ОБОЗРЕНИЕ
ПРИКЛАДНОЙ И ПРОМЫШЛЕННОЙ
Том 19 МАТЕМАТИКИ Выпуск 3
2012

М. В. Ярощук (Нижний Новгород, ННГУ). **Асимптотическая нормальность оценок эффективных доз.**

При оценивании зависимости доза–эффект наиболее часто оценивают дозы LD_{50} и ED_{50} : LD_{50} – это доза, при которой 50% от количества объектов, получивших дозу, погибает (средняя летальная доза), ED_{50} – это средне-эффективная доза (для 50% объектов наблюдается эффект). На современном этапе во многих разделах медико-биологических наук востребованными являются величины доз, которые вызывают появление эффекта, учитываемого в экспериментальной группе тест-объектов с заданной вероятностью 0,01–0,1, 0,9–0,99. Такие дозы получили название доз $ED_1 - ED_{10}$, $ED_{90} - ED_{99}$. Потребности практики обуславливают необходимость одновременного определения как полного перечня категорий эффективных доз от ED_1 до ED_{99} , так и вида самой функции эффективности. Нас интересует проблема нахождения функции эффективности и оценка доз $ED_{100\lambda}$, в широком диапазоне значений $0 < \lambda < 1$, по результатам наблюдений: введенным дозам и наличию или отсутствию эффекта. Мы рассматриваем математическую модель зависимости доза–эффект (см. [1]), в которой считаем минимальную границу, с которой начинается реакция организма, латентной случайной величиной (с. в.). Если нижняя граница чувствительности X и введенная доза U независимы как случайные величины, то функция эффективности является функцией распределения $F(x)$ с. в. X . Однако даже в этом случае для оценки функции эффективности и категорий эффективных доз мы не можем воспользоваться классическими методами математической статистики, поскольку исследуемая величина ненаблюдаема, а вместо нее наблюдаются менее информативные величины: индикаторы эффекта $W_i = I\{U_i > X_i\}$ и введенные дозы U_i , $i = 1, 2, \ldots, n$. Для оценки функции эффективности мы используем непараметрические методы математической статистики, а именно, ядерные оценки регрессии.

Оценку доз $ED_{100\lambda}$ в диапазоне значений $0 < \lambda < 1$ по выборке $\{(U_i, W_i)$, $1 \leqslant i \leqslant n\}$ мы будем производить, оценивая квантили функции распределения $F(x)$. Именно, пусть $x_\lambda = F^{-1}(\lambda)$ — квантиль порядка $0 < \lambda < 1$ функции распределения $F(x)$, где плотность распределения $f(x) > 0$. В силу строгого возрастания $F(x)$ квантиль x_λ определяется однозначно.

Построим оценку для квантиля порядка λ строго монотонной функции распределения $F(x)$, т. е. для квантильной функции $F^{-1}(\lambda)$, $0 < \lambda < 1$, считая, что $F^{-1}(0) = 0$, $F^{-1}(1) = 1$.

Именно, рассмотрим для $F(0) < \lambda < F(1)$ оценку

$$F_n^{*-1}(\lambda) = \frac{1}{n} \int_{-\infty}^{\lambda} \sum_{i=1}^{n} K_{h_0}(F_n(U_i) - u)\, du,$$

$$U_i \in R[0,1], \quad F_n(x) = \left[\sum_{i=1}^{n} W_i K_{h_1}(U_i - x) \right] \Big/ \left[\sum_{i=1}^{n} K_{h_1}(U_i - x) \right].$$

По Лемме 2.1 работы [2], $F_n^{*-1}(\lambda) = x_\lambda + 0,5\nu^2 h_0^2 (F^{-1}(\lambda))'' + o\,(h_0^2) + O\,((nh_0)^{-1})$.

Здесь $K(x)$ — ядерная функция, $K_h(x) = h^{-1}K(x/h)$, h — ширина окна просмотра, $K(x) \geqslant 0$, $\int_{-\infty}^{\infty} K(x)\,dx = 1$. Для ядерной функции $K(x)$ определены следующие характеристики: $\nu^2 = \int_{-\infty}^{\infty} x^2 K(x)\,dx$, $\|K\|^2 = \int_{-\infty}^{\infty} K^2(x)\,dx$.

В следующей теореме утверждается, что оценка квантиля F_n^{*-1} асимптотически нормальна при $n \to \infty$.

Теорема. *Пусть плотности с. в. X и U – $f(x) > 0$ и $g(x) > 0$ непрерывны, ограниченны и имеют ограниченные производные до второго порядка включительно. Кроме того, пусть выполнены условия $h_1 \to 0$, $h_0 \to 0$, $nh_1 \to \infty$, $nh_0 \to \infty$, $h_1/h_0 \to 0$ при $n \to \infty$ и $(nh_1 h_0^2)^{-1} = o(1)$.*

Тогда

$$\begin{aligned}
&\text{если } \lim_{n\to\infty} \frac{h_0}{h_1} = c, \text{ то } \sqrt{nh_0}(F_n^{*-1}(\lambda) - b) \xrightarrow[n\to\infty]{d} \mathbf{N}\left(0, \frac{\lambda(1-\lambda)\sigma_2^2(\lambda)}{g(x_\lambda)f(x_\lambda)}\right),\\
&\text{если } \lim_{n\to\infty} \frac{h_0}{h_1} = 0, \text{ то } \sqrt{nh_0}(F_n^{*-1}(\lambda) - b) \xrightarrow[n\to\infty]{d} \mathbf{N}\left(0, \frac{\lambda(1-\lambda)\|K\|^2}{g(x_\lambda)f^2(x_\lambda)}\right),\\
&\text{где } b = x_\lambda + \frac{1}{2}\nu^2 h_1^2 (F^{-1}(\lambda))'' - \frac{1}{2}\nu^2 h_0^2 \frac{f'(x)g(x) + 2f(x)g'(x)}{g(x)},\\
&\quad \sigma_2^2(\lambda) = \iiint K(w + cf(x_\lambda)(v-u))K(w)K(u)K(v)\,dw\,du\,dv.
\end{aligned}$$

Доказательство этой теоремы в основных чертах напоминает доказательство теоремы 3.1 работы [2]. Отличие состоит в схеме наблюдений — в работе [2] наблюдения имеют вид $Y_i = m(X_i) + \sigma(X_i)\varepsilon_i$, $i = 1, 2, \ldots, n$, где $(X_i, Y_i)_{i=1}^n$ — двумерная выборка независимых одинаково распределенных с. в., причем с. в. X имеет положительную дважды непрерывно дифференцируемую плотность $f(x)$ на компактном носителе, именно, на [0,1]; функции $\sigma\colon [0,1] \to \mathbf{R}$ и $m\colon [0,1] \to \mathbf{R}$ предполагаются непрерывными и дважды непрерывно дифференцируемыми. В нашем случае мы имеем выборку $(U_i, W_i)_{i=1}^n$ и другую схему наблюдения, поэтому наше доказательство отличается от доказательства работы [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Криштопенко С. В.*, *Тихов М. С.*, *Попова Е. Б.* Доза-эффект. М.: Медицина, 2008, 288 с.
2. *Dette H.*, *Neumeyer N.*, *Pilz K. F.* A Note on Nonparametric Estimation of the Effective Dose in Quantal Bioassay. — Journal of the American Statistical Association, 2005, v. 100, p. 503-510.