Казахский национальный университет имени аль-Фараби
Факультет медицины и здравоохранения
Кафедра фундаментальной медицины

Лекция 4.1

Методы определения факторов. Рандомизация

Дисциплина: Дизайн экспериментов в разработке лекарственных средств (DERLS 5208)

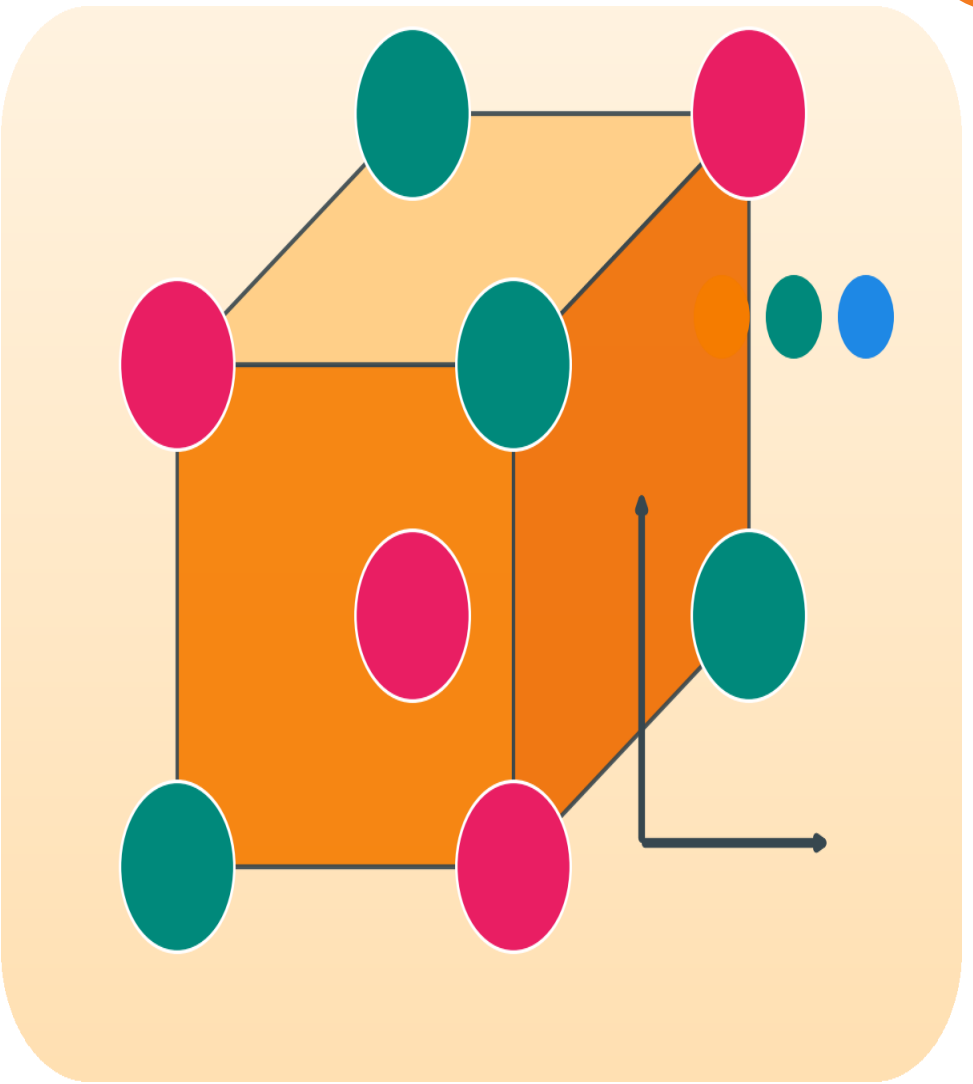
Образовательная программа: 7M10117 – Фармация (магистратура)

Лектор: PhD, ассоциированный профессор Калыкова А.С.

Алматы, 2026

Цель

Сформировать представление о факторах и откликах эксперимента, требованиях к ним, способах отбора значимых факторов и о принципе рандомизации как основе достоверного планирования эксперимента.

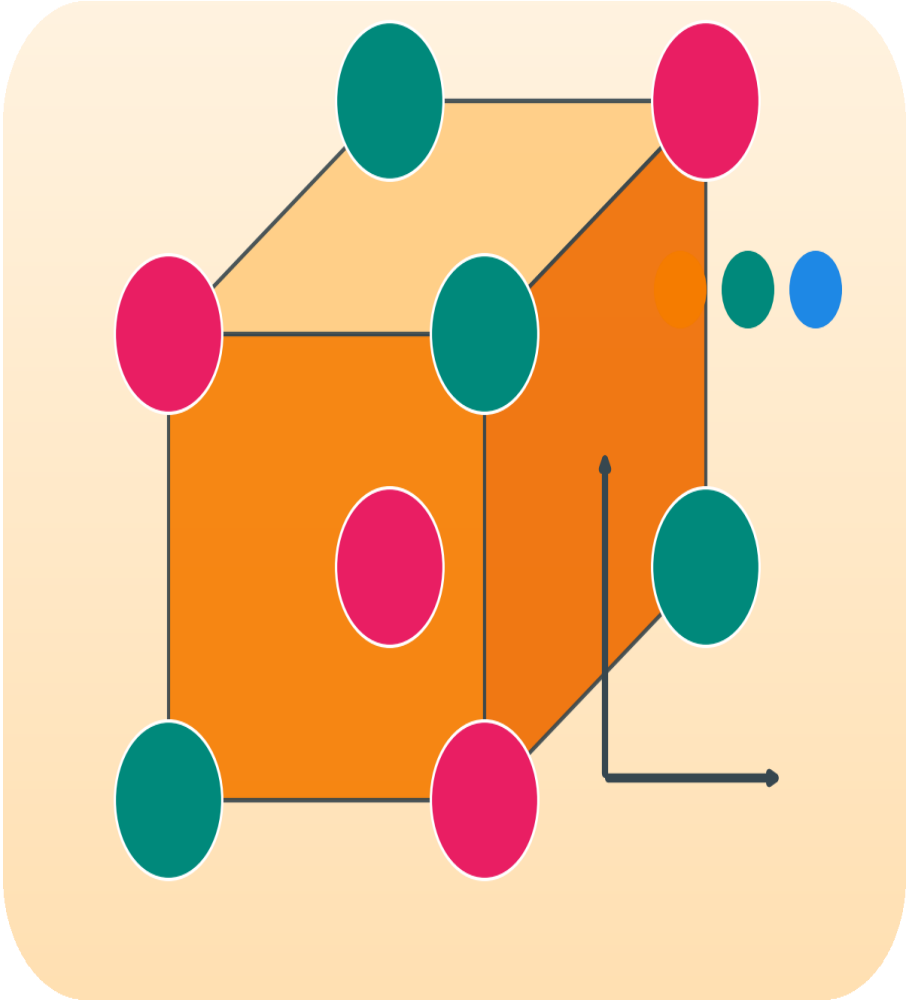


Вопросы для обсуждения

- Что такое фактор, уровень и отклик; какие требования предъявляются к факторам?
- Как отобрать значимые факторы из большого списка?
- Какие виды рандомизации применяют и зачем?

Основные понятия планирования эксперимента

- **Фактор:** управляемая переменная, влияющая на результат (температура, pH, доза, время).
- **Уровень:** фиксированное значение фактора (низкий –1, высокий +1).
- **Отклик (функция отклика):** измеряемый результат (выход, растворение, активность).
- **Факторное пространство:** область возможных значений факторов.
- **Эксперимент (опыт):** одна комбинация уровней факторов.



Требования к факторам

01

Управляемость

Фактор можно установить и поддерживать на заданном уровне.

02

Совместимость

Любые комбинации уровней осуществимы и безопасны.

03

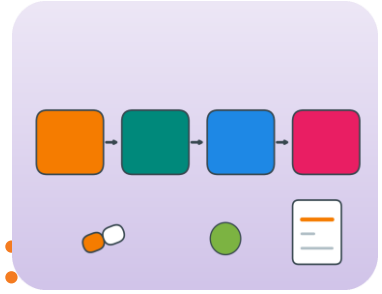
Независимость

Факторы варьируются независимо друг от друга.

04

Однозначность и измеримость

Фактор имеет чёткое определение и измеряется с известной точностью.



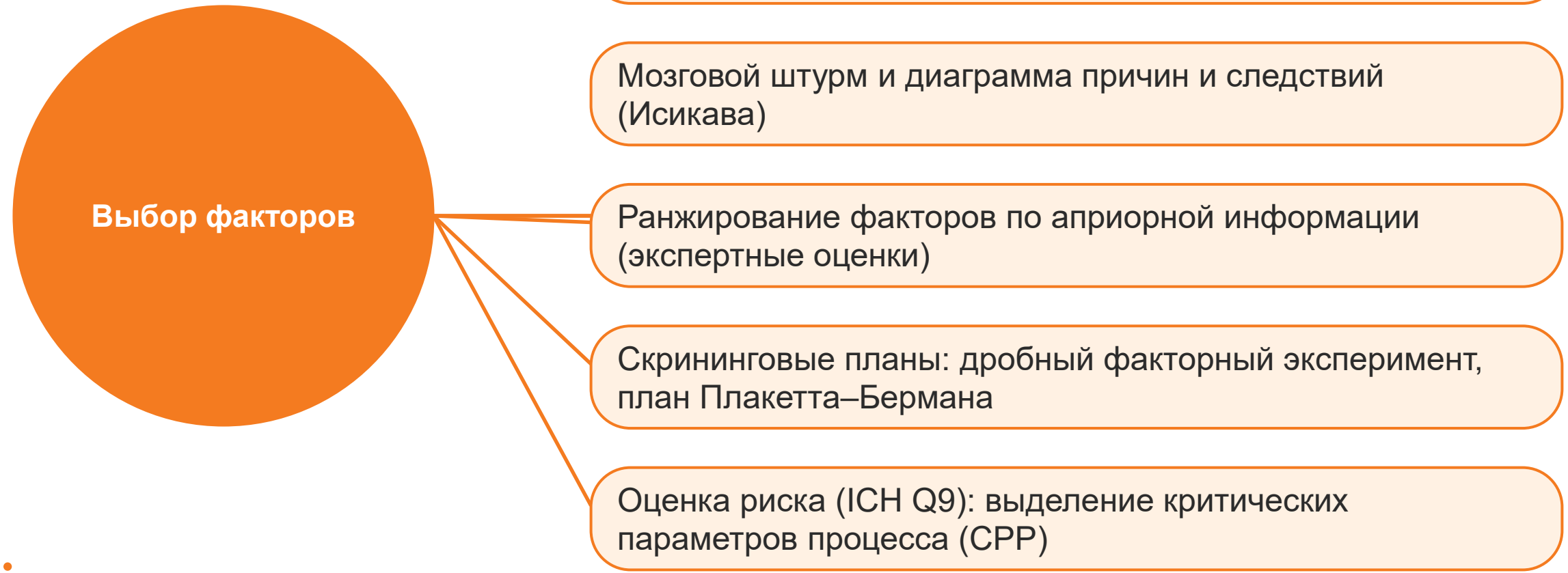
Требования к отклику: количественное выражение, статистическая эффективность, однозначность, физический смысл (Адлер и др., 1976).

Кодирование факторов и построение матрицы планирования

Понятие	Формула / пример	Пояснение
Основной уровень X0	X0 = (Xmax + Xmin) / 2	Центр плана (нулевой уровень)
Интервал варьирования ΔX	ΔX = (Xmax – Xmin) / 2	Половина диапазона
Кодированное значение	x = (X – X0) / ΔX	Уровни –1, 0, +1
Пример: температура 60–80 °C	X0 = 70 °C; ΔX = 10 °C	60 °C → –1; 80 °C → +1

Кодирование делает факторы безразмерными и позволяет сравнивать их влияние.

Методы отбора значимых факторов



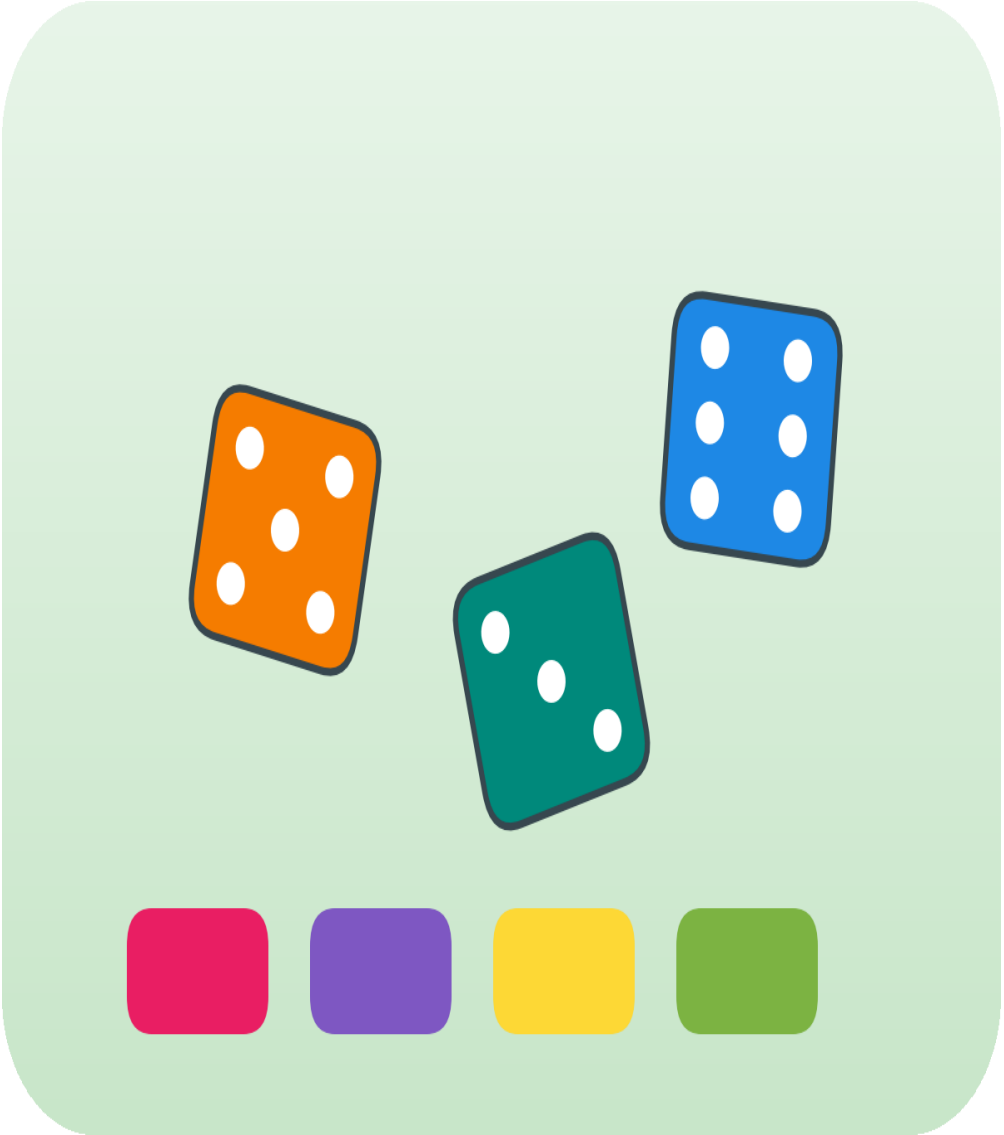
Скрининговые планы Плакетта–Бермана

- Двухуровневые планы, позволяющие оценить главные эффекты N–1 факторов за N опытов (N кратно 4: 8, 12, 16, 20).
- Пример: 7 факторов оцениваются за 8 опытов вместо 128 при полном факторном эксперименте.
- Взаимодействия факторов не разделяются от главных эффектов – план подходит для первичного отбора.
- После скрининга значимые факторы включают в полный или дробный факторный эксперимент.
- Источник: Plackett R.L., Burman J.P., Biometrika, 1946.



Три принципа Р. Фишера

- **Рандомизация** – случайный порядок опытов и распределения объектов.
- **Репликация** – повторение опытов для оценки случайной ошибки.
- **Блокирование** – группировка опытов по источникам неоднородности (день, партия, прибор).
- Эти принципы лежат в основе валидного дизайна эксперимента (Fisher, 1935; Montgomery, 2019).



Рандомизация: зачем она нужна

- Устраняет систематическую ошибку отбора и влияние неконтролируемых факторов (дрейф прибора, время суток, партия реактива).
- Обеспечивает сопоставимость групп по известным и неизвестным конфаундерам.
- Является основой валидности статистических тестов.
- Генерация последовательности – с помощью случайных чисел, а не «по желанию» исследователя (Schulz, Grimes, 2002).

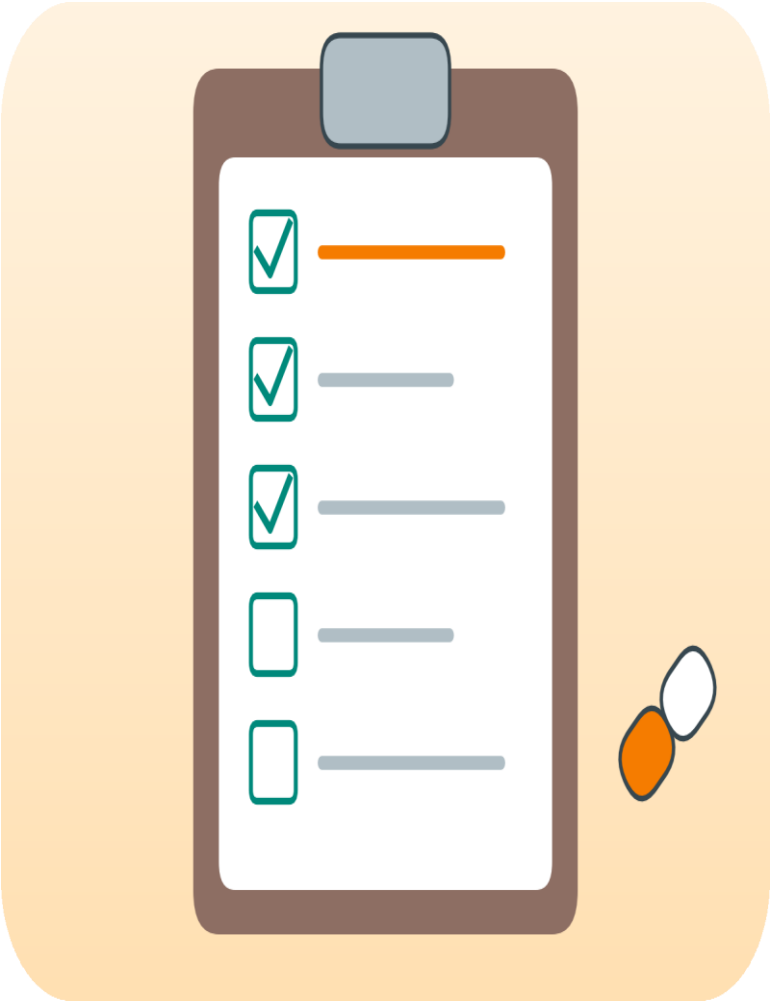


Виды рандомизации

Вид	Описание	Применение
Простая	Каждый объект/опыт получает случайный номер	Большие выборки
Блоковая	Случайный порядок внутри блоков фиксированного размера	Равное число в группах
Стратифицированная	Рандомизация внутри страт (пол, возраст, тяжесть)	Контроль важных ковариат
Кластерная	Рандомизируются группы (клиники, партии)	Организационные вмешательства
Слепой метод	Маскировка распределения от участников и оценщиков	Исключение смещения оценки

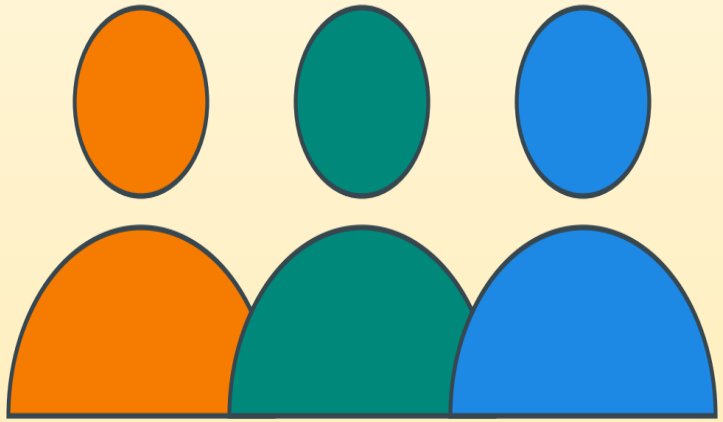
Рандомизация в лабораторном эксперименте

1. **Составить матрицу плана** все комбинации уровней факторов.
2. **Пронумеровать опыты** стандартный порядок (таблица знаков).
3. **Сгенерировать случайную последовательность** random.org, R, Python, Excel (СЛЧИС).
4. **Переставить опыты** выполнить в случайном порядке.
5. **Зафиксировать порядок** в протоколе; при блокировании – номер блока.



Ошибки при выборе факторов и рандомизации

- Включение слишком большого числа факторов без скрининга.
- Совмещённое изменение нескольких факторов без плана.
- Выполнение опытов в стандартном порядке – появляется ложный эффект времени.
- Нарушение рандомизации «по удобству» (например, все высокие уровни в один день).
- Отсутствие повторных опытов в центре плана.



Видеоматериалы и интернет-ресурсы для демонстрации

Видео (YouTube)

Clinical Trial Randomization: The Step-by-Step Guide No One Talks About
Практические шаги рандомизации

Mike Campbell – Blocked and stratified randomisation
Блоковая и стратифицированная рандомизация

Explaining Randomization in Clinical Trials
Объяснение принципа рандомизации

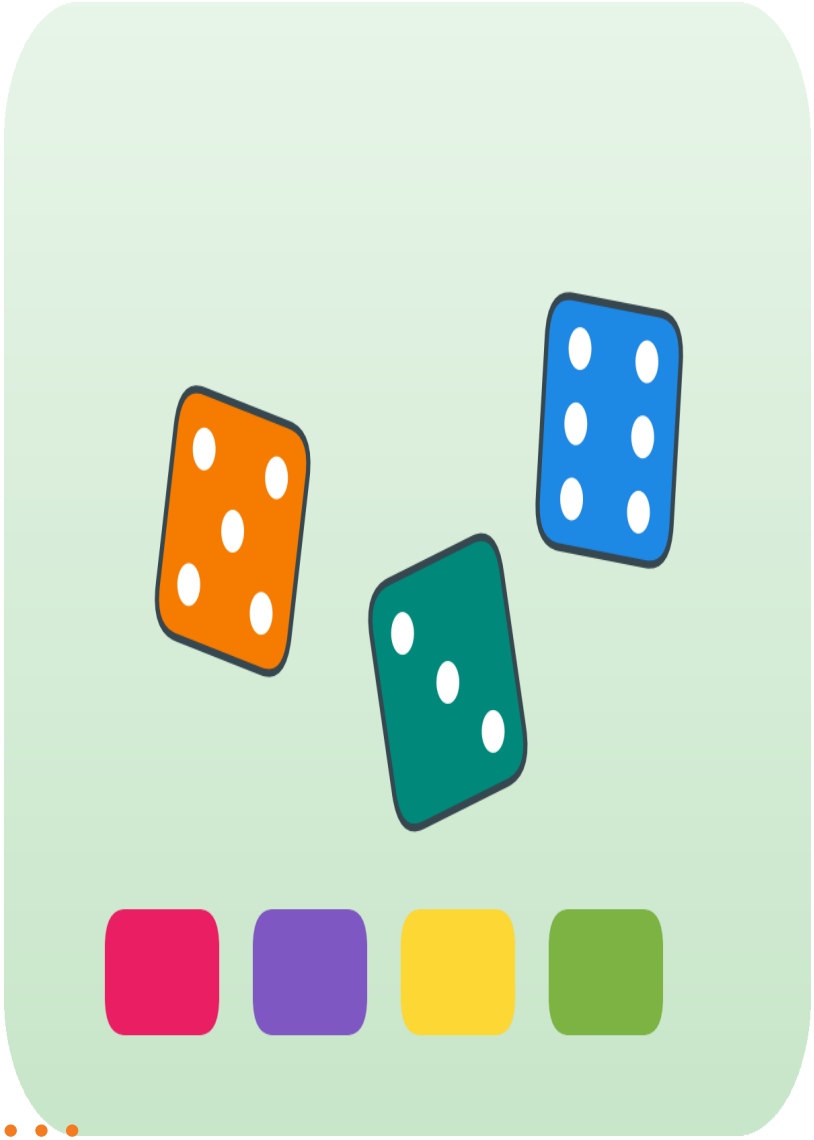
Сайты и базы данных

NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods
Глава 5: планирование эксперимента

RANDOM.ORG
Генерация случайных последовательностей

CONSORT (EQUATOR Network)
Отчётность по рандомизированным исследованиям

R: пакет FrF2 (CRAN)
Построение факторных планов



Заключение

- Фактор – управляемая переменная; отклик – измеряемый результат.
- Факторы должны быть управляемыми, совместимыми, независимыми и измеримыми.
- Для отбора значимых факторов применяют литературу, ранжирование и скрининговые планы.
- Рандомизация, репликация и блокирование – основа валидного эксперимента.
- Порядок опытов и способ рандомизации фиксируют в протоколе.

Список литературы

1. Fisher R.A. The Design of Experiments. Edinburgh: Oliver & Boyd, 1935. 251 p.
2. Montgomery D.C. Design and Analysis of Experiments. 10th ed. Hoboken: Wiley, 2019. 688 p.
3. Plackett R.L., Burman J.P. The design of optimum multifactorial experiments // Biometrika. 1946. Vol. 33, No. 4. P. 305–325. https://doi.org/10.1093/biomet/33.4.305
4. Schulz K.F., Grimes D.A. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice // The Lancet. 2002. Vol. 359. P. 515–519.
5. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. М.: Наука, 1976. 279 с.
6. Sidnyaev N.I. Theory of experimental design and analysis of statistical data: a textbook for universities. Moscow: Yurait, 2011. 399 p.
7. ICH Q9(R1). Quality Risk Management. 2023. https://www.ich.org/page/quality-guidelines
8. NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/ (дата обращения: 11.11.2026).