

УДК 378.147:61

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-4\(22\)-130-137](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-4(22)-130-137)

Івашук Олена Володимирівна кандидат фізико-математичних наук, доцент кафедри біологічної фізики, медичної апаратури та інформатики, Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, <https://orcid.org/0000-0002-6439-0306>

Івашук Дмитро Олегович студент медичного факультету №1, Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, <https://orcid.org/0000-0003-4765-7109>

МЕТОДИКА ФОРМУВАННЯ У СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ НАВИЧОК ВИКОРИСТАННЯ ЛАТИНСЬКИХ КВАДРАТІВ ДЛЯ ПЛАНУВАННЯ МЕДИЧНОГО ЕКСПЕРЕМЕНТУ

Анотація. Організація медичний експерименту є важливою складовою діяльності лікаря. Від неї залежить швидкість і якість надання медичних послуг, а також їх економічна доцільність. Важливим етапом підготовки експерименту є його планування. Метою планування експерименту є знаходження таких умов і правил проведення дослідів, при яких вдається отримати надійну, достовірну та повну інформацію про об'єкт з найменшими затратами ресурсів та часу, а також представити цю інформацію в компактній і зручній формі з кількісною оцінкою точності.

Сьогодні рядом науковців доведено, що суттєво покращує планування експериментів використання латинських квадратів. Вони дозволяють отримати найбільш точні результати дослідження при оптимальній кількості випробувань, що дає можливість заощадити час та кошти. З'явилося багато публікацій присвячених плануванням експериментів, у тому числі медичних, з використанням цього підходу.

Вміти здійснювати планування повинен кожен лікар. Відповідні навички він може здобути, ще під час навчання в університеті. Почати їх формування доцільно на заняттях з медичної фізики вивчаючи модуль «Основи теорії ймовірності і елементи статистики».

У статі описано методику формування у студентів медиків навичок здійснення планувань експериментів за допомогою латинських квадратів. Вона складається з таких основних етапів: вивчення основних понять (латинський квадрат, ортогональні латинські квадрати); обґрунтування доцільності планування експериментів з використанням латинських квадратів; детальний розбір прикладів такого планування; творча робота, яка полягає у розробці студентами власних прикладів. Продовжити формування цих

навичок варто продовжити під час вивчення курсів «Соціальна медицина» та «Біостатистика».

Ключові слова: медичний експеримент, планування, латинський квадрат, ортогональні латинські квадрати.

Ivashchuk Olena Volodymyrivna Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Ph.D, Associate Professor, Department of Biophysics, Informatics and Medical Equipment, National Pirogov Memorial Medical University, 56 Pyrogo St., Vinnytsya, 21018, <https://orcid.org/0000-0002-6439-0306>

Ivashchuk Dmytro Olehovych Student of Medical Faculty №1, National Pirogov Memorial Medical University, 56 Pyrogo St., Vinnytsya, 21018, <https://orcid.org/0000-0003-4765-7109>

THE METHOD OF FORMING THE SKILLS OF USING LATIN SQUARES FOR PLANNING A MEDICAL EXPERIMENT IN MEDICAL STUDENTS

Abstract. The organization of a medical experiment is an important component of a doctor's activity. The speed and quality of providing medical services, as well as their economic feasibility, depend on it. An important stage of experiment preparation is its planning. The purpose of experiment planning is to find such conditions and rules for conducting experiments under which it is possible to obtain reliable and complete information about the object with the least expenditure of resources and time, as well as to present this information in a compact form.

Today, a number of scientists have proven that the use of Latin squares significantly improves the planning of experiments. Latin squares allow you to get the most accurate research results with the optimal number of tests, which makes it possible to save time and money. There have been many publications devoted to planning experiments, including medical ones, using this approach.

Every doctor should be able to plan. He can acquire the relevant skills even while studying at the university. It is advisable to start their formation in medical physics classes by studying the module "Fundamentals of probability theory and elements of statistics".

The article describes the method of forming medical students' skills in planning experiments using Latin squares. It consists of the following main stages: study of basic concepts (Latin square, orthogonal Latin squares); substantiating the expediency of planning experiments using Latin squares; detailed analysis of examples of such planning; creative work, which consists in the development of students' own examples. It is worth continuing the formation of these skills while studying the courses "Social Medicine" and "Biostatistics".

Keywords: medical experiment, planning, Latin square, orthogonal Latin squares.

Постановка проблеми. У медицині кожне нове відкриття знаменує якщо не збереження життя, то хоча б полегшення тяжких недугів для значної кількості людей. Однак при кожному відкритті на певній стадії дослідження виникає необхідність перевірити на людині засіб або метод, результати дії яких неможливо з достовірністю передбачити, тобто свідомо піддати людину або навіть групу людей невідомим, можливо, небезпечним впливам. Такого типу дослідження є медичним експериментом.

Медичний експеримент - це доклінічне або перше клінічне проведення науково обґрунтованого методу діагностики, лікування, профілактики, застосування нових лікарських речовин з терапевтичною або науковою метою, а також створення контрольованих або керованих умов для вивчення біологічних процесів в людському організмі.

Важливим етапом проведення експерименту, від якого залежить його успішність, якість і достовірність отриманих даних, є його планування.

Метою планування експерименту є знаходження таких умов і правил проведення дослідів, при яких вдається отримати надійну, достовірну та повну інформацію про об'єкт з найменшими затратами ресурсів та часу, а також представити цю інформацію в компактній і зручній формі з кількісною оцінкою точності. Значно підвищити якість планування та спростити його можна використовуючи латинські квадрати.

Навички планування експериментів є базовими для студентів вищих навчальних медичних закладів і можуть бути сформованими на перших заняттях з медичної фізики у модулі «Основи теорії ймовірностей та математичної статистики»

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Співробітниками Інституту фізики Землі імені О. Ю. Шмідта Чирковим С. Є., Тедером Р. І., Протодьяконовим М. М., Мордашовим В. М. [1] було теоретично доведено та експериментально підтверджено, що планування досліджень на основі латинських квадратів дозволяє в десятки разів скоротити обсяг експериментальних робіт при встановленні множинної кореляції різних факторів один від одного. Грошовим Т. А. [2], Одинцовою В.М., Бідненко О.С. [3], Качапут О.І. [4] наведено приклади таких планувань в медицині. Питання навчання студентів організації експерименту з використанням латинських квадратів залишається відкритим.

Мета статті - опис методики формування у студентів-медиків навичок по плануванню медичного експерименту за допомогою латинських квадратів.

Виклад основного матеріалу. Формування у майбутніх лікарів навичок планування експерименту варто почати з обґрунтування доцільності використання латинських квадратів на цьому важливому етапі кожного медичного дослідження. Разом зі студентами з'ясовуємо, що метою кожного експериментального дослідження є встановлення об'єктивних закономірностей, що виражаються залежностями між різними факторами. Вчимося розрізняти первинні і вторинні чинники, що характеризують процес. Відмічаємо, що

часто вторинні фактори залежать від кількох первинних. Щоб виявити вплив первинного фактору, потрібно надати йому не менше 4-5 різних значень або варіантів. Але для цього необхідно провести значну кількість випробувань. Так, наприклад, для повного дослідження впливу чотирьох факторів, кожен з яких може приймати по 5 значень, потрібно виконати $5^4 = 625$ різних комбінацій експериментів. Стільки експериментів, зазвичай, провести неможливо і дослідники вимушені обмежуватися лише незначною їх частиною. Студенти роблять висновок, що потрібно отримати найбільш точні результати дослідження при оптимальній кількості випробувань, що дає можливість заощадити час та кошти.

Наступним кроком навчання є введення понять латинського квадрату, ортогональних латинських квадратів та детальний розгляд прикладів, які демонструють як саме латинські квадрати використовуються у плануванні медичних експериментів.

Розглядаємо такі приклади:

Приклад 1. Необхідно з'ясувати ефективність вітамінів групи В, а саме В₁ В₂ В₃ В₅ В₆ для людей різного віку і в різні проміжки дня [5].

Розіб'ємо день на 5 часових проміжків, позначивши їх окремими літерами:

- А. 07:00 – 10:00.
- В. 10:00 – 13:00.
- С. 13:00 – 16:00.
- Д. 16:00 – 19:00.
- Е. 19:00 – 22:00.

При цьому, ми хочемо дізнатися ще й ефективність використання вітамінів для людей з 20 до 70 років. Знову розіб'ємо цей період на 5 проміжків:

- А. 20-30 років
- Б. 30-40 років
- В. 40-50 років
- Г. 50-60 років
- Д. 60-70 років

Задля того, щоб вітаміни охоплювали всі вікові і всі добові проміжки, при цьому не повторюючись ми застосовуємо розміщення за правилом латинського квадрата. Результати цього розміщення відображено у таблиці 1.

Таблиця 1

Латинський квадрат планування дослідження ефективності ліків для пацієнтів різного віку взаємності від часу вживання

	А	В	С	Д	Е
А	В ₁	В ₂	В ₃	В ₅	В ₆
Б	В ₆	В ₁	В ₂	В ₃	В ₅
В	В ₅	В ₆	В ₁	В ₂	В ₃
Г	В ₃	В ₅	В ₆	В ₁	В ₂
Д	В ₂	В ₃	В ₅	В ₆	В ₁

Таким чином, кожен з різновидів вітамінів знаходиться одразу в різних умовах. Це була приведена задача, при розв'язанні якої застосовувався латинський квадрат з метою уникнення впливу джерел неоднорідностей.

Приклад 2. Досліджується ефективність трьох видів ліків b_1, b_2, b_3 (фактор В) на трьох категоріях пацієнтів c_1, c_2, c_3 (фактор С). Пацієнти лікувались в трьох лікарнях a_1, a_2, a_3 (фактор А). З кожної лікарні взяли по 12 пацієнтів: четверо представляли категорію c_1 , четверо – категорію c_2 і четверо – категорію c_3 . Загальне число пацієнтів кожної категорії – 12.

На результат експерименту можуть вплинути такі фактори, як індивідуальна особливість кожного пацієнта (в даному випадку – особливості здоров'я кожного, вік, рід занять), та попереднє лікування, а саме – досвід лікарів різних лікарень.

Для того, щоб позбутись впливу першого фактору достатньо щоб кожна з категорій пацієнтів приймала всі види ліків в кожній з трьох лікарень, тобто проведемо експеримент за планом наведеним у таблиці 2:

Таблиця 2

Латинський квадрат планування дослідження ефективності трьох видів ліків для трьох категорій пацієнтів з врахуванням лікарні, до якої здійснюється госпіталізація

	b_1	b_2	b_3
a_1	c_3	c_2	c_1
a_2	c_2	c_1	c_3
a_3	c_1	c_3	c_2

При плануванні цього експерименту використовується латинський квадрат порядку 3, оскільки фактор С складається з трьох елементів c_1, c_2, c_3 .

Далі розглядаємо складніші експерименти. З цією метою введемо поняття ортогональних латинських квадратів. Два латинських квадрати порядку n називаються *ортогональними*, якщо при їх накладанні отримуємо знову латинський квадрат.

Приклад 3. Потрібно перевірити 5 норм дозування п'яти різних препаратів для п'яти мишей.

Доцільно задіяти стільки мишей, скільки видів дозування ми перевіряємо (в даному випадку п'ять). Відповідно для кожної миши будемо перевіряти окремий препарат.

Отже, візьмемо латинський квадрат п'ятого порядку (таблиця 3). Його рядкам поставимо у відповідність X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 – норми дозування. Позначимо через C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 – різні препарати, а через O_1, O_2, O_3, O_4, O_5 – мишей.

Таблиця 3

Латинський квадрат перевірки норм дозування на мишах

	O_1	O_2	O_3	O_4	O_5
C_1	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5
C_2	X_2	X_3	X_4	X_5	X_1
C_3	X_3	X_4	X_5	X_1	X_2
C_4	X_4	X_5	X_1	X_2	X_3
C_5	X_5	X_1	X_2	X_3	X_4

Проведення експерименту відповідно до латинського квадрату дасть можливість перевірити кожне з п'яти видів дозування на кожній з п'яти мишей кожним препаратом. Це усуне ефекти неоднорідностей, викликані різними дозами і різними препаратами.

Якщо ще врахувати, що праздатність мишей залежить від дня робочого тижня (п'ять днів a_1, a_2, a_3, a_4, a_5), то взявши латинський квадрат, ортогональний до першого та зіставивши з ним різні дні тижня, доб'ємося ще й усунення джерела неоднорідностей, пов'язаного з неоднаковою продуктивністю мишей протягом тижня, тому що кожний препарат, кожна миша і кожен вид дозування буде брати участь в експерименті точно один раз щодня. Результати представлено у таблиці 4.

Таблиця 4

Латинський квадрат перевірки норм дозування на мишах
з врахуванням дня тижня

	O_1	O_2	O_3	O_4	O_5
C_1	x_1a_1	x_2a_2	x_3	x_4a	x_5a_5
C_2	x_2a_3	x_3a_4	x_4	x_5a	x_1a_2
C_3	x_3a_5	x_4a_1	x_5	x_1a	x_2a_4
C_4	x_4a_2	x_5a_3	x_1	x_2a	x_3a_1
C_5	x_5a_4	x_1a_5	x_2	x_3a	x_4a_3

Приклад 4. Вивчення впливу музики різних стилів, різної гучності, якості звучання та способу програвання на емоційний стан людини.

Виберемо такі характеристики музики:

1. Стиль: рок-музика; естрадна музика; психоделічна музика (L_1, L_2, L_3).
2. Гучність музики: голосна, помірна, тиха (M_1, M_2, M_3).
3. Якість звучання: якісне, середньої якості, неякісне (A, B, C).
4. Вид: «живе» звучання; аналоговий запис; цифровий запис (α, β, γ).

Для врахування всіх даних експеримент організуємо відповідно до латинського квадрата (таблиця 5).

Таблиця 5

Латинський квадрат перевірки впливу музики з різними характеристиками на емоційний стан людини

	L_1	L_2	L_3
M_1	$A\alpha$	$B\beta$	$C\gamma$
M_2	$B\beta$	$C\gamma$	$A\alpha$
M_3	$C\gamma$	$A\alpha$	$B\beta$

Таким чином, в експерименті буде задіяно 9 варіантів впливу (на перетині змінних).

Після пояснення зазначених прикладів, для засвоєння методики побудови латинських квадратів пропонуємо студентам виконати творче завдання: скласти свої приклади медичних експериментів і пояснити як ефективно здійснити їх планування. Воно стає завершальним кроком у формуванні потрібних нам навичок.

Висновки. Вміння здійснювати планування медичних експериментів є важливою навичкою, яку можуть здобути студенти навчаючись в університеті. Почати її формування потрібно на практичних заняттях з медичної фізики і продовжити під час вивчення курсів «Соціальна медицина» та «Біостатистика», де студенти вивчають алгоритми проведення медичних досліджень.

Перспективою подальших досліджень є розробка методик, що дозволяють спростити проведення різних етапів експерименту.

Література:

1. Протодьяконов М.М., Тедер Р.И. Методика рационального планирования экспериментов. Москва: Наука, 1970. 76 с.
2. Грошовий Т.А. Проектування якості при створенні лікарських засобів за допомогою математичного планування експерименту. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 1. С. 21-27.

3. Одинцова В.М., Бідненко О.С. Обґрунтування вибору допоміжних речовин з метою створення таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату методом вологої грануляції (частина 2). *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, №2(24). С. 156-161.

4. Качапут О.І. Вибір якісного складу лікарського препарату у формі суспензії для ін'єкцій на основі субстанцій бетаметазону дипропіонату та бетаметазону натрію фосфату. *Фармаком*. 2016. №1. С. 59-66.

5. Іващук Д.О. Раціональне планування експериментів з використанням латинських квадратів. XVII Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2020». Вінниця, 2020. С. 164.

References:

1. Protodyakonov, M.M. & Teder, R.I. (1970). *Metodyka ratsyonalnoho planyrovanyia eksperymentov* [Methodology of rational planning of experiments]. Moscow: Nauka [in Russian].

2. Groshovy, T.A. (2007). *Proektuvannia yakosti pry stvorenni likarskykh zasobiv za dopomohoiu matematychnoho planuvannia eksperymentu* [Quality design in the creation of medicinal products using mathematical planning of the experiment]. *Farmatsevtychnyi chasopys*, № 1, (pp. 21-27) [in Ukrainian].

3. Odintsova, V.M. & Bidnenko, O.S. (2017). *Obgruntuvannya viboru dopomizhnykh rechovin z metoyu stvorennia tabletok adamantan-1-amoniyu 2-((5-(adamantan-1-il)-4-fenil-4N1,2,4-triazol-3-il)tio)acetatu metodom vologoyi granulyaciyi (chastina 2)* [Justification of the choice of auxiliary substances for the purpose of creating tablets of adamantan-1-ammonium 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-phenyl-4H1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate by the method of wet granulation (part 2)]. *Aktualni pitannya farmacevtichnoyi i medichnoyi nauki ta praktiki*, Vol. 10, № 2(24), (pp. 156-161) [in Ukrainian].

4. Kachaput, O.I. (2016). *Vibir yakisnogo skladu likarskogo preparatu u formi suspenziyi dlya in'yekcij na osnovi substancij betametazonu dipropionatu ta betametazonu natriyu fosfatu*. [Selection of a high-quality composition of a medicinal preparation in the form of a suspension for injections based on the substances betamethasone dipropionate and betamethasone sodium phosphate]. *Farmakom*, №1, (pp. 59-66) [in Ukrainian].

5. Ivashchuk, D.O. (2020). *Racionalne planuvannya eksperimentiv z vikoristannyam latynskikh kvadrativ* [Rational planning of experiments using Latin squares]. XVIII Naukovo-praktichna konferenciya studentiv ta molodih vchenih z mizhnarodnoyu uchastyu «Pershiy krok v nauku — 2020», Vinnicya [in Ukrainian].