



О.В. Шредер
Н.Д. Бунятян
Д.В. Горячев
Р.Д. Сюбаев
Г.Н. Енгальчева
А.Д. Кузнецова
В.В. Косенко

Математическое прогнозирование эффективности лекарственных средств в доклинических исследованиях

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Шредер Ольга Васильевна; shredrov@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Проведение доклинических исследований лекарственных средств в соответствии с рекомендациями отечественных и зарубежных регуляторных органов в целом позволяет минимизировать риски выявления серьезных нежелательных явлений у пациентов на этапе клинических исследований, однако с учетом современных аналитических тенденций разработка новых прогностических подходов к повышению надежности и точности оценок безопасности остается актуальной. **Цель работы:** разработка и апробация методических подходов к комплексной оценке на доклиническом этапе исследований ключевых факторов риска и математическому прогнозированию пользы и риска применения лекарственных средств у человека. **Материалы и методы:** в исследовании были использованы информационно-аналитический и статистические методы. Материалами послужили сводные данные доклинического изучения протекторных свойств фабомотизола, отечественные и зарубежные нормативные документы, содержащие описание принципов и методов доказательной медицины, в частности байесовской статистики и прогностических методов исследования. **Результаты:** представлены математические подходы подтверждения статистической достоверности и прогностической значимости результатов доклинической оценки безопасности лекарственных средств на основе байесовской статистики, в частности коэффициента весомости доказательств (WoE), информационной ценности (IV), нормализованной плотности (ND). В зависимости от объема оцениваемых данных коэффициент WoE может применяться как для определения весомости доказательств отдельных показателей, так и совокупности показателей отдельных тестов или целой батареи тестов, оцениваемых в исследованиях общетоксического действия, репродуктивной токсичности, генотоксичности и других исследований, характеризующих состояние жизненно важных органов при оценке безопасности лекарственных средств. **Выводы:** предложенная методика позволяет оценить весь объем информации, полученный в доклинических исследованиях лекарственных препаратов. Критерии в виде коэффициентов WoE и IV в рамках доклинической оценки безопасности лекарственных средств могут использоваться для оценки пользы и риска применения лекарственных средств, включая препараты, разрабатываемые непосредственно для беременных женщин и детей.

Ключевые слова: весомость доказательств; информационная ценность; математическое прогнозирование; доклинические исследования; фабомотизол

Для цитирования: Шредер О.В., Бунятян Н.Д., Горячев Д.В., Сюбаев Р.Д., Енгальчева Г.Н., Кузнецова А.Д., Косенко В.В. Математическое прогнозирование эффективности лекарственных средств в доклинических исследованиях. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(3):315–330. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-315-330>

O.V. Shreder 
N.D. Bunyatyan 
D.V. Goryachev 
R.D. Syubaev 
G.N. Engalycheva 
A.D. Kuznetsova 
V.V. Kosenko 

Mathematical Prediction of the Efficacy of Medicinal Products in Preclinical Studies

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Olga V. Shreder; shrederov@expmed.ru

ABSTRACT

Generally, preclinical studies of medicines conducted in accordance with national and international regulatory recommendations allow minimising the risks of detecting serious adverse events in patients at the stage of clinical trials. Nevertheless, current analytical trends motivate the development of new prognostic approaches aimed at improving the reliability and accuracy of safety assessments. **The aim of this study** was to develop and test methodological approaches to comprehensive preclinical assessment of the key risk factors associated with the use of medicinal products in humans and to mathematical prediction of the corresponding benefits and risks. **Materials and methods:** the study combined information analysis and statistics; it used consolidated preclinical data on the protective properties of fabomotizole and national and international regulatory documents describing the principles and methods of evidence-based medicine, in particular, Bayesian statistics and prognostic research methods. **Results:** The article presents mathematical approaches developed to confirm the statistical reliability and prognostic significance of the results of preclinical assessment of the safety of medicines, based on Bayesian statistics, in particular, the concepts of weight of evidence (WoE), information value (IV), and normalised density (ND). Depending on the volume of the evaluated data, the WoE can be used to determine the weight of evidence of single variables, as well as entire groups of variables from individual tests or whole test panels, considered in the studies of general toxic effects, reproductive toxicity, genotoxicity and other studies characterising the condition of vital organs when evaluating the safety of medicines. **Conclusions:** The developed methodology allows evaluating the entire volume of information obtained in preclinical studies of medicinal products. The criteria in the form of WoE and IV in preclinical safety assessment of medicines can be used to estimate the benefits and risks of using medicines, including the products developed specifically for children and pregnant women.

Key words: weight of evidence; information value; mathematical prediction; preclinical studies; fabomotizole

For citation: Shreder O.V., Bunyatyan N.D., Goryachev D.V., Syubaev R.D., Engalycheva G.N., Kuznetsova A.D., Kosenko V.V. Mathematical prediction of the efficacy of medicinal products in preclinical studies. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv* = *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(3):315–330. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-315-330>

Введение

Современные подходы к управлению рисками здоровью базируются на обеспечении контроля безопасности на всех этапах фармацевтической разработки лекарственных средств и соблюдении главного принципа — превышение пользы над рисками назначения фармакотерапии.

В этой связи неотъемлемой частью фармацевтической разработки лекарственных средств являются доклинические исследования (фармакологические, общетоксикологические, токсико-

кинетические, фармакокинетические исследования, в том числе изучение генотоксичности и репродуктивной токсичности у животных). Выводы о безопасности применения лекарственного средства по результатам доклинических исследований осуществляются в соответствии с требованиями отечественных и зарубежных нормативных документов, из которых основными являются ГОСТ Р 56701-2015, ГОСТ Р 57689-2017, Руководство Евразийской экономической комиссии

№ 202, ICH M3(R2)¹. Согласно этим документам, заключительные выводы о безопасности исследуемых лекарственных средств прежде всего строятся на оценке их фармакологического воздействия на основные системы жизненно важных органов, в частности сердечно-сосудистую, центральную нервную, дыхательную системы и желудочно-кишечный тракт, а также другие органы в соответствии с их значимостью для функций организма человека.

Вышеуказанные требования и рекомендации ведущих регуляторов фармацевтических рынков сводятся к единым подходам к контролю безопасности применения препаратов на основе принципов лабораторной практики, включающих применение широкого спектра методов тестирования и критериев оценки факторов риска (данных о побочных эффектах, степени влияния на основные системы жизненно важных органов). Значительно меньше в фармацевтической регуляторной практике освещены вопросы экстраполяции на человека данных, выявленных при изучении животных моделей, фармакологических эффектов и связанных с этими эффектами способов математического прогнозирования пользы и риска применения лекарственных средств [1].

В этом отношении может быть эффективным использование на этапе доклинической разработки лекарственных средств математических моделей на основе байесовских оценок, широко применяющихся сегодня в доказательной медицине. Адаптация и применение методов доказательной медицины в доклинических исследованиях, в частности вероятностной статистики, необходима для получения точных и достоверных сведений о пользе и риске фармакологических эффектов и научно обоснованного принятия решения о целесообразности дальнейшей разработки лекарственного средства с участием человеческой популяции. Кроме того, такой подход позволит на этапе доклинической разработки определять важные для планирования клинических исследований критерии выбора первичных конечных точек

эффективности, предполагать риски в плане оценок безопасности и на основе математически подтвержденных у животных фармакологических эффектов, более тщательно проводить отбор показаний для применения изучаемого лекарственного средства и режимов дозирования для различных популяций пациентов. Решение этих вопросов представляет собой актуальную проблему, в частности относительно выбора методов и критериев прогностической оценки, позволяющих минимизировать риски непредвиденных фармакологических эффектов при планировании клинических исследований с участием человека и особенно в случаях, когда лекарственное средство разрабатывается для применения в особых группах пациентов — беременных женщин и детей².

Цель работы — разработка и апробация методических подходов к комплексной оценке на доклиническом этапе исследований ключевых факторов риска и математическому прогнозированию пользы и риска применения лекарственных средств у человека.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели разработан научно-методический подход к комплексной оценке и прогнозированию риска применения лекарственных средств на основе байесовской статистики, ассоциированной с методами доказательной медицины, для подтверждения априорной и апостериорной вероятностей гипотез о наступлении положительных или отрицательных событий [2, 3]:

$$P(A|B) = P(B|A) \times P(A) / P(B), \quad (1)$$

где A и B — события, $P(A|B)$ — условная вероятность того, что событие A произойдет относительно события B , с учетом того, что уже произошло событие B относительно события A ($P(B|A)$, которое имеет то же значение, что и отношение A и B , но наоборот) и $P(A)$, а также $P(B)$ — предельные вероятности события A и события B соответственно.

¹ ГОСТ Р 56701-2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств.

ГОСТ Р 57689-2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Выявление токсического действия на репродуктивную функцию и мужскую репродуктивную функцию.

Решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

ICH M3(R2) Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals, 2020.

² Проект Методических рекомендаций «Применение математического моделирования в доклинических исследованиях в целях проведения клинических исследований с участием особых популяций», выполненный в рамках рабочей программы НИР ФГБУ «НЦЭСМП» по этапу № 2 НИР «Разработка руководств по проведению научной экспертизы новых и зарегистрированных лекарственных препаратов для медицинского применения».

Прогнозирование осуществлялось на базе модификации описанной модели Байеса и представлении в виде коэффициентов весомости доказательств (WoE) и информационной ценности (IV) данных о фармакологических эффектах, наблюдаемых у животных моделей в доклинических исследованиях в концепции оценки отношения рисков [2–4].

При разработке подхода для расчета коэффициентов весомости доказательств (WoE) и информационной ценности (IV) данных о фармакологических эффектах, наблюдаемых у животных моделей в доклинических исследованиях, с целью их экстраполяции и реализации прогнозных решений в клинические исследования с участием человека учитывали схемы, применяемые в моделировании кредитного риска в проектах маркетинговой аналитики [4].

Математическое выражение, определяющее коэффициент WoE, имеет вид:

$$\text{WoE} = \ln \left(\frac{\% \text{ положительных событий}}{\% \text{ отрицательных событий}} \right). \quad (2)$$

Для достоверности оценки весомости доказательств дополнительно определяли связь между нормализованной плотностью распределения вариационного ряда данных (ND) и весовым коэффициентом, то есть отношением частоты W^+ (доля положительных весов отдельного теста) (частная оценка) к суммарной доле положительных весов по батарее тестов (комплексная оценка):

$$\text{ND} = \frac{\text{доля положительных весов (частная оценка)}}{\text{суммарная доля положительных весов (комплексная оценка)}}. \quad (3)$$

Стандартизацию данных, то есть пропорциональное масштабирование данных для снятия ограничений между полученными исходными (абсолютными) значениями и результатом их логарифмического преобразования для облегчения взвешивания и сравнения различных индексных данных осуществляли в соответствии с выражением [2–4]:

$$\text{ND} = \exp(W^+). \quad (4)$$

Математическое выражение, определяющее информационную ценность (IV), имеет вид [2–4]:

$$\text{IV} = \sum (\% \text{ положительных событий} - \% \text{ отрицательных событий}) \times \text{WoE}. \quad (5)$$

Показатель IV предназначен для выбора важных переменных в прогностической модели и помогает ранжировать переменные на основе их важности относительно фармакологических эффектов.

Апробацию научно-методического подхода для частной и комплексной оценки фармакологического воздействия на животных и прогнозирования пользы и риска применения лекарственных средств у человека, проводили с использованием сводных данных оригинальных исследований протекторных и корригирующих свойств фабомотизола, применяемого на фоне экспериментального моделирования тератогенеза [5–8]. Спектр показателей для оценки и прогноза фармакологических эффектов фабомотизола включал стандартный набор характеристик, используемых в токсикологических исследованиях и подробно описанных в отечественных и зарубежных методических документах³. Результаты моделирования экспериментального тератогенеза и фармакологической коррекции аномалий развития получены в лабораторных условиях с использованием белых беспородных крыс [5–9].

Результаты и обсуждение

Методический подход к прогнозированию эффективности и безопасности применения лекарственных средств в человеческой популяции разрабатывался на базе модификации исходной модели Байеса в концепции оценки отношения рисков с представлением результатов в виде коэффициентов WoE и IV фармакологических эффектов, установленных у животных моделей в доклинических исследованиях.

Исходная модель Байеса, позволяющая рассчитывать вероятность события при условии, что произошло другое статистически взаимосвязанное с ним событие, имеет вид уравнения (1). При условии, что для событий A и B $P(B) \neq 0$ знание о событии B влияет на степень

³ ГОСТ Р 56701-2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств.

ГОСТ Р 57689-2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Выявление токсического действия на репродуктивную функцию и мужскую репродуктивную функцию.

Решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

ICH M3(R2) Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals, 2020.

уверенности в том, что произойдет событие A , когда известен знаменатель математического выражения и есть вероятность наступления события B , при этом необходимо оценить вероятность наступления события A , апостериорные вероятности пропорциональны числителю в соответствии с выражением $P(A|B) \propto P(A) P(B|A)$ (пропорциональность A для данного B). Таким образом, апостериорная вероятность⁴ пропорциональна априорной вероятности⁵ наступления события [2, 3].

Модификация этой модели в концепции оценки и прогнозирования рисков применения лекарственных средств в человеческой популяции (априорной вероятности) на базе знания о фармакологических эффектах, установленных у животных моделей (апостериорной вероятности), может быть представлена в виде коэффициентов весомости доказательств (WoE) и информационной ценности (IV). Таким образом, модификация исходной модели Байеса имеет вид математического выражения, подходящего для прогнозирования рисков применения лекарственных средств, и может быть представлена в виде целевого показателя WoE в соответствии с (2).

В процессе теоретической проработки и практической апробации предложенного метода было показано, что в зависимости от объема оцениваемых данных коэффициент WoE может

применяться для определения весомости доказательств как отдельных показателей тестов (глюкоза, мочевины, креатинин, данные электрокардиограммы, показатели артериального давления и т.д.), так и отдельных тестов (гематологические, биохимические, физиологические и другие исследования) или целой батареи тестов, включающих большой перечень параметров и состояний, оцениваемых в целостных исследованиях общетоксического действия, репродуктивной токсичности, генотоксичности и других исследований безопасности лекарственных средств².

Для повышения достоверности оценки весомости доказательств дополнительно определяют связь между нормализованной плотностью распределения вариационного ряда данных и весовым коэффициентом по формуле (3). Стандартизацию данных для облегчения сравнения индексов (табл. 1) осуществляли в соответствии с выражением (4).

Математическая модель (5) может применяться в исследованиях прогнозирования вероятности появления каких-либо эффектов/событий в будущем на основе анализа имеющихся данных.

Определение и интерпретацию показателя «Информационная ценность», рассчитанного по формуле (3), осуществляют на основе табличных значений (табл. 2).

Таблица 1. Связь между нормализованной плотностью и весовым коэффициентом

Table 1. The relationship between the normalised density and the weight

Интерпретация <i>Interpretation</i>	$(W^*)^{**}$	$ND = \exp(W^*)$
Положительный <i>Positive</i>	>0	>1
Низкая чувствительность для оценивания* <i>Low sensitivity for evaluation*</i>	0	1
Отрицательный <i>Negative</i>	<0	$0-1$

* $ND = 1$ соответствует нулевому весу в логарифмически преобразованном виде. В случае, когда весовой показатель имеет низкое значение ($W^* = 0$), это указывает на низкую чувствительность оценивания и может дать ложный результат.

** В соответствии с правилами, касающимися информационной ценности (IV), значения абсолютных весов от 0 до 0,5 являются малопредсказуемыми; значения от 0,5 до 1 являются умеренно предсказуемыми; значения от 1 до 2 являются строго предсказуемыми, а значения больше 2 — чрезвычайно предсказуемыми.

* $ND = 1$ corresponds to zero weight in the logarithmically transformed form. A low value of the weight ($W^* = 0$) indicates low sensitivity of the assessment and may give a false result.

** In accordance with the rules concerning the information value (IV), the absolute weights ranging from 0 to 0.5 are poorly predictable; the absolute weights ranging from 0.5 to 1 are moderately predictable; the absolute weights ranging from 1 to 2 are strictly predictable; and the absolute weights greater than 2 are extremely predictable.

⁴ Апостериорная (послеопытная) вероятность — условная вероятность наступления события при условии того, что известны данные, приобретенные опытным путем, то есть полученные после пилотного исследования.

⁵ Априорная (доопытная) вероятность — теоретическая основа для ожидания (прогнозирования) вероятности наступления события, которое может быть ограничено небольшим количеством результатов, полученных в пилотном исследовании, и является степенью уверенности (шансом) воспроизведения тех или иных событий до проведения эксперимента.

Таблица 2. Эмпирическое правило для определения переменных на основе их информационной ценности (IV)

Table 2. The rule of thumb for determining variables based on their information value (IV)

Информационная ценность (IV) <i>Information value (IV)</i>	Прогностическая способность <i>Predictive power</i>
Менее 0,02 <i>Lower than 0.02</i>	Непригодно для прогнозирования (непредсказуемо) <i>Impractical predictor (useless for prediction)</i>
От 0,02 до 0,1 <i>From 0.02 to 0.1</i>	Слабая прогностическая способность <i>Weak predictor</i>
От 0,1 до 0,3 <i>From 0.1 to 0.3</i>	Средняя прогностическая способность <i>Medium predictor</i>
От 0,3 до 0,5 <i>From 0.3 to 0.5</i>	Сильная прогностическая способность <i>Strong predictor</i>
Более 0,5 <i>Higher than 0.5</i>	Сомнительная прогностическая способность <i>Questionable predictor</i>

Алгоритм оценки соотношения пользы и риска применения лекарственных средств включает пять основных этапов:

- 1) создание цифровой базы данных (двоичные показатели наблюдений – представление таблицы значений оцениваемых переменных в бинарном виде);
- 2) получение прогнозных свидетельств наличия/отсутствия эффекта (события) для конкретного теста с перечнем отдельных показателей или реакций, тестовых показателей или батареи тестов на основе математической модели исследования (гипотезы);
- 3) расчет весов для каждого прогнозного параметра отдельных тестов (частная оценка WoE и IV);
- 4) объединение весомых доказательств отдельных тестов/батареи тестов для прогнозирования фармакологического потенциала/безопасности лекарственных средств (комплексная оценка WoE и IV);
- 5) интерпретация результатов математического анализа WoE и IV для оценки соотношения «польза–риск».

Таким образом, теоретической основой разработки метода прогнозирования эффективности лекарственных средств с целью надежной оценки пользы и риска их применения для человеческой популяции явилась концепция байесовской интерпретации вероятности,

отражающей степень доверия к апостериорному событию, с допущением изменчивости этого события и с оценкой, основанной на частотном варианте представления исследуемых переменных. В этом контексте степень доверия базируется на апостериорных знаниях о событии, в данном случае об эффектах лекарственных средств, полученных в результате экспериментов в доклинических исследованиях.

Как известно, доклиническая оценка совокупных фармакологических эффектов, наблюдаемых у животных моделей, осуществляется на основе рекомендуемых для изучения параметров, характеризующих состояние жизненно важных органов, показателей генотоксичности, эмбрио- и фетотоксичности (комплексная оценка) для достоверного подтверждения безопасности и целесообразности применения исследуемого лекарственного средства для человеческой популяции. Следует отметить, что под батареями тестов понимается перечень тест-систем, включающих перечень параметров, специфических для разных методов и подходов исследования жизненно важных органов, показателей генотоксичности, эмбрио- и фетотоксичности в соответствии с описанными в рекомендациях⁶.

Результаты комплексной оценки WoE и IV по результатам исследования токсического действия лекарственного средства на основные системы

⁶ ГОСТ Р 56701-2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств.

ГОСТ Р 57689-2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Выявление токсического действия на репродуктивную функцию и мужскую репродуктивную функцию.

Решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 N 202. Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов.

ICH M3(R2) Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals, 2020.

жизненно важных органов представлены в таблице 3, а также в графической форме (рис. 1 и 2).

Пиковые значения комплексной оценки WoE были установлены для показателей центральной нервной системы (1,66), мочевыделительной системы (1,60), биохимических параметров (1,58) и показателей гемостаза (2,04). Пиковые значения коэффициента IV были установлены

только для биохимических показателей (0,81) и показателей гемостаза (0,78), что указывает на высокую степень информативной значимости наблюдаемого фармакологического действия препарата на эти параметры и связанные с ними органы и функции организма (табл. 2).

В результате совокупного анализа WoE и IV на основе графической оценки пиковых

Таблица 3. Комплексная оценка WoE и IV по результатам исследования токсического действия лекарственного средства на основные системы жизненно важных органов

Table 3. A comprehensive assessment of WoE and IV based on the results of studying toxic effects of the medicine on vital organ systems

Батарея тестов при изучении влияния лекарственного средства на жизненно важные органы и функции организма <i>Test panel used to study the effects of the test medicine on vital organs and body functions</i>	Количество животных, ед. <i>Number of animals</i>	Положительные события/эффекты, ед. <i>Positive events/effects</i>	Отрицательные события/эффекты, ед. <i>Negative events/effects</i>	Положительные события/эффекты, % <i>Positive events/effects, %</i>	Отрицательные события/эффекты, % <i>Negative events/effects, %</i>	Коэффициент WoE <i>Weight of evidence WoE</i>	Информационная ценность (IV) <i>Information value (IV)</i>	Нормализованная плотность (ND) <i>Normalised density (ND)</i>
Центральная нервная система <i>Central nervous system</i>	112	42	8	37,5	7,1	1,65	0,113	0,84
Сердечно-сосудистая система <i>Cardiovascular system</i>	112	50	29	44,6	25,9	0,54	0,215	1,00
Дыхательная система <i>Respiratory system</i>	112	53	20	47,3	17,9	0,97	0,356	1,06
Мочевыделительная система <i>Urinary system</i>	164	69	14	42,1	8,5	1,59	0,156	0,94
Биохимические исследования крови <i>Biochemistry profile</i>	112	68	14	60,7	12,5	1,58	0,455	1,36
Гематологические исследования <i>Haematology profile</i>	112	53	20	47,3	17,9	0,97	0,356	1,06
Система гемостаза <i>Haemostasis system</i>	78	46	6	58,9	7,7	2,04	0,306	1,32
Пищеварительная система <i>Digestive system</i>	114	27	10	23,7	8,8	0,99	0,097	0,53
Гистологическое исследование органов и систем (патоморфология) <i>Histological examination of organs and systems (pathomorphology)</i>	164	74	17	45,1	10,4	1,47	0,149	1,01
Комплексная оценка WoE и IV <i>Comprehensive assessment of the WoEs and IVs</i>	1080	482	138	44,6	12,8	1,25	2,20	9,13

Примечание. Здесь и в таблицах ниже расчеты WoE и IV проводились по результатам пяти независимых исследований экспериментальных моделей тератогенеза с использованием фармакологического корректора аномалий развития — препарата фабомотизол [5–9].

Note. Here and in the tables below, the WoE and IV calculations were based on the results of five independent studies in experimental teratogenicity models using fabomotizole as a pharmacological corrector of developmental abnormalities [5–9].

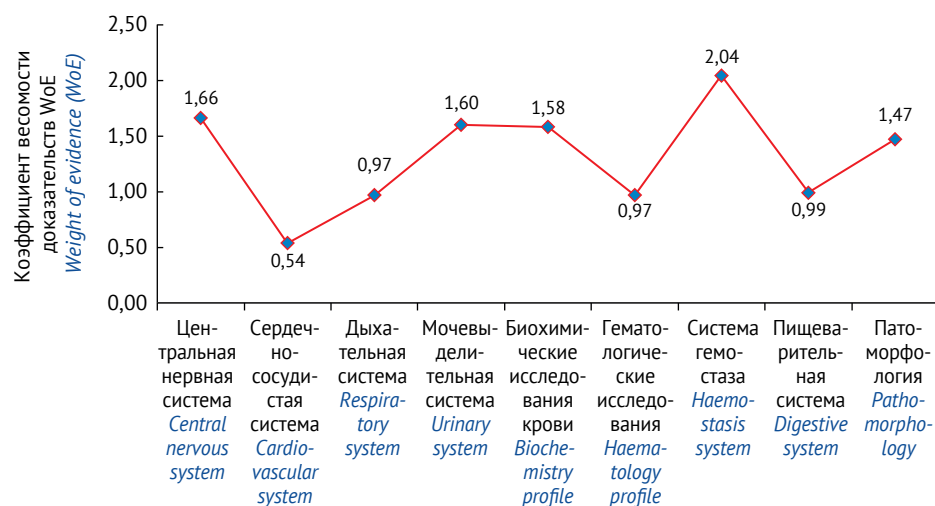


Рис. 1. Комплексная оценка весомости доказательств (WoE) значимости фармакологических эффектов препарата на основе анализа положительных и отрицательных изменений основных параметров системы жизненно важных органов

Fig. 1. A comprehensive assessment of the weight of evidence (WoE) for the significance of the medicinal product's pharmacological effects, based on the analysis of positive and negative changes in the main parameters of the vital organ systems

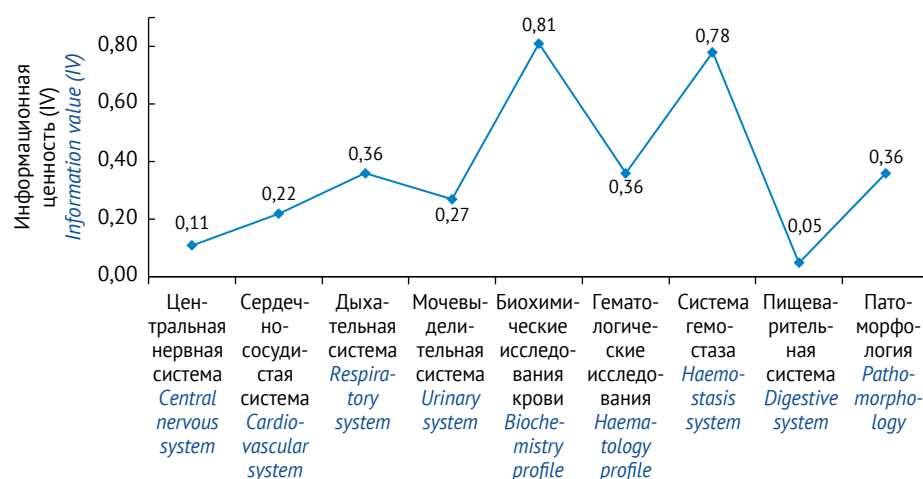


Рис. 2. Комплексная оценка информационной ценности (IV) наблюдаемых фармакологических эффектов препарата на основе анализа изменений основных параметров системы жизненно важных органов

Fig. 2. A comprehensive assessment of the information value (IV) of the observed pharmacological effects of the medicinal product, based on the analysis of changes in the main parameters of the vital organ systems

значений WoE и табличных данных IV (комплексный подход к оценке отдельных тест-систем) установлено, что препарат значимо влияет на биохимический профиль и систему гемостаза. В этом случае целесообразно провести аналогичный анализ для отдельных показателей, характеризующих биохимический и коагулологический профиль. В целом при необходимости уточнения/подтверждения наблюдаемых значимых эффектов дополнительно анализируют коэффициенты WoE и IV для отдельных показателей тестов (глюкоза, мочевины, креатинин и т.д.) или отдельных тестов (гематологические,

биохимические, физиологические и другие исследования).

Дополнительный анализ частной оценки WoE и IV в этом случае необходимо провести для системы гемостаза и биохимического состава крови.

В результате частной оценки WoE и IV (рис. 3–6) была установлена весомость фармакологического действия на биохимический профиль, в частности на изменение концентрации глюкозы (WoE (1,95), IV (0,34)), общего белка (WoE (2,71), IV (0,56)) и мочевины (WoE (2,40), IV (0,35)),

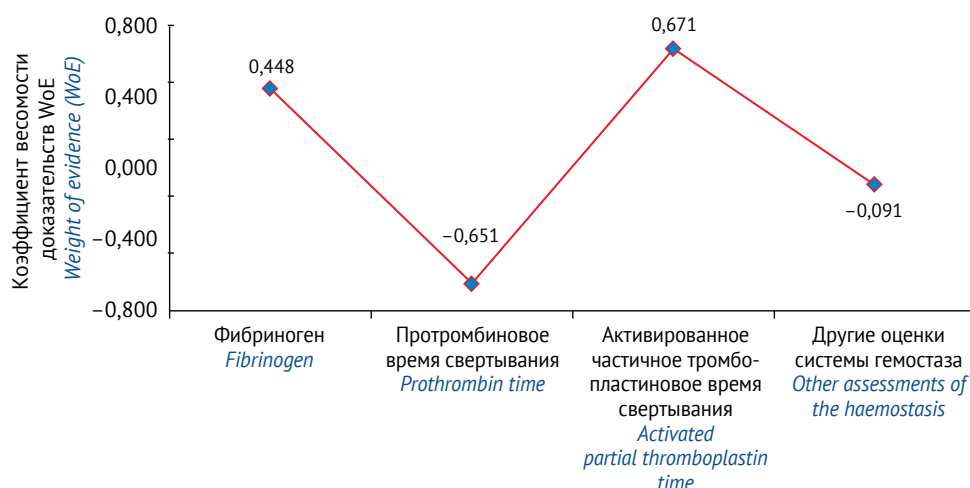


Рис. 3. Частная оценка весомости доказательств (WoE) значимости фармакологических эффектов препарата на основе анализа положительных и отрицательных изменений основных параметров системы гемостаза

Fig. 3. An individual assessment of the weight of evidence (WoE) for the significance of the medicinal product's pharmacological effects, based on the analysis of positive and negative changes in the main parameters of the haemostasis system

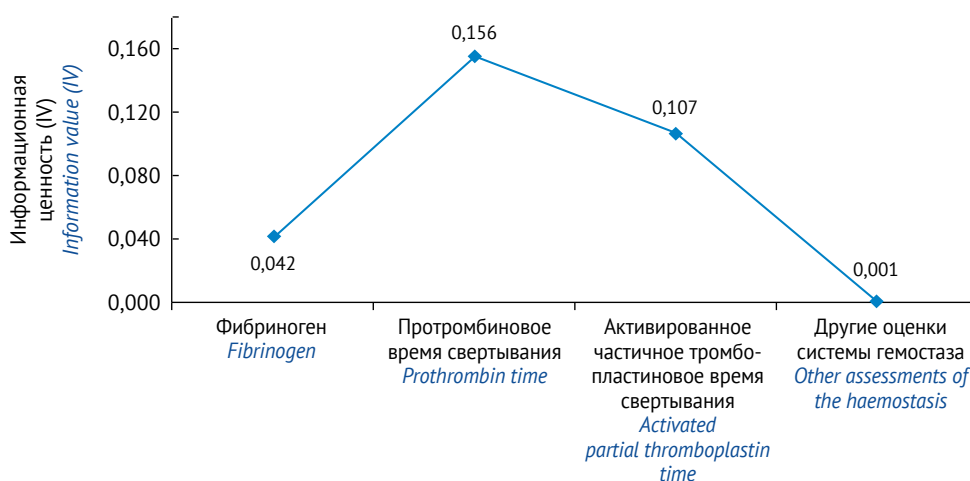


Рис. 4. Частная оценка информационной ценности (IV) наблюдаемых фармакологических эффектов препарата на основе анализа изменений основных параметров системы гемостаза

Fig. 4. An individual assessment of the information value (IV) of the observed pharmacological effects of the medicinal product, based on the analysis of changes in the main parameters of the haemostasis system

что указывает на достоверность полученных доказательств и определение указанных показателей как потенциальных маркеров для оценки эффективности или безопасности на этапе клинической разработки исследуемого препарата.

Таким образом, интерпретация результатов анализа WoE для оценки соотношения «польза–риск» применения лекарственного средства может осуществляться посредством частной и/или комплексной оценки WoE параметров, на основе результатов исследований общетоксического действия, репродуктивной токсичности, генотоксичности и других исследований,

в совокупности с данными, характеризующими связь между нормализованной плотностью и весовым коэффициентом (табл. 1) и правилом определения информационной ценности IV (табл. 2).

Примером успешного применения коэффициентов WoE и IV для оценки фармакологических эффектов явилась апробация этого методического подхода в исследованиях антигенотоксических и антитератогенных свойств препарата фабомотизол, который использовался в качестве корректора и протектора врожденных аномалий развития, индуцированных

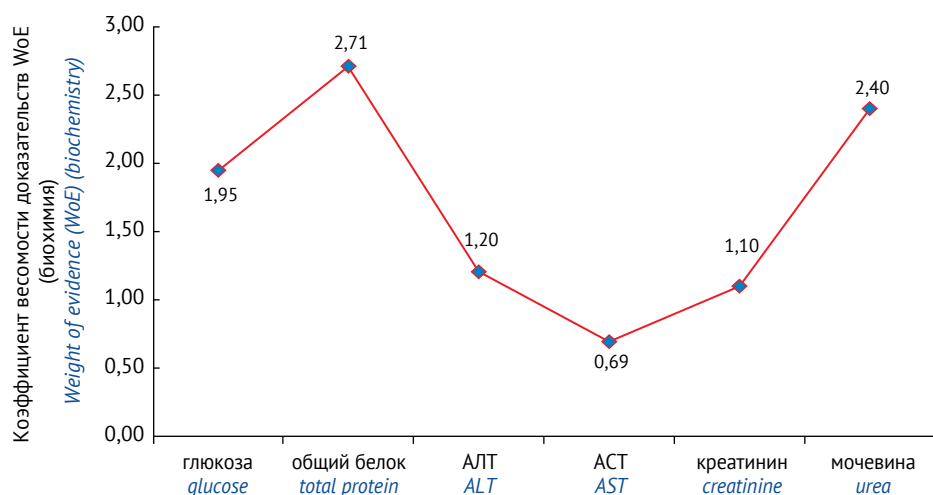


Рис. 5. Частная оценка весомости доказательств (WoE) значимости фармакологических эффектов препарата на основе анализа положительных и отрицательных изменений основных биохимических показателей крови

Fig. 5. An individual assessment of the weight of evidence (WoE) for the significance of the medicinal product's pharmacological effects, based on the analysis of positive and negative changes in the main biochemical blood parameters

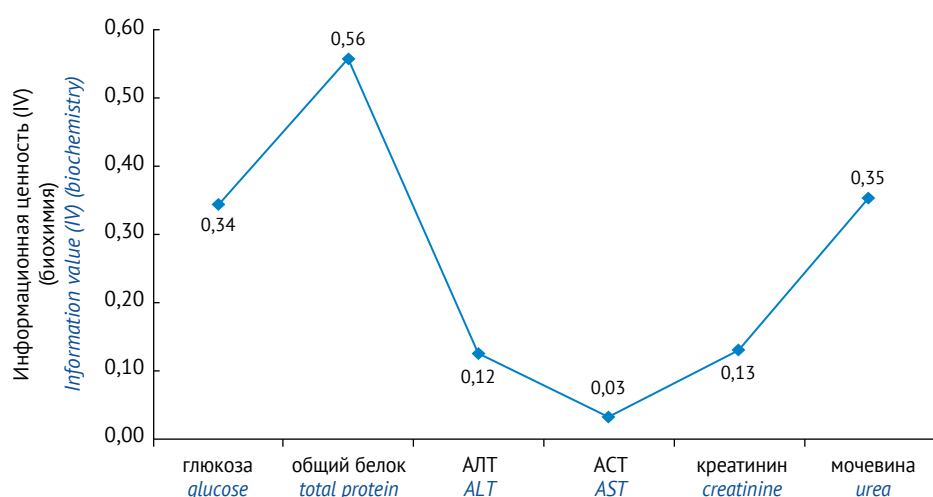


Рис. 6. Частная оценка информационной ценности (IV) наблюдаемых фармакологических эффектов препарата на основе анализа изменений основных биохимических показателей крови

Fig. 6. An individual assessment of the information value (IV) of the observed pharmacological effects of the medicinal product, based on the analysis of changes in the basic biochemical blood parameters

экспериментальными тератогенными факторами различной природы (гемическая гипоксия, циклофосамид, пренатальная алкоголизация, табачное окуривание, гипергликемия) [5–8] (табл. 4–6).

Таким образом, коэффициенты WoE и IV могут успешно применяться для оценки показателей генотоксичности, репродуктивной и онтогенетической токсичности исследуемого лекарственного средства в рамках общепринятых требований к проведению доклинических исследований. Применение такого подхода к прогностической

оценке пользы и риска фармакологических эффектов имеет особенно важное значение при доклиническом изучении лекарственных средств, разрабатываемых непосредственно для применения в педиатрической популяции и популяции беременных женщин по причинам высокого риска возникновения аномалий развития и в этой связи устоявшимися проблемами разработки достоверно безопасных и клинически проверенных схем терапевтической помощи для этих групп пациентов в случае болезни или других патологических состояний.

Таблица 4. Оценка WoE и IV по результатам исследования генотоксичности лекарственного средства на основе показателей поврежденности ДНК (in vivo)

Table 4. An assessment of WoE and IV based on the results of studying the genotoxicity of the medicine using DNA-damage indicators (in vivo)

Генотоксические эффекты лекарственного средства (экспозиция 3–6 ч) <i>Genotoxic effects of the test medicine (3–6 h exposure)</i>	Количество исслед. клеток <i>Number of studied cells</i>	Положительные события/эффекты, ед. <i>Positive events/effects</i>	Отрицательные события/эффекты, ед. <i>Negative events/effects</i>	Положительные события/эффекты, % <i>Positive events/effects, %</i>	Отрицательные события/эффекты, % <i>Negative events/effects, %</i>	Коэффициент WoE <i>Weight of evidence WoE</i>	Информационная ценность (IV) <i>Information value (IV)</i>	Нормализованная плотность (ND) <i>Normalised density (ND)</i>
Частота клеток плаценты с «ДНК в хвосте» ≤10% <i>Tail DNA percentage in placenta cells ≤10%</i>	3866	2938	928	7,9	24,4	-1,13	0,186	0,087
Частота клеток плаценты с «ДНК в хвосте» 10–30% <i>Tail DNA percentage in placenta cells of 10% to 30%</i>	3866	3650	216	9,8	5,7	0,54	0,022	0,108
Частота клеток плаценты с «ДНК в хвосте» 30–50% <i>Tail DNA percentage in placenta cells of 30% to 50%</i>	3866	3853	13	10,3	0,3	3,39	0,338	0,114
Суммарная частота ДНК-комет 10–50% (плацента) <i>Total percentage of DNA comets (placenta) of 10% to 50%</i>	3866	3147	719	8,4	18,9	-0,80	0,084	0,093
Апоптотические кометы плаценты (абс. зн.) <i>Apoptotic comets in the placenta (abs.)</i>	3866	3657	209	9,8	5,5	0,58	0,025	0,108
Частота клеток эмбрионов с «ДНК в хвосте» до 10% <i>Tail DNA percentage in embryonic cells ≤10%</i>	4355	3610	745	9,7	19,6	-0,70	0,069	0,107
Частота клеток эмбрионов с «ДНК в хвосте» 10–30% <i>Tail DNA percentage in embryonic cells of 10% to 30%</i>	4355	4142	213	11,1	5,6	0,68	0,037	0,122
Частота клеток эмбрионов с «ДНК в хвосте» 30–50% <i>Tail DNA percentage in embryonic cells of 30% to 50%</i>	4355	4334	21	11,6	0,5	3,06	0,339	0,128
Суммарная частота ДНК-комет 10–50% (эмбрионов) <i>Total percentage of DNA comets (embryos) of 10% to 50%</i>	4355	3754	601	10,1	15,8	-0,45	0,026	0,111
Апоптотические кометы эмбрионов (абс. зн.) <i>Apoptotic comets in the embryos (abs.)</i>	4355	4216	139	11,3	3,7	1,13	0,086	0,125
Частная оценка WoE и IV <i>Individual assessment of WoE and IV</i>	4110	37300,8	3804,15	90,7	9,3	2,28	1,215	1,102

Примечание. В таблице представлены WoE и IV, рассчитанные по совокупным оценкам антигенотоксических эффектов фабомотизола в исследованиях фармакологической коррекции аномалий развития [6–8].

Note. The table shows the WoEs and IVs calculated from the cumulative estimates of fabomotizole anti-genotoxic effects made in the studies of pharmacological correction of developmental abnormalities [6–8].

Таблица 5. Оценка WoE и IV по показателям нескольких тестов, применяемых для изучения эмбриотоксичности лекарственного средства

Table 5. An assessment of WoE and IV based on the indicators of several tests used to study the embryotoxicity of the medicine

Показатели пренатальной токсичности (эмбриотоксичности) <i>Indicators of prenatal toxicity (embryotoxicity)</i>	Количество эмбрионов <i>Number of embryos</i>	Положительные события/эффекты, ед. <i>Positive events/effects</i>	Отрицательные события/эффекты, ед. <i>Negative events/effects</i>	Положительные события/эффекты, % <i>Positive events/effects, %</i>	Отрицательные события/эффекты, % <i>Negative events/effects, %</i>	Коеффициент WoE <i>Weight of evidence WoE</i>	Информационная ценность (IV) <i>Information value (IV)</i>	Нормализованная плотность (ND) <i>Normalised density (ND)</i>
Тератогенные эффекты <i>Teratogenic effects</i>								
Менингоэнцефалоцеле <i>Meningoencephalocele</i>	86	66	20	6,4	12,0	-0,637	0,036	0,073
Краниошизис <i>Cranioschisis</i>	86	34	52	3,3	31,3	-2,256	0,631	0,038
Микроцефалия <i>Microcephaly</i>	86	86	0,1	8,3	0,1	4,926	0,405	0,096
Экзофтальм <i>Exophthalmos</i>	86	86	0,1	8,3	0,1	4,926	0,405	0,096
Микрогнатия верхней челюсти <i>Micrognathia of the upper jaw</i>	86	84	2	8,1	1,2	1,9070	0,131	0,093
Микрогнатия нижней челюсти <i>Micrognathia of the lower jaw</i>	86	84	2	8,1	1,2	1,907	0,134	0,093
Макроглоссия языка <i>Macroglossia</i>	86	86	0,1	8,3	0,1	4,9263	0,405	0,096
Ахейрия <i>Acheiria</i>	86	86	0,1	8,3	0,1	4,9263	0,405	0,096
Аподия <i>Apodia</i>	86	83	3	8,0	1,8	1,4896	0,092	0,093
Олигодактилия передних конечностей <i>Oligodactyly of the forelimbs</i>	86	83	3	8,0	1,8	1,4896	0,092	0,093
Олигодактилия задних конечностей <i>Oligodactyly of the hindlimbs</i>	86	74	12	7,1	7,2	-0,012	0,000	0,083
Эвентрация <i>Eversion</i>	86	85	1	8,2	0,6	2,612	0,198	0,095
Тератома <i>Teratoma</i>	86	74	12	7,1	7,2	-0,012	0,000	0,083
Общая частота эмбрионов с внешними аномалиями развития <i>Total embryos with external developmental abnormalities</i>	86	27	59	2,6	35,5	-2,612	0,858	0,030
Частная оценка WoE и IV <i>Individual assessment of WoE and IV</i>	1204	1038	166,4	86,2	13,8	1,830	3,792	1,159
Аномалии внутренних органов <i>Abnormalities of internal organs</i>								
Гидроцефалия двусторонняя <i>Bilateral hydrocephalus</i>	41	33	8	17,6	13,6	0,2635	0,011	0,232
Гидроцефалия односторонняя <i>Unilateral hydrocephalus</i>	41	40	1	21,4	1,7	2,5353	0,499	0,281
Гидроцефалия 3-го желудочка <i>Hydrocephalus of the 3rd ventricle</i>	41	29	12	15,5	20,3	-0,271	0,013	0,204

Продолжение таблицы 5

Table 5 (continued)

Показатели пренатальной токсичности (эмбриотоксичности) <i>Indicators of prenatal toxicity (embryotoxicity)</i>	Количество эмбрионов <i>Number of embryos</i>	Положительные события/эффекты, ед. <i>Positive events/effects</i>	Отрицательные события/эффекты, ед. <i>Negative events/effects</i>	Положительные события/эффекты, % <i>Positive events/effects, %</i>	Отрицательные события/эффекты, % <i>Negative events/effects, %</i>	Коэффициент WoE <i>Weight of evidence WoE</i>	Информационная ценность (IV) <i>Information value (IV)</i>	Нормализованная плотность (ND) <i>Normalised density (ND)</i>
Дисплазия сердца <i>Cardiac dysplasia</i>	41	35	6	18,7	10,2	0,610	0,052	0,246
Расщепление нёба <i>Cleft palate</i>	41	33	8	17,6	13,6	0,2635	0,011	0,232
Частота эмбрионов с аномалиями внутренних органов <i>Embryos with abnormalities of internal organs</i>	41	17	24	9,1	40,7	-1,498	0,473	0,119
Частная оценка WoE и IV <i>Individual assessment of WoE and IV</i>	246	187	59	76,0	24,0	1,154	1,059	1,316
Аномалии костной системы <i>Skeletal abnormalities</i>								
Акрания <i>Acrania</i>	45	42	3	9,9	2,6	1,3556	0,099	0,127
Дисморфия челюсти <i>Jaw dysostosis</i>	45	35	10	8,3	8,5	-0,031	0,000	0,106
Отсутствие затылочных костей <i>Absence of occipital bones</i>	45	22	23	5,2	19,6	-1,328	0,192	0,066
Расширение затылочного отверстия <i>Expansion of the foramen</i>	45	7	38	1,7	32,4	-2,975	0,915	0,021
Ретардация затылочных костей <i>Retardation of occipital bone formation</i>	45	29	16	6,9	13,7	-0,688	0,046	0,087
Сколиоз <i>Scoliosis</i>	45	45	0,1	10,6	0,1	4,8258	0,509	0,135
Спино-бифидо <i>Spina bifida</i>	45	45	0,1	10,6	0,1	4,8258	0,509	0,135
Раздвоение точек окостенения грудины <i>Bifurcated sternal ossification centres</i>	45	32	13	7,6	11,1	-0,383	0,013	0,096
Хондродисплазия правой пястной <i>Chondrodysplasia of the right metacarpal</i>	45	42	3	9,9	2,6	1,3556	0,099	0,126
Хондродисплазия левой пястной <i>Chondrodysplasia of the left metacarpal</i>	45	42	3	9,9	2,6	1,3556	0,099	0,126
Хондродисплазия правой плюсны <i>Chondrodysplasia of the right metatarsal</i>	45	41	4	9,7	3,4	1,0438	0,065	0,123
Хондродисплазия левой плюсны <i>Chondrodysplasia of the left metatarsal</i>	45	41	4	9,7	3,4	1,0438	0,065	0,123
Частная оценка WoE и IV <i>Individual assessment of WoE and IV</i>	540	423	117,2	78,3	21,7	1,2835	2,616	1,276

Таблица 6. Оценка WoE и IV по показателям нескольких тестов, применяемых в ДКИ лекарственных средств для изучения постнатальных когнитивных и функциональных нарушений у потомства экспонированных беременных самок

Table 6. An assessment of WoE and IV based on the indicators of several tests used in preclinical studies of medicines to study postnatal cognitive and functional disorders in the offspring of exposed pregnant females

Поведенческие тесты-системы <i>Behavioural test systems</i>	Количество исследованных животных <i>Number of animals studied</i>	Положительные события/эффекты, ед. <i>Positive events/effects</i>	Отрицательные события/эффекты, ед. <i>Negative events/effects</i>	Положительные события/эффекты, % <i>Positive events/effects, %</i>	Отрицательные события/эффекты, % <i>Negative events/effects, %</i>	Коэффициент WoE <i>Weight of evidence WoE</i>	Информационная ценность (IV) <i>Information value (IV)</i>	Нормализованная плотность (ND) <i>Normalised density (ND)</i>
Снижение когнитивного индекса* <i>Decreased cognitive index</i>	20	14	4	16,7	5,1	1,18	0,14	0,36
Нарушение формирования кратковременной памяти* <i>Short-term memory impairment</i>	20	15	3	17,9	3,8	1,54	0,22	0,38
Нарушение формирования долговременной памяти* <i>Long-term memory impairment</i>	20	17	1	20,2	1,3	2,76	0,52	0,43
Отклонение от нормы индекса локомоторной активности** <i>Abnormal index of locomotor activity</i>	20	9	9	10,7	11,5	-0,07	0,00	0,23
Отклонение от нормы индекса тревожности** <i>Abnormal anxiety index</i>	20	6	12	7,1	15,4	-0,77	0,06	0,15
Отклонение от нормы индекса эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды*** <i>Abnormal index of emotional stress in aversive conditions</i>	20	3	15	3,6	19,2	-1,68	0,26	0,08
Отклонение от нормы индекса ориентир-исслед. активности на фоне эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды*** <i>Abnormal index of exploratory behaviour associated with emotional stress in aversive conditions</i>	20	3	15	3,6	19,2	-1,68	0,26	0,08
Отклонение от нормы индекса «вегетативный показатель пассивного страха»**** <i>Abnormal index of the vegetative indicator of passive fear response</i>	20	2	16	2,4	20,5	-2,16	0,39	0,05
Частота случаев иммобилизации**** <i>Immobilisation frequency</i>	20	15	3	17,9	3,8	1,53	0,22	0,38
Всего: оценка WoE и IV <i>Total: WoE and IV score</i>	180	84,00	78,0	46,7	43,3	0,07	2,07	2,14

Примечание. В таблице представлены результаты тестирования половозрелого потомства самок животных, экспонированных в период беременности. Оценка проведена по результатам исследования в тест-установках: * – Т- и Ж-образный лабиринт, ** – крестообразный лабиринт, *** – открытое поле, **** – тест «Экстраполяционное избавление».

Note. The table shows test results of sexually mature offspring of female animals exposed during pregnancy. The assessment was based on the results of T- and W-shaped maze tests (*), a plus-maze test (**), an open-field test (***), and an extrapolation escape test.

Выводы

1. Предлагаемые математические подходы подтверждения достоверности и надежности результатов разработаны на основе байесовской статистики, применяемой на практике в доказательной медицине, и позволяют оценить

совокупный объем тестов, которые применяются в рутинных доклинических исследованиях безопасности лекарственных средств.

2. Коэффициенты весомости доказательств и информационной ценности обладают прогностической способностью и могут использоваться

в доклинических исследованиях для надежной оценки как отдельных показателей для определения маркеров в планируемых клинических исследованиях, так и нескольких показателей, объединенных одной тест-системой или батареей тестов. 3. Коэффициенты WoE и IV могут использоваться для оценки пользы и риска применения лекарственных средств (в том числе препаратов,

разрабатываемых для беременных женщин и детей) при проведении экспертизы и государственной регистрации.

4. Разработанная методика позволяет определять основные факторы риска на доклиническом этапе разработки лекарственных средств и прогнозировать их безопасность при применении в человеческой популяции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Таубэ АА, Романов БК. Экспертная оценка прогностических критериев неклинических исследований при регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2021;20(1):18–25. [Taube AA, Romanov BK Expert evaluation of prognostic criteria for non-clinical trials when registering medicinal products for medical use. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2021;20(1):18–25 (In Russ.)] <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.1.3>
2. Good IJ. Weight of evidence: A brief survey. *Bayesian Statistics*. 1985;(2):249–70.
3. Lee PM. *Bayesian statistical decision theory*. New York: Wiley; 1997.
4. Zeng G. A necessary condition for a good binning algorithm in credit scoring. *Appl Math Sci*. 2014;8(65):3229–42. <https://doi.org/10.12988/ams.2014.44300>
5. Соломина АС, Шредер ОВ, Мокрова ЕД, Забродина ВВ, Горбатова ДМ, Колик ЛГ и др. Фабомотизол как средство фармакологической коррекции пре- и постнатальных нарушений, вызванных древесно-торфяным задымлением, табачным дымом, алкоголем, гипергликемией и циклофосфамидом у потомства крыс. *Молекулярная медицина*. 2020;18(3):34–48. [Solomina AS, Shreder OV, Makarova ED, Zabrodina VV, Gorbatova DM, Kolik LG1, et al. Fabomotizole as means of pharmacological correction of pre- and postnatal disorders induced by peat smoke pollution, tobacco smoke, alcohol, hyperglycaemia, and cyclophosphamide in the offspring of rats. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*. 2020;18(3):34–48 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-03-05>
6. Шредер ОВ, Шредер ЕД, Дурнев АД, Середенин СБ. Сопряженность генотоксических и тератогенных эффектов, вызываемых циклофосфамидом, и их модификация афобазолом. *Гигиена и санитария*. 2011;(5):64–8. [Shreder OV, Shreder ED, Durnev AD, Seredenin SB. Association of genotoxic and teratogenic effects induced by cyclophosphamide and their modification with afobazole. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2011;(5):64–8 (In Russ.)]
7. Дурнев АД, Жанатаев АК, Шредер ОВ. Генотоксические поражения и болезни. *Молекулярная медицина*. 2013;(3):3–19. [Durnev AD, Zhanataev AK, Shreder OV. Genotoxic events and diseases. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*. 2013;(3):3–19 (In Russ.)]
8. Шредер ЕД, Шредер ОВ, Забродина ВВ, Дурнев АД, Середенин СБ. Влияние афобазола на генотоксические и нейротоксические эффекты в модели пренатальной алкоголизации крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;157(4):492–5. [Shreder ED, Shreder OV, Zabrodina VV, Durnev AD, Seredenin SB. Afobazole modifies the neurotoxic and genotoxic effects in rat prenatal alcoholization model. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(4):492–5] <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2599-5>
9. Shreder OV, Shreder ED, Zabrodina VV, Durnev AD. Effects of afobazole on the searching activity and food-procuring skill of the offspring of rats exposed to hypoxia during fetal development. In: Alexandrov AK, Fedoseev LM, eds. *Long-term memory: mechanisms, types and disorders*. New York; 2012. P. 117–31.

Вклад авторов. О.В. Шредер – разработка концепции, написание текста рукописи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Д.В. Горячев – критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Н.Д. Бунятян, Р.Д. Сюбаев, Г.Н. Енгальчева – вклад в концепцию, критический пересмотр текста; А.Д. Кузнецова – сбор, анализ и обобщение данных, вклад в концепцию, редактирование текста рукописи; В.В. Косенко – разработка концепции, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. Olga V. Shreder – elaboration of the study concept, writing and editing of the text of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication; Dmitry V. Goryachev – critical revision of the text of the manuscript, approval of the version for publication; Natalia D. Bunyatyan, Rashid D. Syubaev, Galina N. Engalycheva – contribution to the concept, critical revision of the text; Anna D. Kuznetsova – collection, analysis, and consolidation of data, contribution to the concept, editing of the text; Valentina V. Kosenko – elaboration of the concept, approval of the final version of the manuscript for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. В.В. Косенко является главным редактором, Н.Д. Бунятян, Д.В. Горячев и Р.Д. Сюбаев — членами редколлегии журнала «Вестник НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. Valentina V. Kosenko is the Editor-in-Chief, Natalia D. Bunyatyan, Dmitry V. Goryachev and Rashid D. Syubaev are members of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*; the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шредер Ольга Васильевна, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7926-6033>
shrederov@expmed.ru

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>
Bunyatyan@expmed.ru

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>
Gorachev@expmed.ru

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>
Subaev@expmed.ru

Енгальчева Галина Николаевна, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>
Engalycheva@expmed.ru

Кузнецова Анна Дмитриевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7989-4876>
kuznetsovaad@expmed.ru

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>
Kosenko@expmed.ru

Olga V. Shreder, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7926-6033>
shrederov@expmed.ru

Natalia D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>
Bunyatyan@expmed.ru

Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>
Gorachev@expmed.ru

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>
Subaev@expmed.ru

Galina N. Engalycheva, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>
Engalycheva@expmed.ru

Anna D. Kuznetsova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7989-4876>
kuznetsovaad@expmed.ru

Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>
Kosenko@expmed.ru

Статья поступила 03.06.2022

После доработки 18.07.2022

Принята к печати 31.08.2022

Article was received 3 June 2022

Revised 18 July 2022

Accepted for publication 31 August 2022