FORUM STATISTICUM SLOVACUM Vol XVII (2021) No 2 pp 77-98

Štatistika v medicíne – úloha štatistiky v príprave medicínskeho fyzika
Statistics in medical physics – the role of statistics in the training of a medical physicist

Iveta Waczulíková[a], Pavol Bokes[a], Radoslav Böhm [a], Milan Zvarík[a], Milan Melicherčík[a], Marcela Morvová[a], Silvia Hnilicová[b], Pavol Vitovič[b]

[a] Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Mlynská dolina F1, 842 48 Bratislava, Slovenská republika
[a] Comenius University in Bratislava, Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, Mlynská dolina F1, 842 48 Bratislava, Slovak Republic
[b] Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, Špitálska 24, 813 72 Bratislava, Slovenská republika
[b] Comenius University in Bratislava, Faculty of Medicine, Špitálska 24, 813 72 Bratislava, Slovak Republic
iveta.waczulikova@fmph.uniba.sk, pavol.bokes@fmph.uniba.sk, radoslav.bohm@fmph.uniba.sk, milan.zvarik@fmph.uniba.sk, morvova2@uniba.sk, silvia.hnilicova@fmed.uniba.sk, pavol.vitovic@fmed.uniba.sk

Abstrakt: *Význam štatistiky v oblasti medicíny sa viaže častejšie na roly, ktoré plní v epidemiológii a verejnom zdravotníctve. Menej sa zdôrazňuje skutočnosť, že štatistika má nezastupiteľné miesto v medicínskom výskume a jeho translácii do klinickej praxe. Vo využívaní štatistiky v medicíne máme na Slovensku stále veľké rezervy. Pre skvalitnenie prípravy absolventov biofyziky a biomedicínskej fyziky pre pozície vo výskume, vývoji a klinickej praxi, postupne zavádzame zmeny vo výučbe (podporené KEGA 041UK-4/2020). Základný kurz štatistiky sme doplnili prakticky orientovanými predmetmi a simulačným vzdelávaním. Vo výučbe využívame metódy aktívneho vyučovania v tíme (metóda TBL) a témy záverečných prác študentov viažeme na výskumné projekty. V príspevku uvádzame niekoľko príkladov využitia štatistiky a matematického modelovania v oblasti medicínskej fyziky a biomedicíny.*

Abstract: *The importance of medical statistics is more often linked to the roles it plays in epidemiology and public health. Less emphasized is the fact that statistics is one of the crucial parts of medical research and its translation into clinical practice. There are still big gaps in the use of statistics in medicine in Slovakia. In order to improve competences and preparedness of Biomedical physics graduates for positions in research, development and clinical practice, we have introduced changes in teaching (supported by KEGA 041UK-4/2020). We have supplemented the basic course of statistics with practically oriented subjects and simulation training. We use a method of team-based learning (TBL) in teaching and relate the topics of students' theses to research projects. Here we present several examples of the application of statistics and mathematical modeling in Medical Physics and Biomedicine.*

Kľúčové slová: *bioštatistika, štatistická fyzika, medicínska fyzika, simulácia, tímové rozhodovanie.*

Key words: *biostatistics, statistical physics, medical physics, simulation, team decision making.*

1 Úvod

Štatistika zaujíma významné miesto v prakticky vo všetkých vedných oblastiach, medicínu nevynímajúc. Význam štatistiky v medicíne sa však bežne spája s menej alebo viac komplexnými úlohami, ktoré plní v epidemiológii a verejnom zdravotníctve. Menej sa zdôrazňuje skutočnosť, že štatistika má nezastupiteľné miesto v medicínskom výskume a jeho translácii do klinickej praxe. Je dôležitá už pri plánovaní výskumu a má svoje miesto aj pri realizácii výskumu: zbere dát, ich vyhodnocovaní a interpretácii získaných výsledkov. Vo využívaní štatistiky v medicíne však máme na Slovensku stále veľké rezervy. Tento názor si autori článku vytvorili nielen cez osobnú skúsenosť z veľkého počtu vlastných výskumných spoluprác, ale aj vďaka spätnej väzbe od absolventov študijných programov Biofyzika (BF) a Biomedicínska fyzika (BMF)[8] na Fakulte matematiky, fyziky a informatiky Univerzity Komenského (FMFI UK), na ktorých garantovaní a zabezpečovaní sa autori príspevku podieľajú (c.f. Kusendová et al., 2018). Veľká väčšina biomedicínskych a klinických výskumných tímov si uvedomuje, že schopnosť analyzovať dáta, modelovať biologické a fyziologické procesy a rozumieť grafom a tabuľkám predstavuje veľmi dôležitú a užitočnú kompetenciu pre kvalifikované rozhodovanie (Rečková, 2016), a snaží sa preto situáciu (v rámci svojich možností a prostriedkov) riešiť.

Jednou z možností – podľa všetkého najmenej využívanou – je osloviť, prípadne zamestnať v tíme (organizácii) profesionálneho štatistika. Spolupráca je na strane profesionálnych štatistikov limitovaná nedostatkom času a skúseností s problematikou medicínskeho výskumu. Prípadná pozícia v prostredí medicínskeho výskumu naráža na problémy, ktorých rozbor je mimo rámec tohto príspevku. Časť tímov sa snaží zaškoliť a poveriť štatistickými úlohami vlastného člena. Táto možnosť, aj keď je historicky najčastejšia, nesie so sebou nevýhody spojené s nedostatkom základných znalostí štatistiky a skúseností s analýzou (bio)medicínskych a biologických dát, ktoré majú svoje špecifiká. Efektívnou cestou sa ukázalo byť rozšírenie interdisciplinárneho a multidisciplinárneho charakteru medicínskeho výskumu a začlenenie do tímu mladých výskumníkov, ktorí potrebné znalosti a zručnosti získali počas štúdia a môžu sa v tomto smere ďalej rozvíjať.

Od vzniku medziodborového študijného programu BMF vyučovaného v spolupráci s Lekárskou fakultou (LF) UK stále rastie podiel absolventov BMF a BF na poli základného a aplikovaného medicínskeho výskumu. Dôvody zvýšeného záujmu o absolventov BMF vidíme v unikátnej kombinácii predmetov

[8]Facebooková skupina skupina absolventov študijného programu BMF: https://www.facebook.com/groups/biomedicalphysics.

fyziky, matematiky a medicíny[9] v oblasti nadobudnutých znalostí a v priamom zapojení študentov BMF, ale aj BF, do bežiacich výskumných projektov, kde pod odborným vedením fakultných aj externých školiteľov (c.f. Spolupráca s externými pracoviskami uvedená v časti Poďakovanie) vyhodnocujú a interpretujú získané výsledky. Absolventi oboch smerov sa súčasne uplatňujú na pozíciách medicínskeho fyzika, rádiofyzika a klinického fyzika priamo v klinickom prostredí[10].

Pre skvalitnenie prípravy absolventov BF a BMF pre pozície vo výskume, vývoji a klinickej praxi postupne zavádzame zmeny vo výučbe štatistiky a pridružených predmetoch zameraných na radiačnú fyziku, experimentálne metódy a dizajn, výpočtovú techniku a programovanie, spracovanie obrazu ai., o čom sme čiastočne referovali už v príspevku Kusendová et al. (2018). V týchto aktivitách pokračujeme aj v rámci projektu Kultúrnej a edukačnej agentúry KEGA 041UK-4/2020 s názvom *Odborná príprava klinického a biomedicínskeho fyzika - implementácia nových technológií biomedicíny a metód aktívneho učenia.*

Cieľom tohto príspevku je poskytnúť stručný prehľad o výučbe štatistiky a aplikovanej matematiky v študijných programoch BF a BMF v blokoch podľa obsahového zamerania. V prvej časti bloku v krátkosti informujeme o obsahovej náplni predmetov a o prístupoch, ktoré vyučujúci využívajú vo výučbe. V druhej časti bloku uvádzame využitie štatistiky na príkladoch z výskumu. V samostatnej kapitole predstavíme vybrané príspevky našich študentov.

2 Štatistika v predmetoch základného kurzu matematiky a fyziky

2.1 Pravdepodobnosť a štatistika

Výučba

Predmet *Pravdepodobnosť a štatistika* zabezpečuje v druhom roku štúdia doc. Mgr. Pavol Bokes, PhD., z Katedry aplikovanej matematiky a štatistiky FMFI UK. Cvičenia k predmetu vedie doktorandka z tej istej katedry Mgr. Iryna Zabaikina. Predmet je vedený so zreteľom na integráciu teoretických znalostí a technologických zručností. V kontexte výučby štatistiky sa táto integrácia prejavuje využitím štatistických programov na ilustráciu štatistických a pravdepodobnostných metód. Vyučujúcim sa na štatistické výpočty osvedčil sofvér R. Toto prostredie je široko používané na domovskej katedre vyučujúcich. V základnej inštalácii je prostredie pomerne striedme, poskytuje textovú konzolu

[9]Študijný plán študijného programu BMF je dostupný na: https://sluzby.fmph.uniba.sk/infolist/sk/sp_BMF.html.

[10]Príkladom môže byť Oddelenie klinickej fyziky Onkologického ústavu sv. Alžbety: http://www.ousa.sk/sk/klienti-a-pacienti/kliniky-a-lozkove-oddelenia/ustav-klinickej-fyziky-szu-a-ousa.

do ktorej používateľ píše príkazy interpretovaného jazyka. Striedmosť považujú vyučujúci za výhodu – študent si uvedomí, že podstatou štatistickej práce sú algoritmy a dátové štruktúry, zatiaľ čo prípadné užívateľské rozhranie je nadstavbou.

Prostredie R pritom poskytuje širokospektrálnu funkcionalitu, ktorá zahrňuje základné štatistické testy, zobrazovacie metódy, ako aj užitočné implementácie základov teórie pravdepodobnosti. Pre všetky základné rozdelenia pravdepodobnosti preberané v rámci predmetu (binomické, hypergeometrické, normálne, chi-kvadrát, Studentovo, Fisherovo), prostredie poskytuje implementácie hustoty (vzhľadom na sčítaciu resp. Lebesguevu mieru), distribučnej funkcie, kvantilovej funkcie, a (pseudo)náhodnú generáciu premenných.

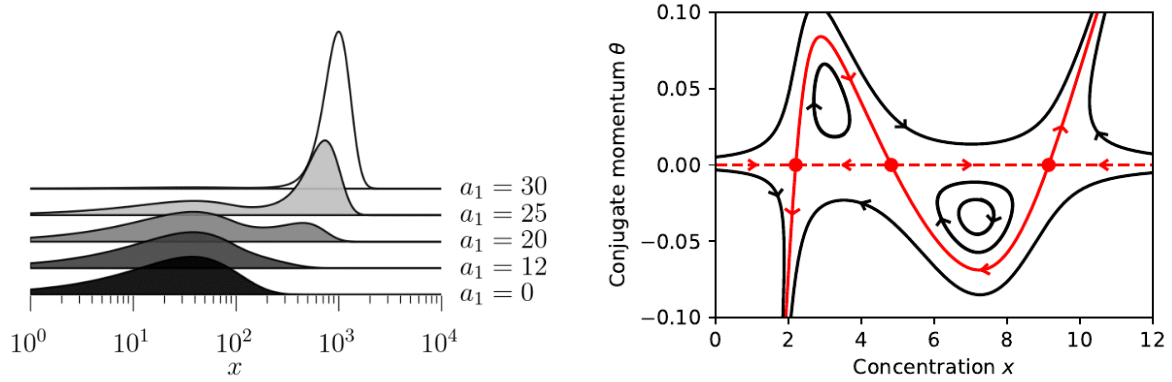
V oblasti štatistiky je použitie technologickej nadstavby nevyhnutné, aby sa študenti dôverne zoznámili s pojmom *p*-hodnoty. Štandardná, učebnicová metodológia je totižto založená na použití kritických hodnôt, ktoré sa dajú stručnejšie tabelovať v učebniciach ako *p*-hodnoty. Oba prístupy sú samozrejme ekvivalentné. Kombinácia klasických a novodobo-technologických prístupov má za cieľ študentom túto ekvivalenciu vysvetliť a dať im dostatočné porozumenie zmyslu *p*-hodnoty nielen pri základných preberaných testoch, ale aj vo všeobecnosti pri diapazóne iných štatistických metodológií.

Čo sa týka metodologického hľadiska prístupu k vyučovanej látke, vyučujúcim sa javí vhodné zdôrazňovať dialektický kontrast medzi diskrétnym a spojitým prípadom. V prípade teórie pravdepodobnosti to zodpovedá známemu rozdeleniu pravdepodobnostných rozdelení podľa toho, či sú absolútne spojité vzhľadom na diskrétnu sčítaciu mieru, alebo spojitú mieru Lebesgue.

Vedecko-výskumné aktivity

V dialektickej otázke diskrétnosti a spojitosti sa pedagogická činnosť vyučujúcich prelína s ich vedeckou prácou. Táto práca je motivovaná predovšetkým biofyzikou génovej expresie na úrovni jednotlivých buniek (c.f. špecializačný predmet *Modelovanie biologických procesov*, kapitola 3.2). V danej oblasti je prirodzené použiť diskrétnu metodiku vzhľadom na atomárnosť jednotlivých biochemických molekúl (DNA, mRNA molekuly, proteíny). Napriek tomu, matematické singulárno-perturbačné metódy vedú k spojitej formulácii takýchto systémov, ktorá je často prehľadnejšia ako pôvodná diskrétna. Napríklad, pre systém pozitívnej regulácie s oneskorením sa ukazuje ako vhodný hamiltonovský popis (obr. 1, vpravo), ktorý je známy z klasickej (spojitej) mechaniky pevného bodu (Bokes et al., 2020). Pre problém s prítomnosťou takzvaných falošných väzobných miest (anglicky *decoy binding sites*) vedie

redukcia k odvodeniu pomerne jednoduchých spojitých molekulárnych rozdelení (obr. 1, vľavo) (Bokes s Singh, 2015). Podobnými systémami sa zaoberá aj cvičiaca predmetu v rámci projektu dizertačnej práce (Zabaikina et al., 2020). Týmto spôsobom dochádza k integrácii vyučovanej tematiky s vedeckou prácou.



Poznámka: Vertikálna os v grafe naľavo predstavuje pravdepodobnostnú hustotu. Horizontálna os v grafe napravo predstavuje množstvo bielkoviny x, vertikálna os zovšeobecnenú hybnosť. Prerušené červené čiary reprezentujú deterministickú dynamiku s dvoma stabilnými bodmi a plné červené čiary možnosť stochastického úniku z deterministicky stabilných stavov prostredníctvom veľkých deviácií

Obr. 1: (vľavo) Teoretické rozdelenia množstva bielkoviny x pri rôznych koncentráciach a_1 aktivátora pri prítomnosti falošných väzobných miest, **(vpravo)** hamiltonovská charakterizácia deviácií v modeli s pozitívnou spätnou väzbou (*vlastné spracovanie v softvéri Matplotlib*).

2.2 Štatistická fyzika

Výučba

Predmety štatistickej fyziky zabezpečuje a koordinuje RNDr. Radoslav Böhm, PhD. Študenti sa s týmto predmetom stretávajú hneď na začiatku svojho štúdia, v prvom ročníku na prednáškach z mechaniky a zo základných matematických metód. Z dlhoročnej skúsenosti vyučujúcich vyplýva, že ideálnou témou na pochopenie štatistiky je popis správania plynov. Študenti s veľkým prekvapením zisťujú, aké obrovské množstvo častíc plyn obsahuje – ak by mali rozdeliť molekuly vzduchu z 1 cm^3 všetkým obyvateľom sveta, každému by sa ušla približne 1 miliarda takýchto častíc. Študenti sami prichádzajú k záveru, že systémy s obrovským počtom členov nemožno (minimálne z praktických dôvodov) popisovať dynamicky a jedinou alternatívou je štatistický prístup. Zoznamujú sa s procesom spriemerovania štatistických súborov, pričom si uvedomia, že je to na úkor straty množstva informácií, ktoré môžu chýbať pri vysvetľovaní niektorých javov. Napríklad, pri odvodzovaní stavovej rovnice sa „ustredňujú“ hybnosti prenášané molekulami na stenu nádoby, s ktorou sa zrážajú, na druhej strane spriemerovaním rýchlostí protónov na Slnku by nebolo

možné vysvetliť termojadrovú fúziu. Protóny, ktoré sa na nej zúčastňujú, pochádzajú z chvosta Maxwellovho rozdelenia a ich rýchlosti sú niekoľkonásobne vyššie ako je hodnota ich strednej rýchlosti.

Štatistika pokračuje štandardným kurzom *Termodynamika a štatistická fyzika* v treťom ročníku (RNDr. Radoslav Böhm, PhD., spolu s RNDr. Pavlom Bartošom, PhD.). Študenti sa oboznamujú s jednotlivými typmi rozdelení: Maxwell-Boltzmannovým, kanonickým, grand-kanonickým, Boseho-Einsteinovým, Fermiho-Diracovým a ich aplikáciami (barometrická formula, efúzia, paramagnetizmus, merná tepelná kapacita tuhých látok, rozšírenie spektrálnych čiar dopplerovým efektom a jeho použitie na meranie teploty v extrémnych podmienkach, Fermiho plyn, žiarenie čierneho telesa a pod). Poznatky zo štatistiky sa v rámci základného kurzu matematiky a fyziky aplikujú aj v kurzoch atómovej a jadrovej fyziky (premena jadier), ako aj kvantovej mechaniky.

Vedecko-výskumné aktivity

Oddelenie radiačnej fyziky na Katedre jadrovej fyziky a biofyziky, kde pôsobí vyučujúci, je (okrem iného) výskumne zamerané na štúdium pravdepodobnosti vzniku rakoviny pľúc inhaláciou radónu a fajčením. Rakovinové ochorenie má monoklonálny pôvod a preto ho možno hodnotiť z bunkovej úrovne. Autor sa výskumne venoval vývoju mikrodozimetrického modelu (Böhm et al., 2014) pre predikciu rizika rakoviny pre jedincov s rôznymi fajčiarskymi návykmi, ako aj rôznymi radónovými expozíciami. Model je založený na predpoklade, že sledovaný biologický účinok (inaktivácia bunky) sa prejaví pri prekročení prahovej hodnoty mernej energie z_0 v terči. Ak pri danej radónovej expozícii W je bunka zasiahnutá a merná energia z neprekročí prah z_0, dochádza k jej subletálnemu poškodeniu. Množstvo týchto buniek je úmerné prírastku relatívneho rizika vzniku rakoviny pľúc. V prípade fajčiara indukuje tabak a jeho komponenty nárast syntézy proteínu nazývaného survivín. Survivín je najmenším členom rodiny inhibítorov apoptózy a spôsobuje tak odolnosť poškodených buniek na podnety (napr. na radiáciu), ktoré za normálnych okolností vedú k ich zániku. To má za následok zvýšenie hodnoty hraničnej energie z_0 a tým aj zvýšenie rizika vzniku rakoviny pľúc. Model sa kalibruje metódou Monte Carlo – simulovaním interakcie alfa častíc s terčovými bunkami pľúcneho tkaniva. Nakalibrovaný model má predikčný potenciál určovať pravdepodobnosť vzniku rakoviny pľúc pre jedincov s rôznymi fajčiarskymi návykmi vystaveným rôznym radónovým expozíciam.

Radón môže slúžiť ako stopovač pľúcnych zmien vyvolaných fajčením (Böhm et al., 2020). S počtom vyfajčených cigariet vzrastá hrúbka mukóznej vrstvy, ktorá chráni terčové bunky pľúcneho tkaniva pred radiáciou, na druhej strane sa fajčením narúša mechanizmus čistenia pľúc od produktov premeny radónu,

dochádza k ich kumulácii na povrchu dýchacích ciest, čo vedie k nárastu radiačnej záťaže. Hyperprodukcia hlienu znižuje bronchiálnu dávku, kumulácia produktov premeny ju zvyšuje. Bronchiálna dávka teda závisí od stupňa poškodenia pľúcneho tkaniva a preto ju možno využiť ako vhodný prostriedok na odhalenie účinkov fajčenia na pľúcny epitel. Stupeň týchto poškodení kvantifikuje pomer dávky fajčiara a nefajčiara ε. V prípade, že u fajčiara prevláda hyperprodukcia hlienu bude hodnota $\varepsilon < 1$, v prípade prepuknutia chronickej obštrukcie $\varepsilon > 1$.

Po skončení fajčenia sa pľúca abstinujúceho fajčiara regenerujú a postupne ozdravujú. V pľúcach opäť začnú rásť riasinky, ktoré znížia riziko infekcie a vyčistia pľúca. Ozdravný proces pľúc je dlhodobý, závisí od stupňa poškodenia pľúc počas fajčenia. Analýzou zmeny pľúcnej dávky počas abstinencie možno zrekonštruovať časový vývoj pľúcnych zmien (Böhm et al., 2019).

3 Štatistika v prakticky zameraných predmetoch

3.1 Výučba aplikovanej štatistiky

Tieto predmety pokrývajú úvod do problematiky databázových systémov, aplikovanej štatistiky a modelovania a slúžia ako základňa pre nadstavbové a špecializačné predmety na bakalárskom a magisterskom stupni štúdia. Absolvovaním nižšie uvedených predmetov získa študent základné vedomosti a prehľad v metódach popisnej a inferenčnej štatistiky a naučí sa rozumieť bioštatistickým dátam, správne s nimi pracovať v každej etape výskumu - od premyslenia a naplánovania výskumu, zberu dát, tvorby a spracovania dátového súboru, až po vyvodenie záverov v súlade s použitými analytickými nástrojmi.

Novoprijatí študenti odboru BMF prichádzajú z rôznych typov škôl a tým aj s rôznou úrovňou vedomosti a praktických skúsenosti so spracovaním dát. Za účelom minimalizovať tieto rozdiely bol vytvorený predmet *Spracovanie textových a* dátových *súborov*, ktorý zabezpečuje RNDr. Milan Zvarík, PhD. Predmet je nasadený v prvom ročníku a jeho absolvovaním sa študenti naučia pracovať so základnými, ale aj pokročilými funkciami tabuľkového procesoru MS Excel, ktorý majú voľne dostupný aj mimo fakulty. Okrem práce so samotným softvérom študenti získavajú základné vedomosti z odborov informatiky (typy dát, syntax funkcie a jej atribúty, cykly) a štatistiky (princíp analýzy variancie ANOVA a lineárnej regresie). Na tento predmet nadväzujú *Úvod do bioštatistiky a Navrhovanie a vyhodnocovanie experimentov s aplikáciami v biomedicíne a biofyzike* (prednášky a cvičenia zabezpečuje doc. RNDr. Iveta Waczulíková, PhD. a cvičenia pre študentov pridruženého bakalárskeho študijného programu Medicínska biológia na Prírodovedeckej fakulte UK vedie RNDr. Ing. Milan Melicherčík, PhD.) Na cvičeniach sa študenti BMF učia používať štatistický program StatsDirect, ktorý bol zakúpený vďaka grantovej podpore KEGA. Na

cvičeniach pre študentov Medicínskej biológie bol zvolený Microsoft Excel, nakoľko nie je k dispozícii dostatok licencií pre všetkých študentov a na väčšinu úloh možnosti Excelu postačujú. Pre pokročilejšie analýzy vyučujúci používajú aj doplnok Excelu BESH Stat (kapitola 5.5), ktorý rozširuje možnosti Excelu a zjednodušuje analýzu štatistických údajov. Študenti majú k dispozícii viacero učebníc, monografií a manuálov, za všetky možno spomenúť zdroje: Pekár a Brabec (2009, 2012), Motulsky (2014), Somorčík a Teplička (2015), Waczulíková a Slezák (2015) a manuály pre R[11].

Vďaka nadstavbovým a špecializačným predmetom, ktorým sa bližšie venuje kapitola 3.2, študenti rozumejú kontextu výskumných a aplikačných cieľov a môžu sa tak s jednotlivými štatistickými metódami oboznamovať v priamej väzbe na návrh (dizajn) reálnych biomedicínskych experimentov a observačných štúdií na vhodných príkladoch z praxe.

Študenti sa pritom učia rozlišovať:

- laboratórne (tzv. pravé) experimenty a klinické experimentálne štúdie, ktorých cieľom je overiť výskumnú hypotézu, a
- štúdie observačného typu, ktorých cieľom je zisťovanie vzťahov a prognózy (typicky štúdie prípadov a kontrol), zhody (jednovýberové štúdie s opakovanými pozorovaniami), prevalencie (typicky prierezové štúdie) alebo incidencie (typicky prospektívne kohortové štúdie).

Po oboznámení sa s experimentom alebo štúdiou realizovanými podľa návrhu (protokolu) študenti pracujú pod dohľadom vyučujúcich na súbore dát[12]. Študenti sa venujú jednoduchým popisným štatistikám a ich sumárnym zobrazeniam v tabuľkách a grafoch. Učia sa odhaľovať chyby v záznamoch, pripraviť údaje na analýzu, urobiť si základnú predstavu o prvých výsledkoch, posúdiť tvar závislosti a vhodnosť rôznych štatistických modelov, prípadne si všimnúť zvláštností, alebo neočakávaných trendov. Následne – podľa typu výskumu – dáta analyzujú individuálne alebo v tímoch.

Vo výučbe nástroje štatistického modelovania kladú vyučujúci dôraz, aby študenti zvládli modely regresného typu, teda modely, ktoré popisujú vzťah medzi jednou až niekoľkými vysvetľujúcimi (nezávislými) premennými a jednou závislou premennou. Poznajú základné vlastnosti regresného modelu, ktorý obsahuje systematickú a náhodnú zložku, v úvodnom predmete začínajú jednoduchým a všeobecným lineárnym modelom (*general linear model* alebo len LM) pre spojitú závislú premennú. Študenti rozumejú významu slov “lineárny”

[11]K dispozícii napr. na https://cran.r-project.org/manuals.html.

[12]Používame hlavne stĺpcový formát, pretože ho vyžadujú štatistické programy, ktoré pri výučbe používame (c.f. Kusendová et al., 2018), a väčšina metód programu R.

a “lineárny prediktor” v kontexte štatistického modelovania, trénujú aplikácie LM na nelineárne vzťahy medzi závislou a vysvetľujúcimi premennými (napr. závislosť odpovede od dávky alebo času), poznajú základné situácie, kedy môžu využiť transformáciu pravej, prípadne oboch strán rovnice, a vedia interpretovať parametre modelu a vykonať základnú diagnostiku modelu.

Študenti sa ďalej trénujú v identifikovaní vhodného základného typu analýzy podľa prítomnosti spojitých a kategoriálnych premenných v lineárnom prediktore. Ak sa v modeli vyskytujú iba spojité premenné, ide o jednoduchú alebo viacnásobnú regresiu, resp. jej analógiu v zovšeobecnenom LM (*generalised linear model,* GLM). V prípade laboratórnych experimentov sa často vyskytujú iba kategoriálne vysvetľujúce premenné tzv. faktory) a výskumný návrh vedie k analýze variancie ANOVA (a jej analógu v GLM). Najčastejšie ide o dva faktory, ktoré ovplyvňujú správanie vybranej spojitej premennej a treba posúdiť mieru ich vplyvu (efekt). V biomedicínskom výskume však nie sú výnimkou ani komplexnejšie dizajny. Študenti sa učia rozlišovať vnútroskupinové a medziskupinové efekty, vykonať detailné porovnanie skupín, prípadne “očistiť” skúmaný vzťah od vplyvu inej premennej. V animálnych experimentoch sú časté faktoriálové dizajny so zahrnutím interakcií, vyskytujú sa aj vnorené (hierarchické) dizajny. V prípade, že je medzi vybranými vysvetľujúcimi premennými aspoň jedna spojitá a aspoň jedna kategoriálna, výskumný návrh vedie k analýze kovariancie ANCOVA (a jej analógu v GLM). V observačných štúdiách sú časté výskumné situácie, keď je závislá premenná kategoriálna (najčastejšie binárna). Naviac, biomedicínsky a klinický výskum je svojou podstatou nerandomizovaným výberom z populácie (s výnimkou veľkých epidemiologických štúdií), kde môže byť vplyv študovaných vysvetľujúcich premenných skreslený inými znakmi (*extraneous variables, confounders*). Preto vyučujúci už na 1. stupni zaradili do výučby úvod do pokročilejších metód štatistického modelovania. Študenti sa v rámci GLM oboznamujú s jednoduchou a viacnásobnou logistickou regresiou pre binárnu a multinomickú závislú premennú[13].

Po absolvovaní týchto predmetov väčšina študentov bez väčších problémov zvládne spracovanie a analýzu dát pri písaní záverečnej práce už na bakalárskom stupni.

[13]Pokročilé metódy matematického modelovania sú tímami v medicínskom výskume málo využívané.

3.2 Výučba nadstavbových a špecializačných predmetov

Na bakalárskom stupni je veľmi dôležitým aspektom koordinácia predmetov orientovaných na výučbu štatistiky s ďalšími nadstavbovými predmetmi, ako napr. *Základy biomedicínskej fyziky* (zabezpečuje RNDr. Marcela Morvová, PhD.) alebo *Medicínske prístroje* (zabezpečujú doc. RNDr. Martin Kopáni, PhD., doc. RNDr. Iveta Waczulíková, PhD., a doc. RNDr. Pavol Vitovič, PhD.). V nich študenti získavajú vedomosti o:

- fyzikálnych zákonitostiach dôležitých pre základné biologické procesy, ktoré sú prístupné experimentálnemu alebo kvalitatívnemu zisťovaniu, a teda generujú dáta;
- pôsobení fyzikálnych faktorov na biologické systémy, ktoré im vyučujúci vhodne spájajú s poznatkami získanými na LF – princípmi fungovania jednotlivých systémov ľudského organizmu a funkčnými vzťahmi medzi systémami na rôznych stupňoch organizácie. Ako príklad môžeme uviesť prístroje používané v medicínskej praxi na snímanie, spracovávanie a vyhodnocovanie signálov, ktoré sú navrhované a vyvíjané v súlade fyzikálnymi zákonitosťami jednotlivých biosystémov;
- využití poznatkov hraničných odborov pri plánovaní a realizácii výskumu, ako aj následnom spracovávaní získaných údajov.

Na magisterskom stupni študenti absolvujú viacero špecializačných predmetov ako napr.:

Zdravotnícka a medicínska informatika (zabezpečuje RNDr. Marcela Morvová, PhD.), kde sa oboznamujú s informačnými technológiami používanými v medicínskom prostredí a so systémom e-Health.

Experimentálne metódy biofyziky a lekárskej fyziky (zabezpečujú RNDr. Marcela Morvová, PhD., RNDr. Milan Zvarík, PhD., a doc. RNDr. Pavol Vitovič, PhD.). Študent po absolvovaní získa znalosti o princípoch, základných schémach a aplikáciách experimentálnych fyzikálnych metód v medicínskej praxi a výskume.

Predmet *Metódy spracovania biosignálov a počítačová grafika je* vyučovaný v tvrtom ročníku (RNDr. Milan Zvarík, PhD.). Časť tohto predmetu je venovaná základnému kurzu programovania v prostredí R, ktoré ponúka vďaka bohatej ponuke knižníc obrovské množstvo štatistických analýz s dobrou dokumentáciou. Prostredie tiež ponúka množstvo možností na grafickú vizualizáciu výsledkov (boxploty, 3D grafy, teplotné mapy ai.). Študentom sú v tomto prostredí demonštrované hlavne princípy spracovania signálov – digitalizácia, de/konvolúcia, Fourierova analýza a štatistické spracovanie signálov.

Ďalšie použitie štatistiky je na predmete *Počítačové modelovanie* (vyučujúci RNDr. Ing. Milan Melicherčík, PhD) pre študentov BMF, kde už študenti samostatne využívajú niektoré štatistické výpočty v programe *GNU Octave*. Ťažiskom predmetu je síce tvorba modelov vybraných javov okolitého sveta, ale výstupy daných modelov (napr. model slnečnej sústavy, systém ideálneho plynu, modely popisujúce systém dravec-korisť a pod.) sa po ich implementácii dajú štatisticky spracovať.

Osnova predmetu *Modelovanie biologických procesov* (vyučujúci doc. Mgr. Pavol Bokes, PhD.) zahŕňa biologické modelovanie s obyčajnými diferenciálnymi rovnicami: princíp hmotnostnej bilancie, pravidlo hmotnostnej akcie, škálovanie a „zbezrozmernenie“ (dimenzionálna analýza), jednozložkové modely (kinetika Michaelisa a Mentenovej, génová autoregulácia), viaczložkové modely (biologické prepínače, oscilátory, epidemiológia). Ďalej modelovanie s diferenciálnymi rovnicami s oneskorením, modely s priestorovou zložkou (reakčno-difúzne systémy, šírenie epidémie, tvorba vzorkovania) a stochastické modely (rovnica bilancie pravdepodobnosti, Gillespieho simulačný algoritmus, modely génovej expresie).

O niečo skrytejšia je rola štatistiky v predmete *Molekulárno-dynamické simulácie* ponúkaného študentom magisterského štúdia v odboroch BMF a BF (RNDr. Ing. Milan Melicherčík, PhD, prof. RNDr. Ján Urban, DrSc.). Predmet je zameraný na teoretické pochopenie simulácie (bio)molekulových systémov a aj praktické realizovanie simulácií. Samotná metóda molekulovej dynamiky je jednoduchá a využíva len klasické newtonovské rovnice popisujúce pohyb častíc. Avšak výsledkom je obrovské množstvo dát o polohe a rýchlosti jednotlivých častíc, ktoré je potrebné spracovať aj za využitia štatistických metód. Nakoľko sa využívajú hotové nástroje používané vo vedeckom výskume, nie je potrebné tieto metódy študentami programovať, ale je snaha, aby si študenti aj napriek tomu uvedomovali, v čom spočíva dotyčná metóda výpočtu, čo môže poskytnúť a aké sú jej výhody a podmienky použitia.

3.3 Simulačná výučba

Simulačnú výučbu našich študentov zabezpečuje doc. RNDr. Pavol Vitovič, PhD., absolvent biofyziky na FMFI a vedúci Ústavu simulačného a virtuálneho medicínskeho vzdelávania (ÚSVMV), ktorý vznikol na LFUK v roku 2013 za účelom modernizovania pregraduálnej výučby študentov.[14] Simulačné vzdelávanie, ktoré sa od roku 2013 postupne implementovalo do širokého spektra teoretických a klinických predmetov, je považované za cennú súčasť

[14]O ústave sa možno viac dozvedieť na stránke: https://www.fmed.uniba.sk/pracoviska/ustav-simulacneho-a-virtualneho-medicinskeho-vzdelavania/zamestnanci.

medicínskeho kurikula a je čoraz preferovanejším trendom vyučovania medicíny. Vzhľadom na to, že na LF UK prebieha aj medziodborové štúdium BMF, môžu sa naši študenti oboznámiť s vybavením ÚSVMV a súčasne čerpať z expertízy vyučujúceho, ktorý má bohaté skúsenosti nielen z biofyzikálneho, ale aj z aplikovaného biomedicínskeho výskumu[15]. Na simulačnej výučbe a projektových úlohách sa podieľa aj MUDr. Silvia Hnilicová, PhD. Vyučujúca sa zaslúžila o zavedenie metód aktívneho vyučovania a tímového učenia (TBL[16]) s využitím moderných vyučovacích prvkov a prístupov (debrífing, kahoot[17] ai.) na LFUK a v rámci projektu KEGA koordinuje aplikáciu a prispôsobenie metódy TBL pre študijné programy BMF a BF.

Simulačné metódy umožňujú využitím umelej reprezentácie reálneho sveta dosiahnuť vzdelávacie ciele prostredníctvom zážitkového učenia. V prípade medicínskej simulácie sa jedná o využitie simulačných postupov s cieľom vzdelávania medicínskych pracovníkov a s cieľom pripraviť ich na situácie, ktorým môžu čeliť v praxi. Navyše, pozitívnym výstupom simulácie je okrem nácviku aj tréning optimalizovania krokov potrebných na stabilizovanie zdravotného stavu pacienta, čo následne zníži počet nehôd a chybných rozhodnutí pri starostlivosti o reálneho pacienta.

Technologickým jadrom ÚSVMV sú pacientske trenažéry a simulátory. Trenažéry sú konštrukčne jednoduchšie a slúžia na nácvik konkrétneho úkonu ako sú napr. paže na nácvik odbery krvi alebo zavádzania katétrov, modely na nácvik spinálnej punkcie, ultrazvukové fantómy a pod. O úroveň vyššie sa nachádzajú pacientske simulátory. Jedná sa o celotelové figuríny, prostredníctvom ktorých je možné okrem partikulárnych úloh nacvičovať najmä komplexnú starostlivosť o pacienta. Okrem nepopierateľnej atraktívnosti pre študentov, a neraz aj pre samotných vyučujúcich, je ich najväčším prínosom realistickosť technického prevedenia umožňujúca v dobrom priblížení naprogramovať fyziologický stav pacienta podľa potrieb vyučovacej hodiny alebo kurzu. Nakoľko sa pri práci so simulátormi vychádza z reálnych klinických prípadov, účastníkom simulovanej výučby je tak umožnené precvičiť si úkony spojené so stabilizáciou pacienta, záchranou jeho života, prípade konkrétnych úkonov, s ktorými sa môžu stretnúť v reálnej medicínskej praxi.

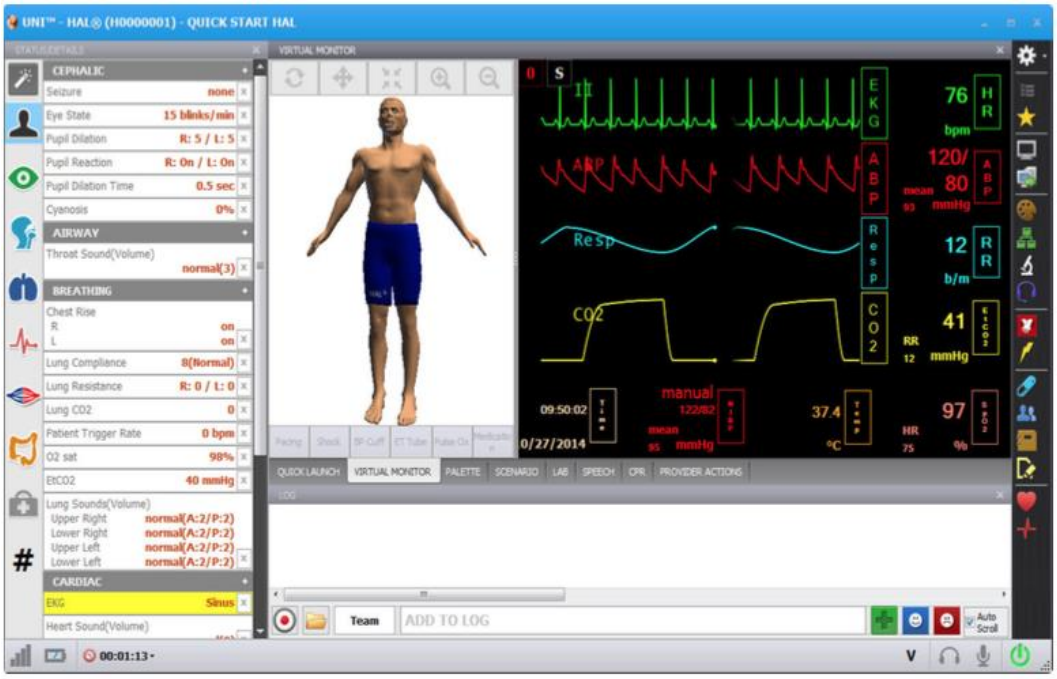
Scenáre, ktoré vyučujúci pripravujú pre študentov, sú dvojakého typu – lineárne alebo rozvetvené. Lineárne scenáre sú jednoduchšie a ich úlohou je vysvetľovať logiku riešenia konkrétneho pacientskeho stavu. Jednotlivé

[15] Simulačnú výučbu medikov zabezpečujú lekári za technickej podpory vedúceho a zamestnancov ÚSVMV.

[16] Pred detaily pozri: https://www.teambasedlearning.org.

[17] Pre detaily pozri: https://kahoot.com.

medzikroky sú prediskutované a vysvetlené vyučujúcim, pričom učiteľ sa krok za krokom dopracuje do finálneho vyriešenia pacientovho stavu. Rozvetvené scenáre sú analógiou rozhodovacích algoritmov, kedy ma účastník simulácie v každom kroku možnosť vybrať si z dvoch alebo viac možností. Na každú voľbu nadväzujú ďalšie možnosti, pričom iba jedna z ciest vedie k správnemu riešeniu. Samozrejmosťou je otvorenosť scenárov, kedy osoba riadiaca simulácie vie meniť podmienky simulácie, prípadne promptne reflektovať na reakcie účastníkov simulácie, ktoré nie sú zahrnuté v scenári a scenár tým v reálnom čase upravovať.



Obr. 2 Ovládací program UNI® pre pacientský simulátor HAL3101 (Gaumard, USA) (*Zdroj: vlastné spracovanie*)

Nevyhnutnou súčasťou simulátora je počítač s nainštalovaným programom, prostredníctvom ktorého sa nastavujú jednotlivé parametre a vytvárajú scenáre (obr. 2). Rastúca výpočtová rýchlosť počítačov umožnila implementovanie matematických modelov fyziológie človeka, t.j. po zadaní základných (bazálnych) hodnôt vstupných premenných dokáže program vypočítať aj ostatné hodnoty, respektíve v prípade dynamických scenárov (napr. môžeme zadať, aby sa dychová frekvencia na danom časovom úseku znížila o 10%) sa podľa modelu menia aj ostatné parametre, pokiaľ to nie je scenárom zadané inak.

Druhou nevyhnutnou súčasťou je pacientský monitor zobrazujúci hodnoty vitálnych funkcií ako sú frekvencia dýchania, srdcová frekvencia, tlak krvi, teplota a pod. (obr. 3). V súčasnosti je štandardom mať ako dotykový monitor dotykový

počítač a manuálne nastavovať parametre, ktoré majú účastníci simulácie vidieť a posúdiť.

Demonštrovanie prednášaných tém na simulátoroch je neoceniteľné v situáciách, kedy je zabezpečenie priamej praktickej skúsenosti limitované napríklad vzácnym typom ochorenia. Opakovaným tréningom na simulátoroch sa tak v účastníkoch simulácie vytvorí pamäťová stopa, ktorá má pozitívny dopad na ich rýchle a správne lekárske rozhodovanie v prípade, že sa v budúcnosti s už natrénovanou situáciou stretnú. Dnes už je dokázané, že retencia vedomostí získaná využitím hravej a intuitívnej simulačnej formy vzdelávania je vyššia v porovnaní s vedomosťami získanými na prednáškach, seminároch alebo samoštúdiom.



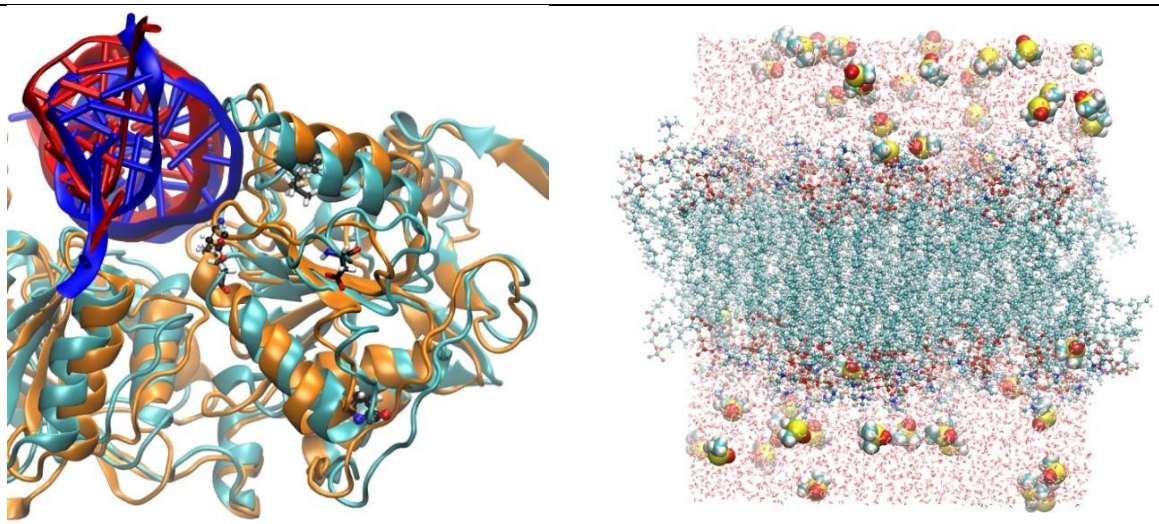
Obr. 3: Pacientský monitor zobrazujúci hodnoty vitálnych funkcií nastavených pre pacientsky simulátor iStan (CAE Healthcare, USA) (*Zdroj: vlastné spracovanie*)

3.4 Vedecko-výskumné aktivity vyučujúcich, ktoré sa premietajú do výučby praktických predmetov a do tém záverečných prác

Aktivity v oblasti chemickej fyziky (RNDr. Ing. Milan Melicherčík, PhD).

Vyššie spomínaná molekulová dynamika sa využíva aj vo vedeckej práci tvorby modelov molekulových systémov a ich následných simuláciách. Pri tom sa používajú dostupné atomárne štruktúry proteínov alebo nukleových kyselín, ktoré sa vyčistia od zvyškov kryštalizačných prímesí, prípadne sa doplnia atómy vodíkov, ktoré niektoré metódy (napr. röntgenová kryštalografia) nedokážu zobraziť. V prípade, že je záujem o porovnanie pôvodného a mutovaného proteínu, vytvoria sa bodové mutácie aminokyselín (alebo sa odstráni časť proteínu – podľa toho, k akej mutácii došlo). Druhú časť modelu tvorí použité silové pole, ktoré určuje interakcie medzi dvojicami atómov. Toto pole zásadným spôsobom vplýva na presnosť a použiteľnosť simulácií, preto sa jeho tvorbe venuje veľká pozornosť. V súčasnosti sa používa niekoľko rodín (*Amber, Gromos, OPLS*), ktoré sa po identifikovaní nejakej nedostatočnosti postupne vylepšujú

(napr. po dlhých simuláciách). Tieto metódy autori použili na simulovanie viacerých biosystémov (Strawn et al., 2010; Pandey et al., 2014). Pri arginínovom represore sa im pomocou týchto simulácií podarilo vysvetliť, že aj keď je systém tvorený šiestimi rovnakými podjednotkami, prvá molekula ligandu sa viaže s inou afinitou, ako zvyšných päť. Ďalšie simulácie rovnakého systému z iných druhov ukázali, že aj keď ide o rovnaký systém, jeho regulácia je zabezpečená úplne iným spôsobom (Pandey et al., 2020).



Poznámka: Graf naľavo zobrazuje štrukturálne zmeny vyvolané mutáciou Ser382Pro v proteíne XPB. Pôvodný stav je znázornený oranžovou a modrou farbou, mutant modrozelenou a červenou farbou. Graf napravo ukazuje stav na konci simulácie membrány z fosfolipidu DMPC vo vodnom roztoku s pridaným rozpúšťadlom DMSO. Niektoré z molekúl DMSO sú naviazané na povrch membrány.

Obr. 4: (vľavo) Štrukturálne zmeny vyvolané mutáciou Ser382Pro v proteíne XPB, **(vpravo)** stav na konci simulácie membrány z fosfolipidu DMPC vo vodnom roztoku s pridaným rozpúšťadlom DMSO (*Zdroj: vlastné spracovanie v programe VMD, Humphrey et al., 1996*)

Iným prípadom použitia je štúdia opravných mechanizmov nukleových kyselín bunky, konkrétne vplyv existujúcich mutácií proteínu XPB (súčasť TFIIH komplexu, ktorý sa zúčastňuje prepisu DNA do RNA, ako aj opráv DNA pomocou vystrihnutia chybných nukleotidov). Tam najvážnejšia mutácia Ser382Pro spôsobila zmenu polohy slučky medzi Ser/Pro382 a Val405 a prerušenie interakcií s molekulou DNA. Na obr. 4 vľavo je znázornený stav na konci 1500ns dlhej simulácie. Veľkosť zmeny je znázornená zobrazením aminokyseliny s najväčšou výchylkou od pôvodného stavu. To spôsobilo oslabenie interakcií medzi proteínom a DNA a zvýšené fluktuácie DNA (článok je v príprave). Rovnako sa MD simulácie použili na objasnenie nameraných údajov vplyvu DMSO na lipidové membrány počas ich ochladzovania (obr. 4 vpravo, článok je v príprave). Podľa koncentrácie DMSO dochádza k rozdielu v množstve naviazaného DMSO na povrch membrány.

*Aktivity v oblasti medicínskej fyziky (*RNDr. Milan Zvarík, PhD., RNDr. Marcela Morvová, PhD., prof. Libuša Šikurová, CSc., doc. RNDr. Iveta Waczulíková, PhD.)

Spektrum vedecko-výskumných aktivít v tejto oblasti je veľmi široké. Časť tímu sa zoberá hľadaním biomarkerov rakovinových ochorení v telových tekutinách s využitím *state-of-the-art* experimentálnych techník. Na analýzu výsledných „veľkých dát" využíva prostredie R. Vstupné dáta do analýz predstavujú získané absorpčné a fluorescenčné charakteristiky telových tekutín. Okrem hodnotenia jednotlivých spektrálnych charakteristík sa tím zameriava na komplexnejší prístup, čo znamená hľadanie akéhosi „podpisu" (*fingerprint*) rakovinového ochorenia v telových tekutinách. Na analýzu tím využíva rôzne metódy jednorozmerných a viacrozmerných regresných analýz ako logistická regresia alebo O/PLS-DA, ktoré budú v blízkej budúcnosti doplnené o modely využívajúce strojové učenie. Veľké dáta sú produkované aj zobrazovacími prístrojmi používanými v klinickej praxi pre určenie diagnózy, terapeutického efektu a prognózy pacienta. Ďalšou výskumnou oblasťou je charakterizovanie fyzikálnych a biologických interakcií syntetických polymérnych nanočastíc testovaných na s cieľom ich využitia v humánnej medicíne. Príspevky študentských vedeckých prác venovaných spomínaným problematikám sú uvedené kapitole 3.5.

Aktivity v oblasti matematickej biológie (doc. Mgr. Pavol Bokes, PhD.)

Tieto aktivity boli opísané v kapitole 2.1.

V nasledujúcej kapitole je bližšie predstavený publikačný výstup doktorandky Iryny Zabaikiny (Zabaikina et al., 2020).

3.5 Vedecko-výskumné výstupy študentov

Analýza a selekcia rádiomických prvkov funkčného obrazu získaného pozitrónovou emisnou tomografiou

Výsledky sú súčasťou úspešne obhájenej a ocenenej bakalárskej práce autorky Bc. Nataše Brisudovej, ktorú vytvorila pod odborným vedením doc. MUDr. Sone Balogovej, PhD., prednostky Kliniky nukleárnej medicíny LF UK a OÚSA, a doc. RNDr. Ivety Waczulíkovej, PhD.[18]

Pri manažmente rakoviny sú pre detekciu nádorov, staging a charakterizáciu používané viaceré zobrazovacie metódy, medzi nimi aj počítačová tomografia (CT) a pozitrónová emisná tomografia (PET). Študentka sa zamerala na

[18] Rozhovor s Natašou Brisudovou bol uverejnený v časopise Naša Univerzita, v rubrike Príbeh študenta pod názvom „Škola mi dodala dôveru v samú seba". Rozhovor je dostupný na: https://uniba.sk/fileadmin/ruk/nasa_univerzita/NU2021-22/NU_202109_WEB_1_.pdf.

rádiologické znaky obrazov PET-CT pacientov so spondylodiscitídou (infekciou stavcov a medzistavcových platničiek, 40 nálezov) a pacientov s kostnými metastázami (40 nálezov). Získavanie a rekonštrukcia obrazu je náročná a komplexná úloha, študentka pre výpočet konvenčných, textúrnych a tvarových prvkov diagnostických obrazov študentka využila *open-source softvér LIFEx*. Na výber vhodných atribútov zvolila algoritmy strojového učenia, funkciu Boruta z knižnice Boruta, kde sa používa iteratívny algoritmus a využíva pritom klasifikátor *Random forest* (tab. 1).

Metóda *Train-test split* (70/30): 70% dát pre natrénovanie a vybudovanie modelu a 30% pre testovanie vyhodnotením diagnostickej výkonnosti (*accuracy*) pre diagnostiku MET a diferenciálnu diagnostiku SD. Plochy pod ROC krivkou (AUC) pre výsledné modely a metódy výberu tréningových a testovacích dát sú uvedené v tab. 2. Modelom s najlepšou prediktívnou hodnotou bol získaný metódou *Random forest* s *Train-test split* metódou výberu tréningových a testovacích dát s presnosťou 83.3 % (AUC = 98.6 %; 95% CI: 95%-100%).

Tab. 1 Metódy algoritmov a metódy výberu tréningových a testovacích dát *(Zdroj: Brisudová, 2021)*

Metóda algoritmov	*Metóda tréningových a testovacích dát*
Random forest	Train test split (70/30)
Logistic regression	Leave-One-Out Cross-Validation
Support Vector Machines	7-fold Cross Validation

Tab. 2 Plochy pod ROC krivkou (AUC) pre výsledné modely *(Zdroj: vlastné spracovanie)*

	Train Test Split	*LOOCV*	*K-fold CV*
Random forest	98.61	92.31	83.33
Logistic regression	84.03	76.25	87.5
Support Vector Machines	87.5	82.5	87.5

Preverenie výsledného *Random forest* modelu s *Train-test split*: na testovacom súbore: cut-off = 0.50; senzitivita (MET) = 98,2%; špecificita (SD) = 86,1 %; plocha pod ROC krivkou AUC = 97% (95% CI: 94,1% - 99,9%)

Študentka výsledky svojej bakalárskej práce prezentovala na československom podujatí Studentský den nukleární medicíny na ČVUT/*Student Day of Nuclear Medicine at CVUT* (Praha, ČR, 10.10.2020) a získala 1. miesto, vďaka ktorému mohla našu fakultu reprezentovať vo februári 2021 aj na medzinárodnej

konferencii *The International Conference for Healthcare and Medical Students* (Dublin, Írsko)[19].

Optimal bang–bang feedback for bursty gene expression

Doktorandka Iryna Zabaikina sa vo svojej práci spolu s kolegami (Zabaikina et al., 2020) venovala problematike stochasticity v génovej expresii a jej významu pre presnú kontrolu bunkových funkcií. Konkrétne práca rieši otázku, ako presne môže stochasticky exprimovaný proteín dosiahnuť danú cieľovú úroveň expresie. Génovú expresiu kontrolujú transkripčné faktory, ktoré sa viažu na úsek DNA pred daným génom a pozitívne alebo negatívne ovplyvňujú prepis génu do RNA. Nedávne experimenty odhalili, že transkripcia a translácia neprebieha spojite, ale v dávkach - akýchsi pulzoch, tzv. *bursts*, ktoré majú nepravidelnú periódu. Proteín, ktorý sa vytvára v dávkach, je schopný ovládať svoju expresiu prostredníctvom negatívnej spätnej slučky. Autori konkrétne uvažujú *bang - bang* typ spätnej väzby, ktorá vypne produkciu proteínu vždy, keď jeho koncentrácia prekročí daný prah. Pomocou krokového deterministického matematického formalizmu autori v práci odvodzujú explicitné výrazy pre pravdepodobnostné rozdelenie koncentrácie proteínu a pre strednú kvadratickú odchýlku od cieľovej úrovne. Použitím kombinácie analytickej a numerickej optimalizácie identifikujú optimálnu hodnotu prahu pre *bang-bang* z hľadiska minimalizácie odchýlky a skúmajú závislosť optimálnej hodnoty na cieľovej úrovni a podprahovej frekvencii dávky. Systematická analýza im umožnila formulovať viacero kvantitatívnych a kvalitatívnych záverov o kontrolovateľnosti expresie génov procesom *burst*. V závere práce autori načrtli smerovanie budúceho výskumu tejto oblasti. Práca Zabaikina et al. (2020) je voľne dostupná v plnom znení.

Príspevky študentov z podujatia 13th European Biophysics Conference – EBSA 2021 24.-28.7.2021 Austria Center Vienna, Austria

Džubinská et al. P166, Velísková et al. P182, Šutý et al. P22, Jacko et al. P272, (Garaiová, Z.), Maťko et al. P14, Oravczová et al. P 335. Abstrakty príspevkov študentov sú publikované v časopise *European Biophysics Journal (2021) 50 (Suppl 1), s. 1-226.*[20]

[19] Zborník ICHAMS Abstract and Conference Book 2021 je dostupný na: https://static1.squarespace .com/static/ 5b2ead4970e80292bad1b812/t/6038e77f707bcd40cb32effb/1614342033006/ICHAMS+ Abstract+and+Conference+Book+2021.pdf

[20] Dostupné na: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00249-021-01558-w.pdf.

Príspevky prezentované na XIII. ročníku Interaktívnej konferencie mladých vedcov - PREVEDA 2021

Brisudová et al. (príspevok bol ocenený v sekcii „Omiky“), Velísková et al. (príspevok bol ocenený v sekcii SARS-CoV-2), Džubinská et al., Šutý et al. Príspevky sú publikované na internete.[21]

3.6 Doplnenie analytických nástrojov Excel Add-ins

Pre výučbu a potreby výskumu vyučujúci naďalej využívajú doplnok *MS Excel* s názvom *BESH Stat*, ktorého autorom je bývalý kolega Mgr. Peter Slezák, PhD., spoluriešiteľ predchádzajúceho projektu KEGA 003UK-4/2012.[22] V rámci spomínaného projektu vytvoril v programovacom jazyku *Excel Visual Basic for Application* doplnok tak, aby obsahoval všetky základné štatistické testy a grafické výstupy používané v biomedicínskom výskume. V podpore výučby štatistiky pokračoval aj po odchode z akademického prostredia ako externý lektor povinne voliteľného doktorandského predmetu *Biomedicínska štatistika* na LF UK. V oblasti štatistiky naďalej spolupracuje s garantkou BMF, doc. RNDr. Ivetou Waczulíkovou, PhD., na vybraných výskumných úlohách s medicínskou problematikou. Súčasne pokračoval na rozšírení ponuky analytických nástrojov o neparametrické testy a multivariačné regresné modelovanie (viacnásobná lineárna regresia, binárna a multinomiálna logistická regresia a Coxova regresia proporcionálneho hazardu). Doplnok *BESH Stat* na webovej stránke

4 Záver

Zameranie výučby bioštatistiky a využitia softvéru na riešenie príkladov a situácií z reálneho výskumu a klinickej praxe pomáha študentom vykonať reálne analýzy dát do svojich bakalárskych, diplomových a dizertačných prác. Časť experimentálnych záverečných prác je realizovaná v spolupráci s externými pracoviskami. Pod odborným vedením sa študenti učia formulovať výskumnú otázku v teoretickej rovine a následne ju operacionalizovať v termínoch závislej a nezávislej premennej. V biológii a medicíne je často potrebné experimentálne alebo štatisticky kontrolovať vplyv iných vonkajších alebo skresľujúcich premenných. Vyučujúci preto študentov priamo zapájajú do procesu plánovania a zostavovania návrhov experimentu /štúdie a výberu analytických metód.

[21] Dostupné na: https://www.preveda.sk/conference/viewer_abstract/id=2139, https://www.preveda.sk/conference/viewer_abstract/id=2221, https://www.preveda.sk/conference/viewer_abstract/id=2218, https://www.preveda.sk/conference/viewer_abstract/id=2251.

[22] Doplnok je dostupný na stránke: http://beshstat.eu.

Prepojenie výučby s reálnym výskumom súčasne znižuje u študentov pocit izolovanosti na akademickej pôde a odtrhnutosti vzdelávania od praktického, každodenného života. Študenti získavajú sebavedomie pri prezentovaní svojej experimentálnej práce na odborných fórach[23] a možnosť presadiť sa v tímovej práci. Uvedené skutočnosti priamo vplývajú na zvýšenie ich motivácie a rozvíjanie tvorivého prístupu študentov k výskumnej práci. Znalosti a schopnosti z oblasti analýzy dát môže absolvent využiť aj pre kritické posúdenie odborných článkov a kvalifikované rozhodovanie pri implementácii nových poznatkov do výskumu a klinickej praxe (napr. zlepšenie diagnostických a terapeutických prístupov a pre predikciu rizika a ďalšieho vývoja stavu pacienta). Získané zručnosti im tiež umožňujú skvalitniť pripravované odborné články a zvýšiť úspešnosť a počet prác uverejnených v renomovaných odborných časopisoch.

5 Literatúra

Brisudová, N. (2021). *Rádiomická analýza funkčného obrazu získaného pozitrónovou emisnou tomografiou ako potenciálny biomarker*. Bakalárska práca, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky Univerzity Komenského.

Böhm, R. et al. (2014). Use of threshold-specific energy model for the prediction of effects of smoking and radon exposure on the risk of lung cancer. *Radiation Protection Dosimetry*, 160(1-3), 100-103.

Böhm, R. et al. (2019). Lung regeneration in abstaining smokers. *Radiation Protection Dosimetry*, 186(2-3), 397-400.

Böhm, R. et al. (2020). Radon as a tracer of lung changes induced by smoking. *Risk Analysis,* 40(2), 370-384.

Bokes, P. et al. (2020). Mixture distributions in a stochastic gene expression model with delayed feedback: a WKB approximation approach. *Journal of Mathematical Biology,* 81 (1), 343-367.

Bokes, P., Singh, A. (2015). Protein copy number distributions for a self-regulating gene in the presence of decoy binding sites. *PLOS One,* 10 (3).

Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. (1996). VMD: visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics,* 14(1), 33–28.

Kollarik, B. et al. (2018). Urinary fluorescence analysis in diagnosis of bladder cancer. *Neoplasma,* 65(2), 234–241.

Kusendová, D. et al. (2018). *Vyučovanie štatistiky a demografie na Univerzite Komenského v Bratislave*. In Stankovičová, I., Medová, J. (eds.) *Zborník abstraktov a príspevkov zo slávnostnej konferencie k 50. výročiu založenia Slovenskej štatistickej a demografickej spoločnosti,* 18. – 20. jún 2018, Častá – Papiernička. ISBN 978-80-88946-82-3, str. 63-80.

[23] Príklady študentských prác uvedené v kapitole 3.5.

Motulsky, H. (2014). *Intuitive biostatistics.* 3. vyd. New York: Oxford University Press, 2014, 540 s. ISBN 987-0-19-994664-8.

Pandey, S. K. et al. (2014). Binding-competent states for L-arginine in E. coli arginine repressor apoprotein. *Journal of Molecular Modeling,* 20(7), 2330.

Pandey, S. K. et al. (2020). Conserved dynamic mechanism of allosteric response to L-arg in divergent bacterial arginine repressors. *Molecules*, 25(9), 2247.

Pekár, S., Brabec, M. (2009). *Moderní analýza biologických dat 1. Zobecněné lineární modely v prostředí R.* Praha: Scientia, 2009, 225 s. ISBN 978-80-86960-44-9.

Pekár, S., Brabec, M. (2012). *Moderní analýza biologických dat 2. Lineární modely s korelacemi v prostředí R.* Brno: Masarykova univerzita, 2009, 225 s. ISBN 978-80-210-5812-5.

Rečková, M. (2016). Štatistika má pre lekársky výskum veľký význam. *Slovenská štatistika a demografia*, 26(2), 69-72.

Somorčík, J., Teplička, I. (2015). *Štatistika zrozumiteľne.* Bratislava: Enigma, 2015, 244 s. ISBN 978-80-813-3042-1.

Strawn, R. et al. (2010). Symmetric allosteric Mechanism of hexameric escherichia coli arginine repressor exploits competition between L-arginine ligands and resident arginine residues. *PLOS Computational Biology* 6(6), e1000801.

Waczulíková, I., Slezák, P. (2015). *Introductory biostatistics.* Bratislava: Univerzita Komenského v Bratislave, 2015, 147 s. ISBN 978-80-223-3938-4.

Zabaikina, I., Bokes, P., Singh, A. (2020). Optimal bang–bang feedback for bursty gene expression. In *European Control Conference* (ECC), 277-282. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/793638v1

6 Poďakovanie

Práca je podporená Kultúrnou a edukačnou grantovou agentúrou MŠVVaŠ Slovenskej republiky (KEGA), projekt 041UK-4/2020.

Naše poďakovanie patrí aj všetkým kolegom, doktorandom a externým spolupracovníkom, ktorí sa spolu s nami podieľajú na zabezpečení výučby a na vedení záverečných prác študentov biomedicínskej fyziky a biofyziky, ako aj bývalému kolegovi, Mgr. Petrovi Slezákovi, PhD., autorovi doplnku *MS Excel BESH Stat*.

Osobitné poďakovanie patrí našim študentom: Bc. Nataši Brisudovej, Mgr. Martine Velíškovej, Mgr. Daniele Džubinskej, Mgr. Iryne Zabaikine, Mgr. Jurajovi Jackovi a Mgr. Šimonovi Šutému za dosiahnuté výsledky a vynikajúcu reprezentáciu našej fakulty na odborných podujatiach.

Špeciálne oceňujeme výskumnú spoluprácu s tímami nižšie uvedených národných inštitúcií:

- Lekárska fakulta a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského,
- Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského,
- Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského,

- Centrum experimentálnej medicíny SAV,
- Centrum biovied a Biomedicínske centrum SAV,
- Onkologický ústav sv. Alžbety v Bratislave (OUSA),
- Národný onkologický ústav (NOÚ) a Národný onkologický inštitút (NOI),
- Národný ústav srdcových a cievnych chorôb (NÚSCH) v Bratislave,
- Premedix Academy,
- Nemocnica sv. Cyrila a Metoda v Bratislave.