**Программа утверждена на заседании кафедры теории вероятностей**

**Протокол № 6 от 18 ноября 2015 г.**

**Рабочая программа дисциплины (модуля)**

1. Код и наименование дисциплины (модуля): Вероятностно-статистические методы.

2. Уровень высшего образования – специалитет.

3. Направление подготовки: 01.05.01 Фундаментальные математика и механика. Специализация: Фундаментальная математика.

4. Место дисциплины (модуля) в структуре ООП: вариативная часть ООП. Является специальной дисциплиной (спецкурсом) для студентов 3-6 годов обучения, специализирующихся в данной научной области или смежной научной области, спецкурсом по выбору студента.

Освоение дисциплины необходимо для последующего изучения дисциплин образовательной программы: курсовая работа, научно-исследовательская практика, преддипломная практика, выпускная квалификационная работа.

5. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями выпускников)

6. Объем дисциплины (модуля) в зачетных единицах с указанием количества академических или астрономических часов, выделенных на контактную работу обучающихся с преподавателем (по видам учебных занятий) и на самостоятельную работу обучающихся:

*Объем дисциплины (модуля) составляет 5зачетных единицы, всего 180 часов, из которых 70 часов составляет контактная работа студента с преподавателем (62 часа занятия лекционного типа, 8 часов мероприятия текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации),110 часов составляет самостоятельная работа студента.*

7. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия.

Для того чтобы изучение дисциплины было возможно, обучающийся должен

1. освоить следующие дисциплины образовательной программы: математический анализ, линейную алгебру и геометрию, действительный анализ, теорию вероятностей, математическую статистику, теорию случайных процессов, комплексный анализ, функциональный анализ.
2. обладать следующими компетенциями:

Знать: основные направления, проблемы, теории и методы современной математики.

Уметь: решать стандартные задачи математического анализа, линейной алгебры и геометрии, действительного анализа, теории вероятностей, математической статистики, теории случайных процессов, комплексного анализа, функционального анализа, и применять идеи, использованные в их решениях, для решения аналогичных задач.

Владеть: основными понятиями и теоремами из этих разделов математики.

8. Формат обучения.

Очная форма обучения, лекционные занятия.

9. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам\* (Перечень тем см. Приложения).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины (модуля),**  **форма промежуточной аттестации по дисциплине (модулю)** | **Всего**  **(часы**) | В том числе | | | | | | | | |
| **Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем), часы**  из них | | | | | | **Самостоятельная работа обучающегося, часы**  из них | | |
| Занятия лекционного типа | Занятия семинарского типа | Групповые консультации | Индивидуальные консультации | Учебные занятия, направленные на проведение текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации | **Всего** | Выполнение домашних заданий | Подготовка рефератовит.п.. | **Всего** |
| Тема 1 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 2 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 3 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 4 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 5 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 6 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 7 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 8 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Текущий контроль успеваемости | 10 |  |  |  |  | 2 | 2 | 8 |  | 8 |
| Тема 9 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 10 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 11 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 12 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 13 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 14 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 15 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 16 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Текущий контроль успеваемости | 10 |  |  |  |  | 2 | 2 | 8 |  | 8 |
| Тема 17 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 18 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 19 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 20 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 21 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 22 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 23 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 24 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Текущий контроль успеваемости | 10 |  |  |  |  | 2 | 2 | 8 |  | 8 |
| Тема 25 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 26 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 27 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 28 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 29 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 30 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 31 | 4 | 2 |  |  |  |  | 2 | 2 |  | 2 |
| Тема 32 | 2 |  |  |  |  |  | 0 | 2 |  | 2 |
| Промежуточная аттестация  *экзамен*  *зачет* | 24 |  |  |  |  | 2 | 2 | 22 |  | 22 |
| **Итого** | 180 | 62 |  |  |  | 8 | 70 | 110 |  | 110 |

10. Перечень учебно-методического обеспечения для самостоятельной работы студентов по дисциплине (модулю):

Конспекты лекций, списки задач к лекциям, основная и дополнительная учебная литература.

11. Фонд оценочных средств для промежуточной аттестации по дисциплине (модулю).

* Перечень компетенций:
* Описание шкал оценивания*:*

*экзамен с оценкой по пятибалльной шкале*

*зачет («зачтено» или «незачтено»)*

* Критерии и процедуры оценивания результатов обучения по дисциплине (модулю), характеризующих этапы формирования компетенций.
* Типовые контрольные задания или иные материалы, необходимые для оценки результатов обучения, характеризующих этапы формирования компетенций.См. Приложения.

12. Ресурсное обеспечение:

Перечень основной учебной литературы: см. Приложение

Перечень дополнительной учебной литературы: см. Приложения

Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: см. Приложения.

Описание материально-технической базы: аудитории для проведения лекционных занятий.

13. Язык преподавания: русский (при необходимости – английский).

ПРИЛОЖЕНИЕ

1. ВЕРОЯТНОСТНО-СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ. «Вероятностно-статистические модели и их применение в медико-биологических исследованиях»
2. Преподаватель - проф. Е. Б. Яровая
3. Аннотация курса: Курс рассчитан на слушателей, планирующих использование статистических методов в медико-биологических исследованиях. Изложение ориентировано на применение пакетов при­кладных статистических программ и проиллюстрировано примерами из области биологии, медицины и генетики. Курс включает наиболее рас­пространенные вероятностно-статистические методы обработки данных.
4. Тематическое содержание курса

|  |  |
| --- | --- |
| Тема 1 | Задачи прикладной статистики. Статистика в медико-биологической практике. Особенности применения статистических методов в медицине. Примеры |
| Тема 2 | Основы доказательной медицины. О терминологии в клинической эпидемиологии. Примеры |
| Тема 3 | Случайный выбор. Генеральная совокупность и выборка. Репрезентативность выборки. Основные способы организации выборки. Примеры организации клинических испытаний. |
| Тема 4 | Эмпирическая функция распределения. Эмпирическая плотность распределения. Гистограмма. Примеры.  Оценивание параметров распределения по выборке. Свойства оценок: несмещен­ность, состоятельность, эффективность. Примеры |
| Тема 5 | Выборочные характеристики распределения. Выборочное среднее и выборочная дисперсия, их несмещенность. Медиана, мода, асимметрия, эксцесс, квантили. Примеры описания данных |
| Тема 6 | Метод моментов для получения оценок параметров. Оценки наибольшего правдоподобия. Примеры |
| Тема 7 | Понятие доверительного интервала. Метод построения доверительных интервалов. Доверительные интервалы для параметра *μ* в случае выборки из нормально распределенной генеральной совокупности со средним *μ* и дисперсией о2 : при известной дисперсии о2; при неизвестной дисперсии о2. Доверительные интервалы для параметра о2 в случае выборки из нормально распределенной генеральной совокупности со средним *μ* и дисперсией о2 : при известном среднем *μ*; при неизвестном среднем *μ*. |
| Тема 8 | Доверительный интервал для доли и разности долей. Ранги и ранжирование. Примеры |
| Тема 9 | Понятие статистической гипотезы. Проверка гипотез. Критическое множество. Про­стые и сложные гипотезы. Теорема Пирсона. Непараметрический критерий согласия Пирсона. Проверка ги­потезы F(t)= F0(t). Понятие о проверке простой гипотезы. H0: θ= θ0 при альтернативе H1: θ≠ θ0 . Ошибки 1-го и 2-го рода. Критерий, основанный на отношении правдопо­добия. Проверка статистических гипотез с помощью доверительных интервалов. |
| Тема 10 | Чувствительность и специфичность в клинических исследованиях. ROC-анализ. Практические трудности |
| Тема 11 | Выбор статистической модели. Проверка нормальности. Критерии согласия. Параметрические и непараметрические критерии. |
| Тема 12 | Анализ парных наблюдений. Парный *t-*критерий. Парный критерий Уилкоксона (Вилкоксона).  Анализ двух независимых выборок. Непарный *t-*критерий (случаи равных и неравных дисперсий). Критерий Манна-Уитни. |
| Тема 13 | Таблицы сопряженности признаков. Точный критерий Фишера для таблиц сопряженности 2х2. Критерий χ2 . Критерий Мак-Нимара. |
| Тема 14 | Анализ нескольких независимых выборок. Дисперсионный анализ по одному признаку для проверки равенства средних генеральных совокупностей. Непараметрический дисперсионный анализ по одному признаку с применением критерия Краскела-Уоллиса (Крускала-Уоллиса). Критерий медианы. |
| Тема 15 | Анализ повторный измерений. Дисперсионный анализ повторных измерений. Ранговый критерий Фридмана. |
| Тема 16 | Множественные сравнения нескольких независимых выборок. Множественный *t-*критерий. Критерий Тьюки. Критерий Шеффе. Непараметрические критерии Ньюмена-Кейлса и Даннета. |
| Тема 17 | Коэффициент корреляции как мера линейной зависимости случайных величин. Выборочный коэффициент корреляции Присона. Выборочный коэффициент корреляции Спирмена. Линейная регрессия и метод наименьших квадратов. Критерий значимости линии регрессии. |
| Тема 18 | Точечные оценки, доверительные интервалы и проверка гипотез o параметрах линии регрессии. Сравнение двух простых линейных регрессионных уравнений. Примеры. |
| Тема 19 | Множественная линейная регрессия. Множественная и частная корреляции. Пошаговая регрессия. |
| Тема 20 | Нелинейная регрессия. Логистическая регрессия. Бинарная логистическая регрессия. Отношение шансов. Доверительные интервалы для отношения шансов. Примеры регрессионных моделей в медицинских исследованиях. |
| Тема 21 | Планирование эксперимента. Выбор критерия. Рандомизация и слепой метод. Достаточно ли рандомизации? Анализ мощности. Определение объема выборки. Выбор мощности критерия. |
| Тема 23 | Дизайн клинических испытаний. Распространенные ошибки. Эффект множественных сравнений. Примеры статистически значимости эффектов в клинических испытаниях, обу­словленной исключительно большой численностью групп |
| Тема 24 | Основы теории общей линейной модели. Однофакторный дисперсионный анализ. Модели с фиксированными и случайными эффектами. Двухфакторный дисперсионный анализ. Примеры |
| Тема 25 | Общая программа факторного планирования. Дисперсионный анализ при помощи регрессии. Ковариационный анализ. |
| Тема 26 | Анализ выбросов. Проверка гипотез о векторах средних. |
| Тема 27 | Задачи классификации наблюдений. |
| Тема 28 | Пошаговый дискриминантный анализ. |
| Тема 29 | Анализ главных компонент. |
| Тема 30 | Факторный анализ. |
| Тема 31 | Многомерный дисперсионный анализ. |
| Тема 32 | Анализ выживаемости. Требования к анализу выживаемости. Построение кривой дожития методом Каплана-Мейера. Примеры. Критерии сравнения двух кривых дожития. Критерий сравнения трех и более кривых дожития. Построение модели Кокса пропорциональных рисков. |

1. Типовые контрольные задания или иные материалы, необходимые для оценки результатов обучения, характеризующих этапы формирования компетенций.

*Программа экзамена (или вопросы к устному зачету)*

1. Задачи прикладной статистики. Особенности применения статистических методов в медицине.
2. Основы доказательной медицины. О терминологии в клинической эпидемиологии. Примеры
3. Случайный выбор. Генеральная совокупность и выборка. Репрезентативность выборки. Основные способы организации выборки. Примеры организации клинических испытаний.
4. Эмпирическая функция распределения. Эмпирическая плотность распределения. Гистограмма. Примеры.
5. Оценивание параметров распределения по выборке. Свойства оценок: несмещен­ность, состоятельность, эффективность. Примеры
6. Выборочные характеристики распределения. Выборочное среднее и выборочная дисперсия, их несмещенность. Медиана, мода, асимметрия, эксцесс, квантили. Примеры описания данных
7. Метод моментов для получения оценок параметров. Примеры
8. Оценки наибольшего правдоподобия. Примеры
9. Понятие доверительного интервала. Метод построения доверительных интервалов.
10. Доверительные интервалы для параметра *μ* в случае выборки из нормально распределенной генеральной совокупности со средним *μ* и дисперсией о2 : при известной дисперсии о2; при неизвестной дисперсии о2.
11. Доверительные интервалы для параметра о2 в случае выборки из нормально распределенной генеральной совокупности со средним *μ* и дисперсией о2 : при известном среднем *μ*; при неизвестном среднем *μ*.
12. Доверительныq интервал для доли и разности долей.
13. Ранги и ранжирование. Примеры
14. Понятие статистической гипотезы. Проверка гипотез. Ошибка 1-ого рода. Критическое множество.
15. Про­стые и сложные гипотезы. Теорема Пирсона. Непараметрический критерий согласия Пирсона. Проверка ги­потезы F(t)= F0(t).
16. Понятие о проверке простой гипотезы. H0: θ= θ0 при альтернативе H1: θ≠ θ0 . Ошибки 1-го и 2-го рода. Критерий, основанный на отношении правдоподобия.
17. Чувствительность и специфичность в клинических исследованиях. ROC-анализ. Примеры. Практические трудности
18. Выбор статистической модели. Проверка нормальности. Критерии согласия. Параметрические и непараметрические критерии.
19. Анализ парных наблюдений. Парный *t-*критерий.
20. Анализ парных наблюдений. Парный критерий Уилкоксона (Вилкоксона).
21. Анализ двух независимых выборок. Непарный *t-*критерий (случаи равных и неравных дисперсий).
22. Анализ двух независимых выборок. Критерий Манна-Уитни.
23. Таблицы сопряженности признаков. Критерий χ2 .
24. Точный критерий Фишера для таблиц сопряженности 2х2. Критерий χ2 c поправкой на непрерывность Йейтса. Критерий Мак-Нимара.
25. Анализ нескольких независимых выборок. Дисперсионный анализ по одному признаку для проверки равенства средних генеральных совокупностей.
26. Анализ нескольких независимых выборок. Непараметрический дисперсионный анализ по одному признаку с применением критерия Краскела-Уоллиса (Крускала-Уоллиса).
27. Анализ нескольких независимых выборок. Критерий медианы.
28. Анализ повторный измерений. Дисперсионный анализ повторных измерений.
29. Анализ повторный измерений. Ранговый критерий Фридмана.
30. Множественные сравнения нескольких независимых выборок. Множественный *t-*критерий.
31. Множественные сравнения нескольких независимых выборок. Критерий Тьюки.
32. Множественные сравнения нескольких независимых выборок. Критерий Шеффе.
33. Множественные сравнения нескольких независимых выборок. Непараметрические критерии Ньюмена-Кейлса и Даннета.
34. Коэффициент корреляции как мера линейной зависимости случайных величин. Выборочный коэффициент корреляции Присона. Выборочный коэффициент корреляции Спирмена. Примеры.
35. Линейная регрессия и метод наименьших квадратов. Критерий значимости линии регрессии.
36. Точечные оценки, доверительные интервалы и проверка гипотез o параметрах линии регрессии.
37. Сравнение двух простых линейных регрессионных уравнений. Примеры
38. Множественная линейная регрессия. Множественная и частная корреляции.
39. Пошаговая регрессия.
40. Нелинейная регрессия. Логистическая регрессия. Бинарная логистическая регрессия.
41. Отношение шансов. Доверительные интервалы для отношения шансов. Примеры регрессионных моделей в медицинских исследованиях.
42. Планирование эксперимента. Выбор критерия. Рандомизация и слепой метод. Достаточно ли рандомизации?
43. Анализ мощности. Определение объема выборки. Выбор мощности критерия.
44. Дизайн клинических испытаний. Распространенные ошибки. Эффект множественных сравнений. Примеры статистически значимости эффектов в клинических испытаниях, обу­словленной исключительно большой численностью групп
45. Основы теории общей линейной модели.
46. Однофакторный дисперсионный анализ.
47. Модели с фиксированными и случайными эффектами.
48. Двухфакторный дисперсионный анализ. Примеры
49. Общая программа факторного планирования.
50. Дисперсионный анализ при помощи регрессии.
51. Ковариационный анализ
52. Анализ выбросов.
53. Проверка гипотез о векторах средних.
54. Задачи классификации наблюдений.
55. Пошаговый дискриминантный анализ.
56. Анализ главных компонент.
57. Факторный анализ.
58. Многомерный дисперсионный анализ.
59. Построение кривой дожития методом Каплана-Мейера. Примеры.
60. Критерии сравнения двух кривых дожития.
61. Критерий сравнения трех и более кривых дожития.
62. Построение модели Кокса пропорциональных рисков.

*Экзаменационные билеты (билеты к устному зачету) формируются в виде двух вопросов (А и Б) из указанного списка и одной задачи (В), примеры задач см. далее.*

Образцы билетов.

Билет №1.

А. Анализ двух независимых выборок. Непарный *t-*критерий (случаи равных и неравных дисперсий).

Б. Множественные сравнения нескольких независимых выборок. Критерий Даннета.

В. Выбрать критерий и проверить гипотезу об отсутствии связи между признаками:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тест на наличие заболевания: | Группа I (здоровые) | Группа 2 (больные) |
| отрицательный | 30 | 4 |
| положительный | 8 | 28 |

Билет №2.

А. Выборочный коэффициент корреляции Спирмена.

Б. Дисперсионный анализ повторных измерений.

В. Построить кривую дожития для выборки из 10 пациентов с несвоевременным лечением перитонита, в которой два пациента умерли в первые сутки, один − на второй день, один − на третий день и один − на девятый день после операции. Одного из пациентов перевели в другую клинику на седьмой день. Период наблюдения составил 10 дней с момента операции.

Билет №3

А. Логистическая регрессия.

Б. Критерии сравнения двух кривых дожития.

В. Придумать пример, когда применяется односторонний критерий Фишера.

1. Перечень основной и дополнительной учебной литературы, ресурсовинформационно-телекоммуникационнойсети «Интернет»:

Основная литература:

1. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ// M: “Мир”, 1982.
2. Гланц C. Медико-биологическая статистика// М:“Практика”, 1999.
3. Поллард Д. Справочник по вычислительным методам статистики// M: “Финансы и статистика”, 1982.
4. Тюрин Ю. Н., Макаров A. А, Анализ данных на компьютере// M: “Финансы и статисти­ка”, 1995.
5. Флетчер Р., Флетчер C., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины// М: “Медиа Сфера”, 1998.
6. Matthews D. E., Farewell V. T. Using and Understanding Medical Statistics// Basel: Karger, 3rd edition, 1996.
7. Pocock S. J. Clinical Trials. A Practical Approach// New York: John Wiley and Sons, 1984.
8. Sachs L. Applied Statistics/'/New York: Springer-Verlag, 1984.
9. Zar J. Н. Biostatistical Analysis// New Jersey: Prentice-Hall, Second Edition, 1984.

Дополнительная литература:

1. Ивченко Г. И., Медведев Ю. И., Чистяков А. В Сборник задач по математической ста­тистике// M: “Высшая школа”, 1989.
2. Methods and Applications of Statistics in Clinical Trials. Concepts, Principles, and Designs. Volume 1. Ed. N. Balakrishnan.// New Jersey: John Wiley and Sons, 2014.
3. Methods and Applications of Statistics in Clinical Trials. Planning, Analysis, and Inferential Methods. Volume 2. Ed. N. Balakrishnan.// New Jersey: John Wiley and Sons, 2014.

Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

http://lib.mexmat.ru/

<http://elibrary.ru/>

<http://www.mathnet.ru/>

<http://www.sciencedirect.com/>

<http://www.ams.org/mathscinet/>

http://new.math.msu.su/department/probab/index-k.html