры  $\alpha_2$  и  $\lambda_2$  для любого  $\kappa_2 > 0$  выражаются через  $\alpha_1, \lambda_1$  и  $\kappa_1$  следующим образом:

$$\lambda_2 = (\theta (\psi(\lambda_1 + \theta) - \psi(\lambda_1)))^{-1}, \quad (8)$$

$$\alpha_2 = \frac{\lambda_2 \alpha_1^{\theta} \Gamma(\lambda_1)}{\Gamma(\lambda_1 + \theta)}, \quad \text{где } \theta = \frac{\kappa_2}{\kappa_1}. \quad (9)$$

**Доказательство.** Так как, с одной стороны,  $\mathbf{E}X_2^{\kappa_2} = \frac{\lambda_2}{\alpha_2}$ , с другой стороны,

$$\mathbf{E}X_2^{\kappa_2} \stackrel{(6)}{=} \mathbf{E}X_1^{\kappa_2} \stackrel{(5)}{=} \frac{\Gamma(\lambda_1 + \frac{\kappa_2}{\kappa_1})}{\alpha_1^{\frac{\kappa_2}{\kappa_1}} \Gamma(\lambda_1)},$$

то получаем (9). Из (6)

$$\begin{aligned} \alpha_2^{-1} &= \mathbf{cov}(X_2^{\kappa_2}, \ln X_2^{\kappa_2}) \stackrel{(6)}{=} \mathbf{cov}(X_1^{\kappa_2}, \ln X_1^{\kappa_2}) = \\ &= \mathbf{E}(X_1^{\kappa_2} \cdot \ln X_1^{\kappa_2}) - \mathbf{E}X_1^{\kappa_2} \mathbf{E} \ln X_1^{\kappa_2}. \end{aligned}$$

Отсюда получим выражение (8), подставляя смешанный логарифмический момент

$$\mathbf{E}(X_1^{\kappa_2} \cdot \ln X_1^{\kappa_2}) = \frac{\kappa_2}{\kappa_1} \cdot \frac{\Gamma(\lambda_1 + \frac{\kappa_2}{\kappa_1})}{\alpha_1^{\frac{\kappa_2}{\kappa_1}} \Gamma(\lambda_1)} \left( \psi\left(\lambda_1 + \frac{\kappa_2}{\kappa_1}\right) - \ln \alpha_1 \right),$$

а также моменты  $\mathbf{E}X_1^{\kappa_2}$  и  $\mathbf{E} \ln X_1^{\kappa_2}$  из (5)

$$\mathbf{E}X_1^{\kappa_2} = \frac{\Gamma(\lambda_1 + \frac{\kappa_2}{\kappa_1})}{\alpha_1^{\frac{\kappa_2}{\kappa_1}} \Gamma(\lambda_1)} = \frac{\lambda_2}{\alpha_2}, \quad \mathbf{E} \ln X_1^{\kappa_2} = \frac{\kappa_2}{\kappa_1} (\psi(\lambda_1) - \ln \alpha_1) \quad \square.$$

Таким образом, для оценки параметров номинативного распределения сначала по выборочным данным оцениваются параметры гамма распределения, а затем, согласно след. 1, рассматриваются всевозможные синонимичные степенные гамма распределения, из которых выбирается распределение с минимальной дифференциальной энтропией. При  $\lambda > 1$  для степенного параметра номинативного распределения справедливо неравенство  $0.75 < \kappa < 1$ , причем при достаточно больших значениях параметра формы  $\kappa$  стремится к  $3/4$ .

## 1.5. Применение синонимичных распределений

## в физиологии

### Морфометрический анализ

Исследование влияния простагландина  $F_{2\alpha}$  и тиролиберина было выполнено на 38 лактирующих белых мышах (питомник РАМН "Рапполово"), массой 30–35 г, соответственно по 15 и 23 животных в каждом эксперименте. Каждая самка с потомством содержалась в отдельной клетке со свободным доступом к пище и воде в стандартных условиях вивария при  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ . Количество мышат в помете составляло от 2 до 12. В контрольных группах (по 5 в каждом исследовании) животные вскармливали потомство без введения каких-либо препаратов.

Для изучения влияния простагландина  $F_{2\alpha}$  на становление лактации пяти животным первой опытной группы его вводили однократно на 3–4-й день лактации в последний молочивный период лактогенеза (группа  $P_1$ ). Лактогенез начинается во время беременности и к 3–4-му дню лактации завершается. Для краткости в обозначении этой стадии эксперимента используем термин лактогенез. При изучении влияния простагландина  $F_{2\alpha}$  на вскармливание потомства мышам второй опытной группы  $P_2$  из пяти животных вещество вводили в период лактопоеза (10–11-й день лактации). Контрольную группу будем обозначать через  $P_0$ .

Тиролиберин в концентрации  $10^{-6}$  ммоль/мл вводился со 2 по 12-й день лактации с трехдневной отменой препарата с 6 по 8-й день десяти мышам, в концентрации  $10^{-10}$  ммоль/мл другим четверем (группа  $T_1$ ). Тиролиберин в концентрации  $10^{-10}$  ммоль/мл в отличие от концентрации  $10^{-6}$  ммоль/мл не влияет на повышение уровня гормонов, вырабатываемых в щитовидной железе (группа  $T_2$ ). Контрольную группу будем обозначать через  $T_0$ . В дни введения тиролиберина опытным животным четверем мышам вводился физиологический раствор (группа  $T_{-1}$ ).



С помощью системы интерактивного анализа изображения „ВидеоТест“ (ИСТА-ВидеоТест, Россия) проводился морфометрический анализ гистологических препаратов (полутонкие срезы) молочной железы мыши: измеряли максимальный ( $d_1$ ), минимальный ( $d_2$ ) диаметры альвеолы и высоту секреторного эпителия ( $W$ ) как расстояние между точками, находящимися на базальной и апикальной мембранах. Под диаметром альвеолы понимали величину  $d = \frac{d_1+d_2}{2}$ . На каждом предметном стекле располагали по 5–6 полутонких срезов фиксированной ткани молочной железы. Количественные показатели в микрометрах измерялись в 10 случайно выбранных полях зрения. В каждом поле зрения измеряли диаметр всех имеющихся альвеол.

При исследовании влияния простагландина  $F_{2\alpha}$  на одном предметном стекле общее количество измерений для  $d_1$  и  $d_2$  составляло от 50 до 60. На каждом срезе случайным образом проводили 40 измерений высоты лактоцитов, т. е. на одном предметном стекле общее количество измерений для  $W$  составляло от 200 до 240. При исследовании влияния териолиберина в каждом препарате обычно находилось от 15 до 35 альвеол, высота  $W$  измерялась у 50 лактоцитов в разных альвеолах.

### **Измерения и анализ прибавки веса**

Изменение общего веса потомства у каждой самки определяли путем ежедневного трехкратного с усреднением взвешивания мышат на электронных весах “Sartorius-1602 MP” с точностью измерения 10 мг. Через  $S(t)$  будем обозначать средний вес одного мышонка в  $t$ -й день. При исследовании влияния тиреолиберина в связи с отменой препарата с 6 по 8-й день данные о взвешивании отсутствуют. Значимое различие в динамике привесов  $\frac{S(t)}{S(t-1)}$  в первые 5 дней этого эксперимента наглядно представлено на

рис. 1, доверительный уровень вероятности эффекта взаимодействия факторов времени и препарата равен  $p = 0.00002$ .

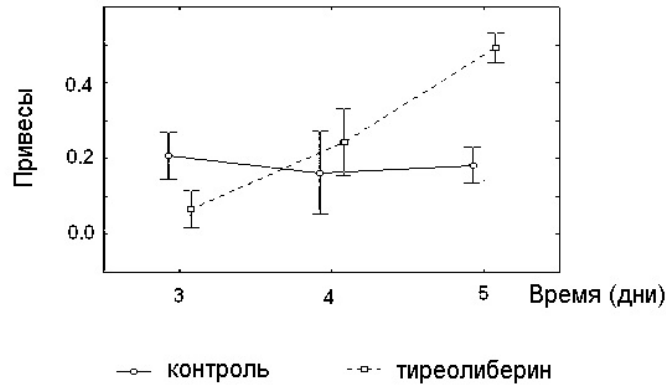


Рис. 1. Зависимость привесов от тиреолиберина.

Поскольку увеличение со временем  $t$  среднего веса одного мышонка носит выраженный экспоненциальный характер

$$S(t) = \sigma e^{\mu t} + \varepsilon,$$

где  $\varepsilon$  – случайная ошибка, то в качестве итоговой характеристики будем рассматривать параметр  $\mu = (\ln S(t))'$  интенсивности привесов. Его оценкой является логарифм усредненной по времени характеристики привесов  $\frac{S(t+1)}{S(t)}$ . В случае введения тиреолиберина  $\mu$  вычисляется по первым пяти дням, при введении простагландина  $F_{2\alpha}$  в период лактогенеза – по пяти дням с 3-го по 7-й, в период лактопоеза использовалось только последнее отношение весов.

### Проверка однородности морфологических данных

По данным о высоте секреторного эпителия  $W$  у каждого животного по отдельности вычислялись оценки максимального правдоподобия параметров масштаба  $B$  и формы  $\Lambda$  гамма распределения и проверялось его

согласие. Параметры  $\beta$  и  $\lambda$  синонимичных степенных гамма распределений по заданному  $\kappa$  вычислялись по формулам (8) и (9). Параметр  $\kappa$  номинального распределения оценивался из условия минимизации дифференциальной энтропии

$$H(\kappa, \beta, \lambda) = \lambda + \ln \Gamma(\lambda) - \lambda \psi(\lambda) - \ln \kappa + \frac{\psi(\lambda) + \ln \beta}{\kappa} \quad (10)$$

при помощи программы, написанной на *VisualC++6.0*.

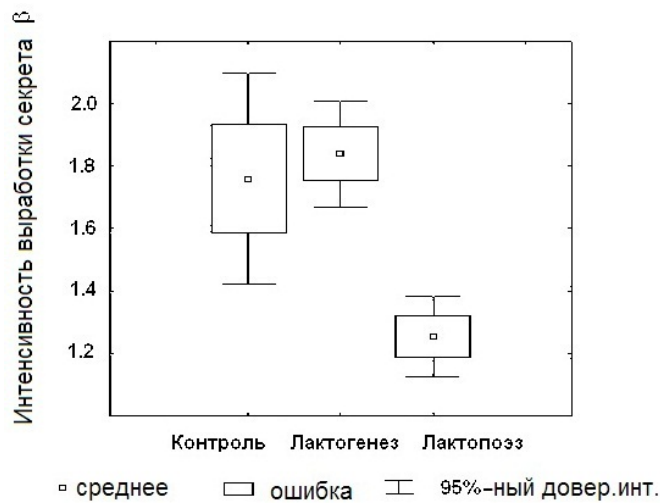


Рис. 2. Зависимость  $\beta$  от простагландина.

После того как получен параметр  $\kappa$  номинального распределения, оценка параметра  $\beta$  может быть пересчитана с учетом всех повторных наблюдений. Из (6) следует, что

$$\beta = \mathbf{E}(W^\kappa - \mathbf{E}W^\kappa)(\ln W^\kappa - \mathbf{E} \ln W^\kappa).$$

Для каждого наблюдения  $W$  рассмотрим его преобразование

$$Z = \kappa(W^\kappa - \mathbf{E}W^\kappa)(\ln W - \mathbf{E} \ln W), \quad (11)$$

где в качестве оценок математических ожиданий  $\mathbf{E}W^\kappa$  и  $\mathbf{E} \ln W$  могут рассматриваться соответственно среднее арифметическое от  $W^\kappa$  и логарифм

среднего гармонического от  $W$ . Поскольку среднее значение  $Z$  является оценкой параметра  $\beta$ , то возникает возможность сравнивать параметры интенсивности выработки секрета на выборках большего объема.

При исследовании взаимосвязи между признаками использовались коэффициенты корреляции Пирсона  $R$ , Спирмена  $R_s$  и Кендалла  $R_\tau$ . Значимости отличия по средним показателям вычислялись по критериям Фишера (однофакторный дисперсионный анализ) и Манна–Уитни. Значимыми считаем доверительные уровни вероятности  $p < 0.05$ . Динамику привесов исследовали при помощи дисперсионного анализа для планов с расщепленными блоками.

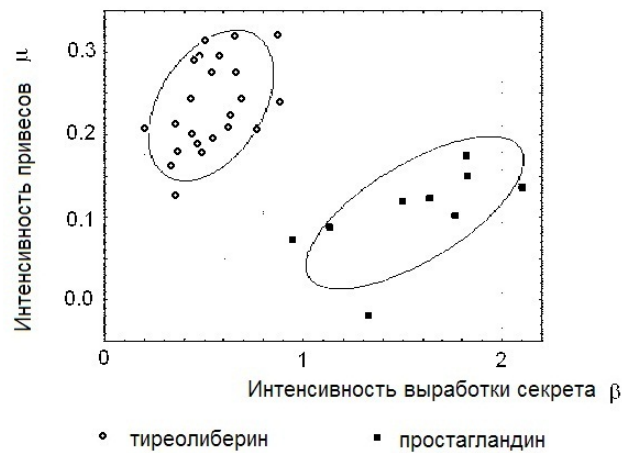


Рис. 3. Зависимость между  $\beta$  и  $\mu$ .

При проверке гипотез однородности морфологических данных в эксперименте с простагландином получаем значимое увеличение диаметра альвеолы при введении простагландина:  $130.97 \pm 3.6$  по сравнению с контрольной группой  $113.45 \pm 4.83$ , а также значимое отличие средней высоты эпителия во всех трех группах:  $20.33 \pm 0.41$  (введение простагландина в период лактопоза),  $29.18 \pm 0.55$  (в период лактогенеза),  $17.93 \pm 0.74$  (контрольная группа).

В эксперименте с териолиберином между группой контроля и группой

животных, которым вводился физиологический раствор, значимых отличий по морфологическим характеристикам  $W$ ,  $d_1$  и  $d_2$  не было обнаружено ( $p > 0.3$ ). Группы животных с разными концентрациями введения тиролиберина значимое отличие имеют по диаметру альвеолы молочной железы: при уменьшении концентрации тиролиберина диаметры альвеол значимо увеличиваются с  $58.93 \pm 1.10$  до  $77.91 \pm 1.70$ .

По высоте эпителия группы с разными концентрациями тиролиберина значимо не отличаются:  $8.08 \pm 0.19$  при концентрации  $10^{-6}$  ммоль/мл и  $7.62 \pm 0.26$  при  $10^{-10}$  ммоль/мл. Объединяя однородные данные, получаем среднюю высоту эпителия в группе введения тиролиберина  $7.95 \pm 0.16$ , которая значимо выше средней высоты эпителия  $5.73 \pm 0.13$  в контроле, а также средний диаметр альвеолы  $67.8 \pm 1.13$ , который значимо выше среднего диаметра альвеолы  $48.66 \pm 0.87$  в группе контроля.

Таким образом, в обоих экспериментах введение препаратов тиролиберина и простагландина  $F_{2\alpha}$  привело к *одинаково значимому увеличению средней высоты эпителия и диаметра альвеолы*.

## **Интерпретация параметров номинативного распределения**

Сопоставим результаты измерений средней высоты эпителия  $\bar{w}$ , усредненного диаметра альвеолы  $\bar{d}$  и оценку логарифмической производной  $\mu$  среднего веса, приходящегося на одного мышонка, с оценками параметров  $\kappa$ ,  $\lambda$  и  $\beta$  номинативных распределений, полученных из исследования эмпирических распределений высоты  $W$  каждого животного (табл. 1).

Обнаруженные значимо положительные корреляции между интенсивностью привесов  $\mu$  и параметром интенсивности  $\beta$  (значимость корреляции Кендалла при введении тиролиберина  $p = 0.022$ , корреляция Пирсона

$R = 0.47$ ,  $p = 0.01$  при введении простагландина  $p = 0.012$ , корреляция Пирсона  $R = 0.62$ ,  $p = 0.035$ ) дают все основания для интерпретации параметра  $\beta$  как характеристики интенсивности выработки секрета (рис. 3).

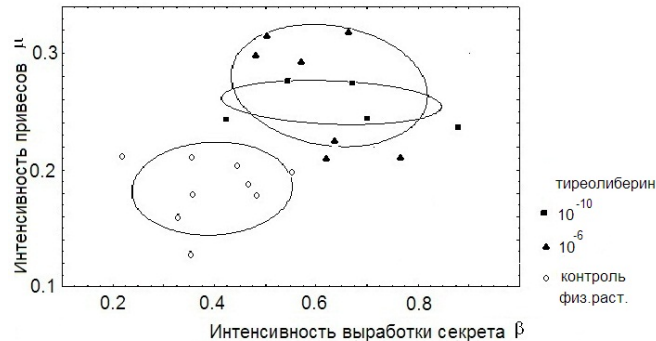


Рис. 4. Влияние тиреолиберина на  $\mu$  и  $\beta$ .

Параметр  $\lambda$  также отвечает за увеличение высоты эпителия, но не связанного с выработкой секрета. Это хорошо видно из результатов микроскопического исследования ультраструктурных изменений лактоцитов: введение простагландина  $F_{2\alpha}$  привело к изменению формы клеток: они приобрели более вытянутую цилиндрическую форму. Отмечались характерные признаки набухания в структуре митохондрий. В цитоплазме лактоцитов располагались крупные фагосомы, о которых известно, что эти органеллы не включаются непосредственно в секреторный процесс и появляются лишь в те периоды жизни железистого эпителия, когда возникает необходимость значительного разрушения и удаления клеточного материала при инволюции органа. Таким образом, ультраструктурные изменения свидетельствовали о возможном снижении синтетической активности и начальной стадии гибели секреторной клетки.

Тиреолиберин, наоборот, приводит к уменьшению параметра  $\lambda$ , что свидетельствует о повышении синтетической активности.

Параметр  $\kappa^{-1}$  можно интерпретировать как среднюю степень растя-

жения, соответственно  $\kappa$  – как эластичность. Если ввести порядковый признак с градациями: 0 – введение простагланина в период лактопоэза, 1 – в период лактогенеза, 2 – отсутствие влияния препарата, то можно обнаружить его значимые корреляции  $R_\tau = 0.59$  ( $p = 0.022$ ),  $R = 0.75$ ,  $p = 0.0199$  с параметром  $\kappa$ . Это означает, что чем меньше времени прошло с момента введения простагландина, тем меньше эластичность.

Введение териолиберина, наоборот, приводит к увеличению показателя эластичности ( $R = 0.38$ ,  $p = 0.07$ ;  $R_\tau = 0.35$ ,  $p = 0.02$ ;  $R_s = 0.42$ ,  $p = 0.048$ ), значимость критерия Манна–Уитни  $p = 0.0508$ .

Таблица 1. Результаты наблюдений и оценки параметров.

Код группы	$\bar{w}$	$\kappa$	$\lambda$	$\beta$	$\bar{d}$	$\mu$
Тиреолиберин (контроль)						
1	5.102	0.752	6.921	0.481	67.62	0.179
1	5.141	0.750	15.610	0.217	45.64	0.209
1	6.343	0.751	8.403	0.468	49.91	0.188
1	6.090	0.751	8.596	0.444	48.39	0.203
1	6.158	0.751	10.751	0.359	45.94	0.179
Тиреолиберин (физ. раствор)						
2	5.783	0.751	11.188	0.329	50.36	0.161
2	5.129	0.753	6.080	0.549	45.59	0.198
2	5.565	0.751	10.072	0.355	51.27	0.128
2	6.409	0.751	11.111	0.358	46.55	0.212
Тиреолиберин ( $10^{-6}$ ммоль/мл)						
3	6.750	0.753	6.466	0.635	54.95	0.223
3	11.909	0.751	10.233	0.618	47.28	0.209
3	10.971	0.751	8.517	0.697	64.03	0.243
3	9.514	0.752	6.948	0.766	65.58	0.209
3	6.223	0.753	5.849	0.660	69.84	0.319
3	6.280	0.752	6.818	0.571	56.89	0.294
3	8.533	0.754	5.622	0.871	57.40	0.319
3	7.381	0.751	9.522	0.463	60.79	0.294
3	5.935	0.752	7.806	0.479	64.23	0.297
3	7.271	0.751	8.697	0.501	55.29	0.315
Тиреолиберин ( $10^{-10}$ ммоль/мл)						
4	8.411	0.751	8.931	0.545	67.50	0.277
4	7.250	0.753	6.453	0.672	77.11	0.275
4	7.744	0.754	5.172	0.879	81.08	0.237
4	7.076	0.751	10.093	0.424	85.68	0.242
Простагландин $F_{2\alpha}$ (лактопозэ)						
6	23.086	0.752	7.783	1.333	128.70	-0.018
6	21.705	0.752	6.578	1.504	118.79	0.120
6	16.572	0.751	8.520	0.950	143.61	0.070
Простагландин $F_{2\alpha}$ (контроль)						
5	18.487	0.755	4.827	1.817	105.39	0.176
5	12.462	0.753	5.777	1.127	121.51	0.089
Простагландин $F_{2\alpha}$ (лактогенез)						
7	28.067	0.753	5.710	2.103	137.07	0.137
7	23.023	0.753	6.338	1.630	122.49	0.122
7	28.908	0.752	6.718	1.827	130.64	0.149
7	36.751	0.751	8.366	1.759	136.06	0.103