UDC 519.2

# Estimation and Computer Simulation of the Effective Doses in the Dose-Effect Dependence Over Random Experiment Plans

[1] Mikhail S. Tikhov
[2] Tatiana S. Borodina

[1] Nizhny Novgorod State University, Russia
23 Gagarin Pr., Nizhny Novgorod 603950
Dr. (Physical-Mathematical), Professor
E-mail: tikhovm@mail.ru
[2] Nizhny Novgorod State University, Russia
23 Gagarin Pr., Nizhny Novgorod 603950
Assistant
E-mail: zhts.260980@mail.ru

**Abstract.** In this article for the model of dose-effect dependence we propose estimators of the effective dose level based on a random experiment plans which are consistency and asymptotic normality. We also compare the proposed estimators with an DNP-estimate by means of computer simulation.

**Keywords**: model of dose-effect dependence; nonparametric estimator; Nadaray-Watson estimator; effective dose level.

**Введение**. Рассмотрим следующую модель. Пусть $\{(X_i, U_i), 1 \le i \le n\}$- потенциальная повторная выборка из неизвестного распределения $F(x)G(x)$, $F(x) = P(X_i < x)$, $G(x) = P(U_i < x)$, вместо которой наблюдается выборка $U^{(n)} = \{(U_i, W_i), 1 \le i \le n\}$, где $W_i = I(X_i < U_i)$ есть индикатор события $(X_i < U_i)$. Данная модель бинарных откликов носит условное название зависимости доза-эффект [1], где $U_i$ рассматриваются как вводимые дозы, а $W_i$ - как эффект от воздействия случайной дозы $U_i$. Пусть $F(x) = \int_{-\infty}^{x} f(t)dt$, причем $f(x) > 0$. Эту ситуацию будем называть *случайным* планом эксперимента.

Для данной модели рассматривают также и *фиксированные* планы эксперимента, где вводимая доза $U$ является неслучайной.

Одной из основных задач зависимости доза-эффект является оценка эффективных доз $ED_{100\lambda} = F^{-1}(\lambda) = x_\lambda$, $0 < \lambda < 1$ по выборке $U^{(n)}$. В данной статье мы предлагаем несколько оценок по случайным планам эксперимента, когда величина $U$ имеет равномерное на интервале $(0,1)$ распределение. Переход к произвольному распределению особых затруднений не вызывает.

**Оценивание эффективных доз.**

В работе [2] для регрессионной модели $Y_i = m(X_i) + \sigma(X_i)\varepsilon_i$, $i = 1,2,\ldots,n$, где $\{X_i, Y_i\}_{i=1}^n$ есть двумерная выборка независимых одинаково распределенных (н.о.р.) случайных величин (с.в.), причем с.в. $X_i$ имеет плотность распределения $f(x) > 0$, а их значения расположены на отрезке $[0,1]$, с.в. $\varepsilon_i$ также предполагаются н.о.р. с нулевым ожиданием и имеют четвертый момент (причем $\{\varepsilon_i\}_{i=1}^n$ независимы от $\{X_i\}_{i=1}^n$), а регрессионная функция $m(x)$ предполагается строго монотонной, была предложена оценка

$m^{-1}(\lambda)$ для $x_\lambda$ вида (1). Там же было показано, что оценка $m^{-1}(\lambda)$ является асимптотически нормальной.

В данной работе для случайных планов эксперимента в зависимости доза-эффект определим следующие оценки:

$$\hat{x}_{1,\lambda} = \frac{1}{nh_d}\sum_{i=1}^{n}\int_{-\infty}^{\lambda} K_d\left(\frac{u - F_{nh_r}(i/n)}{h_d}\right)du \ , \tag{1}$$

$$\hat{x}_{2,\lambda} = \frac{\sum_{i=1}^{n} 2\frac{i}{n}\int_{-\infty}^{\lambda} K_d\left(\frac{u - F_{nh_r}(i/n)}{h_d}\right)du}{\sum_{i=1}^{n}\int_{-\infty}^{\lambda} K_d\left(\frac{u - F_{nh_r}(i/n)}{h_d}\right)du}, \tag{2}$$

$$\hat{x}_{3,\lambda} = \sqrt{\hat{S}_{2,\lambda} - b(h_r, h_d)}\,, \tag{3}$$

где

$\hat{S}_{2,\lambda} = \frac{2}{nh_d}\sum_{i=1}^{n}\frac{i}{n}\int_{-\infty}^{\lambda} K_d\left(\frac{u - F_{nh_r}(i/n)}{h_d}\right)du$, а $b(h_r, h_d)$ - функция от $h_r$ и $h_d$, определенная в теореме 2.

Отметим, что оценку эффективной дозы (1) мы называем DNP-оценкой; оценка (2) была предложена в работе [3] для фиксированных планов.

Для оценки функции $F(x)$ используется статистика Надарая-Ватсона вида:

$$F_{nh_r}(x) = \frac{\frac{1}{nh_r}\sum_{i=1}^{n} K_r\left(\frac{x - U_i}{h_r}\right)W_i}{\frac{1}{nh_r}\sum_{i=1}^{n} K_r\left(\frac{x - U_i}{h_r}\right)}.$$

Используемые в качестве ядра функции $K_r(x)$ и $K_d(x)$ являются четными и финитными плотностями распределения; ширина окна просмотра данных $h_r$ и $h_d$ - сглаживающие параметры, неслучайны, зависят от объема выборки $n$, сходятся к нулю, когда $n \to \infty$. Оценки (1), (2), (3) являются состоятельными и асимптотически нормальными. При некоторых условиях регулярности (см. [3]) приведем основные результаты.

Теорема 1. *При* $n \to \infty$

$$\sqrt{nh_r}\,(\hat{x}_{1,\lambda} - x_\lambda - b_2(h_r, h_d)) \xrightarrow{d} N(0, g^2(\lambda)),$$

где

$$b_2(h_r, h_d) = a_{2,d}h_d^2 + a_{2,r}h_r^2,\quad a_{2,r} = -\frac{\nu_r^2 f'(x_\lambda)}{2f(x_\lambda)},\ a_{2,d} = -\frac{\nu_d^2 f'(x_\lambda)}{2f^3(x_\lambda)},$$

$$g^2(\lambda) = \frac{\lambda(1-\lambda)\|K_r\|^2}{f^2(x_\lambda)}.$$

Замечание: $\nu_r^2 = \int_{-\infty}^{\infty} z^2 K_r(z)dz$, $\nu_d^2 = \int_{-\infty}^{\infty} z^2 K_d(z)dz$, $\|K_r\|^2 = \int_{-\infty}^{\infty} K_r^2(x)dx$.

Теорема 2. *При* $n \to \infty$

$$\sqrt{nh_r}\,(\hat{x}_{2,\lambda} - x_\lambda - b(h_r, h_d)) \xrightarrow{d} N(0, g^2(\lambda)),$$

где

$$b(h_r, h_d) = a_{1,d} h_d^2 + a_{1,r} h_r^2,\quad a_{1,r} = -\frac{\nu_r^2 x_\lambda f'(x_\lambda)}{f(x_\lambda)},\quad a_{1,d} = \nu_d^2 \left( -\frac{x_\lambda f'(x_\lambda)}{f^3(x_\lambda)} + \frac{1}{f^2(x_\lambda)} \right).$$

Теорема 3. *При* $n \to \infty$

$$\sqrt{nh_r}\,(\hat{x}_{3,\lambda} - x_\lambda) \xrightarrow{d} N(0, g_1^2(\lambda)),$$

где

$$g_1^2(\lambda) = \frac{\lambda(1-\lambda) x_\lambda \|K_r\|^2}{f^2(x_\lambda)} = g^2(\lambda) x_\lambda,\ 0 < x_\lambda < 1.$$

В (3) присутствует величина $b(h_r, h_d)$, в которую входят производные первого и второго порядка от неизвестной обратной функции $F^{-1}(t)$. Для их оценки мы предлагаем следующие статистики:

$$\hat{c}_1 = \frac{1}{nh_d} \sum_{i=1}^{n} K_d \left( \frac{F_{nh_r}(i/n) - \lambda}{h_d} \right) \text{ и } \hat{c}_2 = -\frac{1}{nh_d^2} \sum_{i=1}^{n} K_d' \left( \frac{F_{nh_r}(i/n) - \lambda}{h_d} \right),$$

которые при $n \to \infty$ сходятся по вероятности к $(F^{-1})'(\lambda)$ и $(F^{-1})''(\lambda)$ соответственно.

Из теорем 1-3 следует, что предельное распределение оценки $\hat{x}_{2,\lambda}$ такое же, как и у оценки $\hat{x}_{1,\lambda}$, а предельная дисперсия оценки $\hat{x}_{3,\lambda}$ меньше, чем предельная дисперсия оценок $\hat{x}_{1,\lambda}$ и $\hat{x}_{2,\lambda}$, т.е. при больших выборках оценка $\hat{x}_{3,\lambda}$ эффективнее оценок $\hat{x}_{1,\lambda}$ и $\hat{x}_{2,\lambda}$.

**Результаты моделирования.**

Для умеренных объемов выборки было проведено компьютерное исследование оценок (1)-(3) для следующих модельных данных.

Распределения гипотетической дозы $X$ и вводимой дозы $U$ моделировалось как равномерное на интервале $[0,1]$. В качестве ядерной функции использовалось ядро Епанечникова вида $K(x) = \frac{3}{4}(1 - x^2) I(|x| \le 1)$. Моделирование производилось для конечных выборок объемом $n = 50$, $n = 100$, $n = 200$.

На рис. 1 представлены результаты моделирования оценок (1)-(3) для объема выборок $n = 50$. На рис. 2 представлены результаты моделирования оценок (1)-(3) для объема выборок $n = 100$. На рис. 3 представлены результаты моделирования оценок (1)-(3) для объема выборок $n = 200$.

Замечание: на рис. 1-3 сплошной линией изображен график функции $F^{-1}(x)$, где $F(x)$- функция равномерного распределения на интервале $[0,1]$; цифрам 1, 2, 3 соответствуют графики оценок $\hat{x}_{1,\lambda}$, $\hat{x}_{2,\lambda}$ и $\hat{x}_{3,\lambda}$ соответственно.

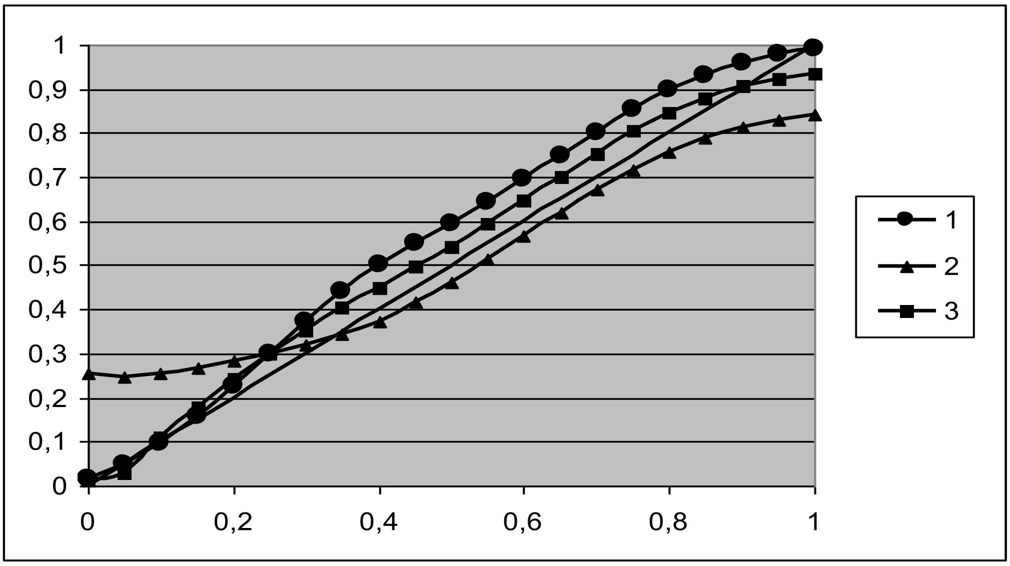


*Рис. 1.* Результаты моделирования оценок (1)-(3) для объема выборок $n = 50$

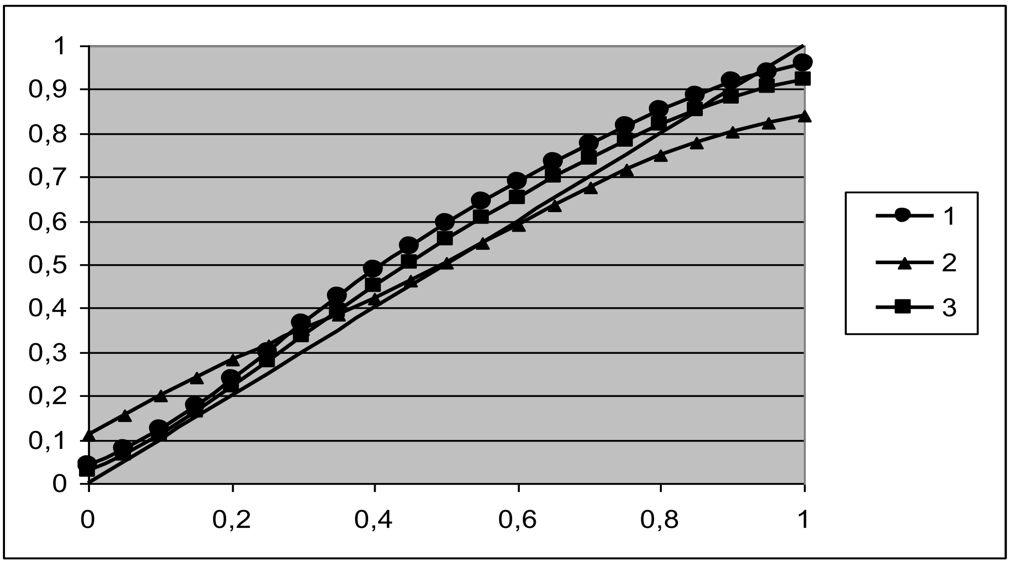


*Рис. 2.* Результаты моделирования оценок (1)-(3) для объема выборок $n = 100$

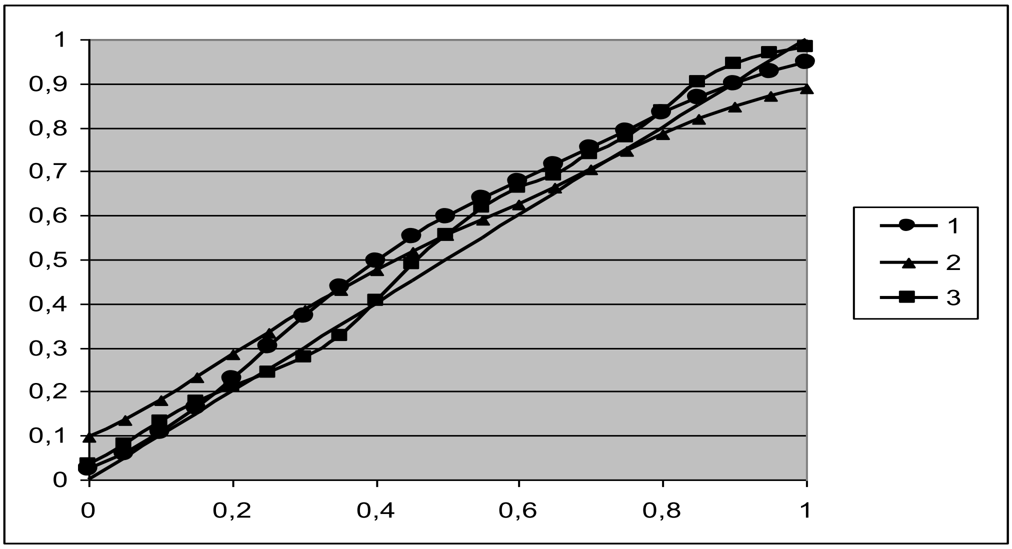


*Рис. 3.* Результаты моделирования оценок (1)-(3) для объема выборок $n = 200$

При помощи компьютерного моделирования показано, что оценка $\hat{x}_{3,\lambda}$ дает более удовлетворительную оценку эффективных доз на всем отрезке $[0,1]$, чем оценки $\hat{x}_{1,\lambda}$ и $\hat{x}_{2,\lambda}$, следовательно, теоретические результаты согласуются с практическими. Таким образом, при оценивании эффективных доз в модели зависимости доза-эффект, мы рекомендуем использовать оценку $\hat{x}_{3,\lambda}$.

Предложенные статистики использовались для оценивания среднеэффективной дозы каптоприла в сочетании с ацетилсалициловой кислотой для данных из источника [1], с. 228. Полученное значение равно $0.074 \pm 0.04$.

## Примечания:

1. Криштопенко С.В., Тихов М.С., Попова Е.Б. Доза-эффект. Медицина. М. 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. V. 100. 2005. P. 503-510.
3. Кочеганов В.М., Тихов М.С. Оценивание эффективных доз в зависимости доза-эффект // Обозрение Прикладной и Промышленной Математики. Т. 18, В.1. 2011. С. 85-86.

УДК 519.2

# Оценивание и компьютерное моделирование эффективных доз в зависимости доза-эффект по случайным планам эксперимента

[1] Михаил Семенович Тихов
[2] Татьяна Сергеевна Бородина

[1] ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Россия
603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23
Доктор физико-математических наук, профессор
E-mail: tikhovm@mail.ru
[2] ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Россия
603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23
Ассистент
E-mail: zhts.260980@mail.ru

**Аннотация.** В этой статье для модели зависимости доза-эффект мы предлагаем оценки эффективной дозы для случайных планов эксперимента, которые являются состоятельными и асимптотически нормальными. Мы также сравниваем предлагаемые оценки с DNP-оценкой при помощи компьютерного моделирования.

**Ключевые слова**: модель зависимости доза-эффект; непараметрическая оценка; оценка Надарая-Ватсона; эффективная доза.