На правах рукописи

Криштопенко Дмитрий Сергеевич

ТЕСТИРОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ДОЗА-ЭФФЕКТ

Специальность 05.13.18 –
Математическое моделирование, численные методы
и комплексы программ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Нижний Новгород – 2010

Работа выполнена в Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского.

Научный руководитель: доктор физико-математических наук, профессор ННГУ, кафедра Прикладной теории вероятностей, г. Н. Новгород
Тихов Михаил Семенович

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук, профессор БГУ, кафедра Теории вероятностей и математической статистики, г. Минск, Беларусь
Труш Николай Николаевич

доктор физико-математических наук, профессор ННГУ, кафедра Математического моделирования экономических систем, г. Н. Новгород
Кузнецов Юрий Алексеевич

Ведущая организация: Институт Прикладных Математических Исследований Карельского научного центра РАН, г. Петрозаводск

Защита состоится 24 декабря 2010 г. в 14:40 на заседании Диссертационного Совета Д 212.166.13 при Нижегородском Государственном Университете им. Н.И. Лобачевского по адресу: 603950, Нижний Новгород, проспект Гагарина, 23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Нижегородского Государственного Университета им. Н.И. Лобачевского.

Автореферат разослан «____»_______________2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат физико-математических наук
доцент Савельев Владимир Петрович

Актуальность темы исследования. Во многих областях медицины и биологии (фармакологии, токсикологии, радиобиологии, биохимии и др.) фундаментальной проблемой является изучение механизмов действия лекарственных средств, токсических веществ, ионизирующей радиации на биологические, экологические объекты. Наиболее востребовано решение данной проблемы в фармакологии при создании новых лекарственных средств (т.е. фармакологических средств, прошедших клинические испытания), поэтому при разработке новых лекарств анализ связи между дозой и эффектом и их количественное определение имеет большое значение для практики. Несмотря на то, что спектр проявлений токсического процесса определяется строением токсиканта, тем не менее, выраженность развивающегося эффекта является функцией количества действующего агента. Для обозначения количества вещества, воздействующего на биологический объект, используется понятие «доза». Под дозой понимается некоторое количественное значение агента (фактора), изменяющее состояние исследуемого объекта, а под эффектом – наблюдаемый качественный (альтернативный) или количественный отклик объекта на введенную дозу. В некоторых случаях, например, при статистической оценке возраста менархе или возраста менопаузы, когда фиксируется возраст пациента и наличие или нет интересующего нас события, отсутствует понятие дозы, в вышеопределенном смысле, тем не менее, задача оценки возраста менархе или оценки возраста менопаузы укладывается в рассматриваемую в диссертации модель доза-эффект и может быть решена предложенными в ней методами.

Основу решения проблемы количественного оценивания связи между наблюдаемым эффектом и введенной дозой составляет способ построения и анализа функции эффективности по результатам наблюдаемых данных: введенной дозы и наличия или отсутствия эффекта, по которым можно вычислить, например, среднеэффективную дозу ED_{50} (доза препарата ED_{50} дает эффект в 50% случаев), а также другие дозы ED_{α}, $0 \le \alpha \le 100$. На современном этапе в токсикометрии востребованными являются величины доз, которые вызывают появление эффекта, учитываемого в экспериментальной группе тест-объектов с заданной вероятностью 0,01; 0,05; 0,1; 0,16; 0,5; 0,84; 0,9; 0,95; 0,99. Такие дозы получили название доз ED_1, ED_5, ED_{10}, ED_{16}, ED_{84}, ED_{90}, ED_{95}, ED_{99}. Поэтому как среднеэффективная доза ED_{50}, так и другие категории доз: малые (ED_1, ED_5, ED_{10}, ED_{16}) и большие дозы (ED_{84}, ED_{90}, ED_{95}, ED_{99}), должны в полной мере отвечать максимально жестким критериям корректности, надежности, адекватности и состоятельности. В предложенной диссертации нас интересует проблема нахождения *функции эффективности*, под которой мы будем понимать зависимость вероятности наблюдения эффекта от воздействия данного значения введенной дозы (*зависимость доза-эффект*) по результатам наблюдений и статистические выводы, касающиеся найденной функции эффективности.

Для построения функции эффективности и расчета ED_{50} обычно применяется официальная методика пробит-анализа в модификациях Литчфилда-Вилкоксона и Финни (включена в Фармакопею СССР, 1987). Иногда для оценки среднеэффективных доз (называемых также медианными эффективными дозами) используются модели бинарного выбора как замена линейной модели нелинейной (в основном используются пробит- и логит-модели, т.е. нормальная или логистическая функции распределения). В некоторых случаях для построения ФЭ используется сплайн-интерполяция. Однако как при пробит-анализе, так и при использовании других моделей, например, модели бинарного выбора эти функции распределения рассматриваемых случайных величин аппроксимируются линейными функциями, но только в окрестности медианы, ценой больших ошибок на краях распределения, особенно если реальная модель распределения отличается от нормального или логистического распределений. Кроме того, при практической реализации пробит-анализа или его модификаций отсутствует возможность проведения единичных испытаний, эти методы ориентируются, в основном, на оценку среднеэффективной дозы ED_{50} или близкой к ней и не позволяют состоятельно оценивать малые (ED_1, ED_5, ED_{10}, ED_{16}) или большие (ED_{84}, ED_{90}, ED_{95}, ED_{99}) дозы, а эти дозы являются востребованными для практических нужд при оценке количества антидота, где требуется умение адекватно определять указанные уровни доз; для оценки границ безопасности или терапевтического индекса препарата, (ввиду того, что эти границы является эффективными дозами ED_α для небольших значений $0<\alpha<10$). В ряде случаев, например, при исследовании эффектов сверхмалых доз характерны немонотонные функции эффективности, а пробит-анализ или модели бинарного выбора не позволяют оценивать такие ситуации.

Ввиду того, что случайная величина – минимальная граница, с которой начинается реакция организма, ненаблюдаема, мы не можем использовать эмпирическую функцию распределения для оценки категорий эффективных доз, поэтому в работах: *Криштопенко С.В., Тихов М.С, Попова Е.Б.* Токсикометрия эффективных доз, 1997; Парадоксальная токсичность, 2003; Доза-эффект, изд-во Медицина, 2008, был предложен метод, который задачу оценки функции эффективности (функции распределения) сводит к задаче оценивания *функции регрессии* с использованием непараметрических (ядерных) оценок регрессии. Это позволяет по результатам единичных испытаний оценивать среднеэффективную дозу ED_{50} не хуже, чем методы пробит-анализа, а малые и большие дозы, близкие к 0% или к 100%, оценивать эффективнее, чем с помощью пробит-анализа. Метод, предложенный в работах, Криштопенко С.В. и Тихова М.С. позволяет оценивать и немонотонные функции эффективности.

В первой главе диссертации строится математическая модель зависимости доза-эффект, адекватная условиям воздействия вещества на организм человека, и рассматривается как задача статистического анализа для случая прямых и непрямых наблюдений, т.е. когда вводимая в организм доза измеряется с некоторой ошибкой, а реакция организма (эффект) идет на «чистую» вводимую дозу, что отличает ее от подхода Криштопенко С.В. и Тихова М.С. Рассмотрены также случаи фиксированного плана (вводимая доза выбирается заранее и является неслучайной величиной) и случайного плана эксперимента (вводимая доза является случайной величиной). Таким образом, рассмотренные постановки охватывают широкий спектр разнообразных практических ситуаций в проблеме доза-эффект. Если задачи оценки плотности для свертки распределений рассматривались и исследовались в литературе (*Parzen E.* On estimation a probability density function and mode. – *Ann. Math. Statist.* 1962, v. **33**, No.3, p. 1065-1076; *Rozenblatt V*. Remarks on some nonparametric estimates of a density function. – *Ann. Math. Statist*. 1956, v. **27**, No.3, p. 832-837), то задача оценки функции распределения в модели непрямых наблюдений в зависимости доза-эффект рассмотрена впервые. Предложенная модель дает возможность использовать для решения проблем дозозависимых эффектов весь набор мощных средств математической статистики. Построена математическая модель, которая дает возможность решать задачи проверки гипотез и построения соответствующих критериев – задачи, которые ранее не рассматривались в зависимости доза-эффект.

Задача асимптотического поведения непараметрических оценок функции регресии была изучена впервые в работе *Конакова В.Д.* Об одной глобальной мере отклонения оценки линии регрессии. – *Теор. вероятн. и ее примен*., 1977, т.**22**, в.4, с.879-891, где была доказана асимптотическая нормальность интегрированной квадратичной ошибки (ИКО) с весовой функцией, равной квадрату плотности, для статистики Надарая-Ватсона (*Надарая Е.А*. Об оценке регрессии. – *Теор. вероятн. и ее примен*., 1964, т. **9**, с. 157-159; *Watson G.S*. Smooth regression analysis. *Sankhyā*, 1964, v. **26**, p. 359-372). Доказательство В.Д. Конакова опиралось на асимптотические свойства эмпирических процессов. П. Холл (*Hall P*. Central limit theorem for integrated square error properties of multivariate nonparametric density estimators. – *J. Multivariate Anal*., 1984, v. **14**, p. 1-16), используя центральные предельные теоремы для мартингалов и вырожденных *U*-статистик, доказал асимптотическую нормальность как для точечных квадратичных ошибок, так и для интегрированных квадратичных ошибок на базе статистик Надарая-Ватсона в L_2–норме уклонения при более слабых ограничениях, чем в работе Д. Конакова.

Мы рассматриваем и исследуем асимптотическое поведение интегрированных квадратичных ошибок (ИКО) оценок в зависимости доза-эффект в L_2–норме с весом, как для прямых, так и для непрямых наблюдений, как при проверяемой гипотезе, так и при альтернативах, что отличается от постановок В.Д.Конакова и П.Холла. На основе полученных теоретических результатов нами построены конкретные тесты для проверки гипотез согласия и однородности в зависимости доза-эффект. Если у Конакова и Холла в качестве меры отклонения использовалась только ИКО, то в диссертации в качестве мер отклонения мы рассматриваем также суммируемые квадратичные уклонения (СКУ). Это связано с тем, что при компьютерной реализации критериев проверки гипотез в некоторых случаях предпочтительней рассматривать СКУ вместо ИКО. На основе асимптотических распределений СКУ и ИКО (на базе статистик типа Надарая-Ватсона и асимптотически несмещенных оценок) мы строим статистические критерии проверки гипотез согласия и однородности двух выборок в рассматриваемых математических моделях зависимости доза-эффект. Такие задачи для исследуемой в диссертации постановки являются новыми. Новыми являются и полученные результаты.

При изучении вопросов, связанных с конкретным применением критериев проверки гипотез согласия и однородности, возникает проблема выбора оптимального значения параметра сглаживания, который присутствует в рассматриваемых оценках функции эффективности. Решением этой проблемы в диссертации является адаптивный алгоритм кросс-проверки выбора параметра сглаживания. В условиях каждой из рассматриваемых ситуаций он является состоятельным и приводит к асимптотически нормальным оценкам оптимального значения параметра сглаживания.

Цели и задачи исследования. Целью диссертационной работы является разработка статистических критериев согласия проверки гипотез о виде неизвестной функции распределения, однородности двух выборок и монотонности функции эффективности в зависимости доза-эффект, анализ результатов их практического применения по реальным данным.

Задачами исследования являются:

1) построение и анализ статистических критериев проверки гипотез согласия о виде функции эффективности и однородности двух выборок на основе асимптотического поведения теоретически построенных ИКО и СКУ и применение тестов для анализа реальных данных;
2) разработка алгоритма оптимального выбора параметра сглаживания в построенных критериях и рассматриваемых оценках функции эффективности;
3) построение критерия проверки гипотезы о монотонности неизвестной функции эффективности и его применение для анализа реальных данных;
4) исследование свойств построенных критериев численными методами при альтернативных гипотезах;
5) создание ActiveX компонента, позволяющего строить оценку функции эффективности, проверять гипотезу о виде ФЭ и гипотезу о монотонности ФЭ в диалоговом режиме и который может быть использован для написания плагинов для MatLab и др. математических пакетов.

Объект исследования. Объектом исследования являются математические модели зависимости доза-эффект и критерии проверки гипотез согласия и однородности. В качестве примера применения полученных результатов анализируются реальные данные, взятые из работы *С.В. Криштопенко и др. Доза-эффект. М.: изд-во Медицина, 2008, с. 285* о результатах клинической эффективности аллоксима в комплексном лечении отравлений фосфорорганическими инсектицидами.

Методы проведенного исследования, достоверность и обоснованность результатов. Для доказательства теоретических результатов диссертационной работы использовались методы теории вероятностей, математического и функционального анализа, теории мартингалов и распределений U-статистик, классические и функциональные предельные теоремы, методы имитационного моделирования. Инструментом исследования являются асимптотические методы математической статистики и численные методы компьютерного моделирования, а также асимптотические методы математического и функционального анализа. Достоверность полученных результатов подтверждается корректностью разработанных математических моделей, использованием фундаментальных результатов математической статистики, строгостью рассуждений, адекватностью полученных теоретических результатов с экспериментальными данными, а также с результатами численного моделирования.

Научная новизна и научная значимость полученных результатов.

Все основные результаты диссертационной работы являются новыми и впервые опубликованы в работах диссертанта.

Впервые рассмотрена задача проверки гипотез согласия, однородности и монотонности в зависимости доза-эффект. Построены критерии проверки гипотез согласия о виде функции эффективности, однородности двух выборок. Разработан алгоритм выбора параметра сглаживания, минимизирующий СКУ на базе рассматриваемых оценок. Построен критерий монотонности неизвестной функции эффективности на основе комбинации прямой и обратной оценок, который применен для анализа реальных данных (*С.В. Криштопенко и др. Доза-эффект. М.: изд-во Медицина, 2008, с. 285)* о проведенных испытаниях аллоксима в комплексном лечении острых отравлений фосфорорганическими инсектицидами. Численными методами показано, что мощность построенных критериев не ниже 0.3 при уровне значимости 0.05 для реальных данных. Создан ActiveX компонент, позволяющий строить оценку функции эффективности, проверять гипотезу о ее виде и гипотезу о монотонности ФЭ по построенным критериям.

Основной теоретический результат состоит в получении асимптотических распределений ИКО и СКУ рассматриваемых статистик для построения критериев согласия проверки гипотез о виде функции эффективности и гипотезы однородности двух выборок при фиксированном и случайном планах эксперимента для прямых и непрямых наблюдений, а также критерия проверки строгой монотонности неизвестной функции эффективности в рассматриваемых математических моделях по исходным статистическим данным.

Практическая значимость полученных результатов.

В токсикометрии важное значение отводится методам определения эффективных доз, так как они являются теми решающими факторами, от которых зависит способ планирования экспериментов, порядок формирования и объем исходных данных, а в конечном итоге качество, эффективность и достоверность искомых показателей токсичности. По этим признакам проблему токсикометрической оценки показателей токсичности можно рассматривать как важнейшую проблему теоретической токсикологии, имеющей прикладное значение для различных разделов биологии и медицины.

Результаты, полученные в диссертационной работе, были применены для анализа поведения неизвестной функции эффективности и проверки адекватности исходных данных, полученных в результате проведенных испытаний аллоксима в комплексном лечении острых отравлений фосфорорганическими инсектицидами (*С.В. Криштопенко и др. Доза-эффект. М.: изд-во Медицина, 2008, с. 285)*. Были обработаны результаты исследований чувствительности к адреналину у людей по тесту капельной накожной пробы (*С.В. Криштопенко, М.С. Тихов, Е.Б. Попова. Парадоксальная токсичность, НГМА, 2001, с. 163*).

Показано, что применение построенного критерия однородности для гипотезы о принадлежности двух выборок к одному предельному распределению приводит к тому, что данная гипотеза не отвергается при уровне значимости 0,05. Это дает основание объединить результаты двух экспериментов и по двум выборкам построить одну функцию эффективности, для которой был применен критерий проверки монотонности.

Теоретические результаты, полученные в диссертационной работе, могут быть использованы при планировании клинических испытаний новых лекарственных средств и анализа эффективности их действия, а также в курсах математической и прикладной статистики.

На защиту выносятся:

- Математическая модель как статистическая проблема проверки гипотез согласия, однородности и монотонности в зависимости доза-эффект.
- Критерии проверки гипотез согласия о виде функции эффективности, однородности двух выборок, их асимптотические свойства, а также численные исследования мощности построенных критериев.
- Алгоритм выбора параметра сглаживания и его асимптотические свойства.
- Критерий монотонности неизвестной функции эффективности на основе комбинации прямой и обратной оценок.
- ActiveX компонент, позволяющий строить оценку функции эффективности, проверять гипотезу о ее виде и гипотезу о монотонности функции эффективности по экспериментальным данным с использованием построенных критериев в диалоговом режиме.

Основной теоретический результат состоит в получении асимптотических распределений ИКО и СКУ, на базе которых строятся критерии согласия проверки гипотез о виде функции эффективности, критерий проверки гипотезы однородности двух выборок, а также критерий проверки строгой монотонности неизвестной функции эффективности.

Апробация результатов. Основные результаты диссертации докладывались на: V международной конференции «Предельные теоремы теории вероятностей и их приложения» (Ташкент, 2005 г.); 12-й Всероссийской школе-коллоквиуме по стохастическим методам (ВШКСМ) (Сочи, 2005); 9th International Vilnius Conference on Probability Theory and Mathematical Statistics (Vilnus, 2006); 7-м Всероссийском симпозиуме по прикладной и промышленной математике (ВСППМ) (Йошкар-Ола, 2006); XVII всероссийской научно-технической конференции «Современные проблемы математики и естествознания» (Н. Новгород, 2007); Международной междисциплинарной научной конференции «Синергетика в естественных науках» (Тверь, 2007); XIV международной конференции «Математика. Компьютер. Образование» (Пущино, 2007); III межвузовской научно-практической конференции «Математическое моделирование и информационные технологии в сфере обслуживания потребителей» (Сочи, 2007); XII International Conference on Applied Stochastic Models and Data Analysis (Greece, Chania, 2007); 8-й международной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные проблемы науки и образования» (Алушта, 2007); XX международной научной конференции «Математические методы в технике и технологиях» (Ярославль, 2007); 8th International Conference «Computer Data Analysis and Modeling» (Minsk, 2007); 14-й Всероссийской школе-коллоквиуме по стохастическим методам (Адлер, 2007); IV всероссийской научно-практической конференции «Актуальные задачи математического моделирования и информационных технологий» (Сочи, 2008); Международной научной конференции «Современные проблемы математики, механики и информационных технологий» (Ташкент, 2008); XVI международной конференции «Математика. Компьютер. Образование» (Пущино, 2008); International Science Conference «Probability Theory, Random Processes, Mathematical Statistics and Applications» (Minsk, 2008); 7-й Международной конференции «Вероятностные методы в дискретной математике» (ВМДМ) (Петрозаводск, 2008 г.); 15-й Всероссийской школе-коллоквиуме по стохастическим методам (Волгоград, 2008 г.); Международной научной конференции «Вычислительные технологии и математическое моделирование» (Ташкент, 2009); IV всероссийской научной конференции «Проектирование инженерных и научных приложений в среде MATLAB» (Астрахань, 2009); Международной научной конференции «Теория вероятностей, случайные процессы, математическая статистика и приложения» (Минск, 2010).

Диссертация докладывалась на научных семинарах кафедры прикладной теории вероятностей и кафедры теории статистических решений ННГУ им. Н.И. Лобачевского.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, шести глав, заключения, списка литературы и приложений. Основное содержание изложено на 149 страницах машинописного текста и иллюстрировано 16 рисунками. Список литературы содержит 129 наименований.

Опубликованность результатов и личный вклад соискателя.

Результаты диссертации опубликованы в 30 работах [1-30], из них 9 работ [1-9] – в журналах из списка ВАК, одна из которых выполнена без соавторов (журналы «Обозрение Прикладной и Промышленной Математики», «Нелинейный мир», «Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского»), 3 работы [11], [13], [25] в рецензируемом межвузовском сборнике научных трудов «Статистические методы оценивания и проверки гипотез», одна работа [20] в журнале «Computer Modeling and New Technologies» (Latvia, Riga), 20 работ в материалах международных и всероссийских конференций. В совместных работах [1-5, 7-20, 22-30] автору принадлежат полученные в ходе исследования результаты, соавтору – идея работы, а также формулировка и постановка задач.

Содержание диссертации.

Во **введении** показана актуальность задач оценки функции эффективности и межлабораторного сравнения в зависимости доза-эффект. Сформулированы цели и задачи исследования, отмечена научная новизна работы.

В **разделе 1.1 главы 1** строится математическая модель *зависимости доза-эффект* при фиксированном и случайном планах эксперимента для прямых и непрямых наблюдений, которая основана на предположении, что существует некоторая ненаблюдаемая граница X, при повышении которой у тест-объекта проявляется положительный эффект. Если же уровень вводимого вещества ниже этого порога, то эффект отсутствует. Пусть U – введенная доза, а W – наблюдавшийся у тест-объекта эффект. Если испытанная доза больше гипотетической, т.е. $U > X$, то регистрируется положительный эффект, если $U \le X$, то эффект отсутствует. Таким образом, показатель эффекта W служит индикатором события $U > X$.

Часто из-за несовершенства измерительных приборов на дозу U накладывается некоторая ошибка, т.е. вместо U мы наблюдаем величину Y – реально измеренную дозу. Эта ошибка может накладываться аддитивно, тогда $Y = U + \varepsilon$, где U и ε – независимы, и ε имеет, например, нормальное распределение $N(0,\sigma_0^2)$ с некоторой дисперсией σ_0^2 (известной или нет).

Таким образом, мы рассматриваем случайную величину X с неизвестной функцией распределения $F(x)$ и плотностью распределения $f(x) > 0$, а величина U может быть как случайной, так и неслучайной. Если U – случайная величина, то предполагается, что ее функция распределения неизвестна и равна $G(x)$, а плотность $g(x) > 0$. Тогда эффект $W = I(X < U)$ есть индикатор события $(X < U)$. Мы будем рассматривать также ситуации, когда $P(\varepsilon = 0) = 1$, т.е. $Y = U$, как крайний случай нашей модели – этот случай мы будем называть прямыми наблюдениями фиксированного или случайного плана. Нашей основной задачей будет следующее:

1) оценить по выборке (y_1, w_1), (y_2, w_2), ..., (y_n, w_n) или по выборке (u_1, w_1), (u_2, w_2), ..., (u_n, w_n) состоятельно (и по возможности эффективно и несмещенно) неизвестную функцию эффективности $F(x) = P(X < U \mid U = x)$;

2) решить задачу межлабораторного сравнения: если мы имеем две выборки объемов n_1 и n_2 и считаем, что в общем случае эти две группы имеют функции эффективности $F_1(x)$ и $F_2(x)$, то требуется ответить на вопрос: имеют ли они одну и ту же функцию эффективности?

Мы различаем случаи:

1) Прямые измерения – измерение проводится без ошибок и измеренная доза есть введенная доза U.

1а) U – неслучайная величина (фиксированный план эксперимента).

1б) U – случайная величина (случайный план эксперимента).

2) Непрямые измерения – измерение проводится с некоторой ошибкой, накладываемой аддитивно, т.е. $Y = U + \varepsilon$, а реакция организма идет на вводимую дозу. В общем случае мы считаем, что есть пара величин (Y, U) с условной плотностью распределения $q(y \mid u)$. В этом случае будем считать, что маргинальная плотность распределения случайной величины Y равна $q(y)$, а совместная плотность (Y, U) равна $s(y, u)$. Если $Y = U + \varepsilon$, то $q(y \mid u) = q(y - u)$.

Если величины X и U независимы, то $F(x) = P(X < x)$, т.е. функция эффективности является функцией распределения случайной величины X. Далее под функцией эффективности $F(x)$ мы будем понимать функцию распределения, специально оговаривая случай, когда X и U зависимы. Таким образом, под функцией эффективности мы понимаем условную вероятность $F(x) = P(X < U \mid U = x)$, которая может быть немонотонной.

Суть предложенного в диссертации метода состоит в том, что на основе построенной модели задача оценки функции эффективности и проверки гипотез сводится к указанным задачам относительно функции регрессии. В качестве оценок функции эффективности мы рассматриваем следующие статистики. Пусть $1/2 < \alpha < 1$ – некоторое заданное число, $K(x)$ – ядерная функция (ядро), $h = h(n) > 0$ – неслучайная последовательность, сходящаяся к нулю при $n \to \infty$. Для случайного плана мы возьмем статистики

$$F_n(x) = \frac{S_{2n,h}(x)}{S_{1n,h}(x)}, \quad AF_n(x) = \frac{AS_{2n}(x)}{AS_{1n}(x)},$$

$$S_{2n,h}(x) = \frac{1}{nh}\sum_{i=1}^{n} W_i K\left(\frac{x - Y_i}{h}\right), \quad S_{1n,h}(x) = \frac{1}{nh}\sum_{i=1}^{n} K\left(\frac{x - Y_i}{h}\right),$$

$$AS_{2n}(x) = \frac{1}{nh}\sum_{i=1}^{n} W_i K\left(\frac{x - Y_i}{h}\right)\frac{S_{2n,h^\alpha}(x)}{S_{2n,h^\alpha}(Y_i)}, \quad AS_{1n}(x) = \frac{1}{nh}\sum_{i=1}^{n} K\left(\frac{x - Y_i}{h}\right)\frac{S_{1n,h^\alpha}(x)}{S_{1n,h^\alpha}(Y_i)}.$$

Для фиксированного плана в качестве оценок функции эффективности мы рассматриваем только числители $S_{2n,h}(x)$ и $AS_{2n}(x)$.

В **разделе 1.2** формулируются основные предположения, при которых рассматриваются эти модели.

Пусть $\|K\|^2 = \int K^2(x)dx$, $\nu^2 = \int x^2 K(x)dx$ и $s(y,u) = g(u)q(y\,|\,u)$.

Для фиксированного плана эксперимента ($U_i = u_i$ – неслучайная величина) предполагаем, что $\max\limits_{i=1,\dots,n} |u_i - u_{i-1}| = O(n^{-1})$, при $n \to \infty$.

Предположения (H).

Последовательность $h = h(n)$ такова, что $h \to 0$, $nh^2 \to \infty$ при $n \to \infty$.

Предположения (K).

Функция $K(x) \ge 0$ является четной, ограниченной, финитной ($K(x) = 0$ для $x \notin [-1,1]$), непрерывной на R, $\|K\|^2 < \infty$, $\int\limits_{-\infty}^{+\infty} K(x)dx = 1$, $\nu^2 < \infty$, $K(x)$ на $[-1,1]$ имеет конечную вариацию.

Условия (L).

Производная плотности $f'(x)$ есть непрерывная функция, причем $\int\limits_{-\infty}^{+\infty} (f'(x))^2 dx < \infty$, а вторая производная $f''(x)$ непрерывна и ограничена на R, $\int\limits_{-\infty}^{+\infty} (f'(x))^4 dx < \infty$, двумерная плотность $s(y,u)$ пары случайных величин (Y,U) имеет вторые непрерывные ограниченные производные на R^2.

Предположения (A).

Весовая функция $\omega(x)$ есть ограниченная неотрицательная финитная функция на R; $\int \omega^2(x)dx < \infty$; $|\omega'(x)| < M < \infty$ для $x \in R$.

В **разделах 1.3** и **1.4** производятся асимптотические разложения рассматриваемых оценок при случайном и фиксированных планах эксперимента соответственно, на базе оценок Надарая-Ватсона, а затем проводится анализ главных членов этих разложений и асимптотически несмещенных оценок (их еще называют $\sqrt{nh}$ – состоятельными оценками), строятся критерии проверки гипотез согласия и однородности. В качестве меры отклонения используются интегрированная квадратичная ошибка (ИКО) для оценок $F_n(x)$ и $AF_n(x)$:

$$I_n = \int\limits_{-\infty}^{+\infty} (F_n(x) - F(x))^2 \omega(x)\,dx, \qquad AI_n = \int\limits_{-\infty}^{+\infty} (AF_n(x) - F(x))^2 \omega(x)\,dx,$$

где $\omega(x)$ – весовая функция, которая удовлетворяет условиям (А).

Другая рассматриваемая мера отклонения – сумма квадратичных уклонений (СКУ) в указанных точках x_j, $j = 1,\dots,m$, для оценок $F_n(x)$ и $AF_n(x)$:

$$S_{n,m}=m^{-1}\sum_{j=1}^{m}\left(F_n(x_j)-F(x_j)\right)^2\omega(x_j),\quad AS_{n,m}=m^{-1}\sum_{j=1}^{m}\left(AF_n(x_j)-F(x_j)\right)^2\omega(x_j).$$

На базе асимптотических распределений ИКО и СКУ мы строим критерии проверки гипотез согласия и однородности двух выборок.

В **главах 2** и **3** исследуется вопрос об асимптотическом распределении ИКО и СКУ для случаев прямых и непрямых наблюдений. В **главе 2** рассматривается фиксированный плана эксперимента, а в **главе 3** – случайный план. В качестве оценки неизвестной функции эффективности рассматривается статистика Надарая-Ватсона и асимптотически несмещенная оценка. Показано, что для фиксированного и случайного планов эксперимента ИКО и СКУ рассматриваемых оценок функции эффективности имеют асимптотически нормальное распределение. Приведем основные результаты для случая прямых наблюдений фиксированного плана эксперимента.

Теорема 2.1.1. *При условиях* (**K**), (**L**), (**H**) *и* (**A**) *и в предположении* $h\to 0$, $nh\to\infty$ *при* $n\to\infty$. *Если* $nh^5\to\lambda$, *то*

$$n^{9/10}(I_n-c(n))\underset{n\to\infty}{\overset{d}{\to}}N(0,4\lambda^{4/5}\sigma_1^2+\lambda^{-1/5}\sigma_3^2),$$

где $\qquad c(n)=\int\limits_{-\infty}^{+\infty}E(F_n(x)-F(x))^2\omega(x)dx,$

$$\sigma_1^2=(1/4)\upsilon^4\int F(x)(1-F(x))(f'(x))^2\omega^2(x)dx<\infty,$$

$$\sigma_3^2=2\int\limits_{-\infty}^{+\infty}F^2(x)(1-F(x))^2\omega^2(x)\,dx\int dv\left(\int K(u)K(u+v)du\right)^2.$$

Теорема 2.1.2. *При условиях* (**K**), (**L**), (**H**) *и* (**A**) *и в предположении* $h\to 0$, $nh^5\to\lambda$ *при* $n\to\infty$, *если* $s(y,u)$ *имеет 4-ые производные, которые ограничены и непрерывны на* R^2, *то*

$$n^{9/10}(AI_n-b(n))\xrightarrow[n\to\infty]{d}N(0,\lambda^{-1/5}\sigma_3^2),$$

где $\quad b(n)=\int\limits_{-\infty}^{+\infty}E(AF_n(x)-F(x))^2\omega(x)\,dx.$

Теорема 2.1.3. *При условиях* (**K**), (**L**), (**H**) *и* (**A**), *при* $h\to 0$, $n\to\infty$ *и фиксированном* m *имеем: если* $nh^5\to\lambda$, *то*

$$n^{4/5}(S_{n,m}-c_m(n))\xrightarrow[n\to\infty]{d}N(0,4\lambda^{3/5}\sigma_1^2+\lambda^{-2/5}\sigma_3^2),$$

где $\qquad c_m(n)=\frac{1}{m}\sum_{j=1}^{m}E(F_n(x_j)-F(x_j))^2\omega(x_j),$

$$\sigma_1^2 = \frac{\upsilon^4 \| K \|^2}{4m^2} \sum_{j=1}^{m} F(x_j)(1 - F(x_j))\big(f'(x_j)\big)^2 \omega^2(x_j) < \infty,$$

$$y_3^2 = \frac{2}{m^2} \sum_{j=1}^{m} F^2(x_j)(1 - F(x_j))^2 \omega^2(x_j) \iint K^2(u) K^2(u+v)\,du\,dv.$$

Теорема 2.1.4. *При условиях* (**K**), (**L**), (**H**) *и* (**A**) *и в предположении* $h \to 0$, $nh^5 \to \lambda$ *при* $n \to \infty$ *и фиксированном m, если* $s(y,u)$ *имеет 4-ые производные, которые ограничены и непрерывны на* R^2,

$$n^{4/5}(AS_{n,m} - b_m(n)) \xrightarrow[n\to\infty]{d} N(0, \lambda^{-2/5}\sigma_3^2),$$

где $\quad b_m(n) = \dfrac{1}{m} \sum_{j=1}^{m} E(AF_n(x_j) - F(x_j))^2 \omega(x_j).$

Соответствующие результаты имеют место для случая прямых наблюдений и случайного плана эксперимента.

Теорема 3.1.1. *При условиях* (**K**), (**A**), (**H**) *и* (**L**) *и в предположении* $h \to 0$, $nh^2 \to \infty$ *при* $n \to \infty$ *и если* $nh^5 \to \lambda$, *то*

$$n^{9/10}(I_n - c(n)) \xrightarrow[n\to\infty]{d} N(0, 4\lambda^{4/5}\sigma_I^2 + \lambda^{-1/5}\sigma_{II}^2),$$

где $\sigma_I^2 = \dfrac{\upsilon^4}{4}\Big(\int \{g''(x)\}^2 F^3(x) g^{-3}(x)(4 + F(x))\omega^2(x)dx +$

$$+ \int \{m''(x)\}^2 F(x) g^{-3}(x)(4F(x) + 1)\omega^2(x)dx -$$

$$- 5\Big(\int g''(x) F^2(x) g^{-1}(x)\omega(x)dx\Big)^2 - 5\Big(\int m''(x) F(x) g^{-1}(x)\omega(x)dx\Big)^2\Big),$$

$$\sigma_{II}^2 = 2\int F^2(y)(F(y)+1)^2 g^{-2}(y)\omega^2(y)dy \int du \Big(\int K(u+v)K(v)dv\Big)^2,$$

$$c(n) = \int E\big(F_n(x) - F(x)\big)^2 \omega(x)dx = \int \big(F(x) ES_{1n,h}(x) - ES_{2n,h}(x)\big)^2 g^{-2}(x)\omega(x)dx +$$

$$+ n^{-1}h^{-1}\|K\|^2 \int F(x) g^{-1}(x)(1 - F(x))\omega(x)dx.$$

Теорема 3.1.2. *При условиях* (**K**), (**A**), (**H**) *и* (**L**) *и в предположении* $h \to 0$, $nh^5 \to \lambda$ *при* $n \to \infty$, *если* $s(y,u)$ *имеет 4-ые производные, которые ограничены и непрерывны на* R^2, *то*

$$n^{9/10}(AI_n - b(n)) \xrightarrow[n\to\infty]{d} N(0, \lambda^{-1/5}\sigma_{II}^2),$$

где $b(n) = \int E(AF_n(x) - F(x))^2 \omega(x)dx.$

Теорема 3.2.1. *При условиях* (**K**), (**A**), (**H**) *и* (**L**) *и в предположении* $h \to 0$, $nh^2 \to \infty$ *при* $n \to \infty$ *и фиксированном* m *и если* $nh^5 \to \lambda$, *то*

$$n^{4/5}(S_{n,m} - k(n)) \xrightarrow[n\to\infty]{d} N(0, 4\lambda^{3/5}\sigma_{Is}^2 + \lambda^{-2/5}\sigma_{IIs}^2),$$

где $\sigma_{Is}^2 = \dfrac{\upsilon^4 \| K \|^2}{4 \; m^2}\Bigg(\sum_{j=1}^{m} \{g''(x_j)\}^2 F^3(x_j) g^{-3}(x_j)(4 + F(x_j))\omega^2(x_j) -$

$$-5\left(\sum_{j=1}^{m} g''(x_j)F^2(x_j)g^{-1}(x_j)\omega(x_j)\right)^2 -5\left(\sum_{j=1}^{m} m''(x_j)F(x_j)g^{-1}(x_j)\omega(x_j)\right)^2 +$$

$$\left.+\sum_{j=1}^{m}\{m''(x_j)\}^2 F(x_j)g^{-3}(x_j)(4F(x_j)+1)\omega^2(x_j)\right),$$

$$\sigma_{IIs}^2 = \frac{2}{m^2}\sum_{j=1}^{m} F^2(x_j)(F(x_j)+1)^2 g^{-2}(x_j)\omega^2(x_j)\int du\left(\int K(u+v)K(v)dv\right)^2,$$

$$k(n)=\frac{1}{m}\sum_{j=1}^{m}\left(F_n(x_j)-F(x_j)\right)^2 \omega\,(x_j)=$$

$$=\frac{1}{m}\sum_{j=1}^{m}\left(F(x_j)ES_{1n,h}(x_j)-ES_{2n,h}(x_j)\right)^2 g^{-2}(x_j)\omega\,(x_j)+$$

$$+n^{-1}h^{-1}m^{-1}\left\|K\right\|^2\sum_{j=1}^{m}F(x_j)(1-F(x_j))g^{-1}(x_j)\omega\,(x_j).$$

Теорема 3.2.2. *При условиях* (**K**)*,* (**A**), (**H**), (**L**) *и в предположении* $h\to 0$, $nh^5 \to \lambda$ *при* $n\to\infty$ *и фиксированном* m, *если* $s(y,u)$ *имеет 4-ые производные, которые ограничены и непрерывны на* R^2, *то*

$$n^{4/5}(AS_{n,m}-t(n))\xrightarrow[n\to\infty]{d} N(0,\lambda^{-2/5}\sigma_{3u}^2),$$

где $t(n)=\frac{1}{m}\sum_{j=1}^{m}E(AF_n(x_j)-F(x_j))^2\omega(x_j)$.

Из этих теорем следует, что при одних и тех же условиях эксперимента, скорость сходимости к своим предельным распределениям у ИКО выше, чем у СКУ, для каждой оценки при одном и том же значении параметра сглаживания.

В **главе 4** рассматривается задача априорного выбора оптимального значения параметра сглаживания h, который присутствует в рассматриваемых оценках функции эффективности. Предложен адаптивный алгоритм кросс-проверки выбора параметра сглаживания для каждого рассматриваемого случая.

Алгоритм:

1) по результатам наблюдений (u_1,w_1), (u_2,w_2), …, (u_n,w_n) вычисляем оценку:

$$F_{nj}^{(h)}(x)=\frac{1}{(n-1)}\sum_{\substack{i=1,\\ i\neq j}}^{n} w_i K_h\left(u_i-x\right)$$

2) формируем функцию кросс-проверки:

$$CV(h)=\frac{1}{n}\sum_{j=1}^{n}(F_{nj}^{(h)}(u_j)-w_j)^2\omega(u_j),$$

где $\omega(y)$ – некоторая весовая функция, удовлетворяющая условиям (**A**).

3) определяем оптимальное значение h: $H=\arg\min_h(CV(h))$.

Показано, что данный алгоритм является состоятельным и приводит к асимптотически оптимальному значению h_0. Кроме того, оценка H параметра сглаживания является асимптотически нормальной, т.е. $n^{3/10}(H-h_0)\xrightarrow[n\to\infty]{d} N(0,\sigma_1^2)$.

В **приложении П1** построен и исследован статистический критерий проверки гипотезы о монотонности неизвестной функции эффективности на основе статистики L_2–уклонения, полученной с помощью комбинации монотонной оценки обратной функции эффективности (которая сама является монотонной) и оценок прямой функции эффективности:

$$\phi_{nh}(t)=\frac{1}{h^{\gamma}}\int_0^1\int_{-\infty}^t K\left(\frac{F_n(v)-u}{h^{\gamma}}\right)dudv,\quad \text{где } 5/4<\gamma<11/8.$$

Доказана состоятельность и асимптотическая нормальность этих оценок при нуль-гипотезе H_0: $F(x)$ – строго возрастает. Рассмотрен пример: результаты клинической эффективности аллоксима в комплексном лечении отравлений фосфорорганическими инсектицидами, в котором гипотеза о монотонности отвергается при уровне значимости 0,05.

Пусть $\quad T_n=\int_0^1\left(\phi_{nh}\left(F_n(x)\right)-x\right)^2dx.$

Она является тестовой статистикой для проверки гипотезы монотонности.

Теорема П1.2. *При условиях* (**K**), (**H**) *и* (**L**), $h=Mn^{-1/5}$, $M\in(0,\infty)$, *если* $K(x)$ *дважды непрерывна дифференцируема на* $[-1,1]$ *и* $\int_0^1 K''(x)dx\neq 0$, *то*

$$nh^{(9-8\gamma)/2}\left(T_n-\frac{h^{4\gamma}\upsilon^4}{4}B_n\right)\xrightarrow[n\to\infty]{} N(0,y^2),$$

где $\sigma^2=\dfrac{\upsilon^8}{4}\left(\int_0^1 F^2(x)(1-F(x))^2f^{-2}(x)(F'(x))^{-12}dx\right)\left(\int_0^1\left(\int_0^1 K''(x)K''(x+z)dx\right)dz\right),$

$$B_n=\frac{1}{nh^5}\int_0^1\frac{F(x)(1-F(x))}{f(x)\{F'(x)\}^6}dx\int_{-1}^1\left(K''(y)\right)^2dy+\int_0^1\frac{(F''(F(x)))^2}{(F'(F(x)))^4}dx.$$

Используя результат теоремы П1.2 мы строим статистический критерий проверки гипотезы монотонности неизвестной функции эффективности на основе статистики T_n. Критерий имеет вид: отклонить гипотезу H_0: $F(x)$ – строго возрастает, если

$$\left|nh^{(9-8\gamma)/2}y^{-1}\left(T_n-\frac{h^{4\gamma}\upsilon^4}{4}B_n\right)\right|>z_{1-\frac{\alpha}{2}},$$

где z_β – квантиль порядка β стандартного нормального распределения. Поскольку функция эффективности $F(x)$ неизвестна, то в σ и B_n вместо нее мы подставляем оценку $F_n(x)$. Асимптотические свойства критерия при этом сохраняются.

В **приложении П2** теоретические результаты, полученные в главах 2, 3 и приложении П1, применяются для анализа как модельных, так и реальных экспериментальных данных. С помощью имитационного моделирования производится численная оценка мощности рассмотренных критериев. Моделирование проводится для фиксированного плана эксперимента при наличии погрешности измерения, поскольку именно этот случай в основном отражает применяемую методику проведения клинических испытаний лекарственных препаратов. На основе анализа результатов проведенного моделирования делается вывод о применении статистических критериев, для следующих случаев:

1) Моделируются прямые наблюдения. Методом Монте-Карло производится оценка мощности критерия согласия. Показано, что функция мощности при фиксированном размере критерия зависит от расстояния между проверяемой гипотезой и альтернативой, а также от объема выборки.

2) Используется критерий для прямых наблюдений на выборке непрямых наблюдений. Здесь размер критерия увеличивается по мере роста дисперсии ошибки, а мощность падает. Численными методами показано что, если границы для дисперсии ошибки известны, то уменьшение мощности можно компенсировать за счет устранения погрешности наблюдений и уменьшения уровня значимости.

Таким образом, показано, что построенные тесты являются устойчивыми при отклонении от предполагаемых моделей и незначительно теряют в мощности: при уровне значимости 0,05, при нормальном распределении с единичной дисперсией мощность критериев согласия не ниже 0.3, если разность между математическими ожиданиями нулевой и альтернативной гипотез не менее, чем 0.25. По реальным данным иллюстрируется применение критерия проверки монотонности, рассмотренного в приложении П1, и однородности двух выборок.

В **приложениях П3 – П6** приводятся доказательства теорем, формулировка которых имеется в основном тексте, но схема доказательств которых повторяет рассуждения основных теорем. Приведен листинг кода ActiveX компонента и разработанной на его основе диалоговой программы, позволяющей строить оценку функции эффективности, проверять простую гипотезу о ее виде и гипотезу о строгой монотонности функции эффективности.

Список опубликованных работ по теме диссертации.

Статьи в журналах, периодических изданиях, включенных в список ВАК РФ

1. Криштопенко, Д. С. Асимптотические распределения интегрированных квадратичных ошибок оценок функции распределения в зависимости доза-эффект / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // Обозрение Прикладной и Промышленной Математики. – М.: изд-во ТВП. – 2005. – Т.12, в.3. – С. 665-667.
2. Криштопенко, Д. С. Оценивание распределений для интегрированных квадратичных ошибок оценок функции распределения в зависимости доза-эффект в случае непрямых наблюдений / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // Обозрение Прикладной и Промышленной Математики. – М.: изд-во ТВП. – т. 13, вып. 6. – 2006. – С. 1089-1090.
3. Криштопенко, Д. С. Распределение интегрированных квадратичных ошибок несмещенных ядерных оценок функции распределения по интервальным цензурированным данным / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // Нелинейный мир. – М.: РАДИОТЕХНИКА. – Т. 5, № 1-2. – 2007. – С. 20-30.
4. Криштопенко, Д. С. Оценивание распределений в зависимости доза-эффект при фиксированном плане эксперимента в случае непрямых наблюдений / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // Вестник Нижегородского университета» – Н. Новгород: изд-во Нижегородского ун-та. – № 2, 2007. – С. 158-164.
5. Криштопенко, Д. С. Асимптотические распределения суммируемых квадратичных уклонений оценок функции распределения в зависимости доза-эффект / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // Обозрение Прикладной и Промышленной Математики. – М.: изд-во ТВП. – Т. 14, в. 4. – 2007. – С. 666-668.
6. Криштопенко, Д. С. Асимптотические распределения интегрированных квадратичных ошибок оценок Надарая-Ватсона в зависимости «доза-эффект» / Д. С. Криштопенко // Обозрение Прикладной и Промышленной Математики. – М.: изд-во ТВП. – 2007. – Т. 14, в. 5. – С. 834-837.
7. Криштопенко, Д. С. Дискретные аналоги интегрированных квадратичных уклонений оценок функции распределения в зависимости «доза-эффект» / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // Обозрение Прикладной и Промышленной Математики. – М.: изд-во ТВП. – 2008. – Т. 15, в. 3. – С. 571-572.
8. Криштопенко, Д. С. Тестирование монотонных функций эффективности по неполным наблюдениям в случае непрямых наблюдений / Д. С. Криштопенко, М.С. Тихов // Обозрение Прикладной и Промышленной Математики. – М.: изд-во ТВП. – 2008. – Т. 15, в. 4. – С. 648-649.
9. Криштопенко, Д. С. Критерий монотонности функции эффективности в модели доза-эффект / Д. С. Криштопенко, М.С. Тихов // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – Н. Новгород: изд-во ННГУ. – 2009. – № 1. – С. 128-134.

Статьи и материалы конференций

10. Криштопенко, Д. С. Предельные теоремы для интегрированных квадратичных ошибок непараметрических оценок функции распределения в зависимости доза-эффект / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // «Предельные теоремы теории вероятностей и их приложения»: материалы V-й международной Ферганской конференцию. – Ташкент: изд-во НУУЗ. – 2005. – С. 168-172.
11. Криштопенко, Д. С. Оценивание распределений в зависимости доза-эффект при фиксированном плане эксперимента / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // Статистические методы оценивания и проверки гипотез. – Пермь: изд-во Пермского ун-та. – 2006. – С. 66-77.
12. Tikhov, M. S. Asymptotic distributions for integrated square error at the fixed plan of experiment / M. S Tikhov, D. S. Krishtopenko // «9th Vilnius Conference on Probability Theory and Mathematical Statistics»: Abstract of Communication. – Mat. Inform. Inst. – Vilnius: pub. PC MII. – 2006. – P. 312-314.
13. Криштопенко, Д. С. Асимптотическая нормальность интегрированных квадратичных ошибок ядерных оценок функции в зависимости доза-эффект в модели свертки / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // Статистические методы оценивания и проверки гипотез. – Пермь: изд-во Пермского ун-та. – 2007. – С. 82-97.
14. Tikhov, M. S. Asymptotic normality of the integrated square error of a distribution function estimators in dependence dose-response indirect observations / M. S Tikhov, D. S. Krishtopenko // XIIth International Conference on Applied Stochastic Models and Data Analysis (ASMDA): book of abstracts. – Chania, Crete, Greece.:ed. C. H. Skiadas. – ed. C. H. Skiadas – 2007. – P. 180.
15. Криштопенко, Д. С. Непараметрический статистический анализ в зависимости доза-эффект / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // Сборник тезисов: XIV Международной конференции «Математика. Компьютер. Образование». – Пущино, М. – Иж.: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика». – в. 14– 2007. – С. 142.
16. Криштопенко, Д. С. Проверка гипотез согласия и однородности в зависимости доза-эффект / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // Материалы 8-й Международной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные проблемы науки и образования» – Алушта: изд-во ХаГУ. – 2007. – С. 67.
17. Криштопенко, Д. С. Выбор математической модели зависимости доза-эффект и ее применения / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // Материалы III Межвузовской научно-практической конференции «Математическое моделирование и информационные технологии в сфере обслуживания потребителей». – Сочи: изд-во СГУТКД. – 2007. – С. 86-88.
18. Криштопенко, Д. С. Исследование оценок функции распределения в зависимости доза-эффект / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов, М. В. Ярощук // Материалы XX Международной научной конференции «Математические мето-

ды в технике и технологиях». – Яросл.: изд-во ЯГТУ – 2007. – Т. 3. – С. 171-175.
19. Tikhov, M. S. Asymptotic behavior of the summarized square error in dependence dose-effect for indirect observations / M. S Tikhov, D. S. Krishtopenko // Computer Data Analysis and Modeling: Proc. of 8th Intern. Conf. – Minsk: pub. PC BGU – 2007. – b.2. – P. 42-45.
20. Tikhov, M. S. Asymptotic normality of the integrated square error at the fixed plan of experiment for indirect observations / M. S. Tikhov, D. S. Krishtopenko, M. V. Yarochuk // Computer Modeling and New Technologies. – Riga, Latvia: pub. PC TTI – 2007. – Vol. 11, No.1. – P. 46-56.
21. Криштопенко, Д. С. Непараметрический статистический анализ в зависимости доза-эффект / Криштопенко Д.С., Куликов М.С. // XVII ВНТК «Соврем. Пробл. Мат. и естест.»: материалы ВНТК (Computer-Based Conferences). – Нижний Новгород: ННИМП «Диалог». – 2007. – С. 13.
22. Криштопенко, Д. С. Асимптотическое поведение сумм квадратичных ошибок оценок функции распределения по непрямым наблюдениям в зависимости доза-эффект / Д. С. Криштопенко // Материалы межд. междисц. научн конф. «Синергетика в естеств. науках». – Тверь: изд-во ТвГУ – 2007. – С. 84-87.
23. Криштопенко, Д. С. Предельные распределения суммируемых квадратичных ошибок оценок функции распределения в зависимости доза-эффект при случайном плане эксперимента / Д. С. Криштопенко, М.С. Тихов // Материалы республиканской научной конференции «Современные проблемы математики, механики и информационных технологий». – Ташкент: изд-во НУУЗ. – 2008. – С. 262-265.
24. Криштопенко, Д. С. Оценивание монотонных функций эффективности в модели доза-эффект / Д.С. Криштопенко, М.С. Тихов // Актуальные задачи математического моделирования и информационных технологий: материалы IV Всероссийской научно-практической конференции. – Сочи: изд-во СГУТ КД. – 2008. – С. 139-140.
25. Криштопенко, Д. С. Непараметрическая оценка монотонной функции эффективности в зависимости доза-эффект / Д. С. Криштопенко, М.С. Тихов // Статистические методы оценивания и проверки гипотез: межвуз. сб. научн. тр. – Пермь: изд-во Пермского ун-та. – 2008. – С. 107-120.
26. Криштопенко, Д. С. Асимптотическое поведение монотонных оценок функции эффективности в зависимости доза-эффект / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // «Probability Theory, Random Processes, Mathematical Statistics and Applications»: Proc. of the Intern. Scien. Conf. – Minsk: PC BSU–2008. – p. 335-343.
27. Криштопенко, Д. С. Моделирование зависимости доза-эффект и численное исследование свойств статистических оценок функции эффективности / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // Вычислительные технологии и матем.

моделирование: Матер. республ. науч. конф. – Ташкент: НУУз им. М. Улугбека, фил. МГУ им. М. В. Ломоносова в г. Ташкенте. – 2009. – С. 111-112.
28. Криштопенко, Д. С. Исследование свойств статистических оценок функции эффективности зависимости доза-эффект в среде MATLAB / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // Проектирование инженерных и научных приложений в среде MATLAB: Труды IV Всероссийской научной конференции / сост. И. С. Пономарева. – Астрахань: Изд. дом «Астраханский ун-т». – 2009. – С. 672.
29. Криштопенко, Д. С. Статистические оценки функции эффективности зависимости доза-эффект / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // “Проектирование инженерных и научных приложений в среде MATLAB: Труды IV Всероссийской научной конференции / сост. И. С. Пономарева. – Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет». – 2009. – С. 645-649.
30. Криштопенко, Д. С. Выбор параметра сглаживания несмещенной оценки функции эффективности в зависимости доза-эффект / Д. С. Криштопенко, М. С. Тихов // Теория вероятностей, математическая статистика и их приложения: сб. научн. статей. – Минск: изд-во РИВШ. – 2010. – С. 332-337.

Криштопенко Дмитрий Сергеевич

ТЕСТИРОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ДОЗА-ЭФФЕКТ

Подписано в печать 08.11.2010. Формат 60×84 $^{1}/_{16}$. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 676.

Отпечатано в Центре цифровой печати Нижегородского госуниверситета.
603950. г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23.