

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА» (ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России)

«ПРИНЯТО»
на заседании Ученого совета
ФНКЦ ФХМ ФМБА России
Протокол № от «6» 07 2017 г.



«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор ФНКЦ ФХМ
ФМБА России академик РАН

Говорун В.М.

2017 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА

ПО ДИСЦИПЛИНЕ

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ СТАТИСТИКА В МЕДИКО – БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Направление подготовки: 06.06.01 биологические науки

Уровень образования: высшее образование - подготовка кадров
высшей квалификации

Квалификация выпускника: Исследователь. Преподаватель-исследователь.

Москва, 2017 г.

1. Цель и задачи дисциплины

Цель дисциплины: дать аспирантам базовые знания об основных современных методах статистического анализа данных, планирования и представления результатов медико – биологических исследований. Аспирантам предлагается освоить знания, необходимые для проведения статистических расчетов, ознакомиться с назначением и сущностью наиболее актуальных математико-статистических методов описания и обработки медико-биологических данных, способами корректной интерпретации результатов статистического анализа, современными требованиями к представлению результатов статистического анализа в публикациях и диссертационных работах.

Задачи дисциплины:

- Формирование навыков формулирования цели и статистических гипотез, а также соответствующего выбора дизайна и основных показателей.
- Изучение основных методов статистического анализа данных медико – биологических исследований, формирование представлений об адекватном выборе метода в соответствии с целями анализа, ограничениях применимости методов, мета-анализе, интерпретации получаемых результатов.
- Практическое освоение аспирантами методов расчета необходимого размера выборки для получения статистически значимого заключения в соответствии с целью и дизайном исследования.

2. Место дисциплины в структуре образовательной программы

Дисциплина «Математическая статистика в медико – биологических исследованиях» является дисциплиной по выбору вариативной части учебного плана основной образовательной программы.

3. Перечень планируемых результатов (профессиональных компетенций) обучения по дисциплине, соотнесенных с планируемыми результатами освоения образовательной программы (знать, уметь, владеть)

В рамках рабочей программы по дисциплине «Математическая статистика в медико – биологических исследованиях» приобретаются и развиваются следующие компетенции:

Универсальные компетенции:

Способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерированию новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях (УК-1).

Способность проектировать и осуществлять комплексные исследования, в том числе междисциплинарные, на основе целостного системного научного мировоззрения с использованием знаний в области истории и философии науки (УК-2).

Готовность участвовать в работе российских и международных исследовательских коллективов по решению научных и научно-образовательных задач (УК-3).

Готовность использовать современные методы и технологий научной коммуникации на государственном и иностранном языках (УК-4)

Способность планировать и решать задачи собственного профессионального и личностного развития (УК-5).

Общепрофессиональные компетенции:

Способность самостоятельно осуществлять научно-исследовательскую деятельность в соответствующей профессиональной области с использованием современных методов исследования и информационнокоммуникационных технологий (ОПК-1).

Готовность к преподавательской деятельности по основным образовательным программам высшего образования (ОПК-2).

Профессиональные компетенции:

Способность к самостоятельному проведению научно исследовательской работы и получению научных результатов, удовлетворяющих установленным требованиям к содержанию диссертаций на соискание ученой степени кандидат наук по направленности (научной специальности) (ПК-1).

Обладание представлениями о системе фундаментальных понятий и методологических аспектов математической статистики, форм и методов научного познания (ПК-2).

Способность приобретать новые знания с использованием современных научных методов и владение ими на уровне, необходимом для решения задач, возникающих при выполнении профессиональных функций (ПК-3).

Обладание опытом профессионального участия в научных дискуссиях, умение представлять полученные в исследованиях результаты в виде отчетов и научных публикаций (стендовые доклады, рефераты и статьи в периодической научной печати) (ПК-4).

Владение методами отбора материала, преподавания и основами управления процессом обучения фундаментальной биологии в школе и Вузе (ПК-5).

В результате освоения учебной дисциплины обучающиеся должны знать:

31(УК-1)	методы критического анализа и оценки современных научных достижений, а также методы генерирования новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

31(УК-2)	методы научно- исследовательской деятельности
31(УК-3)	особенности представления результатов научной деятельности в устной и письменной форме при работе в российских и международных исследовательских коллективах
32(УК-4)	стилистические особенности представления результатов научной деятельности в устной и письменной форме на государственном и иностранном языках
31(УК-5)	содержание процесса целеполагания профессионального и личностного развития, его особенности и способы реализации при решении профессиональных задач, исходя из этапов карьерного роста и требований рынка труда
31(ОПК-1)	основной круг проблем (задач), встречающихся в избранной сфере научной деятельности, и основные способы (методы, алгоритмы) их решения
32(ОПК-1)	основные источники и методы поиска научной информации
31(ОПК-2)	нормативно-правовые документы, регламентирующие организацию и содержание образовательного процесса
31(ПК-1)	современное состояние науки в области: (биофизики, молекулярной биологии, биохимии биохимии
32(ПК-1)	порядок организации, планирования и проведения научно- исследовательской работы с использованием современных научно- исследовательских, образовательных и информационных технологий
31(ПК- 2)	теоретические методы научного познания
33(ПК-2)	методы поиска необходимой информации
32(ПК-3)	базовые принципы и основные приемы биофизики, молекулярной биологии, биохимии

уметь:

У1(УК-3)	следовать нормам, принятым в научном общении при работе в российских и международных исследовательских коллективах с целью решения научных и научно-образовательных задач
У1(УК-4)	следовать основным нормам, принятым в научном общении на государственном и иностранном языках
У1(УК-5)	формулировать цели личностного и профессионального развития и условия их достижения, исходя из тенденций развития области профессиональной деятельности, этапов профессионального роста, индивидуально-личностных особенностей
У2(УК-5)	осуществлять личностный выбор в различных профессиональных и морально-ценностных ситуациях, оценивать последствия принятого решения и нести за него ответственность перед собой и обществом
У1(ОПК-1)	находить (выбирать) наиболее эффективные (методы) решения основных типов проблем (задач), встречающихся в избранной сфере научной деятельности
У2(ОПК-1)	обобщать и систематизировать передовые достижения научной мысли и основные тенденции хозяйственной практики
У3(ОПК-1)	анализировать, систематизировать и усваивать передовой опыт проведения научных исследований

	проведения научных исследований
У4(ОПК-1)	собирать, отбирать и использовать необходимые данные и эффективно применять количественные методы их анализа
У5(ОПК-1)	выделять и обосновывать авторский вклад в проводимое исследование, оценивать его научную новизну и практическую значимость при условии уважительного отношения к вкладу и достижениям других исследователей, занимающихся (занимавшихся) данной проблематикой, соблюдения научной этики и авторских прав
У2(ОПК-2)	осуществлять отбор и использовать оптимальные методы преподавания оценивания успеваемости обучающихся в области биологических наук
У1(ПК-1)	самостоятельно формулировать конкретные задачи научных исследований и проводить углубленную их разработку
У1(ПК-2)	использовать современные методы сбора, анализа и обработки научной информации
У2(ПК-2)	анализировать и систематизировать научную информацию
У1(ПК-3)	выбирать необходимые методы и оборудование для проведения исследований: работать с научно-технической информацией
У1(ПК-5)	преподавать учебные предметы, курсы, дисциплины
У2(ПК-5)	разрабатывать научно-методическое обеспечение реализации курируемых учебных предметов, курсов, дисциплин

владеть:

В1(УК-1)	навыками анализа методологических проблем, возникающих при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях
В2(УК-1)	навыками критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях
В1(УК-2)	навыками анализа основных мировоззренческих и методологических проблем, в т.ч. междисциплинарного характера, возникающих в науке на современном этапе ее развития
В2(УК-2)	технологиями планирования в профессиональной деятельности в сфере научных исследований
В1(УК-3)	навыками анализа основных мировоззренческих методологических проблем, в т.ч. междисциплинарного характера, возникающих при работе по решению научных и научно-образовательных задач в российских или международных исследовательских коллективах
В4(УК-3)	различными типами коммуникаций при осуществлении работы в российских и международных коллективах по решению научных и научно-образовательных задач
В1(УК-5)	приемами и технологиями целеполагания, целереализации и оценки результатов деятельности по решению профессиональных задач
В2(УК-5)	способами выявления и оценки индивидуально-личностных, профессионально-значимых качеств и путями достижения более высокого уровня их развития
В1(ОПК-1)	современными методами, инструментами и технологией научно-исследовательской и проектной деятельности в определенных областях

В2(ОПК-2)	методиками и технологиями преподавания и оценивания успеваемости обучающихся (биологические науки)
В2(ПК-1)	методами и приемами экспериментальных исследований в области (биофизики, молекулярной биологии, биохимии)
В1(ПК-5)	умениями разрабатывать научно-методическое обеспечение реализации курируемых учебных предметов, курсов, дисциплин

4. Объем дисциплины и виды учебной работы:

Всего часов	Аудиторные занятия (часов)	Самостоятельная работа (часов)	Контроль	Всего зачетных единиц
108	28	78	2	3

5. Описание содержания дисциплины

№ п/п	Название тем основных разделов	Содержание	Аудиторные занятия, количество часов
Раздел 1. Основные определения и теоретические положения теории вероятности и статистики, встречающиеся в области медико-биологических исследований			2
1.	Основные определения	Случайные события, вероятность и ее свойства; Природа и основные причины варьирования медико-биологических показателей; Основные статистические характеристики; Генеральная совокупность и случайная выборка: точечные и интервальные оценки; Малые выборки; Законы распределения случайной величины; Репрезентативность выборки, методы рандомизации и “слепоты”; Случайная и систематическая ошибка; Вмешивающиеся и взаимовлияющие факторы; Методы стратификации; Суррогатные показатели	
Раздел 2. Планирование медико – биологических исследований			5
2.	Основы доказательной	Типы и основные планы исследо-	

		Суррогатные показатели	
Раздел 2. Планирование медико – биологических исследований			5
2.	Основы доказательной медицины	Типы и основные планы исследований; цели и задачи исследования; типы дизайнов; статистические гипотезы; классификация данных (количественные, качественные, порядковые, дихотомические, время до события, частота события); выбор переменных для анализа; оптимальная схема наблюдения	
3.	Расчет необходимого размера выборки для разных гипотез, дизайнов, типов показателей	Методология тестирования статистической гипотезы; формулировки статистических гипотез равенства, преимущества, “не хуже”, эквивалентности; вероятности ошибок первого и второго рода, мощность теста; <i>p</i> -значения; понятия статистически и клинически значимого различия; статистические сравнения методом доверительных интервалов	
Раздел 3. Основные статистические методы анализа данных медико – биологических исследований			14
4.	Методы дескриптивной статистики	Первичная обработка данных: способы группировки, проверка гипотезы о законе распределения, свойства нормального закона распределения, выявление резко отличающихся наблюдений; основные параметры дескриптивной статистики; методы графического представления данных, примеры	
5.	Параметрические и непараметрические методы анализа данных	Основные предположения, лежащие в основе параметрических методов анализа данных; непараметрические альтернативы при нарушениях предположений; основные	

		методы проверки применимости и критерии выбора метода	
6.	Сравнение средних значений количественных показателей	Критерий Стьюдента для независимых и связанных выборок, дисперсионный анализ ANOVA, ковариационный анализ ANCOVA, непараметрические альтернативы, примеры для интерпретации получаемых результатов	
7.	Сравнение долей	Таблица сопряженности, оценка разности между долями, отношение рисков, отношение шансов; доверительные интервалы; критерий χ^2 , точный критерий Фишера, критерий Мантеля-Хензеля; логистическая регрессия, примеры для интерпретации получаемых результатов	
8.	Методы анализа данных длительного наблюдения (longitudinal study)	ANOVA/ANCOVA, смешанная модель (mixed model), Обобщенные уравнения оценки (GEE) для анализа повторных измерений (repeated measures), достоинства и недостатки методов, выбор ковариационной структуры, примеры для интерпретации получаемых результатов	
9.	Анализ выживаемости	Основные понятия анализа данных “время до события”, цензурирование, отношение рисков, таблицы времен жизни, функция выживаемости, основные статистические характеристики, метод Каплана – Мейера, кривые Каплана – Мейера, логранговый тест, регрессионная модель Кокса, основные предположения и ограничения применимости модели	
10.	Корреляционный и регрессионный анализ	Теснота связи между показателями, понятие корреляции, коэффициенты корреляции Пирсона, ранговой корреляции Спирмена, Кендалла	

		(τ), ограничения корреляционного анализа; Регрессионный анализ, линейная, логистическая, порядковая, номинальная регрессия, подбор модели, проверка предположения и качества приближения данных моделью, анализ остатков, коэффициент детерминации, однофакторная и многофакторная модель регрессии (анализ факторов, влияющих на результат), интерпретация параметров регрессии	
11.	Байесовские методы анализа	Основные идеи, априорная и апостериорная вероятность, теорема Байеса, примеры использования методов в медико – биологических приложениях	
Раздел 4. Пропущенные значения и методы их восстановления			3
12.	Причины появления пропущенных значений (missing data)	Влияние пропущенных значений на результаты, особенно длительных (лонгитюдных) исследований, типы пропущенных данных: Совершенно случайные пропущенные значения (missing completely at random, MCAR), Случайные пропущенные значения (missing at random, MAR), Неслучайные пропущенные значения (missing not at random, MNAR)	
13.	Основные методы восстановления пропущенных значений	Различные наборы данных для статистического анализа, восстановление пропусков одним значением (методы LOCF, BOCF, худший/ лучший случай), множественное восстановление (multiple imputation), анализ имеющихся данных без восстановления пропущенных значений, критерии выбора метода	
Раздел 5. Проблема множественных сравнений			2
14.	Причины возникновения проблемы	Необходимость контроля вероятности ошибки первого	

	множественных сравнений	рода, групповая вероятность ошибки первого рода (FWER), сравнение нескольких независимых групп, сравнение в нескольких временных точках, несколько показателей для ответа на один вопрос, анализ в подгруппах, промежуточный анализ данных	
15.	Методы решения проблемы	Композитные переменные, обобщенные тесты, методы корректировки уровня значимости (поправка Бонферрони, метод Холма, Хочберга), критерии выбора	
Раздел 6. Основные положения, необходимые для представления статистических результатов в публикациях и диссертационных работах			2
16.	Основная представляемая информация	Элементы плана и дизайна исследования, статистические гипотезы, односторонние / двусторонние уровни значимости, результаты оценки размера выборки, статистические методы, дескриптивная статистика, полученные <i>p</i> -значения, интерпретация статистической значимости / незначимости полученных результатов, статистические выводы и заключения; Примеры представления результатов	
17.	Введение в мета-анализ	Основные подходы, основные показатели, критерии включения источников, основные методы для количественных и дихотомических показателей, анализ гетерогенности, графическое представление результатов	

6. Перечень основной и дополнительной учебной литературы, необходимой для освоения дисциплины

1. Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Основы моделирования и первичная обработка данных. — М.: «Финансы и статистика», 1983.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: «Практика», 1999.
3. Дрейпер П., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. — М.: «Финансы и статистика», 1986.
4. Кокс Д., Снелл Э. Прикладная статистика. Принципы и примеры. — М.: «Мир», 1984.
5. Литл Р.Дж., Рубин Д.Б. Статистический анализ данных с пропусками. — М.: «Финансы и статистика», 1991.
6. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях // Москва, “ГЭОТАР-Медиа, 2006.”
7. Справочник по прикладной статистике / Под ред. Э. Ллойда, У. Ледермана. — М.: «Финансы и статистика», 1989.
8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA, Москва. «МедиаСфера» - 2000.
9. Berger J.O. Statistical Decision Theory and Bayesian Analysis // Springer, Second Edition, 1985.
10. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. Introduction to Meta-Analysis // Wiley, 2009
11. Chow S-Ch., Shao J., Wang H. Sample Size Calculations in Clinical Research // Marcel Dekker, Inc. - New York–Basel, 2003.
12. Chow S-Ch, Liu J-P “Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies” // Wiley-Interscience, 2004.
13. Design and Analysis of Clinical Trials with Time-to-Event Endpoints, Edited by Peace K.E. // Charman & Hall/CRC Biostatistics Series, 2009.
14. Introduction to Statistical Methods for Clinical Trial, Edited by Cook T.D., DeMets D.L. // Charman & Hall/CRC, 2008.
15. Jennison C., Turnbull B.W. Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials // Charman & Hall/CRC, 2000.

**6.1. Ресурсы информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»,
необходимых для освоения дисциплины**

№п/ п	Ссылка на информационный ресурс	Описание ресурса
1	https://idre.ucla.edu/	Информационный ресурс UCLA Institute for Digital Research and Education
2	http://www.biostathandbook.com/	Информационный ресурс John H. McDonald Biological Data Analysis class at the University of Delaware
3	http://onlinestatbook.com/	Информационный ресурс Online Statistics Education: An Interactive Multimedia Course of Study Developed by Rice University , University of Houston Clear Lake, and Tufts University
4	http://stattrek.com/statistics/resources.aspx	Информационный образовательный ресурс Stat Trek, созданный в 2000 Harvey Berman, помогает в самостоятельном изучении статистики.

Составитель:

Доктор биологических наук И.Б. Бондарева
ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ ФНКЦ ФХМ
ФМБА России