

М. С. Тихов, М. Н. Ивкина (Нижний Новгород, ННГУ). **Оценивание совместного действия нескольких веществ в зависимости «доза–эффект».**

При оценивании зависимости «доза–эффект» совместного действия двух веществ (ковариат) важной характеристикой является функция эффективности, которая определяется как условное математическое ожидание $F(x_1, x_2) = \mathbf{E}(W|U_1 = x_1, U_2 = x_2)$, где (см. [1]) U_1, U_2 есть вводимые в организм дозы. Пусть (X_1, X_2) — граница, с которой начинается реакция организма при превышении доз U_1 и U_2 . Иными словами, $W = I(X_1 < U_1, X_2 < U_2)$ есть индикатор события $(X_1 < U_1) \cap (X_2 < U_2)$. Если пары (U_1, U_2) и (X_1, X_2) независимы (случай, который мы будем рассматривать), то $F(x_1, x_2)$ есть совместная функция распределения пары (X_1, X_2) . Обозначим через $F_1(x_1) = F(x_1, \infty)$ и $F_2(x_2) = F(\infty, x_2)$ маргинальные функции распределения. Задачей исследования (см. [2]) является по выборке $(\mathbf{u}_1, w_1), (\mathbf{u}_2, w_2), \dots, (\mathbf{u}_n, w_n)$ объема n оценить функцию распределения $F(x) = F(x_1, x_2)$ и ее изоболы [3] (пространственные квантили, линии одного уровня) вероятности эффекта $0 < \lambda < 1$, для которых $F(x_1, x_2) = \lambda$. Заметим, что при совместном действии двух веществ рассматривают явление 1) синергизма (т.е. усиление одновременного действия двух веществ), 2) антагонизма (ослабление действия двух веществ) и 3) их аддитивное действие.

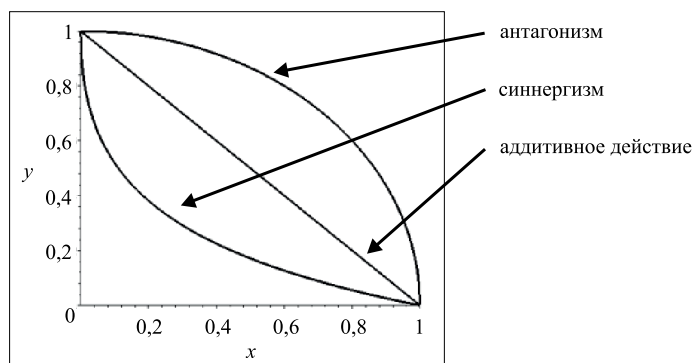


Рис. 1. Взаимодействие двух веществ

Имеют место следующие границы для двумерной функции распределения [4]:

$$\max \{0, F_1(x_1) + F_2(x_2) - 1\} \leq F(x_1, x_2) \leq \min \{F_1(x_1), F_2(x_2)\}.$$

Так если маргинальные функции распределения равны $F_1(x) = F_2(x) = x^2$, то изоболы могут быть вида антагонизма или синергизма (см. рис. 3), а для маргинальных распределений вида $F_1(x) = F_2(x) = \sqrt{x}$ возможны только изоболы типа синергизма (см. рис. 3).

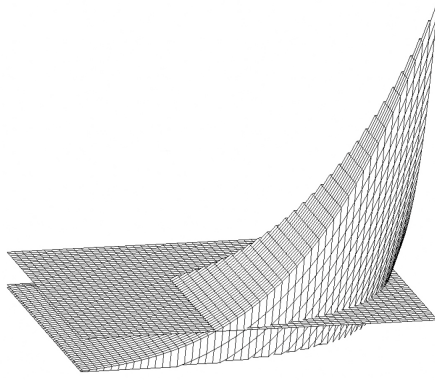


Рис. 2. Двумерная копула с маргиналами
 $F_1(x) = F_2(x) = x^2, 0 \leq x \leq 1$.

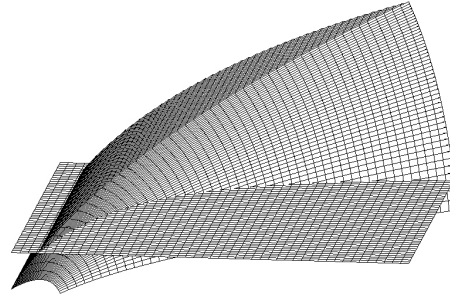


Рис. 3. Двумерная копула с маргиналами
 $F_1(x) = F_2(x) = \sqrt{x}, 0 \leq x \leq 1$.

Если маргинальные функции распределения равны $F_1(x) = F_2(x) = x$, т.е. имеют равномерное распределение, то изоболы могут быть вида только синергизма. Из теоремы А. Н. Колмогорова также следует, что непрерывная функция двух переменных может быть представлена суперпозицией непрерывных функций одной переменной и операции сложения [5].

В настоящем сообщении мы рассматриваем задачу оценки совместного действия ацетилхолина и атропина по эффекту хромодакриореи у белых крыс по реальным данным, взятым из книги [1], с. 189–192.

В качестве оценки совместной двумерной функции распределения мы использовали двумерную оценку Надарая–Ватсона следующего вида:

$$\hat{F}_{\mathbf{H}}(\mathbf{u}) = S_{2,\mathbf{H}}(\mathbf{u})/S_{1,\mathbf{H}}(\mathbf{u}),$$

где $S_{1,\mathbf{H}}(\mathbf{u}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n K_{\mathbf{H}}(\mathbf{U}_i - \mathbf{u})$, $S_{2,\mathbf{H}}(\mathbf{u}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n W_i K_{\mathbf{H}}(\mathbf{U}_i - \mathbf{u})$, $K_{\mathbf{H}}(\mathbf{u}) = |\mathbf{H}|^{-1} K(\mathbf{H}^{-1}\mathbf{u})$, $\mathbf{u} = (u_1, u_2)^T$, $\mathbf{U}_i = (U_{i1}, U_{i2})$ и $|\mathbf{H}| = \det(\mathbf{H})$ есть определитель сглаживающей матрицы $\mathbf{H} = (h_{ij})_{2 \times 2}$.

Если $\mathbf{u}$ — заданная внутренняя точка носителя $\text{supp}(q)$ плотности распределения $q(\mathbf{u})$ вектора $\mathbf{U}_i$, то при $n \rightarrow \infty$

$$\mathbf{E}(\hat{F}_{\mathbf{H}}(\mathbf{u})) - F(\mathbf{u}) = \mu_2(K) \frac{\Delta F(\mathbf{u}) \mathbf{H}^T \mathbf{H} \Delta q(\mathbf{u})}{q(\mathbf{u})} + \frac{1}{2} \mu_2(K) \text{tr}(\mathbf{H}^T \mathcal{H}_F(\mathbf{u}) \mathbf{H}) (1 + o(1)),$$

$$\text{Var}(\hat{F}_{\mathbf{H}}(\mathbf{u})) = \|K\|_2^2 \frac{F(\mathbf{u})(1 - F(\mathbf{u}))}{n |\mathbf{H}| q(\mathbf{u})} (1 + o(1)),$$

где $\Delta F(\mathbf{u})$ и $\Delta q(\mathbf{u})$ обозначают градиент функций F и q в точке $\mathbf{u}$ соответственно, $\mathcal{H}_F(\mathbf{u})$ есть матрица Гессе функции F в точке $\mathbf{u}$, $\|K\|_2^2 = \int K(s) ds$, $\mu_2(K) = \int \mathbf{x} \mathbf{x}^T K(\mathbf{x}) d\mathbf{x}$. Оценка $\hat{F}_{\mathbf{H}}(\mathbf{u})$ является состоятельной оценкой функции распределения $F(\mathbf{u})$.

Оценка изоболы порядка $\lambda = 0,5$ находится как линия уровня λ функции $\hat{F}_{\mathbf{H}}(\mathbf{u})$. Оказалось: атропин является антагонистом ацетилхолина, что подтверждается на практике.

Данный подход к оцениванию изобол применялся также к результатам испытаний токсичности синильной кислоты к *Calandra granaria* (амбарный долгоносик); результаты взяты из книги [6], с. 118. Одна величина — это логарифм времени экспозиции, а вторая — логарифм концентрации синильной кислоты, оценивалась зависимость процента погибших от времени экспозиции и концентрации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Криштопенко С. В., Тихов М. С., Попова Е. Б. Доза-эффект. М.: Медицина, 2008, 288 с. (Англ. перевод: Krishtopenko S., Tikhov M., Popova E. Dose-Effect. Seattle: Amason Media EU S.á.r., Kindle Edition, 2013, 324 p.)
2. Бородина Т. С. Математическое моделирование и статистическое оценивание совместного действия двух веществ в зависимости «доза-эффект». — Вестник Нижегородского ун-та, 2014, № 4, с. 394–401.
3. Chou T. C., Talalay P. Quantative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or ensyme inhibitors. — Anvances in Ensyne Regulation, 1984, v. 22, p. 27–55.
4. Благовещенский Ю. Н. Основные элементы теории копул. — Прикладная эконометрика, 2012, № 2(26), с. 113–130.
5. Колмогоров А. Н. О представлении непрерывных функций нескольких переменных суперпозициями непрерывных функций одного переменного и сложения. — Докл. АН СССР, 1957, т. 114, № 5, с. 953–956.
6. Finney D. J. Probit Analysis, Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2009, 256 p.