

A close-up photograph of a scientist in a laboratory. The scientist is wearing a blue lab coat, blue gloves, a blue surgical cap, and safety glasses. They are holding a pipette and are in the process of transferring liquid into a multi-well plate. The background is a blurred laboratory setting with various pieces of equipment.

Е. В. Зыкова, В. Е. Веровский, О. В. Островский

ОРГАНИЗАЦИЯ И ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Волгоград, 2020

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Е. В. Зыкова, О. В. Островский, В. Е. Веровский

ОРГАНИЗАЦИЯ И ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Учебное пособие

 Издательство
ВолГМУ
Волгоград
2020

УДК 577(075)
ББК 28.902я73
З-966

Рецензенты:

заведующий кафедрой нормальной физиологии Волгоградского
государственного медицинского университета
доктор медицинских наук, профессор *С. В. Клаучек*;
заведующий кафедрой биоинженерии и биоинформатики ВолГУ
доктор медицинских наук, профессор *В. В. Новочадов*

Печатается по решению Центрального методического совета
Волгоградского государственного медицинского университета
(протокол № 2 от 25.03.2020 г.)

З-966 **Зыкова, Е. В.**

Организация и планирование исследовательской работы:
учебное пособие / Е. В. Зыкова, О. В. Островский, В. Е. Веров-
ский. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2020. – 180 с.

Настоящее пособие содержит основные сведения об организации научно-исследовательской работы и ее этапах, о методологии научных исследований и оформлении научных результатов, об основах научной этики, а также рекомендации по подготовке, написанию и оформлению научно-исследовательских работ, научных докладов, курсовых и дипломных работ.

Предназначено студентам медико-биологических и фармацевтических специальностей для планирования и выполнения научно-исследовательской работы.

УДК 577(075)
ББК 28.902я73

© Волгоградский государственный
медицинский университет, 2020
© Издательство ВолГМУ, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Тема 1. НАУКА – СПОСОБ ПОЗНАНИЯ ДЕЙСТВИТЕЛЬНОСТИ	5
История развития науки.....	8
Научное исследование	15
Методы научного исследования	17
Планирование и дизайн медико-биологических исследований.	19
Тема 2. ЭКСПЕРИМЕНТ, ЕГО ВИДЫ. ТИПЫ БИМЕДИЦИНСКИХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ДИЗАЙН	28
Тема 3. ПЛАНИРОВАНИЕ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	35
Цель и задачи	37
Объект и предмет исследования	38
Лабораторный журнал	39
Тема 4. ПРОВЕДЕНИЕ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. МЕТРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ	41
Метрология – наука об измерениях.....	43
Шкалы	50
Единицы системы СИ. Метрическая система единиц.....	54
Особенности измерений в биомедицинских исследованиях	57
Тема 5. ПЛАНИРОВАНИЕ ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОГО ЭТАПА РАБОТЫ	67
Правила ведения преаналитического этапа научных исследований.....	67
Требования к процедурам взятия биологического образца ..	68
Основные ошибки преаналитического этапа	75

Тема 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЙ И ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ	77
Введение в описательную статистику и некоторые статистические функции MS Excel	80
Статистический вывод и проверка гипотез.....	101
Тема 7. ПРИНЦИПЫ ДОБРОСОВЕСТНОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ. МЕНЕДЖМЕНТ КАЧЕСТВА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА	118
Специальные инструменты контроля качества измерений	122
Тема 8. ГРАФИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ: ТАБЛИЦЫ, ДИАГРАММЫ	126
Тема 9. ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НАУЧНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА. БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОФОРМЛЕНИЕ НАУЧНОГО ДОКУМЕНТА	137
Источники научной информации	137
Библиографическое описание. Общие требования и правила оформления.....	146
Цитирование	150
Тема 10. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ И ПУБЛИКАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ	154
НАУЧНАЯ ЭТИКА	166
ЛИТЕРАТУРА	170
<i>Приложение 1. НАУЧНЫЕ КАДРЫ, НАУЧНЫЕ СТЕПЕНИ</i>	171
<i>Приложение 2. КОНТРОЛЬНЫЕ КАРТЫ</i>	174

Тема 1
**НАУКА – СПОСОБ ПОЗНАНИЯ
ДЕЙСТВИТЕЛЬНОСТИ**

«Где высоко стоит наука, стоит высоко человек».

Александр Полежаев

«Тигру надо жрать,
Порхать пичужкам всем,
А человеку спрашивать:
«Зачем? Зачем? Зачем?»
Но тиграм время спать,
Птенцам – лететь обратно,
А человеку – утверждать,
Что все ему понятно»

Курт Воннегут. Колыбель для кошки

Познание законов природы и общества является одним из важнейших атрибутов развития человеческой цивилизации. При этом индивидуально стремление к новым знаниям базируется на древних инстинктах, которые в животном мире мы называем поисковой активностью, у Homo sapiens это любознательность, получение нового опыта, в то время как для общества наиболее важным способом получения знаний является наука.

Наука – это способ познания действительности.

Из истории понятия «познание»
<p>Платон: Все, доступное познанию, Платон в VI книге «Государство» делит познание на два рода: чувственно воспринимаемое и познаваемое умом. Отношение между сферами чувственно</p>

воспринимаемого и умопостигаемого определяет и отношение разных познавательных способностей: ощущения позволяют познавать (хоть и недостоверно) мир вещей, разум позволяет узреть истину

Кант:

Существуют два основных ствола человеческого познания, вырастающие, быть может, из одного общего, но неизвестного нам корня, а именно чувственность и рассудок: посредством чувственности предметы нам даются, рассудком же они мыслятся

При всем многообразии существующих научных направлений и их методологии и методов «научность» каждого из них некой совокупностью принципов и определений, сложившихся на протяжении тысячелетий. Эти принципы эволюционировали вместе с развитием науки. Поэтому мы считаем целесообразным начать наш курс с краткой истории развития науки, которая, возможно, вам уже известна из курса философии.

В результате борьбы эмпиризма с рационализмом, редукционизма с холизмом, агностицизма и метафизической схоластики сформировалась современная философия науки – раздел философии, изучающий понятие, границы и методологию науки.

Методология – от греч. Μεθοδολογία – учение о способах; от др.-греч. Μέθοδος из μετά- + ὁδός, букв. «путь вслед за чем-либо» и др.-греч. Λόγος – (мысль, причина) – учение о методах, способах и стратегиях исследования предмета.

Материал из Википедии – свободной энциклопедии

Вопрос объективности или субъективности знаний сопряжен с решением важнейших мировоззренческих проблем, и поэтому с древних времен разрабатывается в рамках предметной области философии – гносеологии. Конкретно «научным знаниям», «достоверным знаниям» посвящен такой раздел, как системология. Существуют также более специальные разделы философии науки, например философия математики, философия физики, философия химии, философия биологии.

Эпистемология (от др.-греч. ἐπιστήμη – «научное знание, наука», «достоверное знание» + λόγος «слово», «речь») – философско-методологическая дисциплина, исследующая знание как таковое, его строение, структуру, функционирование и развитие.

Нередко (особенно в английском языке) слово выступает как синоним гносеологии.

Гносеология (от др.-греч. γνῶσις «познание», «знание» + λόγος «слово», «речь») – философская дисциплина, занимающаяся исследованиями, критикой и теориями познания.

Материал из Википедии – свободной энциклопедии

Основной движущей силой или источником развития науки является потребность общественно-исторической практики. И наоборот, именно практика является доказательством истинности любой научной теории. В развитии любой научной дисциплины можно выделить периоды преобладания редукционизма или холизма. Это обуславливается тем, что этапу создания любой новой теории предшествует феноменологическая стадия, в которую происходит накопление фактов.

Редукционизм (от лат. reductio – возвращение, приведение обратно) – методологический принцип, согласно которому сложные явления могут быть полностью объяснены с помощью законов, свойственных явлениям более простым

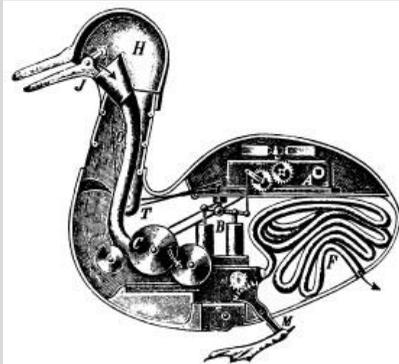


Рис. 1. Автоматон Вокансона «Утка, принимающая пищу» (1739)

Холизм (от др.-греч. ὅλος – целый, цельный) – в широком смысле – позиция в философии и науке по проблеме соотношения части и целого, исходящая из качественного своеобразия и приоритета целого по отношению к его частям.

В узком смысле под холизмом понимают «философию целостности», разработанную южноафриканским философом Я. Смэтсом, который ввел в философскую речь термин «холизм» в 1926 году, опираясь на слова из «Метафизики» Аристотеля «целое больше, чем сумма его частей».

Онтологический принцип холизма гласит: целое всегда есть нечто большее, чем простая сумма его частей. С холистической позиции весь мир – это единое целое, а выделяемые нами отдельные явления и объекты имеют смысл только как часть общности.

История развития науки

В истории развитии науки принято выделять следующие основные этапы:

1. Древняя восточная преднаука (вавилонско-шумерская, египетская, древнеиндийская и древнекитайская). Первоначально знания носили практический характер, выполняя роль руководств по конкретным видам человеческой деятельности. В странах Древнего Востока (Вавилоне, Египте, Индии, Китае) было накоплено значительное количество такого рода практических знаний, которые составили важнейшие предпосылки будущей науки.

2. Античная наука. В этот период сформировался достаточно высокий уровень развития производства и общественных отношений, приводящий к разделению умственного и физического труда и тем самым открывающий возможность систематических занятий наукой, и накоплены богатые культурные традиции, допускающие свободное восприятие достижений различных культур и народов. Эти условия сложились к VI веку до нашей эры в Древней Греции, где и возникли первые теоретические системы.



Рис. 2. Геоцентрическая модель Птолемея

3. Средневековая европейская наука (астрология, алхимия, экзегетика). В эпоху раннего Средневековья («темные века») в развитие науки огромный вклад внесли ученые Арабского мира и Средней Азии. Они сохранили и преумножили достижения античной науки. В этот период они значительно обогнали Европу в развитии научного знания.

В странах Западной Европы в средние века развитие науки связано с развитием представлений христианской религии о таких понятиях, как «сущность Господа», «сущность вещей», способах познания «промысла Господня». Христианская религия внесла значительный вклад в развитие мыслительной культуры, в совершенствование искусства теоретических споров, дискуссий. Особенно значимым для формирования основ современной науки оказался период после крестовых походов, когда европейские монастыри получили широкий доступ к знаниям Арабского и античного мира. Основные постулаты современной науки, знакомые всем в виде сентенций «Практика – критерий истины» и «Самая правильная модель – самая простая» были сформулированы в конце XIII – начале XIV веков в работах христианских

философов Роджера Бэкона и Уильяма Оккама. Однако в этот период понятие «опыт» было весьма неопределенным, и широкое распространение получили такие виды деятельности, как алхимия, астрология, магия, парапсихология, которые в дальнейшем были признаны ненаучными. Но в таком развитии были свои преимущества. Именно алхимия заложила традиции опытного изучения природных веществ и соединений, тем самым подготовила почву для возникновения химии. Астрология стимулировала систематические наблюдения за небесными светилами, содействуя развитию опытной базы для астрономии.

Сентенция I: «Практика – критерий истины»

Истинное знание надо черпать в природе

4 главных источника заблуждений:

- слепая вера в лжеавторитет;
- привычка, закрепляющая все ложное;
- предубеждения невежественного большинства;
- лжезнание, за которым кроется невежество.

Существуют 3 способа познания:

- вера в авторитет;
- рассуждение;
- опыт.

Математика – единственная из наук, которая достоверна и ясна.

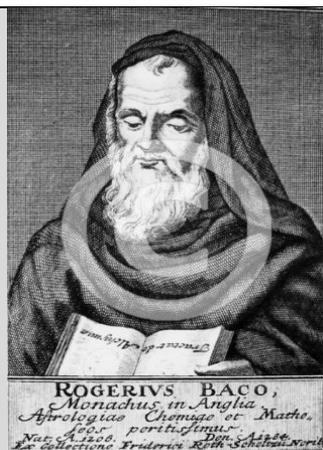


Рис. 3. Роджер Бэкон
 (1214–1292),
 «Doctor Mirabilis»

Сентенция II: «Самая правильна модель – самая простая»

Бритва Оккама – «... напрасно пытаться делать посредством большего то, что может быть сделано посредством меньшего». <http://vikent.ru/author/1065/> – методологический принцип, получивший название от имен английского монаха-францисканца, философа-номиналиста Уильма Оккама (1285–1349).

В кратком виде он гласит: «Не следует множить сущее без необходимости» (либо «Не следует привлекать новые сущности без крайней на то необходимости»).

Этот принцип формирует базис методологического редукционизма, также называемый принципом бережливости, или законом экономии (*lex parsimoniae*). Содержание принципа можно свести к следующему: не надо вводить новые законы, чтобы объяснить какое-то новое явление, если это явление можно исчерпывающе объяснить старыми законами.



4. Новоевропейская классическая наука XVII – перв. пол. XIX в. Этот период принято называть периодом «классической» науки. В XVII веке произошла ломка старой и создание новой системы научных теорий, понятий, принципов. Эту смену парадигм называют I научной революцией.

Революция в науке – период возникновения современной науки во время раннего нового времени, когда открытия в таких областях науки, как математика, физика, астрономия, биология (включая анатомию) и химия, коренным образом изменили взгляды на природу и общество. Согласно традиционным представлениям революция в науке началась в Европе ближе к концу эпохи Возрождения и продолжалась вплоть до конца XVIII века, повлияв на такие интеллектуальные движения,

как эпоха Просвещения. В то время нет однозначного мнения по поводу точных сроков данного периода. Публикация в 1543 г. книги Н. Коперника «О вращении небесных сфер» и А. Везалия «О строении человеческого тела» (в тот же год) обычно упоминаются как события, положившие начало научной революции.

Иногда «научными революциями» называют другие периоды истории, в которых благодаря созданию принципиально новых научных теорий коренным образом менялись представления о мире.

Материал из Википедии – свободной энциклопедии

Смена парадигм (англ. paradigm shift) – термин, впервые введенный историком науки Томасом Куном в книге «Структура научных революций» (1962) для описания изменения базовых посылов в рамках ведущей теории науки (парадигмы). Впоследствии термин стал широко применяться и в отношении других сфер человеческого опыта.

Под влиянием потребностей развитого капитализма в Новое время начала складываться наука в современном понимании. Кроме накопленных в прошлом традиций этому содействовало нарастающее противопоставление религиозному мышлению современной картины мира, которая опиралась как раз на научные факты, иными словами, наука начала превращаться в самостоятельный фактор духовной жизни, в реальную базу мировоззрения. Ее началом стали фундаментальные открытия в астрономии (работы Коперника «О вращении небесных тел», работы Тихо Браге и Кеплера), работы Ньютона, Галилея, Декарта, Гюйгенса, Бойля и др.

К середине XIX века созданы социально-экономические, философские и общенаучные предпосылки для построения новых научных теорий. Благодаря открытиям в естественных науках и перевороту в политической экономике период середины XVIII века, середины XIX века иногда называют II научной революцией.

5. «Неклассическая» наука конца XIX–XX в. (релятивизм, индетерминизм, вероятность, системность, структурность).

Крупные изменения в основах научного мышления, а также ряд крупных открытий в физике (Томсон и Де Бройль открыли электрон; Беккерель, Резерфорд, супруги Кюри – радиоактивность) привели на рубеже XIX–XX веков к полному краху механистического мировоззрения классической науки. Это стало отправной точкой для свершения III научной революции, которая охватила, главным образом, физику. Планк и Эйнштейн основали теорию относительности, в 20-х годах XX века была создана квантовая механика, в 30-х годах был открыт целый ряд новых элементарных частиц: нейтрино, нейтрон, позитрон.

Новым в развитии естествознания с середины XX века явилось то, что научные революции соединились с техническими революциями в единый процесс.

6. Постнеклассическая наука с конца XX в. (синергетика, глобалистика, экология, телеологизм, органицизм, нелинейность). Цель современных научных исследований – помочь возникновению новых областей науки и техники, связанных с технологиями информационного общества, которые будут иметь стратегическое значение для устойчивого социально экономического развития человеческого общества. В числе таких технологий: применение нанотехнологий в здравоохранении, химии, энергетике, оптике и других областях, производство, трансформация и обработка многофункциональных материалов, разработка новых процессов и «умных» производственных систем, а также интеграция этих технологий, материалов и производственных технологий для более дешевого и экологически эффективного применения в различных отраслях.

В целом говоря о науке, всегда подразумевают как минимум три ее основных аспекта:

- наука как результат (подразумевают систему достоверных научных знаний о природе, человеке и обществе);

- наука как процесс (это научная деятельность, которая направлена на получение и применение новых знаний для решения технологических, инженерных, медицинских, экономических, социальных, гуманитарных и других проблем, а также для обеспечения функционирования науки, техники и производства как единой системы);

- наука как социальный институт (сообщество ученых, совокупность научных учреждений и структур научного обслуживания). В систему научных учреждений входят сотни научно-исследовательских институтов, технологические и проектные институты, научные библиотеки, музеи и заповедники. Значительная часть научного потенциала сосредоточена в вузах.

Наука как социальный институт может функционировать лишь при наличии квалифицированных научных кадров. Подготовка кадров осуществляется через аспирантуру или степень кандидата наук, которая присуждается лицам с высшим образованием, сдавшим экзамены кандидатского минимума, опубликовавшим результаты исследования и публично защитившим кандидатскую диссертацию. Из числа кандидатов наук через докторантуру или соискательство готовятся научные кадры высшей квалификации – доктора наук. Наряду с учеными степенями преподавателям вузов присваиваются ученые звания как ступени их педагогической квалификации: доцента (в основном из числа кандидатов наук при наличии стажа преподавательской работы в вузе и опубликованных научных трудов) и профессора (в основном из числа докторов наук при наличии крупных научных работ).

Научные знания – это специфическая форма отражения действительности в сознании людей в числе еще трех таких же специфических форм: искусства, религии, философии. Однако научные знания, как и наука в целом, имеют свои особенности.

В отличие от философии наука оперирует знаниями, философия – общими взглядами на мир, в то же время, опираясь на научные знания и являясь одновременно и отраслью самой науки.

От религии науку отличает реальность материальных объектов исследования, а также то, что научные понятия, суждения и умозаключения, открытые закономерности и теоретические концепции имеют объективное содержание.

Еще одна форма отражения действительности – искусство, оперирует образами, а наука – понятиями, характеризующимися строгостью и «сухостью» суждений, ориентацией на точное, рационально-теоретическое знание.

Современная классификация наук производится по разным признакам:

- характеру знаний (фундаментальные и прикладные);
- сферам деятельности или отраслям знаний: естественные науки (о природе), общественные (об обществе), технические (науки о целенаправленном преобразовании природных тел и явлений в технические объекты, о функционировании механических объектов в системе общественного производства);
- научным дисциплинам: математика, физика, сопротивление материалов, теоретическая механика и т. д.;
- результатам научной деятельности: публикации (книги, статьи), патенты, конструкторские разработки и т. д.

Научное исследование

Формой существования и развития науки является научное исследование.

Научная (научно-исследовательская) деятельность – это деятельность, направленная на получение и применение новых знаний.

Научное исследование – это деятельность, направленная на всестороннее изучение объекта, процесса или явления, их структуры и связей, а также получение и внедрение в практику полезных для человека результатов. Его объектом являются материальная или идеальная системы, а предметом – структура системы, взаимодействие ее элементов, различные свойства, закономерности развития и т. д.

Научные исследования классифицируются по различным основаниям.

По источнику финансирования различают научные исследования бюджетные, хоздоговорные и нефинансируемые.

Бюджетные исследования финансируются из средств государственного бюджета.

Хоздоговорные исследования финансируются организациями-заказчиками по хозяйственным договорам.

Нефинансируемые исследования могут выполняться по инициативе ученого, индивидуальному плану преподавателя.

Источники финансирования исследовательской деятельности в РФ

Федеральная целевая программа (ФЦП) в России – это увязанный по ресурсам, исполнителям и срокам осуществления комплекс научно-исследовательских, опытно-конструкторских, производственных, социально-экономических, организационно-хозяйственных и других мероприятий, обеспечивающих эффективное решение целевых задач и требующих государственной поддержки (Закон РФ № 60-ФЗ).

Грант – безвозмездная субсидия предприятиям, организациям и физическим лицам в денежной или натуральной форме на проведение научных или других исследований, опытно-конструкторских работ, на обучение, лечение и другие цели с последующим отчетом об их использовании. Важнейшими грантодателями в российской науке являются Российский фонд фундаментальных исследований ([http://www. rfbr. ru/rffi/ru/](http://www.rfbr.ru/rffi/ru/)), Российский гуманитарный научный фонд (<http://www. rfh. ru/index. php/ru/>), Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (www. fasie. ru/)

В нормативных правовых актах о науке научные исследования делят по целевому назначению на фундаментальные, прикладные, поисковые и разработки.

Фундаментальные научные исследования – это экспериментальная или теоретическая деятельность, направленная на получение новых знаний об основных закономерностях строения, функционирования и развития человека, общества, окружающей природной среды. Например, к числу фундаментальных можно отнести исследования о закономерностях функционирования биологических систем, их взаимодействии между собой и с окружающей средой.

Прикладные научные исследования – это исследования, направленные преимущественно на применение новых знаний для достижения практических целей и решения конкретных задач. Иными словами они направлены на решение проблем использования научных знаний, полученных в результате фундаментальных исследований, в практической деятельности людей.

Например, как прикладные можно рассматривать работы о технологическом использовании закономерностей биогенеза организмов в различных отраслях промышленности. Научные исследования в сфере биотехнологии часто представляют собой сочетание двух названных видов, и поэтому их следует именовать теоретико-прикладными.

Поисковыми называют научные исследования, направленные на определение перспективности работы над темой, отыскание путей решения научных задач.

Разработкой называют исследование, которое направлено на внедрение в практику результатов конкретных фундаментальных и прикладных исследований.

Методы научного исследования

Метод (от греч. *methodos* – путь, исследование, прослеживание) – это система правил и предписаний, позволяющих исследовать какой-либо объект. Ф. Бэкон называл метод «светильником в руках путника, идущего в темноте».

Все известные методы исследования можно разделить на теоретические (логические процедуры) и эмпирические (опытные, практические способы познания).

К числу теоретических методов относятся:

- анализ – процесс мысленного или реального расчленения предмета, явления на части (признаки, свойства, отношения);
- синтез – соединение выделенных в ходе анализа сторон предмета в единое целое;
- классификация – объединение различных объектов в группы на основе общих признаков (классификация животных, растений и т. д.);



Рис. 4. Фрэнсис Бэкон (1561–1626) – английский философ, историк, политический деятель, основоположник эмпиризма, возможно под псевдонимом Шекспир он писал пьесы

- абстрагирование – отвлечение в процессе познания от некоторых свойств объекта с целью углубленного исследования одной определенной его стороны (результат абстрагирования – абстрактные понятия, такие, как цвет, кривизна, красота и т. д.);

- формализация – отображение знания в знаковом, символическом виде (в математических формулах, химических символах и т. д.);

- аналогия – умозаключение о сходстве объектов в определенном отношении на основе их сходства в ряде других отношений;

- моделирование – создание и изучение заместителя (модели) объекта (например, компьютерное моделирование генома человека);

- идеализация – создание понятий для объектов, не существующих в действительности, но имеющих прообраз в ней (геометрическая точка, шар, идеальный газ);

- дедукция – движение от общего к частному;

- индукция – движение от частного (фактов) к общему утверждению.

Эмпирические методы получили широкое распространение как методы исследования естественных наук (в том числе и биологии).

Основой эмпирических методов являются чувственное познание (ощущение, восприятие, представление) и данные приборов.

К этой группе методов относятся:

- наблюдение – целенаправленное восприятие явлений без вмешательства в них;

- описание – система процедур сбора, первичного анализа и изложения данных и их характеристик;

- эксперимент – изучение явлений в контролируемых и управляемых условиях;

- сравнение – выявление сходства или различия объектов, или их признаков.

- измерение – определение отношения измеряемой величины к эталону (например, метру).

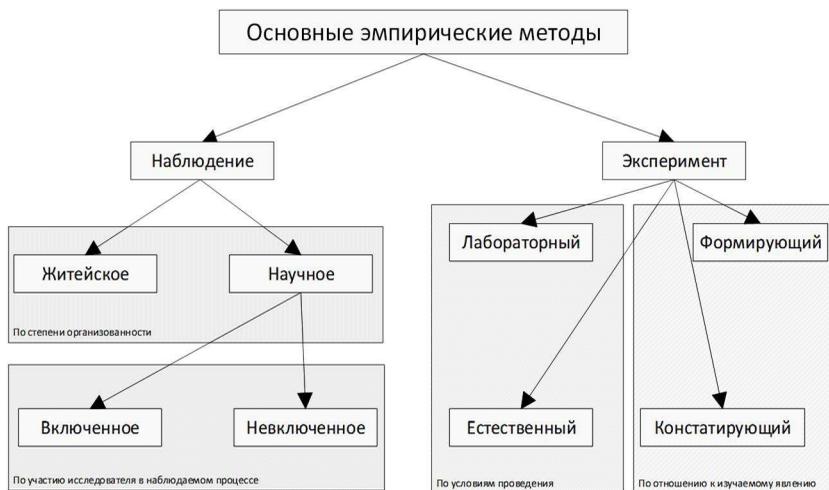


Рис. 5. Классификация эмпирических методов

Перспективное научное исследование всегда обогащает теорию, а следовательно, в нем обязательно сочетаются теоретические и эмпирические методы. Научный метод познания учит, что решение проблемы достигается после того, как последовательно пройдены этапы изучения проблемы, всестороннего ее анализа, выработки гипотез, развития гипотез до уровня теорий, а затем принятие подтвердившейся теории и соответствующей ей научной парадигмы как базового обобщенного видения исходных научных предпосылок, положенных в основу данной удачной теории.

Планирование и дизайн медико-биологических исследований

У истоков формирования современного научного подхода к исследованию биологических объектов стояли известные ученые медики и физиологи XIX века. Основные парадигмы были сформулированы знаменитым французским исследователем Клодом Бернаром во «Введении в изучение экспериментальной медицины» (1865). В конце XIX – начале XX века сформировались основные медико-биологические дисциплины – анатомия, гистология, цитология, генетика, физиология, биохимия. К концу

XX века укрепились связи биологии с точными и гуманитарными науками и развитие получили комплексные и междисциплинарные исследования. Внедрение компьютеров и интернета привели к бурному развитию биоинформатики и появлению новых дисциплин с суффиксом «омик» – протеомика, геномика, метаболомика и т. д.

Каждая биологическая дисциплина, исходя из особенностей изучаемого предмета, использует собственные специфические методы исследования и методы смежных фундаментальных наук (математики, физики, химии, географии, статистики и др.).

Однако до настоящего времени основой всех биологических исследований является *наблюдение* (observation англ). Еще в школе на уроках зоологии, ботаники детей учат проведению самых простых биологических исследований путем наблюдения за ростом и развитием растений и животных, за состоянием собственного организма.



Наблюдение как метод собирания информации – хронологически самый первый прием исследования, появившийся в арсенале биологии, а точнее, еще ее предшественницы – естественной истории. И это неудивительно, так как наблюдение опирается на чувственные способности человека (ощущение, восприятие, представление).

Классическая биология – это биология по преимуществу наблюдательная, однако этот метод не утратил своего значения и по сей день.

Научное наблюдение складывается из следующих процедур:

- определение цели наблюдения (для чего, с какой целью?);
- выбор объекта, процесса, ситуации (что наблюдать?);
- выбор способа и частоты наблюдений (как наблюдать?);
- выбор способов регистрации наблюдаемого объекта, явления (как фиксировать полученную информацию?);
- обработка и интерпретация полученной информации (каков результат?).

Метод наблюдения дает возможность анализировать и описывать биологические явления, изучать сезонные изменения в живой природе. Наблюдение – изучение объектов живой природы в естественных условиях существования. Это непосредственное наблюдение за поведением, расселением, размножением растений и животных в природе. Для этих целей используются как традиционные средства полевых исследований (бинокль, видеокамеры), так и сложное лабораторное оборудование (микроскопы, биохимические анализаторы, разнообразная измерительная техника). Научное наблюдение, в отличие от обыденного, – целенаправленное изучение объектов или явлений: оно ведется для решения поставленной задачи, и внимание наблюдателя не должно рассеиваться. Например, если стоит задача изучить сезонные миграции птиц, наблюдатель будет замечать сроки их появления в местах гнездования, а не что-либо иное. Таким образом, наблюдение – это выделение из действительности определенной части и включение этой части в изучаемую систему.

Как метод познания наблюдение обладает рядом существенных недостатков, в нем всегда есть элемент субъективности: личные особенности исследователя (его интересы могут значительно повлиять на результаты наблюдения), ориентирование исследователя на получение определенного результата, на подтверждение существующей у него гипотезы.

Требования к научному наблюдению:

- однозначность замысла;
- применение системы методов наблюдений;
- объективность – возможность контроля путем повторного метрологического сравнения наблюдаемых элементов либо применения иных методов исследования, например, проведения эксперимента.



В наблюдении важна не только точность, аккуратность и активность наблюдателя, но и его непредвзятость, его знания и опыт, правильный выбор технических средств. Однако на практике любой наблюдатель сталкивается с еще одной важной проблемой, а именно с иллюзией восприятия. *Иллюзии восприятия* (от лат. *illusio* – ошибка, заблуждение) – неадекватное отражение воспринимаемого предмета и его свойств. Кого из двух объектов вы «наблюдаете» на картине Э. Дж. Боринга?



Рис. 6. Неоднозначная теща

Результатами наблюдения может выступать информация в виде знаков изучаемых явлений, получаемых на приборах (например, кривые на осциллографе, электроэнцефалограмма, данные микроскопии и т. д.), и важной составляющей исследования выступает анализ и интерпретация результатов наблюдения. Для получения достоверной информации наблюдения неоднократно повторяют, контролируют и проверяют на надежность результатов и обоснованность получаемых выводов. С этой целью используются методы статистики.

Эксперимент (от лат. проба, опыт) – метод познания, основанный на контролируемом взаимодействии исследующей системы (человек со специальными инструментами) с исследуемой системой (объект исследования в заданных экспериментатором условиях), планирование которого осуществляется на основании исходных идей, теорий, знаний.

Эксперимент представляет собой воссоздание выделенного аспекта действительности в специально создаваемых и контролируемых условиях, что обеспечивает критерий воспроизводимости, то есть позволяет восстановить ход явления при повторении условий. Например, можно выращивать клетки при разных температурах, выявляя оптимум, при котором будет фиксироваться их лучший рост.

Эксперимент – более сложный метод, характеризуется рядом важных особенностей и предполагает активное, целенаправленное, строго контролируемое воздействие исследователя на изучаемый объект. «Искусство экспериментатора состоит в том, чтобы уметь задавать природе вопросы и понимать ее ответы» – эта сентенция британского ученого физика и химика М. Фарадея (1791–1867) по-прежнему актуальна.

Исследователь при желании имеет возможность устранять затрудняющие процесс факторы: биологический объект можно изолировать от каких-либо влияний окружающей среды, создать искусственные (в том числе экстремальные) условия его изучения, вмешиваться в течение процессов. Все это позволяет изучить биологический объект глубже, чем посредством наблюдения, выявить его скрытые свойства, стороны, связи.

Метод эксперимента неоднократно использовался в ходе развития биологической науки. Считается, что еще В. Койтер (1534–1576) внедрил в эмбриологию основы методологии экспериментального исследования, систематически изучая развитие эмбриона курицы. У. Гарвей (1578–1657), английский естествоиспытатель и врач-анатом, физиолог, впервые использовал эксперимент в биологии для своих исследований и открытия кругов кровообращения, а Р. Я. Камерариус (1665–1721) использовал экспериментальный метод в области ботаники.

Основы теории эксперимента заложил английский философ Френсис Бэкон (1561–1626), видя в нем «одну из основ познания природы», однако роль ведущего метода эксперимент стал завоевывать лишь в прошлом столетии.

В литературе имеется множество классификаций экспериментов.

Так, по познавательной цели, объекту познания и используемым средствам выделяется пять видов эксперимента:

- поисковый (направлен на обнаружение новых явлений, новых свойств или ранее неизвестных связей между явлениями);
- контрольный (для проверки и отладки измерительных приборов, аппаратов и инструментов и т. п.);
- воспроизводящий (его целью является подтверждение или опровержение гипотез и оценка их точности);
- качественный (устанавливает наличие или отсутствие предполагаемых теории явлений);
- количественный (устанавливает численные параметры какого-либо свойства предмета, процесса).

В зависимости от характера и разнообразия средств и условий эксперимента и способов использования этих средств можно выделить: прямой (если средства используются непосредственно для исследования объекта), модельный (если используется модель, заменяющая объект), полевой (в естественных условиях), лабораторный (в искусственных условиях) эксперименты.

Топ дурацких экспериментов «Страх влияет на грамматику»

В ходе этого эксперимента, проведенного в 1960-х годах, десятком солдат, участвовавшим в тренировочном полете, пилот сказал, что самолет вышел из строя и вот-вот упадет в океан. Затем их попросили перед крушением заполнить формуляры страховок – якобы для того, чтобы у армии не было проблем с выполнением финансовых обязательств в связи с их смертью или ранениями.

На самом деле они были невольными участниками эксперимента, а с самолетом было все в порядке.

Организаторы этого бесчеловечного опыта в результате сделали в высшей степени полезный вывод о том, что страх неминуемой смерти заставляет людей делать больше грамматических ошибок.

В ходе эксперимента исследователь сознательно изменяет ход какого-нибудь явления путем введения в него нового фактора. Новый фактор, вводимый или изменяемый экспериментатором,

называется экспериментальным фактором, или независимой переменной. Факторы, изменившиеся под влиянием независимой переменной, называются зависимыми переменными.

Полный цикл экспериментального исследования состоит из нескольких стадий. Первая – это определение цели, задач и плана исследования. Далее выбираются конкретные приемы и средства технического воплощения эксперимента и его контроля (в последнее десятилетие в медико-биологических исследованиях широко используются методы математического планирования и проведения экспериментов). Третья стадия эксперимента заключается в статистической обработке результатов, что дает возможность их анализировать и интерпретировать.

Основу проведения эксперимента составляет получение максимально точной (адекватной) модели изучаемого свойства, биологической активности, болезни и т. п. Моделирование – это воспроизведение определенного состояния, физико-химических условий существования клеток в норме или при патологии в более упрощенной форме для выяснения причин, условий и механизмов развития заболеваний, разработки методов лечения и их профилактики.

При моделировании важным вопросом является выбор модели (целое животное, изолированный орган, культура клеток, отдельная структура клетки). Например, язву желудка нецелесообразно вызывать на модели кроликов – у них часто наблюдаются спонтанные язвы, инфекционный процесс – у крыс – они резистентны к инфекциям.

Конкретные экспериментальные методики, применяемые при моделировании, могут включать «выключение» функции какого-либо органа или ткани (удаление органа, перерезка нерва, пережатие сосуда, фармакологическая блокада и др.), раздражение (стимуляция) функции, моделирование изменений регуляции и баланса химических веществ-метаболитов. Возможно использование метода «включения» какого-либо вещества, чаще нейромедиаторной или гормональной природы, для анализа роли этой субстанции в патогенезе данного состояния. Например, таковым может быть моделирование эндотоксикоза компонентами бактериальных клеток для сравнения формирующегося состояния

с патологией, вызванной бактериальной взвесью, и доказательства роли именно липополисахаридного компонента в индукции эндогенной интоксикации. В последние десятилетия широкое распространение получил метод тканевых культур в оценке различных воздействий (в том числе и фармакологических препаратов) на изолированные клетки.

Большой вопрос, стоящий перед исследователем, – это правомерность экстраполяции данных, полученных экспериментальным путем на животных на человеческий организм. Мы можем говорить только об условной адекватности используемых моделей, так как полная идентичность проявлений заболеваний у животных и у человека принципиально недостижима. В человеческом обществе в определенной мере отсутствует естественный отбор, что предполагает наличие определенного числа вырождающихся функций и приобретения патологических реакций.

Выполнение экспериментальных исследований строго регламентировано законодательством. Все работы проводятся только в рамках утвержденных учебных и научных программ специалистами с медико-биологическим образованием, болезненные и травмирующие процедуры выполняются с необходимым уровнем обезболивания.

Основные принципы «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», принятых в 1985 году Советом международных медицинских научных организаций, сводятся к следующим предпочтениям и рекомендациям:

- использовать различные модели и биологические системы IN VITRO;
- использовать минимальное количество животных;
- сводить к минимуму причиняемые неудобства, страдания и боли;
- применять седативные, наркотические и другие болеутоляющие вещества, но если по условиям эксперимента требуется обходиться без них, то необходимо заключение этического комитета;

- если после эксперимента животное обречено на страдания, его следует безболезненно умертвить [Этические и правовые проблемы клинических испытаний и научных экспериментов на человеке и животных // Сборник материалов к конференции. – М., 1994. – С. 142–146].

Топ дурацких экспериментов «Многоголовые собаки»

Советский хирург Владимир Петрович Демихов в 1954 году создал двухголовую собаку. Голову щенка пришили к телу взрослой немецкой овчарки. Вторая голова лакала молоко, несмотря на то, что не нуждалась в питательных веществах, и что молоко вытекало из отсоединенного пищевода. Вскоре животное погибло из-за отторжения тканей. Но Демихова это не остановило, и в следующие 15 лет он создал еще 19 таких чудищ.

Тема 2

**ЭКСПЕРИМЕНТ, ЕГО ВИДЫ. ТИПЫ
БИМЕДИЦИНСКИХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
И ИХ ДИЗАЙН**

Бурное развитие исследований в биологии и медицине в последние два десятилетия привело к формированию специальных критериев доказательности экспериментальных и клинических работ. Строго доказанные научные факты необходимы для оказания квалифицированной медицинской помощи, однако найти и обобщить такие факты нелегко. Учитывая высокую затратность как научной работы, так и практического здравоохранения, были введены высокие исследовательские стандарты, объединенные под идеей доказательной медицины (англ. Evidence base medicine). Основные правила планирования и обеспечения и выполнения биомедицинских исследований изложены в материалах кокрановского содружества (англ. Cochrane Collaboration <http://www.cochrane.org/>). Его основная задача – собирать новейшую, достоверную информацию о результатах медицинских вмешательств. Совершенно очевидно, что доброкачественность и достоверность экспериментальных данных во многом определяются дизайном научного исследования.

Существует различные классификации биомедицинских научных исследований в зависимости от методического аспекта и методологического дизайна и т. д.

Так, различают:

- ретроспективные (исторические) исследования – оцениваются уже прошедшие события (например, по истории болезни);

- проспективные исследования – сначала составляется план исследования, устанавливается порядок сбора и обработки данных, а затем проводится исследование по этому плану.

В зависимости от особенностей методологического дизайна выделяют следующие типы исследований:

1. Обсервационное:

- описательное (сообщение о случаях, серии случаев);
- аналитическое (случай-контроль, когортное).

2. Экспериментальные:

- клинические испытания.

Остановимся более подробно на каждом типе.

Описательные обзоры отдельных случаев – это наиболее «читаемые» научные публикации, которые отражают точку зрения автора по какой-то проблеме. В клинической практике – это чаще всего история болезни какого-либо пациента, которая является хорошим примером осмыслить сложную клиническую ситуацию, но не имеет высокой научной доказательности.

Еще один вид обсервационного описательного исследования – это описание серии случаев, где описывается исследование одного и того же вмешательства у отдельных, последовательно включенных больных без групп контроля. Такие исследования включают обычно описательную статистику группы больных, отобранных по какому-либо признаку. Описательные исследования используются, например, в эпидемиологии для изучения влияния неконтролируемых факторов на возникновение заболевания.

Исследования случай-контроль – ретроспективное исследование, в котором по архивным данным или опросу его участников формируют группы из этих участников (больных) с определенным заболеванием и без него, а затем ретроспективно оценивают частоту воздействия предполагаемого фактора риска или причины заболевания. Этот тип исследования часто используют для выяснения причины редко встречаемых заболеваний, например, развития нарушений со стороны ЦНС у детей после применения коклюшной вакцины. Преимуществом исследования являются его относительная простота, дешевизна и быстрота выполнения. Однако исследования случай-контроль характеризуются

множеством возможных систематических ошибок (смещений). Наиболее существенными из них можно считать систематические ошибки, связанные с отбором участников исследования, и систематическую ошибку, возникающую при измерении.

Дизайн исследования «случай—контроль» выглядит следующим образом:

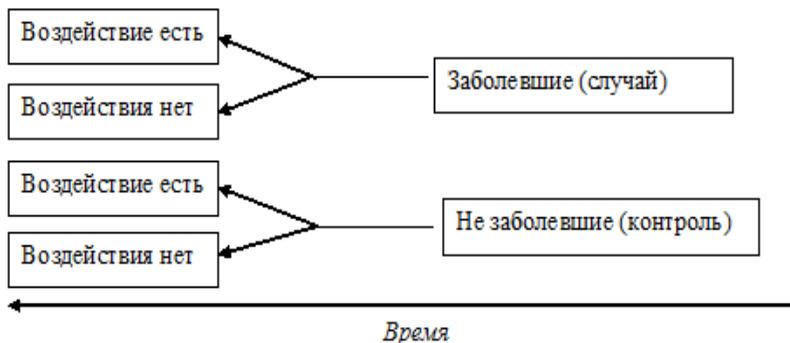


Рис. 7. Дизайн исследования случай – контроль

Одномоментное (поперечное) исследование – описательное исследование, которое включает однократно обследуемые группы участников (данные собираются в один момент времени) и проводится с целью оценки распространенности того или иного исхода, течения заболевания, а также эффективности диагностики. Такие исследования относительно просты и недороги. Основной проблемой является трудность формирования выборки, адекватно отражающей типичную ситуацию в изучаемой популяции больных (репрезентативной выборки).



Рис. 8. Дизайн одномоментного (поперечного) исследования

Проспективное (когортное, продольное) исследование – исследование, в котором выделенная когорта (группа) участников наблюдается в течение определенного времени.

Сначала выделяют когорту (или две когорты, например лиц, подвергшихся фактору риска, и лиц, не подвергшихся ему), а затем проводят наблюдение за ней (ними) и сбор данных. В этом заключается отличие от ретроспективного исследования, в котором когорты выделяют после сбора данных.

Такой вид исследований используют для выявления факторов риска, прогностических факторов, причин заболеваний, для определения уровня заболеваемости.

Проспективные исследования весьма трудоемки, так как должны проводиться в течение длительного времени, когорты должны быть достаточно велики в связи с тем, что выявляемые события (например, возникновение новых случаев заболевания) достаточно редки.

Основные проблемы, возникающие при проведении проспективного исследования, следующие:

- вероятность изучаемых событий зависит от способа формирования выборки (когорты; например, наблюдаемые участники из группы риска имеют большую вероятность заболеть, чем участники из неорганизованной популяции);
- при выбывании участников в ходе исследования необходимо выяснять, не связано ли это с изучаемым исходом или фактором;
- с течением времени могут изменяться сила и характер воздействия изучаемого фактора (например, интенсивность курения как фактора риска развития ишемической болезни сердца);
- необходимо добиваться одинакового объема обследования групп воздействия и контроля, чтобы свести к минимуму возможность более раннего выявления заболеваний (следовательно, лучшего прогноза) в более тщательно обследуемой группе;
- не могут использоваться для редких заболеваний, т. к. большой размер выборки трудно набрать.



Рис. 9. Когортное исследование

Рандомизированное исследование – это динамическое исследование какого-либо профилактического, диагностического или лечебного воздействия, в котором группы формируются путем случайного распределения объектов исследования по группам (рандомизации).

Одна группа – основная, где применяют изучаемое вмешательство, другая – контрольная, где используют плацебо или другое вмешательство.

Такая структура исследования позволяет сравнивать эффективность вмешательства.

Наиболее известный вариант рандомизированного исследования – клиническое испытание.

Клиническое испытание – это проспективное сравнительное исследование эффективности двух вмешательств и более (лечебных, профилактических) или диагностического метода, в котором группы испытуемых формируются с использованием рандомизации с учетом критериев включения и исключения.

При этом обычно существует гипотеза, возникшая до проведения исследования относительно эффективности испытываемых методов, которая и проверяется в ходе испытания.

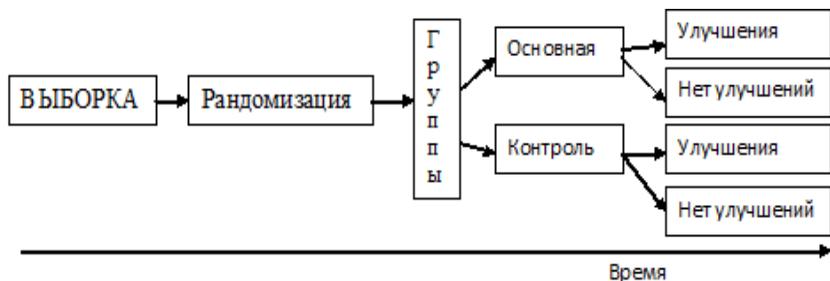


Рис. 10. Дизайн рандомизированного исследования

Таким образом, дизайн каждого из перечисленных типов биомедицинских научных исследований предназначен для решения строго определенных задач.

Так, рандомизированные контролируемые испытания ориентированы на выяснение эффективности методов лечения и профилактики.

Когортные исследования проводят в целях оценки заболеваемости и факторов риска возникновения заболевания, а также установления причинно-следственных связей.

Исследования «случай-контроль» также осуществляют для оценки факторов риска. Распространенность заболеваний оценивается путем проведения поперечных исследований. Привлечение внимания к необычному течению заболевания или результату лечения достигается с помощью описаний отдельных случаев или их серий.

Проведение научных исследований на людях требует выполнения целого ряда правил.

В большинстве стран стали общепризнанными некоторые правила проведения клинических исследований, изложенные в стандарте GCP (Good Clinical Practice, «Надлежащая клиническая практика»), а также правила производства лекарственных средств (стандарт GMP) и выполнения лабораторных исследований (стандарт GLP).

Оценка достоверности результатов исследования выполняется в соответствии со специально разработанными уровнями доказательности.

В начале 1990-х годов предложена рейтинговая система оценки клинических исследований, где с возрастанием порядкового номера доказательности качество клинических исследований снижается. Уровни принято обозначать римскими цифрами (I, II, III) или буквами латинского алфавита (A, B, C).

Уровни доказательности
Класс (уровень) I (A) – большие двойные слепые плацебо контролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.
Класс (уровень) II (B) – небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных.
Класс (уровень) III (C) – нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов.
Класс (уровень) IV (D) – выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме.

Эта система позволяет достаточно просто классифицировать научные статьи по степени их доказательности и тем самым значительно упрощает анализ научных публикаций.

Тема 3

ПЛАНИРОВАНИЕ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

«Умение ставить разумные вопросы
есть уже важный и необходимый признак
ума и проницательности»

(И. Кант)

Для успеха научного исследования его необходимо правильно организовать, спланировать и выполнять в определенной последовательности.

Научно-исследовательские организации и образовательные учреждения разрабатывают планы исследовательской работы на год на основе комплексных программ, долгосрочных научных и научно-технических программ, договоров, заявок, грантов на исследования, представленных заказчиками. Научная работа кафедр учебных заведений организуется и проводится в соответствии с планами работы на учебный год. Профессора, преподаватели и аспиранты выполняют научно-исследовательские работы по индивидуальным планам. Планируется и научно-исследовательская работа студентов. Планы работы учебных заведений и кафедр могут содержать соответствующий раздел о НИР студентов. По планам работают студенческие научные кружки и проблемные группы.

Для того чтобы упорядочить основные этапы научно-исследовательской работы в соответствии с программой исследования, календарными сроками и материальными затратами, составляется рабочий план (план-график) выполнения работ. Необходимо так выстроить логическую очередность выполнения

работ, чтобы она в установленные сроки привела к достижению поставленной цели и решению научной задачи. В работе необходимо выделить главное, на чем следует сосредоточить внимание в данный момент, но вместе с тем нельзя упускать из поля зрения детали.

План и последовательность действий зависят от вида, объекта и целей научного исследования, но в общем схема научного исследования выглядит следующим образом:

- 1) формулирование цели и задачи;
- 2) выбор объекта и материалов, используемых для эксперимента;
- 3) выбор методики проведения эксперимента;
- 4) установление точности результатов измерений (выходных параметров);
- 5) фиксация и обработка результатов эксперимента;
- 6) обсуждение и выводы.

Сначала формулируется тема научного исследования, обосновываются причины ее разработки. После предварительного ознакомления с литературой и материалами ранее проведенных исследований выясняется, в какой мере вопросы темы изучены и каковы полученные результаты.

Тема научной работы должна отвечать некоторым требованиям:

- 1) актуальность;
- 2) конкретность;
- 3) проблемность;
- 4) определенность понятий;
- 5) краткость.

На первом месте здесь критерий *актуальности научной темы*, который определяется новизной, связью темы с жизнью общества и так называемой модностью. Если тема модная, оперативно отражает реальность с ее проблемами, то можно выиграть, если раньше конкурентов написать, опубликовать работу, в которой предложить решение этой проблемы. Но если промедлить, то появляется огромное количество конкурентов, и будет сложно показать преимущества и новизну своей работы, и ее оригинальность.

Второе условие – *конкретность*. Типичные недостатки: неоправданная широта темы, абстрактность, когда формулируются темы глобального характера.

Третье условие – *наличие проблемы*.

Четвертое условие – *определенность основных понятий*, недопустимость употребления двусмысленных и нечетких выражений, например, «рост развития», «уменьшение смысла», «философия проблемы», «магия привлекательности».

Пятое условие – *краткость*. В теме может и должен быть отражен объект и предмет исследования. В соответствии с обозначенной темой формулируется цель, которая должна быть ясно и четко выражена.

Требования к формулированию темы (названия) научной работы:

- 1) в названии темы должна быть сформулирована проблема;
- 2) тема должна быть достаточно конкретной;
- 3) в названии темы должны присутствовать важнейшие категории, выражающие качественные характеристики проблемы.

Цель и задачи

Цель исследования – это то, к чему стремится исследователь в своей работе, его общая направленность на конечный результат. Цель работы обычно созвучна названию темы научного исследования. Целью работы может быть описание нового явления, изучение его характеристик, выявления закономерностей и т. д.

В предметном поле исследователь избирает проблему, неразрешенную трудность, которая мешает нормальному развитию общества и успешному удовлетворению его потребностей, улучшению экологической ситуации и т. д. Решение этой проблемы и рассматривается им как цель его работы. Цель выступает как конечная причина, которая определяет характер, ход и задачи исследования. Отсюда вытекает логичность структуры работы, которая должна быть подчинена конкретной цели.

Далее в соответствии с поставленной целью определяется круг задач. Задачи должны как бы логически расчленять цель на первичные составные элементы. Основопологающим требованием при этом является выделение логического основания, по которому будет произведена классификация задач. Чаще всего в качестве

основания классификации задач выдвигают этапы исследовательской работы. *Каждому этапу обычно посвящается отдельная задача.* В перечне решаемых задач необходимо выделять наиболее крупные, без их дробления на более мелкие задачи. Задачи исследования – это то, что требует решения в процессе исследования, вопросы, на которые должен быть получен ответ.

Задачи исследования лучше формулировать в форме перечисления, применяя глагольные сказуемые: «проанализировать...», «осуществить...»; «раскрыть особенности организации...», «выделить условия развития...»; «выявить совокупность положений, составляющих теоретико-методологические основания...», «исследовать...», «обосновать эффективность...», «определить принципы...»; «разработать...»; «апробировать...».

Объект и предмет исследования

Объект исследования в определении теории познания – это то, что изучает эта наука, что противостоит познающему субъекту в его познавательной деятельности. То есть это та окружающая действительность, с которой исследователь имеет дело.

Предмет исследования – это та сторона, аспект, точка зрения, «проекция», с которой исследователь познает целостный объект, выделяя при этом главные, наиболее существенные (с точки зрения исследователя) признаки объекта. Другими словами, это стороны, особенности объекта, которые подлежат изучению.

Например, если тема научной работы посвящена биотехнологии растений, то объектом исследования является процесс жизнедеятельности растительной клетки, а предметом – способы и методы модификации клеточных компонентов с целью получения желаемого эффекта.

Следует отметить, что один и тот же объект может быть предметом разных исследований или даже целых научных направлений.

Например, кристалл каменной соли. Кристаллография изучает его с точки зрения оптических характеристик, механических, может быть, пьезоэлектрических. Химия исследует его состав, реакции, время растворения. Минералогия рассматривает его мутность, включения, выясняет происхождение и условия формирования.

Лабораторный журнал

Все результаты измерений обязательно должны сохраняться. С этой целью каждый исследователь ведет лабораторный журнал.

Лабораторный журнал – официальный документ, имеющий юридическую силу, в котором в последовательном хронологическом порядке указываются условия проведения экспериментов и результаты измерений. Аккуратное ведение лабораторного журнала позволяет исследователю создать адекватный и поддающийся проверке отчет, защитить свой приоритет относительно сделанного им открытия.

Лабораторный журнал в классическом варианте представляет собой тетрадь (журнал) с пронумерованными страницами. Данные следует вписывать ручкой, но не карандашом. Каждый рабочий день в лабораторном журнале выделяется отдельно: дата в начале рабочего дня, цель, используемые материалы, условия проведения (температура, давление, частота вращения и т. д.), продолжительность, описание трудно формализуемых параметров. Это делается как для того, чтобы опыт мог воспроизвести любой другой исследователь, так и для самого экспериментатора – впоследствии можно проанализировать ход эксперимента, наметить пути повышения точности измерений, продумать следующие эксперименты, учесть все факторы при оформлении научных отчетов и статей.

Перед проведением эксперимента исследователь должен заранее продумать роль различных факторов, стоимость используемых в эксперименте ресурсов, учесть возможные риски для экспериментатора и окружающих, принять необходимые меры безопасности. Все это надо заранее записать в лабораторный журнал, подготовить таблицы для записи однотипных данных.

Например, отчет по проведенной работе (лабораторная работа, дневник по практике) оформляется в журнале и должен состоять из следующих разделов:

- 1) дата выполнения и название работы;
- 2) цель работы;
- 3) краткое теоретическое введение:
 - уравнения химических реакций;
 - предварительные расчеты, необходимые для выполнения работы (например, расчет массы навески, объема титранта и т. п.);
- 4) особенности приготовления реактивов, в том числе производителей реагентов, а в некоторых специальных случаях и № серии и дата изготовления;

5) характеристики исследуемого образца и особенности преаналитического этапа;

6) ход выполнения исследования. Наиболее удобно представление в виде таблицы. При использовании коммерческих наборов реагентов можно воспользоваться инструкцией производителя;

7) калибровочные кривые и расчетные формулы результата анализа;

8) результаты измерения контрольных материалов и кривые Леви-Дженинга.

На сегодняшний день большинство аппаратуры управляется компьютером, данные экспериментов в цифровом формате сохраняются на жестком диске. Вся обработка данных ведется тоже на компьютере. Все статьи, отчеты и прочие документы тоже готовятся на компьютере. Поэтому для ведения личных лабораторных журналов можно использовать программы, позволяющие вести электронные журналы, удобнее всего вести электронный протокол в программе MS Excel. Но есть и специализированные программы, например, Зим (Zim). При этом надо помнить, что универсальных программ быть не может, и для создания удобного исследователю интерфейса необходимо будет достаточно глубоко модифицировать исходную программу. Преимущества ведения электронного журнала заключается в возможности быстрого поиска по ключевым словам, дате, экспериментальные данные всегда под рукой (важно, если находится не в лаборатории) и могут быть синхронизированы с другими компьютерами или браузером. Наряду с этим риск потери информации при использовании компьютеров для хранения лабораторной информации гораздо выше, чем на бумажном носителе, особенно в тех случаях, когда не используются специальные технологии защиты.

Некоторые информационные компании предоставляют пакет программ для лабораторий, включая программу «Лабораторный журнал». Это позволяет автоматизировать и систематизировать получаемые результаты, правильно организовать и контролировать работу персонала.

В условиях реальной практики лабораторный журнал является важнейшим, с одной стороны, компонентом менеджмента качества, с другой стороны, он помогает руководителю контролировать нагрузку на подчиненных.

Тема 4

ПРОВЕДЕНИЕ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. МЕТРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Кроме грамотного планирования очень важно так провести исследование (эксперимент) и оформить его результаты, чтобы оно было адекватно воспринято другими исследователями, и в случае необходимости его можно было повторить и подтвердить приоритет данного исследователя или лаборатории. Поэтому после теоретического планирования наступает преаналитический этап, где происходит отбор методик для эксперимента, определяется необходимое число измерений и количество экспериментальных групп, готовится необходимое оборудование, химические реагенты и посуда.

Это очень важный этап, определяющий дальнейший успех или неудачу всего исследования, поэтому требует тщательной проработки. Для успешного осуществления этого этапа в биохимических, гистологических, микробиологических и других экспериментах исследователю необходимо знание методов отбора и хранения анализируемых образцов, маркировки химических реактивов, правил работы с основным лабораторным оборудованием и измерительными приборами, видов, степени точности и предназначения лабораторной посуды, а также правил приготовления и расчета основных рабочих реактивов.

Однако кроме технических моментов очень важной составляющей любого исследования является интерпретация полученных данных. Вся последовательность событий при медико-биологическом эксперименте может быть представлена в виде континуума, состоящего из двух уровней.

Первый уровень начинается с измерения характеристик объекта и заканчивается получением результата путем сравнения значений со специальными шкалами. Второй уровень – синтетический, он базируется на сравнении результатов с литературными данными, научными гипотезами и т. п.

Результатом этого этапа являются научно обоснованные выводы и практические рекомендации. При их формулировании исследователи очень часто используют приемы по упрощению данных, полученных при измерениях. Результаты измерения чаще всего представляют собой количественные непрерывные данные, в то время как выводы содержат информацию в виде качественных, дискретных данных. Поэтому представляется важным рассмотреть пошагово весь нижеприведенный континуум.



Рис. 11. Континуум этапов научного исследования

В клинической лабораторной диагностике общепринятым считается деление исследования на 3 этапа, а именно: преаналитический, аналитический и постаналитический. Это, в первую очередь, обусловлено тем, что первый и третий этапы трудно

стандартизировать, и поэтому на них совершается наибольшее количество ошибок, ведущих к ложным клиническим решениям.

В клинических исследованиях по сравнению с медико-биологическим экспериментом на преаналитическом этапе могут выполняться многочисленные операции, и естественно, что любые отклонения в технологии скажутся на конечном результате.

Аналитический этап включает непосредственно измерение и интерпретацию величины этого измерения в соответствии со специализированной шкалой, при этом исследователь получает результат, сопоставимый с литературными данными.

Постаналитический этап включает интерпретацию этого результата. Обычно на этом этапе проводится упрощение данных и приведение количественных данных к качественным – дискретным, что позволяет принять клиническое решение или дать рекомендацию.

Метрология – наука об измерениях

Измерением называется процесс нахождения значения физической величины опытным путем с помощью специальных технических средств. Измерение всегда – это сравнение неизвестного с известной однородной величиной.

Средство измерений – это техническое средство, предназначенное для измерений, имеющее нормированные метрологические характеристики, воспроизводящее и (или) хранящее единицу физической величины, размер которой принимается неизменным в течение известного интервала времени.

Так, результаты наблюдений и экспериментов (данные) имеют вид различных данных (знаков): длины, площади, объема, дозы, массы и т. д., которые мы называем *показателями измерений*.

Измерить какую-либо величину – значит сравнить ее с однородной величиной, принятой за единицу измерения, т. е. узнать, сколько раз в ней заключается однородная величина, принимаемая за единицу меры.

Например:

1. В простейшем случае прикладывая линейку с делениями к какому-либо предмету, по сути сравнивают его размер с единицей, хранимой линейкой, и, произведя отсчет, получают значение величины (длины, высоты, толщины и других параметров предмета).

2. С помощью измерительного прибора сравнивают размер величины, преобразованной в перемещение указателя, с единицей, хранимой шкалой этого прибора, и проводят отсчет.

Для измерений количественных показателей в различных областях человеческой деятельности разработан прикладной раздел науки, называемый метрологией.

Метрология – наука об измерениях физических величин и о способах обеспечения единства и требуемой точности этих измерений.

Основными разделами метрологии являются:

– общая теория измерений; единицы физических величин (величины, которым по определению присвоено числовое значение, равное единице) и их системы (совокупность основных и производных единиц, образованная в соответствии с некоторыми принципами);

– методы и средства измерений;

– методы определения точности измерений;

– основы обеспечения единства измерений, при которых результаты измерения выражены в узаконенных единицах, а погрешности измерений известны с заданной вероятностью, что возможно при единообразии средств измерения (средства измерения должны быть проградуированы в узаконенных единицах, и их метрологические свойства соответствовать нормам).

Метрология как наука и область практической деятельности имеет древние корни. На протяжении развития человеческого общества измерения были основой взаимоотношений людей между собой, с окружающими предметами, природой. При этом вырабатывались определенные представления о размерах, формах, свойствах предметов и явлений, а также правила и способы их сопоставления. Раздробленность территорий и населяющих их народов обуславливала индивидуальность этих правил и способов. Поэтому появлялось множество единиц для измерения одних и тех же величин.

Наименования единиц и их размеров в давние времена давались чаще всего в соответствии с возможностью определения их без специальных устройств, т. е. ориентировались на те, что были «под руками и под ногами». В России в качестве единиц длины были пядь, локоть. Первоначально под пядью понимали

максимальное расстояние между концами вытянутых большого и указательного пальцев взрослого человека. В XVI веке мерную пядь приравнивали к четверти аршина, а в дальнейшем пядь как мера длины постепенно вышла из употребления.

Локоть как мера длины применялась в древние времена во многих государствах (на Руси, в Вавилоне, Египте и др. странах) и определялась как расстояние по прямой от локтевого сгиба до конца среднего пальца вытянутой руки (или большого пальца, или сжатого кулака). Естественно, размер локтя был различным.

По мере развития промышленного производства повышались требования к применению и хранению мер, стремление к унификации размеров единиц. Так, в 1736 г. российский Сенат образовал комиссию мер и весов. Комиссии предписывалось разработать эталонные меры, определить отношения различных мер между собой, выработать проект Указа по организации поверочного дела в России. Архивные материалы свидетельствуют о перспективности замыслов, которые предполагала реализовать комиссия. Однако из-за отсутствия средств эти замыслы в то время не были реализованы.

В начале XVIII в. появились книги, в которых содержалось описание действующей русской метрологической системы: Л. Ф. Магницкого «Арифметика» (1703 г.), «Роспись полевой книги» (1709 г.). Позже, в 1849 г. была издана первая научно-учебная книга Ф. И. Петрушевского «Общая метрология» (в двух частях), по которой учились первые поколения русских метрологов.

Основоположником метрологии как науки в нашей стране был Д. И. Менделеев, создавший в 1893 г. Главную палату мер и весов, которой проведена большая работа по внедрению метрической системы в бывшем СССР. Сейчас это Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии имени Д. И. Менделеева в Санкт-Петербурге.

В 1841 году в соответствии с принятым Указом «О системе Российских мер и весов», узаконившим ряд мер длины, объема и веса, было организовано при Петербургском монетном дворе «Депо» образцовых мер и весов – первое государственное поверочное учреждение. Основными задачами «Депо» являлись: хранение эталонов, составление таблиц русских и иностранных мер, изготовление менее точных по сравнению с эталонами образцовых мер

и рассылка последних в регионы страны. Поверка мер и весов на местах была вменена в обязанность городским думам, управам и казенным палатам. Были организованы «ревизионные группы», включающие представителей местных властей и купечества, имеющие право изымать неверные или неклеименные меры, а владельцев таких мер привлекать к ответственности. Таким образом, в России были заложены основы единой государственной метрологической службы.

В годы советской власти метрология получила дальнейшее развитие. В 1918 г. был принят декрет правительства Российской Федерации «О введении международной метрической системы мер и весов».

В 1930 г. произошло объединение метрологии и стандартизации. Была проведена большая работа по изучению состояния метрологической деятельности. Опыт, полученный в эти годы, оказался полезным во время Великой Отечественной войны, когда потребовалось быстрое восстановление измерительного хозяйства на эвакуированных предприятиях и приспособление его к задачам военного производства.

После развала в 1991 г. Советского Союза в течение нескольких лет произошел значительный спад работ в области метрологии в странах СНГ, в том числе и в Российской Федерации. На многих предприятиях были значительно сокращены, а иногда и ликвидированы службы метрологии. Однако вскоре произошло осознание того факта, что без метрологического обеспечения невозможен выпуск качественной продукции. Поэтому службам метрологии в настоящее время уделяется все большее внимание на абсолютном большинстве предприятий.

В настоящее время развитие метрологии в Российской Федерации осуществляется под управлением федерального органа исполнительной власти по метрологии – Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии (Ростехрегулирование).

В 2008 году был принят Федеральный закон РФ № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений», который устанавливает правовые основы обеспечения единства измерений в Российской Федерации, регулирует отношения, возникающие при выполнении измерений, установлении и соблюдении требований к измерениям, единицам величин, эталонам единиц величин, стандартным

образцам, средствам измерений, применении стандартных образцов, средств измерений, методик (методов) измерений, а также при осуществлении деятельности по обеспечению единства измерений, предусмотренной законодательством Российской Федерации об обеспечении единства измерений, в том числе при выполнении работ и оказании услуг по обеспечению единства измерений.

Для однозначного понимания и трактовки основных понятий метрологии закон содержит их описание:

- аттестация методик (методов) измерений – исследование и подтверждение соответствия методик (методов) измерений установленным метрологическим требованиям к измерениям;

- единство измерений – состояние измерений, характеризующееся тем, что их результаты выражаются в узаконенных единицах, размеры которых в установленных пределах равны размерам единиц, воспроизводимым первичными эталонами, а погрешности результатов измерений известны, и с заданной вероятностью не выходят за установленные пределы;

- эталон единицы величины – техническое средство, предназначенное для передачи, хранения и воспроизведения единицы величины;

- физическая величина – одно из свойств физического объекта, общее в качественном отношении для многих физических объектов, но в количественном отношении индивидуальное для каждого из них;

- измерение – совокупность операций по применению технического средства, хранящего единицу физической величины, обеспечивающих нахождение соотношения измеряемой величины с ее единицей и получения значения этой величины;

- средство измерений – техническое средство, предназначенное для измерений и имеющее нормированные метрологические характеристики. Сигнал, регистрируемый прибором в момент измерения, иногда называют функцией отклика;

- поверка – совокупность операций, выполняемых в целях подтверждения соответствия средств измерения метрологическим требованиям;

- погрешность измерения – отклонение результата измерения от истинного значения измеряемой величины;

- погрешность средства измерения – разность между показанием средства измерений и действительным значением измеряемой физической величины;

- точность средства измерений – характеристика качества средства измерений, отражающая близость его погрешности к нулю.

Измерения различают по способу получения информации (прямые, косвенные), по характеру изменений измеряемой величины в процессе измерений (статистические, динамические), по количеству измерительной информации (однократные, многократные), по отношению к основным единицам (абсолютные, относительные).

Прямыми называются измерения, цель которых состоит в определении измеряемой величины непосредственно или при помощи измерительного прибора, проградуированного в соответствующих единицах. Например, длина измеряется линейкой, напряжение – вольтметром, температура – термометром и т. п. Если прямые измерения невозможны, используют косвенные измерения.

Косвенными называются измерения, при которых искомая величина определяется по результатам прямых измерений других величин, связанных с этой величиной определенной функциональной зависимостью. Например, среднюю плотность тела можно измерить по его массе и геометрическим размерам.

Статистические измерения связаны с определением характеристик случайных процессов, звуковых сигналов, уровня шумов и т. д. Статические измерения имеют место тогда, когда измеряемая величина практически постоянна.

Динамические измерения связаны с такими величинами, которые в процессе измерений претерпевают те или иные изменения.

Однократное измерение дает единственный результат, который принимают за окончательный результат измерения значения искомой величины. *Многократное* измерение проводят путем повторения однократных измерений одной и той же постоянной физической величины, оно приводит к получению набора данных. Окончательный результат многократного измерения, как правило, находят из набора данных в виде среднего арифметического результатов всех отдельных измерений.

Для произведения измерений используют различные технические средства (измерительные приборы), в которых измеренная

информация представляется в форме, доступной для восприятия. Наиболее распространенной формой представления информации являются цифры. Однако ни методы измерения, ни технические средства не могут являться идеальными, поэтому получить на практике истинное значение измерения невозможно. Степень приближения результатов измерений к истинному значению характеризуется точностью измерений, которая является качественным показателем измерений. Количественной оценкой точности измерений является *погрешность измерения* – это отклонение результата измерения от истинного значения измеряемой величины. Погрешности или ошибки бывают систематические и случайные.

Причинами *систематических погрешностей* могут являться: несовершенства приборов, неточная установка прибора, смещение шкалы, недостаточная чувствительность прибора, неучет тепловых, электрических и магнитных полей, давления, влажности и других внешних факторов, влияющих на результат измерений; приближенный характер уравнений и констант, используемых для расчета определяемых величин и т. д.

Систематические погрешности остаются постоянными или закономерно изменяющимися при многократных измерениях одной и той же величины в одних и тех же условиях. Характерной их особенностью является то, что при любом измерении они оказывают влияние на результат измерений всегда в одном направлении, только увеличивая или только уменьшая его.

Совершенствование методов измерения, изучение приборов (условий измерения), использование высококачественных материалов – все это позволяет на практике устранить систематические погрешности настолько, что при обработке результатов наблюдений (измерений) их значением часто пренебрегают.

Случайные погрешности вызываются неточностями расчетов (отчетов), которые невольно может допустить любой экспериментатор. Они обусловлены несовершенством наших органов чувств, посредством которых мы получаем сведения о внешнем мире. Кроме того, случайные погрешности вызываются многочисленными, трудно учитываемыми кратковременными факторами, каждый из которых приводит к незначительному изменению результатов измерений. Случайные погрешности обнаруживаются путем повторных измерений и подчиняются законам

математической статистики. Теория ошибок, построенная на теории вероятностей, позволяет определить степень влияния величины случайных погрешностей на окончательный результат измерений.

Среди случайных погрешностей различают:

- *абсолютную погрешность измерения* (англ. absolute error of a measurement) – отклонение результата измерения от истинного значения, выраженное в единицах измеряемой величины, $\Delta = Y(x) - x$;

- *абсолютное значение погрешности* (англ. absolute value of an error) – значение погрешности без учета ее знака (модуль погрешности).

Примечание. Необходимо различать термины «абсолютная погрешность» и «абсолютное значение погрешности». Абсолютная погрешность характеризует величину и знак полученной погрешности, но не определяет качество самого измерения. Чтобы иметь возможность сравнивать качество измерений, используют относительную погрешность;

- *относительную погрешность измерения* (англ. relative error) – погрешность измерения, выраженную отношением абсолютной погрешности измерения к действительному или измеренному значению измеряемой величины. Относительную погрешность в долях или процентах находят из отношений:

$$\delta = \frac{\delta x}{x} \text{ или } \delta = \frac{\delta x}{x} \times 100\% ,$$

где: δx – абсолютная погрешность измерений;

x – действительное или измеренное значение величины.

Шкалы

Любое измерение или количественное оценивание чего-либо осуществляется, используя соответствующие шкалы, и выбранная шкала определяет тип получающихся данных и множество операций, которые можно с этими данными осуществлять.

Шкала – это упорядоченный ряд отметок, соответствующий соотношению последовательных значений измеряемых величин.

Шкалой измерений называется принятая по соглашению последовательность значений одноименных величин различного размера.

В метрологии шкала измерений является средством адекватного сопоставления и определения численных значений отдельных свойств и качеств различных объектов.

Различают несколько типов шкал. Во-первых, можно выделить дискретные шкалы (в которых множество возможных значений оцениваемой величины конечно – например, оценка в баллах – «1», «2», «3», «4», «5») и непрерывные шкалы (например, концентрация вещества в ммоль/л или активность фермента в сыворотке крови в мКат/л).

Практически используют пять видов шкал: наименований, порядка, интервалов, отношений и абсолютных значений.

Шкала наименований (номинальная шкала). Это самая простая из всех шкал. В ней числа служат для обнаружения и различения изучаемых объектов. Числа, составляющие шкалу наименований, разрешается менять местами. В этой шкале нет отношений типа «больше – меньше», поэтому некоторые полагают, что применение шкалы наименований не стоит считать измерением. При использовании шкалы наименований могут проводиться только некоторые математические операции. Например, ее числа нельзя складывать и вычитать, но можно подсчитывать, сколько раз (как часто) встречается то или иное число.

Шкала порядка – это шкала, относительно значений которой уже нельзя говорить ни о том, во сколько раз измеряемая величина больше (меньше) другой, ни на сколько она больше (меньше). Такая шкала только упорядочивает объекты, приписывая им те или иные баллы (результатом измерений является нестрогое упорядочение объектов).

Места, занимаемые величинами в шкале порядка, называются рангами, а сама шкала называется ранговой, или неметрической. В такой шкале составляющие ее числа упорядочены по рангам (т. е. занимаемым местам), но интервалы между ними точно измерить нельзя. В отличие от шкалы наименований шкала порядка позволяет не только установить факт равенства или неравенства измеряемых объектов, но и определить характер неравенства в виде суждений: «больше – меньше», «лучше – хуже» и т. п.

Примером шкалы порядка может являться шкала твердости минералов Мооса: взят набор 10 эталонных минералов для определения относительной твердости методом царапанья. За 1 принят

тальк, за 2 – гипс, за 3 – кальцит и так далее до 10 – алмаз. Любому минералу, соответственно, однозначно может быть приписана определенная твердость. Если исследуемый минерал, допустим, царапает кварц (7), но не царапает топаз (8), то соответственно его твердость будет равна 7. Однако градации твердости не носят числового характера: нельзя говорить, например, что алмаз (10) в два раза тверже апатита (5). Аналогично нельзя говорить, что разница в твердостях флюорита (4) и гипса (2) такая же, как у корунда (9) и кварца (7). Измерения твердости методом царапания не дают оснований для таких утверждений. Аналогично построены шкалы силы ветра Бофорта и землетрясений Рихтера. Шкалы порядка широко используются в педагогике, психологии, медицине, физике и химии. В медико-биологических исследованиях шкалы порядка встречаются очень часто, но искусно замаскированы. Например, для анализа свертывания крови используется тромботест: 0 – отсутствие свертывания в течение времени теста, 1 – «слабые нити», 2 – желеподобный сгусток, 3 – сгусток, легко деформируемый, 4 – плотный, упругий, 5 – плотный, занимающий весь объем и т. п. Понятно, что интервалы между этими плохо отличимыми и очень субъективными позициями произвольны. Масса подобных шкал все еще встречается в экспериментальной токсикологии, экспериментальной хирургии, экспериментальной морфологии.

Шкала интервалов. Это такая шкала, в которой числа не только упорядочены по рангам, но и разделены определенными интервалами. Особенность, отличающая ее от описываемой дальше шкалы отношений, состоит в том, что нулевая точка выбирается произвольно. Примерами могут быть календарное время (начало летоисчисления в разных календарях устанавливалось по случайным причинам), температура, потенциальная энергия поднятого груза, потенциал электрического поля и др.

Результаты измерений по шкале интервалов можно обрабатывать всеми математическими методами, кроме вычисления отношений. Данные шкалы интервалов дают ответ на вопрос «на сколько больше?», но не позволяют утверждать, что одно значение измеренной величины во столько-то раз больше или меньше другого. Например, если температура повысилась с 10 до 20 °С, то нельзя сказать, что стало в два раза теплее.

Шкала абсолютных величин. Во многих случаях напрямую измеряется величина чего-либо. Например, непосредственно подсчитывается число дефектов в изделии, количество единиц произведенной продукции, сколько студентов присутствует на лекции, количество прожитых лет и т. д. При таких измерениях на измерительной шкале отмечаются абсолютные количественные значения измеряемого. Такая шкала абсолютных значений обладает и теми же свойствами, что и шкала отношений, с той лишь разницей, что величины, обозначенные на этой шкале, имеют абсолютные, а не относительные значения. Результаты измерений по шкале абсолютных величин имеют наибольшую достоверность, информативность и чувствительность к неточностям измерений.

Шкала отношений. Самая мощная шкала. Она позволяет оценивать, во сколько раз один измеряемый объект больше (меньше) другого объекта, принимаемого за эталон, единицу. Для шкал отношений существует естественное начало отсчета (нуль), но нет естественной единицы измерений. Шкалами отношений измеряются почти все физические величины – время, линейные размеры, площади, объемы, сила тока, мощность и т. д. В медико-биологических исследованиях шкала отношений будет иметь место, например, когда измеряется время появления того или иного признака после начала воздействия (порог времени, в секундах, минутах), интенсивность воздействия до появления какого-либо признака (порог силы воздействия в вольтах, рентгенах и т. п.). Естественно, к шкале отношений относятся все данные в биохимических и электрофизиологических исследованиях (концентрации веществ, вольтажи, временные показатели электрокардиограммы и т. п.). Сюда же, например, относятся и количество правильно или неправильно выполненных «заданий» в различных тестах по изучению высшей нервной деятельности у животных. По шкале отношений измеряют и те величины, которые образуются как разности чисел, отсчитанных по шкале интервалов. Так, календарное время отсчитывается по шкале интервалов, а интервалы времени – по шкале отношений. При использовании шкалы отношений (и только в этом случае!) измерение какой-либо величины сводится к экспериментальному определению отношения этой величины к другой подобной, принятой за единицу. Измеряя длину объекта, мы узнаем, во сколько раз эта длина больше длины

другого тела, принятого за единицу длины (метровой линейки в данном случае) и т. п.

Шкалы интервалов, отношений и абсолютных величин называются метрическими, так как при их построении используются некоторые меры, т. е. размеры, принятые в качестве единиц измерений.

Единицы системы СИ. Метрическая система единиц

Основой для количественной оценки физической величины является единица измерения физической величины. Единицы измерения физических величин в основном группируются в системы единиц. Под системой единиц физических величин понимают совокупность взаимосвязанных физических величин, используемых в отдельных областях естествознания.

Метрическая система единиц – это общее название международной десятичной системы единиц, основными единицами которой являются метр и килограмм. При некоторых различиях в деталях элементы системы одинаковы во всем мире. Метрическая система основана Национальным собранием Франции в 1791 и 1795 годах по определению метра как одной десятиmillionной доли участка земного меридиана от Северного полюса до экватора. За единицу массы был взят грамм, масса которого равнялась одной миллионной кубического метра воды при ее максимальной плотности.

Международная комиссия по метру в 1872 году постановила принять за эталон длины «архивный» метр, который представлял собой линейку из сплава платины с десятью процентами иридия, поперечному сечению которой придана X-образная форма для повышения жесткости при изгибе. В канавке такой линейки была продольная плоская поверхность, и метр определялся как расстояние между центрами двух штрихов, нанесенных поперек линейки на ее концах, при температуре эталона, равной 0 °С. В 1875 году многие страны мира подписали соглашение о метре, и этим соглашением была установлена процедура координации метрологических эталонов для мирового научного сообщества через Международное бюро мер и весов и Генеральную конференцию по мерам и весам. Также члены Комиссии приняли за эталон массы

массу цилиндра высотой и диаметром около 3,9 см, сделанного из того же платиноиридиевого сплава, что и эталон метра.

Международные прототипы эталонов длины и массы – метра и килограмма – были переданы на хранение Международному бюро мер и весов, расположенному в пригороде Парижа (в настоящее время они являются в большей степени историческими экспонатами, чем научными инструментами). Сегодня метр равен расстоянию, которое проходит свет в вакууме за промежуток времени, равный $1/299792458$ секунды.

Основное отличие метрической системы от применявшихся ранее традиционных систем заключается в использовании упорядоченного набора единиц измерения. Для любой физической величины существует лишь одна главная единица и набор дольных и кратных единиц, образуемых стандартным образом с помощью десятичных приставок. Тем самым устраняется неудобство от использования большого количества разных единиц (таких, например, как дюймы, футы, фадены, мили и т. д.) со сложными правилами преобразования между ними. В метрической системе преобразование сводится к умножению или делению на степень числа 10, то есть к простой перестановке запятой в десятичной дроби.

Метрическая система была весьма благосклонно встречена учеными, ее основными преимуществами оказались простота использования и независимость воспроизведения единиц измерения. Однако основываясь на элементарных законах физики, исследователи начали вводить новые единицы для разных физических величин, связывая их с единицами длины и массы метрической системы, но не согласовывая друг с другом. Для устранения возникшей путаницы в начале XX в. было выдвинуто предложение объединить практические электрические единицы с соответствующими механическими, основанными на метрических единицах длины и массы, и построить согласованную систему.

В 1960 году XI Генеральная конференция по мерам и весам приняла единую Международную систему единиц (СИ).

Система единиц физических величин – современный вариант метрической системы. СИ является наиболее широко используемой

системой единиц в мире как в повседневной жизни, так и в науке и технике. В настоящее время система СИ принята в качестве основной системы единиц большинством стран мира и почти всегда используется в области техники, даже в тех странах, в которых в повседневной жизни используются традиционные единицы. В этих немногих странах (например, в США) определения традиционных единиц были изменены таким образом, чтобы связать их фиксированными коэффициентами с соответствующими единицами СИ. Официальным международным документом по системе СИ является Брошюра СИ (фр. Brochure SI, англ. SI Brochure), издающаяся с 1970 года. Международная система единиц (СИ) представляет собой согласованную систему, в которой для любой физической величины предусматривается только одна единица измерения.

В систему СИ входят 7 основных единиц измерения (метр, килограмм, секунда, кельвин, моль, ампер, кандела) и 2 дополнительные (радиан и стерадиан).

В настоящее время официальные определения основных и дополнительных единиц системы СИ таковы:

– метр (м) – это длина пути, проходимого в вакууме светом за $1/299\,792\,458$ долю секунды;

– килограмм (кг) равен массе международного прототипа килограмма;

– секунда (с) – продолжительность $9\,192\,631\,770$ периодов колебаний излучения, соответствующего переходам между двумя уровнями сверхтонкой структуры основного состояния атома цезия – 133;

– кельвин (К) равен $1/273,16$ части термодинамической температуры тройной точки воды;

– моль равен количеству вещества, в составе которого содержится столько же структурных элементов, сколько атомов в изотопе углерода-12 массой $0,012$ кг;

– ампер (А) – сила неизменяющегося тока, который при прохождении по двум параллельным прямолинейным проводникам бесконечной длины с бесконечно малой площадью поперечного сечения, расположенным в вакууме на расстоянии 1 м один

от другого, вызывал бы на каждом участке проводника длиной 1 м силу взаимодействия, равную $2 \cdot 10^7$ Н;

– кандела (кд), ранее называвшаяся свечой, – это единица силы света в данном направлении источника, испускающего монохроматическое излучение частоты $540 \cdot 10^{12}$ Гц, энергетическая сила светового излучения которого в этом направлении составляет $1/683$ Вт/ср. Это примерно соответствует силе света спермацетовой свечи, которая когда-то служила эталоном;

– радиан (рад) равен плоскому углу между двумя радиусами окружности, длина дуги между которыми равна радиусу;

– стерадиан (ср) равен телесному углу с вершиной в центре сферы, вырезающему на ее поверхности площадь, равную площади квадрата со стороной, равной радиусу сферы.

Приведенные выше определения показывают, что в настоящее время все основные единицы системы СИ, кроме килограмма, выражаются через физические константы или явления, которые считаются неизменными и с высокой точностью воспроизводимыми.

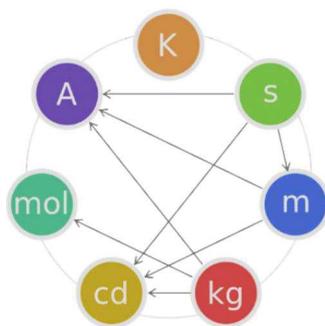


Рис. 12. Семь базовых величин в системе СИ. Стрелки указывают зависимости между величинами

Особенности измерений в биомедицинских исследованиях

В соответствии с аксиомами классической метрологии характеристиками количественного биомедицинского теста являются *правильность* и *воспроизводимость*.

Однако в терминологии этих понятий имеются некоторые расхождения по сравнению с классической метрологией.

Правильность или достоверность измерений (validity). Это соответствие результата измерения истинному значению. Другими словами, правильность – качество измерений, отражающее близость к нулю систематических погрешностей. В биохимических

исследованиях, учитывая многокомпонентность биологических матриц, практически это соответствие количественных результатов, полученных при измерении неким референтным методом результатам эталонного метода. Сложнее дело обстоит с достоверностью данных, полученных при анкетировании. Это, как правило, качественные и порядковые данные. Существуют три способа обеспечения достоверности таких данных:

1) метод измерения должен охватывать все аспекты изучаемого явления и ничего кроме них (например, опросник по оценке боли должен включать в себя такие характеристики, как тупая, пульсирующая, жгучая, жалящая боль, но не вопросы относительно кровяного давления, зуда, тошноты, звона в ушах и т. п.);

2) метод измерения должен отражать, в какой мере результат отдельного теста согласуется с другими оценками того же явления (например, интенсивность боли, определенная по опроснику, должна соответствовать другим проявлениям этой боли, таким как испарина, стоны, судороги, просьба дать обезболивающие лекарства);

3) метод измерения должен показывать, насколько предсказуемы были данные, полученные в ходе измерений (например, можно проверить, соответствуют ли ответы на опросник по оценке боли явлениям, вызывающим боль известной интенсивности: слабая боль от минимальной царапины, умеренная боль при обычной головной боли или пептической язве, сильная боль при почечной колике).

В отличие от классической метрологии в биомедицинской литературе понятия «точность» и «сходимость» часто используются как синонимы воспроизводимости.

Точность, сходимость, *воспроизводимость* (reliability) – это вероятность того, что при повторных измерениях некоего устойчивого явления, сделанных разными людьми, на разных приборах, в разное время и в разных местах, будет получен один и тот же результат. Воспроизводимость лабораторных показателей устанавливается путем повторных измерений, например, на одном и том же образце сыворотки или ткани, производимых разными специалистами или на разных приборах и в разные дни. Приемлемая для биохимических исследований воспроизводимость обычно составляет 2–5 %. Сходимость количественного показателя устанавливается путем повторных измерений биологического образца на одном приборе одномоментно.

По сути воспроизводимость (CV) теста является аналитической вариабельностью, и может быть рассчитана по формуле: частное от среднего квадратичного отклонения и среднего значения серии, умноженного на 100 %:

$$CV = \frac{\sigma}{M} * 100$$

Воспроизводимость находок (в опросниках – качественные и порядковые данные) подтверждается, если их одинаково описывают разные наблюдатели при различных обстоятельствах.

Существует 4 варианта соотношения воспроизводимость/ достоверность для любого теста. Самым оптимальным является вариант А, относительно малоприемлемым вариант Г (рис. 13).

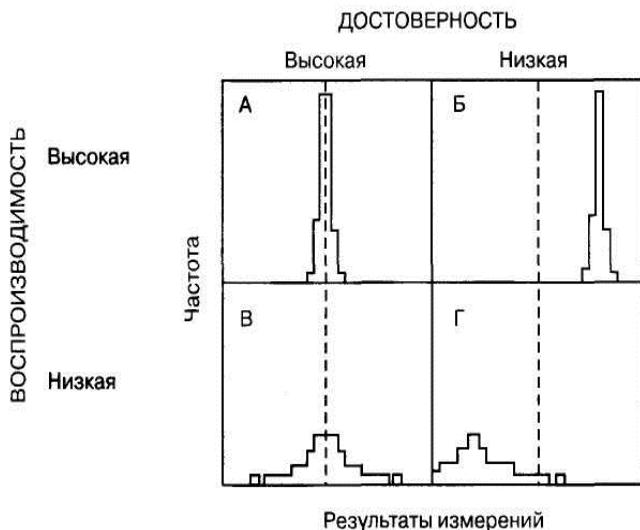


Рис. 13. Соотношение понятий «воспроизводимость»/«достоверность»

Очевидно, что отклонения в воспроизводимости или достоверности можно объяснить систематической погрешностью, в то время как воспроизводимость отражает вклад случайных погрешностей. Таким образом, случайная погрешность приводит к ухудшению воспроизводимости и является причиной аналитической вариабельности (CVa).

Кроме того, всегда необходимо учитывать, что в биомедицинских исследованиях воспроизводимость зависит от диапазона измеряемых значений. Инструмент может не позволять регистрировать очень низкие или очень высокие значения измеряемого параметра, ограничивая получаемую исследователем информацию.

Примеры. Вначале метод измерения в сыворотке уровня тиреотропного гормона (ТТГ) не был пригоден для диагностики гипертиреоза и титрования дозы тироксина, поскольку не давал возможности определять низкие уровни ТТГ. Опросник «Шкала повседневной жизненной активности» (с помощью которой оценивают способность пациента принимать пищу и регулировать отправление естественных потребностей: передвигаться, пользоваться туалетом, одеваться и умываться) не учитывает способности читать, писать или играть на фортепьяно – виды деятельности, которые могут быть очень важны для некоторых пациентов.

В конце концов, предел количественного определения теста (LOD, limit of determination) определяется как минимальная концентрация аналита, при которой имеется приемлемая воспроизводимость (5–10 %). Естественно, плохая воспроизводимость при низких концентрациях аналита приводит к низкой способности реагировать на изменения измеряемого параметра (responsiveness). Например, шкала сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, имеющая классы тяжести от I до IV (отсутствие симптомов, симптомы при слабой и умеренной нагрузке, симптомы в покое), не позволяет выявить незначительные изменения степени сердечной недостаточности, которые ощущают сами больные, тогда как измерение концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP или NT-proBNP) дает возможность определить даже незначительные изменения, не замечаемые больными.

Интерпретируемость результатов количественных тестов проводится путем сравнения с калибровочной кривой. Однако при этом не учитывается влияние биологической матрицы, которое может быть весьма существенным и неодинаковым в образцах от разных пациентов. Метод добавок позволяет исключить влияние матрицы, но при этом он требует больших затрат и неудобен в массовых исследованиях. При интерпретации качественных данных основной проблемой является выбор шкалы. Недостаток оценочных шкал, используемых в опросниках, заключается в том, что

получаемые оценки, в отличие от результатов физикального исследования, не всегда понятны врачам и пациентам. Например, хорошо или плохо иметь 72 балла по шкале депрессии Занга? Для того чтобы преодолеть этот недостаток, исследователи «привязывают» значения шкалы к знакомым явлениям: указывают, что балл ниже 50 рассматривается как норма, а от 70 и выше – как состояние тяжелой или крайне тяжелой депрессии, требующее немедленной медицинской помощи.

Валидация тестов – понятие, популярность которого возросла в последнее десятилетие. Согласно стандарту, ГОСТ Р ИСО 9000-2008 (соответствует ISO 9000:2005), валидация определена следующим образом: «Подтверждение на основе представления объективных свидетельств того, что требования, предназначенные для конкретного использования или применения, выполнены». Валидированным считается тот тест, для которого доказано, что его результаты отражают изменения исследуемого показателя, и для него определены правильность, достоверность, пределы обнаружения и разработаны интерпретаторы.

Таким образом, измерения в биомедицинских исследованиях имеют ряд особенностей. При выполнении количественных тестов необходимо учитывать влияние сложных матриц, в которых растворен аналит. Кроме того, в клинических исследованиях широко применяются опросники с большим количеством качественных дискретных данных и специальными шкалами, нуждающимися в аналитической и клинической валидации.

Теория и практика принятия клинических решений

Важно осознавать, что процесс установления диагноза несовершенен – в итоге мы можем лишь предполагать, что диагноз верен, нежели утверждать это со всей определенностью.

Упрощение данных при постановке диагноза

Существует 3 типа экспериментальных и клинических данных.

1. *Качественные данные* (nominal data). Это величины, которые нельзя расположить в естественном порядке. Примерами качественных данных служат: характеристики пациента, определяющиеся малым числом генов (тканевые антигены, пол, врожденные

нарушения метаболизма), важные дискретные события (смерть, гемодиализ, хирургическое вмешательство). Качественные данные, которые могут быть отнесены только к двум категориям (присутствует – отсутствует, да – нет, жив – умер), называются дихотомическими (*dichotomous data*).

2. *Порядковые данные (ordinal data)*. Это величины, которые могут быть расположены в естественном порядке или ранжированы, например от малого до большого или от хорошего до плохого, но размер интервала между такими категориями не может быть выражен количественно. Примеры порядковых данных: оценка выраженности отеков нижних конечностей по шкале от + до ++++; полуколичественное определение концентрации С реактивного белка, реакция непрямой гемагглютинации Вассермана, градация сердечных шумов от 1 до 6 баллов (от прослушиваемых с трудом до слышимых без стетоскопа).

3. *Количественные данные (interval data)*. Это такие величины, которым присущ естественный порядок расположения с равными интервалами между последовательными значениями, независимо от их места на шкале. Количественные данные могут быть непрерывными и дискретными. Непрерывные данные могут принимать любое значение на непрерывной шкале. В качестве примеров можно привести большинство биохимических показателей крови, массу тела, кровяное давление, парциальное давление кислорода в артериальной крови. Дискретные данные всегда выражаются целыми числами. Примеры дискретных данных – число беременностей и число рождений живых младенцев; число судорожных приступов у больного в месяц.

При постановке диагноза природу данных принято упрощать, не взирая на потерю некоторой информации. При этом все сводится к качественным данным, по сути, к симптомам. На практике диагноз ставится на основании наличия у больного комплекса симптомов. Доминирующим методом является нормативно-статистический, который основывается на дискриминантных или дисперсионных моделях. Он позволяет выделить критические значения (интерпретаторы), позволяющие классифицировать индивидуальные данные. Более подробно вопросы интерпретации будут рассмотрены в Теме 6.

В клинических исследованиях для упрощения данных применяются следующие интерпретаторы:

1. Референтный интервал показателя позволяет классифицировать его как норма – ненорма, гипо-, гиперконцентрация и т. д.
2. Порог принятия клинического решения (Cutoff). Например, гипергликемия натощак или повреждение миокарда.
3. Целевой уровень. Например, оптимальный уровень холестерина.
4. RCV или дельта при интерпретации данных мониторинга.

Разработка интерпретаторов является важной составляющей процедуры валидации, и требует определения основных диагностических характеристик аналита, к которым относятся: диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность и точность.

Эти показатели отражают шансы поставить правильный диагноз заболевания у больных и здоровых людей. Их сравнивают с аналогичными показателями общепринятого («золотого») стандарта диагностического теста.

Чувствительность (SE) определяется как доля пациентов, действительно имеющих заболевание среди тех, у кого тест был положительным. Это показатель частоты получения отрицательных результатов у лиц, не страдающих данной болезнью, т. е. «истинно отрицательных» результатов (ИОР).

Специфичность (SP), оцениваемая в 90 %, означает, что 10 % лиц, не страдающих данным заболеванием, на основании результата анализа будут расценены как больные, т. е. у 10 % результаты анализа будут ложноположительными.

Для расчета этих характеристик удобно использовать четырехпольные таблицы.

		БОЛЕЗНЬ	
		Присутствует	Отсутствует
ТЕСТ	Положительный	Истинно положительный	Ложноположительный
	Отрицательный	Ложноотрицательный	Истинно отрицательный

Тогда

		БОЛЕЗНЬ		
		Присутствует	Отсутствует	
Т Е С Т	Положительный	a	b	a + b
	Отрицательный	c	d	c + d
		a+c	b+d	a+b+c+d

$$Se = \frac{a}{a+c}$$

$$Sp = \frac{d}{b+d}$$

$$P = \frac{a+c}{a+b+c+d}$$

Точность показывает долю «правильных срабатываний теста» среди всех обследованных и является совокупным показателем информативности теста.

Высокочувствительный диагностический тест – тот, который дает наибольшее число положительных результатов при фактическом наличии заболевания. С клинической точки зрения нужно понимать, что высокочувствительный тест может отличаться гипердиагностикой, зато позволяет минимизировать риск пропустить заболевание. Это важно, например, при выявлении инфицированных людей при скрининге опасного инфекционного заболевания ввиду угрозы эпидемии. С другой стороны, высокоспецифичный тест дает отрицательные результаты при фактическом отсутствии заболевания с большей вероятностью. К примеру, это важно в случаях, когда дорогостоящее лечение связано с серьезными побочными эффектами и, следовательно, гипердиагностика крайне нежелательна.

Исходя из значений чувствительности и специфичности, рекомендуется построение характеристической кривой (ROC-кривая; англ. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve), которая показывает зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев (ось X = специфичность, ось Y = чувствительность). Идеальный диагностический тест должен

иметь Г-образную форму характеристической кривой и проходящей через верхний левый угол, в котором доля истинно положительных случаев 100 % (или 1), а доля ложноположительных случаев равна 0. Чем ближе проходит характеристическая кривая к значению (0; 1) (идеальная чувствительность), тем выше эффективность теста. Наоборот, чем меньше кривая напоминает форму буквы «Г», т. е. чем ближе она проходит к диагонали графика («бесполезный тест»), тем эффективность теста меньше.

Количественную оценку характеристической кривой можно провести, рассчитав площадь под ней (англ. Area Under Curve, AUC). Приблизительная шкала значений AUC, отражающая качество диагностического теста, такова:

AUC = 0,9–1,0 – отличное качество;

AUC = 0,8–0,9 – высокое качество;

AUC = 0,7–0,8 – хорошее качество;

AUC = 0,6–0,7 – среднее качество;

AUC = 0,5–0,6 – плохое (неудовлетворительное) качество.

Для того чтобы новый диагностический метод заслужил признание, он должен продемонстрировать более высокие, чем «золотой» стандарт, значения чувствительности и специфичности. Алгоритм построения характеристических кривых реализован во многих статистических программах, в интернете имеется большой выбор он-лайн ROC-калькуляторов.

На рис. 14 для примера показаны реальные расчетные характеристические кривые.

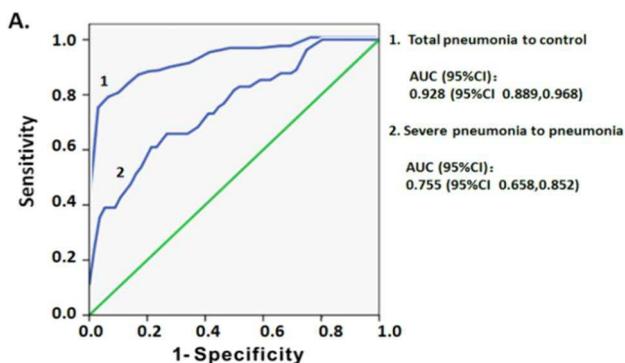


Рис. 14. ROC-кривые и расчетные характеристики

Многие статистические программы способны генерировать сглаженные кривые и возвращать необходимые статистические оценки. В рассмотренном примере «новый» тест имеет достоверно лучшие характеристики по сравнению со «старым».

Построение ROC-кривых и расчет чувствительности, специфичности и точности являются первым этапом при первичной обработке данных диагностического теста и вполне по силам исследователю, не имеющему специальной подготовки в математической статистике, и может быть легко выполнено в табличном редакторе типа Excel. Концентрация анализа в точке с кратчайшим расстоянием между 0 координат и ROC кривой обычно принимается порогом принятия клинического решения и выносится для обсуждения экспертами.

Тема 5

**ПЛАНИРОВАНИЕ ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОГО
ЭТАПА РАБОТЫ**

**Правила ведения преаналитического этапа
лабораторных исследований**

Правильное взятие биологического материала обеспечивает уверенность в правильности дальнейших исследованиях, поскольку до 70 % аналитических ошибок приходится на долю преаналитического этапа работы.

Если вы сами не производите сбор и доставку биологического материала в лабораторию, вы должны быть знать, как это производится, и контролировать этот процесс. Существенное значение при этом имеет вид биологического материала и вид исследований. Тем не менее, существуют общие требования, которые необходимо соблюдать, чтобы обеспечить получение достоверного результата:

- забор материала проводить натощак (через 12 часов после приема пищи), за исключением исследований, требующих иной подготовки пациента;
- исследование выполнять до начала лечения. В случаях, когда это невозможно, материал следует забирать до утреннего приема лекарств;
- взятие материала не следует проводить у пациентов после физической нагрузки, ночной смены, находящихся в состоянии нервного напряжения и т. п.;
- стандартизировать время забора материала (как правило, утренние часы, например, 7:00–9:00);

- за исключением тяжело больных кровь у пациентов забирать в положении сидя;
- обеспечить сопровождение биологического материала, поступающего в лабораторию, необходимой информацией;
- доставить биологический материал в лабораторию в оптимальные сроки с соблюдением необходимых условий транспортировки.

Для подавляющего большинства лабораторных исследований используются пробы крови, в некоторых случаях (биохимические, гормональные исследования) – мочи, значительно реже пробы других биологических материалов.

Требования к процедурам взятия биологического образца

Большая часть клинических лабораторных исследований проводится в образцах *крови*: венозной, артериальной или капиллярной. Венозная кровь – лучший материал для определения гематологических, биохимических, гормональных, серологических и иммунологических показателей.

Для исследования аналитов в цельной крови, сыворотке или плазме образец крови берут чаще всего из локтевой вены. Показания для взятия крови из пальца на клиническое исследование крови:

- при ожогах, занимающих большую площадь поверхности тела пациента;
- при наличии у пациента очень мелких вен или когда они труднодоступны;
- при выраженном ожирении пациента;
- при установленной склонности к венозному тромбозу;
- у новорожденных.

В зависимости от назначенного вида исследования образец крови должен собираться при наличии строго определенных добавок. Для получения плазмы кровь собирают с добавлением антикоагулянтов: этилендиаминтетрауксусной кислоты, цитрата, оксалата, гепарина. Для исследований системы свертывания крови применяется только цитратная плазма (в точном соотношении одной части 3,8%-го (0,129 моль/л) раствора цитрата натрия и девяти частей крови). В большинстве гематологических исследований

используют венозную кровь с солями этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА, К2 или К3-ЭДТА). Для получения сыворотки кровь собирают без антикоагулянтов. Для исследования глюкозы кровь собирают с добавлением ингибиторов гликолиза (фтористого натрия или йодоацетата).

Для исследования ряда нестабильных гормонов (остеокальцина, кальцитонина, адренокортикотропного гормона) используют ингибитор аprotинин.

Для получения из образцов крови вариантов проб для различных видов исследований рекомендуется следующая последовательность наполнения пробирок:

– кровь без добавок – для получения гемокультуры, используемой в микробиологических исследованиях;

– кровь без антикоагулянтов – для получения сыворотки, используемой при клинико-химических и серологических исследованиях;

– кровь с цитратом – для получения плазмы, используемой при коагулологических исследованиях;

– кровь с гепарином – для получения плазмы, используемой при биохимических исследованиях;

– кровь с ЭДТА – для получения цельной крови, используемой для гематологических исследований, и плазмы, используемой для некоторых клинико-химических исследований.

С целью сохранения в образце крови эритроцитов применяют смесь антикоагулянтов с добавками, например АЦД (антикоагулянт-цитрат-декстроза или кислота-цитрат-декстроза).

Во избежание ятрогенной анемизации пациентов объем забираемой для исследований крови должен быть рационально рассчитан, исходя из того, что в конечном итоге непосредственно для анализа расходуется лишь половина от первоначально взятого объема (с учетом использования сыворотки или плазмы при гематокрите 0,5).

При использовании современных анализаторов достаточны следующие объемы образцов:

– для биохимических исследований: 4–5 мл; при использовании гепаринизированной плазмы – 3–4 мл;

– для гематологических исследований: 2–3 мл крови с ЭДТА;

- для исследований свертывающей системы: 2–3 мл цитратной крови;
- для иммуноисследований, включая исследования белков и др.: 1 мл цельной крови для 3–4 иммуноанализов;
- для исследования скорости оседания эритроцитов: 2–3 мл цитратной крови;
- для исследования газов крови: капиллярная кровь – 50 мкл (микролитров); артериальная или венозная кровь с гепарином – 1 мл.

Для обозначения содержимого пробирок с различными добавочными компонентами применяют цветное кодирование закрывающих их пробок.

- красный или коричневый. Используются для забора крови для проведения биохимических и серологических исследований. Материалом для таких исследований является сыворотка крови, получаемая путем сложных процессов коагуляции, активируемых диоксидом кремния. Это вещество есть в составе специального внутреннего напыления вакуумной пробирки с красной или коричневой крышкой;

- зеленый. В пробирку добавляются соли гепарина в нужном объеме для ингибирования процессов коагуляции. Применяются для исследования крови на электролитный, газовый состав, а также для определения уровня алкоголя в крови;

- голубой. Применяются для анализа состояния системы коагуляции крови. В пробирку добавляется 3,8%-й или 3,2%-й раствор цитрата натрия, являющийся мощным антикоагулянтом;

- серый. Применяются для определения уровня глюкозы в крови. Наполнителями служат фторид натрия и оксалат калия, предотвращающие преобразование молекул глюкозы в пируват и лактат;

- фиолетовый. Широко применяется для проведения ПЦР-исследований, гематологических исследований цельной крови. В качестве антикоагулянта используется ЭДТА, эффективно препятствующий свертыванию крови в течение 6–10 часов;

- розовый. Пробирки используются для проведения исследований при переливаниях крови;

- синий. Используются для анализов крови на микроэлементы;

- оранжевый. Наполнитель – тромбин, применяется в экстренной медицине для исследования сыворотки крови.

Спиналмозговую жидкость (ликвор) следует получать с помощью одноразовых игл в одноразовые пластиковые сухие пробирки объемом 2,0 мл в количестве не менее 1,0 мл. Пробирку плотно закрыть крышкой, не допуская зазора и смятия внутренней части крышки. Допускается забор материала в сухую стерильную стеклянную пробирку.

Категорически запрещается забор спинномозговой жидкости (ликвора) в пробирки с каким-либо консервантом!

Условия хранения материала:

- при комнатной температуре – в течение 6 часов;
- при температуре 2–8 °С – в течение 1 суток;
- при температуре -20 °С – в течение 1 месяца;
- при температуре -70 °С – длительно.

Допускается только одноразовое замораживание – оттаивание материала.

Транспортировка материала – в специальном контейнере с охлаждающими элементами:

- при температуре 2–8 °С – в течение 6 часов;
- в замороженном виде – в течение 1 суток.

Отобранный материал должен быть промаркирован (Ф. И. О., год рождения пациента).

По рекомендациям CLSI/NCCLS (США) *общий анализ мочи* и особенно исследование ее осадка могут быть корректно выполнены лишь «на месте», в кратчайшие сроки, *не более 2 часов с момента получения образца* (www.clsi.org). Однако очень часто требуется транспортировка образца, для которой необходима стабилизация образца, для этого можно использовать:

Охлаждение до температуры 2–8 °С как можно быстрее после взятия; в этом случае допускается выполнение большинства видов анализов в течение 18–24 часов, микробиологических – до 24–48 часов после взятия пробы мочи (вместо 2 часов, если проба хранится при комнатной температуре).

Использование герметичных стерильных контейнеров и пробирок для мочи BD Vacutainer с консервантами, повышающими стабильность пробы и предотвращающими ее контаминацию – микробное и химическое загрязнение. Их использование обеспечивает высокое качество проб на протяжении значительного промежутка времени после взятия (от 2 до 3 суток).

Собранную утром натощак мочу доставляют в лабораторию в контейнере в течение 1–2 часов. Контейнер должен быть либо одноразовым, либо хорошо отмытым от детергентов. Для бактериологического исследования (посев) контейнер должен быть стерильным. Перед сдачей мочи на анализ рекомендуется исключить прием лекарств (особенно мочегонных препаратов и аскорбиновой кислоты), овощей и фруктов, которые могут изменить цвет мочи (свекла, морковь и пр.). Перед сбором мочи проводится тщательный туалет наружных половых органов (промежность вытирают насухо в направлении от половых органов к заднему проходу). Женщинам рекомендуется сдавать мочу на анализ до менструации или через 2 дня после ее окончания, нельзя допускать попадания выделений из половых органов в емкость для сбора мочи. Нельзя брать мочу из судна, горшка! Мочу собирают при свободном мочеиспускании, избегать касания контейнера частями тела. Для анализа собирают среднюю порцию мочи. Посуду с мочой плотно закрывают крышкой. Биоматериал хранят при комнатной температуре не более 2 часов, в холодильнике при температуре +2–8 °С – не более 24 часов. На контейнерах в обязательном порядке должны указываться данные пациента (фамилия, имя, отчество).

Особенности сбора и подготовки мочи для исследования некоторых анализов: общий кальций, неорганический фосфор, магний.

Собрать мочу за сутки. Доставить в лабораторию.

Моча на катехоламины принимается только в контейнерах не менее 25 мл с точным указанием объема суточной мочи. Хранение: при t° +2–8 °С. Доставка в лабораторию сразу по окончании сбора. Транспортировка: в термоконтейнерах с охлаждающими элементами.

Слюна. Материал собирается в стерильную одноразовую посуду (пробирку, флакон) в объеме 1,5 мл и не позднее 2 часов после сбора доставляется в лабораторию. Не замораживать!

Исследование слюны на молекулярно-генетические тесты. Слюна забирается в объеме 2 мл в специальный контейнер с плотно закручивающейся крышкой, который необходимо получить в лаборатории. В течение 30 минут перед началом сбора слюны нельзя есть, пить (включая питьевую воду), курить, употреблять жевательную резинку и целоваться.

Кал. Желательно за 2–3 дня до исследования прекратить прием лекарств, влияющих на характер кала (ректальные свечи на жировой основе, ферменты, слабительные, ваго- и симпатикотропные средства, каолин, сульфат бария, препараты висмута, железа). Материалом служит кал после естественной дефекации. Нельзя исследовать биоматериал, полученный с помощью клизмы. После рентгенологического исследования желудка и кишечника собирать кал можно не ранее, чем через 48 часов. Перед сбором материала следует провести гигиенические процедуры. Не допускать смешивания кала с мочой и влагалищными выделениями. Для сбора кала используют чистые емкости (контейнеры). Кал помещают в контейнер с помощью мерной ложечки, вмонтированной в крышку. Материал берут из средней порции кала в количестве примерно равном 1/3 объема контейнера. Контейнер до отправки в лабораторию следует хранить при температуре +4–8 °С не более 12 часов.

Сопроводительные документы полученных образцов

В направлении на исследование указывают:

- Ф. И. О. больного;
- год рождения;
- наименование ЛПУ, отделение, в котором он находится;
- номер истории болезни (амбулаторной карты);
- диагноз;
- материал, посылаемый на исследование;
- задача исследования;
- дата и время взятия материала (часы);
- антибактериальные препараты, если проба сдается на фоне антибиотикотерапии;
- Ф. И. О. лечащего врача.

При направлении биоматериалов, полученных при вскрытии, указывают также отделение, в котором умер больной.

Все собранные пробы отправляют в лабораторию немедленно (до отправки пробы хранят при температуре 2–8 °С) после получения, за исключением случаев использования емкостей с транспортировочными средами, разрешенными к применению для этих целей в Российской Федерации в установленном порядке.

Правила первичной обработки образцов биоматериала

Температуру, которая указана на табло в холодильнике машины на момент изъятия контейнеров, курьер отмечает в журнале «Журнал учета температурного режима в холодильниках машин» в графе, соответствующей государственному номеру машины. А также в этом же журнале водитель указывает время прибытия машины с биоматериалом из учреждений.

Курьер передает промаркированные контейнеры с образцами крови, мазками и соскобами фельдшеру-лаборанту.

В кабинете фельдшер-лаборант открывает крышку контейнера и извлекает оттуда пробирки с кровью, предметные стекла с мазками и соскобами, папки с направлениями на исследования.

Фельдшер-лаборант сортирует пробирки с кровью отдельно по штативам, согласно типу пробирок (биохимических, гематологических и коагулологических) и названиям учреждений, которые указаны на штативах.

Критерии для отказа в принятии лабораторией биоматериала на исследования:

- расхождение между данными заявки и этикетки (инициалы, дата, время и т. д.);
- отсутствие этикетки на шприце или пробирке;
- невозможность прочесть на заявке и/или этикетке паспортные данные пациента, отсутствие названия отделения, № истории болезни, фамилии лечащего врача, подписи процедурной сестры, четкого перечня необходимых исследований;
- гемолиз (за исключением исследований, на которые не влияет наличие гемолиза);
- взятый материал находится в несоответствующей емкости, т. е. материал взят не с тем антикоагулянтом, консервантом и др.;
- наличие сгустков в пробирках с антикоагулянтом.

Критерии оценки доставки или транспортировки взятого и собранного материала в лабораторию:

- при доставке материала в лабораторию всегда необходимо помнить об особенностях некоторых проб. Общим правилом должно быть: доставка материала в лабораторию как можно быстрее;
- соответствие сроков и условий доставки биоматериала, утвержденных в соответствующих инструкциях.

Таблица 1

Сроки доставки проб в лабораторию	
Наименование исследуемых параметров	Максимально допустимое время (с момента взятия материала)
Микроскопия мочи	90 минут
Паразитология:	
- кал на амебиоз	немедленно
Общеклиническое исследование крови	60 минут
Биохимия:	
- глюкоза	20 минут
- ферменты	30 минут
- К, Na, Cl, HCO ₃	30 минут
Коагулология	45 минут
Микробиология:	
- рутинная бактериологическая культура	90 минут
- тампоны (мазок) со средой	90 минут
- тампоны (мазок) без среды	20 минут
- жидкие образцы (кровь, моча и т. д.)	40 минут

Основные ошибки преаналитического этапа

Такие ошибки происходят до того момента, как образец попал в лабораторию и находятся как-бы «вне контроля лаборатории». На этот этап приходится до 68 % всех ошибок лаборатории, и наиболее часто возникают следующие виды ошибок (Гильманов А. Ж., 2017):

- неверная идентификация пациента – от 0,05 до 3,1 %, включая ошибки этикеток;
- неправильная подготовка пациента или отсутствие подготовки (несоблюдение диеты, физ. нагрузок, отказ от приема лекарств, курения);
- несоблюдение время взятия биологического образца (не учли биоритмы);

- неправильный выбор пробирок при заборе крови в процедурном кабинете, неправильная маркировка пробирок;
 - неверно выполненная процедура забора крови:
 - забор сразу после инфузии/трансфузии;
 - забор сразу из катетера, без отброса первой партии;
 - травматичная венопункция (гемолиз, изменение гемолитических показателей);
 - «работа кулаком» – изменение концентрации аналитов;
 - недозаполнение вакуумной пробирки (неправильное соотношение кровь/антикоагулянт);
 - плохое перемешивание крови или слишком активное перемешивание крови в пробирках;
 - хранение образца крови в открытой пробирке.
- Ошибки преаналитического этапа в лаборатории:
- нарушение условий хранения образца;
 - нарушение режима центрифугирования проб.

Тема 6
**РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЙ
И ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ**

«Медицина – это наука неопределенности
и искусство вероятности»

Ослер

Учет вариации результатов измерения, или как войти в одну реку дважды.

Известное изречение Конфуция гласит «Войти в одну и ту же реку дважды нельзя». Очевидно, что получить две совершенно идентичных значения при измерении некой характеристики биологического объекта то же невозможно. Причиной этого как указывалось выше является вариация.

Результаты измерений одного и того же явления в медико-биологическом эксперименте всегда распределены в некотором диапазоне значений, в зависимости от условий проведения этих измерений.

Очевидно, что для того чтобы избежать ошибочных выводов из таких результатов, исследователь должен учитывать возможные причины их вариации в конкретной ситуации и знать вклад каждой из этих причин в общую вариацию.

Общая вариация – это сумма вариаций, связанных с процессом измерения, биологическими изменениями, происходящими в организме в течение времени, и биологическими различиями между разными индивидуумами.

Таблица 2

Источники вариации	
Источник	Определение
<i>Метод измерения</i>	
Инструмент	Средства измерения
Наблюдатель	Лица, производящие измерения
<i>Биологические причины</i>	
В пределах одного индивидуума	Изменения в организме в зависимости от времени и внешних условий
Между индивидуумами	Биологические различия между индивидуумами

Содержание или активность ряда компонентов в организме может значительно меняться у здоровых людей в течение суток или в течение месяца. Для большинства компонентов не существует точно определенных ритмов, и имеют место случайные вариации вокруг определенных значений, что и является индивидуальной характеристикой организма. Такая флуктуация вокруг определенного значения компонента называется внутрииндивидуальной биологической вариацией.

Внутрииндивидуальная биологическая вариация (CV_i) устанавливается следующим образом. Выбирается определенное количество здоровых людей. Отбираются у них пробы крови в течение примерно 10 недель ежедневно. Затем одновременно все пробы анализируются, и на основе полученных результатов вычисляется среднее значение коэффициента вариации и диапазон его изменения.

Вариация между установленными индивидуальными значениями компонента у разных людей называется межиндивидуальной вариацией (CV_G).

Общая вариация есть сумма всех вариаций, но с математической точки зрения $CV_{sum}^2 = CV_a^2 + CV_i^2 + CV_G^2$.

$$\text{Или } CV_{sum} = \sqrt{CV_a^2 + CV_i^2 + CV_G^2},$$

где CV_{sum} – суммарная вариация;

CV_a – аналитическая вариация;

CV_i – индивидуальная вариация;

CV_G – межиндивидуальная (групповая) вариация.

Стремящаяся к нулевым значениям общая вариация является несбыточной мечтой любого ученого. Однако, в принципе, экспериментатор может управлять только аналитической вариацией, в то время как индивидуальная и групповая вариации обусловлены генетической гетерогенностью, и поэтому являются независимыми характеристиками объекта исследования. На этом основании были предложены требования к воспроизводимости измерения. Фрезер (2001) предложил «трехуровневую модель» (Biological variation: from principles to practice, Callum G. Fraser; AACCC Press, 2001). А именно:

если $CV_a < 0,50 CV_i$, то к неопределенности результата добавляется 12,5 %;

если $CV_a < 0,25 CV_i$ – максимум 3 %;

если $CV_a < 0,75 CV_i$ – 25 %.

Считается, что для решения большинства экспериментальных и клинических задач приемлемым уровнем воспроизводимости является $CV_a < 0,50 CV_i$. Данные по вариации для 316 анализов (191 публикация) можно найти по адресу <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

Таким образом, результаты измерений одного и того же аналита всегда представляют собой ряд значений, для описания которых необходимо применять статистические методы.

Использование статистических приемов позволяет изучать и сопоставлять группы достаточного размера, а не отдельные индивидуумы. Формирование и сопоставление групп (совокупностей) проводится на основе характеристик индивидуумов. Например, пола, экспозиции, метода лечения, кровяного давления, течения болезни и пр. В статистической терминологии эти признаки называются вариантами (переменными), т. к. величина их варьирует от субъекта к субъекту. Каждая варианта имеет свое распределение, и зная характер этого распределения, мы можем предсказывать вероятность того или иного значения.

Пример:

Содержание гемоглобина в г/л у 70 женщин. Ниже представлен интервальный вариационный ряд. Каждый интервал отличается от предыдущего на 10 г.

Содержание гемоглобина г/л	Число женщин	%
80–89	1	1,4
90–99	3	4,3
100–109	14	20,0
110–119	19	27,1
120–129	14	20,0
130–139	13	18,6
140–149	5	7,1
150–159	1	1,4
Всего	70	100

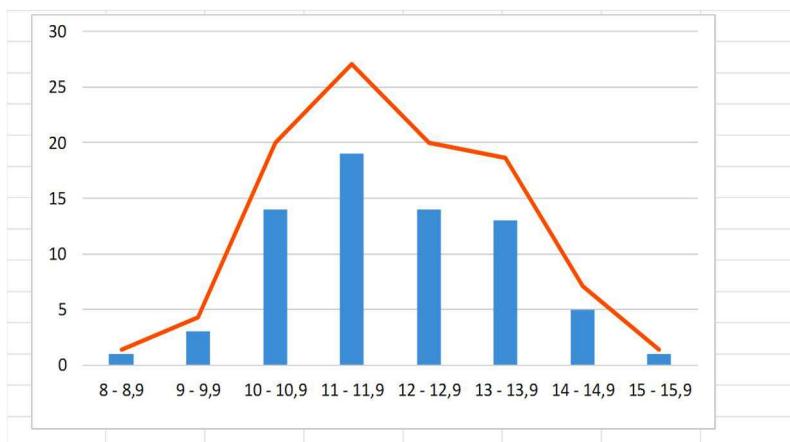


Рис. 15. Диаграмма распределения уровня Hb у женщин

Введение в описательную статистику и некоторые статистические функции MS Excel

«Необобщенные данные – не более чем сплетня»

Постулат Пирсинга

Как собирать и обрабатывать данные эксперимента или наблюдения

Протокол:

В рукописном виде полученные первичные результаты заносятся в специальную тетрадь или журнал (о них говорилось выше).

Для каждой научной специальности есть свои требования и особенности. Так, например, в контексте специальности «фармация» или «фармакология» смотрите внимательно на требования к оформлению протокола в ФАРМАКОПЕЕ. Если же вы работаете на зарубежного заказчика, то желательно ознакомиться с фармакопеей страны заказчика. В контексте «клиническая фармакология» лучше всего пользоваться требованиями FDA (food and drug administration, <https://www.fda.gov>). В контексте клинической лабораторной диагностики – это рекомендации IFCC (Международная Федерация Клинической Химии). Национальные стандарты и рекомендации, как правило, близки к международным. ЭТО ВАЖНО, потому что при утверждении отчета или научной работы у вас потребуют первичные данные.

Для накопления данных (для последующей обработки) удобнее всего вести электронный протокол в программе MS Excel. Не откладывайте этот этап «в длинный ящик». Первичная обработка отдельной серии эксперимента или серии измерений позволит вам своевременно выявить «странные результаты», т. е. ваши промахи. Старайтесь давать имена листам Excel, близкие по контексту к «шапке» рукописного протокола (дата, вид измерений, серия и т. д.). Не имеет значения, как вы будете располагать результаты измерения отдельных характеристик, – в строках или колонках, но для последующего переноса данных в другие статистические программы удобнее накапливать их в колонках.

Как рационально использовать таблицу Excel

Прежде всего – не используйте объединение ячеек: это красиво, но может доставить лишние трудности при работе с данными.

Строки:

В первую строку (или колонку) листа целесообразно перенести информацию из рукописного протокола (дата, серия, методы измерения и т. п.).

Во второй строке – название измеренной величины.

В третьей – размерность величины. Этим часто пренебрегают, а это со временем может создать проблему типа «а это у меня были миллиграммы или микрограммы?». Это типичная проблема, если исследование проводят несколько человек, каждый со своим протоколом.

Четвертую строку для удобства чтения информации можно оставить пустой. Далее здесь можно будет разместить дополнительные метки или примечания. Например, здесь можно разместить подписи осей при построении графиков.

Далее – данные. Следите за форматом ячейки. Наиболее частые ошибки, которые в случае большого объема данных затем будет трудно обнаружить, это: десятичная точка или запятая; количество нулей после запятой.

Колонки:

Рационально в первых нескольких колонках размещать следующую информацию (набор конкретных параметров зависит от характера ваших исследований):

Например, аналитические и метрологические задачи:

- серия измерений;
- номер приготовления;
- приготовленная концентрация.

Например, медико-биологические исследования:

- группа (код группы);
- код пациента (номер животного и т. п.);
- номер (код) обследования;
- срок;
- номер измерения (если измерения проводятся в нескольких «параллелях»).

Коды необходимы для обработки данных в статистических пакетах. Старайтесь использовать короткие коды. Чем длиннее код, тем больше вероятность ошибки при наборе большого массива данных.

Обработка данных

«Уважение» – общие замечания к разделу.

Эксперимент завершен, материал собран. Есть желание (или необходимость?) его опубликовать или представить в отчете, на конференции и т. п. На этом этапе «обеспечение доверия» может быть достигнуто, только следуя принципу «уважения» – уважения к читателям или слушателям, вашим коллегам по научному цеху: «данные должны быть доступны». Данные должны быть:

- а) представлены в максимально простом для восприятия виде;
- б) могут без труда привлекаться к анализу вашими коллегами при проведении дальнейших исследований или при обобщении

результатов многих исследований, например, в мета-анализе. Экономьте время коллег! Не вынуждайте их блуждать по тексту в поисках конкретной цифры или гадать, какая, например, характеристика приведена после знака « \pm ». Место данных – это графики и таблицы, все приводимые параметры должны быть обозначены.

«Что нам читать?» или «Биостатистика = Когнитивный диссонанс?»

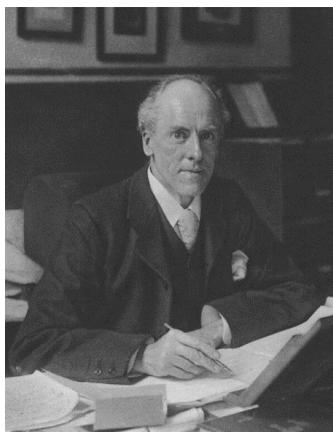
Биометрия, или **Биологическая статистика** – научная отрасль на стыке биологии и вариационной статистики, связанная с разработкой и использованием статистических методов в научных исследованиях (как при планировании количественных экспериментов, так и при обработке экспериментальных данных и наблюдений) в биологии, медицине, здравоохранении и эпидемиологии.

https://ru.wikipedia.org/wiki/Биологическая_статистика.../media/File:Karl_Pearson.jpg

Карл Пирсон – английский математик, статистик, биолог и философ; основатель математической статистики, один из основоположников биометрики.

С его именем связаны такие широко используемые термины и методы, как:

- коэффициент вариации;
- коэффициент корреляции Пирсона и корреляционный анализ;
- критерий согласия Пирсона (критерий хи-квадрат);
- множественная регрессия, нелинейная регрессия;
- нормальное распределение;
- ранговая корреляция;
- распределение Пирсона.



https://ru.wikipedia.org/wiki/Пирсон,_Карл

Математическая статистика – наука, разрабатывающая математические методы систематизации и использования статистических данных для научных и практических выводов.

https://ru.wikipedia.org/wiki/Математическая_статистика

Вариационная статистика – исчисление числовых и функциональных характеристик эмпирических распределений.

https://ru.wikipedia.org/wiki/Вариационная_статистика

Что такое «биостатистика»? Откроем страшную тайну! Такой *отдельной науки* как науки не существует (именно *био-*). (Существуют только «биостатистики»?). А существует математическая (вариационная) статистика – большая совокупность математических моделей, которую можно обозначить как прикладную отрасль теории вероятностей. Часть «био» здесь отдает дань великим *биологам* К. Пирсону и Р. Э. Фишеру (*Фишер был ГЕНЕТИКОМ!* Рекомендуем найти книгу Рохо, Антонио. Возможно да, возможно нет. Фишер. Статистический вывод // Наука. Величайшие теории. – М. : Де Агостини, 2015. – Вып. 47. – ISSN 2409-0069). Созданный ими для решения биологических задач инструментарий применяется сейчас не только в биологии, но и во всех отраслях науки.

Что же это за модели (как «вещь в себе») и какая реакция возникает у биологов, медиков, фармацевтов при попытке корректно обработать и представить результаты своих экспериментов.

Общее свойство математических моделей: они абсолютно корректны (не будем употреблять слово «точные», все же это теория вероятностей), *только в пределах априорно заданных условий*. При этом *никакой явной связи* между этими условиями и свойствами выборки (ограниченный набор некоторых значений), полученных при исследовании биологических систем или в аналитических исследованиях, *не существует*. Поэтому первое, что должен сделать исследователь, – это определить, какие параметры наиболее адекватно использовать при описании данного эксперимента, и какие модели (методы) следует применять для их расчета. Основная трудность здесь то, что авторы книг по биостатистике – преимущественно математики. Соответственно: а) присутствует большое количество материала, при изложении которого используются

сугубо математический язык, термины и определения; б) материал, как правило, перенасыщен формулами. И то и другое малопонятно для биологов (*а не когнитивный ли это диссонанс?*).

Реально же ситуация гораздо проще. Глубокие знания по математике вовсе не нужны: большинство необходимых формул вы можете найти среди формул MS Excel. Далее любой из доступных пакетов статистических программ (например, Statistica) содержит избыточный набор методов. А какие из них использовать?

Для ясного понимания проблемы не следует надевать на тощий скелет экспериментальных фактов слишком сложные математические одеяния».

Л. А. Арцимович, академик АН СССР.

<http://www.nrcki.ru/pages/main/5762/5914/5351/5359/5431/5440/index.shtml>



Первое – используйте максимально простой набор методов (или алгоритм анализа), достаточный для адекватного представления результатов анализа.

Второе – в большинстве случаев задача упрощается существованием «начальников» (или «регуляторов»).

Начальник бывает хорошим или очень хорошим!

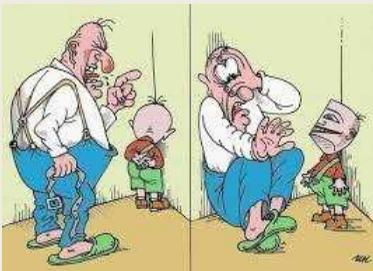
... *если это не так – это чужой начальник.*

Однако так старые люди говорят...



jakeroid.com

О чем это мы? Дело в том, что современная наука чрезвычайно фрагментирована. И при изложении материала первое, что следует учитывать, – это проблема «узких специалистов»: журнал, рецензенты, аудитория, конкретный Ученый Совет. В этом случае «начальник» – это, скорее, «правила этикета» (...а также служащие этих организаций, позиционирующие себя как «биостатистики», т. е. знатоки правил, принятых в данной организации).

	<p><i>Правила этикета для медиков</i></p> <p>Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер с англ. под ред. В. П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2016. – 480 с.: ил.</p> <p>http://www.biometrica.tomsk.ru/Lang_Secic_2015.pdf</p>
	<p><i>Правила этикета для психологов</i></p> <p>Joseph A. Durlak How to Select, Calculate, and Interpret Effect Sizes Journal of Pediatric Psychology. – P. 1–12. – 2009.</p> <p>http://vk.com/topic33013627_26215706</p>

А в таких областях, как, например, фармация и фармакология, – это, скорее, «устав». Здесь алгоритмы обработки данных жестко регламентированы соответствующими организациями – «регуляторами».

«Устав» фармацевта

Государственная фармакопея РФ.
XIII издание.

[http://www.regmed.ru/
gf/State_Pharmacopoeia_XIII](http://www.regmed.ru/gf/State_Pharmacopoeia_XIII)



А почему, собственно, мы должны пользоваться методами вариационной статистики?

Во-первых, аналитический аспект (*аналитическая ошибка, аналитическая переменность*) и каждое приготовление образцов (как для калибровки, так и для измерения), и каждое измерение мы можем произвести с определенным отклонением от истинного значения. Это отклонение зависит как от объективных (характеристики самого метода, характеристики оборудования), так и субъективных факторов (квалификация персонала и т. п.).

Во-вторых, «биологический» аспект (*индивидуальная и групповая переменность*). Мы понимаем, что все процессы, протекающие в биологических системах, строго детерминированы (в философской терминологии – «вещь в себе»). Однако эта детерминированность – это *функциональная зависимость* от большого количества факторов, как внутренних (состояние составляющих систему подсистем, обратные связи и т. п.), так и внешних по отношению к данной системе (приток субстратов, гормональная регуляция и т. п.). Поэтому текущее значение любого показателя будет зависеть от текущего функционального состояния отдельной биологической системы. В результате, определяя значения показателя в ограниченной группе биосистем (пациентов, животных, бактерий и т. п.), мы получаем ряд значений показателя (выборку), которые выглядят для нас как ряд «случайных» величин («вещь для нас»).

Сейчас уместно заметить, что в случае задач лабораторной аналитики распределение измеряемой величины априори считается нормальным (Гауссовым). А вот характер распределения «биологических» показателей – большая проблема. Все чаще высказывается мнение, что желательно использовать реальные

характеристики распределения конкретного показателя. Их можно определить, например, с использованием метода bootstrap: (https://ru.wikipedia.org/wiki/Статистический_бутстрэп).

Однако чтобы получить результаты более-менее близкие к реальности, необходима достаточно большая экспериментальная выборка (500–1000 значений). Как правило, получить такое количество значений в биологических исследованиях достаточно трудно (тем более, в однородных условиях). Поэтому в настоящее время, как правило, ограничиваются только оценкой близости распределения экспериментальных значений к нормальному (http://www.machinelearning.ru/wiki/index.php?title=Критерии_нормальности). *К сожалению, эта опция отсутствует в MS Excel. Это возможно с привлечением любого из статистических пакетов (например, Statistica – критерий Шапиро-Уилка).*

Напомним основные определения.

В этом разделе мы ориентировались на объяснение смысла термина или определения. Поэтому формулировки могут быть не абсолютно точными.

Генеральная совокупность – совокупность всех значений показателя (измеряемой величины). Согласитесь, понятие практически абстрактное. Трудно представить себе исследование, где можно определить значения какой-либо величины у всех возможных объектов исследования.

Выборка – совокупность значений случайной величины, полученная при исследовании ограниченного числа объектов (субъектов). Наша задача – использовать выборку такого размера (репрезентативная выборка), которая бы позволила оценить параметры распределения генеральной совокупности с необходимой точностью. Размер выборки традиционно обозначается буквами N или n .

Репрезентативность – соответствие характеристик выборки характеристикам популяции или генеральной совокупности в целом. Репрезентативность определяет, насколько возможно обобщать результаты исследования с привлечением определенной выборки на всю генеральную совокупность, из которой она была собрана.

<https://ru.wikipedia.org/wiki/Репрезентативность>

Будьте внимательны. Среди функций MS Excel есть как функции для оценки параметров распределения генеральной совокупности, так и выборочные. Проблема в том, что в разных версиях MS Excel используются разные имена для одной и той же функции. Внимательно смотрите на описание функции внизу флажка. Нам необходимы именно «выборочные» функции.

Параметры распределения. (Моменты случайной величины – https://ru.wikipedia.org/wiki/Моменты_случайной_величины или http://www.simumath.net/library/book.html?code=Mat_Stat_num_char_random_values)

«*Моменты первого порядка*» – это характеристики «центральной тенденции», они указывают на относительное расположение распределения на числовой прямой.

Среднее значение (функция MS Excel «**СРЗНАЧ(диапазон)**»). В преобладающем большинстве случаев имеется в виду среднее арифметическое значение. Эта характеристика = «математическому ожиданию» случайной величины. Например, в аналитических задачах, если нас интересует «истинное значение» измеряемой величины, среднее арифметическое значение указывает на наиболее вероятное значение этой величины.

Конечно, для ряда показателей, например, если диапазон значений показателя захватывает 2, а то и 3 порядка, больший смысл имеет *среднее геометрическое* (https://ru.wikipedia.org/wiki/Среднее_геометрическое). Но в этом случае гораздо удобнее использовать логарифмическую шкалу (просто прологарифмируйте ваши данные – функции **LOG()** или **LOG10()**).

Иногда возникает необходимость определения *средних взвешенных значений*. Примеры использования можно найти в Википедии (https://ru.wikipedia.org/wiki/Среднее_арифметическое_взвешенное). Эти значения используются, например, в мета-анализе, определении молекулярных масс биополимеров и т. п.

Медиана (функция MS Excel «**МЕДИАНА(диапазон)**») – это значение, меньше которого и больше которого находится одинаковое количество полученных вами точек (<http://www.grandars.ru/student/statistika/strukturnye-srednie-velichiny.html>). То есть медиана делит вашу выборку на две равные половины.

Мода (функция MS Excel «**МОДА(диапазон)**») – это значение, которое указывает, что здесь находится максимум распределения.

В принципе, распределения могут иметь несколько максимумов. (С примерами теоретических двухмодальных функций можно ознакомиться на (http://studopedia.su/10_135844_dvuhmodalnie-raspredeleniya.html)).

При анализе эмпирических распределений наличие нескольких мод можно надежно определить только при достаточно большом размере вариационного ряда. Их наличие указывает, что за рамками рассмотрения оказались некие существенные факторы. Они могут быть как «биологическими» (расовые различия, половые различия, различия в характере питания, тяжесть заболевания, разные штаммы бактерий, мутации и т. п.), так и «технологическими» (данные получены в разных лабораториях, в разные смены персонала, использованы разные партии реактивов или разное оборудование и т. д.). Однако при небольших размерах выборки это будет проявляться только как «уширение» распределения и отклонение от нормальности.

С особенностями вычисления медианы и моды для дискретных и непрерывно распределенных величин при необходимости можно ознакомиться на <http://www.grandars.ru/student/statistika/strukturnye-srednie-velichiny.html>. Но, как правило, в этом нет нужды – достаточно функций MS Excel.

Характеристики рассеяния, «моменты второго порядка».

Здесь необходимо помнить такие характеристики распределения, как *дисперсия* (σ^2), *среднеквадратичное отклонение* (σ) и *стандартное отклонение* (s): https://ru.wikipedia.org/wiki/Дисперсия_случайной_величины, https://ru.wikipedia.org/wiki/Среднеквадратическое_отклонение. Зачем помнить 3 близких характеристики, если на практике преимущественно вы будете использовать стандартное отклонение (s) (функция MS Excel «СТАНДОТКЛОН (диапазон)») ($s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$).

Причины две. (Если пишут «среднеквадратичное отклонение» (или СКО) – то это (должно быть?) характеристика генеральной совокупности (т. е. в знаменателе приведенной выше формулы использовали n , а не $(n - 1)$). А у нас только выборка, и «правильная» характеристика – «стандартное отклонение». Различия этих функций достаточно небольшие, особенно при больших размерах выборки. Однако использование некорректной характеристики

(или некорректного обозначения) может привести к некоторым недоразумениям, например, при анализе ваших данных рецензентами (или биостатистиками).

Теперь о двух причинах этих недоразумений.

«ИТ» – информационно-технологическая. Программисты, которые создали ваши программы, к обозначению функций относятся достаточно «творчески». Поэтому одна и та же функция в разных программах (или версиях программы) может иметь разные имена. И наоборот, в разных программах (пакетах) одним и тем же именем могут быть обозначены разные функции.

Внимательно читайте описание функции!

Особенности нашей «среды обитания». Биологам и медикам точные математические формулировки и терминология малопонятны. Поэтому в их работах могут встречаться «небрежности»: как некорректный расчет мало адекватных случаю характеристик, так и неоднозначное описание рассчитанных параметров. ***Уважайте читателей – объясните (например, в списке обозначений и сокращений), какую характеристику вы рассчитывали и что вы имели в виду, когда именовали колонку (или строку) M, s, σ , n и т. д.!***

Моменты третьего и четвертого порядка – асимметрия и эксцесс на практике используются достаточно редко, поэтому не будем на них останавливаться. (Функции MS Excel «СКОС(диапазон)» и «ЭКСЦЕСС(диапазон)»).

Согласно методу максимального правдоподобия такие параметры, как среднее значение и стандартное отклонение достаточны для описания нормального распределения. Это свойство нормального распределения используется в целом ряде методов статистики, которые объединены общим названием – «параметрические».

https://ru.wikipedia.org/wiki/Метод_максимального_правдоподобия

Теорема Крамера: Не существует другого метода обработки результатов эксперимента, который дал бы лучшее приближение к истине, чем метод максимального правдоподобия.

Метод максимального правдоподобия (maximum likelihood estimation) в математической статистике – это метод оценивания неизвестного параметра путем максимизации **функции правдоподобия**. Основан на предположении о том, что вся информация о статистической выборке содержится в функции правдоподобия.

А почему столь много внимания к распределению Гаусса («нормальному»)?

Первая причина – центральная предельная теорема (*теоремы*) теории вероятностей. Если учитывать уровень знаний о биологических системах конца XIX – начала XX века, то доступные для измерения показатели удовлетворяли всем «если» (ниже выделены жирным курсивом) центральных предельных теорем.

https://ru.wikipedia.org/wiki/Центральная_предельная_теорема

Центральные предельные теоремы (ЦПТ) – класс теорем в теории вероятностей, утверждающих, что сумма достаточно большого количества слабо зависимых случайных величин, **имеющих примерно одинаковые масштабы (ни одно из слагаемых не доминирует)**, не вносит в сумму определяющего вклада), имеет распределение, близкое к нормальному.

Так как многие случайные величины в приложениях формируются под влиянием нескольких слабо зависимых случайных факторов, их распределение считают нормальным. При этом должно соблюдаться условие, что ни один из факторов не является доминирующим. Центральные предельные теоремы в этих случаях обосновывают применение нормального распределения.

Вторая причина – «отцы-основатели» биостатистики (биометрии) – К. Пирсон и Р. Э. Фишер – широко использовали именно это распределение в своих методах. Предложенные ими статистические критерии («статистики») по сей день остаются самыми мощными. Практически все исследования XX века в биологии и медицине использовали эти методы и критерии.

[https://ru.wikipedia.org/wiki/Фишер, Роналд](https://ru.wikipedia.org/wiki/Фишер,_Роналд)

Сэр Роналд Эйлмер Фишер – английский статистик, биолог-эволюционист и генетик.

Фундаментальные труды Фишера:

1922: «О математических основах теоретической статистики».

1925: «Статистические методы для исследователей».

1930: «Генетическая теория естественного отбора».

1935: «Планирование экспериментов».

1956: «Статистические методы и научный вывод».

... жаловался, что его статьи рецензируют статистики, не разбирающиеся в биологии, и биологи, не знакомые со статистикой.



Третья причина – характерная для XX века ограниченность размера выборок. При этом проверка на нормальность, как правило, не эффективна. В этих условиях логично применять наиболее мощные критерии – т. е. параметрические. Эта причина актуальна и в наше время. Так, в экспериментах на животных мы должны следовать правилам **ЗР**, при клинических исследованиях – достаточно сложно сформировать однородную группу. При использовании же в медицинских исследованиях баз данных переводит нас в категорию «надзорных исследований» со значительными этическими и законодательными ограничениями.

В случае отклонения распределения от нормального (рис. 16) определение среднего значения и стандартного отклонения явно мало для адекватного описания реального распределения. Поэтому более уместно привлекать другие характеристики – квантили распределения.

Квантиль распределения – это значение, которое заданная случайная величина не превышает с фиксированной вероятностью (α).

p -м **процентилем** называют квантиль уровня α

0,25-квантиль называется **первым (или нижним) квартилем** (quarta – четверть);

0,5-квантиль называется **медианой** (mediāna – середина), или **вторым квартилем**;

0,75-квантиль называется **третьим (или верхним) квартилем**.

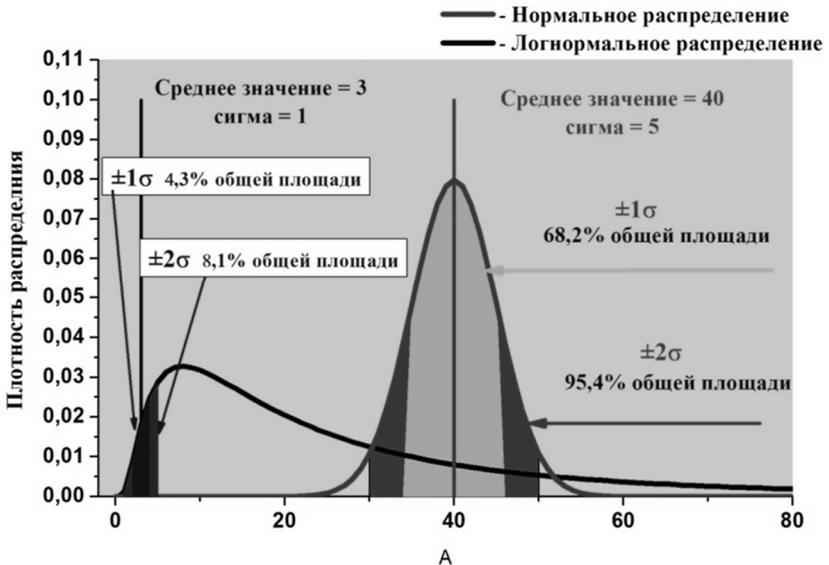


Рис. 16. Информативность оценки среднего значения и дисперсии для нормального распределения и при отклонении от нормальности

На практике наиболее распространены *процентили* (Функция MS Excel – «Персентиль (диапазон ячеек; доля диапазона значений переменной)»). В этих терминах медиана представляет собой 50-й процентиль, функция MS Excel «**МЕДИАНА (диапазон)**»

тождественна функции «**Персентиль (диапазон; 0,5)**», а первый и третий квартиль равны 25-му и 75-му процентиям. Разница между 25 и 75 процентиями носит название «интерквартильный размах» (или «*интерквартильный интервал*»). Медиана и интерквартильный размах используются как «*не параметрические*» аналоги среднего и среднеквадратичного отклонения.

В отличие от среднего значения и стандартного отклонения медиана (как центральная тенденция) и интерквартильный размах (как статистическая дисперсия) – это *робастные* характеристики распределения, однако отражают характер распределения только половины выборки. (Напомним, что среднее значение и среднеквадратичное отклонение дают полное описание нормального распределения). Поэтому принято дополнительно указывать на некоторый нижний и верхний пределы распределения. Это могут быть:

- минимальное и максимальное значение в выборке;
- 5 и 95 процентили (используются наиболее часто);
- 2,5 и 97,5 процентили.

Эта совокупность (среднее значение, среднеквадратичное отклонение, нижний и верхний пределы) представляет собой «*непараметрическое*» описание выборки. Какой из вариантов пределов использовать? Это зависит или от контекста вашего исследования, или от «внешних» требований – редакции журнала, требований Совета, требований нормативной документации.

<https://ru.wikipedia.org/wiki/Робастность>

Робастность (robustness, от robust – «крепкий», «сильный», «твёрдый», «устойчивый») – свойство статистического метода, характеризующее независимость влияния на результат исследования различного рода выбросов, устойчивости к помехам. **Выбросоустойчивый (робастный)** метод – метод, направленный на выявление выбросов, снижение их влияния или исключение их из выборки.

Учтите, что пределы крайне чувствительны к случайным факторам (*не робастны*), особенно при малом объеме выборки. Так, если выборка состоит из 20 значений, то 5 и 95 процентили будут, в основном, определяться положением всего одной случайной

точки. Чтобы получить робастную оценку, необходимо привлечь определенный алгоритм. Так, например, IFCC (Международная Федерация Клинической Химии) для определения 99 перцентиля для hs-Тропонинов рекомендует использовать эстиматор Херрелла-Девиса (Harrell, F. E. & Davis, C. E. (1982) A new distribution-free quantile estimator. *Biometrika*, 69, 635–640). К сожалению, в стандартных пакетах статистических программ этот эстиматор отсутствует. Функции для расчета этого значения можно найти в сети (<https://garstats.wordpress.com/2016/06/09/the-harrell-davis-quantile-estimator/>), однако для их использования вам необходимо или знание языка **R**, или помощь «друга-биостатистика».

Еще три необходимые для исследований описательного типа характеристики – это **стандартная ошибка**, **доверительный интервал** и **коэффициент вариации**.

Стандартная ошибка

https://ru.wikipedia.org/wiki/Стандартная_ошибка

Стандартная ошибка среднего в математической статистике – статистический параметр, величина, характеризующая выборочное распределение, в частности, стандартное отклонение выборочного среднего, рассчитанное по выборке размера n из генеральной совокупности. Термин был впервые введен Удни Юлом в 1897 году. Величина стандартной ошибки зависит от дисперсии генеральной совокупности и объема выборки.

Уф! Ну что поделаешь? Не любят нас математики

Вы не один, это свойство очень многих математиков. Все усложнять, из простого и понятного делать все сложным и непонятным.

Притисывают Л. Д. Ландау

На самом деле все достаточно просто!

Традиционно в медицинской литературе этот параметр обозначался как «***m***» (эм малое, но это известно не всем современным биостатистикам), а рассчитывается он по формуле:

$$m (SE_x) = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{\text{Стандатное отклонение}}{\sqrt{\text{размер выборки}}}$$

Отдельно в MS Excel такой функции нет, но рассчитать параметр достаточно просто: «=СТАНДОТКЛОН(диапазон)/КОРЕНЬ(n)».

Будьте внимательны! Эта характеристика относится к среднему значению (как достигнутая вами точность определения среднего значения), а не к выборке. При увеличении размера выборки m стремится к нулю, в то время как стандартное отклонение (s) стремится к среднеквадратичному отклонению (σ).

Доверительный интервал (confidence interval (CI))

https://ru.wikipedia.org/wiki/Доверительный_интервал

Доверительный интервал – термин, используемый в математической статистике при интервальной оценке статистических параметров, более предпочтительной при небольшом объеме выборки, чем точечная. Доверительным называют интервал, который покрывает неизвестный параметр с заданной надежностью.

Доверительным называется интервал, в который попадают измеренные в эксперименте значения, соответствующие **доверительной вероятности**.

Метод доверительных интервалов разработал американский статистик Ежи Нейман, исходя из идей английского статистика Рональда Фишера.

Ну что поделаешь? Насильно мил не будешь.

Чаще всего, нас интересует 95%-й доверительный интервал для выборочного среднего. (Это означает, что если мы повторим эксперимент 100 раз, то в 95 % случаев выборочное среднее окажется в этих пределах). Формально это: $\bar{x} \pm Z \frac{s}{\sqrt{n}}$. Для вычисления, в принципе (для пуристов), можно воспользоваться функцией MS Excel **ДОВЕРИТ(диапазон)**. Но проще для 95%-го доверительного интервала среднего значения в качестве Z использовать значение **1,96**.

Приблизительный ответ на правильный вопрос ценится гораздо больше, чем точный ответ на неправильный вопрос.

Джон Тьюки

Иногда возникает необходимость оценить доверительные интервалы и для других характеристик, чаще всего, для коэффициентов корреляции и пропорций (доля пациентов с определенным симптомом и т. п.). Здесь можно использовать какой-либо из статистических пакетов. Например, в пакете STATISTICA (StatSoft, любая версия) – это будет (последовательность в меню) *Statistics-Power Analysis-Interval Estimation*.

Коэффициент вариации (относительное стандартное отклонение, стандартизированная мера дисперсии распределения вероятности) – *CV %* или *KB %* – это:

$$\frac{\text{Стандатное отклонение}}{\text{среднее значение}} \times 100.$$

Именно по этой формуле рассчитывается аналитическая и биологическая вариации.

Теперь мы знаем все, что нужно для представления результатов исследования *описательного типа* (в случае непрерывно распределенных значений).

Таблица 3

<i>Центральная тенденция</i>			
Способ представления	Определение	Преимущества	Недостатки
Среднее	Сумма полученных значений, деленная на число наблюдений	Удобна для математической обработки	Подвержена влиянию крайних значений
Медиана	Точка, по обе стороны которой находится равное число наблюдений	Не подвержена влиянию крайних значений	Не слишком удобна для математической обработки
Мода	Наиболее часто встречающееся значение	Проста для понимания	Иногда мода отсутствует, а иногда их бывает несколько

<i>Характеристики рассеяния</i>			
Способ представления	Определение	Преимущества	Недостатки
Диапазон значений	Рассеяние от минимального до максимального значения в распределении	Охватывает все значения	Сильно подвержен влиянию крайних значений
Стандартное отклонение*	Абсолютная величина среднего арифметического отклонения индивидуальных значений от среднего значения	Удобно для математической обработки	Для не гауссова (ненормального) распределения не описывает известную долю наблюдений (не всегда пригодно для описания негауссовых распределений)
Процентили, децили, квартили и т. д.	Доля наблюдений, находящихся в определенной части распределения	Характеризуют «необычность» значения независимо от типа распределения	Неудобны для статистических расчетов

Представление дискретно распределенных величин мы рассмотрим далее. Возникает вопрос: какие параметры распределения приводить – параметрические или не параметрические?

	<p>Меж двух равно манящих яств свободный В их выборе к зубам бы не поднес Ни одного и умер бы голодный...</p> <p><i>Данте Алигьери. «Божественная комедия», РАЙ-Песня IV</i></p>
<p>http://philosophical-bestiary.narod.ru/buridanov_osel.html</p>	

Для описания дискретных данных применяются таблица сопряженности (или таблица контингентности, или факторная таблица). Строки таблицы сопряженности соответствуют значениям одной переменной, столбцы – значениям другой переменной, при этом количественные шкалы предварительно должны быть сгруппированы в интервалы. Например, таблица сопряженности может быть использована для показа зависимости значения диагностического теста или фактора риска и наличия болезни.

Типичная четырехпольная таблица имеет следующий вид и практически отражает широко известную логическую сентенцию.

Для разума при восприятии окружающего возможны четыре ситуации:

- явление существует и воспринимается так, как оно есть;
- не существует и не воспринимается;
- существует, но не воспринимается;
- не существует, но кажется существующим.

Правильно распознать каждый случай – задача, достойная мудреца.

		БОЛЕЗНЬ	
		Присутствует	Отсутствует
ТЕСТ	Положительный	Истинно-положительный	Ложно-положительный
	Отрицательный	Ложно-отрицательный	Истинно-отрицательный

В этих ситуациях возможны четыре варианта толкования результатов теста – два истинных и два ложных. Правильный ответ – это положительный результат при наличии заболевания или отрицательный при его отсутствии. Напротив, ответ ошибочный, если результат теста положителен (ложноположительный), хотя человек здоров, или отрицателен (ложноотрицательный), хотя человек болен. Расчетные показатели, которые могут быть вычислены из четырехпольной таблицы, приведены ниже.

		БОЛЕЗнь		
		Присутствует	Отсутствует	
T E S T	Положительный	a	b	a + b $+PV = \frac{a}{a+b}$
	Отрицательный	c	d	c + d $-PV = \frac{c}{c+d}$
		a+c	b+d	a+b+c+d
		$Se = \frac{a}{a+c}$	$Sp = \frac{d}{b+d}$	$P = \frac{a+c}{a+b+c+d}$
		$LR+ = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{a+c}{b+d}}$	$LR- = \frac{\frac{c}{d}}{\frac{a+c}{b+d}}$	

- Se (sensitivity) - чувствительность; Sp (specificity) - специфичность; P (prevalence) - распространенность заболевания, -PV (negative predictive value) - прогностическая ценность отрицательного результата теста; +PV (positive predictive value) - прогностическая ценность положительного результата теста; LR+ (positive likelihood ratio) - отношение правдоподобия положительного результата теста; LR- (negative likelihood ratio) - отношение правдоподобия отрицательного результата теста

Следует отдельно обратить внимание, что рассчитываемые таким образом чувствительность и специфичность не имеют отношения к аналитическому этапу, они характеризуют диагностическую или прогностическую силу теста. Для практикующего врача особое значение имеют показатели прогностической силы, так как они помогают перенести результаты исследования для группы на отдельный клинический случай.

Статистический вывод и проверка гипотез

Кроме чисто описательной другими задачами, которые решает прикладная статистика, являются статистический вывод, планирование эксперимента и определение объема выборки, сравнение нескольких переменных, анализ выживания, выявление корреляции и регрессии. Подробности теории статистического анализа рассматриваются в специальной литературе.

Многообразие статистических процедур делает выбор оптимального теста чрезвычайно сложной задачей. Никогда не следует забывать, что статистические технологии – это просто инструмент, в то время как решение о применении того или иного метода и объяснение результата должно, в первую очередь, основываться на здравом смысле экспериментатора.

Рассмотрим некоторые задачи и приемы статистического анализа, наиболее часто применяемые в медико-биологических экспериментах.

Определение оптимального количества наблюдений при определении референтных интервалов.

Очевидно, что с увеличением количества наблюдений среднее квадратичное отклонение выборки будет уменьшаться, однако до тех пор, пока не достигнет значения общей вариации. При дальнейшем увеличении количества наблюдений возможны некоторые незначительные колебания вокруг ее значения. Поэтому при определении референтных интервалов для количественного теста достаточно такое количество наблюдений, при котором величина среднего квадратичного отклонения становится постоянной.

Определение оптимального количества наблюдений для доказательства тождественности выборок.

Это нередкая задача. Например, в фармакологии она ставится при внедрении в медицинскую практику дженериков.

Эта проблема рассматривается в разделе «Индуктивной статистики» и решается через расчет мощности критерия.

Принадлежность двух выборок к одной генеральной совокупности свидетельствует об отсутствии различия между ними.

Для этого формулируются статистические гипотезы:

- H_0 гипотеза об отсутствии различий (нулевая гипотеза);
- H_1 гипотеза о значимости различий (альтернативная гипотеза).

То есть необходимо решить вопрос о случайности выявленных различий, от этого зависит принятие решения о том, являются ли выявленные различия свидетельством различного состояния и/или свидетельством эффекта от вмешательства. Количественную характеристику случайности представляет теория вероятностей в виде Р-значения. Чем это значение больше, тем больше вероятность отсутствия различий в пользу нулевой гипотезы, и чем оно меньше, тем больше вероятность наличия различий в пользу альтернативной гипотезы.

Теория вероятностей в основе своей оперирует понятием допустимой ошибки, и ошибка является обязательным компонентом статистического анализа, влияющим на Р-значение. Допустимый уровень ошибок, от которого зависит Р-значение, выбирается

исследователем. В медико-биологических исследованиях принято использовать два вида ошибок: ошибка первого рода, которой соответствует понятие уровня статистической значимости α (альфа), и ошибка второго рода β (бета), которой соответствует понятие статистической мощности $1-\beta$.

Ошибка первого рода (уровень значимости α) – допустимость ошибочного признания различий, то есть альтернативной гипотезы. В биомедицинских исследованиях предельно допустимый предел ошибки 1 типа обычно устанавливается на уровне 5 %, а ошибки 2 типа – не более 20 % ($\alpha = 0,05$; $\beta \leq 0,2$). Ошибка 1 типа рассматривается как более критическая, потому что менее всего хотелось бы неправомерно отвергнуть общепринятую (нулевую) гипотезу. На практике это отражает разумную консервативность, поскольку рекомендация нового метода лечения как более эффективного – в то время как он таковым не является – может нанести больше вреда (например, здоровью пациента, экономический и моральный ущерб), чем отказ от его внедрения (по крайней мере, хуже не будет).

При $p \leq \alpha$ различия принимаются статистически значимыми. И чем меньше Р-значение, тем меньше подобных ошибок: например, при $p = 0,01$ считается, что ошибка первого рода возможна 1 раз в 100 сравнениях, при $p = 0,001$ – 1 раз в 1000 сравнениях. Однако в разведочных/пилотных исследованиях допускается уровень значимости $\alpha = 0,1$ для выявления намечающихся различий и/или взаимосвязей с целью дальнейшего планирования на их основе новых исследований с достаточной значимостью.

Ошибка второго рода β (статистическая мощность $1-\beta$) – допустимость ошибочного отказа от наличия различий или, что то же самое, ошибочного признания отсутствия различий, соответственно ошибочного признания нулевой гипотезы, обусловленное недостаточным количеством данных. Ошибка второго рода выражается в виде статистической мощности, равной $1-\beta$. Мощность необходима для определения достаточности объема выборки, особенно при доказательстве отсутствия статистических значимых различий в биоэквивалентных исследованиях.

При адекватной статистической мощности отсутствие статистических значимых различий действительно признается таковым.

При неадекватной мощности нельзя утверждать об эквивалентности (схожести) групп. В медико-биологических исследованиях в качестве критического порога принимается значение ошибки второго рода $\beta = 0,1$ или $\beta = 0,2$, что в виде статистической мощности, выраженной в процентах, равно 90 % или 80 %, чаще всего – 80 %: вероятность того, что из 100 в 80 случаях действительно существующее различие будет выявлено и в 20 случаях – упущено.

Для разных критериев возможны разные соотношения между Р-уровнем и величиной критических его значений. Для большинства критериев чем больше значение критерия, тем выше статистическая значимость (меньше Р-уровень). Но для некоторых критериев может наблюдаться зависимость обратная. Например, U-Мана-Уитни и Т-Вилкоксона убывают по мере увеличения значимости (уменьшения Р-уровня). Но правило традиционной интерпретации уровней значимости при $\alpha = 0,05$ остается.

Таблица 4

Уровень значимости	Решение	Возможный статистический вывод
$P > 0,1$	Принимается H_0	«Статистически достоверные различия не обнаружены»
$P \leq 0,1$	Сомнения в истинности H_0 , неопределенность	«Различия обнаружены на уровне статистической тенденции»
$P \leq 0,05$	Значимость, отклонение H_0	«Обнаружены статистически достоверные (значимые) результаты»
$P \leq 0,01$	Высокая значимость, отклонение H_0	«Различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости»

Необходимым условием формирования гипотезы является предположение о смещении признака между изучаемыми группами: одностороннее или двустороннее. Вычисляемое для односторонних тестов значение статистической значимости (P) примерно в 2 раза меньше, чем для двусторонних тестов, что позволяет при обосновании одностороннего тестирования чаще выявлять

клинически важные статистические закономерности. Односторонние тесты учитывают исходное (априорное) предположение о том, что в одной из групп распределение признака смещено в определенную сторону (в сторону увеличения либо уменьшения) по отношению к другой. Однако для того чтобы воспользоваться таким тестом, необходимо обосновать свое предположение.

Двусторонние тесты используются в отсутствие исходного (априорного) предположения о том, что в одной из групп распределение признака смещено в определенную сторону (в сторону уменьшения или увеличения) по отношению к другой.

Экспертным медицинским сообществом рекомендуется чаще использовать двусторонние тесты.

Доказательства различия выборок

Выборки могут быть независимыми, если идет сравнение контрольной и опытной группы, или зависимыми, если обе выборки представлены одними и теми же пациентами до и после вмешательства.

Для расчета Р-значения используют решающие правила – статистические критерии. То есть на основании информации о результатах наблюдений (характеристиках членов экспериментальной и контрольной групп) вычисляется число, называемое эмпирическим значением критерия.

Это число сравнивается с известным (заданным таблично) эталонным числом, называемым критическим значением критерия. Математическим результатом такого сравнения является Р-значение.

Главная задача исследователя при использовании индуктивной статистики заключается в формулировке статистических гипотез и выборе правильного статистического критерия для проверки этих гипотез. На выбор метода статистической проверки гипотезы влияет количество сравниваемых групп, зависимость или независимость сравниваемых выборок и т. д. Тем не менее, все множество содержательных гипотез можно свести к небольшому числу типичных исследовательских ситуаций, и для каждой такой ситуации будет соответствовать своя структура данных и оптимальные методы статистической проверки.

Таблица 5

Исследование					
Признак	Две группы	Более двух групп	Одна группа до и после лечения	Одна группа, несколько видов лечения	Связь признаков
Количественный (распределение нормальное*)	Критерий Стьюдента	Дисперсионный анализ	Парный критерий Стьюдента	Дисперсионный анализ повторных измерений	Линейная регрессия, корреляция или метод Блэнда–Алтмана
Качественный	Критерий χ^2	Критерий χ^2	Критерий Мак-Нимара	Критерий Кокрена	Коэффициент сопряженности
Порядковый	Критерий Манна-Уитни	Критерий Крускала-Уоллиса	Критерий Уилкоксона	Критерий Фридмана	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена
Выживаемость	Критерий Гехана				

Метод оценки выживаемости. Анализ кривых дожития

Под методами оценки выживаемости (survival) понимается изучение закономерности появления ожидаемого события у представителей наблюдаемой выборки во времени. Таким событием не обязательно является летальный исход, как можно предположить из названия анализа. Им может быть рецидив заболевания или, наоборот, выздоровление, в общем случае – происхождение определенного события. Точкой отсчета может быть дата (час) выполнения процедуры, назначение лекарственного препарата, возраст на момент диагноза и т. п. Период времени от начального события (например, постановки диагноза) до итогового (летальный расширенный рукописный вариант – 24–24 исход, рецидив, выздоровление) называется временем до события (time to event) или временем ожидания.

Для анализа среднего времени выживания можно было бы применять стандартные параметрические или непараметрические методы, однако в анализе времени до события объем и структура выборки могут изменяться (время до события может быть определено не для всех пациентов, а только у тех, у которых данное событие произошло). Для всех остальных объектов наблюдения показатель остается неизвестным до наступления события, которое может вообще не произойти за период наблюдения. Кроме того, пациенты могут выбывать из исследования в силу разных обстоятельств (смена места жительства и т. п.), включаться в исследование в его середине или в конце, а также ожидаемое событие может быть вызвано иной причиной (например, летальный исход не от заболевания, а в результате несчастного случая). Поэтому такие исследования характеризуются наличием нерегулярных данных и предполагают применение специализированных методов оценки цензурированных (неполных) данных.

При анализе выживаемости, как и при других методах статистического анализа, вся информация о выборке содержится в соответствующей ей функции распределения вероятности (в данном случае – времен ожидания), но используется она не в виде плотности распределения вероятности значений, а в виде функции выживания (survival function). Кумулятивная функция распределения $F(t)$ времен ожидания отражает вероятность того, что время ожидания события меньше t .

Соответственно, функция выживания $S(t) = 1 - F(t)$ равна вероятности того, что событие не состоится ранее, чем по истечении времени t .

Наиболее распространенными описательными методами исследования цензурированных данных являются построение таблиц дожития (mortality table/life table) и метод Каплана-Мейера (Kaplan-Meier method).

Построение таблиц дожития (life tables) – метод оценки кривой выживаемости в анализе выживаемости. Одна из основных задач анализа выживаемости – получить оценку функции выживания или функции распределения, а также ожидаемого среднего времени жизни. Наиболее часто используемые параметрические методы непригодны для оценки параметров в анализе выживаемости.

Таблица дожития – таблица, описывающая распределение времени до наступления определенного анализируемого события. Таблица дожития содержит обобщенные данные о продолжительности «жизни» и времени «смерти» для определенной совокупности наблюдений. Таблица дожития является расширенной таблицей частот. Считается, что для получения надежных оценок основных показателей (функции выживания, плотности вероятности и интенсивности) размер группы должен быть не менее 30.

На основании таблицы рассчитывается ряд индикаторов. Число изучаемых объектов – число объектов, у которых событие не произошло на момент начала данного интервала времени минус половина числа объектов, которые были изъяты или цензурированы. Доля «умерших» – отношение числа объектов, у которых событие произошло в течение данного интервала, к числу изучаемых объектов на данном временном интервале. Доля выживших – единица минус доля «умерших». Функция выживания (выживаемость) – кумулятивная доля объектов, событие у которых не произошло на момент начала определенного интервала времени; ее рассчитывают, как произведение долей выживших на всех предыдущих интервалах. Плотность вероятности – оценка вероятности наступления события в каком-либо интервале; рассчитывается как отношение разности между значениями функции выживания на любом данном и последующем интервале к продолжительности данного интервала времени. Функция интенсивности представляет собой вероятность того, что на данном интервале произойдет событие у того объекта, у которого оно еще не произошло на момент начала этого интервала; вычисляется как отношение числа событий, происшедших в течение данного интервала, к числу объектов, у которых событие не произошло до момента времени, находящегося в середине этого интервала. Медиана ожидаемого времени жизни – точка на оси времени, в которой значение функции выживания равно 0,5; медиана ожидаемого времени жизни совпадает с точкой выживания в 50 % наблюдений только в том случае, если до этого момента времени цензурированных наблюдений не было. Аналогично через значения функции выживания можно определить и квартили (25-й и 75-й процентиля) ожидаемого времени жизни.

Ключевым показателем для построения таблиц дожития является количественная переменная, характеризующая продолжительность жизни для каждого наблюдения. На основании количественной переменной продолжительности времени жизни рассчитывают следующие показатели таблиц дожития:

- абсолютные – число доживших или умерших до определенного момента времени;
- относительные – доля доживших или умерших до определенного момента времени;
- показатели точности оценивания показателей в таблице дожития.

При построении таблиц дожития анализируют некоторое критическое событие. Критическое событие – событие риска, которое приводит к исключению объекта из выборки наблюдений. Например, при анализе продолжительности жизни пациента смерть будет являться критическим событием.

Общий алгоритм построения таблиц дожития следующий:

- разбить временной период возможного наступления критических событий на интервалы;
- для каждого интервала вычислить абсолютные и относительные показатели, позволяющие оценить вероятности событий, произошедших на этом отрезке времени;
- оценить общую вероятность анализируемого события в различные моменты времени.

С помощью таблиц дожития можно получить точную оценку кривой дожития при отсутствии цензурированных данных. Чем больше цензурированных данных, тем менее точно будет происходить оценка функции дожития. При наличии цензурированных данных для оценки функции дожития предпочтительнее использовать метод Каплана-Мейера для построения таблиц дожития. Это метод оценки кривой дожития при наличии цензурированных данных.

Оценка функции выживания методом таблиц дожития предполагает предварительную группировку данных и зависит от числа и ширины интервалов времени жизни. Оценка функции выживания по методу Каплана-Мейера происходит без разбиения исходных данных на временные интервалы.

Метод Каплана-Мейера полностью применим к цензурированным данным. Для расчетов используется истинное количество объектов, у которых событие еще не произошло в любой момент времени, для которого производится оценка. Цензурированность данных может влиять на оценку функции выживаемости, в связи с чем метод Каплана-Мейера использует следующие предположения: а) цензурированные объекты («выбывшие») имеют те же самые показатели выживаемости, как и те, которые продолжают наблюдаться (т. е. цензурирование не влияет на прогноз выживаемости); б) оценки выживаемости одинаковы для объектов, включенных в исследование на более ранних или более поздних сроках; в) событие происходит именно в анализируемый момент времени. Последнее предположение может искусственно завязать оценку выживаемости, если измерения производятся редко, так как определение момента времени наступления события откладывается до следующего обследования.

Метод Каплана-Мейера широко используются в клинических испытаниях, например, с целью оценки эффективности нового лекарственного препарата в изучаемой группе по сравнению с контрольной (получающей плацебо) группой. Предположим, мы хотим определить долю пациентов, у которых через 2 недели после начала применения нового препарата уровень холестерина в крови не понизился (как ожидалось) до определенного значения; определение холестерина производится один раз в неделю. Допустим, что в течение первой недели эффект наблюдался у 5 из 50 пациентов (оценка расширенный рукописный вариант – 28–28 функции выживания 0,90; рассчитывается как $(50-5)/50$). Из 45 пациентов, у которых снижение уровня холестерина не произошло к моменту начала второй недели, в течение нее эффект был отмечен у 9. «Выживаемость» в течение второй недели составила, таким образом, $36/45 = 0,80$. Общая двухнедельная выживаемость (доля пациентов, у которых эффект не наблюдался) в этом случае была $0,90 \times 0,80 = 0,72$. Поскольку для вычислений используется операция умножения, метод Каплана-Мейера называют также множительной оценкой.

Графическое представление метода Каплана-Мейера заключается в построении кривой выживаемости, отражающей пропорцию пациентов, у которых ожидаемое событие не произошло

к определенному моменту времени. Временные интервалы определяются либо периодичностью контрольных обследований, либо временем до события в реальном масштабе (если известен момент происхождения события). Когда у объекта наблюдения происходит ожидаемое событие, производится перерасчет пропорции оставшихся в исследовании объектов, у которых событие не произошло, что отображается «ступенькой» вниз на кривой, как показано на рис 17.

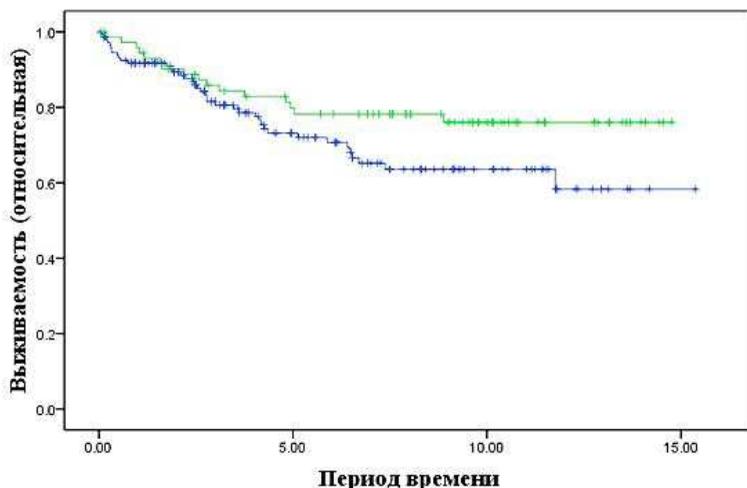


Рис. 17. Метод Каплана-Мейера (пример). Вертикальные штрихи отображают цензурированные наблюдения, «ступеньки» вниз – происхождение события

Кривые, построенные с помощью метода Каплана-Мейера, часто используются для оценки собственно выживаемости или безрецидивной выживаемости онкологических больных. Бесспорное преимущество метода состоит в том, что он не требует знания о предполагаемой форме кривой выживаемости или характера распределения показателей выживаемости во времени.

С другой стороны, будучи описательным средством метод Каплана-Мейера имеет тот недостаток, что он не позволяет сравнить выживаемость между группами, т. е. оценить достоверность различий кривых выживаемости (Румянцев П. О., Саенко В. А., Чекин С. Ю.)

Анализ корреляции

На практике часто возникают задачи, когда нужно проверить взаимосвязь между какими-либо непрерывными данными, например, между оптической плотностью и концентрацией, АД и весом тела. В этих случаях используются корреляционный и регрессионный анализы. Корреляционный анализ определяет характер взаимосвязи переменных (прямой или обратный), а регрессионный – форму зависимости (насколько сильно изменяется переменная в ответ на изменение другой).

Корреляционный анализ является методом оценки линейных связей (общей пропорциональности) между переменными, т. е. насколько согласованно они меняются. В англоязычной литературе часто употребляется термин «линейная корреляция Пирсона».

Корреляция Пирсона (обычно просто «корреляция») между переменными может быть положительной, отрицательной или вовсе отсутствовать. Две переменные коррелируют положительно, если большие значения одной переменной имеют тенденцию к ассоциации с большими значениями другой переменной, как показано на рис. 18.

Если большие значения одной переменной ассоциированы с меньшими значениями другой переменной, говорят об отрицательной корреляции, как показано на рис. 18.

При отсутствии корреляции нет никакой закономерности взаимосвязи одних показателей с другими, как показано на рис. 18.

Показателем согласованности между значениями двух переменных является коэффициент корреляции (correlation coefficient). Этот коэффициент является количественным, обозначается r (Pearson r) и имеет область значений от -1 до $+1$:

$r = 1$ – означает максимально сильную положительную линейную взаимосвязь между X и Y ;

$r = -1$ – означает максимальную отрицательную линейную взаимосвязь между X и Y ;

$r = 0$ – означает отсутствие линейной взаимосвязи между X и Y .

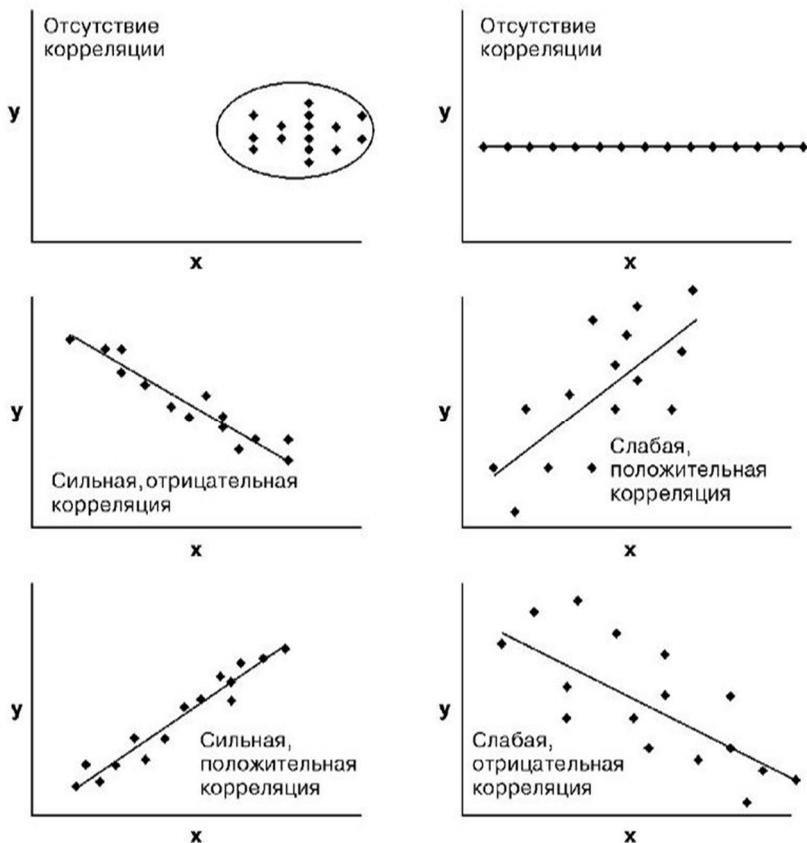


Рис. 18. Виды корреляции

Для оценки того, насколько сильно линейно связаны две переменные, рекомендуется использовать коэффициент детерминации, который представляет собой квадрат коэффициента корреляции Пирсона.

Очевидно, что чем больше коэффициент корреляции отклоняется от 1 или -1 (т. е. чем больше степень рассеяния точек от линии на рис. 18), тем меньше будет значение коэффициента детерминации и тем слабее будут две переменные коррелировать между собой.

Для данных, измеренных в порядковой шкале, следует использовать коэффициент ранговой корреляции Спирмена, так как он является непараметрическим и улавливает тенденцию – изменения переменных в одном направлении, который обозначается r и определяется сравнением рангов – номеров значений сравниваемых переменных в их упорядочении.

Коэффициент корреляции Спирмена является менее чувствительным, чем коэффициент корреляции Пирсона.

Важно отметить, что близкое к +1 или к -1 значение коэффициента корреляции говорит о силе взаимосвязи переменных прямой или обратной, но ничего не говорит о причинно-следственных отношениях между ними.

Регрессионный анализ

В отличие от корреляционного анализа регрессионный анализ не только говорит о наличии зависимости между независимой переменной и одной или несколькими зависимыми переменными, но и позволяет определить эту зависимость количественно. Независимые переменные называют регрессорами или предикторами, а зависимые переменные – критериальными.

С помощью линейного регрессионного анализа определяются параметры прямой, которая наилучшим способом предсказывает значение одной переменной на основании значения другой согласно формуле: $y = a + bx$, где y – значение одной переменной, a – точка пересечения прямой с осью ординат (вертикальная ось, ось Y), b задает наклон линии, а x – значение другой переменной. Линейный регрессионный анализ проводится, если корреляционный анализ выявил взаимосвязь между переменными.

Существует несколько видов линейного и нелинейного регрессионного анализа, позволяющие обнаружить математическую зависимость между несколькими переменными, однако все эти методы являются параметрическими, что делает невозможным их применение для обработки качественных данных.

Непараметрическим аналогом множественной регрессии является логистическая регрессия с двумя градациями зависимого признака (бинарная логистическая регрессия) и более (мультиномиальная логистическая регрессия).

С помощью метода бинарной логистической регрессии можно исследовать зависимость дихотомических (бинарных, имеющих только 2 категориальных значения) переменных от независимых переменных, имеющих любой вид шкалы. Как правило, в случае с дихотомическими переменными речь идет о некотором событии, которое может произойти или не произойти; бинарная логистическая регрессия в таком случае рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных с выводом коэффициентов регрессии для каждой такой переменной и ее статистической значимости.

Если рассчитанная вероятность имеет значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие не наступит; в противном случае предполагается наступление события.

Коэффициенты в полученной регрессии не следует интерпретировать как эффект от изменения X . Для правильной трактовки следует найти производную логистической функции по параметру X и вычислить предельный эффект (marginal effect) при конкретном значении переменной X (обычно вычисляется в среднем значении).

Экспоненты коэффициентов логистической регрессии с учетом 95 % доверительного интервала используются как отношения шансов в качестве оценки вероятности представляемой наступления изучаемого переменной в совокупности бинарного всех событий по представленным статистически значимым переменным.

Правила и формы представления результатов измерений

Результаты измерений должны быть представлены таким образом, чтобы были понятны выводы и заключения исследователя. Обычно результаты представляются в виде таблиц или рисунков, или рисунков со значениями рядов данных.

Любая измерительная информация – результаты и погрешности измерений, эмпирические зависимости и т. д. – должна представляться как значение средней тенденции (средняя арифметическая, медиана, мода) и ее рассеивания (вариация). В целях единообразия отражения результатов и погрешностей измерений необходимо применять однотипные показатели точности измерений и формы представления результатов измерений. Распространенной

ошибкой при представлении результатов и погрешностей измерений является вычисление их и запись с большим числом значащих цифр. Несмотря на то, что погрешности измерений требуется знать с очень высокой точностью, лишние значащие цифры очень затрудняют восприятие информации, практически не влияя на интерпретацию. Для технических измерений допустимой считается погрешность оценивания погрешности 15–20 %. Например, погрешность 0,4359 для результата 12,7254. Имеет ли смысл записывать результат с такой погрешностью, если достоверность результата характеризуется десятными долями? Вклад последующих значащих цифр в оцененную погрешность будет все менее весом и ничего не добавит к информации об измеряемой величине. Поэтому необходимо ограничивать число значащих цифр в записи результата измерения.

В численных показателях точности измерений (в том числе и в погрешности) должно быть не более двух значащих цифр. Так, при записи наименьшие разряды числовых значений результаты измерения и численных показателей точности должны быть одинаковы. В приведенном примере оценка погрешности должна быть записана как 0,44 или 0,4, а результат измерения – 12,73 или 12,7 соответственно.

Существуют следующие правила округления результатов и погрешностей измерений:

1. Результат измерения округляется до того же десятичного знака, которым оканчивается округленное значение абсолютной погрешности. Лишние цифры в целых числах заменяются нулями. Если десятичная дробь в числовом значении результата измерения оканчивается нулями, то нули отбрасываются до того разряда, который соответствует разряду числового значения погрешности. Например, результат 4,08000, погрешность 0,003; результат округляют до 4,080.

2. Если цифра старшего из отбрасываемых разрядов меньше 5, то остальные цифры числа не изменяются. Лишние цифры в целых числах заменяются нулями, в десятичных дробях отбрасываются. Например, число 174437 при сохранении четырех значащих цифр должно быть округлено до 174400, число 174,437 – до 174,4.

3. Если цифра старшего из отбрасываемых разрядов больше или равна 5, и за ней следуют отличные от нуля цифры, то последнюю сохраненную цифру увеличивают на единицу. Например, при сохранении трех значащих цифр число 12567 округляют до 12600, число 12,567 – до 12,6.

4. Если отбрасываемая цифра 5, а следующие за ней цифры неизвестны или нули, то последнюю сохраняемую цифру не изменяют, если она четная, и увеличивают на единицу, если она нечетная. Например, число 232,5 при сохранении трех значащих цифр округляют до 232, а число 233,5 – до 234.

5. Погрешность результата измерения указывается двумя значащими цифрами, если первая из них равна 1 или 2, и одной значащей цифрой, если первая цифра равна 3 и более.

6. Округление производят лишь в окончательном ответе, а все предварительные вычисления проводят с одним или двумя лишними знаками.

Тема 7

**ПРИНЦИПЫ ДОБРОСОВЕСТНОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ
ПРАКТИКИ. МЕНЕДЖМЕНТ КАЧЕСТВА
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА**

Система менеджмента качества – совокупность организационной структуры, методик, процессов и ресурсов, необходимых для общего руководства качеством. Она предназначена для постоянного улучшения деятельности, для повышения конкурентоспособности организации на отечественном и мировом рынках, определяет конкурентоспособность любой организации, в том числе и выполняющей научно-исследовательскую работу. Она является частью системы менеджмента организации. Современные системы менеджмента качества (СМК) базируются на принципах TQM (Total Quality Management – всеобщее управление качеством). Различные части системы менеджмента организации могут быть интегрированы вместе с системой менеджмента качества в единую систему менеджмента, использующую общие элементы. Это повышает результативность планирования, эффективность использования ресурсов, создает синергетический эффект в достижении общих бизнес-целей организации. В настоящее время широко применяется сертификация систем менеджмента качества по ИСО 9001 и связанным с ней ИСО 15189 и ИСО 17025. Сертификация добровольна и основана на проведении независимых аудитов третьей стороной (органом по сертификации).

Несмотря на то, что научно-исследовательская работа является достаточно специфической деятельностью, основные принципы управления организацией, сформулированные У. Демингом, применимы к научным исследованиям.

Четырнадцать ключевых принципов Деминга

1. Установите соответствие целей с планом повышения качества. Высшее руководство должно создать и опубликовать для всех служащих компании документ о намерениях с планом и ясным определением целей. Цели должны быть обязательно достигнуты.

2. Примите новую философию качества. Каждый, от высшего руководства до низшего по должности работника, должен принять вызов повышения качества, усвоить свои обязанности и придерживаться требований новой философии. Продукция плохого качества никогда не должна достигать заказчика. Организация должна принять за правило, что дефекты по качеству продукции могут возникать, но дефектная продукция никогда не должна поступать к заказчику.

3. Положите конец негативной зависимости от слишком частых инспекций и аудита качества. Цель инспекций – улучшение процессов и снижение затрат, а не просто поиск дефектов. Потребность в частых инспекциях может отпасть за счет обеспечения изначального качества работы.

4. Прекратите практику выбора поставщиков, основываясь исключительно на стоимости их товаров и услуг. Следует исключить контракты, обещающие самые низкие затраты (и подразумевающие худший результат); вместо этого следует заботиться о минимизации полной стоимости проектов. Чем постоянно искать самого дешевого продавца, а потом иметь проблемы с низким качеством продукции, стоит стремиться к работе с постоянным поставщиком. Тогда можно выстроить длительные отношения, основанные на лояльности и доверии.

5. Идентифицируйте проблемы и работайте непрерывно, чтобы улучшить систему контроля качества. Организации должны постоянно улучшать систему управления и контроля качества. Многие менеджеры склонны думать, что в структуре таких программ есть начало, середина и конец. Всеобщее управление качеством не имеет конца, оно является непрерывным процессом. Фраза «постоянное улучшение» должна стать общей заботой в пределах организации.

6. Учредите обучение. Следует ввести современные методы формального обучения, особенно для новых сотрудников. Обучение в процессе работы неприемлемо, поскольку новый работник, вероятнее всего, станет «учиться» по накатанному пути, выполняя работу рядом с кондовыми «ветеранами», которые могут противиться нововведениям TQM. Обучение возможно и для внешних заказчиков, если оно ориентирует их на цели, к которым стремится компания. Позже, когда компания будет ждать от этих внешних заказчиков качества запросов определенного уровня, их прежнее обучение окажется полезным.

7. Обучите и учредите руководство. Целью руководства не должны быть только указания на то, какую работу выполнять, но и помощь в том, чтобы лучше выполнять эту работу. Руководство должно быть обучено мастерски, и организации должны тренировать своих менеджеров быть хорошими лидерами.

8. Искорените страх на работе. В компании должна быть создана атмосфера доверия и новаторства, чтобы каждый сотрудник мог эффективно работать на благо улучшения организации в целом. Множество страхов на работе вызвано количественными оценками качества работы. Работники стремятся делать требуемое, чтобы получить эти хорошие оценки, не имеющие никакого отношения к качеству. Сотрудники не должны бояться вносить новые идеи, и организация должна терпимо относиться к неудачам, когда работники экспериментируют с новыми идеями.

9. Устраните барьеры между подразделениями. Высшее руководство должно установить между подразделениями взаимодействие, а не конкуренцию. Это должно оптимизировать усилия команд в направлении намерений и целей организации вместо разжигания между подразделениями конкуренции.

10. Избегайте пустых лозунгов на рабочих местах. Руководству следует исключить лозунги и призывы к полному искоренению дефектов и ошибок, повышению продуктивности без предоставления работникам средств и описания методов достижения таких высот. Подобные увещания только создают конфликтные взаимоотношения. Большинство причин низкого качества и непродуктивности работы в организациях относится к системе управления и поэтому превышает возможности сотрудников что-либо в этом изменить.

11. **Минимизируйте (или оптимизируйте) рабочие стандарты и количественные показатели на производстве.** Высшее руководство должно ставить повышение качества услуг выше, чем количественные показатели. Исключите такие индивидуальные системы контроля типа «наказание/награда», как, например, премиальные платы и штрафы. Исключите управление, основанное на стремлениях. Чтобы достижение целей не зависело только от стремлений, менеджеры должны разработать методы повышения качества, а также привлечь руководство к помощи работникам в достижении их личных целей.

12. **Дайте возможность сотрудникам гордиться своим мастерством.** Организации должны отменить систему рейтинговых оценок заслуг и не обвинять работников в отказах систем, которые находятся вне их контроля.

13. **Поощряйте и стимулируйте развернутые образовательные программы, программы переквалификации и повышения квалификации.** Привлекайте ведущих специалистов-инструкторов для обучения и воспитания сотрудников. Введите обучение, относящееся к статистическому представлению об организации, а затем расширьте его до общего видения процессов. Это даст представление об организации в целом как о едином организме.

14. **Преобразовывайте.** Нацеливайте каждого сотрудника на внесение пусть малых преобразований, но для улучшения всей компании. Преобразование – это работа каждого сотрудника, а не только руководства. Создайте что-нибудь типа информационного центра, чтобы информировать всех сотрудников об этом прогрессе.

Таким образом, применяя выше приведенные принципы к лабораторной НИР или к деятельности КДЛ, нужно отметить, что менеджмент качества в лаборатории должен быть комплексным и заключаться в специальных требованиях к персоналу, материальному снабжению, безопасности работы, измерительным технологиям. Отдельно надо подчеркнуть, что поддержание менеджмента качества при исследовательской деятельности очень затратно и приводит к очень большим издержкам и повышению стоимости исследований. С другой стороны, ошибочные результаты исследовательской работы нередко приводят к еще большим потерям.

Специальные инструменты контроля качества измерений

Контроль качества – это процесс, используемый для того, чтобы убедиться в определенном уровне качества продукции (в нашем случае, измерений). Значение контроля заключается в том, что он позволяет вовремя выявить ошибки, чтобы затем оперативно исправить их с минимальными потерями.

Добиться высокого качества реально возможно, только внедрив в работу СМК, включающую постоянный контроль за квалификацией персонала, состоянием лабораторных технологий и безопасностью работы. Контроль качества измерений, напротив, основывается на мониторинге таких метрологических характеристик, как сходимость и правильность результатов определения аналитов.

Воспроизводимость и правильность являются основными показателями качества результата лабораторного теста, потому что они характеризуют полную ожидаемую ошибку результата лабораторного измерения, другими словами, насколько измеряемое содержание в пробе исследуемого параметра будет отличаться от его «истинного» значения.

Контроль качества осуществляется путем сравнения запланированного показателя качества с действительным его значением.

Для контроля качества измерений используют:

- *Эталон* (англ. measurement standard, etalon, фр. étalon) – средство измерений (или комплекс средств измерений), обеспечивающее воспроизведение и (или) хранение единицы, а также передачу ее размера нижестоящим по поверочной схеме средствам измерений и утвержденное в качестве эталона в установленном порядке.

- *Стандартные образцы*. Стандартным образцом состава и свойств веществ и материалов (стандартный образец – СО) называется средство измерений в виде вещества (материала), состав или свойства которого установлены при аттестации. Кроме контроля правильности результата измерений стандартные образцы применяются для градуировки, аттестаций и поверки средств измерений, аттестации методик выполнения измерений.

Стандартные образцы бывают нескольких видов:

- государственные стандартные образцы (ГСО) – утверждаются Госстандартом, регистрируются в государственном реестре средств измерений и служат для выполнения работ органами государственной и ведомственной метрологических служб;
- отраслевые стандартные образцы (ОСО) – аттестуются и утверждаются ведомственными организациями по согласованию с Госстандартом и применяются для контроля правильности результатов измерений по всем методикам, кроме методик, регламентированных государственными стандартами и для градуировки средств измерений;
- стандартные образцы предприятия (СОП) – аттестуются и утверждаются по аналогии с ОСО и применяются для работы по стандартам предприятий, а также для контроля правильности результатов измерений и градуировки средств измерений по аналогии с ОСО, кроме работ по методикам, регламентированным отраслевыми и государственными стандартами.

Стандартные образцы подлежат государственному или ведомственному метрологическому надзору. Срок действия стандартного образца устанавливается при аттестации и указывается в свидетельстве, прилагаемом к образцу или группе образцов.

• *Контрольные материалы.* Контрольным материалом называется субстанция, в которой концентрация исследуемого вещества сохраняется на определенном постоянном уровне в течение достаточно длительного промежутка времени (при соблюдении правил хранения). Контрольные материалы, используемые в биохимических исследованиях: водные растворы стандартов, контрольные образцы крови, специфические контрольные средства (мазки, микробиологические культуры, патогенные грибки, суспензии цист и т. п.). Исследование контрольных материалов выполняется на аналитическом этапе и позволяет оценить погрешности, возникающие на этом этапе. Контрольные материалы бывают промышленного производства, а также могут быть приготовлены в лаборатории из неиспользованных остатков образцов пациентов. В любом случае они должны иметь аттестованные значения каждой измеряемой величины (А3).

Как уже отмечалось выше, при измерениях контрольных материалов мы можем контролировать случайную погрешность по величине воспроизводимости и сходимости и системную погрешность по правильности. Систематическая погрешность определяется близостью среднего результата повторных измерений контрольного материала (X) к аттестованному значению измеряемой величины. Систематическая погрешность может быть выражена в абсолютных и/или относительных величинах.

Относительная систематическая погрешность (относительное смещение):

$$B = \frac{X - AZ}{AZ} * 100\%$$

• *Контрольные карты.* Контрольные карты¹ – один из важнейших инструментов обеспечения качества, в первую очередь, правильности измерения. Были предложены Шухартом и впервые применены для контроля качества химического анализа Леви и Дженнингсом. Контрольные карты представляют собой графики:

- по горизонтальной оси – номер измерения;
- по вертикальной оси – результат контрольной процедуры;
- горизонтальные прямые – контрольные пределы (границы регулирования).

Пример контрольной карты представлен на рис. 19.



Рис. 19. Контрольная карта измерений какого-либо процесса

¹ Рекомендации по построению и интерпретации контрольных карт подробно изложены в Приложении 2.

Важнейший способ использования карт – их визуальное рассмотрение. Визуально чаще удается выявить закономерные изменения аналитического процесса, которые с трудом обнаруживаются при статистическом анализе, это позволяет своевременно выявлять ситуации выхода процесса измерений из статистически контролируемого состояния.

Для каждого типа карт существуют определенные правила, которые указывают, при каких условиях следует вмешаться в аналитический процесс, чтобы обеспечить качество результатов анализа. Для количественных исследований в биологии наиболее часто применяются правила Вестгарта (<https://www.westgard.com/mltirule.htm>).

Контрольные карты позволяют быстро оценить технологию измерения состояния объекта и быстро провести соответствующие действия, как только в объекте обнаружилось что-нибудь необычное, неслучайное.

Тема 8
ГРАФИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ:
ТАБЛИЦЫ, ДИАГРАММЫ

После того, как была проведена статистическая обработка данных, их необходимо систематизировать и представить для выполнения дальнейших познавательных действий. В зависимости от задач исследования, характера и объема экспериментального материала и т. п. упорядочивание данных может быть осуществлено разными способами, например, с помощью таблиц.

Таблица – это перечень цифровой и (или) текстовой информации, приведенной в систему и разнесенной по графам и строкам, разделенным линейками (табл. 1).

(порядковый номер)

(тематический заголовок)

Таблица 1. Результаты анализа аскорбиновой кислоты в фармацевтических препаратах различными спектрофотометрическими методами

<i>Головка</i>	Образец	Спектрофотометрические методы		
		Ферментативный метод	Метод с ФМК	Метод с ФМ-Na
Основная часть	Плоды шиповника, %	100 ± 5,7	132,5 ± 1,5*	204,1 ± 1,3*
	Сироп плодов шиповника, %	100 ± 2,5	143 ± 2,6*	–
	Раствор для инъекций, %	100 ± 1,5	102,8 ± 1,7	110,1 ± 1,2*
	Аскорутин, %	100 ± 3,2	122,7 ± 6,4*	121,4 ± 3,5*

В таблицу входят следующие элементы: 1) порядковый номер; 2) тематический заголовок; 3) заголовочная часть (головка); 4) основная часть, в которой графы (колонки, столбцы) и строки (горизонтальные ряды) отграничены одна от другой вертикальными и горизонтальными линиями.

Порядковый номер таблицы ставят тогда, когда в тексте работы их две или более. Он помещается над левым верхним углом таблицы. Слово «таблица» пишут с прописной буквы, знак «№» не ставят. На каждую таблицу делают ссылку в тексте работы.

Пример 1: результаты исследования представлены в табл. 3.

Пример 2: при работе с коротким капилляром компоненты пробы хорошо разделялись (табл. ...), однако время анализа...

Тематический заголовок должен кратко отражать содержание таблицы. Он помещается над таблицей. Его пишут с прописной буквы, без точки в конце.

Заголовочная часть таблицы, называемая головкой, содержит заголовки граф. Они пишутся с прописной буквы, в большинстве случаев в именительном падеже единственного числа. Подзаголовки начинают с прописной буквы, если они имеют самостоятельное значение, и со строчной – если они образуют одно предложение с основным заголовком графы. В конце заголовков и подзаголовков знаки препинания не ставят.

При переносе таблицы на другую страницу можно тематический заголовок и головку таблицы не повторять, а пронумеровать графы и продублировать нумерацию на следующей странице. В этом случае над другой частью таблицы помещают слово «Продолжение», а если таблиц несколько, то указывают ее номер (например: Продолжение табл. 3).

Боковик – это крайняя левая графа таблицы, содержащая информацию, связанную с горизонтальными рядами. Строки боковика должны подчиняться его заголовку. Они начинаются с заглавной буквы, а подчиненные названия – со строчной.

Прографка – это графы, содержащие информацию, связанную как с головкой, так и с боковиком таблицы. В таблице не должно быть пустых граф. При отсутствии сведений в графах ставят тире. Если в следующей строке текст повторяется, то его заменяют

словами «То же» или кавычками. Цифровые данные располагают так: единицы – под единицами, десятки – под десятками, сотни – под сотнями, десятые доли – под десятыми и т. д.

В основную информационную часть таблицы не рекомендуется включать отдельную графу «Единицы измерения». Общую для всех сведений единицу измерения указывают в соответствующей строке боковика или заголовке графы.

В качестве иллюстративного материала в научных работах часто используются диаграммы и схемы.

Диаграмма (изображение, рисунок, чертеж) – графическое представление данных, позволяющее быстро оценить соотношение нескольких величин.

Типы диаграмм:

- диаграммы-линии (графики);
- столбиковые и линейные диаграммы (гистограммы);
- круговые (секторные) диаграммы;
- радиальные (сетчатые) диаграммы;
- картодиаграммы.

График – это тип диаграмм, на которых полученные данные изображаются в виде точек, соединенных прямыми линиями.

Требования к графикам:

1. Наглядность. Смысл графического изображения – наглядно отобразить статистические показатели.
2. Выразительность.
3. Понятность.

Составляющие графика:

Графический образ – совокупность точек, линий фигур, которыми изображаются статистические данные.

Вспомогательные элементы:

- общий заголовок;
- оси координат;
- шкалы;
- числовая сетка;

- словесные пояснения (помогают перейти от графических элементов к явлениям и процессам, изображенным на графике).

Заголовок (название) графика – отражает задачу, которая решается при помощи графика, дается характеристика места и времени, к которому относится график.

Оси координат. Расположение осей. Оси – это линии, которые формируют координатную сетку. Каждая ось должна быть размечена как шкала (т. е. иметь метки делений) и должна быть подписана.

Если график представляет собой один квадрант, то оси обычно ограничивают график слева и снизу (рис. 20).



Рис. 20. Пример оформления графика

Шкалы по обеим осям (X и Y) числовые. Обратите внимание на то, что все метки делений находятся на равном расстоянии друг от друга и имеют одинаковую длину.

Если на графике представлен более чем один квадрант, то оси должны пересекаться в нулевой точке, чтобы было сразу видно, какие переменные имеют отрицательные, а какие положительные значения.

Шкалы. Шкала на каждой оси должна быть представлена с нанесенными метками делений. Все интервалы между метками на линейной шкале и все циклы на логарифмической шкале должны быть равными. Неравномерная разметка оси (например, 0, 4, 30, 37 °С или 0, 2, 5, 10, 30 мин) нежелательна, так как приводит к ошибкам восприятия информации. Исключением являются графики, в которых на оси X представлены качественные данные.

Точка пересечения осей должна быть подписана. Если обе оси пересекаются в точке 0, то можно подписать либо оба нуля, либо один. Если одна ось пересекает другую не в точке 0, то значения обеих осей в точке пересечения должны быть подписаны.

Разрывы графиков. Как правило, кривые не должны иметь разрывов. Но если диапазон представляемых значений велик и имеются участки, на которых с представляемой кривой ничего не происходит, то этот участок может быть вырезан (рис. 21).

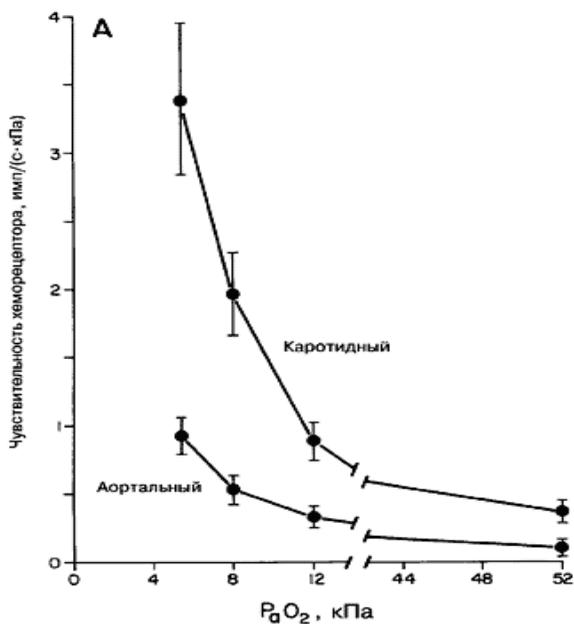


Рис. 21. График с большим разбросом значений переменной. На рисунке кривые и ось X разорваны, разрывы обозначены короткими косыми параллельными линиями

При этом следует четко обозначить место разрыва двумя короткими косыми параллельными линиями с каждой стороны разрыва. На соответствующем участке оси должен быть отмечен такой же разрыв. Для того чтобы вырезание части кривой не привело к ложному восприятию читателем представленных на графике результатов, это вырезание следует производить следующим образом: изобразить всю кривую без разрывов, затем вырезать ненужный участок всего графика, включая ось. После этого сблизить оставшиеся части графика.

Столбиковая диаграмма (СтД) – это график с одной осью для изображения качественных или порядковых показателей (величин или частот). Данные представляются в виде параллельных прямоугольников (столбиков) одинаковой ширины. Каждый столбик показывает один класс качественных данных (например, один тип клеток). Высота столбика пропорциональна величине или частоте измеряемого параметра (рис. 22). Каждый столбик должен быть подписан.

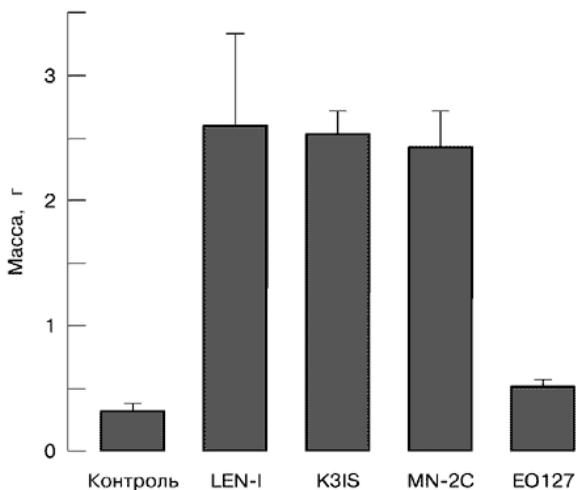


Рис. 22. Столбиковая диаграмма с вертикальным расположением столбиков

СтД может быть расположена вертикально или горизонтально. Горизонтальное расположение обычно используют, когда нужны длинные подписи к столбикам. СтД используют для представления сравнительных данных. Столбики могут быть сгруппированы или использованы для того, чтобы показать отклонение от исходного уровня.

Одним из наиболее удобных типов диаграмм для представления результатов научных исследований является тип «ящик и усы» (англ. box-and-whiskers diagram or plot, box plot). Этот вариант графика, широко использующийся в описательной статистике, компактно изображает одномерное распределение вероятностей.

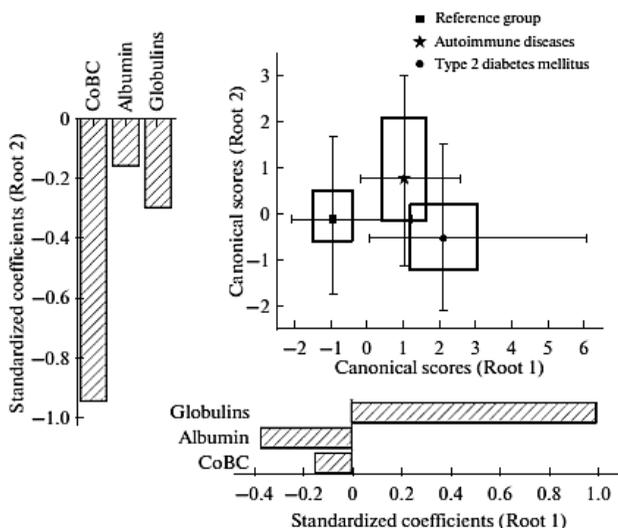


Рис. 23. Диаграмма типа «ящик и усы»

Процедура построения «ящика с усами» достаточно проста. Границами ящика служат первый и третий квартили (25-й и 75-й процентиля соответственно), линия или точка в середине ящика – медиана (50-й процентиль).

Концами усов могут быть края статистически значимой выборки (без выбросов) или, например, значения 2,5 и 97,5 процентиля. В последнем случае между «усами» будет находиться

95 % наблюдений выборки. Большим преимуществом такого построения является то, что можно сразу по изображению оценить степень отклонения распределения изучаемого показателя от нормального.

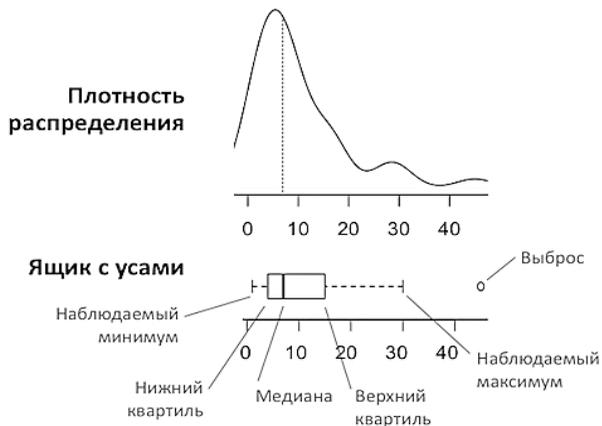


Рис. 24. Сравнение плотности распределения и «ящика с усами»

Разновидность столбиковых диаграмм – составные столбиковые диаграммы. Эти виды графиков показывают соотношения частей целого (рис. 25). На составной СтД части закрашивают по-разному (заливками и штриховками). Если сопоставляют несколько целых, то используют составную СтД.

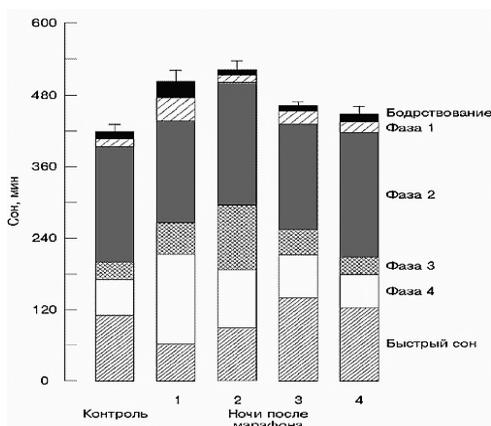


Рис. 25. Составная столбиковая диаграмма

Круговые диаграммы. Идея целого наглядно выражается кругом, который представляет всю совокупность. Относительная величина каждого значения изображается в виде сектора круга, площадь которого соответствует вкладу этого значения в сумму значений.

Этот вид графиков удобно использовать, когда нужно показать долю каждой величины в общем объеме. Сектора могут изображаться как в общем круге, так и отдельно, расположенными на небольшом удалении друг от друга (рис. 26).

Наибольший сектор должен начинаться на 12 часах или на любой четверти часа, а другие секторы должны располагаться по часовой стрелке.



Рис. 26. Секторная круговая диаграмма

Круговая диаграмма сохраняет наглядность только в том случае, если количество частей совокупности диаграммы небольшое.

Если частей диаграммы слишком много, ее применение неэффективно по причине несущественного различия сравниваемых структур.

Недостаток круговых диаграмм – малая емкость, невозможность отразить более широкий объем полезной информации.

Радиальные (сетчатые) диаграммы. В отличие от линейных диаграмм в радиальных или сетчатых диаграммах более двух осей. По каждой из них производится отсчет от начала координат,

находящегося в центре. Для каждого типа полученных значений создается своя собственная ось, которая исходит из центра диаграммы. Радиальные диаграммы напоминают сетку или паутину, поэтому иногда их называют сетчатыми (рис. 27).

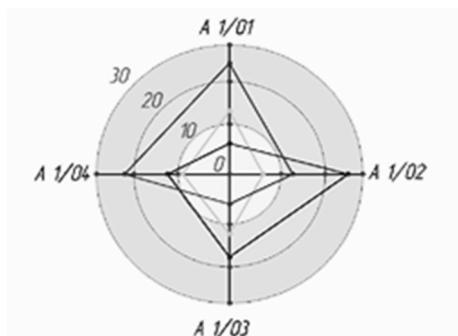


Рис. 27. Радиальная (сетчатая) диаграмма

Преимущество радиальных диаграмм в том, что они позволяют отображать одновременно несколько независимых величин, которые характеризуют общее состояние структуры статистических совокупностей. Однако обилие информации на сетчатых диаграммах очень затрудняет ее восприятие.

В этой связи необходимо сделать несколько замечаний, имеющих практическое значение. Наиболее простым и полным средством представления информации являются таблицы. Представление данных в рисунках приводит к потерям информации, однако визуализация облегчает интерпретацию. Правильно построенные рисунки позволяют минимизировать потери информации при максимальной наглядности. При этом надо помнить, что необоснованное усложнение рисунков с применением 3d-эффектов или мультирадиальных диаграмм обычно отрицательно сказывается на восприятии материала.

В настоящее время существует большое число платных и бесплатных компьютерных программ, облегчающих визуализацию результатов научного исследования. Наиболее универсальным специализированным инструментом для решения задач построения научной графики является программа Origin. Origin – практически это

пакет программ фирмы OriginLab Corporation для численного анализа данных и научной графики, работающий на компьютере под управлением операционной системы Microsoft Windows. Это платная программа. Более простые графики могут быть построены в программных пакетах MS Office и Open Office (меню «вставка диаграммы»). Кроме того, статистические пакеты практически всегда содержат подпрограммы для визуализации данных.

Тема 9

**ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ
НАУЧНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА.
БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОФОРМЛЕНИЕ
НАУЧНОГО ДОКУМЕНТА**

Источники научной информации

Под источником информации понимается документ, содержащий какие-либо сведения. К документам относят различного рода издания, являющиеся основным источником научной информации. Издание – это документ, предназначенный для распространения содержащейся в нем информации, прошедший редакционно-издательскую обработку, полученный печатанием, полиграфически самостоятельно оформленный, имеющий выходные сведения. Источниками научной информации могут служить: диссертации, депонированные рукописи, отчеты о научно-исследовательских работах и опытно-конструкторских разработках, научные переводы, обзорно-аналитические материалы. В отличие от изданий эти документы не рассчитаны на широкое и многократное использование, находятся в виде рукописей либо тиражируются в небольшом количестве экземпляров.

Издания классифицируют по различным основаниям:

– по *новизне информации* научные источники делятся на первичные и вторичные.

Первичными считаются те документы и издания, в которых преимущественно содержатся новые сведения или новое осмысление известных идей и фактов. К первичным документам

и изданиям можно отнести большинство книг (за исключением справочников); брошюры, периодические издания – журналы, газеты и сериальные издания; описания изобретений, стандарты, отчеты, диссертации, переводы. Все разнообразие первичных опубликованных документов зафиксировано в ГОСТе 7.60–2003 СИБИД. Издания. Основные виды. Термины и определения.

Вторичными считаются документы и издания, в которых содержатся сведения о первичных документах. Это справочники и энциклопедии, обзоры, реферативные журналы, библиотечные каталоги, библиографические указатели и картотеки. Вторичные документы выполняют две основные функции:

- оперативно оповещают о появлении первичных документов;
- в сжатом виде излагают основное их содержание.

Они так же, как и первичные, могут быть периодическими, непериодическими, продолжающимися.

– по целевому назначению (официальное, научное, учебное, справочное и др.);

– по степени аналитико-синтетической переработки информации (информационное, библиографическое, реферативное, обзорное);

– по материальной конструкции (книжное, журнальное, листовое, газетное и т. д.);

– по объему (книга, брошюра, листовка);

– по периодичности (непериодическое, сериальное, периодическое, продолжающееся);

– по составу основного текста (моноиздание, сборник);

– по структуре (серия, однотомное, многотомное, собрание сочинений, избранные сочинения).

Для научных исследований наибольший интерес представляют издания, из которых может быть почерпнута необходимая для научно-исследовательской работы информация. Это научные, учебные, справочные и информационные издания.

Научным считается издание, содержащее результаты теоретических и(или) экспериментальных исследований, а также научно подготовленные к публикации памятники культуры и исторические документы.

Виды научных изданий:

Непериодическое издание – издание, выходящее однократно, не имеющее продолжения.

Монография – научное или научно-популярное книжное издание, содержащее полное и всестороннее исследование одной проблемы или темы и принадлежащее одному или нескольким авторам. Тираж монографии обычно колеблется от 100 до нескольких тысяч экземпляров, с ними можно ознакомиться в библиотеке или лично получить от автора.

Диссертация – квалификационная научная работа в определенной области наук, содержащая совокупность научных результатов и положений, выдвигаемых автором для публичной защиты и свидетельствующая о личном вкладе автора в науку и о его качествах как ученого. Основу диссертации составляют выполненные и опубликованные научные работы, открытия или крупные изобретения, внедренные в производство технологические процессы и др. Обычно печатается 5–6 экземпляров диссертации. Тексты диссертаций могут быть предоставлены платными сервисами на <http://www.dissercat.com> и более полный, частично бесплатный <http://www.rsl.ru/ru> (официальный сайт Российской государственной библиотеки).

Автореферат диссертации – научное издание в виде брошюры, содержащее составленный автором реферат проведенного им исследования, представляемого на соискание ученой степени. Тираж составляет около 100 экземпляров. Источники получения те же, что и диссертации.

Сборник научных трудов – сборник, содержащий исследовательские материалы научных учреждений, учебных заведений или обществ.

Материалы научной конференции – научный непериодический сборник, содержащий итоги научной конференции (программы, доклады, рекомендации, решения).

Тезисы докладов (сообщений) научной конференции – научный непериодический сборник, содержащий опубликованные до начала конференции материалы предварительного характера (аннотации, рефераты докладов и сообщений).

Научно-популярное издание – издание, содержащее сведения о теоретических и экспериментальных исследованиях в области науки, культуры и техники, изложенные в форме, доступной читателю-неспециалисту.

Периодическое издание – сериальное издание, выходящее через определенные промежутки времени, как правило, с постоянным для каждого года числом номеров (выпусков), не повторяющимися по содержанию, однотипно оформленными, нумерованными и (или) датированными выпусками, имеющими одинаковое заглавие. Периодические издания могут быть ежедневными, еженедельными, ежемесячными, ежеквартальными, ежегодными. ГОСТ 7.60-2003 «Издания. Основные виды. Термины и определения» выделяет следующие виды периодических изданий: газета, журнал, бюллетень, вестник и др. Тираж периодических изданий может достигать сотен тысяч экземпляров. Международный стандартный серийный номер (англ. International Standard Serial Number – ISSN) – уникальный номер, позволяющий идентифицировать любое периодическое издание независимо от того, где оно издано, на каком языке, на каком носителе. Состоит из 8 цифр. Восьмая цифра – контрольное число, рассчитываемое по предыдущим 7 и модулю 11. ISSN является уникальным идентификатором любого периодического издания и обязательным элементом их выходных сведений. На основе цифрового ISSN строятся штрих-коды серийных изданий.

Журнал – это периодическое издание, которое содержит статьи и рефераты по различным общественно-политическим, научным, производственным и другим вопросам, а также литературные произведения и рекламу, имеющее постоянную рубрику, официально утвержденное в качестве данного вида издания.

Бюллетень – издание, которое выходит оперативно и содержит краткие официальные материалы по вопросам, входящим в круг ведения выпускающей его организации. Он может быть как периодическим, так и продолжающимся. Периодические бюллетени имеют, как правило, постоянную рубрику. Различают бюллетени нормативные, справочные, рекламные, бюллетени-хроники, бюллетени-таблицы, статистические бюллетени.

Электронные источники информации

В зависимости от режима доступа электронные источники информации можно разделить на источники локального доступа (с информацией, зафиксированной на отдельном физическом носителе, который должен быть помещен пользователем в компьютер) и источники удаленного доступа (с информацией на винчестере либо других запоминающих устройствах или размещенной в информационных сетях, в Интернете). Материалы, содержащиеся в электронных источниках локального и удаленного доступа, считаются опубликованными.

В настоящее время из существующих видов электронных источников можно выделить следующие: *электронные версии периодических журналов и газет, электронные книги, компьютерные конференции, базы данных, глобальные информационные сети, электронные библиотеки, электронные СМИ (телевидение).*

Электронные версии периодических журналов и газет. Издательский процесс в настоящее время в большинстве случаев включает в себя использование программного обеспечения для обработки текстов, издательские системы, которые позволяют сделать процесс полиграфического издания более быстрым. Это дает возможность потребителю работать с периодической информацией, еще не вышедшей в тираж, и поэтому отсутствующей в библиотеке. Примером служат электронные версии газет и журналов, новостные ленты, изменения и комментарии законодательных актов и т. д.

Электронные книги. Становятся все более привычным делом, особенно если доступ к ним возможен с рабочего места пользователя, а также этот вид изданий неоценим, если требуется найти какую-нибудь цитату или провести анализ текста.

Компьютерные конференции. Это вид электронных коммуникаций и, соответственно, источник информации, который дает возможность не только пользоваться информационными материалами как предварительно отобранными по определенной тематике, так и предоставленными для отбора самим потребителям на местах, но также принимать непосредственное участие в информационном обмене – участвовать в дискуссиях, помещать сведения о себе, своих научных трудах и т. д.

Базы данных – это самый многочисленный вид электронных источников информации. Научная информация баз данных представлена в большинстве случаев библиографическими, реферативными и полнотекстовыми базами данных, содержащими информацию из периодических и непериодических изданий. Наличие тезаурусов, словарей и большого количества, поисковых полей дает возможность в кратчайшие сроки и с минимальными усилиями обнаруживать необходимую информацию и многое другое.

Электронная библиотека – цифровая библиотека, вид автоматизированной информационной системы, в которой полнотекстовые и мультимедийные документы хранятся и могут использоваться в электронной форме, причем программными средствами обеспечивается единый интерфейс доступа из одной точки к электронным документам, содержащим тексты и изображения.

Интернет-ресурсы. Можно выделить три направления использования Интернета для научной работы: *источник информации; средство обмена информацией; место размещения личной информации.*

Из всех направлений работы наиболее быстрое и осязаемое влияние Интернет оказывает на информационно-библиографическую деятельность. Связано это с тем, что энциклопедические, справочные и библиографические источники трансформируются в электронную форму быстрее любых других видов документов. Согласно данным Интернет-статистики государственной публичной научно-технической библиотеки России, спрос на электронные ресурсы в настоящее время в 5–7 раз превосходит спрос на печатные ресурсы.

В отличие от поиска документов в библиотеке или архиве поиск в Интернете не дает в руки пользователя непосредственно сам ресурс. При таком поиске определяется только место, где ресурс физически хранится. Это место называется адресом ресурса. Пользователю сообщаются все адреса, где находятся ресурсы, которые могут представлять для него интерес. Затем пользователь сам выбирает потенциально интересные ему адреса. Адрес ресурса называется Uniform Resource Locator (Унифицированный указатель ресурса). Сокращенно его называют URL-адрес.

НЕКОТОРЫЕ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ ПО БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

- Российская государственная библиотека – крупнейшая публичная библиотека России и Европы, вторая в мире по величине фондов. Стать читателем библиотеки может любой гражданин России или другого государства, если он является студентом вуза либо достиг 18 лет. В РГБ находится уникальное собрание отечественных и зарубежных документов на 367 языках мира. Объем фондов превышает 45 млн 500 тыс. единиц хранения. Представлены специализированные собрания карт, нот, звукозаписей, редких книг, диссертаций, газет и других видов изданий. Официальный сайт <http://www.rsl.ru/ru>
- Научная электронная библиотека (<http://elibrary.ru>) – крупнейший российский информационный портал в области науки, технологии, медицины и образования. На платформе eLIBRARY.RU доступны электронные версии российских научно-технических журналов, журналов зарубежных издательств, создается национальная информационно-аналитическая система РИНЦ. Доступны электронные версии более 2076 российских научно-технических журналов, в том числе более 1300 журналов в открытом доступе.
- **PubMed** (<http://pubmed.com>). PubMed документирует медицинские и биологические статьи из специальной литературы, а также дает ссылки на полнотекстовые статьи. PubMed включает в себя данные из следующих областей: медицина, стоматология, ветеринария, общее здравоохранение, психология, биология, генетика, биохимия, цитология, биотехнология.
- **SpringerLink** (www.link.springer.de) – это одна из ведущих мировых интерактивных баз данных для высококачественных STM журналы, книжная серия, книги, справочные материалы и интерактивной коллекцией архивов. SpringerLink является эффективной центральной точкой доступа для исследователей и ученых.

- **HighWire. Library of the Sciences and Medicine** (<http://highwire.stanford.edu/>) – политематическая полнотекстовая электронная библиотека Стэнфордского университета США. Отдельные журналы полностью открыты для свободного доступа.
- **BioMed Central** (<http://www.biomedcentral.com>) – электронный архив открытого доступа к результатам исследований в области медицины, биологии и техники. Портфель включает статьи из более двух сотен рецензируемых журналов.
- **Science** (<http://www.sciencemag.org>) – на сайте журнала Science для всех, кто пройдет там персональную регистрацию, открываются полные тексты этого журнала с эмбарго в 12 месяцев. www.sciencemag.org/help/readers/access.dtl – (адрес для работы без регистрации). Пользователи могут читать тексты рефератов и резюме из Science, STKE и SAGE KE, отдельные бесплатные разделы (Essays on Science, Society in Science, Knowledge Mar) на SAGE KE, ежедневные сводки новостей Science NOW news в течение 4 недель после публикации, все содержание ScienceCareers.org и некоторые web-обзоры и материалы, доступные в разделе Collections area.
- **Global Medical Knowledge 2020** (<https://www.msmanuals.com/>)
- **Library and Archives Canada** (www.nlc-bnc.ca) – база диссертаций Канады включает полные тексты диссертаций с 1998 по 31 августа 2002, остальные (1965–1997, и с сентября 2002 года в форме Abstract).
- **Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS)** (www.pnas.org) – PNAS Online Политематическая база данных Национальной академии наук США. Доступны рефераты и полные тексты научных статей. Список научных журналов для поиска по адресу: www.pnas.org/searchall
- **Sage** (www.sagepublications.com) – журналы издательства Sage. В настоящее время доступны статьи из 320 журналов по 36 предметным рубрикам: гуманитарные и общественные науки, информатика, инженерные дисциплины, экономика, здоровье и образование. Без регистрации все статьи доступны в реферативной форме.

- **GreenFILE (EBSCOhost)** (<http://www.greeninfoonline.com>) – ресурс, который ориентирован на всех, кто интересуется вопросами окружающей среды, результатами антропогенного воздействия на окружающую среду. База данных, в основном реферативная, но открываются некоторые полные тексты.
- **Directory of Open Access Journals** (<http://www.doaj.org/>) – моделируемый каталог научных журналов. Служба предоставляет в свободном доступе полные тексты зарубежных научных журналов по всем предметам.
- **The Journal of Biological Chemistry** (<http://www.jbc.org/>) Доступ к полным текстам статей по биологической химии с 1905 года.
- **Nature Reviews** (<http://www.nature.com/reviews/index.html>) – Обзорные журналы «Nature».
- **Nature Biotechnology** (<http://www.nature.com/nbt/index.html/>) Интернет-страница журнала.
- **Enzyme Nomenclature** (<http://www.chem.qmw.ac.uk/iubmb/enzyme/>) – Международный каталог ферментов.
- **BioSpace** – (<http://www.biospace.com/>) Институт аллергии и инфекционных болезней (США).
- **Факультет молекулярной физики и биофизики МФТИ (Россия)** – (http://bio.fizteh.ru/resource/biotech_news.esp).
- **Биотехнология геновая инженерия, промышленная биотехнология, клеточная инженерия.** Учебное интернет-пособие (Россия). (<http://www.bioinform.ru>)
- **molbiol.ru** (<http://molbiol.ru/>) – интернет-территория для тех, кто профессионально связан с биологией или молекулярной биологией. Профсоюзное место встречи, которое наполняется и поддерживается русскоязычным биологическим сообществом. Сайт содержит большое количество исследовательских протоколов. На форуме перманентно обсуждаются детали исследовательской работы.
- **Espacenet** (<http://ep.espacenet.com/>) – свободный доступ к базе данных по 80 миллионам патентов.
- **СЛМ** (<http://www.labmedicina.ru/>) – официальный сайт научно-практического общества специалистов лабораторной медицины.

Библиографическое описание. Общие требования и правила оформления

Библиографическая информация в научном тексте представлена в виде списка использованной литературы и библиографических ссылок.

Оформление библиографической информации опирается на:

ГОСТ Р 7.0.100-2018 «Библиографическая запись. Библиографическое описание». Сокращения в библиографическом описании выполняются по ГОСТ Р 7.0.12-2011 «Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке» и ГОСТ 7.11-2004 «Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на иностранных европейских языках». Не сокращаются: заглавия во всех областях описания, наименования мест изданий (городов). Все данные в библиографическом описании могут быть представлены в полной форме. Все ссылки даются на языке оригинала (названия на японском, китайском и других языках, использующих нелатинский шрифт, пишутся в русской транскрипции).

Варианты построения списка литературы:

Систематическое построение списка литературы. В этом случае документы внутри списка распределяются по видам, порядок которых заранее установлен:

- официальные издания (конституция, указы, кодексы законов, постановления и распоряжения высших, региональных и муниципальных органов государственной власти РФ; законодательные материалы и другие правовые документы государственных организаций России (до 1917 г.) и зарубежных стран; источники (письменные документы, на анализе которых строится научное или учебное исследование; статистические сборники и материалы статистических органов; периодические издания, обследованные за определенный период; архивные документальные материалы);
- научные документы (монографии, сборники статей, учебные пособия, статьи из сборников и научных журналов);
- специальные виды нормативно-технических документов (государственные стандарты, информационные листы).

Алфавитное построение списка литературы. Библиографические описания в алфавитном списке использованной литературы группируют по алфавиту фамилий авторов или первого слова заглавий книг и статей. Книги на иностранном языке указывают после книг на русском языке в соответствии с латинским алфавитом.

Алфавитно-хронологическое построение списка. Построение списка литературы по годам издания документа применяется, как правило, в исследованиях историографического характера, посвященных истории науки, деятельности определенного лица. В пределах каждого года издания документы указывают в алфавитном порядке.

Построение списка в порядке первого упоминания. Допускается располагать литературу в списке в порядке первого упоминания документа в тексте. В этом случае список не систематизирован и включает сведения только о тех изданиях, которые цитируются и упоминаются в тексте.

Примеры библиографических описания некоторых источников информации

Книги:

- *с одним автором:* фамилия, И. О. автора. Название книги / ФИО автора. – Место издания (ГОРОД ПОЛНОСТЬЮ).: Название издания, год. – общее количество страниц. – международный номер бумажной или электронной книги. – Текст: непосредственный.

Коренман, И. М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений / И. М. Коренман. – Москва: Химия, 1975. – 360 с. – ISBN 9785458455206 – Текст: непосредственный.

- *с двумя и тремя авторами:* фамилия, И. О. первого автора. Название книги / ФИО всех авторов. – Место издания. : Название издания, год. – общее количество страниц. – международный номер бумажной или электронной книги. – Текст: непосредственный.

Иванов, И. П. Диагностирование систем / И. П. Иванов, С. А. Петров, М. Н. Сидоров. – Санкт-Петербург: Наука, 1998. – 142 с. – ISBN 978-5-392-26365-3. – Текст: непосредственный.

- *коллектив авторов (четыре и более)*: Описание начинается с заглавия книги: название книги / ФИО всех авторов. – Место издания. : Название издания, год. – общее количество страниц. – международный номер бумажной или электронной книги. – Текст: непосредственный.

История сервиса: учебное пособие / В. Э. Багдасарян, И. Б. Орлов, М. В. Катагошина, С. А. Коротков. – 2-е изд. перераб. и доп. – Москва: ИНФРА-М, 2018. – 337 с. – (Высшее образование. Бакалавриат). – ISBN 978-5-16-012845-0. – Текст: непосредственный.

- *коллектив авторов (пять и более)*: название книги / ФИО первых трех авторов и в квадратных скобках указывают «[и др.]» – Место издания. : Название издания, год. – общее количество страниц. – международный номер бумажной или электронной книги. – Текст: непосредственный.

Теория и практика немецкой грамматики = Theorie und Praktikum in der deutschen Grammatik: учебное пособие / Г. В. Глухов, Ю. И. Ефимова, О. В. Петрянина [и др.]. – Самара: Изд-во Самар. гос. экон. ун-та, 2019. – 188 с. – (Учебная литература для вузов). – ISBN 978-5-94622-897-8. – Текст: непосредственный.

Учебник, отдельный том:

Агапов, А. Б. Административное право: в 2 т. Т. 1. Общая часть: учебник для бакалавриата и магистратуры / А. Б. Агапов. – 11-е изд., перераб. и доп. – Москва: Юрайт, 2019. – 471 с. – (Бакалавр и магистр. Академический курс). – ISBN 978-5-534-09985-0. – Текст : непосредственный.

Сборники:

Инновации в образовательном процессе: сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 155-летию со дня рождения А. Н. Крылова. Вып. 16 / Чебоксарский институт (филиал) Московского политехнического университета. – Чебоксары: Политех, 2018. – 215 с.

Инновации в образовательном процессе: сборник трудов научно-практической конференции. Вып. 17 / Чебоксарский институт (филиал) Московского политехнического университета. – Чебоксары: Политех, 2019. – 232 с. – URL: <http://library.polytech21.ru:81/files/Sbornik.2019.2.pdf> (дата обращения: 07.10.2019). – Текст: электронный.

Статьи:

- *одного автора:* фамилия, И. О. автора. Название статьи / ФИО // Журнал. – год. – №. – страницы. – международный номер бумажной или электронной книги. – Текст: непосредственный.

Скрипник, К. Д. Лингвистический поворот и философия языка Дж. Локка: интерпретации, комментарии, теоретические источники / К. Д. Скрипник. – Текст : непосредственный // Вестник Удмуртского университета. Серия: Философия. Психология. Педагогика. – 2017. – Т. 27, вып. 2. – С. 139–146.

- *двух или трех авторов:* фамилия, И. О. первого автора. Название статьи / ФИО всех авторов. – DOI. // Журнал. – год. – №. – страницы.

Московская, А. А. Между социальным и экономическим благом: конфликт проектов легитимации социального предпринимательства в России / А. А. Московская, А. А. Берендяев, А. Ю. Москвина. – DOI 10.14515/monitoring.2017.6.02. – Текст : электронный // Мониторинг общественного мнения. – 2017. – № 6. – С. 31–35. – URL: https://wciom.ru/fileadmin/file/monitoring/2017/142/2017_142_02_Moskovskaya.pdf (дата обращения: 11.03.2017).

- *коллектива авторов (четырёх и более):* название статьи / ФИО первого автора и др. // Журнал. – год. – №. – страницы.

Влияние психологических свойств личности на графическое воспроизведение зрительной информации / С. К. Быструшкин, О. Я. Созонова, Н. Г. Петрова [и др.]. – Текст : непосредственный // Сибирский педагогический журнал. – 2017. – № 4. – С. 136–144.

Стандарты

ГОСТ Р 57564–2017. Организация и проведение работ по международной стандартизации в Российской Федерации = Organization and implementation of activity on international standardization in Russian Federation : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 28 июля 2017 г. № 767-ст : введен впервые: дата введения 2017-12-01 / разработан Всероссийским научно-исследовательским институтом стандартизации

и сертификации в машиностроении (ВНИИНМАШ). – Москва: Стандартинформ, 2017. – 43 с. – Текст непосредственный.

Электронные ресурсы

Мартыросова, Т. А. Экономические аспекты спорта / Т. А. Мартыросова, Р. И. Сыромятникова. – Текст: электронный // OLYMPLUS. Гуманитарная версия [Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU]. – 2019. – № 1 (8). – С. 69–72. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37217044> (дата обращения: 09.08.2019).

Борзова, Л. Д. Основы общей химии: учебное пособие / Л. Д. Борзова, Н. Ю. Черникова, В. В. Якушев. – Санкт-Петербург: Лань, 2014. – 480 с. – URL: <https://e.lanbook.com/book/51933> (дата обращения: 23.10.2019). – Текст: электронный.

Сайты сети Интернет

Правительство Российской Федерации: официальный сайт. – Москва. – Обновляется в течение суток. – URL: <http://government.ru> (дата обращения: 19.02.2018). – Текст: электронный.

История России, всемирная история: сайт. – URL: <http://www.istorya.ru> (дата обращения: 15.10.2019). – Текст: электронный.

Цитирование

Грамотное использование научной литературы является одним из важнейших требований, предъявляемых к научной работе, будь то студенческий реферат, курсовая работа, научная статья или монография. Умение автора работать с научной литературой, корректно употреблять цитаты и оформлять ссылки на использованные источники выступает одним из показателей уровня его академической подготовки.

В научных работах приводятся ссылки на источники, из которых заимствуются материалы или отдельные результаты, или на идеи, в выводах которых разрабатываются проблемы, задачи, вопросы, изучению которых посвящена работа. Такие ссылки дают возможность найти соответствующие источники, проверить достоверность цитирования, получить необходимую информацию об этих источниках (его содержании, языке, объеме).

Цитата – это дословное воспроизведение фрагмента какого-либо текста с обязательной ссылкой на источник.

Ссылка – это указание на источник приводимой информации (внешняя ссылка) или запись, связывающая между собой части документа – ссылки на главы, рисунки, таблицы, формулы, приложения и т. д. (внутренняя ссылка).

Цитирование сведений из различных источников может быть прямым и косвенным.

Прямое цитирование, т. е. дословное воспроизведение исходного текста источника, применяется в тех случаях, когда важно предельно точно донести мысль автора. В то же время в научной литературе наиболее распространенным является косвенное цитирование, при котором автор работы своими словами излагает сведения из использованного источника информации.

Академический этикет требует при прямом цитировании точно воспроизводить цитируемый текст, чтобы избежать искажения смысла, который в эту цитату вкладывал ее автор. В книге Кузина Ф. «Кандидатская диссертация» сформулированы общие требования, которые послужили основой для следующих рекомендаций по прямому цитированию:

Текст прямой цитаты заключается в кавычки («...») для текста на русском языке и “...” для текстов на языках, использующих латиницу) и приводится с сохранением грамматической формы и стилистических особенностей, присутствующих в оригинальном источнике, например:

«Большинство тестов на гомогенность основаны на определении физических свойств белка, которые используются для проверки гомогенности любых белков. С помощью ультрацентрифугирования и гель-фильтрации проводят дифференцировку по размеру молекул, а электрофорез и изоэлектрическое фокусирование позволяют дифференцировать белки по заряду»

Цитирование должно быть максимально полным, насколько это необходимо, чтобы избежать искажения смысла цитируемого текста.

При прямом цитировании пропуск слов, словосочетаний и других элементов текста допустим только в том случае, если такое сокращение цитаты не влияет на ее смысл. При этом место

пропуска обозначается многоточием или многоточием в угловых скобках, например:

«Большинство тестов на гомогенность основаны на определении физических свойств белка <...> Для ферментов существуют и дополнительные тесты, основанные на присутствии или каталитической активности, и эти тесты могут убедительно подтвердить данные, полученные с помощью физических методов»

Если цитата составляет самостоятельное предложение или группу предложений, она может быть оформлена как отдельный абзац, например:

М. Диксон и Э. Уэбб при обсуждении способов проверки чистоты ферментативных препаратов четко разделяют способы, подходящие для любых белков вообще, и способы, специфичные для ферментов: «Большинство тестов на гомогенность основаны на определении физических свойств белка <...> Для ферментов существуют и дополнительные тесты, основанные на присутствии или каталитической активности, и эти тесты могут убедительно подтвердить данные, полученные с помощью физических методов»

или включена в абзац с авторским текстом, например:

М. Диксон и Э. Уэбб при обсуждении способов проверки чистоты ферментативных препаратов четко разделяют способы, подходящие для любых белков вообще, и способы, специфичные для ферментов: «Большинство тестов на гомогенность основаны на определении физических свойств белка <...> Для ферментов существуют и дополнительные тесты, основанные на присутствии или каталитической активности, и эти тесты могут убедительно подтвердить данные, полученные с помощью физических методов»

Если цитата представляет собой часть авторского предложения и полностью воспроизводит предложение цитируемого текста, цитату следует начинать с прописной буквы, например:

М. Диксон и Э. Уэбб справедливо замечают: «Для ферментов существуют и дополнительные тесты, основанные на присутствии или каталитической активности, и эти тесты могут убедительно подтвердить данные, полученные с помощью физических методов».

Если цитата представляет собой часть авторского предложения, но воспроизводит только часть предложения цитируемого текста, цитату после открывающих кавычек следует начинать с многоточия и строчной буквы, например:

М. Диксон и Э. Уэбб, обсуждая способы проверки чистоты ферментных препаратов, подчеркивают, что для них «...существуют и дополнительные тесты, основанные на присущей им каталитической активности...».

Непрямое цитирование (при пересказе, изложении мыслей других авторов своими словами) дает значительную экономию объема текста, что объясняет популярность такого вида цитирования. При непрямом цитировании следует предельно точно и корректно излагать сведения из цитируемой работы, не допуская искажений и собственных вольных толкований.

Используемые в тексте своей работы результаты, выводы, гипотезы или умозаключения другого человека должны в обязательном порядке сопровождаться ссылкой на источник. Каждая цитата, как прямая, так и не прямая, должна сопровождаться ссылкой на источник цитируемых сведений. Библиографическое описание каждого цитируемого источника обязательно должно быть приведено в списке использованных источников. Цитирование какой-либо информации без ссылки на источник в любой научной работе недопустимо. Факт использования чужих результатов или мнений без ссылки на источник сведений рассматривается как плагиат.

Тема 10

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ И ПУБЛИКАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Для того чтобы результаты научной деятельности могли быть использованы на практике, важно не только грамотно организовать и провести изучение объекта, но и правильно оформить результаты научных исследований.

По форме представления результатов научно-исследовательской работы различают:

- квалификационные работы: курсовая работа, дипломная работа, диссертация и т. д. – они служат для того, чтобы студент, аспирант или соискатель, предоставив свой труд на суд экспертов, получил документ, удостоверяющий уровень компетентности.
- научно-исследовательские работы: научная статья, тезисы, доклад (стендовый, устный), презентация.

Требования к квалификационным работам, способу их оформления и представлению результатов изложены в инструкциях ВАК, положениях и др. нормативных документах.

Представление результатов квалификационных работ

Курсовая работа – это предусмотренная учебным планом письменная работа студента на определенную тему в области биотехнологии, содержащая элементы научного исследования. Написание курсовой работы помогает студентам углубить и закрепить полученные знания по дисциплине, приобрести навыки самостоятельного проведения научных исследований, оформления результатов экспериментальных и теоретических исследований,

анализа и обобщения научно-технической литературы, литературного оформления результатов творческого труда.

Курсовая работа представляет собой аналитический обзор научной литературы, включающий изложение современных результатов и достижений по теме работы, описание современных подходов, сравнительное описание методов и методик исследования объектов и анализа полученных результатов.

При подготовке курсовой работы наряду с ясностью изложения, системностью и последовательностью в подаче материала необходимо соблюдать определенные требования к оформлению.

Курсовая работа включает ряд элементов:

- титульный лист;
- содержание,
- введение;
- основная часть;
- заключение;
- список использованных источников;
- приложения.

Объем курсовой работы должен составлять один – два печатных листа (25–50 страниц компьютерного текста), выполненного в форме рукописи на стандартных листах формата А4.

Дипломная работа – это выпускная квалификационная работа, представляющая собой теоретическое или экспериментальное исследование одной из актуальных тем в биологии, в которой выпускник демонстрирует уровень овладения необходимыми теоретическими знаниями и практическими умениями, и навыками, позволяющими ему самостоятельно решать профессиональные задачи.

Дипломная работа должна:

- носить творческий характер с использованием актуальных практических данных, патентной и технологической документации;
- отвечать требованиям логичного и четкого изложения материала, доказательности и достоверности фактов;
- отражать умения студента пользоваться рациональными приемами поиска, отбора, обработки и систематизации информации, способности работать с научно-техническими источниками;

- быть правильно оформлена (четкая структура, завершенность, правильное оформление библиографических ссылок, списка литературы и нормативных документов, аккуратность исполнения).

Дипломная работа является научно-практическим исследованием, в котором теоретические положения и выводы сочетаются с анализом и обобщением практического опыта, разработкой научно обоснованных предложений и/или практических рекомендаций.

Научность работы выражается в анализе различных концепций, взглядов по тем или иным проблемам, их сопоставлении, аргументации собственной позиции, в решении теоретических и практических задач, выдвижении новых идей и т. д.

Дипломная работа – это самостоятельное, творческое исследование, и в результате ее выполнения студент должен продемонстрировать свою квалификацию, а именно:

- показать знание основных теоретических положений и научных проблем по теме;
- показать уровень освоения методов научного анализа сложных технологических процессов;
- показать умение делать теоретические обобщения и практические выводы;
- показать умение свободно ориентироваться в нормативной и патентной литературе;
- изучить как положительный, так и отрицательный практический опыт.

Требования, предъявляемые к дипломным работам по их оформлению и представлению, содержатся в утвержденных вузом нормативных документах (Положениях), однако в любой дипломной работе должны присутствовать следующие разделы:

Название работы должно быть кратким, определенным, отвечающим содержанию исследования.

Оглавление призвано раскрыть перед читателем в краткой форме содержание работы путем обозначения основных разделов, частей, глав и других составных элементов рукописи.

Во *введении* автор должен ввести читателя в круг рассматриваемых проблем, чтобы подготовить к лучшему усвоению изложенного материала. В нем определяются: значение проблемы, ее

актуальность, цели и задачи, поставленные автором при написании научной работы, состояние проблемы на данный момент.

После введения дается *краткий обзор литературы* по рассматриваемому вопросу, который должен описывать развитие исследований по рассматриваемой проблеме и определять настоящее положение оформляемой работы в общей структуре научных документов по данной теме.

В *основное содержание работы* включаются материалы, методы, экспериментальные данные, обобщения и выводы самого исследования. Для облегчения восприятия текст может сопровождаться иллюстрациями. Цифровой материал нагляднее представлять в виде таблиц, диаграмм, графиков.

В *заключении* дается обобщение наиболее существенных положений научной работы. Человек, знакомый с исследованиями по данному направлению, прочитав заключение, должен ясно представить качественную сущность данной работы (без ее методических и конкретных количественных аспектов), сделать определенные выводы о возможных направлениях дальнейших исследований.

Выводы должны располагаться в конце работы как итоговый материал в виде кратко сформулированных отдельных тезисов либо в связном, но предельно сжатом изложении. В них надо соблюдать принцип: от частных к наиболее общим и важным положениям. Выводы должны отвечать только тому материалу, который изложен в работе.

В конце работы приводится *перечень литературных источников* и *приложение*.

Представление результатов научно-исследовательских работ

Основными формами представления результатов научной работы являются:

- статья
- тезисы
- доклад, сообщение (устное, стендовое)
- текст научного сочинения (монография)
- отчет

Научная статья является своеобразным литературным жанром. В научной статье должна быть обозначена проблема, отмечены известные попытки ее решения. Научная статья имеет четкую структуру и, как правило, состоит из следующих частей.

Название (заголовок).

Аннотация. Независимый от статьи источник информации. Состоит из 4–6 предложений и пишется на двух языках (русском и английском).

Ключевые слова. Выражают основное смысловое содержание статьи; служат ориентиром для читателя и используются для поиска статей в электронных базах; размещаются после аннотации в количестве 4–8 слов, приводятся на русском и английском языках.

Введение. Описание проблемы и ее актуальности для теории и практики.

Методы исследования. Краткие данные о методике и объекте исследования.

Основная часть. Цель этого раздела заключается в том, чтобы при помощи анализа, обобщения и разъяснения данных доказать рабочую гипотезу. Как правило, представлен графиками, иллюстрациями и таблицами, которые позволяют компактно представить материал, собранный в исследовании.

Заключение. В сжатом виде повторяются главные мысли основной части работы; даются рекомендации, которые вытекают из работы; подчеркивается их практическая значимость; определяются основные направления для дальнейшего исследования в этой области научных исследований.

Выводы.

Список литературы.

Технические требования (размер шрифта, поля, объем) или специфические особенности оформления статей всегда указываются журналами в разделе «Информация для авторов».

Тезисы – это положение, которое кратко выражает какую-либо идею или основную мысль статьи, доклада, лекции, сообщения. Тезисы, как никакая другая запись, позволяют обобщить изучаемый материал, выразить его суть в кратких формулировках.

Главное отличие тезисов от других научных текстов – малый объем (1–2 печатные страницы), в котором необходимо изложить все основные идеи доклада (статьи). Именно по качеству тезисов читатели будут судить о всей работе целиком и принимать решение о необходимости познакомиться с материалом в полном объеме.

Тезисы к научно-исследовательской работе состоят из четырех основных частей – введения, формулировки целей и задач исследования, основной части и выводов (заключения).

Введение.

Для восприятия тезисов посторонним, не знающим темы исследования, человеком требуется постепенное вхождение в курс дела. Поэтому введение – это важная часть работы. Если содержание основной части определяется спецификой темы, то содержание введения соответствует определенному канону, принятому стандарту, и обязательно должно включать ряд общезначимых формулировок.

Введение начинается с обоснования актуальности выбранной темы. В том, как вы подойдете к этому обоснованию, проявляется ваша научная и профессиональная зрелость. Достаточно кратко обозначить взаимосвязь сложившейся в современной науке ситуации с вашей темой исследования.

Если вы хотите описать во введении степень разработанности темы в современной научной литературе, то должны продемонстрировать достаточно глубокое знакомство с имеющимися источниками, способность к критическому мышлению и объективной оценке уже сделано вашими предшественниками в освоении этой темы. Ваша задача в этом разделе – показать читателю, что в исследовании этой темы уже сделано, а что не сделано и является относительным «белым пятном». Не стоит делать громких и опрометчивых заявлений о том, что до вас данная тема никем и никогда не исследовалась. Подобные высказывания допустимы лишь на основе тщательного изучения литературы.

Далее переходят к *цели и задачам исследования*. Задачи подаются после цели в форме перечисления.

Основная часть.

Общее содержание основной части должно соответствовать теме исследования и служить для ее раскрытия. Изложение необходимо строить так, чтобы оно выглядело аргументированным,

выдвигаемые суждения – взвешенными, логическая канва – продуманной. В тексте не следует оставлять ничего лишнего, не связанного непосредственно с авторским замыслом. Полученные результаты могут быть представлены в виде таблиц, рисунков, диаграмм.

Выводы и заключение.

Заключение представляет собой окончательный, итоговый синтез всего ценного и значимого, существенного и нового, что содержится в вашей работе. Подведя итоги своему исследованию, необходимо отметить его научную значимость и возможность практического применения. Желательно оценить не только главные итоги работы, но и побочные, второстепенные результаты, которые могут также обладать самостоятельным научным значением. По возможности следует указать пути и перспективы дальнейшего исследования темы, обрисовать задачи, которые еще предстоит решить.

Выводы работы всегда должны соответствовать поставленным задачам.

Научный отчет – документ, содержащий подробное описание методики и хода исследования, его результатов, а также выводов, полученных в процессе научно-исследовательской или опытно-экспериментальной работы.

Документ, содержащий подробное описание методики и хода исследования, его результатов, а также выводов, полученных в процессе научно-исследовательской или опытно-экспериментальной работы.

Назначение научного отчета – исчерпывающе осветить выполненную работу по ее завершении или за определенный промежуток времени.

Структура научного отчета

1. Краткое изложение плана и программы законченных этапов научной работы.
2. Значимость проведенной работы, ее исследовательская ценность и практическая значимость.
3. Характеристика применявшихся методов исследования.
4. Описание результатов исследования.

5. Заключение, подводящее итоги исследования и отмечающее нерешенные вопросы.

6. Выводы и предложения по проведению исследовательской деятельности в дальнейшем.

Доклад – это документ, содержащий изложение результатов исследовательской деятельности, опубликованный в печати или прочитанный в аудитории. В докладе должна быть отражена новизна и практическая значимость темы, раскрыто ее основное содержание и обоснованы выводы и предложения докладчика. Все это отмечается и в тезисах доклада, которые, как правило, публикуются в сборнике по итогам мероприятия (конференции, семинара и т. п.). Особой формой доклада является стендовый доклад. Такая форма доклада принята в современной международной практике как наиболее удачная, обеспечивающая легкость и концентрированность восприятия содержания на конференциях и других мероприятиях.

Устный доклад.

Устная речь и письменный текст имеют большие различия между собой. Если единицами письменного текста являются слово и предложение, то в устном тексте – высказывание. При этом значимыми высказываниями могут быть не только слова, но и жест, улыбка и даже молчание. Письменный текст упрощает сообщение, делает его более конкретным и поверхностным. В устной речи к лингвистическим средствам подключаются интонации, мимика лица (глаз и губ), жестикуляция и телодвижения.

Докладчик может использовать разнообразные жесты, однако они должны подчиняться следующим правилам:

- 1) жесты должны быть произвольными;
- 2) жестикуляция не должна быть непрерывной;
- 3) управляйте жестами;
- 4) вносите разнообразие в жестикуляцию;
- 5) жесты должны отвечать своему назначению.

Подготовка устного доклада начинается с поиска емкого и точного названия для презентации. Оно должно одним предложением описывать тему и цель доклада. Название – это ориентир для вас: оно подскажет, что включить в презентацию, а что оставить

до следующего раза. Доклад должен содержать только те материалы, которые относятся к названию. Не включайте в доклад данные, если они не относятся к этой теме.

При подготовке к выступлению вы должны четко ответить на основные вопросы:

- О чем говорить? (сформулировать основной тезис).
- Зачем? (осознавать цель речи, которая должна соответствовать цели дискуссии).
- Сколько говорить? (время выступления обычно регламентировано).
- Кому говорить? (кто аудитория слушателей).

И только после этого переходить к составлению плана выступления.

Устный доклад должен содержать три основных раздела:

- *Введение.* Очень важно в начале доклада правильно построить вступительную часть. Для этого важно знать, кто слушатели. Если аудитория многого не знает, им приятно будет услышать известные и очевидные вам вещи. Поэтому вы должны вводить слушателей в проблему постепенно, переходя от простого к все более сложному, от общих понятий – к конкретным проблемам вашей работы. Это поможет аудитории понять вас, а вам гарантирует внимание слушателей. Если вы выступаете перед высококомпетентной в данной области аудиторией, то во введении следует лишь сформулировать проблему, показать актуальность темы и обеспечить понимание цели.
- *Основная часть.* Здесь необходимо представить материалы и методы исследования, полученные результаты. Все ваши суждения и представленная информация (порядок слайдов) должны складываться в стройную логическую цепочку, которая подводила бы слушателей к решению поставленной задачи.
- *Заключение.* Обобщение полученных результатов и подведение итогов работы.

Рекомендации по составлению мультимедийной презентации

1. Общие требования

1. Соответствие количества слайдов и времени выступления (5–10 минут – не более 12 слайдов).
2. Соответствие слайдов теме сообщения и специфике аудитории.
3. Тезисное изложение материалов на слайде.
4. Употребление четкого крупного шрифта для выделения надписей и заголовков на общем фоне. Допустимо наличие предложений, определений, терминов, которые слушатели могут записать. Текст должен быть легко читаем.
5. Правильность используемой терминологии.
6. Отсутствие географических, грамматических и стилистических ошибок и опечаток.
7. Чередование разных видов слайдов для обеспечения разнообразия с:
 - текстом;
 - таблицами;
 - диаграммами (графиками).
8. Максимально равномерное заполнение экранного поля чертежами, рисунками, фотографиями и другими иллюстрационными материалами. При этом слайд не должен быть перегружен зрительной информацией.

2. Содержание презентации исследования

- название работы и данные автора (на первом слайде);
- цель и задачи работы;
- план (дизайн) исследования;
- материалы и методы (условия) работы;
- результаты исследования;
- выводы;
- благодарности коллегам;
- благодарность слушателям (на последнем слайде).

3. Стьль

1. Соблюдение единого стиля оформления всех слайдов (первый и последний слайды могут отличаться).

2. Не использовать стили и картинки, которые будут отвлекать от самой презентации.

4. Фон

Контрастный (светлый фон – темный текст и наоборот). Использование более холодных, спокойных тонов (синий или зеленый), которые не вызывают раздражения и утомления глаз для заливки фона, букв, линий.

5. Цвет

1. Использование не более трех цветов на одном слайде: один – для фона, один – для заголовков, один – для текста.
2. Использование контрастных цветов для фона и текста.
3. Использование контрастного цвета для выделения важной информации.

6. Анимация

Использование различных анимационных эффектов, не отвлекающих внимание от содержания информации на слайде.

7. Расположение информации на странице

1. Расположение информации предпочтительно горизонтальное.
2. Расположение наиболее важной информации в центре экрана.
3. Расположение надписи под картинкой, диаграммой.

8. Шрифт

1. Размер шрифтов для заголовков – не менее 24 кг, для информации – не менее 18 кг.
2. Употребление разных типов шрифтов в одной презентации недопустимо.
3. Шрифт с засечками читается легче.
4. Использование полужирного шрифта, курсива или подчеркивания для выделения информации.
5. Преобладание строчных букв над прописными.

9. Способы выделения информации

- рамки, границы, заливка;
- разные цвета шрифтов, штриховка, стрелки;
- рисунки, диаграммы, схемы для иллюстрации наиболее важных фактов.

10. Объем информации

1. Заполнение одного слайда слишком большим объемом информации недопустимо: зрители могут одновременно запомнить не более трех фактов, выводов, определений.
2. Достижение наибольшей эффективности обеспечивается тогда, когда ключевые пункты отображаются по одному на каждом отдельном слайде.

НАУЧНАЯ ЭТИКА

Этика науки – дисциплина, изучающая специфику моральной регуляции в научной сфере, а также свод ценностей, норм и правил в этой области. Этика науки охватывает два круга проблем: первый связан с регуляцией взаимоотношений внутри самого научного сообщества, а второй – между обществом в целом и наукой.

К сожалению, надо констатировать, что такие шаги, как внедрение наукометрических показателей и финансовая поддержка ученых с большой публикационной активностью часто приводят к неожиданным обратным результатам. Утилитаризм неприменим в научной сфере. Вместо того чтобы воспитать и обучить профессиональных ученых, которые не мыслят себя без науки, мы создаем бизнесменов, основной целью которых вместо академического признания становится получение стимуляционных выплат. При этом качество исследований резко снижается.

Существуют этические нормы, принятые в 2000 году Сенатом Общества Макса Планка (Германия), которые *регулируют повседневную научную деятельность*:

- точное соблюдение правил получения и отбора данных, действующих в конкретной научной дисциплине;
- надежная организация защиты и хранения первичных данных; ясное и полное документирование всех важных результатов;
- правило «систематического скептицизма» – открытость для сомнений, даже по поводу своих собственных результатов и результатов работы своего коллектива;

- осмысление неявных, аксиоматичных предположений; бдительное отношение к попыткам принять желаемое за действительное, вызванным личной заинтересованностью или даже причинами этического характера; осторожное отношение к вероятности неверного истолкования в результате методически ограниченной возможности установления объекта исследований (сверхгенерализация, чрезмерное обобщение).

Нормы, регулирующие отношения между коллегами и сотрудничество:

- обязательство не препятствовать научной работе конкурентов путем, например, задержки отзывов или передачи третьему лицу научных результатов, полученных при условии соблюдения конфиденциальности;
- активное содействие научному росту молодых ученых;
- открытость для критики и сомнений, выражаемых другими учеными и коллегами по работе;
- внимательная, объективная и непредубежденная оценка работы коллег; непредвзятое отношение.

Нормы, регулирующие публикацию результатов:

- принцип общедоступности результатов фундаментальных исследований: обязательная публикация результатов работы, выполняемой за счет государственного финансирования;
- принцип научной культуры, допускающий возможность ошибки в науке: соответствующее представление неподтвержденных гипотез и признание ошибок;
- принцип признания заслуг: честное признание заслуг и должная оценка вклада предшественников, конкурентов и коллег.

Нарушения научной этики

Принципы научной этики могут быть нарушены различными способами – от небрежного применения научных методов или невнимательного документирования данных до серьезных научных преступлений, таких как умышленная фальсификация или обман.

Нарушение научной этики имеет место, когда:

- в научно значимом контексте намеренно или в результате крайней небрежности делается ложное заявление. Это может быть осуществлено путем фальсификации, тайного отбора данных и отказа от нежелательных результатов или путем манипуляции изображениями или иллюстрациями;
- нарушается авторство – несанкционированное использование авторских текстов (плагиат) или присвоение методов исследования и идей (кража идей);
- наносится иной ущерб научной работе других лиц. Например, разрушение или подделка экспериментальных установок, оборудования, документации, аппаратуры, программного обеспечения, реагентов или других предметов, необходимых для проведения эксперимента.

При подготовке материалов к публикации также возникают некоторые вопросы, граничащие с этическими проблемами.

Авторство публикации. Научная этика не допускает «почетного» авторства и принятия во внимание при формировании списка авторов каких-либо других доводов, кроме реального вклада в создание публикации. В соответствии с этическими нормами первое место в списке авторов обычно занимает истинный лидер публикации – автор идеи или сотрудник, выполнивший большую часть работы. Далее следуют авторы в порядке убывания их вклада в создание публикации. Последним обычно стоит фамилия руководителя группы, который осуществлял общее руководство и «добывал» деньги для проведения исследований. Все соавторы обязательно должны дать согласие на публикацию полученных данных. Например, статья, направляемая в редакцию журнала, на последней странице должна быть подписана всеми авторами.

Выбор места публикации. При выборе журнала надо учитывать его популярность в профессиональном сообществе. Для этого используется так называемый импакт-фактор журнала. Импакт-фактор (ИФ, или IF) – численный показатель важности

научного журнала. С 1960-х годов он ежегодно рассчитывается Институтом научной информации (англ. Institute for Scientific Information, ISI), который в 1992 году был приобретен корпорацией Thomson и ныне называется Thomson Scientific), и публикуется в журнале «Journal Citation Report». В соответствии с ИФ (в основном, в других странах, но в последнее время все больше и в России) оценивают уровень журналов, качество статей, опубликованных в них, дают финансовую поддержку исследователям и принимают сотрудников на работу. Импакт-фактор имеет хотя и большое, но неоднозначно оцениваемое влияние на оценку результатов научных исследований. Проблема выбора места публикации становится особо актуальной, если совершено крупное научное открытие (например, описан новый тип беспозвоночных или открыта неизвестная аминокислота). Публикации в непрофильных изданиях результатов, претендующих на существенный вклад в науку, может в будущем создать проблемы с доказательством приоритета. Важны:

Полнота освещения существующих фактов и представлений. Авторы публикации несут полную ответственность за научную достоверность представляемых результатов. В случае рецензируемых изданий часть ответственности за научную достоверность ложится на редакции и рецензентов, но ответственность авторов при этом не уменьшается.

Благодарности. Титульные сведения об авторах публикации не всегда однозначно исчерпывают список лиц, труд которых так или иначе обусловил появление данной работы. К числу лиц, обычно не включаемых в список авторов, но которым следует выразить благодарность, относятся те, кто давал консультации, предоставлял неопубликованные данные, выполнял технические работы при проведении исследований, обеспечивал проведение полевых работ, высказывал критические замечания при чтении рукописи и др. Ссылки на финансовую поддержку исследований каким-либо фондом или организацией могут быть приведены без выражения благодарности – в виде упоминания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Моисеев, В. И.* Философия науки. Философские проблемы биологии и медицины : учеб. пос. / В. И. Моисеев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970433591.html>. – Текст: электронный.

2. *Моисеев, В. И.* Философия науки. Философские проблемы биологии и медицины : учеб. пособие по дисциплине «История и философия науки» для аспирантов мед. специальностей / В. И. Моисеев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 584 с. – Текст: непосредственный.

3. *Хрусталеv, Ю. М.* Биоэтика. Философия сохранения жизни и сбережения здоровья: учебник / Ю. М. Хрусталеv. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970440933.htm>. – Текст: электронный.

4. *Хрусталеv, Ю. М.* Философия для медицинских вузов (естественно-научный и социально-гуманитарный диалог) : учеб. пособие / Ю. М. Хрусталеv, Н. В. Кишкин. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2016. – (Библиотека ПМГМУ им. И. М. Сеченова). – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785222263907.html>. – Текст: электронный.

5. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / сост.: А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, В. П. Масенко [и др.]. – Москва : РКНПК, 2012. – 42 с. – Режим доступа: https://fedlab.ru/upload/medialibrary/e05/__.pdf (дата обращения: 15.11.2019). – Текст: электронный.

6. Статистические методы анализа в клинической практике: учебное пособие / П. О. Румянцев, В. А. Саенко, У. В. Румянцева, С. Ю. Чекин. – Режим доступа: http://medstatistic.ru/articles_guides.html (дата обращения: 15.11.2019). – Текст: электронный.

Приложение 1

НАУЧНЫЕ КАДРЫ, НАУЧНЫЕ СТЕПЕНИ

Научная (ученая) степень представляет собой подтверждение научной квалификации своего обладателя в определенной отрасли знания. Другими словами, это аттестация работника, подтверждающая его способность выполнять научную работу.

Система присуждения ученых степеней начала формироваться в мире довольно давно – в начале XII в. По данным ряда исследователей, в 1130 г. в Болонском университете была присуждена первая докторская степень – доктор философии (прямого отношения к философии она не имела и присуждалась по многим научным областям). В средние века на Западе существовали и другие степени такого же ранга: доктор медицины, доктор права, доктор богословия. Это связано с тем, что в то время в университетах было четыре факультета, и на каждом присуждалась своя степень. И в настоящее время в некоторых странах (США, Канада) доктор философии (PhD) является высшей ученой степенью.

История развития ученых степеней в России начинается с XVIII века, когда высочайшими указами право присуждать ученые степени доктора в области медицины было предоставлено в 1754 году Медицинской коллегии, а в 1791 году – Московскому университету. В 1803 году указом императора в России были введены три ученые степени: кандидата, магистра и доктора наук, но были отменены в 1917 году Декретом Совнаркома РСФСР. В 1934 году ученые степени кандидата и доктора наук были вновь введены, а степень магистра наук была возрождена в России лишь в 1993 году, однако уже не как ученая, а как академическая степень.

Структура ученых степеней в России и на Западе в большинстве периодов истории различались, однако даже в те непродолжительные

периоды, когда и в России, и в западных странах были две степени: магистра и доктора наук, это были совершенно разные ученые степени по совокупности требований, предъявляемых соискателю. Требования к российской ученой степени магистра были примерно на уровне, а зачастую и выше того уровня, который требовался на Западе для получения степени доктора философии. В России решающая роль отводится именно подготовке и защите диссертации, в то время как другие требования, связанные с общетеоретической, специальной и языковой подготовкой будущего кандидата (так называемая программа кандидатского минимума), отодвинуты на второй план. В западных странах, напротив, диссертация на соискание ученой степени доктора философии является лишь одним из элементов выполнения программы подготовки к получению степени, а в саму программу входит освоение значительного количества специальных курсов.

В XXI веке, в период глобализации, особенно важным стало создание системы взаимного признания странами дипломов об образовании.

Вопрос об эквивалентности дипломов является очень сложным, в настоящее время речь идет, скорее, о признании соответствия дипломов различных стран, чем об установлении эквивалентов (т. е. государство или вуз иностранного государства после проведения переаттестации признает квалификацию (диплом) другого иностранного государства, но не выдает на его основе свой (не присваивает свою квалификацию).

В Европе активно формируется единое образовательное пространство в странах, присоединившихся к так называемой Болонской конвенции² (их 45, в том числе и Россия). Создание единого образовательного пространства заключается в унифицировании образовательных систем стран-участниц процесса: вводятся две академические степени, подтверждающие наличие высшего образования – бакалавра и магистра, устанавливаются единые сроки для прохождения бакалаврской и магистерской подготовки, а также устанавливаются минимальные стандарты знаний, которые обязан иметь обладатель каждой из степеней.

² Болонская конвенция, или Болонский процесс, представляет собой ряд документов, подписанных на международном уровне, направленных на «гармонизацию национальных образовательных систем высшего образования в странах Европы к 2010 г.» (Великая хартия университетов (Болонья, 1988), Лиссабонская конвенция (1997), Сорбоннская декларация (Париж, 1998) и Болонская декларация (1999)).

Процесс получения и присуждения ученых степеней доктора и кандидата наук относится к послевузовскому профессиональному образованию, которое регулируется в России Федеральным законом «Об образовании», Федеральным законом «О высшем и послевузовском профессиональном образовании» и другими нормативными правовыми актами, утвердившими «Единый реестр ученых степеней и ученых», а также «Положение о порядке присуждения ученых степеней».

Согласно Единому реестру ученых степеней и ученых в России устанавливаются следующие ученые степени: ученая степень доктора наук по отрасли науки согласно номенклатуре специальностей научных работников и ученая степень кандидата наук по отрасли науки согласно номенклатуре специальностей научных работников.

Согласно Положению о порядке присуждения ученых степеней «ученая степень доктора наук присуждается президиумом Высшей аттестационной комиссии (ВАК) на основании ходатайства диссертационного совета, принятого по результатам публичной защиты диссертации соискателем, имеющим ученую степень кандидата наук с учетом заключения соответствующего экспертного совета Высшей аттестационной комиссии»; «ученая степень кандидата наук присуждается диссертационным советом по результатам публичной защиты диссертации соискателем, имеющим высшее профессиональное образование». Высшая аттестационная комиссия и диссертационные советы осуществляют оценку квалификации научных и научно-педагогических работников и определяют соответствие представленных ими на соискание ученой степени диссертаций критериям.

Более подробно по этому вопросу см. «Положение о порядке присуждения ученых степеней» (www.vak.ed.gov.ru)

Таким образом, в России на сегодняшний день действует смешанная система присуждения степеней: частично применяется новая система с выпуском бакалавров (4 года) и магистров (6 лет), частично – старая с выпуском дипломированных специалистов (5 лет). Вместо высшей единой западной степени доктора (философии и т. п.) применяется унаследованная от Советского Союза система германского образца, в которой существуют две степени: кандидат наук, доктор наук.

Приложение 2

КОНТРОЛЬНЫЕ КАРТЫ

Для выявления недопустимых случайных погрешностей измерений пользуются вычислением воспроизводимости, для систематических – вычислением правильности (относительного смещения) и построением контрольных карт.

Первый этап: вычисление случайных погрешностей.

Последовательность выполнения:

- провести 10 измерений в одном и том же материале одной и той же аналитической серии;
- рассчитать для этой серии коэффициент вариации CV (см. раздел обработка экспериментальных данных);
- проверить, что полученное значение CV_{10} не превышает половины допустимого значения этого показателя для конкретного исследуемого вещества;
- если значение CV превышает рекомендуемый предел $0,5 CV_{10}$, необходимо выявить источники случайных погрешностей, устранить их и вновь рассчитать воспроизводимость;
- если значение CV не превышает рекомендуемый предел $0,5 CV_{10}$, можно переходить к второму этапу.

Второй этап: вычисление систематических погрешностей (оценка правильности, построение контрольных карт).

Последовательность выполнения:

- провести 20 измерений в одном и том же материале одной и той же аналитической серии;
- рассчитать для этой серии коэффициент вариации CV ;

- проверить, что полученное значение не превышает допустимых значений этого показателя CV_{20} ;
- если полученное значение CV не превышает рекомендуемый предел CV_{20} , следует рассчитать относительное смещение (правильность) – B_{20} и сравнить его с предельно допустимым значением.

Относительное смещение **B** (правильность) – показывает, насколько близки полученные результаты к контролю, эталону, стандарту.

Рассчитывается по формуле: $B = (X - Ak) / Ak \times 100 \%$

- если значение B_{20} не превышает допустимых значений (т. е. полученные результаты правильные), можно переходить к построению контрольных карт.

Построение контрольных карт.

Последовательность выполнения:

- для полученных в предыдущей серии 20 измерений рассчитывают среднее арифметическое значение (X), среднеквадратичное отклонение (S) и контрольные пределы: $X \pm 1S$, $X \pm 2S$, $X \pm 3S$.

Действия, которые необходимо провести для построения контрольных карт в программе Excel:

1. Внести полученные результаты измерений в две колонки

1	0,77
2	0,81
3	0,81
4	0,73
5	0,75
20	0,74

2. Провести расчет среднего арифметического значения (X) = СРЗНАЧ (выделить мышью диапазон результатов 1–20 измерения).

20	0,74
X	0,8065

3. Провести расчет среднеквадратичного отклонения (S)
 = СТАНДОТКЛОН (выделить мышью диапазон результатов
 1–20 измерения).

	20	0,74
X		0,8065
S		0,04475

4. Вычислить контрольные пределы: $X \pm 1S$, $X \pm 2S$, $X \pm 3S$.
 Сложив значения X и соответственно 1, 2 или 3 значений S.

X+	X-	
0,85125	0,76175	1S
0,89601	0,71699	2S
0,94076	0,67224	3S

5. Для каждого из 20 значений измерений вычислить смещение (т. е. показать, на сколько это конкретное значение является близким к контролю).

$$= (\text{номер ячейки значения} - \text{номер ячейки X}) / \text{номер ячейки S}$$

В конкретном случае это выглядит так:

$$= (B3 - B23) / B24,$$

где B3 – ячейка значения,

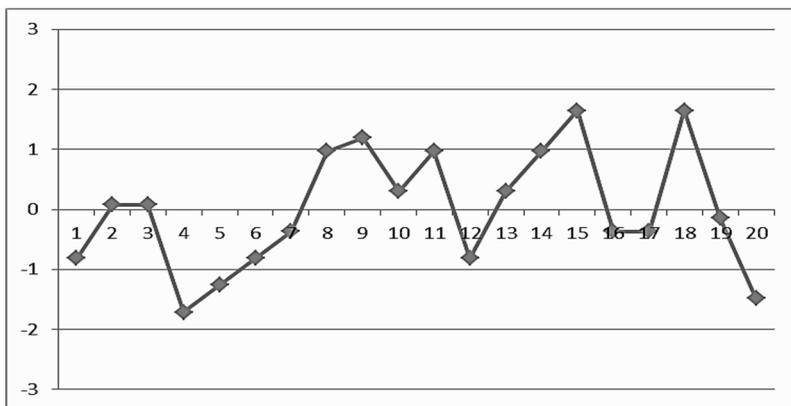
B23 – ячейка среднего значения X,

B24 – ячейка S

Значок \$ ставится для фиксации определенной ячейки.

№	значение	смещение
1	0,77	-0,81557
2	0,81	0,07821
3	0,81	0,07821

6. Далее, выделяя полученные показатели смещения всех значений (1–20), строим диаграмму-график с маркерами.

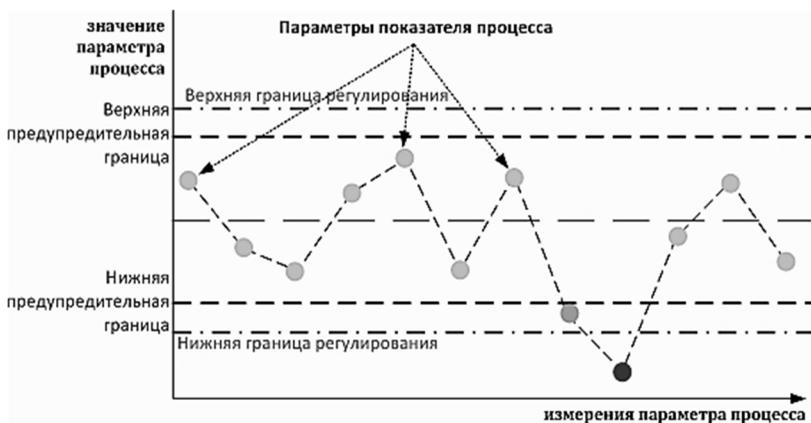


Контрольная карта, построенная по этим показателям, представляет собой график, где по оси абсцисс откладывается номер серии (1, 2, 3... 20), а по оси ординат – значения определяемого параметра (в нашем примере – сразу смещение относительно среднего).

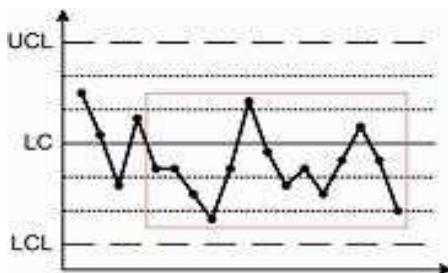
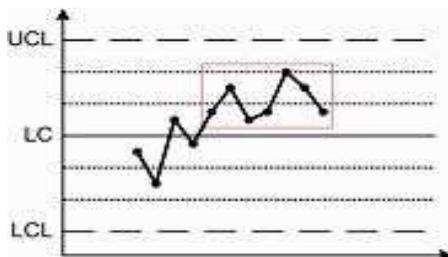
Через середину оси ординат проводится линия, соответствующая среднему арифметическому значению и параллельно отмечаются линии, соответствующие контрольным пределам $X \pm 1S$, $X \pm 2S$, $X \pm 3S$.

Выход из контролируемого состояния определяется по контрольной карте на основании следующих критериев:

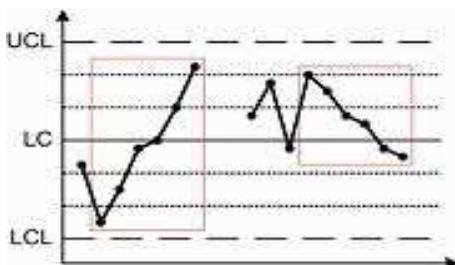
1. Выход точек за контрольные пределы



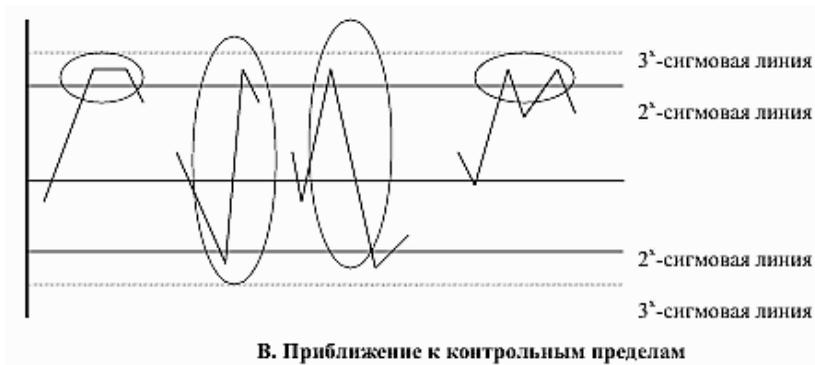
2. Серия – это проявление такого состояния, когда точки неизменно оказываются по одну сторону от средней линии; число таких точек называется длиной серии. Серия длиной в семь точек рассматривается как ненормальная. Кроме того, ситуацию следует рассматривать как ненормальную, если: не менее 10 из 11 точек оказываются по одну сторону от центральной линии; не менее 12 из 14 точек оказываются по одну сторону от центральной линии; не менее 16 из 20 точек оказываются по одну сторону от центральной линии.



3. Тренд (дрейф). Если точки образуют непрерывно повышающуюся или понижающуюся кривую, говорят, что имеет место тренд.



4. Приближение к контрольным «зонам» пределам. Рассматриваются точки, которые приближаются к 3-сигмовым контрольным пределам, причем если 2 или 3 точки оказываются за 2-сигмовыми линиями, то такой случай надо рассматривать как ненормальный.



Если не выявлено ни одного из выше перечисленных критериев, то полученные результаты измерений считаются стабильными. Появление одного из критериев говорит о неприемлемости полученных результатов. Анализ приостанавливают, выявляют и устраняют возможные причины ошибки, проводят повторный анализ.

Учебное издание

Зыкова Екатерина Владимировна,
Островский Олег Владимирович,
Веровский Валериан Евгеньевич

ОРГАНИЗАЦИЯ И ПЛАНИРОВАНИЕ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Редактирование *Н. Г. Калачёвой*
Компьютерная верстка *Е. Е. Таракановой*
Оформление обложки *Е. А. Могутиной*

Директор Издательства ВолгГМУ Л. К. Кожевников

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 34.12.01.543. П 000006.01.07. от 11.12.2007 г.

Подписано в печать 28.08.2020 г. Формат 60x84/16.
Усл. печ. л. 10,46. Уч.-изд. л. 9,06. Тираж 100 экз. Заказ 148.

Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.
Издательство ВолгГМУ
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.