



**Планирование поведенческих  
экспериментов в трансляционных  
исследованиях**

# Трансляционные исследования



«Исследования [которые] трансформируют научные открытия, полученные в результате лабораторных, клинических или популяционных исследований, в новые клинические инструменты и приложения, которые улучшают здоровье человека, снижая заболеваемость и смертность».

**МОДЕЛИРОВАНИЕ**

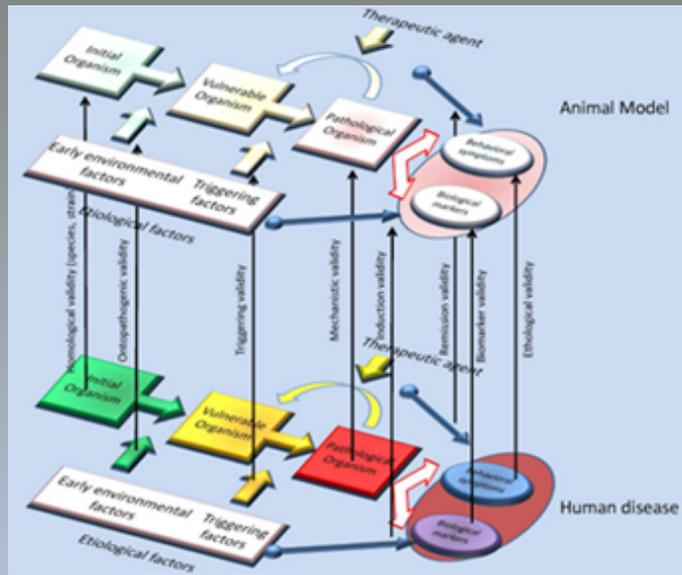
# Модельный организм (animal model)



**Модельный организм — это организм, используемый в качестве модели в исследованиях, направленных на то, чтобы изучить его свойства, его реакции на те или иные раздражители и перенести полученные результаты на свойства и реакции других организмов. Часто использование модельных организмов становится неизбежной необходимостью, когда речь идет об исследованиях на человеке, невозможных в силу этических или технических причин.**

# Модель заболевания

Этиологический фактор действует как пусковой фактор болезни.



**ПАТОГЕНЕЗ** начинается с повреждения, поломки, патологических реакций, инициирующих в свою очередь включение и формирование процессов компенсации.

# Специфика психических заболеваний

В мои аспирантские годы нашим отделением руководил Таксиархис Федорович Пападопулос. Он был не только хороший психиатр и хороший ученый, но и чудесный человек, талантливый, умный и добрый, обладавший превосходным чувством юмора. Выслушивая смелые гипотезы научной молодежи, он любил грустно пошутить. «Знаете, на кого мы похожи? — сказал он однажды.

— На людей, которые стоят на вечерней улице и смотрят на фасад дома напротив. В одних окнах горит свет, в других темно. Время от времени одно окно освещается, другое темнеет. Мы смотрим на это мигание огоньков и стараемся понять, о чем беседуют друг с другом обитатели дома».

Часть исследователей, которые работают в нашей области, изучает провода, выключатели и люстры в доме, который стоит на улице Пападопулоса. Другая часть занимается статистикой включения и выключения света в его квартирах. Третья расспрашивает жильцов, о чем они разговаривали вчера вечером. Остается найти между всем этим связь...

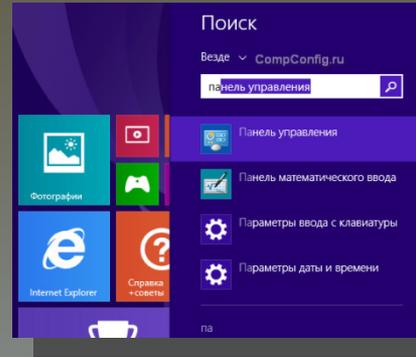
Ротштейн В.Г. "Психиатрия наука или искусство?"

# Метафора «неполадок в работе компьютера»



## «Железо»

Всё это может испортиться от неосторожного обращения, от попадания влаги, от перегрева — от чего угодно, но только не в результате воздействия вирусов.



## «Софт»

Набор алгоритмов, позволяющих управлять "железом"  
Софт может пострадать от вирусов запросто. Компьютер будет тормозить, глючить, зависать, рассылать спам, а то и вовсе впадёт в ступор.

**Без программ аппаратное обеспечение превращается в настоящее железо, а программы без аппаратного обеспечения превращаются в голую абстракцию, которая может работать только в воспаленном мозгу программиста-создателя.**

# «Железо» vs. «Софт»



Правда или миф, что вирус может физически повредить «железо» компьютера?

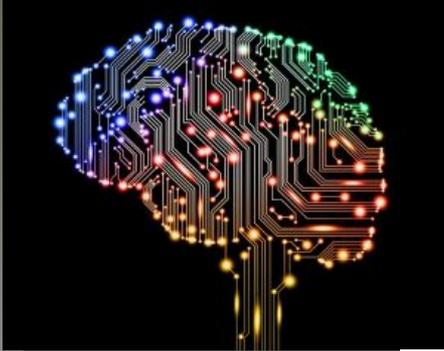
## Механик

Никто не удивится, если такая атака приведет к необратимому повреждению «железа» о любой придорожный столб.

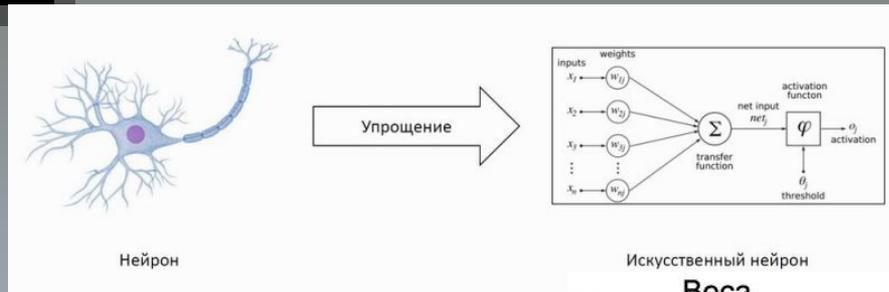


## Шофер

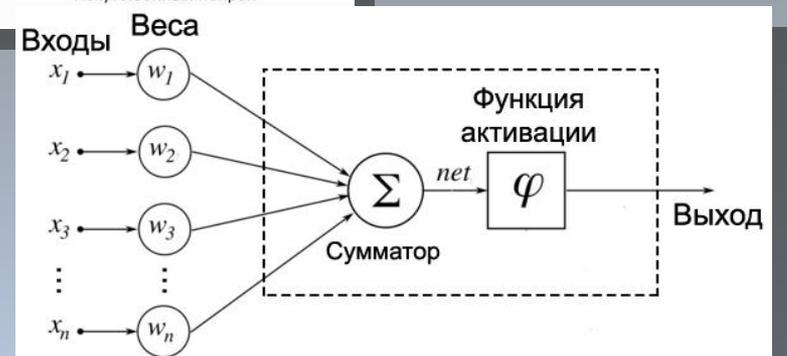
# Взаимодействие программных и аппаратных средств: нейросети



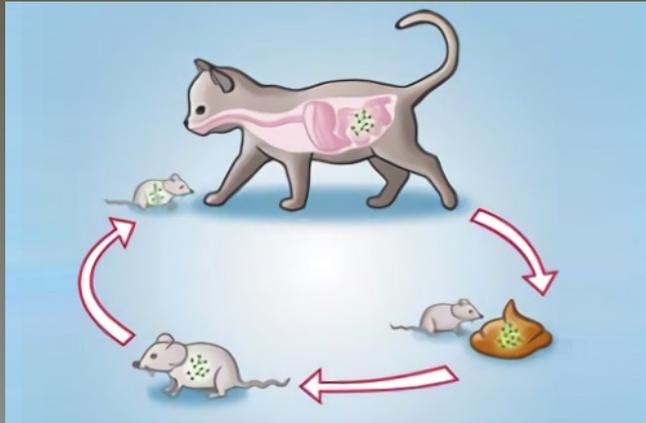
электронный нейрон – это некая воображаемая коробочка, у которой множество входных отверстий, а выходное – одно.



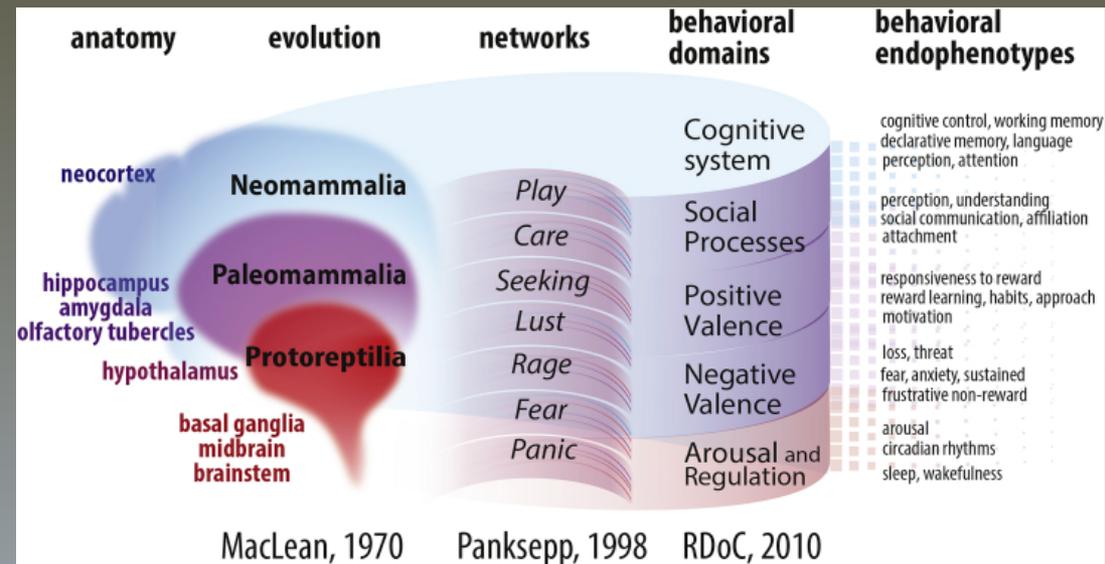
каждый нейрон является независимым и решает свою часть задачи так, как пожелает нужным. Грубо говоря, ему все равно, что там решил нейрон-сосед.



# Токсоплазмоз



# Трансляционные исследования, ориентированные на эндофенотип



Согласно системе RDoC, поведенческие эндофенотипы связывают 5 основных поведенческих доменов. Домены объективно различны, определяются конкретными нейронными сетями. Разделение сетей связано с различием в функциях, которые они выполняют (шкала аффективной неврологии, Panksepp, 1998). Это различие хорошо согласуется с концепцией постепенной эволюции мозга (MacLean, 1970).

Neurobiol Stress. 2017 Dec; 7: 47–56.

Published online 2017 Mar 25. doi: 10.1016/j.yjnstr.2017.03.003

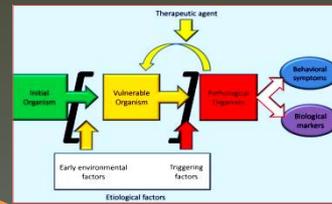
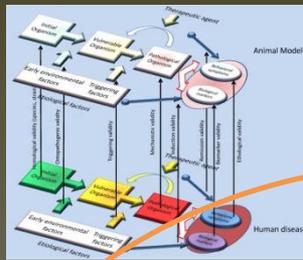
PMCID: PMC5377486

PMID: 28377991

Animal models in psychiatric research: The RDoC system as a new framework for endophenotype-oriented translational neuroscience

Elmira Anderzhanova,a,c,\*Thomas Kirmeier,b and Carsten T. Wotjaka

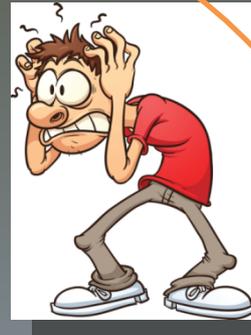
# Модель патогенеза



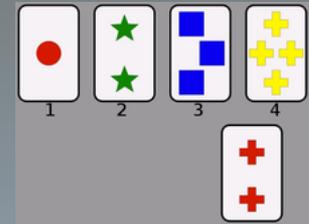
# Патогенез



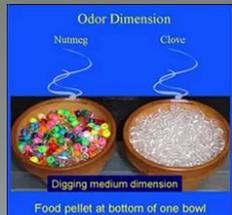
# Модельный организм



# Пациент



# Диагностический тест



# Реконструкция диагностического теста



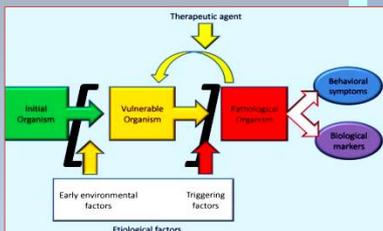
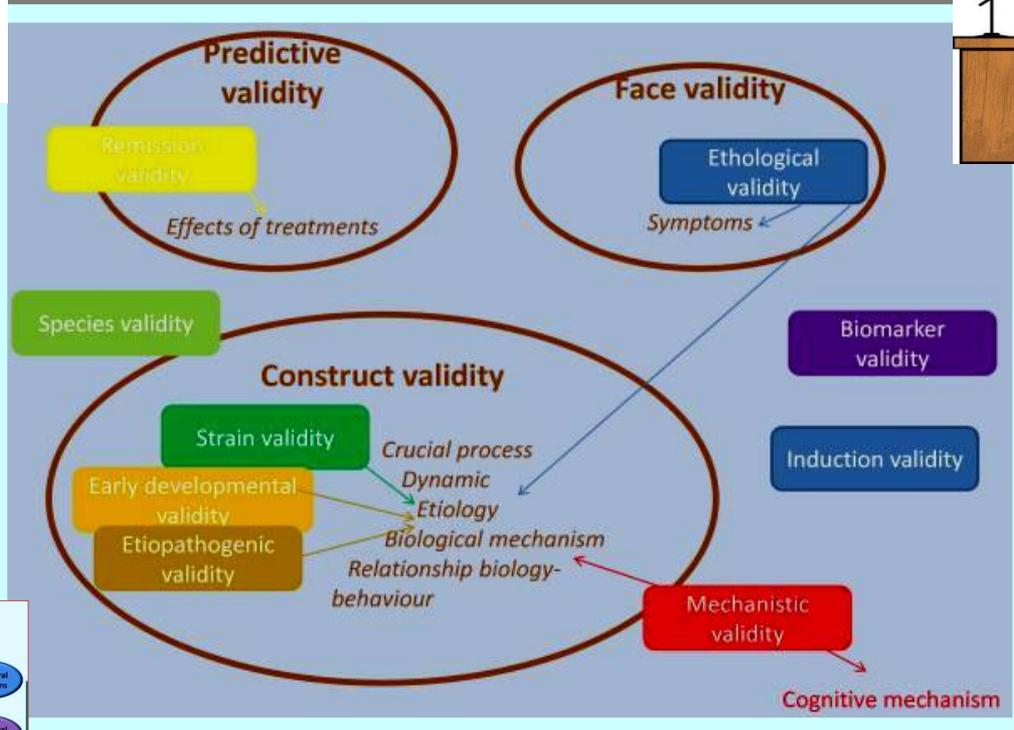
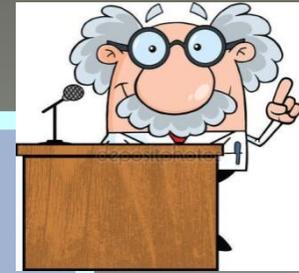
# «Доклиника»



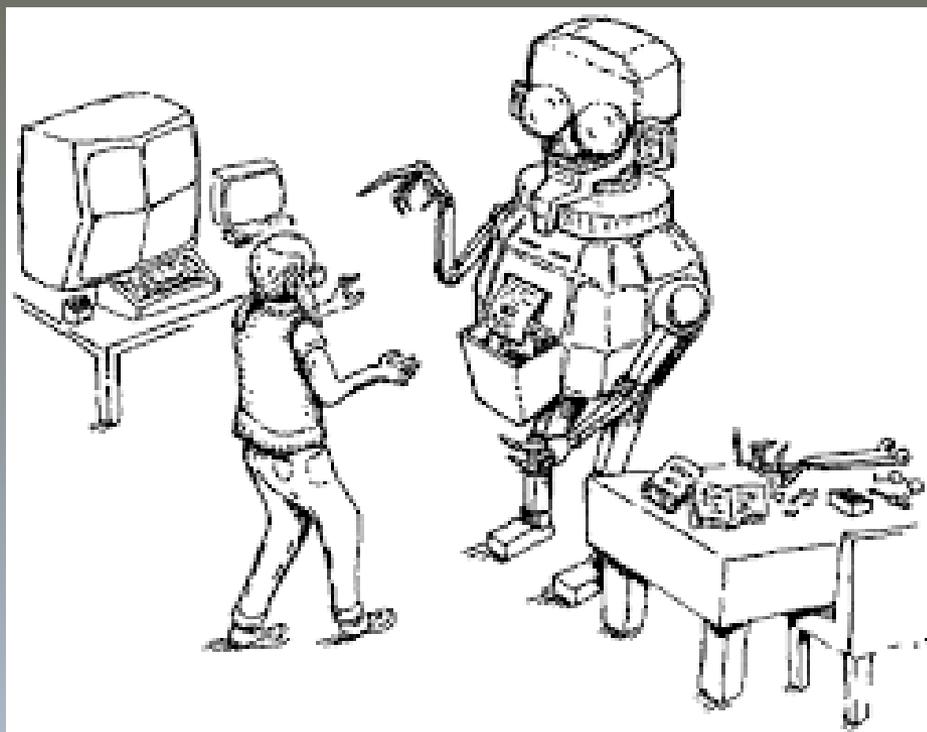
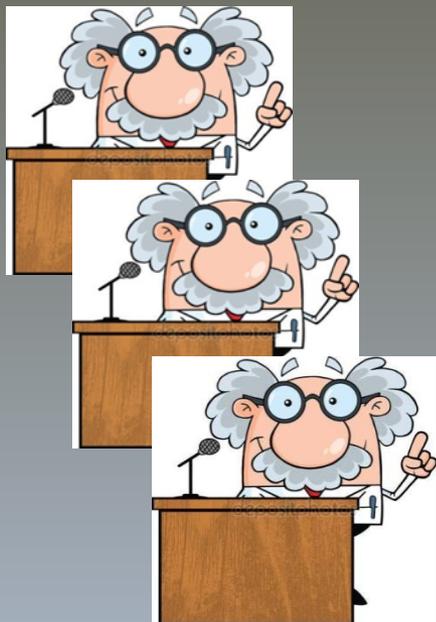
# «Клиника»

# Валидация [validation] —

проверка соответствия данных, получаемых в процессе имитации, реальному ходу явлений



# Механистическая («face») валидность модели (внешнее сходство по мнению экспертов)



**Тест Тьюринга**

# Парадокс «китайской комнаты» (Д. Сирл)

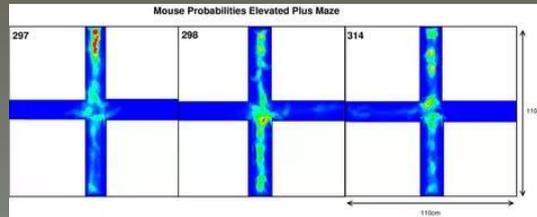


**Конструктивная валидность  
модели**

# Валидации подлежат:



Модельный  
организм



Диагностический тест



Эксперимент

[Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci](#). 2018 Mar 19;  
373(1742): 20170036.  
doi: [10.1098/rstb.2017.0036](https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0036)  
PMCID: PMC5790833  
Translational new approaches for investigating  
mood disorders in rodents and what they may  
reveal about the underlying neurobiology of major  
depressive disorder  
[Emma S. J. Robinson](#)

Методика

# Валидация теста

**Дискриминантная валидность** характеризует точность измерения выбранного параметра

**Конвергентная валидность**: сходство результатов с другими тестами, измеряющими тот же параметр.

**Предиктивная валидность**: предсказание результатов, полученных с помощью другого теста.

Pharmacol Res Perspect. 2016 Apr; 4(2): e00223.

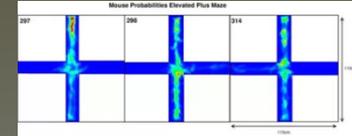
Published online 2016 Mar 8. doi: 10.1002/prp2.223

PMCID: PMC4804324

Preclinical animal anxiety research – flaws and prejudices

Abdelkader Ennaceur corresponding author 1 and Paul L. Chazot 2

# Валидация теста «Приподнятый крестообразный лабиринт»



Pharmacol Biochem Behav. 2009 May; 92(3): 413–423.

doi: 10.1016/j.pbb.2009.01.006

## Effects of pretest manipulation on elevated plus-maze behavior in adolescent and adult male and female Sprague-Dawley rats

Tamara L. Doremus-Fitzwater, Elena I. Varlinskaya, and Linda Patia Spear\*

**Анксиолитики (диазепам) увеличивают длительность пребывания животных в открытых рукавах лабиринта по сравнению с закрытыми рукавами.**

**Анксиогенные вещества (пентилентетразол) оказывают противоположное действие**

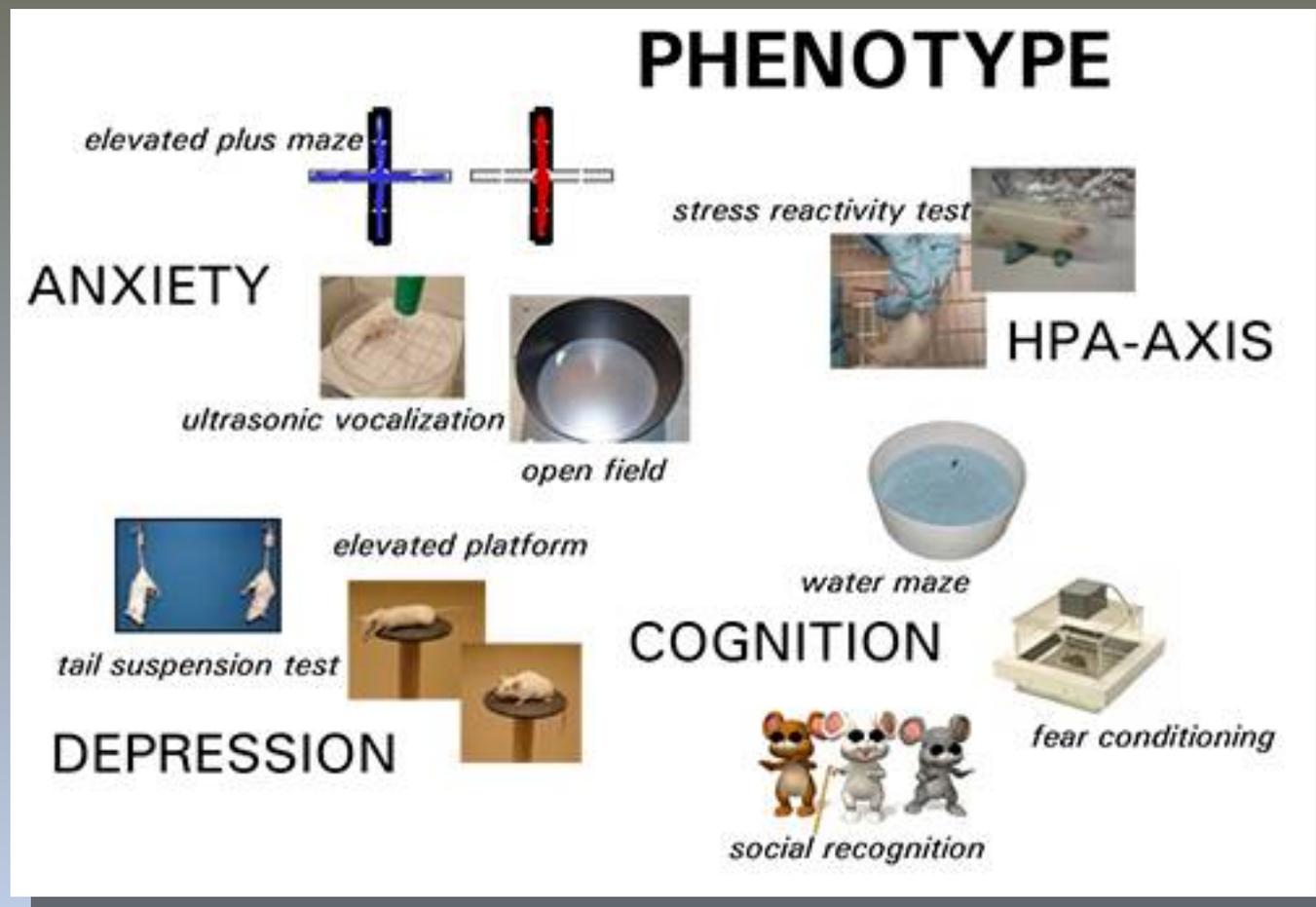
**Вещества, которые не влияют на уровень тревожности (галоперидол) не оказывали влияния на данный показатель.**

**Концентрация кортикостерона плазмы крови была выше у животных, чаще посещающих открытые рукава.**



# Валидация модельного организма

**HAB/LAB mice as an animal model to simulate anxiety disorders and comorbid depression**



# Валидация методики в лаборатории

Утверждаю:

Руководитель организации

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 года

## ПРОГРАММА внедрения методов измерений (МИ)

\_\_\_\_\_ (название МИ)

1. **Срок внедрения МИ:** с \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.201\_\_ по \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.201\_\_.
2. **Цель внедрения:** изучение новой МИ, отсутствующей в области аккредитации ИЛ, изучение актуализированной МИ (*нужное подчеркнуть*).
3. **Лицо, ответственное за внедрение МИ:** \_\_\_\_\_  
(должность, ф.и.о.)
4. **Перечень оборудования, необходимого для внедрения МИ:**  
В наличии в ИЛ:  
- \_\_\_\_\_  
Требуется дополнительное приобретение:  
- \_\_\_\_\_
5. **Подготовка оборудования (выбираются нужные значения):**  
- поверка СИ: \_\_\_\_\_;  
(наименование оборудования, данные о поверке)  
- аттестация ИО: \_\_\_\_\_  
(наименование оборудования, данные об аттестации)  
- проверка технического состояния ВО: \_\_\_\_\_  
(наименование оборудования, данные о результатах технического состояния)
6. **Производство анализа, сбор данных.**
7. **Оформление отчета внедрения новой МИ.**

Исполнитель \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
подпись

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
инициалы фамилия

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ год.

# Внутренняя валидность: критерий качества эксперимента, (степень достоверности результатов)

## Угрозы внутренней валидности

**История (фон)**- события, которые происходят во время эксперимента наряду с воздействием экспериментального фактора,

**Естественное развитие**(изменения в испытуемых, которые не связаны с измеряемыми событиями, а являются следствием течения времени (например, усиление голода или усталости и т.п.);

**Эффекты тестирования**- влияние ранее выполненных испытуемыми заданий на результаты повторного испытания (эффект "первого замера", опыт участия в других экспериментах и тестированиях);

Погрешность, **нестабильность измерительного инструмента**- неисправность технических средств, нестабильность уровня внимания наблюдателей, изменения в их физическом и психическом состоянии;

**Статистическая регрессия**- дрейф крайних, отличающихся от остальных, показателей в сторону средней величины;

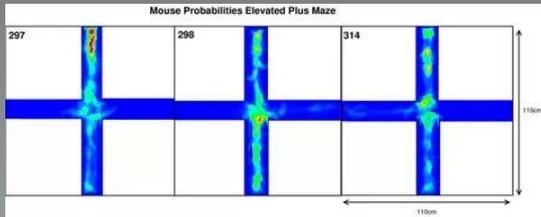
**Отбор испытуемых**- неэквивалентность экспериментальной и контрольной групп по составу;

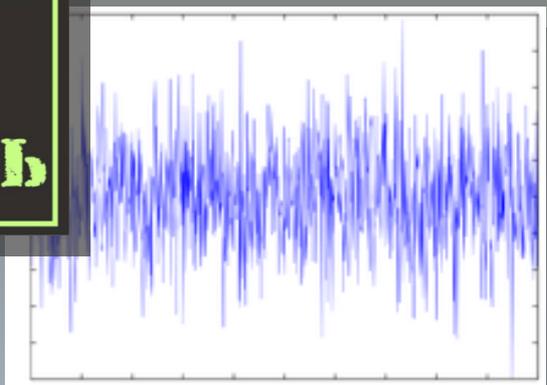
**Отсев в ходе эксперимента**- неравномерное выбывание испытуемых из экспериментальной и контрольной групп перед тем, как эксперимент кончается;

**Взаимодействие между отбором и естественным развитием**, которое может приниматься за эффект экспериментального фактора.

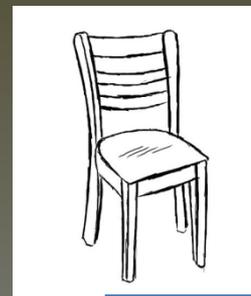
## Translational new approaches for investigating mood disorders in rodents and what they may reveal about the underlying neurobiology of major depressive disorder

[Emma S. J. Robinson](#)





**Включить белый шум  
тобы ослабить влияние  
других звуков**



Не менее 120см



# Стандартные операционные процедуры (СОП)



**Документирование оптимального способа выполнения работ применительно к каждой конкретной ситуации на определенном предприятии с его материалами, людьми, оборудованием и расположением.**



**Внешняя  
валидность:  
шанс не получить по хотя бы  
одной из гипотез различия,  
выбрав других испытуемых,**

**В. Н. Дружинин  
Экспериментальная  
психология**

**<http://zavantag.com/docs/index-16703332-1.html?page=20>**

# Угроза внешней валидности: шанс не получить по хотя бы одной из гипотез различия, выбрав других испытуемых,

**Предварительное тестирование**- возможное изменение или увеличение восприимчивости испытуемых к экспериментальному воздействию под влиянием предварительного тестирования (реакции испытуемых, прошедших предварительное тестирование, будут нерепрезентативны по отношению к тем, кто этому не подвергался);

**Эффекты взаимодействия отбора испытуемых и экспериментального фактора**- зарегистрированный эффект свойствен только для данной группы, не проявляется в других частях изучаемой совокупности;

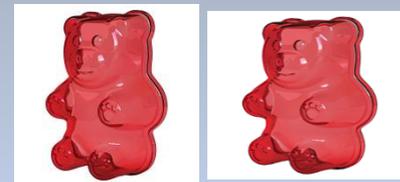
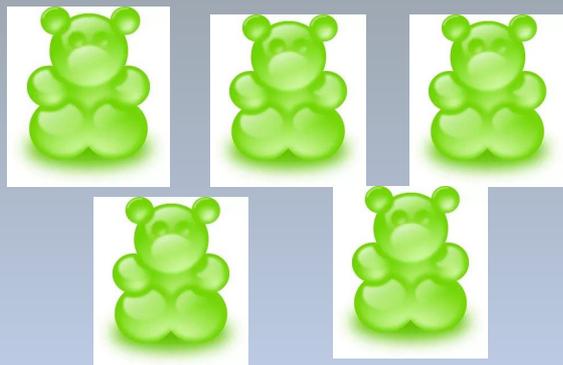
**Условия организации эксперимента, вызывающие реакцию на эксперимент** -поэтому некорректно распространять полученные данные на испытуемых, подвергающихся воздействию экспериментального фактора в неэкспериментальных условиях);

**Взаимная интерференция экспериментальных воздействий**, нередко возникающая, когда одни и те же испытуемые подвергаются нескольким воздействиям, поскольку влияние более ранних воздействий, как правило, не исчезает.

# Наблюдение



# Квазиэкспериментальный план



# Рандомизация



**Первая техника** - распределение случайным образом (P.). Это значит, что любой испытуемый имеет равные шансы попасть в любую группу.  
**Способы формирования групп - простейший генератор или таблица случайных чисел.** Следует, однако, учитывать, что P. не гарантирует равенства групп по важным для исследователя показателям.

2, 8, 14, 9, 5, 12, 17, 15, 1, 7,

10, 13, 11, 19, 4, 20, 3, 6, 18, 16

**Вторая техника** - распределение по условиям (попарный отбор, метод "копий-пар") **Экспериментальная и контрольные группы состояются из индивидов, эквивалентных по значимым для экспериментатора параметрам.**

# Предварительное тестирование

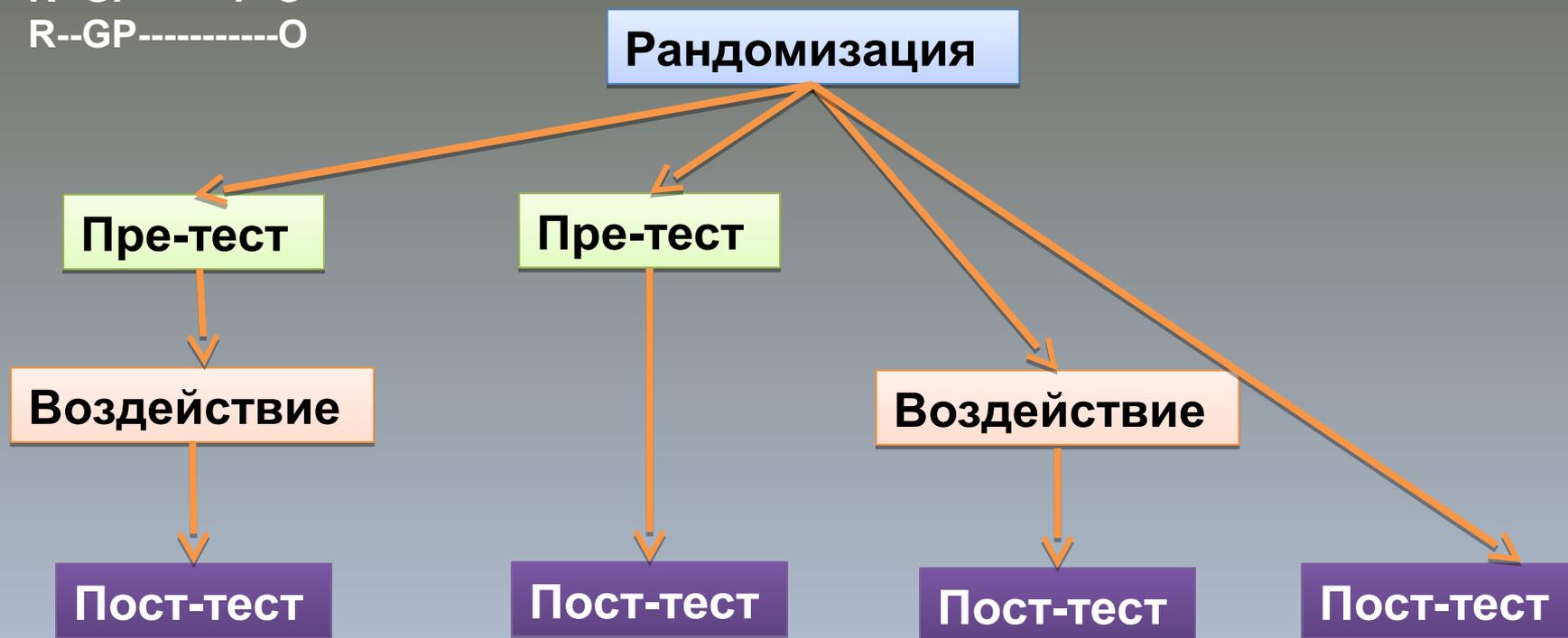
Solomon Four Group

R--GP--O--T--O

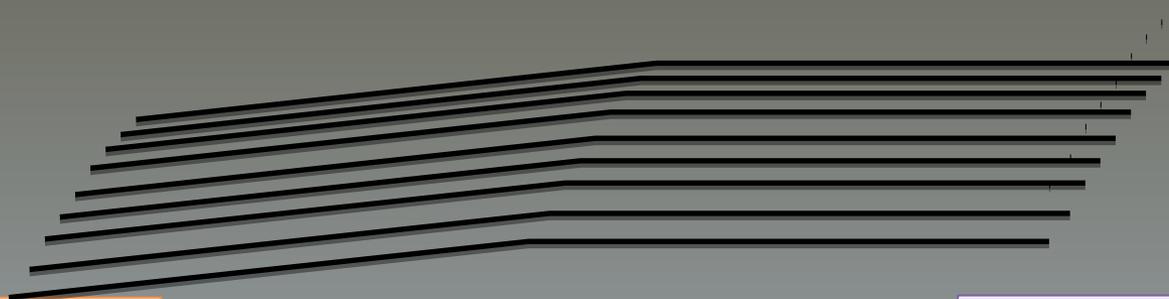
R--GP--O-----O

R--GP-----T--O

R--GP-----O



# Проблема множественных сравнений



«Активный контроль»

«Опыт»

При построении  $m$  выводов вероятность того, что хотя бы один из них будет неверным, равна  $1-(1-\alpha)^m$ , что достаточно велико уже при небольших  $m$ . Например, при  $\alpha=0.05$  и  $m=5$  эта вероятность составляет около 22.6%. Данная проблема получила название проблемы множественных сравнений (multiple comparisons; multiple testing problem).

**Статистика множественных сравнений в  
ассоциативных исследованиях полиморфизма  
ДНК:**

# **Кошмар Бонферрони**

**Рубанович А.В.**

*Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН*

# Как же избежать фальшивых открытий?

При проведении  $m$  независимых статистических тестов на уровне значимости  $\alpha$ , вероятность хотя бы одного фальшивого результата должна быть

$$1 - (1 - \alpha)^m < 0.05$$



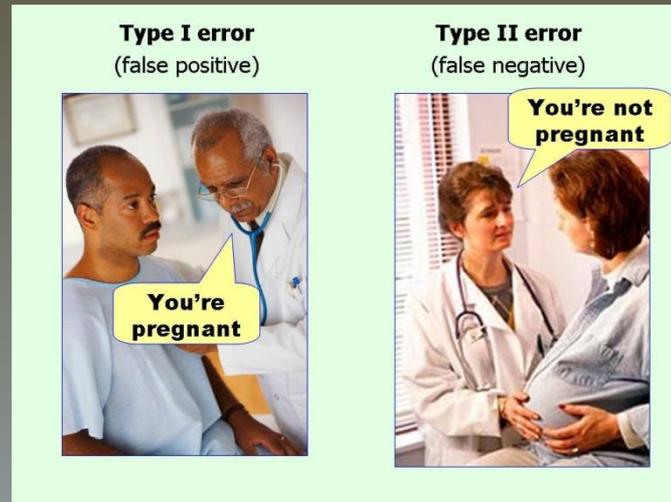
$$\alpha = 1 - (1 - 0.05)^{1/m} \approx \frac{0.05}{m}$$

## Правило Карло Бонферрони (1935):

При проведение  $m$  независимых статистических тестов значимы только те результаты, для которых

$$p < \frac{0.05}{m}$$

# Метод Benjamini & Hochberg (1995)



Суть предложенного подхода заключается в том, что вместо контроля над групповой вероятностью ошибки первого рода выполняется контроль над ожидаемой долей ложных отклонений (англ. *false discovery rate, FDR*) среди всех отклоненных гипотез.

# Алгоритм Benjamini & Hochberg

Предполагает их метод всего лишь три шага:

1. Выстраивание всех полученных для  $M$  нулевых гипотез  $H(i)$  уровней значимости  $p(i)$  в порядке возрастания;

Пусть шесть гипотез проверено было, и в них получили мы  $p$  равные 0,001, 0,003, 0,009, 0,037, 0,043, 0,140.

2. Последовательная проверка неравенства  $p(i) \leq i \cdot \alpha / M$  начиная с  $i=M$  по убыванию;

Проверив неравенство  $p(i) \leq i \cdot 0,05/6$ , начиная с  $i=6$ , мы обнаружим, что верно оно для  $i=3$ ,

3. Отвержение всех нулевых гипотез  $H(1)..H(k)$ , где  $k$  — первое  $i$  для которого выполняется указанное неравенство.

Это нам позволяет отвергнуть первые три нулевые гипотезы. А два результата, «статистически значимых на уровне  $p < 0,05$ », не значимы стали с учетом коррекции.

# Результаты теста на беременность производства ООО «Поживем – увидим»



**Специфичность =  $d / (b+d) = 2/3 = 66\%$  Чувствительность =  $a / (a+c) = 2/3 = 66\%$**

Число истинноположительных результатов:  $a=2$ ;  
Число ложноположительных результатов:  $b=1$ ;  
Число ложноотрицательных результатов  $c=1$ ;  
Число истинноотрицательных результатов  $d=2$ .

$$\begin{aligned} \text{ПЦ}^+ &= a / (a+b) \\ &= 2/3 = 66\% \end{aligned}$$

## Обследовали 100 000 человек

Из них 99.9% здоровых =  
99 900

Среди 99 900 здоровых  
тест выявит 0.1%  
«больных»  
(ложноположительный  
результат) = 999 человек

Из них – 0.1% больных =  
100 человек

Среди 100 больных тест  
выявит 90%  
(истинноположительный  
результат) = 90 человек

В сумме тест будет положительным у 1089  
человек, из которых реально больных будет  
только 90 = 8.3%





Покровский В.И., Брико Н.И. - Общая  
эпидемиология с основами  
доказательной медицины. , ГЭОТАР-  
Медиа, 2012  
2-е издание

<https://studfiles.net/preview/6068208/>

# Психология статистики



# "я все знал наперед",

## Амос Тверски:

*«Слишком часто мы не можем предсказать, что произойдет; но после того, как это произошло мы уверены, что предсказали. Эта «способность» представляет собой важный, хотя и тонкий, недостаток в наших рассуждениях. Это заставляет нас думать, что существует менее неопределенный мир, чем на самом деле...»*

**Такая ошибка может вызвать психологическую самоуверенность в полученных результатах.**

Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Mar 13; 115(11): 2600–2606.

doi: 10.1073/pnas.1708274114

PMCID: PMC5856500

PMID: 29531091

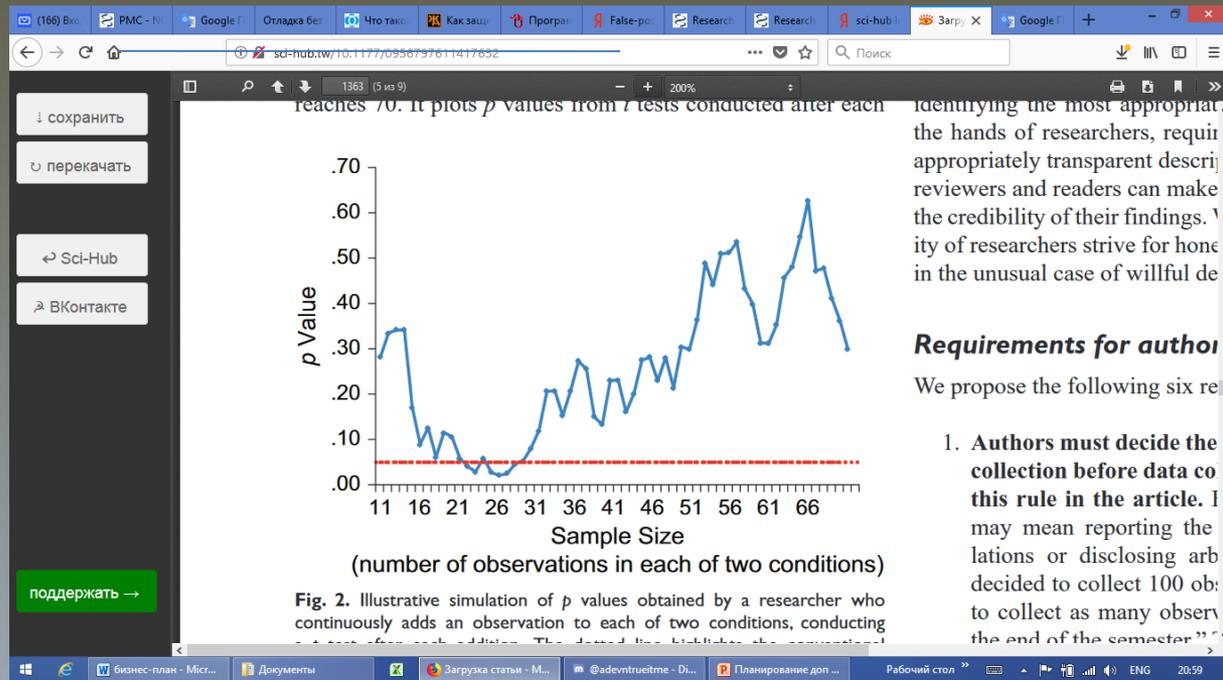
Sackler Colloquium on Improving the Reproducibility of Scientific Research

Psychological and Cognitive Sciences

The preregistration revolution

Brian A. Nosek, Charles R. Ebersole, Alexander C. DeHaven, and David T. Mellora

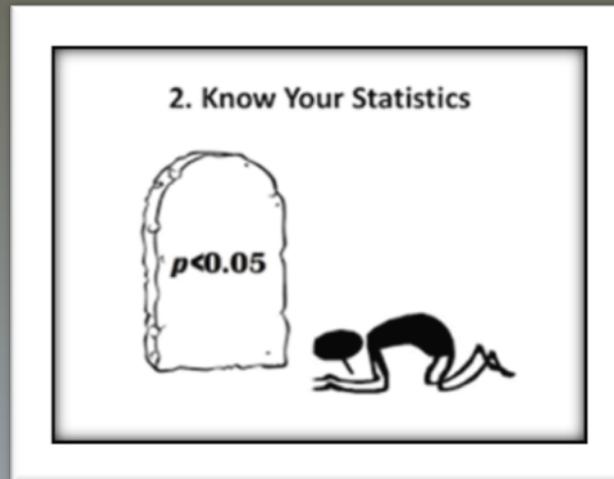
Интуитивно кажется, что если эффект значителен при небольшом размере выборки, тогда он обязательно будет значительным для более крупной выборки.



Psychol Sci. 2011 Nov;22(11):1359-66. doi: 10.1177/0956797611417632. Epub 2011 Oct 17. False-positive psychology: undisclosed flexibility in data collection and analysis allows presenting anything as significant. Simmons JP1, Nelson LD, Simonsohn U.

<http://sci-hub.tw/10.1177/0956797611417632>

# P-хакеры



**«Если достаточно долго мучить данные, то они признаются в чем угодно»**

P- хакинг



День рождения: 17 августа

Сравнение выборок

$P < 0.05$

Вывод: ВСЕ студенты, родившиеся 17 августа, предпочитают мороженое «Лакомка» ( $P < 0.05$ )

# «Заявленные» публикации (preregistration )

- 1. Авторы должны принять решение о прекращении сбора данных до начала сбора данных и сообщить об этом правиле в статье.**
- 2. Авторы должны собирать не менее 20 наблюдений на точку, или же дать убедительное обоснование стоимости сбора данных.**
- 3. Авторы должны перечислить все переменные, собранные в исследовании**
- 4. Авторы должны сообщать обо всех экспериментальных условиях, в том числе и о неудачных манипуляциях.**
- 5. Если какие-то наблюдения были удалены, авторы должны сообщить о статистических результатах, которые получились бы, если бы эти наблюдения были включены.**
- 6. Если анализ включает ковариаты, авторы должны сообщать о статистических результатах анализа без них.**

Ковариата – это переменная, которая может влиять на взаимосвязь между изучаемыми переменными, однако сама по себе интереса не представляет.

# «Заявленные» публикации (preregistration ) в России

Дорогие друзья!

Большое спасибо за то, что проявили интерес к инициативе заявленных исследований.

Мы готовы предоставить Вам форму для загрузки заявки первого этапа и подробное описание содержания этой заявки с рекомендациями, ограничениями и прояснением того, что и когда Вас ждёт.

Всё это доступно по ссылке - <https://goo.gl/forms/fhdY89OmVcZyD3Xw2>.

Ещё раз обращаем Ваше внимание на формальные ограничения (ждём заявку до 7 ноября, объём - 1000-3000 слов). Требования к содержанию этого текста также находится по ссылке выше.

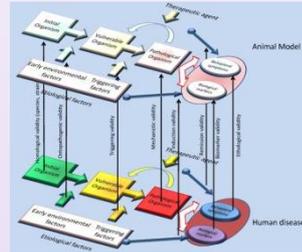
Удачи! Очень ждём Ваши работы.

Любые вопросы задавайте в ответном письме, оперативноотреагируем.

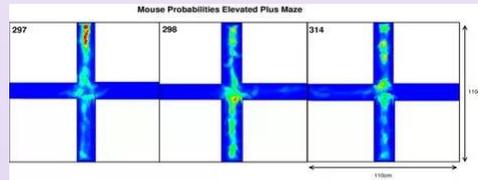
С уважением,  
Илья Захаров и Александр Фенин  
+7-916-821-78-89

# Поведенческий эксперимент в трансляционных исследованиях:

Валидированная  
авторами  
модель  
механизма  
заболевания



Валидированный  
авторами  
диагностический  
тест



Валидированный  
авторами  
модельный  
организм



Валидированная  
авторами  
методика

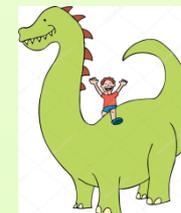
[Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.](#) 2018 Mar 19;  
373(1742): 20170036.  
doi: [10.1098/rstb.2017.0036](https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0036)  
PMCID: PMC5790833  
Translational new approaches for investigating mood  
disorders in rodents and what they may reveal about  
the underlying neurobiology of major depressive  
disorder  
[Emma S. J. Robinson](#)



СОП



Дизайн  
эксперимента.



Обработка данных



**Благодарю за внимание**