

В.Г. Панов, канд. физ.-мат. наук
(Институт промышленной экологии УрО РАН, Екатеринбург),
Ю.В. Нагребецкая, канд. физ.-мат. наук
(Уральский государственный университет, Екатеринбург)

О ПОНЯТИИ СИНЕРГИЗМА В ИССЛЕДОВАНИЯХ С БИНАРНЫМИ ФАКТОРАМИ

Анализируется понятие синергизма (антагонизма) в контексте модели клинических испытаний с бинарными факторами. Для формализации использована концепция достаточных причин. Приведены аргументы, показывающие необходимость уточнения имеющейся классификации типов взаимодействия двух бинарных факторов.

Ключевые слова: подход достаточных причин, бинарные испытания, синергизм, булева алгебра, действие группы.

Понятие синергизма (потенцирования, или супераддитивности) играет принципиально важную роль в понимании характера взаимодействия лекарственных или токсических веществ в живом организме. Действительно, неоднократно подчеркивалось (см., например [1,2]), что обнаружение того особого типа взаимодействия факторов, который отличается от простого сложения эффектов от этих факторов, совершенно необходимо для правильного представления об эффективности или степени токсичности лекарственных средств. Однако само понятие синергизма остается недостаточно формализованным, что вполне объяснимо, учитывая сложность исследуемых явлений. Ключевым моментом, определяющим возможность понимания особенностей взаимодействия, является понятие эффекта, которое должно быть четко определено и поддаваться корректному измерению.

Ниже мы проанализируем эту проблему в контексте одного из новых подходов в доказательной медицине (клинической эпидемиологии), который называется теорией достаточных причин [3,4] (sufficient cause component framework). В этой теории рассматривается формальная схема эксперимента с участием только бинарных факторов, в которой возможно строгое определение понятий синергизма (антагонизма). Кроме того, проведена полная классификация возможных исходов рассматриваемых опытов с точки зрения характера взаимодействия.

Пусть на изучаемое событие D оказывают воздействие некоторые факторы X_1, X_2 . Как правило, в медицинской практике событие D означает появление заболевания, повреждения или летальный исход. Действующие факторы X_1, X_2 считаются бинарными, т.е. имеющими только два уровня воздействия, условно обозначаемых 1 и 0. Важно отметить, что в рассматриваемой здесь теории значения 1 и 0 не являются показателями того, есть воздействие фактора или нет.

Бинарный опыт состоит в воздействии на каждого испытуемого двух бинарных факторов при всех возможных сочетаниях уровней данных факторов. При этом регистрируется, наступило ли событие D при каждом отдельном испытании.

Результат такого эксперимента представляет собой упорядоченный набор из 1 и 0, которые означают соответственно наступление или ненаступление события D . Этот набор называется откликом испытуемого на воздействие факторов X_1, X_2 .

В рамках подхода достаточных причин каждый из факторов X_1, X_2 рассматривается как причина исхода $D = 1$ (далее будет обозначаться просто D), и основная задача состоит в том, чтобы определить по типам откликов, есть ли взаимодействие между причинами и какой характер оно носит. Изложенные в работе [3] и др. результаты подытожили и уточнили те положения, которые были известны в этом вопросе ранее. В частности, было введено понятие синергизма, использованное в дальнейшем для построения статистических условий проверки наличия такого типа взаимодействия.

Использованные в этих работах соображения допускают более строгое рассмотрение в контексте теории булевых алгебр, что позволяет устранить некоторые структурные неоднозначности теории и получить уточнение известной классификации типов взаимодействия. Прежде всего мы можем представить исход D как некоторую булеву функцию от булевых переменных X_1, X_2 . Наиболее целесообразным здесь является применение совершенной дизъюнктивной нормальной формы и многочленов Жегалкина [5,6]. Приведенные в работе [3] выводы о структуре синергизмов в бинарном эксперименте можно сформулировать как перечисление тех видов булевых функций, которые однозначно сопоставляются синергизмам. В обычных обозначениях математической логики эти функции имеют вид

$$X_1X_2, \bar{X}_1X_2, X_1\bar{X}_2, \bar{X}_1\bar{X}_2, \quad (1)$$

а также

$$X_1X_2 \vee \bar{X}_1\bar{X}_2, X_1\bar{X}_2 \vee \bar{X}_1X_2 \quad (1)$$

В этом формализме те преобразования переменных бинарной теории, которые используются для классификации откликов [3, 7], могут быть сформулированы как определенные симметрии булевой алгебры. Эти симметрии порождают некоторую группу ее преобразований. Для рассматриваемого бинарного эксперимента соответствующая алгебра всех булевых функций конечна и состоит из 16 элементов. Группа симметрий этого эксперимента связана с группой симметрий квадрата. Ее действие вызывает разбиение всей булевой алгебры на непересекающиеся классы. Данные классы и образуют различные типы взаимодействия, полученные в теории достаточных причин полуэмпирическими рассуждениями [3].

Для нас важно следующее обстоятельство. Один из видов взаимодействия, который безусловно включается в число видов, выражающих синергизм (антагонизм), образован структурными формулами (1) – см. [3]. Обычное истолкование второй формулы как антагонизма состоит в том, что наступление события D происходит при наличии одного из двух взаимно исключающих друга случаев, соответствующих двум слагаемым этой формулы. В каждом из таких случаев имеет место антагонистическое взаимодействие факторов X_1, X_2 , точнее, их уровней $X_1 = 1, X_2 = 1$ по отношению к наступлению события D . Тогда дизъюнкция этих со-

четаний означает логическое соединение двух антагонизмов, которое выражает (симметричный) антагонизм взаимодействия факторов X_1, X_2 .

Однако при подобном описании учтены не все симметрии группы преобразований булевой алгебры. В частности, так как выбор уровней факторов имеет условный характер, то, применяя к одной из формул (1) операцию переобозначения уровней, получим, что эти выражения переходят друг в друга. Считать первое из выражений (1) синергизмом или антагонизмом представляется уже менее логичным. Действительно, здесь получается, что наступление события D может произойти в результате наступления двух несовместных исходов: либо при одновременном присутствии обоих факторов X_1, X_2 , либо при одновременном отсутствии этих факторов (если уровни факторов интерпретировать для наглядности именно как их присутствие или отсутствие). Очевидно, это противоречит пониманию факторов X_1, X_2 как факторов риска заболевания D .

Еще одна причина, по которой включение выражений в число синергизмов представляется неверным, состоит том, что если записывать булевы функции полиномами Жегалкина [6], то это не меняет классификацию взаимодействий по орбитам действия группы преобразований, но со всей ясностью показывает линейность функций, соответствующих выражениям (1). А именно, полиномы Жегалкина для этих выражений имеют вид $X_1 + X_2$ и $1 + X_1 + X_2$ соответственно, т.е. являются чисто линейными функциями. В то же время одна из основных идей, которая также учитывается при оценке наличия синергизма, состоит в том, что в соответствующем представлении исхода D через данные факторы должна присутствовать конъюнкция этих факторов или их отрицаний. В этом смысле можно сказать, что наличие синергизма проявляется в нелинейном (мультипликативном, перекрестном) члене. Следовательно, формулы (1) не должны относиться к классу синергизмов.

Таким образом, синергизмами в безусловном смысле являются только конъюнкции **Ошибка! Источник ссылки не найден.** Относительно таких же дизъюнкций

$$X_1 \vee X_2, \bar{X}_1 \vee X_2, X_1 \vee \bar{X}_2, \bar{X}_1 \vee \bar{X}_2$$

утверждать наличие или отсутствие синергизма можно только после дополнительного анализа путей осуществления этого взаимодействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yeh P., Tschumi A.I., Kishony R. Functional classification of drugs by properties of their pairwise interactions // Nat. Genet. – 2006. – Vol.38. – P. 489–494.
2. Ashford J.R., Cobby J.M. A system of models for the action of drugs applied singly or jointly to biological organisms // Biometrics. – 1974. – V.30. – P. 11–31.
3. VanderWeele T.J., Robins J.M. The identification of synergism in the sufficient-component-cause framework // Epidemiology. – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 329–339.
4. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины / под ред. В.И.Покровского и Н.И.Брико. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 400 с.
5. Ершов Ю.Т., Палютин Е.А. Математическая логика. – М.: Наука, 1978.
6. Яблонский С.В., Гаврилов Г.П., Кудрявцев В.Б. Функции алгебры логики и классы Поста. – М.: Наука, 1966.

7. *Greenland, S. and Poole, C. Invariants and noninvariants in the concept of interdependent effects // Scand. J. Work Environ. Health. – 1988. – Vol.14. – P.125–129.*

E-mail: vpanov@ecko.uran.ru.

УДК 576.89:616.9

Г.Ш. Цициашвили, д-р физ.-мат. наук, **Е.И. Болотин**, д-р биол. наук
(Институт прикладной математики ДВО РАН,
Тихоокеанский институт географии ДВО РАН, Владивосток)

РАЗРАБОТКА БЫСТРОГО АЛГОРИТМА РАСПОЗНАВАНИЯ ОБРАЗОВ В ПРИЛОЖЕНИИ К ЗАДАЧАМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

Представляется быстрый алгоритм распознавания объектов, у которых основной признак превышает некоторый критический уровень. Этот алгоритм основан на прямоугольном решающем правиле в пространстве значений факторов. Рассматривается возможность адаптации данного решающего правила к сфере факторного прогнозирования.

Ключевые слова: распознавание объектов, критический уровень, факторное прогнозирование.

В настоящей работе представляется быстрый алгоритм распознавания объектов, у которых основной признак (например, годовая заболеваемость той или иной инфекционной патологией) превышает некоторый критический уровень или эпидемический порог. Распознавание ведется по совокупности факторов, характеризующих распознаваемый объект (например, метеорологические условия года). Предлагаемый алгоритм основан на прямоугольном решающем правиле в пространстве значений факторов. Этот алгоритм возник после длительного анализа различных вариантов решения задачи распознавания образов применительно к выявлению критических значений основного признака.

В распознавании образов выделяются два основных подхода. Первый из них основывается на линейной разделяющей плоскости, строящейся в пространстве факторов. Этот подход требует для своей реализации нахождения оптимальной разделяющей плоскости, что само по себе делает задачу весьма непростой в вычислительном плане и требует достаточно большого числа арифметических операций. Второй подход основан на методе тупиковых тестов и применяется в том случае, когда факторы принимают значение 0, 1. В этом случае выделение всех тупиковых тестов становится, строго говоря, NP-полной задачей перебора. Поэтому данный вариант очень непрост в компьютерной реализации. Если же отказаться от метода распознавания образов и обратиться к процедурам многомерной статистики, то в приложениях возникает ситуация, называемая «проблемой малых выборок» когда число наблюдаемых объектов относительно невелико (порядка 10-30), а число факторов достаточно велико (5 и более). В то же время во всех пособиях по математической статистике рассматривается противоположная ситуация, когда число факторов невелико, а число объектов – достаточно велико.