УДК 513.563

В.Г. Панов, Ю.В. Нагребецкая

АЛГЕБРАИЧЕСКАЯ ТРАКТОВКА ДВУХФАКТОРНОЙ БИНАРНОЙ ТЕОРИИ ДОСТАТОЧНЫХ ПРИЧИН

Панов В.Г., Нагребецкая Ю.В. **Алгебраическая трактовка двухфакторной бинарной теории достаточных причин**

Аннотация. Анализируется понятие взаимодействия в контексте модели эксперимента с двумя бинарными факторами и бинарным откликом (бинарный эксперимент). Разрабатывается математическая модель, использующая концепцию достаточных причин для двух бинарных факторов. Проведена формализация бинарного эксперимента в терминах теории булевых функций. Выделены аксиомы симметрий понятия взаимодействия в бинарном эксперименте, которые порождают группу автоморфизмов свободной булевой алгебры этого эксперимента. Представлена полная классификация типов взаимодействия двух бинарных факторов, а также приведена их геометрическая интерпретация.

Ключевые слова: модель достаточных причин, взаимодействие бинарных факторов, булева алгебра, группа всех симметрий квадрата, орбиты действия группы.

Panov V.G., Nagrebetskaya J.V. **An algebraic interpretation of 2-factor binary sufficient component cause theory**

Abstract. The concept of interaction of two binary factors in the experiment with a binary outcome is considered. A mathematical model is developed for two binary factors within the sufficient component cause framework. A formalization of the binary experiment is provided in terms of Boolean functions theory. Axioms of symmetry of the interaction in binary experiment is focused and formalized as automorphisms over corresponding free Boolean algebra. Complete classification of interaction types in binary experiment is presented as well as their geometric interpretation.

Keywords: sufficient component cause framework, binary factors' interaction, Boolean algebra, square symmetry group, group action orbit.

1. Введение. В последнее время в экспериментальной медицине возникло направление, которое ставит своей целью получение точных заключений о причинах, путях протекания и особенностях взаимодействия биологических и физико-химических процессов в человеческом организме на основе имеющихся медицинских данных. Оно получило название *клиническая эпидемиология*, или *доказательная медицина* [7], [9], [11], [17]. Одной из важных проблем доказательной медицины является задача обнаружения взаимодействия факторов, влияющих на исследуемый объект, например, взаимодействие лекарств или токсических добавок в организме человека или подопытного животного. При этом понимание термина «взаимодействие» остаётся на интуитивном уровне, т.е. неопределяемым. Сложность этой проблемы, кроме прочего, связана с тем, что не всегда статистические методы могут обнаружить сложное и нелинейное взаимодействие факторов, опосредованное их взаимодействием с той биологической средой, в которой они присутствуют и с которой они также взаимодействуют [1, 13, 18, 20].

Основой рассматриваемой в статье формальной модели является концепция достаточных причин (sufficient component cause framework) [9, 19], [21, 22, 23]. В работе [19] К. Ротман определил причинность как собрание различных причинных механизмов, каждый из которых достаточен для получения данного исхода. Эти причинные механизмы Ротман назвал «достаточными причинами» (sufficient causes) и представлял их как *минимальное* множество действий, событий или состояний, которые вместе запускают процесс, с необходимостью приводящий к данному исходу. Для любого исхода данного отклика, как правило, будет много различных достаточных причин, т.е. много разных причинных механизмов, посредством которых данный исход может произойти. Каждая причина включает в себя различные компоненты (факторы), которые называются так же *необходимыми причинами*.

Отметим, что особенность медико-биологического понимания термина «взаимодействие» состоит в том, что оно обнаруживается опосредованно через влияние каждого фактора на активную биологическую среду. Так, например, известно нефротоксическое действие таких металлов как кадмий и свинец (см. например, [26]). Вопрос о характере их совместного нефротоксического действия весьма важен для оценки рисков, и он оказывается *антагонистическим* [27].

В рассматриваемой ниже ситуации полностью бинарного эксперимента, т.е. двух действующих факторов и отклика, принимающих только два различных значения, имеется всего $16 = 2^{2^2}$ возможных сочетаний значений факторов X_1, X_2 и отклика D. В работах [15, 16] была предложена классификация этих сочетаний на некоторые классы, которые отражают те или иные формы взаимодействия достаточных причин или отсутствие такого взаимодействия. Эту классификацию критиковали Гринленд и Пул [14], считая, что такая классификация должна быть инвариантна относительно замен символов (меток), различающих значения факторов X_1, X_2. Там же авторы предложили разбить эти отклики на классы эквивалентности, которые инвариантны относительно выбора меток значений уровней факторов X_1, X_2. Они также заметили, что для некоторой группы откликов, очевидно, не представляющих взаимодействия, например, однофакторных, выполняется равенство (E — оператор математического ожидания)

$$\begin{gathered} E[D=1 \mid X_1=1, X_2=1] - E[D=1 \mid X_1=0, X_2=0] = \\ = (E[D=1 \mid X_1=1, X_2=0)] - E[D=1 \mid X_1=0, X_2=0]) + \\ + (E[D=1 \mid X_1=0, X_2=1] - E[D=1 \mid X_1=0, X_2=0]), \end{gathered} \tag{1}$$

которое выражает *равенство эффектов в шкале разностей рисков* [16, 17, 28]. Следовательно, можно сказать, что в классификации Гринленда-Пула нарушение равенства (1) служит характеристикой наличия того или иного типа взаимодействия факторов X_1, X_2.

В работах [21, 22, 23, 24] был проведен более тщательный анализ классификации Гринленда-Пула. В связи с проблемой обнаружения *синергизма*, понимаемого как наличие *дополнительного эффекта* при совместном действии факторов по сравнению с суммой эффектов при их раздельном воздействии, было предложено выделить класс откликов, каждый из которых называется «выражающим определённую взаимозависимость» (definite interdependence) причин. Любой отклик из этого класса характеризует наличие синергизма между факторами.

Отметим, что эти работы основаны на анализе понятия взаимодействия в медико-биологическом контексте. В частности, как правило, выводы делаются на основе анализа примеров. Это ограничивает возможность распространения этих выводов на случай большего числа бинарных переменных или небинарный случай вообще.

Рассмотрим подробнее используемые в дальнейшем понятия. Для краткости мы будем называть компоненты X_1, X_2 достаточных причин *факторами*. Так как в данной работе не рассматриваются статистические вопросы, то конфликта терминов не возникает. Событие D (*отклик*) и действующие на него факторы X_1, X_2 считаются бинарными, т.е. имеющими только два уровня, условно обозначаемых 0 и 1. Важно отметить, что в рассматриваемой здесь теории уровни 0 и 1 являются только условными метками для различения уровней фактора и не служат показателями того, есть воздействие фактора или нет. Необходимость такого условного кодирования определяется особенностями медико-биологического эксперимента. Например, известны заболевания, которые возникают не только от того, что на организм действует тот или иной патогенный фактор, но и от дисфункции некоторых составляющих организма. В частности, многие генетические заболевания связаны с отсутствием генов, вырабатывающих необходимый белок, или блокированием таких генов при репликации ДНК.

Бинарный опыт состоит в воздействии на каждого испытуемого двух бинарных факторов при всевозможных сочетаниях уровней этих факторов. При этом регистрируется, наступило ли событие D при каждом отдельном испытании или нет. Подобно [21, 22], мы можем считать исход D некоторой булевой функцией [2, 12] от переменных X_1, X_2. Основная проблема состоит в том, чтобы из непосредственно наблюдаемых откликов установить, присутствует или нет взаимодействие факторов. Теоретические исследования для двух бинарных переменных на протяжении последних 20 лет [14, 15, 16], [21, 22, 23, 24, 25] привели к следующей формуле [21]:

$$\begin{aligned} D = a_0 \vee a_1 X_1 \vee a_2 \overline{X}_1 \vee a_3 X_2 \vee a_4 \overline{X}_2 \vee \\ \vee a_5 X_1 X_2 \vee a_6 \overline{X}_1 X_2 \vee a_7 X_1 \overline{X}_2 \vee a_8 \overline{X}_1 \overline{X}_2 \end{aligned} \qquad (2)$$

В формуле (2) $X_1 X_2$ означает конъюнкцию факторов, $\overline{X}_i$ — отрицание (дополнение) фактора X_i, $\vee$ — знак дизъюнкции. Таким образом, фактически вместо переменных, обозначающих факторы, вводятся булевы переменные. Каждую элементарную конъюнкцию [12], входящую в эту формулу, авторы работы [22] называют также *определяющей достаточной причиной* (determinative sufficient cause). В этой же работе авторы следующим образом формализуют понятие *достаточной причины* (sufficient cause), введённое ранее Ротманом: необходимая причина (фактор) X_i *формирует достаточную причину* для значения $D = 1$ отклика D, если из равенства $X_i = 1$ следует равенство $D = 1$. Соответственно, факторы X_1, X_2 *формирует достаточную причину* для значения $D = 1$ отклика D, если из равенств $X_1 = X_2 = 1$ следует равенство $D = 1$. В рамках математической логики нетрудно показать, что понятия достаточной причины и определяющей достаточной причины равносильны.

Булевы коэффициенты a_i зависят от испытуемого и являются индикаторами присутствия того или иного сочетания факторов в формуле (2). Важно отметить, что такое представление неоднозначно, например, $D = X_1 \vee X_2$ и $D = X_1\overline{X}_2 \vee \overline{X}_1 X_2 \vee X_1 X_2$, что затрудняет классификацию взаимодействия факторов в данном подходе.

Заметим, что анализ взаимодействия на основе работ [21, 22, 23, 24] приводит к следующим сложностям:

1) интерпретация полученных выводов несогласованна, так как связана с неоднозначностью самого разложения (2) для данного отклика, т.е. с неоднозначностью восстановления разложения (2) по отклику;

2) остаётся некоторая произвольность в отнесении типов откликов к тем, в которых проявляется то или иное взаимодействие факторов или не проявляется никакое взаимодействие вообще;

3) основой практических выводов о наличии взаимодействия является нарушение равенства (1), которое имеет статистический характер. Следовательно, проверка нарушения этого равенства требует привлечения соответствующих статистических методов, в частности, проверку статистической значимости. Здесь возникают обычные требования достаточного объёма выборочных данных для получения значимых результатов, что не всегда возможно.

В целом, описанные сложности в совокупности с эмпирическим способом получения классификации делают трудновыполнимым распространение результатов, имеющих место в случае двух факторов.

Ниже предложена математическая модель, устраняющая указанные сложности для двух бинарных факторов и позволяющая полностью описать все типы взаимодействия этих факторов на основе внутренних формальных свойств бинарного эксперимента. Большинство результатов анонсировано в [10].

2. Необходимые сведения о булевых функциях. Бинарным факторам X_1, X_2 поставим в соответствие булевы переменные x_1, x_2, а откликам, возникающим при воздействии факторов X_1, X_2, сопоставим булевы функции от x_1, x_2. Таким образом, весь набор возможных откликов представляет собой множество $\mathbb{B}(x_1, x_2)$ всех булевых функций от двух переменных. На множестве $\mathbb{B}(x_1, x_2)$ можно ввести различные структуры (см., например, [5]), некоторые из которых мы будем использовать в дальнейшем.

Относительно операций конъюнкции, дизъюнкции и отрицания (дополнения) множество $\mathbb{B}(x_1, x_2)$ образует свободную булеву алгебру, которую будем обозначать $(\mathbb{B}(x_1, x_2), \sigma_1)$, где $\sigma_1 = (\cdot, \vee, \bar{}, 0, 1)$ — сигнатура этой алгебры [5, 8].

Кроме операции дизъюнкции рассмотрим операцию сложения по модулю 2, которая будет обозначаться плюсом. При $ab = 0$ выполняется равенство $a + b = a \vee b$. Относительно операций из сигнатуры $\sigma_2 = (\cdot, +, \ 0, 1)$ множество $\mathbb{B}(x_1, x_2)$ является свободным булевым кольцом [2, 8], которое будем обозначать $(\mathbb{B}(x_1, x_2), \sigma_2)$.

Произвольной булевой функции $f(x_1, x_2) \in \mathbb{B}(x_1, x_2)$ сопоставим строку $(f(0,0), f(0,1), f(1,0), f(1,1))$. Тем самым устанавливается изоморфизм [4] алгебры (кольца) $\mathbb{B}(x_1, x_2)$ и алгебры (кольца) $\mathbb{B}^4$ с соответствующей сигнатурой, где $\mathbb{B} = \{0, 1\}$.

Каждая булева функция $f(x_1, x_2)$ из $\mathbb{B}(x_1, x_2)$ может быть представлена единственным образом в виде

$$f(x_1, x_2) = f_{00}\bar{x}_1\bar{x}_2 \vee f_{01}\bar{x}_1 x_2 \vee f_{10} x_1 \bar{x}_2 \vee f_{11} x_1 x_2 = \bigvee_{\alpha, \beta \in \mathbb{B}} f_{\alpha\beta} x_1^{\alpha} x_2^{\beta}, \tag{3}$$

где $f_{\alpha\beta} = f(\alpha, \beta), \ \alpha, \beta \in \mathbb{B}, \ x_i^{\gamma} = \begin{cases} x_i, \text{ если } \gamma = 1, \\ \bar{x}_i, \text{ если } \gamma = 0. \end{cases}$

Для не равной тождественно нулю булевой функции это следует из теоремы о представлении такой функции в совершенной дизъюнктивной нормальной форме (СДНФ) [2, 12], в обратном случае можно принять по определению $f_{\alpha\beta} = 0$ для всех $\alpha, \beta \in \mathbb{B}$.

Сравнивая формулу (3) с формулой (2), можно сделать вывод, что в представлении (2) первые коэффициенты можно взять нулевыми: $a_0 = a_1 = a_2 = a_3 = a_4 = 0$, а остальные коэффициенты взять равными $a_5 = D(1,1)$, $a_6 = D(0,1)$, $a_7 = D(1,0)$, $a_8 = D(0,0)$.

Так как конъюнкция любых двух различных элементарных конъюнкций в формуле (3) равна нулю, имеем представление любой булевой функции в следующем виде

$$f(x_1, x_2) = f_{00}\bar{x}_1\bar{x}_2 + f_{01}\bar{x}_1 x_2 + f_{10} x_1 \bar{x}_2 + f_{11} x_1 x_2, \tag{4}$$

причём это представление, как и представление (3), однозначно.

Воспользуемся представлением (4) для классификации булевых функций по типам, которые должны отражать взаимодействие факторов X_1, X_2. Начнём с того, что отметим следующие очевидные свойства понятия «взаимодействие» в рассматриваемой задаче:

1) если факторы X_1, X_2 взаимодействуют, то и факторы X_2, X_1 взаимодействуют;

2) если факторы X_1, X_2 взаимодействуют, то и факторы $\overline{X}_1, X_2$ взаимодействуют.

Первое свойство не вызывает возражений, а по поводу второго напомним сказанное во Введении. Приписывание фактору значений 1 и 0 является вопросом соглашения и не обязательно означает наличие или отсутствие самого фактора. Из этих свойств следует, что если X_1, X_2 — взаимодействующие факторы, то и факторы в каждой паре $\overline{X}_1, X_2$; $X_1, \overline{X}_2$; $\overline{X}_1, \overline{X}_2$ также взаимодействуют.

Для булевых переменных x_1, x_2 выписанные выше свойства 1), 2) приводят к отображениям S_1, S_2 множества свободных образующих [8] $\{x_1, x_2\}$ алгебры $\mathbb{B}(x_1, x_2)$ во множество $X = \{x_1, x_2, \bar{x}_1, \bar{x}_2\}$, а значит, и во множество $\mathbb{B}(x_1, x_2)$, по правилам

$$\begin{array}{ll} S_1(x_1) = x_2, & S_1(x_2) = x_1 \\ S_2(x_1) = \bar{x}_1, & S_2(x_2) = x_2 \end{array} \tag{5}$$

Так как алгебра $\mathbb{B}(x_1, x_2)$ свободна, а преобразования S_1, S_2 заданы на её образующих x_1, x_2, то при необходимости S_1, S_2 будут рассматриваться как эндоморфизмы [4] алгебры $\mathbb{B}(x_1, x_2)$, действующие следующим образом

$$S_i(f(x_1, x_2)) = f_{00}S_i(\bar{x}_1\bar{x}_2) + f_{01}S_i(\bar{x}_1x_2) + f_{10}S_i(x_1\bar{x}_2) + f_{11}S_i(x_1x_2), \tag{6}$$

где

$$S_1\left(x_1^{\alpha}x_2^{\beta}\right) = x_1^{\beta}x_2^{\alpha},\ S_2\left(x_1^{\alpha}x_2^{\beta}\right) = x_1^{\bar{\alpha}}x_2^{\beta},\ \bar{\alpha} = 1 - \alpha,\ \alpha, \beta \in \mathbb{B} \tag{7}$$

Обозначим через G группу [4], порожденную преобразованиями S_1, S_2 булевой алгебры $\mathbb{B}(x_1, x_2)$, а через G_Y — группу, состоящую из ограничений всех преобразований из группы G на множество
$Y = \{\bar{x}_1\bar{x}_2, \bar{x}_1x_2, x_1\bar{x}_2, x_1x_2\}$. Из формулы (6) следует, что для любых $S \in G$ и $f(x_1, x_2) \in \mathbb{B}(x_1, x_2)$ справедливо равенство

$$S(f(x_1, x_2)) = f_{00}S(\bar{x}_1\bar{x}_2) + f_{01}S(\bar{x}_1x_2) + f_{10}S(x_1\bar{x}_2) + f_{11}S(x_1x_2). \tag{8}$$

Формула (8) показывает, что любое преобразование из группы G однозначно восстанавливается из своего ограничения на множество Y. Нетрудно показать, что группу G_Y можно считать группой всех симметрий единичного квадрата [4]. Это будет означать, что группа G изоморфна группе всех симметрий квадрата.

Пусть Г — единичный квадрат на плоскости, вершины которого имеют координаты из множества $\mathbb{B}^2$. Сопоставим подобно [12] произвольной булевой функции $f(x_1, x_2) \in \mathbb{B}(x_1, x_2)$ то множество вершин квадрата Г, на котором эта функция равна 1, т.е. множество

$$\left\{(\alpha, \beta) \in \mathbb{B}^2 \mid f_{\alpha\beta} = 1\right\}.$$

Таким образом устанавливается изоморфизм φ между булевой алгеброй $\mathbb{B}(x_1, x_2)$ и булеаном множества $\mathbb{B}^2$ вершин квадрата [2, 4].

Пример 1. Так, булевой функции $x_1\bar{x}_2$ соответствует множество $\{(1,0)\}$, а булевой функции $\bar{x}_1\bar{x}_2 + x_1\bar{x}_2 + x_1x_2$ — множество $\{(0,0),(1,0),(1,1)\}$.

Заметим, что построеный изоморфизм φ отображает для любых $\alpha, \beta \in \mathbb{B}$ булеву функцию $x_1^{\alpha}x_2^{\beta} \in Y$ во множество $\{(\alpha, \beta)\}$, состоящее из какой-то одной вершины квадрата Г. Поэтому группу G_Y можно считать некоторой группой перестановок вершин этого квадрата. А из формулы (8) и из построения изоморфизма φ следует, что группу G можно считать некоторой группой перестановок подмножеств множества $\mathbb{B}^2$ вершин квадрата Г.

Рассмотрим преобразование $S_3 = S_1S_2S_1$. Из формул (5) получаем, что для него выполняются равенства

$$S_3(x_1) = x_1, \quad S_3(x_2) = \bar{x}_2.$$

Таким образом,

$$S_3\left(x_1^{\alpha}x_2^{\beta}\right) = x_1^{\alpha}x_2^{\bar{\beta}},\ \alpha, \beta \in \mathbb{B}. \tag{9}$$

Преобразование S_2 (S_3) меняет в каждой булевой функции переменную x_1 (x_2) на её отрицание, а преобразование S_1 меняет местами переменные x_1 и x_2. Так как преобразование S_3 выражается через преобразования S_1, S_2, то группа G_Y порождена ограничениями на множество Y преобразований S_1, S_2 и S_3.

Геометрически ограничения преобразований S_2 и S_3 на множество вершин $\mathbb{B}^2$ квадрата Г являются симметриями относительно вертикальной и горизонтальной осей симметрии этого квадрата, а ограничение преобразования S_1 является симметрией относительно диагонали квадрата. Поэтому группа G_Y является группой всех симметрий квадрата Г. Эта группа порождена следующими преобразованиями: поворотом квадрата на прямой угол и симметрией относительно центра квадрата [3].

Действие произвольного преобразования S из группы G на булеву функцию $f(x_1, x_2)$ можно описать следующим образом

$$S(f(x_1,x_2)) = \\ = f_{S^{-1}(0,0)}\bar{x}_1\bar{x}_2 + f_{S^{-1}(0,1)}\bar{x}_1 x_2 + f_{S^{-1}(1,0)} x_1\bar{x}_2 + f_{S^{-1}(1,1)} x_1 x_2. \quad (10)$$

Для соответствующей строки «координат» этой булевой функции, получим формулу

$$S\left(f_{00}, f_{01}, f_{10}, f_{11}\right) = \left(f_{S^{-1}(0,0)}, f_{S^{-1}(0,1)}, f_{S^{-1}(1,0)}, f_{S^{-1}(1,1)}\right).$$

3. Описание орбит действия группы G. Действие группы G на алгебре $\mathbb{B}\left(x_1, x_2\right)$ вызывает разбиение множества $\mathbb{B}\left(x_1, x_2\right)$ на непересекающиеся орбиты [4]. Так как группа G порождена преобразованиями S_1, S_2, которые формализуют свойства взаимодействия в бинарном эксперименте, то полученное разбиение булевой алгебры $\mathbb{B}\left(x_1, x_2\right)$ является некоторой классификацией типов взаимодействия факторов. Ниже мы сопоставим ее с известной классификацией из работ [14], [21, 22, 23, 24].

Булевы функции f и g лежат в одной орбите относительно действия группы G тогда и только тогда, когда найдется такое преобразование $S \in G$, что $g = S(f)$.

Обозначим через $\langle f \rangle$ — орбиту элемента f из $\mathbb{B}\left(x_1, x_2\right)$. Несложными вычислениями с использованием свойств операций в булевой алгебре [2, 6, 12] можно доказать следующее утверждение.

Теорема. *Орбитами действия группы G на булевой алгебре $\mathbb{B}\left(x_1, x_2\right)$ являются следующие множества булевых функций*

$$\begin{gathered}\langle 0\rangle = \{0\},\ \langle 1\rangle = \{1\}, \langle x_1\rangle = \{x_1, \bar{x}_1, x_2, \bar{x}_2\},\\ \langle x_1 \vee x_2\rangle = \{x_1 \vee x_2, \bar{x}_1 \vee x_2, x_1 \vee \bar{x}_2, \bar{x}_1 \vee \bar{x}_2\},\\ \langle x_1 x_2\rangle = \{x_1 x_2, \bar{x}_1 x_2, x_1\bar{x}_2, \bar{x}_1\bar{x}_2\},\\ \langle x_1 x_2 \vee \bar{x}_1\bar{x}_2\rangle = \{x_1 x_2 \vee \bar{x}_1\bar{x}_2, \bar{x}_1 x_2 \vee x_1\bar{x}_2\}.\end{gathered}$$

Теорему можно также доказать, исходя из геометрических соображений.

Из теоремы имеем

Следствие 1. *Операция дополнения переводит орбиты друг в друга следующим образом*

$$\overline{\langle 0\rangle} = \langle 1\rangle\,,\ \overline{\langle x_1\rangle} = \langle x_1\rangle\,,\ \overline{\langle x_1x_2\rangle} = \langle x_1 \vee x_2\rangle\,,$$
$$\overline{\langle x_1x_2 \vee \bar{x}_1\bar{x}_2\rangle} = \langle x_1x_2 \vee \bar{x}_1\bar{x}_2\rangle\,.$$

Доказательство следствия легко вытекает из отмеченного выше факта, что группа G является некоторой подгруппой группы всех автоморфизмов булевой алгебры $\mathbb{B}\,(x_1, x_2)$.

4. Типы взаимодействия факторов в бинарном эксперименте. Вернёмся к формуле (2) общего представления булевой функции для двух переменных. Правая часть формулы — это общий вид *дизъюнктивной нормальной формы* (ДНФ), представляющий данную функцию. Напомним (см., например, [12]), что любая ДНФ есть дизъюнкция *элементарных конъюнкций*. Каждая элементарная конъюнкция есть конъюнкция *литералов*, т.е. переменных или их отрицаний. *Рангом* элементарной конъюнкции называется число входящих в неё неповторяющихся литералов. Ранг констант 0 и 1 считается равным нулю. *Длиной* ДНФ называется сумма рангов её элементарных конъюнкций.

Пример 2. Длина ДНФ $x_1\bar{x}_2 \vee x_1 \vee x_1x_2 \vee 1$ равна 5, ранги элементарных конъюнкций $x_1\bar{x}_2$, x_1, x_1x_2 и 1 равны соответственно 2, 1, 2 и 0.

Мы уже отмечали, что представление (2) неоднозначно. Мы предлагаем рассматривать для представления данной булевой функции ее *минимальную* ДНФ, т.е. ДНФ минимальной длины [12]. Это рассмотрение естественно потому что мы хотим иметь описание характера взаимодействия факторов X_1, X_2 в наиболее простой и краткой форме. Хорошо известно, что любая булева функция от двух переменных имеет единственную минимальную ДНФ. Этот факт легко следует, в частности, из сформулированной выше теоремы. Таким образом, наше представление будет единственным.

Ещё одним обстоятельством, почему надо рассматривать булеву функцию в виде минимальной ДНФ, является то, что определение взаимодействия достаточных причин для n бинарных факторов, данное в работе [22], неявно использует понятие минимальной ДНФ. Точная математическая формулировка этого понятия для двух бинарных факторов звучит следующим образом: конъюнкция $X_1^\alpha X_2^\beta$ представляет взаимодействие достаточных причин, если она является элементарной конъюнкцией минимальной ДНФ, эквивалентной данной булевой функции D. А пользуясь свойствами 1)-2) взаимодействия бинарных факторов, отмеченными в п. 2, мы можем ввести следующее

Определение 1. Будем говорить, что между факторами X_1, X_2 есть *взаимодействие достаточных причин*, если для некоторых $\alpha, \beta \in \mathbb{B}$ конъюнкция $x_1^{\alpha} x_2^{\beta}$ является элементарной конъюнкцией минимальной ДНФ, эквивалентной данной булевой функции f, соответствующей отклику D. О функции f будем говорить как о *представляющей взаимодействие достаточных причин между факторами* X_1, X_2.

Легко понять, что любое преобразование из группы G переводит минимальную ДНФ в минимальную ДНФ. Поэтому орбиты могут быть описаны при помощи своих представителей, записанных в виде минимальных ДНФ. Нетрудно увидеть, что все представители орбит из формулировки нашей теоремы записаны в виде таких ДНФ. Эти представители дают нам полную информацию о типах взаимодействия двух бинарных факторов. В соответствии с этим представители классов, перечисленные в теореме, мы будем называть *типами взаимодействия.* Каждый тип записан наиболее просто среди всех возможных представителей данного класса.

Переформулируем теорему при помощи понятия типов взаимодействия.

Следствие 2. *Взаимодействие двух бинарных факторов описывается следующими типами:* 0, 1, x_1, $x_1 \vee x_2$, $x_1 x_2$, $x_1 x_2 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2$.

Кроме того, нетрудно убедиться, что любое преобразование из группы G переводит функцию, представляющую взаимодействие достаточных причин между факторами X_1, X_2, в функцию с таким же свойством. Следовательно, взаимодействие достаточных причин между факторами может быть вполне описано некоторыми типами из следствия 2.

В работах [21] и [22] неоднократно отмечалось, что из взаимодействия достаточных причин следует синергизм между факторами X_1, X_2, но обратное неверно. Таким образом, если какой-то тип описывает взаимодействие достаточных причин, то между факторами X_1, X_2 есть синергизм.

В работах [21] и [24] было дано понятие *причинной взаимозависимости* (causal interdependence) между факторами для тех откликов, для которых нарушается равенство эффектов в шкале разностей рисков (1).

Рассмотрим испытание, в котором проявляется только один отклик (неважно, какой именно). Это означает, что мы проводим исследование одного испытуемого или многих идентичных испытуемых. Тогда, очевидно, равенство эффектов в шкале разностей рисков будет написано в следующем виде

$$D(1,1) - D(0,0) = (D(1,0) - D(0,0)) + (D(0,1) - D(0,0)) . \quad (11)$$

Или, что то же самое,

$$D(1,1) + D(0,0) = D(0,1) + D(1,0). \quad (12)$$

Если булева функция f представляет отклик D, то равенство (12) перепишется в виде

$$f_{11} + f_{00} = f_{01} + f_{10}. \quad (13)$$

Заметим что если S — одно из преобразований S_1, S_2 из группы G, то равенство (13) равносильно равенству

$$f_{S(1,1)} + f_{S(0,0)} = f_{S(0,1)} + f_{S(1,0)}.$$

Эта равносильность сохраняется, если S — любое преобразование из группы G. Значит, можно говорить о выполнении (невыполнении) равенства для орбит, на которые разбивается булева алгебра $\mathbb{B}(x_1, x_2)$ под действием группы G. А значит, отсутствие (присутствие) причинной взаимозависимости между двумя бинарными факторами можно охарактеризовать типами из следствия 2.

5. Анализ типов взаимодействия. Рассмотрим подробнее введенные типы взаимодействия.

Постоянные типы. Типы 0 и 1 постоянны при всех уровнях действия факторов, поэтому являются такими откликами, которые вообще не отражают действия этих факторов и, тем более, их возможное взаимодействие.

Однофакторные типы. Тип x_1 представляет действие только одного фактора, т.е. не характеризует взаимодействия двух факторов.

Для остальных типов

$$x_1 x_2, \; x_1 x_2 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2, \; x_1 \vee x_2$$

нарушается равенство (13). Действительно, именно 10 откликов из классов с этими представителями в работе [14] объединены под названием откликов, выражающих причинную взаимозависимость.

Смысловое содержание этого понятия состоит в том, что эффект от одного фактора не может быть определен без знания о том, каково значение другого фактора [14], [21, 22, 23, 24].

Взаимодействие достаточных причин. По определению типы x_1x_2, $x_1x_2 \vee \bar{x}_1\bar{x}_2$, представляют взаимодействие достаточных причин. В терминологии работы [22] и с учётом нашего предположения об одинаковости реакций организмов испытуемых на внешние воздействия в данном опыте это означает, что все отклики, попадающие в классы $\langle x_1x_2 \rangle$, $\langle x_1x_2 \vee \bar{x}_1\bar{x}_2 \rangle$, характеризуют *определённую взаимозависимость*, или *взаимодействие достаточных причин* между факторами X_1 и X_2. Следовательно, для таких откликов [21, 22] всегда есть синергизм между этими факторами.

Дизъюнкция. Тип $x_1 \vee x_2$ по определению не представляет взаимодействие достаточных причин и определённую взаимозависимость. Представитель этого класса, — булева функция $x_1 \vee x_2 = x_1 + x_2 + x_1 \cdot x_2$, — описывает синергизм факторов X_1, X_2, если эти факторы имеют некоторые существенные общие элементы в тех процессах, посредством которых они вызывают наступление события D. И эта булева функция не описывает синергизма факторов X_1, X_2, а описывает простое сложение их действий, если фактические механизмы воздействия факторов X_1, X_2 на исследуемые объекты протекают параллельно, не имея общих каналов. В работах [21] и [22] говорилось о том, что синергизм между факторами для откликов такого типа возможен при некоторых дополнительных условиях, которые невозможно определить в рамках концепции достаточных причин.

Итак, мы получили следующую классификацию булевых функций, характеризующую разные черты взаимодействия бинарных факторов. Типы, показывающие отсутствие взаимодействия — это 0, 1, x_1. Все остальные типы отражают *причинную взаимозависимость* между факторами. Среди них типы $x_1x_2, x_1x_2 \vee \bar{x}_1\bar{x}_2$ характеризуют *взаимодействие достаточных причин* между факторами X_1 и X_2 или, что то же самое *определённую взаимозависимость*, а значит и синергизм. Тип $x_1 \vee x_2$ такого взаимодействия не характеризует, хотя такие отклики могут при некоторых дополнительных условиях представлять синергизм между факторами.

6. Примеры. Рассмотрим некоторые примеры, в которых содержательный анализ эксперимента приводит к выводу о том или ином типе взаимодействия (или отсутствии взаимодействия).

Пример 3. Пусть событие $D = 1$ ($D = 0$) состоит в том, что у пациента неудовлетворительное (удовлетворительное) состояние организма, а событие $X_i = 1$ ($X_i = 0$) состоит в приёме (неприёме) пациентом i-го лекарственного средства, $i \in \{1, 2\}$. Тогда булева функция $f = x_1x_2 \vee \bar{x}_1\bar{x}_2 = x_1x_2 + \bar{x}_1\bar{x}_2$ описывает тот факт, что пациент заболевает как при отсутствии лечения, т.е. отказе от приёма обоих лекарственных средств, так и при лечении двумя лекарственными средствами одновременно, которые как-то взаимодействуя, действуют поражающим образом на организм. В рассматриваемом случае факторы взаимодействуют по типу $x_1x_2 \vee \bar{x}_1\bar{x}_2$. Мы можем говорить, что между ними есть взаимодействие достаточных причин, а значит и синергизм.

Взаимодействие факторов того же типа реализуется на следующем примере.

Пример 4. Пусть событие $D = 1$ ($D = 0$) состоит в том, что у пациента неудовлетворительное (удовлетворительное) состояние организма, а событие $X_i = 1$ ($X_i = 0$) состоит в воздействии (не воздействии) на организм пациента i-го токсина, $i \in \{1, 2\}$. Иногда одновременное воздействие двух токсинов на организм не оказывает такого поражающего эффекта, как воздействие каждого по отдельности. Тогда пациент заболевает только в том случае, если на организм пациента воздействует только один из токсинов. Булева функция $f = x_1\bar{x}_2 \vee \bar{x}_1x_2$ описывает именно такое взаимодействие бинарных факторов X_1, X_2. Таким образом, эти факторы взаимодействуют по типу $x_1x_2 \vee \bar{x}_1\bar{x}_2$. Мы вновь можем говорить, что между этими факторами есть и взаимодействие достаточных причин, и синергизм.

Приведём более часто встречающийся в жизни пример, реализующий другой тип, отражающий взаимодействие достаточных причин, а значит и синергизм.

Пример 5. Пусть вновь событие $D = 1$ ($D = 0$) состоит в том, что у пациента неудовлетворительное (удовлетворительное) состояние организма, а событие $X_i = 1$ ($X_i = 0$) состоит в воздействии (не воздействии) на организм пациента i-го токсина, $i \in \{1, 2\}$. Пациент заболевает только в том случае, если на его организм воздействует сразу два токсина. Булева функция $f = x_1x_2$ описывает взаимодействие бинарных факторов X_1, X_2. В этом случае они взаимодействуют по типу x_1x_2.

Наконец, приведем пример причинной взаимозависимости между факторами X_1 и X_2, между которыми нет взаимодействия достаточных причин, хотя синергизм между этими факторами может проявляться.

Пример 6. Пусть, как в примерах 4 и 5, событие $D = 1$ $(D = 0)$ состоит в том, что у пациента неудовлетворительное (удовлетворительное) состояние организма, а событие $X_i = 1$ $(X_i = 0)$ состоит в в воздействии (не воздействии) на организм пациента i-го токсина, $i \in \{1, 2\}$. Пациент заболевает в случае воздействия на него хотя бы одного токсина. Следовательно, взаимодействие факторов в этом случае описывается булевой функцией $f = x_1 \vee x_2$. Факторы взаимодействуют по типу $x_1 \vee x_2$. Действие одного токсина может усиливать действие другого в случае воздействия двух токсинов одновременно, и тогда можно говорить о синергизме между факторами X_1, X_2. Если этого усиления нет, то синергизма между факторами нет, равно как нет и синергизма между факторами в случае воздействия на пациента только какого-то одного токсина.

Так как выбор уровней $0, 1$ для бинарных факторов происходит условно, то характеризуя взаимодействие факторов, мы рассматриваем не функцию, а соответствующий класс. В то же время всё равно остаётся некоторая условность выбора уровней $0, 1$ для события D. Меняя эти уровни, мы переходим от булевой функции, соответствующей отклику D, к булевой функции, являющейся её отрицанием. Поэтому особенно интересны те классы булевых функций, которые переходят при отрицании сами в себя. Их естественно называть *самодвойственными*. Эти классы инвариантны относительно изменения уровней события D. Все самодвойственные классы описывает

Следствие 3. Классы $\langle x_1 \rangle$, $\langle x_1 x_2 \vee \bar{x}_1 \bar{x}_2 \rangle$ и только они являются самодвойственными.

Легко понять, что если для некоторой булевой функции выполняется равенство (13), то оно выполняется и для булевой функции, являющейся её отрицанием. Поэтому при отрицании булевой функции сохраняется причинная взаимозависимость факторов либо её отсутствие, однако при отрицании может не сохраниться взаимодействие достаточных причин либо его отсутствие. Этот факт отмечался ещё в [21]. Очевидно, что для булевых функций из самодвойственных классов эти свойства при отрицании сохраняются.

5. Заключение. Возвращаясь к затруднениям, имеющим место в общепринятой методике классификации и анализа взаимодействия факторов, можно отметить следующие продвижения.

1. В качестве основы для классификации взаимодействия факторов предложено брать не разложение булевой функции в виде (2), а однозначное представление её в виде минимальной дизъюнктивной нормальной формы.
2. Сформулированы свойства понятия взаимодействия факторов, которые положены в основу последующей классификации. Проведена их формализация в виде некоторых преобразований на системе образующих соответствующей свободной булевой алгебры. Эти преобразования продолжаются до автоморфизмов булевой алгебры и порождают группу, действие которой на этой алгебре образует разбиение алгебры на классы, характеризующие различные типы взаимодействия факторов.
3. В связи с проведённым групповым анализом взаимодействия даны строгие определения причинной взаимозависимости и взаимодействия достаточных причин двух бинарных факторов.
4. Полностью описаны все типы взаимодействия двух бинарных факторов.
5. Построена математическая модель, которая делает возможным распространение результатов на большее количество факторов.

Литература

1. *Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д.* Прикладная статистика. Исследование зависимостей. М.: Финансы и статистика, 1985. 488 с.
2. *Белоусов А.И., Ткачёв С.Б.* Дискретная математика. Изд. третье. М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2004. 743 с.
3. *Вейль Г.* Симметрия. М.: Наука, 1968, 192 с.
4. *Винберг Э. Б.* Курс алгебры. 2-е изд. испр. и доп. М.: Факториал пресс, 2001. 557 с.
5. *Владимиров Д.А.* Булевы алгебры. М.: Наука. 1968, 319 с.
6. *Ершов Ю.Т., Палютин Е.А.* Математическая логика. М.: Наука, 1978. 338 с.
7. *Клюшин Д.А., Петунин Ю.И.* Доказательная медицина. М.: Диалектика, 2008. 320 с.
8. *Мальцев А.И.* Алгебраические системы. М. Наука, 1970. 392 с.

9. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Под ред. В.И. Покровского и Н.И. Брико. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 400 с.
10. *Панов В.Г., Нагребецкая Ю.В.* О понятии синергизма в исследованиях с бинарными факторами // 4-я Международ-ная научная конференция "Системный анализ в медицине"(САМ2010), 25-26 мая 2010 г. Благовещенск. С.22–25.
11. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. М.: Медиа-Сфера, 1998. 346 с.
12. *Яблонский С. В.* Введение в дискретную математику. М.: Высшая школа. 1986, 384 с.
13. *Blot W.J., Day N.E.* Synergism and interaction: are they equivalent? // Am. J. Epidemiol. 1979. V. 100. P. 99–100.
14. *Greenland, S. Poole, C.* Invariants and noninvariants in the concept of interdependent effects // Scand. J. Work Environ. Health. 1988. V. 14. P. 125–129.
15. *Miettinen O.S.* Causal preventive interdependence: elementary principles.// Scand. J. Work Environ. Health. 1982. V. 8. P. 159–168.
16. *Miettinen O.S.* Theoretical Epidemiology. Principles of Occurrance Reseach in Medicine. New York. John Wiley & Sons. 1985. P. 354.
17. Modern Epidemiology Rothman K.J., Greenland S. and Lash T.L. Eds. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. P. 851.
18. *Rothman K.J., Greenland S., Walker A.M.* Concepts of interaction // Am. J. Epidemiol. 1980. V. 112. P. 467–470.
19. *Rothman K.J.*. Causes // Am. J. Epidemiol. 1976. V. 104. P. 587-592.
20. *Saracci R.*. Interaction and synergism // Am. J. Epidemiol. 1980. V. 112. P. 465–466.
21. *VanderWeele T.J., Robins J.M.* The identification of synergism in the sufficient-component-cause framework // Epidemiology. 2007. V. 18, №3. P. 329–339.
22. *VanderWeele T.J., Robins J.M.* A theory of sufficient cause interactions. // COBRA Preprint Series. 2006. Article 13. Доступно по адресу: http://biostats.bepress.com/cobra/ps/art13.
23. *VanderWeele T.J., Robins J.M.* Empirical and counterfactual conditions for sufficient cause interactions // Biometrica. 2008. V. 95. P. 49–61.
24. *VanderWeele T.J.* Sufficient cause interactions and statistical interactions // Epidemiology. 2009. V. 20, № 1. P. 6–13.
25. *Vansteelandt S., VanderWeele T.J.* Semiparametric tests for sufficient cause interaction // J.R. Statist. Soc. 2012. V. 74, №2. P. 223-244.
26. WHO. ToxProfiles. Geneva: World Health Organization. 2008. Доступно по адресу: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp.
27. *Katsnelson B. A., Privalova L. I., Varaksin A. N., Kazmer J. I., Kireyeva E. P., and Panov V. G.* An Approach to Characterizing the Type of Combined Environmental Toxicity Based on Epidemiologically Assessed Exposure-Response Relationships // The Open Epidemiology Journal, 2010, V. 3. P. 113–122.
28. *King G., Zeng L.* Estimating risk and rate levels, ratios and differences in case-control studies.// Statist. Med. 2002. V. 21 P. 1409–1427.

Панов Владимир Григорьевич — к.ф.-м.н., доцент; старший научный сотрудник Лаборатории математического моделирования в экологии и медицине

Учреждения Российской академии наук «Институт промышленной экологии» (ИПЭ УрО РАН). Область научных интересов: математические (статистические и алгебраические) модели медико-биологических процессов; исследование причинности в медицине и эпидемиологии. Число научных публикаций — 62. vpanov@ecko.uran.ru; ЛММЭиМ ИПЭ УрО РАН, ул. С. Ковалевской, 20, Екатеринбург, 620990, РФ; р.т. +7(343)3623514.

Panov Vladimir Grigorievich — PhD in Pure Math, associate professor; senior researcher, Mathematical Modelling in Ecology and Medicine Laboratory, Institute of Industrial Ecology of Ural Division of the Russian Academy of Science (IIE UD RAS). Research interests: mathematical (statistical and algebraic) models for medical and biological processes; study of causality in medicine and epidemiology. The number of publications — 62. vpanov@ecko.uran.ru; MMLME, 20, S. Kovalevskaya st.,Ekaterinburg, 620990, Russia; office phone +7(343)3623514.

Нагребецкая Юлия Вацлавовна — к.ф.-м.н.; доцент кафедры алгебры и дискретной математики Института математики и механики Уральского федерального университета (УрФУ). Область научных интересов: применение методов математической логики, алгебры и теории алгоритмов в прикладных задачах. Число научных публикаций — 23. julia.nagrebetskaya@usu.ru; кафедра алгебры и дискретной математики, ИМКН, УрФУ, пр. Ленина, 51, Екатеринбург, 620000, РФ; р.т. +7(343)3507579.

Nagrebetskaya Julia Vaclavovna — PhD in Pure Math, associate professor, Algebra and Discrete Mathematics Department, Institute of Mathematics and Computer Science, Urals Federal University. Research interests: mathematical logic, algebra and theory of algorithms and their applications, in particular, to evidence based medicine. The number of publications — 23. julia.nagrebetskaya@usu.ru; ADM Department, IMCS, UFU, 51, Lenina st.,Ekaterinburg, 620000, Russia; office phone +7(343)3507579.

Поддержка исследований. В публикации представлены результаты исследований, поддержанные грантом РФФИ 12-01-00218, рук. А.Н. Вараксин.

Благодарности. Авторы выражают благодарность доктору мед. наук, профессору Б.А. Кацнельсону за привлечение внимания к данной тематике, а также доктору физ.-мат. наук, профессору А.Н. Вараксину за внимание к работе.

Рекомендовано лабораторией технологий и систем программирования, зав. лаб. Шкиртиль В.И., к.т.н.

Статья поступила в редакцию 21.02.2013.

РЕФЕРАТ

Панов В.Г., Нагребецкая Ю.В. **Алгебраическая трактовка двухфакторной бинарной теории достаточных причин.**

Рассматривается модель эксперимента с двумя бинарными факторами и бинарным откликом (бинарный эксперимент). Изучается задача формального описания такого эксперимента. Предложена формализация бинарного эксперимента в терминах булевых функций. В качестве результата эксперимента рассматривается значение отклика, которое в рамках предложенной формализации трактуется как булева функция от двух (булевых) переменных. Для изучения булевых функций эксперимента используется совершенная дизъюнктивная нормальная форма (СДНФ). Выделены свойства симметрии понятия «взаимодействия» в бинарном эксперименте. Эти свойства формализованы в виде некоторых преобразований на образующих свободной булевой алгебры эксперимента, а затем продолжены на всю булеву алгебру. В результате получена группа автоморфизмов свободной булевой алгебры бинарного эксперимента, которая описывает свойства симметрии понятия взаимодействия в исходном эксперименте.

Классификация типов взаимодействия факторов в эксперименте получена в два этапа. Во-первых, действие построенной группы автоморфизмов вызывает нетривиальное расслоение свободной булевой алгебры на непересекающиеся орбиты, которые можно рассматривать как те классы откликов, в которых проявляется один тип взаимодействия. Во-вторых, для получения характеризации типов взаимодействия, возникающих из расслоения булевой алгебры на орбиты, предложено выбрать в качестве представителей этих классов булевы функции в виде минимальных ДНФ. Доказана корректность такого выбора относительно действия группы симметрий эксперимента.

Показано, что полученная классификация уточняет известную в эпидемиологии эмпирическую классификацию откликов. Уточнение касается демонстрации роли симметрий понятия взаимодействия и выделения роли самодвойственных классов. Дано более корректное определение понятия взаимодействия достаточных причин.

Показано, что группа, описывающая взаимодействия факторов бинарного эксперимента, изоморфна группе всех симметрий квадрата. Описаны геометрические преобразования, соответствующие симметриям взаимодействия, порождающим группу автоморфизмов булевой алгебры бинарного эксперимента.

Приведены примеры из токсикологии, иллюстрирующие рассмотренные типы взаимодействия.

SUMMARY

Panov V.G., Nagrebetskaya J.V. **An algebraic interpretation of 2-factor binary sufficient component cause theory.**

A model of experiment with two binary factors and binary response (binary experiment) is considered. The problem of formalization of binary experiment is studied. On the basis of the theory of Boolean functions a binary experiment formalization is suggested. Within this formalization the outcome of a binary experiment is considered as a Boolean function depending on two Boolean variables. The perfect disjunctive normal form (PDNF) of a Boolean functions is used for a Boolean function representation. Symmetry conditions of the concept "interaction" that should be hold in a binary experiment, are chosen and formalized as transformations over generators of the free Boolean algebra of binary experiment. These transformations can be extended over the total Boolean algebra. It is resulted in a group of automorphisms of the free Boolean algebra of binary experiment. This group expresses properties of interaction of the factors in the binary experiment.

Classification of the interaction of factors in binary experiment is obtained in a few steps. Firstly, the action of the group of automorphisms generates non-trivial partition of the Boolean algebra onto disjoint orbits. These orbits one can treat as a set of classes of outcomes for each of which the same type of interaction is hold. Second, for a characterization of the interaction types, emerging from these classes, it is convenient the corresponding representative of a class to be selected in the form of the minimal DNF. The correctness of such a procedure is proven.

The Boolean function in the minimal DNF representation is selected for each class of interaction, and their analysis is provided. It is shown that the obtained classification define more exactly the known in theoretical epidemiology empirical classification of interaction types in binary experiment. Some clarification concerns the role of the symmetries of the interaction in the experiment and the importance of the self-dual classes. The more correct definition of the notion of sufficient causes interaction is suggested.

Geometric notions connected with the discussed algebraic structures is considered. It is shown that the interaction group of the binary experiment is isomorphic to the symmetry group of the square. The geometric transformations, corresponding to the generative symmetries of interaction in the binary experiment is described.

Epidemiological examples to all types of interaction are provided and discussed.