ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШРЕДЕР Ольга Васильевна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОЛЬЗЫ И РИСКА ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ОСНОВЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ МОДЕЛИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ КЛЮЧЕВЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Научный консультант:
МЕРКУЛОВ Вадим Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 16
1.1. Доклиническая разработка лекарственных средств для особых групп пациентов: проблемы и особенности 16
1.1.1. Требования к доклиническим данным, необходимым для клинических исследований и государственной регистрации лекарственных средств, разрабатываемых для беременных женщин и детей 17
1.1.2. Фармакотерапия в период беременности: актуальные вопросы и классификация лекарственных средств по степени тератогенного риска 20
1.2. Тератогенные риски и проблемы профилактики аномалий развития 27
1.2.1. Классификация тератогенов: от талидомида к современным представлениям 27
1.2.2. Тератогенез. Современные представление о механизмах тератогенеза 29
1.2.3. Гомеостатические модели тератогенеза 31
1.3. Методология прогнозирования: теоретический и практический аспекты 33
1.3.1. Теоретические и практические основы в методологии прогнозирования риска в клинических исследованиях 33
1.3.2. Теоретические и практические основы в методологии прогнозирования риска в доклинических исследованиях 35
1.3.3. Математическое моделирование: принципы, требования и этапы разработки 36
1.4. Заключение 39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 40
2.1. Этап теоретического анализа и систематизации сведений 43
2.1.1. Концепция сопряженности процессов в многоуровневой биологической системе экспериментального тератогенеза 43
2.1.2. Концепция прогностической оценки риска, основанная на байесовском подходе 44
2.1.3. Алгоритмы унификации и модификации экспериментальных данных для построения целевых прогнозирующих систем 45
2.2. Этап экспериментальных исследований и первичной обработки данных 45
2.2.2. Экспериментальные модели тератогенеза 47
2.2.3. Методы исследования экспериментальных моделей тератогенеза 48
2.2.4. Методы статистического анализа результатов экспериментальных данных 51
2.3. Этап прикладного анализа экспериментальных данных 52

ГЛАВА 3. ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МАТЕМАТИЧЕСКОМУ МОДЕЛИРОВАНИЮ И РАЗРАБОТКЕ КОНЦЕПТУАЛЬНОЙ СХЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 53
3.1. Разработка имитационной модели прогноза тератогенного риска для решения поисковых задач в рутинных доклинических исследованиях 53
3.2. Построение модели доклинической оценки пользы и риска медицинского применения ЛС56
3.3. Алгоритмы преобразования экспериментальных данных в целевые индексы 59
ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКОВ ВПР: СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД 63
4.1. Статистическое моделирование тератогенеза: параметризация и оценка генотоксичности на базе оригинальных исследований 63
4.2. Статистическое моделирование тератогенеза: параметризация и оценка динамики гормонов в амниотической жидкости на основе оригинальных исследований 71
4.3. Статистическое моделирование тератогенеза: параметризация и оценка динамики биохимического состава амниотической жидкости на основе оригинальных исследований 75
4.4. Статистическое моделирование тератогенеза: параметризация и оценка морфогенетических вариантов развития на основе оригинальных исследований 79
4.5. Статистическое моделирование тератогенеза: параметризация и оценка связи между повреждением ДНК в эмбриогенезе и поведенческими аномалиями в пубертатном периоде развития на основе оригинальных исследований 83
ГЛАВА 5. ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СОПРЯЖЕННЫХ ПРОЦЕССОВ В СИСТЕМЕ ПЛАЦЕНТА-ПЛОД: ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ТЕРАТОГЕННОГО РИСКА 88
ГЛАВА 6. ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ: ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ТЕРАТОГЕННОГО РИСКА .. 97
6.1. Применение математической модели сопряженности генотоксических и апоптотических индексов плацент и эмбрионов с формированием аномалий развития без учета гормонального дисбаланса для прогноза антитератогенной эффективности препарата фабомотизол 97
6.2. Применение математической модели сопряженности генотоксических и апоптотических индексов плацент и эмбрионов с формированием аномалий развития с учетом взаимосвязанности с гормональным дисбалансом для прогноза антитератогенной эффективности препарата фабомотизол 104
ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ПОЛЬЗЫ И РИСКА МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ 120
7.1. Применение математической модели для оценки тератогенного риска 122

7.2. Применение математической модели для оценки соотношения пользы и риска медицинского применения фармакологических средств, предназначенных для коррекции аномалий развития 126
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 137
ВЫВОДЫ 141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 142
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 146
ПРИЛОЖЕНИЯ 175
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Статистические выкладки оригинальных данных генотоксических исследований. 175
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Статистические выкладки оригинальных данных биохимических исследований. 180
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Статистические выкладки оригинальных данных исследования морфогенетических вариантов развития крыс. 218
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Статистическая оценка поведенческих реакций у потомства крыс экспериментальных моделей тератогенеза в условиях тест-системы «Крестообразный лабиринт». 224
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Статистическая оценка поведенческих реакций у потомства крыс экспериментальных моделей тератогенеза в условиях тест-системы «Открытое поле». 232
ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Статистическая оценка когнитивного поведения потомства крыс экспериментальных моделей тератогенеза в условиях тест-систем «Т-образный лабиринт» и «Ж-образный лабиринт» 248
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Статистическая оценка когнитивных функций потомства крыс экспериментальных моделей тератогенеза в условиях острого стресса тест-системы экстраполяционного избавления (ТЭИ). 272
ПРИЛОЖЕНИЕ З. Результаты анализа корреляций между показателями патогенетических процессов молекулярно-генетического и клеточно-тканевого уровней с формированием морфологических, поведенческих и функциональных аномалий развития у потомства модельных крыс. 284
ПРИЛОЖЕНИЕ И. Статистическое моделирование сопряженности патогенетических процессов молекулярно-генетического и клеточно-тканевого уровней с формированием морфологических, поведенческих и функциональных аномалий развития у потомства модельных крыс на базе уравнения множественной регрессии. 302

ПРИЛОЖЕНИЕ К. Основание выбора наблюдаемых в эксперименте характеристик и алгоритм их преобразования в целевые параметры математической модели, построенной в концепции "сопряженности процессов в многоуровневых биологических системах" 369
ПРИЛОЖЕНИЕ Л. Анализ WoE и IV в концепции "сопряженности процессов в многоуровневых биологических системах". 373

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Внедрение в оборот безопасных и эффективных средств медицинской помощи является одной из ключевых задач программы лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации (Приказ Минздрава России № 66 от 13.02.2013 г.; Постановление правительства РФ № 305 от 15.04.2014 г.). Успешное решение этой задачи осуществляется посредством своевременного усовершенствования нормативно-правового регулирования процесса разработки лекарственных средств (ЛС). Прежде всего это касается этапа доклинических исследований (ДКИ), объектом которых являются животные модели и на основе которых, осуществляется первичное экспериментальное подтверждение безопасности и эффективности ЛС в перспективе их медицинского применения [32, 115, 183].

Современные принципы проведения ДКИ, изложенные в ряде нормативных документов отечественных и зарубежных регуляторов, в целом позволяют на основе стандартизированного набора доклинических тестов получить первичное представление о безопасности ЛС и минимизировать риски их медицинского применения в общей популяции взрослых пациентов [51, 115, 183]. Однако, в отношении особых групп пациентов, в частности это касается беременных женщин, требуются дополнительные доказательства фармакологической безопасности ЛС, полученные еще до начала клинических исследований [52, 53, 337, 338].

Проблема разработки достоверно безопасных и клинически проверенных схем терапевтической помощи беременным женщинам общеизвестна, уходит своими корнями в историю событий талидомидной трагедии [143, 285, 412] и остается актуальной сегодня по причине высокого риска возникновения врожденных пороков развития (ВПР) у плода [94, 134, 185]. В следствие этого, участие беременных женщин в клинических исследованиях ограничено [234], за исключением случаев, когда ЛС разрабатывается для применения непосредственно в этой целевой популяции или при острой необходимости фармакотерапии [143, 256, 288, 355].

Законодательное ограничение участия беременных женщин в клинических исследованиях [234] направлено на обеспечение их безопасности. Однако, это препятствует разработке необходимых и безопасных методов лечения для этой группы населения. В связи с этим становится особенно актуальным совершенствование методологии доклинических исследований ЛС для обеспечения лекарственной безопасности беременных женщин и детей [5, 16, 109, 156].

По данным Thomas R. и соавт. (2018), одним из подходов к решению описанной проблемы является совершенствование методологической базы за счет внедрения математических инструментов в доклиническую токсикологию, что активно развивается в рамках программы, известной сегодня как Tox21. Согласно руководствам ICH M3(R2) (2021), ICH M15 (2024) и ICH MIDD (2022), методы имитационного и вероятностного моделирования позволят более полно

изучить фармакологические эффекты на этапе ДКИ и получить надежные прогнозные оценки безопасности и эффективности медицинского применения ЛС, разрабатываемых для особых групп пациентов [143, 185, 190, 288].

Внедрение математических методов в доклинические исследования обусловлено необходимостью повышения точности и научной значимости заключений о фармакологических эффектах ЛС, наблюдаемых у экспериментальных животных для получения весомых доказательств безопасности и прогнозных оценок их будущего клинического применения. Актуальность предлагаемого подхода определяется также отсутствием достоверных предикторов безопасности и эффективности применения ЛС при беременности и высокой вероятностью перинатальных рисков, вызванных побочным действием фармакотерапии в виде инициирования мальформаций и/или когнитивных нарушений у потомства, выявляемых в постнатальный период развития [80, 262, 266].

Из практики экспериментальной эмбриотоксикологии известно, что тератогенные факторы прямо или опосредовано воздействуют на все биологические уровни структуры "мать-плацента-плод". Эта структура включает несколько подсистем, которые можно условно разделить на молекулярно-клеточный (молекулярные, субклеточные, клеточные и межклеточные системы), органо-системный (структурно-физиологические системы), организменный (структурно-физиологические, структурно-психологические системы) уровни организации [54, 133, 134, 158]. Такое многоуровневое воздействие подчеркивает сложность анализа фармакологических эффектов, наблюдаемых в эксперименте, и актуальность как совершенствования существующих, так и разработки новых методологических подходов для системного анализа больших массивов доклинических данных.

Учитывая вышеизложенное, оценка совокупности патологических процессов, приводящих к тератогенным поражениям, не может быть осуществлена в клинической практике по этическим причинам [112, 150, 290]. В связи с этим актуальной задачей является расширение методологической базы для совершенствования нормативно-правового регулирования разработки лекарственных средств. Это может быть достигнуто путем внедрения новых междисциплинарных подходов, основанных на сочетании экспериментальных и математических инструментов моделирования на этапе ДКИ.

Совершенствование методологии посредством комбинации методов экспериментального и математического моделирования с использованием принципов доказательной медицины, может быть эффективным решением, обеспечивающим обновление существующих методологических подходов и общей стратегии исследования ЛС.

Степень разработанности темы. В настоящее время фундаментальные основы тератологии и эмбриотоксикологии достаточно глубоко проработаны. В трудах А. П. Дыбана, Л. С. Першина, а также зарубежных ученых (J. L. Schardein, R. L. Brent) детально описаны критические периоды эмбриогенеза, механизмы формирования врожденных пороков развития (ВПР) и принципы классификации тератогенных факторов [75, 168, 286, 401]. Классические представления о системе «мать-плацента-плод» легли в основу современных руководств по изучению репродуктивной токсичности [4, 53, 183].

Вопросы лекарственной безопасности при беременности остаются в центре внимания клинической фармакологии. В работах О. В. Решетько, Е. А. Ушкаловой, G. G. Briggs и G. Koren показано, что, несмотря на ограничения клинических исследований с участием беременных, накоплен значительный объем данных о реальной практике применения ЛС и их неблагоприятных исходах [185, 232, 287, 354]. При этом доказано, что существующие системы классификации риска (FDA, ADEC) не всегда обеспечивают достаточную прогностическую точность [272, 300].

В методологии доклинических исследований значительный прогресс связан с внедрением альтернативных биологических моделей. Активно разрабатываются подходы с использованием культур клеток и эмбрионов, а также генетически модифицированных животных [21, 279, 296, 418]. Важным этапом стало изучение молекулярных механизмов тератогенеза, включая роль окислительного стресса, апоптоза и повреждений ДНК [22, 173, 207, 252, 367]. В экспериментальных исследованиях показана возможность фармакологической коррекции тератогенных и генотоксических эффектов, вызванных различными неблагоприятными факторами, такими как гипоксия, гипергликемия и цитостатики [259, 261, 265].

Отдельным направлением является применение математических методов в токсикологии. В работах П. М. Васильева и соавт., а также в рамках международных программ Tox21 и ICH MIDD, обосновано использование методов in silico, QSAR-моделирования и PBPK для прогнозирования свойств ксенобиотиков [35, 183, 188, 337]. В отечественной регуляторной практике сформированы предложения по внедрению методов математического моделирования в доклинические исследования для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных средств [150, 262, 263].

Однако, несмотря на наличие обширного экспериментального материала и развитие методов прогнозирования, в настоящее время отсутствует единая информационная модель, интегрирующая разрозненные данные о молекулярных, клеточных и организменных факторах риска при беременности. Существующие подходы либо ограничены локальными токсикологическими моделями, либо не адаптированы для комплексной оценки пользы и риска ЛС именно в перинатальный период [205, 266]. Таким образом, процесс разработки методологии

прогнозирования тератогенных рисков на основе сочетания экспериментальных и математических подходов находится в стадии активного становления.

Цель и задачи исследования. Цель экспериментально-статистического исследования явилась разработка системы доклинического прогнозирования пользы и риска применения лекарственных средств при беременности с использованием компьютерного моделирования.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Разработать концептуальную схему междисциплинарного исследования для моделирования сопряжённых процессов в многоуровневых биологических системах моделей тератогенеза и прогнозирования рисков при применении лекарственных препаратов в качестве корректоров тератогенеза;
2. Изучить сопряженность процессов в многоуровневых биологических системах на экспериментальных моделях тератогенеза с применением корреляционно - регрессионного анализа риска врожденных пороков развития у крыс;
3. Разработать имитационные модели для прогнозирования эффективности и безопасности фармакологической коррекции врожденных пороков развития на основе системного анализа данных, полученных в ходе экспериментальных исследований тератогенеза;
4. Разработать методологию оценки соотношения пользы и риска лекарственных средств с использованием байесовских предикторов для прогнозирования фармакологических эффектов, полученных в экспериментах на животных;
5. Реализовать метод доклинической оценки соотношения пользы и риска лекарственных средств на основе комплексного анализа моделей тератогенеза и изучить его применимость для прогноза эффектов фармакологических средств, предназначенных для коррекции аномалий развития.

Научная новизна работы. Предложен новый комплексный методологический подход к доклинической оценке побочных эффектов ЛС. Этот подход позволяет повысить доказательность данных о безопасности и улучшить прогнозирование результатов клинического применения ЛС у беременных женщин и детей.

Разработаны новые методические приемы системного анализа данных экспериментальных исследований, направленных на оценку эффективности фармакологической коррекции аномалий развития, вызванных различными тератогенными факторами. В частности, исследовано влияние фабомотизола на тератогенные эффекты циклофосфамида, гемической гипоксии, табачного дыма, пренатальной алкоголизации и гипергликемии, индуцированной стрептозотоциновым диабетом.

Впервые проведен системный анализ фармакологической активности фабомотизола в гомеостатической концепции профилактики и коррекции врожденных пороков развития, индуцированных экспериментальными тератогенами у крыс.

Впервые обоснована необходимость применения математических предикторов пользы и риска фармакотерапии при беременности на основе байесовской теории принятия решений для подтверждения достоверности и надежности результатов рутинных доклинических исследований безопасности ЛС.

Впервые в качестве прогностических критериев предложены коэффициенты байесовской проверки статистических гипотез, в частности, оценочные коэффициенты весомости доказательств (WoE) и информационной ценности (IV), для подтверждения достоверности и надежности результатов доклинической оценки безопасности и эффективности ЛС, разрабатываемых непосредственно для беременных женщин и детей.

Впервые предложен формат оценки пользы и риска, который может быть использован в качестве информационного стандарта для прогноза безопасности применения ЛС и включения в инструкцию по медицинскому применению в виде рекомендации о возможных рисках для особых групп пациентов.

Теоретическая и практическая значимость. Работа вносит вклад в углубленное понимание актуальности методологии системного анализа и прогнозирования пользы и риска применения ЛС. Теоретически обоснована перспективность применения нового междисциплинарного подхода к изучению фармакологических эффектов на доклиническом этапе разработки ЛС, предназначенных для применения в популяции беременных женщин и детей. Представленные в работе статистические гипотезы, сформулированные принципы моделирования, математические алгоритмы преобразования данных, разработанные подходы для прогнозирования значимости фармакологических эффектов и байесовской интерпретации результатов доклинических исследований не противоречат базовым принципам национальных регуляторных систем в Российской Федерации, гармонизированы с международными требованиями и позволяют применить актуальную модель оценки как в пилотных научных исследованиях ЛС, так и при определении соотношения пользы и риска их медицинского применения в рамках программы доклинической разработки и регистрации ЛС.

В результате выполненных исследований продемонстрирована применимость междисциплинарного подхода в доклинических исследованиях для повышения надежности и достоверности показателей безопасности ЛС. Разработан и апробирован на практике способ оценки соотношения пользы и риска применения фармакологической коррекции внутриутробной патологии у животных на основе моделей расчета коэффициента весомости

доказательств (WoE) и информативной ценности (IV) для подтверждения значимости и ранжирования важных фармакологических эффектов.

Разработанная методика позволяет оценить весь объем данных доклинических исследований ЛС и прогнозировать риски их медицинского применения в особых группах пациентов. Доказано, что критерии в виде коэффициентов WoE и IV в рамках доклинической оценки безопасности ЛС применимы для оценки пользы и риска их медицинского применения при проведении экспертизы и государственной регистрации, включая препараты, разрабатываемые непосредственно для беременных женщин и детей. Полученные результаты позволят определять, прогнозировать и контролировать основные факторы риска, сформулировать основные требования к доклиническим исследованиям безопасности ЛС, разрабатываемых для популяции беременных женщин и детей и в дальнейшем определить адекватные критерии их экспертной оценки.

В рамках практической значимости диссертационной работы:

1. Разработаны методические рекомендации по применению математического моделирования в доклинических исследованиях в целях проведения клинических исследований с участием особых популяций на основе комплексного методологического подхода, апробированного в экспериментах по изучению возможности фармакологической коррекции аномалий развития у крыс и прогнозированию риска и пользы применения фабоматизола в популяции беременных женщин и детей (Акт внедрения ВМА им. С.М. Кирова от 28 декабря 2023 г.; Акт внедрения результатов НИР в практику научной работы ФГБУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского №171 от 11.03.2024 г.; Акт внедрения результатов НИР в практику учебной работы ФГБУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского №1175 от 30.05.2024 г).
2. Разработана программа для ЭВМ «Прогнозирование и оценка клинически значимых эффектов лекарственных препаратов» на основе комплексного методологического подхода, включающего оценки критериев в виде коэффициентов WoE и IV для определения пользы и риска применения лекарственных средств в человеческой популяции в рамках проведении экспертизы и государственной регистрации лекарственных средств (ЭВМ №2022669264 от 19.102022г, Акт о внедрении №19/ПрЭВМ-2022669264 от 17.11.2022г).
3. Разработан способ для оценки влияния средовых токсикантов и лекарственных средств на когнитивный статус и пространственную ориентировку экспериментальных животных «Способ оценки пространственной ориентировки и когнитивных нарушений у экспериментальных животных», Пат. РФ №2551308 от 20.04.2015 г.
4. Разработан способ для оценки влияния средовых факторов и лекарственных средств на когнитивный индекс и нарушение памяти у лабораторных животных «Способ оценки

когнитивных функций и нарушения памяти у лабораторных животных», Пат. РФ №2808376 С1 от 28.11.2023.

5. Разработан способ для оценки влияния средовых факторов и лекарственных средств на целостность ДНК у лабораторных животных «Способ оценки суммарной величины генотоксических эффектов лекарственных средств и факторов окружающей среды», Пат. РФ №2828488 от 14.10.2024.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа представляет собой комплексное научное исследование. В работе использованы экспериментально-аналитические методы и статистические концепции исследования эффективности и безопасности ЛС. Методология исследования базируется на требованиях отечественных и зарубежных нормативных документов, содержащих описание принципов проведения ДКИ, методах доказательной медицины и Байесовской статистики, включая прогностические инструменты для подтверждения статистической достоверности и прогнозной значимости результатов доклинической оценки безопасности и эффективности ЛС (Good I.J.,1985 г.; ГОСТ Р 56701-2015 от 11.11.2015 г.; ГОСТ 15467-79, 2009 г.).

Положения, выносимые на защиту:

1. Предлагаемая концептуальная схема междисциплинарного исследования, объединяющая принципы экспериментальной биологии, системного анализа и математического моделирования, является необходимым методологическим базисом для адекватного моделирования сопряженных процессов тератогенеза и прогнозирования рисков применения препаратов-корректоров.
2. Информационная модель, построенная на основе корреляционно-регрессионного анализа в концепции сопряженности процессов в многоуровневых биологических системах (клетка – ткань – орган – организм) экспериментальных моделей тератогенеза позволяет выявить ключевые причинно-следственные связи и количественно оценить вклад различных факторов в риск формирования врожденных пороков развития у крыс.
3. Разработанные на основе системного анализа экспериментальных данных тератогенеза имитационные модели прогнозирования эффективности и безопасности фармакологической коррекции представляют собой новый инструмент доклинического поиска и оценки потенциальных терапевтических стратегий для управления рисками врожденных пороков развития.
4. Методология экспертной оценки соотношения «польза-риск», интегрирующая байесовские предикторы для работы с данными экспериментов на животных, обеспечивает переход от качественной оценки к количественному вероятностному прогнозу фармакологических эффектов в условиях тератогенного риска и экстраполяции полученных оценок.

5. Разработанная модель комплексной оценки, реализующая интегральный анализ данных экспериментального тератогенеза и коррекции, является практическим инструментом с доказанной применимостью для прогноза эффектов фармакологических средств, предназначенных для коррекции аномалий развития, и повышает обоснованность решений на доклиническом этапе.

Степень достоверности. Исследование выполнено на достаточном экспериментальном материале с использованием современных методов математического моделирования и статистических подходов к анализу данных, основанных на принципах доказательной медицины и Байесовской теории вероятности.

Апробация результатов. Результаты диссертационной работы были доложены на 3-ем съезде токсикологов России (г. Москва, 1-5 декабря 2008 г.), 4-м Международном конгрессе по репродуктивной медицине «Проблемы репродукции» (г. Москва, 18-21 января 2010 г.), IV съезде фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» (Казань, 18 – 21 сентября 2012 г.), 6-ой Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Клязьма, 9 – 13 ноября 2015 г.), а также представлены на межлабораторных конференциях ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (г. Москва, 2012 г.) и научной конференции ФГБУ НЦЭСМП (г. Москва, 30 марта 2022 г.; г. Москва, 29 июня 2023 г.) с привлечением заинтересованных лиц, IV Международной научно-практической конференции памяти профессора Р.Д. Дильбарханова «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений» (Казахстан, Алматы, 1 июля 2022 г.), III Всероссийской научной конференции «современная лекарственная токсикология: фундаментальные и прикладные аспекты» (Томск, 11-13 октября 2022 г.), Международной научно-практической конференции посвященной 85-летию Ташкентского фармацевтического института «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» (г. Ташкент, 25-26 ноября 2022 г.), XII ежегодной межвузовской межрегиональной научной конференции «Актуальные вопросы развития российской фармации - Ильинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 06-07 декабря 2022 г.), VI Съезде фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций, новые идеи – новые лекарства» (Клязьма, 20-24 ноября 2023 г.), XIII ежегодной межвузовской межрегиональной научной конференции «Актуальные вопросы развития российской фармации - Ильинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 30 ноября -01 декабря 2023 г.), XI Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий» (г. Санкт-Петербург, 24 - 27 апреля 2024 г.), Саммите разработчиков лекарственных препаратов «Сириус.Биотех» (г. Сочи, 15-17 мая 2024 г.), XII Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических

исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий» (г. Санкт-Петербург, 24 - 25 апреля 2025 г.), Саммите разработчиков лекарственных препаратов «Сириус.Биотех» (г. Сочи, 23-25 мая 2025 г.).

Личный вклад автора. Автором лично определено основное направление исследования, цель и способы его реализации. Автором лично проведен анализ отечественных и зарубежных нормативных документов регулирующих процедуру планирования и проведения ДКИ, систематизированы и критически оценены подходы к анализу рисков безопасности применения ЛС, разрабатываемых для общей и особых групп популяции пациентов, разработаны концепция междисциплинарного подхода и методология анализа данных посредством комбинации экспериментальных и математических методов, алгоритмы модификации и оценки ключевых факторов риска в частном и комплексном формате, получены и обработаны первичные экспериментальные данные в концепции дизайна междисциплинарного исследования и представлены алгоритмы модификации основных оценочных характеристик, полученных по результатам проведения доклинических тестов, проведены анализ и обобщение результатов, выполнена статистическая обработка, подготовлены методические рекомендации, программа для ЭВМ и патенты, публикации и научные доклады на ведущих научно-практических конференциях международного, федерального и регионального уровней. Иллюстративно-табличный материал и написание диссертации выполнены автором самостоятельно. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования: от планирования, постановки задач, проведения экспериментов, сбора и статистической обработки данных до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику. Опубликованные работы отражают все основные ключевые моменты концепции, предложенной автором.

Внедрение результатов исследования. Проведенные исследования послужили основой для разработки патентов на изобретения «Способ оценки пространственной ориентировки и когнитивных нарушений у экспериментальных животных», № Пат. РФ №2551308 от 20.04.2015 г., «Способ оценки когнитивных функций и нарушения памяти у лабораторных животных», (Пат. РФ №2808376 С1 от 28.11.2023, Акт о внедрении от 08 декабря 2023 г.), «Способ оценки суммарной величины генотоксических эффектов лекарственных средств и факторов окружающей среды» (Пат. РФ №2828488 от 14.10.2024, Акт о внедрении от 08 декабря 2023 г.), для разработки Методических Рекомендаций «Применение математического моделирования в доклинических исследованиях в целях проведения клинических исследований с участием особых популяций» (Приказ об Утв. мет. рек. №198 от 22.06.2022 г.), разработки программы для ЭВМ «Прогнозирование и оценка клинически значимых эффектов лекарственных препаратов», №2022669264 от 19.102022г, Акт о внедрении №19/ПрЭВМ-2022669264 от 17.11.2022г, разработки Руководства по экспертизе отдельных групп лекарственных средств в рамках НИР

«Разработка руководств по проведению научной экспертизы новых и зарегистрированных лекарственных препаратов для медицинского применения» (регистрационный №121021800098-4, Акт внедрения от 08 декабря 2023 г).

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Все внедрения подтверждены соответствующими актами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации и результаты проведенного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а именно направлению исследования пункты 2, 7, 15: пункт 2 — Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний; пункт 7 — Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств. Изучение токсичности при однократном и многократном введении, включая оценку специфической токсичности и нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию, аллергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность); пункт 15 — Разработка методов математического моделирования, в том числе, выбора дозирования лекарственных средств при их первичном и курсовом назначении.

Соответствие исследования государственным и ведомственным программам. Диссертационная работа выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России «Разработка руководств по проведению научной экспертизы новых и зарегистрированных лекарственных препаратов для медицинского применения» в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России No 056000012200 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4, утвержденной 06.12.2021 г.).

Сведения о публикациях по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 50 работ, в том числе 19 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 глава в научном издании, 3 методические рекомендации, 5 статьи в сборниках трудов конференций, 18 тезисов в сборниках трудов российских и международных конференций, 1 программа для ЭВМ, 3 патента РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 389 страницах. Работа включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, пять глав с результатами собственных исследований и их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 270 отечественных и 153 зарубежных источника, а также приложения, содержащие иллюстративные и табличные материалы. Диссертация проиллюстрирована 223 таблицами и 72 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Доклиническая разработка лекарственных средств для особых групп пациентов: проблемы и особенности

Разработка и внедрение безопасных и эффективных схем лечения для беременных женщин и новорожденных детей представляет собой актуальную мировую проблему [1, 2, 47, 170, 254, 275, 308, 355]. Дефицит надежных лекарственных средств (ЛС) для применения беременными женщинами обусловлен, прежде всего, отсутствием безопасных программ для их участия в клинических исследованиях (КИ), а также методологическими пробелами в оценке ключевых факторов репродуктивного риска на этапе доклинического изучения фармакологических эффектов ЛС [9, 108, 289, 318, 371, 387].

Согласно Федеральному закону № 61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г., участие беременных женщин в КИ запрещено из-за высокого риска возникновения аномалий развития у плода [234, 344]. Однако, если ЛС разрабатывается для применения в период беременности, то КИ с участием этой особой группы возможны [115, 184, 234].

Разработка ЛС для беременных женщин регулируется рядом нормативных документов, включая ГОСТ Р 56701-2015, ГОСТ Р 57689-2017 и Рекомендации ЕЭК N 11 от 17.07.2018 "О Руководстве по общим вопросам клинических исследований" [51, 53, 115]. Эти документы устанавливают, что для обеспечения безопасности беременных женщин, участвующих в КИ, необходимо предварительно предоставить результаты всех доклинических исследований (ДКИ), оценивающих безопасность ЛС и требуемых для его регистрации [11, 92, 126, 172, 206, 240, 337]. При планировании ДКИ для получения разрешения на КИ и последующей регистрации ЛС для детей, рекомендуется руководствоваться ICH M3(R2):2009 [337].

Оценка рисков эмбриофетальной токсичности ЛС и их долгосрочных последствий для развития, основанная на результатах исследований генотоксичности [316, 335], репродуктивной и онтогенетической токсичности [32, 53, 72, 130, 304, 336, 342] на животных моделях (включая беременных самок), часто оказывается неполной. Клинический опыт применения ЛС у взрослых является важным фактором при принятии решений о назначении препаратов беременным женщинам и детям [51, 130, 338, 344]. Проблема заключается в отсутствии четких нормативных критериев для оценки надежности ДКИ и определения, насколько результаты, полученные на животных, могут быть экстраполированы на человеческую популяцию. Это создает значительные трудности при оценке соотношения пользы и риска клинического применения ЛС в период беременности [87, 143, 311, 338, 356, 388, 400].

Анализ отечественных и зарубежных методических документов по доклиническому изучению безопасности ЛС для особых популяций (беременных женщин и детей), а также литературных данных о распространенности тератогенеза, выявил существенные недостатки в методологических подходах к оценке репродуктивного риска [68, 86, 93, 128, 176, 390, 405]. В частности, отсутствуют:

- Единые критерии для определения достаточности данных о безопасности ЛП, позволяющие объективно оценивать соотношение пользы и риска лечения.
- Руководящие принципы, регламентирующие объем исследований, необходимых для разработки ЛП, предназначенных исключительно для беременных женщин.
- Рекомендации по получению надежных оценок, обеспечивающих взвешенную оценку безопасности и эффективности ЛП на основе данных ДКИ препаратов, предназначенных исключительно для беременных женщин.
- Рекомендации по получению надежных оценок безопасности, зарегистрированных ЛП в случаях расширения показаний для их применения во время беременности.

Существующие методы оценки репродуктивного риска ЛС для беременных на этапе ДКИ не обеспечивают достаточной объективности. Данные ДКИ, предоставляемые разработчиками в регистрационных досье, часто не соответствуют необходимым стандартам качества и полноты, что приводит к необоснованным выводам. Критерии оценки безопасности применения ЛС во время беременности, используемые в настоящее время, не позволяют с достаточной уверенностью подтвердить безопасность применения препаратов в этот период. В результате, для значительного числа зарегистрированных ЛС, включая жизненно необходимые, отсутствует клиническое подтверждение безопасности и эффективности их применения у беременных женщин и детей [109, 121, 142, 178, 233, 234, 238, 301, 311, 314, 379, 386].

Регуляторы и авторы публикаций, посвященных проблемам доклинической разработки ЛС, отмечают отсутствие в России и ЕАЭС нормативных документов и рекомендаций, описывающих методы оценки ключевых факторов эмбриотоксичности и их интерпретации на основе общепризнанных вероятностных критериев для взвешенного доказательства пользы применения ЛС в целевой популяции с высоким репродуктивным риском [71, 80, 81, 262, 266].

1.1.1. Требования к доклиническим данным, необходимым для клинических исследований и государственной регистрации лекарственных средств, разрабатываемых для беременных женщин и детей

Согласно рекомендациям по представлению доклинических данных, необходимых для проведения КИ с целью государственной регистрации ЛС, оценка их безопасности должна основываться на результатах фармакологических, общетоксикологических,

токсикокинетических и фармакокинетических исследований, а также на изучении генотоксичности и репродуктивной токсичности у животных [32, 33, 72, 130, 304, 313, 336, 342]. В зависимости от фазы клинического исследования, в котором участвует общая популяция, последовательность представления результатов ДКИ может варьировать.

Например, для поисковых КИ I фазы, направленных на изучение стартовых дозировок и влияния различных факторов в рамках фармакодинамики и фармакокинетики, может потребоваться меньший объем доклинических данных. Исследование канцерогенности проводится только при наличии серьезных оснований, указывающих на канцерогенный риск. Полные результаты доклинической оценки генотоксичности должны быть представлены к началу II фазы разработки, в то время как для I фазы с однократным введением препарата достаточно предоставить данные только о тестах на генные мутации [34, 73, 279, 299, 306, 309, 314, 319, 339 - 341, 381].

Такие вариации в объеме доклинических данных допустимы при планировании КИ с участием взрослой популяции пациентов. Однако они недопустимы, если клиническое исследование предполагает участие беременных женщин и детей [71, 80, 81, 262, 266].

Перед началом КИ с участием этих групп необходимо провести анализ результатов предыдущих КИ, касающихся фармакологических эффектов и безопасности для общей (взрослой) популяции, на основе которых было зарегистрировано ЛС. Особое внимание уделяется данным о побочных эффектах, включая влияние на жизненно важные системы организма, такие как сердечно-сосудистая, центральная нервная, дыхательная и желудочно-кишечная системы, а также на другие органы, важные для функционирования человека. Также учитываются доступные литературные данные о случаях генотоксичности, репродуктивной и онтогенетической токсичности, если таковые были установлены, а также корреляция между доклиническими и клиническими результатами для общей популяции пациентов [32, 33, 63, 72, 115, 130, 304]. На основании имеющихся данных о фармакологических эффектах и безопасности ЛС, прежде всего для плода, определяется приемлемость планирования КИ с участием беременных женщин.

В соответствии с требованиями регуляторных документов [51, 53, 115, 184], до начала КИ должны быть доступны результаты ДКИ, включая оценку токсичности при многократном введении (на взрослых животных), фармакологической безопасности, репродуктивной токсичности (на беременных самках животных), канцерогенности и генотоксичности ЛС [32, 72, 115, 130, 304, 313, 336, 338, 342].

К ЛС, предназначенным для применения у беременных женщин, предъявляются особые требования к ДКИ фармакологической безопасности. Эти требования включают оценку токсического воздействия на основные системы жизнеобеспечения (сердечно-сосудистую,

центральную нервную, дыхательную и желудочно-кишечный тракт, а также другие органы, в зависимости от их значимости), фармакокинетики, генотоксичности, репродуктивной и онтогенетической токсичности [87, 183, 262]. Необходимо также учитывать доступные литературные данные о потенциальных рисках, соответствующих категории FDA или аналогичным классификациям.

В связи с особенностями метаболизма ЛС в системе "мать-плацента-плод", исследования генотоксичности должны проводиться преимущественно in vivo, с использованием образцов эмбрионов и/или плаценты экспериментальных животных [32, 72, 115, 130, 304, 262, 183]. Оценка репродуктивной и онтогенетической токсичности должна содержать исчерпывающую информацию о рисках эмбриофетальной токсичности и влиянии препарата на перинатальное и постнатальное развитие потомства лабораторных грызунов [6, 52, 189, 200, 222, 243, 276, 305, 315, 323, 335, 346, 351, 352, 357, 365, 383, 393, 401, 410].

Исследования генотоксичности и репродуктивной/онтогенетической токсичности имеют свои особенности, связанные с метаболизмом ЛС в системе "мать-плацента-плод":

1. Исследования генотоксичности: Рекомендуется проводить in vivo, используя образцы эмбрионов и/или плаценты экспериментальных животных [316, 335, 71, 339].
2. Оценка репродуктивной и онтогенетической токсичности: Данная оценка должна содержать полную информацию о рисках эмбриофетальной токсичности, а также о влиянии препарата на перинатальное и постнатальное развитие потомства лабораторных грызунов [33, 53, 72, 80, 205, 262, 306].
3. Метаболизм ЛС: Важно учитывать, что метаболизм ЛС в системе "мать-плацента-плод" может значительно отличаться от метаболизма в организме взрослого животного. Плацента может как активировать, так и инактивировать некоторые соединения, что влияет на их токсичность. Поэтому необходимо проводить исследования, направленные на понимание метаболических путей и их последствий для эмбриона и плода [86, 147, 198, 200, 295, 372, 389, 390, 398].
4. Фармакокинетика и фармакодинамика: Исследования должны включать оценку фармакокинетических параметров, таких как абсорбция, распределение, метаболизм и выведение (ADME) ЛС в организме матери и плода. Это позволит более точно оценить потенциальные риски и эффекты, связанные с применением препарата в период беременности [35, 264].
5. Дозозависимые эффекты: Важно проводить исследования с различными дозами препарата, чтобы определить дозозависимые эффекты на эмбриональное и постнатальное развитие. Это поможет установить безопасные уровни воздействия и выявить возможные пороги токсичности [12, 95, 124].

6. Долгосрочные последствия: Оценка репродуктивной и онтогенетической токсичности должна включать не только краткосрочные, но и долгосрочные наблюдения за потомством, чтобы выявить возможные отдаленные эффекты на здоровье и развитие [189, 82, 83, 403].
7. Этические аспекты (правила 3R): Все исследования должны проводиться с соблюдением этических норм и стандартов, включая минимизацию страданий животных и использование альтернативных методов, когда это возможно [182, 404].
8. Регуляторные требования: Необходимо учитывать требования регуляторных органов, которые могут варьировать в зависимости от страны/региона и типа исследуемого препарата. Это включает в себя необходимость предоставления данных о генотоксичности и репродуктивной токсичности в рамках регистрации новых ЛС [32, 115, 130, 184, 304, 313, 336, 338, 342].

Таким образом, исследования генотоксичности и репродуктивной/онтогенетической токсичности требуют комплексного подхода, учитывающего множество факторов, влияющих на безопасность и эффективность ЛС в период беременности.

Перед началом КИ с участием беременных женщин, необходимо разработать план и провести дополнительные ДКИ в соответствии с рекомендациями, определяющими необходимый объем данных [184, 115, 130, 342, 336, 313, 304, 338], подтверждающих безопасность ЛС для данной целевой популяции. Эти исследования должны включать: а) фармакологические исследования безопасности, б) исследования генотоксичности (преимущественно in vivo), в) исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности.

1.1.2. Фармакотерапия в период беременности: актуальные вопросы и классификация лекарственных средств по степени тератогенного риска

Согласно сводным литературным данным за 2018-2023 годы, частота врожденных пороков развития (ВПР) в России составляет 5-6 случаев на 1000 новорожденных, в то время как в европейских странах этот показатель колеблется от 3 до 4 случаев на 1000 родов. Из всех случаев 10% обусловлены хромосомными и генетическими изменениями, 1% — воздействием ЛС, а оставшиеся 89% имеют неясные причины [5, 16, 43, 47, 156].

Учитывая актуальность проблемы тератогенеза, как вызванного ЛС, так и другими факторами, в медицинской практике ведения беременности и педиатрии применяется классификация категорий риска в виде формуляров, таких как FASS (Farmaceutiska Specialiteter i Sverige, Швеция, 1978), FDA (Food and Drug Administration, США, 1979) и ADEC (Australian Drug Evaluation Committee, Австралия, 1989) [130, 185, 304, 313].

Для оценки степени опасности ЛС для человеческого плода в большинстве случаев используется формуляр FDA (таблица 1.1.), который классифицирует препараты на группы риска при беременности: A, B, C, D, N и X [156, 185, 130]:

A — в тщательно проведенных и хорошо контролируемых исследованиях, не выявили риска для плода при применении препарата в первом триместре беременности. Отсутствуют также доказательства риска в течение второго и третьего триместров;

B — в исследованиях репродуктивной токсичности на животных не было выявлено тератогенного или эмбриотоксического действия препарата, однако, были зарегистрированы нежелательные эффекты (за исключением снижения фертильности). Исследования у беременных женщин в первом триместре. эти результаты не подтвердили. При этом нет данных о риске для плода во втором и третьем триместрах;

C — в исследованиях репродуктивной токсичности на животных было выявлено неблагоприятное воздействие препарата на плод. Данные адекватных и строго контролируемых КИ у беременных женщин отсутствуют. Решение о применении препарата во время беременности должно приниматься с учетом соотношения потенциальной пользы для матери и возможного риска для плода;

D — имеются данные, свидетельствующие о потенциальном риске для плода при применении данного препарата. Тем не менее, в отдельных клинических ситуациях, польза от применения препарата у беременной женщины может превышать потенциальный риск. Это может быть оправдано в случаях, угрожающих жизни матери, или при лечении тяжелых заболеваний, когда альтернативные, более безопасные методы лечения неэффективны или не применимы;

X — Исследования на животных или на людях выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения препарата у людей. Риск применения у беременных превышает любую возможную пользу;

N — лекарственные средства, у которых категория риска неизвестна.

Согласно литературным данным, в 2017 году в европейских странах доля беременных женщин, принимавших препараты, противопоказанные по классификации FDA, составила от 1,0% до 4,9% для препаратов категории X (из них 0,3%–3,2% в I триместре) и от 2,0% до 5,9% для препаратов категории D (из них 1,6%–3,7% в I триместре). В развивающихся странах аналогичные показатели варьировались от 0,2% до 2,1% для категории X и от 1,9% до 11,4% для категории D. В США и Канаде доля беременных, принимавших противопоказанные препараты категории X, составила от 2,4% до 5,3% (из них 1,1%–5,0% в I триместре), а с доказанным риском категории D — от 5,8% до 39,6% (из них 2,7%–6,0% в I триместре) [156, 185, 272, 300].

Таблица 1.1 – Препараты с тератогенным потенциалом, подтвержденным данными доклинических и/или клинических исследований (классификация FDA: категории C, D, X) [130, 185, 272, 300, 304, 313].

Группа лекарственных средств	Подгруппы ЛС (категории FDA)	Тератогенные риски, доказанные в доклинических и/или клинических исследованиях
Действующие на ЦНС	Средства для наркоза (B), психотропные (C, D), противосудорожные (B), анальгетики (D), жаропонижающие (B, D), противокашлевые (C, B, D), препараты для лечения паркинсонизма (B), психоактивные: барбитураты, опиоиды, бензодиазепины (D), антидепрессанты (D), противовоспалительные препараты (B, D)	Анальгетики (аспирин, индометацин): внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода, нарушение функции почек новорожденного и преждевременное закрытие; Анальгетики (колхицин): спонтанные аборты, трисомия 21; Антидепрессанты: гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей, дефекты органов дыхания, конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс-синдром, цианоз, гипертония, тремор; НПВС: олигогидроамнион, ранее закрытие артериального протока с персистирующей легочной гипертензией у новорожденного, нефротоксичность и кровоизлияние у плода;
Действующие на эфферентную иннервацию	Холинолитики (C), ганглиоблокаторы (C), кураreподобные (C)	Контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, доказательств риска недостаточно.
Оказывающие действие на чувствительные рецепторы, в том числе слизистой оболочки и кожи	Местные анестетики (B), адсорбенты (B), обволакивающие средства (B), слабительные (B), рвотные (B), отхаркивающие (B)	Изучение репродукции на животных не выявило риска для плода, а контролируемые исследования у беременных женщин не проводилось, или нежелательные эффекты (помимо снижения фертильности) были показаны в экспериментах на животных, но их результаты не подтвердились в контролируемых исследованиях у женщин в I триместре беременности (и нет доказательств риска в других триместрах)
Влияющие на работу сердечно-сосудистой системы	Сердечные гликозиды (C), гипотензивные (A), противоаритмические (C), антиангинальные (C), кардиопротекторы (C)	Контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, доказательств риска недостаточно.

Направленные на усиление выделительной функции почек	салуретики (С), калий сберегающие средства (С), осмотические (С)	Контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, доказательств риска недостаточно.
Желчегонные	Холеретики (В), холекинетики (В), холеспазмолитики (N), средства уменьшающие литогенность желчи (А)	Контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, доказательств риска недостаточно.
Влияющие на маточную мускулатуру	Токолитики (В), стимуляторы (Х)	Контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, доказательств риска недостаточно.
Влияющие на обменные процессы	Гормоны (Х), ферменты (D), витамины (А, С, D, Х), биогенные средства (N), гистамин (В), антигистаминные (В)	Гормоны: вирилизация, укорочение конечностей, омалиитрахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы; Метилтестостерон, Прогестины: маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение; Передозировка витаминов: А - анэнцефалия, расщепление твердого неба, урогенитальная патология и др.; Е - геморрагические осложнения в органах (нарушения функции тромбоцитов), D - кальциноз сосудов почек матери, кальцификации плаценты, костей лона и черепа ребенка, нарушение плацентарного кровообращения, травматизм в родах, тератогененныеэффеткы у животных, поведенческий тератогенех.
Обладающие антимикробным действием	Антибиотики-аминогликозиды и макролиды (С, D); сульфаниламиды (С); этиотропные противовирусные (С); противотуберкулезные (D); антибиотики-пенициллины, цефалоспорины, макролиды (В); нитрофураны (А, В); антисептики (В); противовирусные (В); противотуберкулезные (В); фениколы (С)	Макролиды: нейротоксичность, гипербилирубинемия, угнетение эмбриогенеза, поражение VIII пары черепных нервов, различные нарушения в строение костей скелета; Макролиды (эритромицин, азитромицин (сумамед) и аналогичные): глухота, поражение печени, недоразвитие почек, нарушение сократительной функции сердца; Фениколы: угнетение тканевого дыхания, сердечная недостаточность (серый синдром новорожденных), развитие гипопластической анемии, повреждение кроветворных органов;

Противоопухолевые	цитостатические (D, X), иммуномодуляторы (X, C), цитокины (N), гормональные (X)	5-фторурацил: аборты, дефекты черепно-лицевого отдела; Азатиопирин: стеноз легких, полидактилия, лицевой дисморфогенез; Винкристин: маленький плод, неправильное положение плода; Меркаптопурин: аборты, дефекты черепно-лицевого отдела; Метотрексат: отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, аборты, задержка послеродового развития.
Используемые для диагностических мероприятий	Сыворотки, антигены-диагностикумы, бактериофаги (N)	Категория риска неизвестна. Контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, доказательств риска недостаточно.
Прочие ЛС различных фармакологических групп	Антикоагулянты (A, B, D), аминогликозиды (D, C), седативные (X), гормоны (X), анестетики (C), анксиолитики (D), антибиотики: карбапенемы (N); ингибиторы - β лактамазы (N); антитиреоидные (D); газовые анестетики (X); гипогликемические (D); гипотензивные (D); дисульфирам (X); диэтилстилбестрол (X); рифампицин (D), йод 131 (X); нитроимидазолы (N); противосудорожные (D); ретиноиды (X); стрептомицины (D); сульфаниламиды (C); тетрациклины (все лекарственные формы) (D); триметадон (X); хинин (X); хинолоны (C); фторхинолоны (C);	Антикоагулянты (варфарин): эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу; Аминогликозиды: ото- и нефротоксичностью у беременных; Талидомид: дефекты конечностей (фокомелия), аномалии сердца, почек и желудочно-мышечного тракта; Эстрогены: дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов; Андрогены: вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы; Адреналин: у животных - аномалии развития головы и конечностей у плода, у человека - гипоксия плода, снижение маточно-плацентарного кровотока; Хлордиазепоксид: депрессия, синдром абстиненции, гипервозбудимость; N - данные об использовании препаратов во время беременности ограничены; Метимазол: зоб, изъязвление срединного отдела волосистой части головы; Галотан: спонтанные аборты; Гипогликемические: частые пороки развития, гипогликемия; Гипотензивные: холестаз, панкреатит, гиперемия слизистой носа, летаргия, гипотермия, брадикардия; Дисульфирам: спонтанные аборты, расщепление конечностей, косолапость; Диэтилстилбестрол: аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек; Рифампицин: аномалии развития конечностей; Иод 131: кретинизм, гипотиреоз; Метронидазол и др.: увеличение частоты хромосомных аберраций, канцерогенное действие на плод; Противосудорожные: расщелина позвоночника; аномалии конечностей и черепно-лицевого отдела, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения; ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия; монголоидная внешность, короткая шея, лишний сосок,

	задержка развития, дермоидная фистула; Ретиноиды (аналоги витамина А): аномалии конечностей, черепно-лицевых отделов, аномалии сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин; Стрептомицины: нарушение скелетных костей, нефротоксическое действие на плод, развитие двухсторонней глухоты у детей; Сульфаниламиды: ядерная желтуха, метгемоглобинемия, гемолиз эритроцитов, билирубиновая энцефалопатия, нарушение обмена фолиевой кислоты у матери и плода; Тетрациклины: нарушение развития зубов (гипоплазия эмали), угнетение роста костей скелета плода, риск жировой инфильтрации печени, снижение концентрации эстрадиола; Триметадон: характерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития; Хинин: задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода; Хинолоны и Фторхинолоны: высокий риск артропатий по данным экспериментов на животных и данных клиники, повреждение хряща в опорных суставах щенков и грызунов.

Согласно исследованиям [232, 287], прием потенциально тератогенных препаратов наиболее часто наблюдается в первом триместре беременности, с последующим снижением во втором и третьем триместрах. Применение лекарственных средств, противопоказанных во время беременности, значительно сокращается после зачатия по сравнению с периодом до беременности.

Однако снижение использования препаратов с установленным риском для плода менее выражено, что, вероятно, связано с необходимостью их применения для лечения хронических заболеваний у беременных. В частности, острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются одной из наиболее частых патологий, встречающихся у беременных. Приблизительно две трети женщин в течение беременности переносят один или несколько эпизодов ОРЗ различной степени тяжести. Изучение этой проблемы имеет важное значение, поскольку в ряде случаев возбудители ОРЗ могут оказывать прямое или косвенное негативное воздействие на плод или нарушать нормальное течение беременности. Вопросы оптимальной терапии ОРЗ, особенно в контексте кашлевого синдрома, остаются недостаточно разработанными [25].

Антибактериальные препараты назначают беременным с осторожностью и только при наличии инфекционно-воспалительных заболеваний [4, 17, 25, 45, 79, 123, 231, 250, 257, 297]. К таким состояниям относятся:

- заболевания лор-органов и дыхательных путей: тонзиллит, фарингит, отит, синусит, бронхит, плеврит и пневмония;
- инфекции органов брюшной полости и малого таза, например, эндометрит;
- заболевания половых путей, такие как хламидиоз, гонорея и цервицит;
- инфекции мочевыводящих путей и почек, включая цистит, уретрит, нефрит и пиелонефрит;
- заболевания желчных путей, например, холангит;
- воспаления суставов и околосуставных тканей;
- гнойничковые поражения кожи, такие как стрептодермия и рожистое воспаление.

В современной практике ведения беременности многие заболевания сопряжены с риском тератогенного воздействия различной степени. Несмотря на потенциальную пользу, безопасность многих лекарственных средств для применения у беременных женщин остается недостаточно изученной и доказанной.

Недостаток информации о применении ЛС во время беременности, согласно литературным данным [25, 45, 79, 112, 123, 231, 250, 257, 297], обусловлен двумя ключевыми факторами. Прежде всего, этические нормы ограничивают участие беременных женщин в КИ. Во-вторых, существующие методы ДКИ не всегда позволяют с высокой точностью прогнозировать влияние ЛС на организм беременной и развитие плода.

1.2. Тератогенные риски и проблемы профилактики аномалий развития

Аномалии развития, также известные как ВПР, представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения. Они являются одной из ведущих причин младенческой смертности, инвалидности и хронических заболеваний. Эти аномалии могут возникать под воздействием различных факторов, включая генетические нарушения, инфекции, воздействие окружающей среды и, что особенно важно, тератогенные факторы [14, 28, 64, 86, 100, 101, 146, 159, 192, 220, 225]. Понимание тератогенных рисков и разработка эффективных стратегий профилактики являются критически важными для улучшения здоровья новорожденных и снижения негативных последствий, связанных с ВПР [1, 42, 58, 76, 77, 140, 168, 171, 258].

Профилактика тератогенеза является приоритетной задачей, и в последние годы наблюдается значительный прогресс в разработке таргетных лекарственных препаратов и терапевтических подходов, направленных на снижение риска ВПР [29, 94, 125, 122, 151, 204, 212, 236].

Лекарственные препараты и терапевтические подходы, такие как фолиевая кислота, витамин D, препараты йода, антиоксиданты, препараты, нейтрализующие специфические тератогены, генная терапия в перспективе, преконцепционная консультация и планирование беременности, а также мониторинг лекарственных препаратов во время беременности, играют важную роль в снижении риска ВПР [44, 107, 127, 148, 157, 224, 246]. Исследования и разработки в этой области позволяют создавать более эффективные стратегии профилактики тератогенеза, а также информировать женщин о рисках и возможностях профилактики, что является ключевыми факторами успеха [1, 134, 179, 199].

Современная научная литература подчеркивает важность осознания ключевых факторов тератогенеза для разработки и внедрения методов профилактики ВПР [28, 89, 127, 134, 157, 159, 179, 199, 220, 224, 225, 246].

1.2.1. Классификация тератогенов: от талидомида к современным представлениям

Тератогены – это факторы окружающей среды, которые могут вызывать ВПР у развивающегося эмбриона или плода. Их воздействие может привести к широкому спектру аномалий, от незначительных косметических изменений до серьезных структурных дефектов, несовместимых с жизнью [27, 285]. История талидомида является одним из самых трагических и поучительных примеров воздействия тератогена на человеческий организм [412]. Эта трагедия привела к значительным изменениям в регулировании ЛС и понимании важности тестирования на тератогенность [327].

Тератогены можно классифицировать по различным критериям [27], включая:

1. Природа агента:
   - Химические вещества, например, ЛС, промышленные химикаты, пестициды, алкоголь, табак [48, 166, 215, 218, 285, 374, 375];
   - Инфекционные агенты, например, вирусы (краснуха, цитомегаловирус, вирус Зика), бактерии (сифилис, токсоплазмоз) [27, 102, 177, 283, 392, 408];
   - Физические факторы, например, ионизирующее излучение, гипертермия [302, 317, 366, 382, 411, 353].
   - Материнские заболевания, например, сахарный диабет, фенилкетонурия, аутоиммунные заболевания [284, 312, 345, 228].
2. Механизм действия. Механизмы тератогенного действия разнообразны и часто недостаточно изучены. Они могут включать [8, 27, 252, 137, 377, 22, 117, 226, 66, 367, 369, - 218]:
   - Нарушение клеточной пролиферации и дифференцировки – влияние на процессы деления и специализации клеток, необходимые для формирования органов и тканей [22, 27, 67, 367];
   - Нарушение миграции клеток–препятствие правильному перемещению клеток в процессе развития [27, 67, 226, 66, 367, 369];
   - Нарушение апоптоза (программируемой клеточной смерти) – нарушение нормального процесса удаления ненужных или дефектных клеток [27, 60, 67, 70, 173, 207, 291, 292, 326, 367, 369];
   - Нарушение ангиогенеза (образования кровеносных сосудов) – влияние на формирование сосудистой сети, необходимой для питания развивающегося плода [27, 367, 369];
   - Окислительный стресс – повреждение клеток свободными радикалами [27, 60, 70, 173, 207, 291, 292, 326].
3. Период воздействия. Чувствительность к тератогенам варьируется в зависимости от стадии развития плода. Наиболее уязвимым периодом является эмбриональный период (3-8 недели беременности), когда происходит органогенез (формирование органов). Воздействие тератогена в этот период может привести к серьезным структурным дефектам. В более поздние сроки беременности воздействие тератогена может повлиять на рост и развитие органов [27, 120, 165, 208, 348, 251, 368, 397].
4. Доза и продолжительность воздействия. Чем выше доза и продолжительнее воздействие тератогена, тем выше риск развития ВПР [15, 133, 210, 268].
5. Генетическая предрасположенность. Индивидуальная генетическая предрасположенность может влиять на восприимчивость к тератогенам [65, 36, 158, 161, 181, 296, 321, 331, 347, 359, 370, 407].

Уроки трагедии талидомида остаются актуальными и сегодня. Они подчеркивают необходимость крайней осторожности при использовании ЛС, особенно беременными

женщинами. Постоянное изучение механизмов тератогенного действия — это ответственность, позволяющая разрабатывать более безопасные препараты и предотвращать повторение подобных трагедий.

1.2.2. Тератогенез. Современные представление о механизмах тератогенеза

Тератогенез представляет собой процесс формирования ВПР, возникающий под воздействием тератогенов – факторов, нарушающих нормальное развитие эмбриона или плода. Понимание механизмов тератогенеза имеет решающее значение для профилактики и, в перспективе, для лечения ВПР. Эти механизмы действуют на разных уровнях биологической организации, от молекулярно-клеточного до системного, и их взаимодействие определяет конечный фенотип порока [15, 117, 118]:

1. Молекулярно-клеточный уровень. Тератогены воздействуют на молекулы и клетки, нарушая ключевые процессы развития [118, 210, 406]. Механизмы включают:
   - Нарушение сигнальных путей: Вмешательство в Wnt, Hedgehog, Notch, TGF-β, RTK, влияя на пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз (примеры: ретиноиды, алкоголь) [22, 54, 117, 415].
   - Нарушение транскрипции и трансляции: Через эпигенетические модификации, воздействие на транскрипционные факторы, нарушение процессинга РНК, изменяя экспрессию генов [358, 360, 391, 399].
   - Нарушение клеточного цикла: Вызывая остановку, апоптоз или неконтролируемую пролиферацию (примеры: химиотерапия, радиация) [8, 27, 60, 67, 75, 173, 207, 291, 292, 326, 367, 369].
   - Нарушение клеточной адгезии и миграции: Влияние на молекулы адгезии и цитоскелет, необходимые для формирования тканей [13, 122, 273, 293, 310, 409, 414].
   - Окислительный стресс: Повреждение ДНК, белков и липидов активными формами кислорода [27, 60, 75, 173, 207, 291, 292, 326].
2. Органный уровень. Тератогены на этом уровне нарушают формирование органов и систем [59, 122, 136, 152, 191, 202, 213, 214, 239, 370]. Механизмы включают:
   - Индуктивные взаимодействия: Нарушение взаимодействия между тканями-индукторами и компетентными тканями, вызывая аномалии развития (например, дефекты позвоночника при нарушении взаимодействия нервной трубки и мезодермы) [122, 370, 273].

- Морфогенетические движения: Нарушение перемещения и изменения формы клеток и тканей, приводя к аномалиям формы и положения органов (например, дефекты лица и сердца при нарушении миграции клеток нервного гребня) [214, 273].
- Васкулогенез и ангиогенез: Нарушение формирования кровеносных сосудов, вызывая ишемию, гипоксию и пороки развития [8, 367, 369, 273].
- Формирование полостей и каналов: Нарушение формирования полостей и каналов в органах, приводя к атрезии или стенозу (например, атрезия пищевода или стеноз легочной артерии) [122, 273, 214].
- Рост и дифференцировку тканей: Влияние на скорость роста и дифференцировки клеток, вызывая гипо- или гиперплазию органов [122, 273].

3. Организменный уровень. На этом уровне тератогены влияют на организм в целом, нарушая его гомеостаз и адаптационные возможности [204, 118]. Механизмы включают:
   - Гормональный дисбаланс: Вмешательство в эндокринную систему, вызывающее пороки развития (например, аномалии репродуктивной системыи ДЭС (диэтилстильбэстроловые) аномалии развивающейся матки [55, 227, 343].
   - Нарушение иммунитета: Подавление/стимуляция иммунной системы, повышающие риск инфекций/аутоиммунных заболеваний [271, 223, 160].
   - Нарушение метаболизма: Влияние на метаболизм матери/плода, приводящее к дефициту/накоплению токсинов (например, фенилкетонурия и пороки нервной системы) [163, 195, 221, 253, 322].
   - Нарушение плацентарной функции: Нарушение транспорта кислорода/питательных веществ и удаления отходов, вызывающее гипоксию и дефицит, приводящие к порокам [122, 282, 370].
4. Системный уровень. Тератогены нарушают взаимодействие органов и систем посредством:
   - Каскадных эффектов: Повреждение одного органа вызывает вторичные нарушения в других (например, дефект сердца влияет на кровообращение и развитие других органов). [235, 402]
   - Синергизма: Комбинированное воздействие нескольких тератогенов усиливает пороки развития [56, 138, 209].
   - Плейотропии: Один тератоген влияет на развитие нескольких органов/систем, воздействуя на ключевые гены/сигнальные пути [122, 273, 370].

На системном уровне тератогенез проявляется в виде комплексных нарушений, поражающих целые системы органов. Например, воздействие тератогенов может вызвать нарушения в развитии нервной, сердечно-сосудистой или иммунной систем. Эти нарушения

часто возникают в результате сложного взаимодействия генетической предрасположенности, факторов окружающей среды и особенностей питания матери [122, 235, 402].

Взаимосвязь механизмов тератогенеза на разных уровнях организации организма имеет ключевое значение. Тератоген, воздействуя на молекулярном и клеточном уровнях, способен нарушить органогенез – процесс формирования органов. Это, в свою очередь, оказывает негативное влияние на развитие всего организма. Глубокое понимание этих взаимосвязей необходимо для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения ВПР [21, 122, 235, 402].

На тератогенное действие вещества влияют следующие факторы [91, 119, 129, 237]:

- Доза: Более высокие дозы тератогена значительно увеличивают риск развития ВПР.
- Время воздействия: Наиболее уязвимым периодом для воздействия тератогенов является период органогенеза, охватывающий 3-8 недели беременности.
- Генетическая предрасположенность: Индивидуальные генетические особенности могут повышать восприимчивость к тератогенным веществам.
- Состояние здоровья матери: Наличие у матери таких заболеваний, как диабет или фенилкетонурия, может увеличить вероятность развития ВПР у плода.
- Взаимодействие факторов: Сочетание воздействия нескольких тератогенов или других факторов риска может синергически повышать вероятность развития пороков.

Таким образом, тератогенез – сложный многоступенчатый процесс, включающий в себя взаимодействие различных механизмов на разных уровнях биологической организации [21]. Понимание этих механизмов имеет решающее значение для профилактики и, в перспективе, для лечения ВПР. Дальнейшие исследования в этой области позволят разработать более эффективные стратегии защиты развивающегося организма от воздействия тератогенов.

1.2.3. Гомеостатические модели тератогенеза

Гомеостатические модели (ГМ) важны для изучения тератогенеза, поскольку тератогены нарушают гомеостаз [21, 91, 119, 118, 129, 237].

Гомеостаз – это способность организма поддерживать стабильную внутреннюю среду, несмотря на внешние воздействия. В контексте эмбрионального развития это означает поддержание оптимальных условий для роста и дифференцировки клеток, а также формирования тканей и органов. Нарушение гомеостаза под воздействием ЛС в критические периоды эмбрионального развития может приводить к тератогенным эффектам [18, 119, 132, 144, 164, 174, 197, 203, 211, 216, 229, 235, 253, 378].

Прогнозирование тератогенности ЛС требует учета их молекулярных механизмов, вызывающих токсичность через дестабилизацию гомеостаза. Токсическое действие ЛС, нарушая гомеостаз, может приводить к фетоплацентарной недостаточности, аномалиям развития и гибели плода. Комплексный подход к пониманию молекулярных механизмов токсичности ЛС должен учитывать индивидуальную восприимчивость и вторичные эффекты дестабилизации гомеостаза [164, 197, 203]. Для оценки тератогенного потенциала ЛС необходимы комплексные модели, интегрирующие данные о механизмах действия, фармакокинетике и фармакодинамике, а также особенностях метаболизма ЛС в организме матери и плода [144, 216, 378]. Персонализированная медицина позволит прогнозировать индивидуальный риск тератогенных эффектов ЛС. В последние годы значимость этих моделей в исследовании тератогенеза неуклонно растет [174, 216].

В контексте тератогенеза ГМ позволяют исследовать влияние различных факторов на процессы развития эмбриона. Например, при воздействии тератогена гомеостатические механизмы могут пытаться компенсировать его влияние. Однако, если компенсация не удается, возникают нарушения развития. Используя эти модели, исследователи изучают взаимодействие различных систем организма и то, как эти взаимодействия могут быть нарушены. Это включает в себя изучение метаболических путей, гормональных изменений и иммунных реакций. Понимание этих процессов помогает выявить потенциальные риски и механизмы тератогенеза [174, 211, 269, 354, 378].

Кроме того, ГМ используются для тестирования новых ЛС и терапий, направленных на предотвращение или минимизацию тератогенных эффектов. Например, если известно, что определенное вещество нарушает гомеостаз, ученые разрабатывают стратегии для его нейтрализации или предотвращения его воздействия на развивающийся плод [144, 174, 269, 378].

ГМ также позволяют исследовать индивидуальные различия в восприимчивости к тератогенам. Способность поддерживать гомеостаз варьирует в зависимости от генетических факторов, состояния здоровья, возраста и других переменных. Например, у одних беременных женщин механизмы защиты от тератогенных агентов могут быть более выражены, чем у других. Исследование этих различий способствует разработке персонализированных подходов к профилактике тератогенеза [37, 99, 104, 219, 354, 416, 418].

Более того, ГМ применяются для анализа взаимодействия между различными тератогенами. В реальной жизни плоды часто подвергаются воздействию нескольких факторов одновременно, и понимание их взаимодействия и потенциального усиления эффектов имеет важное значение. Например, сочетание химических веществ и инфекций может приводить к более серьезным нарушениям развития, чем воздействие каждого фактора по отдельности. ГМ

помогают выявлять такие синергии и оценивать их влияние на развитие плода [37, 56, 104, 138, 209, 416, 418].

Важным аспектом гомеостатических моделей является их способность к прогнозированию. На основе полученных экспериментальных данных можно разрабатывать математические и компьютерные модели, которые позволяют прогнозировать влияние различных тератогенных агентов на развитие плода в различных условиях [49, 90, 263]. Эти модели могут учитывать множество факторов, таких как доза тератогена, время воздействия, генетическая предрасположенность и состояние здоровья матери.

Таким образом, ГМ – это мощный инструмент в исследовании тератогенеза, позволяющий глубже понять механизмы нарушений развития, оценивать риски и разрабатывать эффективные меры для их предотвращения. Они не только расширяют понимание тератогенеза, но и предоставляют возможности для разработки более эффективных стратегий профилактики и лечения.

1.3. Методология прогнозирования: теоретический и практический аспекты

1.3.1. Теоретические и практические основы в методологии прогнозирования риска в клинических исследованиях

Прогнозирование риска в клинической практике является важным аспектом медицинской деятельности, позволяющим врачам и медицинским работникам принимать обоснованные решения о диагностике, лечении и профилактике заболеваний. В условиях постоянного роста объема медицинской информации и сложности клинических случаев, методология прогнозирования риска становится неотъемлемой частью современного здравоохранения [38, 39, 57, 111, 116, 153, 162, 245, 406].

Теоретическая основа прогнозирования риска базируется на трех ключевых понятиях: определение риска, факторы риска и модели прогнозирования [24, 46, 78, 85, 110, 135, 169, 180, 187, 270].

Риск в медицинском контексте можно определить, как вероятность возникновения неблагоприятного события, связанного со здоровьем пациента. Это может включать в себя вероятность развития заболевания, осложнений или неблагоприятных исходов лечения [39, 49, 77, 180, 263].

Факторы риска могут быть классифицированы на [10, 278, 420]:

- Модифицируемые: например, курение, уровень физической активности, питание.
- Не модифицируемые: возраст, пол, генетическая предрасположенность.

Понимание этих факторов позволяет более точно оценивать риск и разрабатывать индивидуализированные подходы к лечению.

Существует несколько моделей прогнозирования риска, которые могут быть использованы в клинической практике [38, 46, 85, 88, 96, 106, 110, 114, 116, 145, 153, 162, 169, 175, 187, 194, 217, 241, 245, 248, 294, 349, 395, 396]:

- Статистические модели: основаны на анализе исторических данных для оценки вероятности наступления определенных событий. К ним относятся, например, регрессионный анализ и модели выживаемости, такие как метод Каплана-Майера [114, 294].
- Клинические шкалы: предназначены для оценки риска на основе клинических параметров пациента. Примером может служить шкала CHA2DS2-VASc, используемая для оценки риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий [248, 396].
- Модели машинного обучения: современные методы анализа данных, включая нейронные сети и деревья решений, позволяют обрабатывать большие объемы информации и выявлять сложные закономерности, которые могут быть не видны при использовании традиционных статистических подходов [23, 26, 201, 244, 329].

Практическое прогнозирование риска включает [39, 180, 325, 230, 245, 274, 349, 350, 364]:

- Сбор и анализ данных: медицинская история, лабораторные данные, социально-экономические факторы.
- Клинические рекомендации: использование доказательной медицины для оценки рисков и выбора лечения.
- Индивидуализация: учет уникальных факторов риска пациента, обсуждение с ним вариантов лечения, мониторинг и коррекция прогноза.
- Применение технологий: использование электронных медицинских записей (ЭМЗ), систем поддержки принятия решений и мобильных приложений для эффективного сбора, анализа данных и мониторинга.

Прогнозирование риска в клинической практике является сложным, но необходимым процессом, который требует интеграции теоретических знаний и практических навыков. Использование различных моделей прогнозирования, понимание факторов риска и применение современных технологий позволяют врачам более точно оценивать состояние здоровья пациентов и разрабатывать индивидуализированные подходы к лечению [78, 153, 180, 247, 406, 413].

1.3.2. Теоретические и практические основы в методологии прогнозирования риска в доклинических исследованиях

Прогнозирование риска в ДКИ является сложной, но важной задачей. Применение теоретических основ, таких как принцип 3R (Reduce (сокращение), Reuse (повторное использование), Recycle (переработка)), фармакокинетика и фармакодинамика (PK/PD), токсикокинетика и токсикодинамика (TK/TD), знание механизмов токсичности и межвидовая экстраполяция, в сочетании с различными методологиями, такими как традиционные токсикологические исследования, in vitro исследования, in silico моделирование, омиксные технологии и интегрированные подходы, позволяет улучшить точность и надежность прогнозов [3, 35, 144, 264, 277, 298, 384].

Для прогнозирования риска в разработке лекарственных средств (ДКИ) применяются различные подходы:

- Традиционные токсикологические исследования: оценка токсичности на животных [19].
- In vitro исследования: оценка токсичности на клетках и тканях [41].
- In silico моделирование: компьютерное прогнозирование токсичности (QSAR, Read-across, PBPK) [62].
- Омиксные технологии: анализ генов, белков и метаболитов для выявления биомаркеров токсичности [70].
- Интегрированные подходы: объединение данных из разных источников для комплексной оценки риска (мета-анализ) [84].
- Анализ "польза-риск": оценка соотношения пользы и риска для принятия решений о разработке ЛС [40, 262, 266].

Прогнозирование риска стало важной частью научного процесса, обеспечивая безопасность и эффективность медицинских решений. Примеры его применения в ДКИ включают:

- выбор оптимальной дозы препарата для снижения токсичности и повышения эффекта;
- отбор животных с учетом метаболизма и токсичности;
- разработку биомаркеров для раннего выявления токсичности;
- оптимизацию дизайна в перспективе клинических испытаний, включая выбор пациентов и мониторинг;
- обоснованное прекращение разработки при высоком риске токсичности или неэффективности.

Прогнозирование риска в ДКИ критически важно при разработке новых лекарств и технологий. Точность прогноза зависит от: выбора релевантной модели, качества данных, учета

межвидовых различий, сложности биологических систем, неопределенности и достаточной статистической мощности исследований [3, 19, 33, 40, 62, 70, 80, 84, 262, 277, 298, 306, 384].

1.3.3. Математическое моделирование: принципы, требования и этапы разработки

Математическое моделирование – это мощный инструмент, позволяющий исследовать, анализировать и прогнозировать поведение сложных систем и процессов в различных областях науки и техники. Оно заключается в создании математического представления реальности, которое позволяет изучать свойства и закономерности исследуемого объекта без необходимости проведения дорогостоящих или опасных экспериментов.

В основе математического моделирования лежат следующие ключевые принципы [49, 50, 190, 194, 217, 267, 280, 361]:

- Адекватность: модель должна точно отражать характеристики реальной системы, учитывая цели и допустимую погрешность.
- Простота: модель должна быть простой, без лишних деталей, чтобы облегчить анализ результатов.
- Универсальность: модель должна быть применима к различным сценариям и легко адаптироваться к изменениям.
- Наглядность: модель должна быть понятной для интерпретации и принятия решений.
- Верифицируемость и валидируемость: модель должна соответствовать математической формулировке и реальным данным.

Процесс математического моделирования включает следующие этапы:

- Постановка задачи: определение цели, описание системы, формулировка вопросов и критериев адекватности модели.
- Разработка концептуальной модели: выделение элементов, связей, допущений и создание схемы модели.
- Формализация модели: выбор математического аппарата, запись уравнений и определение условий.
- Реализация модели: программирование (например, в MATLAB, Python, SPSS, SAS, другие аналогичные приложения), отладка и тестирование кода.
- Верификация модели: проверка правильности реализации математической модели в коде.
- Валидация модели: сравнение результатов с данными, оценка адекватности и калибровка модели.
- Анализ и интерпретация результатов: численные эксперименты, анализ, выявление закономерностей, оценка чувствительности и формулировка выводов.
- Применение модели: прогнозирование, принятие решений, оптимизация и разработка решений.

В ДКИ широко используются различные информационные модели [31, 69]. К ним относятся:

- Виртуальные модели на основе искусственного интеллекта (ИИ). При обучении ИИ используют данные о биохимии, анатомии, физиологии и патологии. Это позволяет разрабатывать вычислительные модели, которые воспроизводят поведение органов, тканей и биологических систем. Такие модели обеспечивают более точное представление реакций человека на вещества, позволяют лучше прогнозировать токсичность, эффективность и другие важные показатели [31].
- Компьютерное зрение. Включает в себя автоматическую фиксацию и обработку полученных в ходе работы изображений посредством компьютерных программ. Такие методики могут применяться для обработки результатов компьютерной томографии, микроскопии, визуализации проточной цитометрии, анализа разнообразных снимков, полученных в ходе исследований на животных [31].
- Большие языковые модели. Используются для анализа текстовых данных, связанных с результатами исследований лекарственных препаратов. Это позволяет проводить автоматическую обработку и классификацию научных статей, отчётов и других текстов, чтобы выявить закономерности и новые тенденции в интересующей области [31].
- Логико-информационные модели. Описывают методику проведения доклинических испытаний. Модель представляет собой совокупность графических диаграмм, иерархически упорядоченных от обобщённого описания к частному [31].

Информационные модели в ДКИ используются для структуризации, хранения и обработки больших объёмов экспериментальных данных [69]. Это помогает улучшить качество и эффективность ДКИ ЛС и повысить вероятность успешного перехода к клиническим испытаниям [69].

Для прогнозирования рисков в ДКИ используются различные статистические модели, которые можно классифицировать следующим образом [20, 30, 61, 105, 131, 155, 188, 249, 281, 328, 333]:

1. Регрессионные модели:
   - Линейная регрессия: прогнозирует непрерывные переменные (например, концентрацию препарата).
   - Логистическая регрессия: прогнозирует бинарные исходы (например, наличие токсичности).
   - Модели выживаемости: анализируют время до события (например, развитие токсичности).
2. Машинное обучение:

- Метод опорных векторов: для классификации и бинарных исходов.
- Деревья решений и случайный лес: для классификации и регрессии, с высокой интерпретируемостью.
- Нейронные сети: для моделирования сложных зависимостей, требуют много данных.

3. Байесовские модели:
   - Байесовская вероятность: моделирует вероятностные зависимости и прогнозирует риск.
4. Моделирование на основе физиологически обоснованной фармакокинетики:
   - PBPK модели: используют физиологические параметры для прогнозирования концентрации препарата и оценки риска токсичности.

Для построения моделей прогнозирования риска используются различные факторы, которые можно разделить на несколько категорий:

1. Характеристики препарата: физико-химические свойства, фармакокинетика (ADME), фармакодинамика (сродство, механизм действия) [35, 264].
2. Данные in vitro [41, 262, 266, 384]:
   - Цитотоксичность: оценка токсичности препарата на клеточных культурах.
   - Генотоксичность: оценка способности препарата повреждать ДНК.
   - Влияние на метаболизм: оценка влияния препарата на активность ферментов метаболизма.
3. Данные in vivo [32, 72, 130, 183, 262, 304, 313, 336, 338, 342]:
   - Токсичность при однократном и многократном введении: оценка токсичности препарата на животных моделях.
   - Фармакокинетика и фармакодинамика на животных: оценка ADME и терапевтического эффекта препарата на животных моделях.
   - Биомаркеры: изменение уровней биомаркеров, связанных с токсичностью или эффективностью.

Моделирование фармакологических эффектов требует динамического подхода, при котором модели непрерывно обновляются и совершенствуются с учетом новых данных и знаний. Этот процесс включает в себя добавление новых параметров, пересмотр существующих предположений и, в некоторых случаях, полную реконцептуализацию модели. Такой подход обеспечивает высокую прогностическую точность и актуальность модели. После валидации, модель может быть применена для прогнозирования фармакологических эффектов ЛС, включая оценку оптимальной дозировки, предсказание нежелательных побочных эффектов и выявление потенциальных взаимодействий с другими препаратами. Валидированная модель позволяет прогнозировать эффекты лекарств, оптимизировать дозировку, предсказывать побочные эффекты и взаимодействия, а также улучшать разработку новых препаратов [130, 282, 303].

1.4. Заключение

Для минимизации рисков, связанных с применением ЛП беременными женщинами, необходимы четкие алгоритмы оценки ключевых факторов репродуктивного риска. Одним из перспективных решений является разработка понятных, пошаговых алгоритмов математического моделирования, основанных на доклинических данных о безопасности ЛС [7, 87, 108, 307, 115, 143, 184, 234, 289, 304, 313, 318, 338, 371, 387].

В рамках совершенствования ДКИ целесообразно внедрение современных вычислительных методов в сочетании с традиционными подходами к изучению фармакологической безопасности ЛС. Использование прогностических инструментов доказательной медицины позволит принимать научно обоснованные решения при оценке соотношения пользы и риска применения ЛП у беременных женщин и новорожденных детей [2, 206, 234, 254, 289, 307, 318, 336].

Перспективы прогнозирования риска в ДКИ выглядят многообещающе. Развитие машинного обучения, искусственного интеллекта и микрофизиологических систем открывает возможности для создания более точных и надежных моделей. Интеграция разнородных данных, разработка персонализированных моделей, а также улучшение валидации и стандартизации позволят повысить эффективность и безопасность новых ЛС. Более широкое применение моделей прогнозирования риска на всех этапах разработки ЛС приведет к снижению затрат и повышению вероятности успеха [130, 282, 303].

Математическое моделирование – это мощный инструмент для исследования и анализа сложных систем. Соблюдение общих принципов и требований, а также последовательное выполнение этапов моделирования, позволяет создавать адекватные, надежные и полезные модели для решения широкого круга задач в различных областях науки, включая разработку ЛС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в период с 2019 по 2024 год в рамках темы научно-исследовательской работы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, связанной с разработкой руководств по проведению научной экспертизы новых и зарегистрированных лекарственных препаратов для медицинского применения. Данная работа выполнялась в соответствии с государственным заданием ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056000012200 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4, утвержденного 06.12.2021 г.).

Организация исследований соответствовала требованиям международных и российских нормативно-правовых документов и этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных (Экспертное заключение ЛЭК от 13.12.2024, созданного приказом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России №293 от 20.09.2022 г.).

Планирование, создание экспериментальных моделей тератогенеза и проведение экспериментов в рамках пилотных исследований возможности применения лекарственных средств в качестве фармакологических корректоров врожденных пороков развития осуществлялись в сотрудничестве с Е.Д. Шредер, В.В. Забродиной и А.С. Соломиной на базе лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН.

Объектом исследования послужили экспериментальные модели тератогенеза, индуцированного циклофосфамидом, гемической гипоксией, стрептозотоциновым диабетом, пренатальной алкоголизацией и воздействием табачного дыма.

В экспериментах были использованы 915 белых беспородных крыс: 601 беременная самка массой 180–220 г и 314 потомков первого поколения (F1) — 158 самок и 156 самцов. Животные содержались в условиях вивария на обычном рационе при свободном доступе к воде.

В соответствии с поставленными целями и задачами была создана сводная база данных, включающая результаты нескольких серий экспериментов, посвященных оценке эффективности фармакологической коррекции ВПР у крыс.

Разработка модели системного анализа экспериментальных данных и модели прогнозирования риска осуществлялась в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России на проведение прикладных научных исследований (№ 056000012200, НИР 121021800098-4 от 06.12.2021 г.).

В прикладном исследовании была подтверждена концепция сопряженности биологических процессов на различных уровнях организации. Результаты этой работы легли в основу разработки прогностической модели, предназначенной для оценки ключевых факторов

риска, связанных с применением ЛС. Модель использует выявленные взаимосвязи и Байесовский подход, основанный на обновлении априорных вероятностей с использованием новых данных.

Первым этапом прикладного исследования явилось построение концептуальной схемы междисциплинарного исследования, в основе которой лежит рассмотрение объекта исследования как системы (гомеостатической модели) и научно-теоретическое обоснование подбора методов для системного анализа, направленного на оценку, с одной стороны тератогенных исходов средовых воздействий, с другой - эффективности и безопасности применения ЛС в качестве фармакологических корректоров ВПР.

В рамках построения концептуальной схемы исследования представлены алгоритмы разработки математической модели прогноза риска возникновения анатомических и функциональных нарушений у крыс, подвергнутых в период внутриутробного развития действию экспериментальных тератогенов.

На втором этапе представлены результаты применения прогностической модели оценки рисков в ДКИ, направленных на поиск фармакологических корректоров в соответствие с разработанной концепцией на примере исследований протекторных и корригирующих свойств фабомотизола, применяемого на фоне экспериментального моделирования тератогенеза.

На заключительном этапе, в рамках определения адекватных критериев для экспертной оценки, представлено обоснование научно-практической значимости предлагаемого методологического подхода, основанного на частной и комплексной оценке безопасности и эффективности фармакологической коррекции ВПР у животных и прогнозировании пользы и риска применения ЛС в популяции беременных женщин и детей.

Результаты исходных оригинальных исследований на базе которых проводилось статистическое моделирование представлены в виде сводных таблиц и рисунков по тексту диссертации и в Приложениях к диссертации.

Общий план работы включал:

1. Теоретический анализ и систематизацию сведений. Теоретический анализ отечественных и зарубежных нормативных документов, руководств и научно-методических инструкции, посвященных исследованиям эффективности и безопасности лекарственных средств и математического моделирования в области медико-биологических исследований [51, 324, 421].

Систематизацию сведений об объектах и процессах исследования путем обобщения приемов математического моделирования и принципов доказательной медицины, методов и средств прогностических систем, исследований и разработок научно-технического уровня современного состояния методов экспертной оценки пользы и риска применения ЛС [149, 167, 255, 324, 421,].

2. Анализ данных экспериментальных исследований. Экспериментальные исследования проведены в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (ГОСТ Р-53434-2009). В ходе исследований на беспородных белых крысах были созданы экспериментальные модели тератогенеза, индуцированного следующими факторами: циклофосфамид (ЦФА), гемическая гипоксия (ГГ), стрептозотоциновый диабет (СД), пренатальная алкоголизация (ПП), табачное окуривание (ТО).

В качестве фармакологического корректора использовался препарат фабомотизол (Ф) в дозах 1, 10, 50 и 100 мг/кг, вводимый перорально.

В рамках экспериментального этапа исследования были выполнены следующие задачи:

- Сбор и систематизация экспериментальных данных, полученных при изучении моделей тератогенеза и применения фабомотизола в качестве корректора аномалий развития. Использовались общепринятые в доклинических исследованиях методы оценки генотоксичности, эмбриотоксичности, а также биохимические и гормональные маркеры. Проводилось когнитивно-поведенческое тестирование.
- Обработка и статистический анализ экспериментальных данных с использованием приложений Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., USA) и общедоступных онлайн-калькуляторов. Построение диаграмм многослойного перцептрона и разработка имитационных моделей прогноза риска аномалий развития на базе алгоритмов нейронных сетей в приложении IBM SPSS Statistics 22.

3. Прикладной анализ экспериментальных данных. В рамках прикладного анализа экспериментальные данные были преобразованы в целевые индексы с использованием модифицированных рабочих формул (Приложение К). Эти индексы послужили основой для:

- построения имитационной модели на базе уравнения множественной регрессии [10, 149, 167, 255].
- разработки модели оценки пользы и риска применения ЛС на основе байесовского подхода с расчетом коэффициентов весомости доказательств (WoE) и информационной ценности (IV) событий [10, 241, 324, 421].

4. Внедрение результатов в практику в рамках подготовки научно-технической продукции по рабочей программе на выполнение НИР «Разработка руководств по проведению научной экспертизы новых и зарегистрированных лекарственных препаратов для медицинского применения», в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056000012200 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4, утвержденной 06.12.2021 г.).

2.1. Этап теоретического анализа и систематизации сведений

Теоретической основой для разработки моделей прогноза послужили:

2.1.1. Концепция сопряженности процессов в многоуровневой биологической системе экспериментального тератогенеза

Теория систем и системный анализ, основаны на функции множественной регрессии (1) [149, 167, 255].

$$y = a + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \ldots + \beta_k x_k \qquad (1)$$

где,

y – оценка значения зависимой переменной (аномалии развития); x – независимые переменные (предикторы) - целевые параметры разных слоев биологических систем моделей тератогенеза;

β – оценки коэффициентов регрессии, которые относятся к независимым переменным (предикторам); a – константа (постоянный член).

В рамках разработки математической модели прогнозирования рисков врожденных пороков развития с использованием множественной регрессии, и опираясь на концепцию сопряженности процессов в многоуровневых биологических системах при экспериментальном тератогенезе, была выдвинута следующая исследовательская гипотеза:

нулевая гипотеза (H_0): $\beta_2 = \beta_3 = \cdots = \beta_k = 0$,

против альтернативной (H_1): $\beta_j \neq 0, j = 2,3 \ldots k.$,

где β – коэффициент регрессии.

Пусть генеральная совокупность (X, У) распределена нормально и найден выборочный коэффициент регрессии $\beta_j \neq 0$.

Для проверки гипотезы о наличии связи между двумя переменными был использован регрессионный анализ. Нулевая гипотеза (H_0) предполагала отсутствие корреляции между генеральной совокупностью переменных X и Y, то есть равенство нулю генерального коэффициента регрессии. Альтернативная гипотеза (H_1) утверждала обратное: наличие статистически значимой корреляции между X и Y, что подтверждалось установлением статистической значимости вычисленного генерального коэффициента регрессии.

В контексте данного исследования, нулевая гипотеза формулировалась как отсутствие значимой взаимосвязи между показателями генотоксических эффектов на молекулярно-клеточном уровне (независимые переменные X) и врожденными морфогенетическими вариантами у крыс (зависимая переменная Y). Доказательством альтернативной гипотезы

служило обнаружение статистически значимой взаимосвязи между этими показателями, указывающей на сопряженность процессов на молекулярно-клеточном уровне с формированием морфогенетических вариантов в эмбриогенезе, рассматриваемых как врожденные пороки развития.

2.1.2. Концепция прогностической оценки риска, основанная на байесовском подходе

Концептуальная схема научно-методического подхода для экспертной оценки пользы и риска медицинского применения фармакологических средств разработана на основе Баейсовской модели [324, 421], ассоциированной с методами доказательной медицины для подтверждения априорной и апостериорной вероятностей гипотез о наступлении положительных или отрицательных событий:

$$\mathrm{P(A/B)} = \frac{\mathrm{P(B/A)} \cdot \mathrm{P(A)}}{\mathrm{P(B)}} \qquad (2)$$

где, A и B события, $\mathrm{P(B/A)}$ условная вероятность того, что событие A произойдет относительно события B, с учетом того что уже произошло событие B относительно события A ($\mathrm{P(B/A)}$, 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, происходит соответственно. При условии что, для событий A и B, $\mathrm{P(B)} \neq 0$, знание о событии B влияет на степень уверенности в том, что произойдёт событие A, когда известен знаменатель математического выражения и есть вероятность наступления события B, при этом необходимо оценить A, то апостериорные вероятности пропорциональны числителю в соответствие с выражением P(A / B) prop P(A) · P(B / A) (пропорциональность A для данного B).

Модификация модели (2) в контексте оценки и прогнозирования рисков применения ЛС в человеческой популяции (априорная вероятность) основывается на знаниях о фармакологических эффектах, установленных на животных моделях (апостериорная вероятность). Входные данные можно представить в преобразованном виде, например, как коэффициенты WoE и IV, соответствующие целям и задачам запланированных исследований.

В рамках этой концепции, на основе данных ДКИ рассчитывали коэффициенты WoE и IV событий. Эти коэффициенты представляют с использованием теории априорной вероятности событий Байеса (2).

2.1.3. Алгоритмы унификации и модификации экспериментальных данных для построения целевых прогнозирующих систем

Сведения о способах модификации рабочих формул при параметризации математических моделей прогнозирования на основе теории систем и системного анализа [10, 149, 167, 255].

Подробное описание способов модификации в Приложении К.

2.2. Этап экспериментальных исследований и первичной обработки данных

В экспериментах по моделированию тератогенеза использовали беспородных белых крыс (массой 200-250 г), полученных из питомника РАМН «Столбовая». Выбор животных, дозировок и сроков воздействия определялся на основе анализа литературных данных, методических рекомендаций и результатов предварительных пилотных исследований.

В таблице 2.1.1 представлено общее количество экспериментальных животных (биологических образцов), использованных в диссертационном исследовании, которое было проведено в рамках концепции изучения многоуровневой биологической системы.

Для оценки генотоксического воздействия тератогенных факторов формировали группы, включающие от 4 до 6 беременных самок. В анализ включались все эмбрионы и плаценты, полученные в период органогенеза (13-15 дни эмбрионального развития).

При изучении эмбриотоксических эффектов в каждую группу включали не менее 10 беременных самок. Исследовали всех 20-дневных эмбрионов, полученных от этих самок.

При изучении биохимического и гормонального состава образцы амниотической жидкости собирали от не менее 10 беременных самок. За статистическую единицу принимался объем амниотической жидкости, собранный с помета каждой самки крыс на 20 день беременности.

Для оценки поведенческих и когнитивных функций у потомства, из первого поколения потомства экспериментальных самок случайным образом отбирали не менее 10 самок и 10 самцов (за исключением модели циклофосфамидного тератогенеза).

Таблица 2.2.1 - Общее количество экспериментальных животных, использованных в системном анализе данных.

Биологическая модель (образец)	Статистическая единица	Эксперимент (методы)	Биологический уровень организации	Контроль	ЦФА	ГГ	ТО	ПА	СД	Всего
Беременные самки крыс (n=339	Эмбрионы Плаценты	Оценка ДНК-повреждений (ДНК-комет)	молекулярно-генетический	73 69	33 30	72 69	55 55	58 65	30 41	321 428
Эмбрионы Плаценты	Гомогенат клеток	Оценка апоптоза в клеточной популяции (ДНК-комет)	клеточно-тканевой	6776 11086	4392 5824	8299 10207	5652 10708	7290 8779	6968 5696	
Амниотическая жидкость (n=128)	Самка (помет)	ИФА (Биохимический анализ) ИФА (Гормональный анализ)	молекулярно-клеточный клеточно-тканевой	11	46	15	-	22	34	128
Беременные самки крыс (n=262)	Эмбрионы	Визуальный осмотр Вильсон Петерса (Доусона)	органный/ организменный	528 391 137	333 134 199	286 128 158	453 211 242	271 113 158	354 150 204	2225
Потомство самок крыс (n=314	Самки F1 Самцы F1	Когнитивные исследования (Тест-системы)	социально-поведенческий	43 41	- -	28 30	31 32	30 30	26 23	158 156

Примечание:

ИФА – иммуноферментный анализ.

Метод Вильсона – микроанатомический анализ дефектов развития внутренних органов.

Метод Петерса (Доусона) – для изучения аномалий костной и хрящевой системы.

Тест-системы – «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Т-и Ж-образный лабиринт», «тест экстраполяционного избавления».

ЦФА - экспериментальная модель тератогенеза, индуцированного циклофосфамидом,

ГГ- экспериментальная модель тератогенеза, индуцированного гемической гипоксией,

СД - экспериментальная модель тератогенеза, индуцированного стрептозотоцином,

ПП - экспериментальная модель тератогенеза, индуцированного пренатальной алкоголизацией,

ТО - экспериментальная модель тератогенеза, индуцированного пренатальным табачным окуриванием.

2.2.2. Экспериментальные модели тератогенеза

Для получения беременных самок крыс использовали схему подсадки самок к самцам в соотношении 2:1 на 24 часа. Днем обнаружения сперматозоидов в вагинальных мазках считался первым днем беременности.

Моделирование химически индуцированного тератогенеза (циклофосфамид):

Химически индуцированный тератогенез моделировали однократным внутрибрюшинным введением ЦФА в дозе 20 мг/кг на 14-й день беременности. Выбор данной дозы ЦФА был основан на литературных данных и результатах предварительных экспериментов [103, 251, 261]. При использовании этой дозы гибель плодов не превышала контрольные значения, при этом наблюдался 100% тератогенный эффект.

Моделирование гемической гипоксии (нитрит натрия):

Гемическую гипоксию моделировали внутрибрюшинным введением нитрита натрия в дозе 40 мг/кг с 12-го по 18-й день беременности. Выбор дозы нитрита натрия основывался на литературных данных и результатах пилотных экспериментов [320, 423, 260]. Максимальный генотоксический эффект гемической гипоксии в тканях плацент и эмбрионов наблюдался на 14-й день эмбриогенеза через 3 и 6 часов после воздействия.

Моделирование экспериментального диабета (стрептозотоцин):

Экспериментальный диабет моделировали однократным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина (Streptozocin, Sigma) в цитратном буфере (Citrate buffer solution, 0.09M, Sigma) в дозе 40 мг/кг (объем 0,5 мл на 200 г массы тела) на 1-й день беременности. Выбор дозы стрептозотоцина основывался на литературных данных [83, 419] и результатах предварительных экспериментов. При использовании этой дозы у беременных крыс развивалась гипергликемия, характерная для диабетических состояний, с максимальным уровнем в период органогенеза у эмбрионов.

Моделирование пренатальной алкоголизации (этанол):

Пренатальную алкоголизацию моделировали пероральным введением 40% раствора этанола (4,3 мл/кг) с 10-го по 19-й день беременности. Выбор дозы основывался на результатах пилотных экспериментов [259]. В этих экспериментах было установлено, что максимальный генотоксический эффект в тканях плацент и эмбрионов наблюдается на 13-й день эмбриогенеза через 3 и 6 часов после воздействия.

Моделирование табачного окуривания (табачный дым):

Табачное окуривание беременных крыс проводили в установке принудительного обкуривания, разработанной к.м.н. В. Н. Жуковым (НИИ фармакологии РАМН). Во всех

экспериментальных группах самок крыс с 1-го дня беременности ежедневно помещали на 15 минут в плотно закрытые пластиковые камеры (60×40×30 см), равномерно заполненные табачным дымом от 4 сигарет с фильтром (13 мг смол и 1 мг никотина) [403, 334, 376].

Фармакологическая коррекция:

Фабомотизол в качестве фармакологического корректора вводили перорально в дозах 1, 10, 50 и 100 мг/кг с момента начала воздействия тератогенного фактора.

2.2.3. Методы исследования экспериментальных моделей тератогенеза

В исследованиях генотоксичности экспериментальных тератогенов и оценки способности фабомотизола корректировать генотоксические повреждения, вызванные экспериментальными тератогенами, в тканях плаценты и эмбрионов, использовали метод щелочного гель-электрофореза изолированных клеток, известный как метод "ДНК-комет" [74].

В исследованиях эмбриотоксичности экспериментальных тератогенов и эффективности фабомотизола в качестве корректора аномалий развития, индуцированных экспериментальными тератогенами у крыс, оценивали с помощью общепринятых методов оценки репродуктивной токсичности [72, 76, 385], включающих:

- Микроанатомический метод Вильсона применялся для выявления дефектов развития внутренних органов [72, 76]. После фиксации в жидкости Буэна внутренние органы плодов исследовали с помощью серии тонких срезов, сделанных вручную. Пошаговый анализ срезов включал оценку состояния: нижней челюсти, переднего отдела твердого неба, носовой полости, глазных яблок, обонятельные луковицы переднего мозга, состояние головного мозга (коры больших полушарий, боковых и 3-4 желудочка, мозжечок и продолговатый мозг), органы грудной полости, сердце, легкие, бронхи, пищевод, спинной мозг, печень, желудок, кишечник, почки)
- Метод Петерса (Доусона) использовался для изучения аномалий костной и хрящевой системы. После дифференцированного окрашивания скелета эмбрионов ализарином и альциановым синим по методу Петерса проводили визуальную оценку состояния хрящевой и костной ткани [385].

Биохимический и гормональный анализ амниотической жидкости проводился на образцах, полученных при вскрытии беременных крыс на 20-й день гестации. Животные участвовали в сериях экспериментов, моделирующих химически индуцированный тератогенез, гемическую гипоксию, пренатальную алкоголизацию и стрептозотоциновый диабет. Концентрации гормонов и биохимических показателей в амниотической жидкости определяли методом ИФА с использованием стандартных наборов реагентов на автоматическом анализаторе Chem Well 2910 (Combi).

Для оценки постнатального развития, поведенческих реакций и когнитивных функций потомства экспериментальных животных (за исключением модели химически-индуцированного тератогенеза) использовали тест-системы: «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Т-образный лабиринт» [373, 380, 417], «Ж-образный лабиринт» [403] и «тест экстраполяционного избавления» (ТЭИ) [98, 193]. Регистрация показателей во всех тестах проводилась с помощью программного обеспечения RealTimer (НПК «Открытая Наука», Россия).

Оценка спонтанного индивидуального поведения крысят проводилась в тест-системе ОП в соответствии с общепринятыми методиками, разработанными для изучения ориентировочно-исследовательской активности животных в новой, потенциально стрессовой (освещенной) среде [97].

- Положительные реакции адаптации в аверсивной среде (новизна обстановки) определялись по суммарному количеству актов груминга и пересеченных квадратов в центре поля и в 2/3 его площади, выраженному в абсолютных значениях.
- Вегетативные показатели пассивного страха оценивались по суммарному количеству актов замирания и дефекации, также в абсолютных значениях.
- Спонтанная двигательная активность измерялась по общему числу пересеченных квадратов на периферии, в центре и в 2/3 поля (чем больше посещений центра, тем ниже уровень тревожности).
- Ориентировочно-исследовательская активность определялась по суммарному количеству стоек, обнюхиваний отверстий и пересеченных квадратов на периферии, в центре и в 2/3 поля (большее количество посещений центра также указывает на меньшую тревожность).
- Индекс эмоциональной напряженности (освещенность открытой площадки) рассчитывался как отношение числа вегетативных актов страха к количеству актов, отражающих положительную реакцию адаптации в новой обстановке.
- Индекс ориентировочно-исследовательской активности на фоне эмоциональной напряженности вычислялся как отношение суммы актов спонтанной двигательной активности и ориентировочно-исследовательской активности к общему числу всех зарегистрированных актов за время эксперимента.

Для оценки выраженности эмоциональных реакций страха и тревоги использовали тест ПКЛ в соответствии с общепринятыми методиками оценки тревожности у животных [186, 141].

В ходе тестирования оценивались следующие параметры:

- Общая двигательная активность (локомоторная активность): определялась как общее количество заходов в открытые и закрытые рукава, а также в центр лабиринта.
- Индекс локомоторной активности: рассчитывался как отношение общего числа переходов (абсолютное значение) к общему числу актов (абсолютное значение) за время тестирования.

- Индекс тревожности: рассчитывался как отношение времени, проведенного в закрытом рукаве (в секундах), к общему времени, проведенному в открытом пространстве (в секундах).

Спонтанное индивидуальное поведение потомства крыс в тест-системе ТЭИ оценивалось в соответствии с общепринятыми методическими рекомендациями по следующим показателям:

- Вегетативные проявления пассивного страха в условиях острого стресса: общее количество актов замирания и дефекаций (в абсолютных значениях).
- Время решения когнитивной задачи: общее время, затраченное на поиск выхода из стрессовой ситуации.
- Скорость избавления от стресса: общее время выполнения когнитивной задачи.
- Частота иммобилизации в условиях острого стресса: оценивалась бинарно (да/нет) на основе суммарного числа замираний и дефекаций.

Обучаемость потомства экспериментальных крыс в Т- и Ж-образных лабиринтах оценивали по следующим показателям:

- Когнитивный индекс: Рассчитывался по алгоритму, аналогичному определению индекса Хирша [332].
- Кратковременная память: Оценивалась в первые два дня тестирования в лабиринте и отражала устойчивость следа памяти в течение минут-десятков минут. Считалось, что функционирование кратковременной памяти находится в пределах физиологической нормы, если ко второму дню тестирования крысы целенаправленно забирали все пищевые награды.
- Переход кратковременной памяти в долговременную (консолидация энграммы): Считался успешным ко второму дню обучения, если в последующие дни (3-5 дни тестирования) крысы продолжали выполнять когнитивную задачу, хотя и со снижением скорости достижения пищи.
- Нарушение формирования кратковременной памяти: Регистрировалось, если крысы не выполняли когнитивную задачу по добыче пищи с 3 по 5 день тестирования. Для определения частоты нарушений кратковременной памяти в каждой группе исследования использовали бинарную систему оценки ("да/нет").
- Нарушение формирования долговременной памяти: Регистрировалось на 5 день тестирования, если крысы не выполняли когнитивную задачу по нахождению пищи. Для определения частоты нарушений долговременной памяти в каждой группе исследования использовали бинарную систему оценки ("да/нет").
- Скорость выработки пищедобывательного навыка: Оценивалась как процент от общего времени обучения крыс в лабиринте.

Оценка формирования кратковременной и долговременной памяти проводилась в соответствии с общепринятой теорией Дональда Хебба (1949) [330, 394].

2.2.4. Методы статистического анализа результатов экспериментальных данных

Данные, полученные в ходе экспериментов, были собраны в формате Excel. Для статистической обработки использовались программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., USA), IBM SPSS Statistics 22 и онлайн-калькуляторы. Нормальность распределения переменных оценивалась критерием Колмогорова-Смирнова, чтобы определить возможность применения параметрических методов.

Статистическая обработка экспериментальных данных включала:

- Описательную статистику. Представление данных зависело от типа переменной:
  - Количественные данные: рассчитывались среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимум, максимум и 95% доверительный интервал.
  - Качественные данные: представлялись в виде частот или процентных соотношений.
- Сравнение групп. Для сравнения групп использовались статистические критерии:
  - t-критерий Стьюдента: для количественных показателей с нормальным распределением.
  - Критерий Манна-Уитни: для порядковых показателей или количественных показателей с распределением, отличным от нормального.
  - Критерий χ^2 (хи-квадрат): для качественных признаков.

1. В исследованиях генотоксичности за статистическую единицу принимали отдельно взятые образцы плацент и эмбрионов на 13-15 дни гестации в соответствие с дизайном исследования. Статистическая обработка результатов включала:
   - Сравнение средних значений повреждения ДНК и апоптоза: Сравнивали средние значения показателя "% ДНК в хвосте" (мера повреждения ДНК) и доли апоптотических клеток в контрольной и экспериментальных группах с использованием t-критерия Стьюдента (расчеты проводились с помощью онлайн-калькулятора).
   - Оценка фрагментации ДНК: Степень повреждения ДНК оценивали путем вычисления абсолютных и относительных частот значений фрагментации ДНК. Для этого использовали модуль "Описательные статистики" в программе Statistica 8.0, где строились таблицы частот и процентов.
   - Анализ распределения частот и статистическая значимость: Сравнение групп, анализ распределения частот значений фрагментации ДНК и определение уровня статистической значимости осуществлялись с помощью количественного анализа и критерия Колмогорова-Смирнова (Statistica 8.0).
2. В исследованиях эмбриотоксичности в качестве статистической единицы рассматривался отдельный эмбрион на 20-й день внутриутробного развития. Для статистической обработки результатов использовались следующие методы:
   - Межгрупповые сравнения частот внешних аномалий, пороков костной системы и внутренних органов эмбрионов с применением программного обеспечения IBM SPSS 20.

3. В поведенческих исследованиях статистической единицей выступали самцы (F1) и самки (F1) в период полового созревания. Для анализа данных применялись следующие методы:
   - Межгрупповые сравнения количественных данных с использованием t-критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни в зависимости от характера распределения (IBM SPSS 20).
   - Межгрупповые сравнения частотных показателей когнитивной и поведенческой активности с использованием критерия χ^2 (IBM SPSS 20).
4. В исследованиях гормонального и биохимического профиля в качестве статистической единицы рассматривались образцы амниотической жидкости, полученные от каждого эмбриона на 20-й день внутриутробного развития. Для статистической обработки результатов использовались следующие методы:
   - Межгрупповые сравнения количественных данных с применением t-критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни в зависимости от характера распределения (IBM SPSS 20).
5. Взаимосвязь между показателями генотоксичности, гормонального статуса, биохимического профиля амниотической жидкости, наличием врожденных пороков развития и когнитивно-поведенческими аномалиями оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Полные результаты статистического анализа, включая описательную статистику, таблицы и графики, представлены в Приложениях к диссертации.

2.3. Этап прикладного анализа экспериментальных данных

В рамках прикладного анализа экспериментальные данные преобразовывались в целевые индексы. Для этого использовались модифицированные рабочие формулы (Приложение К). Полученные индексы применялись в разработке двух моделей:

- Модели прогноза тератогенного риска, основанная на множественной регрессии (раздел 2.1.1.).
- Модели доклинической оценки пользы и риска медицинского применения фармакологических средств, основанная на Байесовской теории априорной вероятности событий (раздел 2.1.2.).

ГЛАВА 3. ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МАТЕМАТИЧЕСКОМУ МОДЕЛИРОВАНИЮ И РАЗРАБОТКЕ КОНЦЕПТУАЛЬНОЙ СХЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для обоснования предлагаемого методологического подхода использовали гомеостатическую модель, которая объясняет уникальность объекта исследования, применимого для оценки тератогенных рисков и поиска потенциальных фармакологических корректоров ВПР. Благодаря комплексному характеру патофизиологических и биохимических механизмов, процесс возникновения ВПР представляет собой модель сопряженных гомеостатических реакций и изменений структурных коррелятов, происходящих в системе плацента-плод при воздействии различных эмбриотоксикантов.

Основой для построения концептуальной схемы исследования, применимой для направленного поиска фармакологических корректоров тератогенеза в рамках пилотных и рутинных ДКИ, послужила гипотеза о взаимосвязи показателей патогенетических процессов на разных биологических уровнях экспериментальных систем. Данная гипотеза также предполагает возможность разработки математической модели прогнозирования рисков врожденных пороков развития на основе функции множественной регрессии.

Учет полимодальности средовых воздействий имеет важное методологическое значение. Этот принцип акцентирует необходимость получения надежных доказательств безопасности потенциальных фармакологических корректоров, особенно ввиду вероятности непредсказуемых и парадоксальных реакций в условиях патологии системы "плацента-плод". В методических рекомендациях по применению математического моделирования в доклинических исследованиях [150, 263] подчеркивается важность разработки алгоритма экспертной оценки соотношения пользы и рисков применения лекарственных средств у беременных женщин и детей.

В этой связи, были разработаны две концептуальные схемы исследования для решения поисковых задач в рутинных доклинических исследованиях и для экспертной оценки пользы и риска медицинского применения фармакологических средств в популяции беременных женщин и детей.

3.1. Разработка имитационной модели прогноза тератогенного риска для решения поисковых задач в рутинных доклинических исследованиях

Общая структура концептуальной схемы исследования в рамках решения поисковых задач в рутинных доклинических исследованиях, включала:

1) формулировку гипотезы в концепции сопряженности процессов в многоуровневых биологических системах экспериментального тератогенеза на базе формулы (1);

2) подбор целевых параметров для математического описания и биостатистического исследования экспериментальных моделей;
3) представление математической (имитационной) модели прогнозирования рисков врожденных пороков развития;
4) интерпретацию полученных результатов в свете применимости научного подхода для прогнозирования тератогенных рисков и направленного поиска фармакологических корректоров врожденных аномалий развития.

Формулировка гипотезы в рамках настоящей концепции (1) базировалась на системе эмпирических зависимостей, выявленных в результате биостатистического исследования совокупных экспериментальных данных исследований: нулевая гипотеза (H_0):

$\beta_2 = \beta_3 = \cdots = \beta_k = 0$, против альтернативной (H_1): $\beta_j \neq 0, j = 2,3 \ldots k.,$ где β – коэффициент регрессии. То есть, статистически, нулевая гипотеза была сформулирована как отсутствие значимых взаимосвязей между показателями генотоксических эффектов молекулярно-клеточного уровня (независимые переменные X) и врожденными морфогенетическими вариантами у крыс (зависимая переменная У). За доказательство альтернативной гипотезы было принято установление выше описанных взаимосвязей в формате сопряженности процессов молекулярно-клеточного уровня с формированием морфогенетических вариантов эмбриогенеза, расцениваемых как ВПР.

Было сделано предположение, что для подтверждения гипотезы H_1 может быть использована математическая модель (1), описывающая корреляционно зависимые изменения, протекающие на молекулярно-клеточном, тканевом, органном и морфофункциональном (системном) уровнях эмбриогенеза экспериментальных крыс.

Таким образом, математическая модель прогноза тератогенного риска и антитератогенной активности фармакологических корректоров основывается на концепции сопряженности процессов в многоуровневых биологических системах тератогенеза.

Для настоящего исследования в построении модели использовалось уравнение множественной регрессии (1):

$$y = a + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \ldots + \beta_k x_k,$$

где:

y – оценка значения зависимой переменной (аномалии развития);

$x_1, x_2, \ldots, x_k$ – независимые переменные (предикторы), представляющие собой целевые параметры различных слоев биологических систем, используемых в моделях тератогенеза;

$\beta_1, \beta_2, \ldots, \beta_k$ – оценки коэффициентов регрессии, соответствующие каждой независимой переменной (предиктору);

a – константа (свободный член).

Коэффициент регрессии (β) отражает величину изменения зависимой переменной (y) при изменении соответствующей независимой переменной (x) на одну единицу. Константа (a) представляет собой точку пересечения линии регрессии с осью y и соответствует значению зависимой переменной, когда все независимые переменные равны нулю.

Целью статистического моделирования было предсказание значения зависимой переменной (аномалии развития) на основе независимых переменных (целевых параметров).

Учитывая, что регрессия является частным случаем нейронных сетей, для прогнозирования отклика биологических систем на факторные воздействия был дополнительно использован многослойный перцептрон, реализованный на базе алгоритмов нейронных сетей в пакете IBM SPSS.

Для обучения нейронной сети использовались данные, отобранные из базы оригинальных исследований и преобразованные в целевые параметры с подходящим типом шкалы измерений. Активный набор данных был разделен на обучающую, проверочную и контрольную выборки.

В обучающую выборку для создания модели "прогноза тератогенных рисков" были включены данные экспериментальных моделей тератогенеза.

В качестве проверочной и контрольной выборок использовались данные экспериментальных моделей тератогенеза, дополненные результатами фармакологической коррекции.

На основе обученной модели "прогноза тератогенных рисков" проводилась оценка точности прогнозирования эффективности фармакологической коррекции генотоксически индуцированных аномалий развития у крыс.

Оценка прогностической точности модели проводилась путем сравнения предсказанных моделью значений зависимых переменных (y) с известными оригинальными данными (контрольные данные), полученными в ранее проведенных экспериментах.

Относительные погрешности предсказаний рассчитывались алгоритмом нейронной сети в пакете IBM SPSS в зависимости от уровней измерений зависимых переменных (y).

Для оценки значимости независимых переменных (x) вычислялся вклад каждого предиктора (целевого параметра) в определение нейронной сети на основе комбинации обучающей и проверочной выборок. Результаты нейросетевого анализа, полученные моделью, автоматически формировались в виде таблиц и диаграмм, отображающих нормализованную важность каждого предиктора и интерпретацию прогнозируемых данных.

Диаграммы корреляций строились с использованием алгоритма нейронных сетей (многослойный перцептрон) в пакете IBM SPSS.

3.2. Построение модели доклинической оценки пользы и риска медицинского применения ЛС

В основе концептуальной схемы научно-методического подхода к экспертной оценке пользы и рисков медицинского применения фармакологических средств лежит байесовская модель, интегрированная с методами доказательной медицины. Эта модель позволяет проверять априорные и апостериорные вероятности гипотез о наступлении как положительных, так и отрицательных событий [70, 387, 388].

Для создания математической модели прогноза была использована байесовская теория вероятностей, которая позволяет оценивать вероятность наступления положительных или отрицательных событий. В данном контексте события обозначены как A и B. Обозначив P(B|A) как условную вероятность того, что событие A произойдет при условии, что уже произошло событие B. Эта вероятность равна отношению P(A|B), но с обратным порядком событий. Также обозначив P(A) и P(B) как предельные вероятности событий A и B соответственно, можно использовать формулу Байеса для связи этих вероятностей. Формула (2) позволяет обновлять оценки вероятностей на основе новой доступной информации. Если известно, что событие B произошло, можно использовать эту информацию для более точной оценки вероятности ожидаемого события A.

Эти условные вероятности были использованы в статистическом анализе результатов экспериментов в контексте принятия решений о пользе и риске наблюдаемых эффектов на разных уровнях биологической организации экспериментальных моделей тератогенеза.

Для прогнозирования была использована модифицированная модель Байеса (3), которая формулируется следующим образом: если вероятность события B не равна нулю (P(B) ≠ 0), то информация о том, что событие B произошло, влияет на нашу уверенность в наступлении события A. В этом случае, зная вероятность события B и желая оценить вероятность события A, можно утверждать, что апостериорная вероятность события A (то есть вероятность A при условии, что B уже произошло) пропорциональна числителю в выражении:

$$P(A \mid B) \text{ prop } P(A) \cdot P(B \mid A) \qquad (3)$$

Это означает, что апостериорная вероятность пропорциональна априорной вероятности события A.

Для оценки риска применения ЛС в человеческой популяции (априорная вероятность) используются данные о фармакологических эффектах на животных (апостериорная вероятность). Этот подход, основанный на оценке коэффициентов WoE и IV, расчитанных на основе показателей с бинарным распределением, адаптирован из моделей кредитного риска [421] и позволяет экстраполировать доклинические данные для прогнозирования результатов

клинических исследований. Коэффициент весомости доказательств WoE математически выражается как логарифм отношения процентов положительных и отрицательных событий:

$$WoE = \ln\left(\frac{\%\ \text{положительных событий}}{\%\ \text{отрицательных событий}}\right) \qquad (4)$$

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

$$ND = \frac{\text{доля положительных весов (частная оценка)}}{\text{суммарная доля положительных весов (комплексная оценка)}} \qquad (5)$$

где, ND - нормализованная плотность

Стандартизацию 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:

$$ND = \exp(W+) \qquad (6)$$

Стандартизация данных представляет собой процесс пропорционального масштабирования, который позволяет устранить ограничения между исходными экспериментальными данными и результатами их логарифмического преобразования (таблица 3.2.1). Это упрощает взвешивание и сравнение различных индексных данных.

Таблица 3.2.1 – Связь между нормализованной плотностью и весовым коэффициентом

Интерпретация	** (W^+)	ND=exp(W+)
положительный	> 0	> 1
* низкая чувствительность для оценивания	0	1
отрицательный	<0	0-1

При этом необходимо учитывать следующие условия:

1. Значение ND=1 соответствует нулевому весу в логарифмически преобразованном виде. Если весовой показатель имеет малое значение (W+=0), это может свидетельствовать о низкой чувствительности оценивания и привести к ложным результатам.

2. Интерпретация данных должна соответствовать установленным правилам, касающимся информационной ценности (IV), в частности:

- Значения абсолютных весов от 0 до 0,5 считаются малопредсказуемыми;
- Значения от 0,5 до 1 – умеренно предсказуемыми;

- Значения от 1 до 2 – строго предсказуемыми;

- Значения выше 2 – чрезвычайно предсказуемыми.

Информационная ценность (IV) определяется математическим выражением:

$$\text{IV} = \sum(\%\ \text{положительных событий}\ -\ \%\ \text{отрицательных событий}) \cdot WoE \qquad (7)$$

где, WoE - коэффициент весомости доказательств.

Информационная ценность (IV) используется для отбора наиболее значимых переменных при построении прогностических моделей. Этот показатель позволяет ранжировать переменные по степени их влияния на фармакологические эффекты. Интерпретация IV, значения переменных оцениваются на основе эмпирического правила [421].

Таблица 3.2.2 – Эмпирическое правило определения информационной ценности наблюдений

Информационная ценность	Прогностическая способность
менее 0,02	не пригодно для прогнозирования (непредсказуемо)
от 0,02 до 0,1	слабая прогностическая способность
от 0,1 до 0,3	средняя прогностическая способность
от 0,3 до 0,5+	сильная прогностическая способность
от 0,6 и более	сомнительная прогностическая способность

Согласно правилам, основанным на абсолютных весах (WoE), предсказательная сила значений оценивается следующим образом:

- WoE от 0 до 0.5: значения в этом диапазоне малоинформативны для прогнозирования,
- WoE от 0.5 до 1: Значения обладают умеренной предсказательной силой,
- WoE от 1 до 2: значения являются хорошими предикторами,
- WoE больше 2: значения обладают очень высокой предсказательной силой.

Интерпретацию результатов исследования для оценки польза-риск осуществляют на основе расчетных данных частных и/или комплексных коэффициентов WoE и IV в соответствие с эмпирическим правилом определения информационной ценности наблюдений (таблица 3.2.2).

Алгоритм оценки соотношения пользы и риска применения лекарственных средств, включает 5 основных этапов:

1) создание цифровой базы данных (двоичные показатели наблюдений);

2) получение прогнозных свидетельств наличия/отсутствия эффекта (события) для конкретного теста с перечнем отдельных показателей или реакций, тестовых показателей или батарее 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 фармакологической эффективности/безопасности лекарственных средств (комплексная оценка WoE и IV).

5) Интерпретация результатов математического анализа WoE и IV для оценки польза/риск.

Создание цифровой базы данных заключается в представлении таблицы значений оцениваемых переменных в бинарном виде. Количественные данные наблюдений, которые измеряются в виде непрерывных значений, могут быть преобразованы в двоичный вид по бинарному типу. Например, относительно фармакологических эффектов, оценка результатов исследования может быть сведена к определению присутствия или отсутствия фармакологического эффекта, отрицательного или положительного воздействия препарата относительно контрольных значений, и в других вариантах, принимающих только два значения (0/1, да/нет, и др).

Таким образом, теоретической основой для разработки метода прогнозирования безопасности и эффективности лекарственных средств для надежной оценки пользы и риска их применения в 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.

В качестве данных, на основе которых проводилась апробация нового научно-методического подхода для частной и комплексной оценки фармакологического воздействия на животных и прогнозирования пользы и риска применения лекарственных средств в популяции беременных женщин и детей, использовали сводные результаты оригинальных исследований протекторных и корригирующих свойств фабомотизола, применяемого на фоне экспериментального моделирования тератогенеза.

3.3. Алгоритмы преобразования экспериментальных данных в целевые индексы

Процесс создания моделей для прогнозирования эмбриотоксических рисков включал выбор целевых параметров из перечня абсолютных и преобразованных индексных данных. На этом этапе проводилась модификация формул с целью преобразования исходных данных в целевые показатели, что является важным шагом в параметризации математической модели для прогнозирования рисков врожденных пороков развития.

В работе были применены следующие подходы статистического моделирования:

1) Расчет индекса повреждения ДНК-комет (ИДК) в контрольных образцах плацент и эмбрионов проводился в соответствие с [242, 154] по модифицированной формуле:

$$\text{ИДК} = (0 \times \text{A} + 1 \times \text{B} + 2 \times \text{C} + 3 \times D)\ /100, \qquad (8)$$

где, *A* - доля клеток с «ДНК-комет» до 10%; *B* - доля клеток с «ДНК-комет» от 10% до 30%; *C* - доля клеток с «ДНК-комет» от 30% до 50%; *D* - доля клеток с «ДНК-комет» более 50%.

Согласно методическим рекомендациям [154], индекс повреждения ДНК (ИДК) выше 2,0 указывает на генотоксический эффект, что было подтверждено результатами экспериментального моделирования тератогенеза [265].

2) Расчет апоптотического индекса (АИ) в контрольных образцах ($АИ_К$) плацент и эмбрионов проводили по формуле:

$$АИ_К = D/100\% \qquad (9)$$

где, *D* - доля клеток с «ДНК-комет» более 50%

3) Расчет генотоксического индекса (ГИ) в образцах плацент и эмбрионов экспериментальных моделей проводился по модифицированной формуле:

$$ГИ_{\%\ ДНК\ в\ хвосте} = A/B \qquad (10)$$

где, *A* - доля клеток с «% ДНК в хвосте» от 10% до 50% в модельной группе;
B - доля клеток с «% ДНК в хвосте» от 10% до 50% в контрольной группе соответствующей серии экспериментов (таблицы в Приложении А).

4) За суммарную частоту было принято общее количество клеток, выраженное в процентах со степенью повреждения ДНК от 10 до 50% (клетки со 2 и 3 степенью фрагментации ДНК (таблицы в Приложении А)).

5) Для расчета апоптотического индекса ($АИ_М$) в образцах плацент и эмбрионов экспериментальных моделей использовали общепринятую формулу расчета относительного риска $RR = (A/(A+B)\ /\ (C/(C+D))$ в модификации относительно алгоритма распределения частот клеток по степени поврежденности ДНК (таблицы в Приложении А), то есть в модифицированном виде:

$$RR = \frac{(D_М(A_М+B_М+C_М+D_М))}{(D_К(A_К+B_К+C_К+D_К))} \qquad (11)$$

где, *A* - доля клеток с «ДНК-комет» до 10%, *B* - доля клеток с «ДНК-комет» от 10% до 30%; *C* - доля клеток с «ДНК-комет» от 30% до 50%; *D* - доля клеток с «ДНК-комет» более 50%. в модельной и контрольной группах, соответственно.

За пороговую величину, подтверждающую наличие генотоксического эффекта при оценке показателей ГИ и АИ было принято значение 2,0, в соответствие с методическими рекомендациями по оценке генотоксических свойств методом ДНК-комет in vitro [154];

6) Преобразование данных в суммарные величины генотоксических эффектов в клетках плацент и эмбрионов базировалось на формуле площади трапеций в модификации, описывающей зависимость «% ДНК-комет – время» (AUC_{t2-t1}) и «апоптотические кометы – время» (AUC_{t2-t1}):

$$AUC_{t2-t1} = \left((A_{t1} + B_{t2}) / 2\right) \times h \qquad (12)$$

где, A – средняя величина % ДНК-комет (апоптотических комет) измеренная через t1 часов после обработки тератогеном беременных крыс; B - средняя величина % ДНК-комет (апоптотических комет) измеренная через t2 часа после обработки тератогеном беременных крыс; h – разница между двумя временными точками, то есть t2 – t1.

В модификации, описывающей зависимость «% ДНК-комет – время» за основание было принято среднее значение «% ДНК-комет», рассчитанное за промежуток времени наблюдаемой генотоксической активности экспериментального тератогена, а за высоту – разница между двумя точками временного интервала, в которые были зарегистрированы максимальные уровни поврежденности ДНК. За среднюю величину % ДНК-комет было принято среднее значение % ДНК-комет на образец (эмбрион/плацента). Например, AUC_{3-6} и AUC_{20-24} , характеризующие совокупный уровень генотоксического эффекта за весь временной период активности, то есть для алкоголя/гипоксии 3 часа и 4 часа, соответственно для циклофосфамида. Такой же алгоритм применялся к показателю «апоптотические кометы – время».

7) Показатели спонтанного индивидуального поведения потомства крыс в тест-системе ОП:

- Индекс эмоциональной напряженности (освещенность открытой площадки) рассчитывали, как отношение числа актов вегетативных показателей страха к числу актов, характеризующих положительную реакцию адаптации в новой обстановке;
- Индекс ориентировочно-исследовательской активности на фоне эмоциональной напряженности рассчитывали, как отношение суммы актов спонтанной двигательной активности и ориентировочно-исследовательской активности к суммарному числу всех зарегистрированных актов за время.

8) Оценку выраженности эмоциональных реакций страха и тревоги проводили в условиях тест-системы ПКЛ:

– Индекс тревожности рассчитывали, как отношение времени нахождения в закрытом рукаве лабиринта к суммарному времени нахождения в открытом пространстве.

9) В соответствие с принципами определения индекса Хирша [332], модификация данных для оценки способности потомства экспериментальных крыс к обучению приводилась к распределению соответствующему гиперболе $N(q) \approx \text{const} \times q^{-1}$, и основанному на зависимости числа взятий пищевого вознаграждения за 5 ежедневных побежек в день (q) и количестве дней тестирования $N(q)$ в лабиринте, где координата точки пересечения этой кривой с прямой $N(q) = q$ принималась равной когнитивному индексу животных, с соблюдением следующих условий:

- если взятий пищи (q) нет, то h = 0;

- когнитивный индекс (h) не может превышать числа, определяемого как максимальное количество дней с выполнением задачи по взятию пищи (h=Np(q)= 5);
- когнитивный индекс (h) принимается равным числу взятий пищи q, которое является максимальным значением количества взятий пищи q за день (5 побежек), в каждый из которых возможное число за 5 побежек взятий пищи q, составляет не менее 5 раз (1 раз/побежка).

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКОВ ВПР: СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД

4.1. Статистическое моделирование тератогенеза: параметризация и оценка генотоксичности на базе оригинальных исследований

В таблице 4.1.1. представлены исходные (оригинальные) данные в виде точечных оценок, усредненных по значениям фрагментированных ДНК (% ДНК-комет), зарегистрированных в отдельных клетках плацент и эмбрионов.

Для получения целевых параметров (таблица 4.1.2.; Приложение А, таблицы А.1., А.3.), подходящих для статистического моделирования, то есть обладающих предполагаемой информационной мощностью относительно прогноза генотоксически индуцированного патогенеза развития крыс, исходные точечные оценки были представлены в виде показателей зависимости «% ДНК-комет – время» (AUC_{t2-t1}±SD) и «апоптотические кометы – время» (AUC_{t2-t1}±SD).

Для преобразования данных использовался модифицированный вариант формулы площади трапеции, адаптированный для описания зависимости "% ДНК-комет – время" (раздел 3.3). В этой модификации, основанной на базовой формуле площади трапеции S=½(a+b)×h, за основание принималось среднее значение "% ДНК-комет", рассчитанное для периода генотоксической активности каждого исследуемого тератогена. Высотой трапеции служила разница между двумя временными точками, в которых были зафиксированы максимальные уровни "% ДНК-комет". Среднее значение "% ДНК-комет" для временных точек t1 и t2 определялось как среднее арифметическое значений "% ДНК-комет", полученных для клеточной популяции в каждом образце эмбрионов и плацент, в соответствии с формулой (12). В этой формуле h обозначает разницу между двумя временными точками, то есть t2 – t1, и соответствует продолжительности генотоксической активности исследуемых тератогенов.

Анализ данных показал, что переменные AUC_{3-6} и AUC_{20-24}, отражающие суммарный уровень повреждений ДНК с учетом времени воздействия тератогенов, значительно отличаются от оценок, не учитывающих этот фактор. В частности, средние значения AUC_{3-6} и AUC_{20-24}, рассчитанные на основе данных таблицы 4.1.2 (где учитывается продолжительность генотоксической активности в клетках плацент и эмбрионов), существенно выше, чем усредненные точечные и интервальные оценки из таблицы 4.1.1 (не учитывающие фактор времени). Это позволяет утверждать, что AUC_{3-6} и AUC_{20-24} более адекватно отражают реальную степень повреждения генома.

Таблица 4.1.1 – Степень фрагментации ДНК в клетках плацент и эмбрионов контрольных и модельных крыс на 13-15 дни беременности

Группа	Период эмбриогенеза (день)	Временная экспозиция, час	% ДНК-комет, Me (25%÷75%)	Апоптотические кометы в % Me (25%÷75%)	Общее кол-во плацент/эмбрионов
Плацента					
Контроль[1]	13	3	2,14 (1,34÷3,03)	1,50 (1,00÷2,00)	10
Контроль[1]	13	6	2,81 (2,50÷3,10)	2,00 (1,00÷2,00)	10
Контроль[2]	13	1	2,18 (1,67÷2,87)	3,00 (2,00÷4,00)	20
Контроль[3]	14	3	2,37 (2,08÷2,73)	3,28 (2,97÷4,24)	5
Контроль[3]	14	6	2,37 (1,84÷2,91)	2,22 (1,94÷3,88)	5
Контроль[4]	14	-	2,19 (1,60÷3,03)	1,67 (1,23÷1,97)	10
Контроль[5]	15	20	3,02 (2,39÷4,44)	4,58 (3,48÷5,74)	4
Контроль[5]	15	24	3,67 (2,49÷5,71)	3,00 (2,00÷5,00)	5
Модель ПА	13	3	11,61 (10,27÷11,61)*	5,00 (3,00÷5,00)*	10
Модель ПА	13	6	10,13 (8,43÷11,44)*	5,00 (5,00÷13,00)*	17
Модель ТО	13	1	6,03 (4,67÷15,86)*	3,00 (0,00÷5,00)	15
Модель ГГ	14	3	3,91 (2,69÷5,36)*	2,58 (1,46÷6,19)	14
Модель ГГ	14	6	5,47 (4,31÷6,10)*	4,61 (1,59÷5,24)	11
Модель СД	14	-	8,37 (7,64÷9,23)*	1,96 (1,48÷2,44)	15
Циклофосфамид	15	20	22,89 (21,68÷25,65)*	40,24 (36,21÷42,93)*	4
Циклофосфамид	15	24	6,30 (3,91÷9,52)*	22,00 (5,00÷39,47)*	6
Эмбрион					
Контроль[1]	13	3	3,61 (2,93÷4,42)	2,00 (1,00÷2,00)	11
Контроль[1]	13	6	2,66 (2,46÷2,98)	2,00 (2,00÷2,00)	13
Контроль[2]	13	1	3,19 (2,70÷4,64)	3,00 (1,50÷3,500)	20
Контроль[3]	14	3	2,77 (2,65÷3,10)	3,50 (3,38÷4,92)	5
Контроль[3]	14	6	3,47 (3,38÷4,26)	2,00 (1,70÷2,88)	5
Контроль[4]	14	-	2,83 (2,46÷2,98)	2,00 (1,40÷2,20)	10
Контроль[5]	15	20	2,89 (2,33÷3,09)	3,05 (2,13÷5,58)	4
Контроль[5]	15	24	2,82 (2,70÷3,60)	4,55 (2,00÷5,00)	5

Продолжение таблицы 4.1.1

Группа	Период эмбриогенеза (день)	Временная экспозиция, час	% ДНК-комет, Me (25%÷75%)	Апоптотические кометы в % Me (25%÷75%)	Общее кол-во плацент/эмбрионов
Модель ПА	13	3	10,62 (7,71÷12,32)*	2,40 (2,00÷3,50)	10
Модель ПА	13	6	8,24 (6,43÷10,49)*	2,50 (1,00÷5,50)	12
Модель ТО	13	1	5,54 (2,92÷10,32)*	2,00 (1,00÷3,00)	15
Модель ГГ	14	3	2,66 (1,85÷3,88)	0,96 (0,00÷1,79)*	15
Модель ГГ	14	6	5,30 (5,15÷6,09)*	4,41 (2,78÷8,37)*	9
Модель СД	14	-	11,39 (10,01÷13,18)*	0,64 (0,00÷1,06)*	11
Циклофосфамид	15	20	15,45 (13,16÷18,76)*	9,59 (6,35÷10,74)*	4
Циклофосфамид	15	24	5,29 (3,28÷8,72)*	16,71 (11,00÷25,60)*	6

* - Статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контролем

Примечание: здесь и далее, представленные контрольные данные собраны из пяти независимых исследований:

Контроль[1] – в дизайне модели тератогенеза, индуцированного пренатальной алкоголизацией (временная экспозиция 3-6 ч);

Контроль[2] – в дизайне модели тератогенеза, индуцированного табачным дымом (временная экспозиция 1 ч);

Контроль[3] – в дизайне модели тератогенеза, индуцированного гемической гипоксией (временная экспозиция 3-6 ч);

Контроль[4] – в дизайне модели тератогенеза, индуцированного стрептозотоциновым диабетом (б/в);

Контроль[5] – в дизайне модели циклофосфамидного тератогенеза (временная экспозиция 20-24 ч).

Таблица 4.1.2 – Суммарный уровень ДНК-повреждений в клетках плацент и эмбрионов за весь временной период генотоксической активности экспериментальных тератогенов

Генотоксический фактор тератогенеза	Временной интервал генотоксической активности, час	% ДНК-комет, (Me±SD)	Апоптотические кометы, (Me±SD)	Кол-во исследованных плацент/эмбрионов
		Плацента		
Контроль[1] AUC_{3-6}	3-6	7,60±2,33[2,4]	4,65±1,11[4]	20
Контроль[2]	нп	2,22±0,67[1,3,5]	3,10±1,62[3,5]	20
Контроль[3] AUC_{3-6}	3-6	7,59±2,86[2,4]	9,55±5,01[2,4]	10
Контроль[4]	нп	2,35±1,03[1,3,5]	1,69±0,49[1,3,5]	10
Контроль[5] AUC_{20-24}	20-24	14,59±5,83[2,4]	15,61±4,65[2,4]	9
Модель ПА, AUC_{3-6}	3-6	32,96±7,90*	22,41±16,99*	27
Модель ТО	нп	9,92±6,36*	2,53±2,20	15
Модель ГГ, AUC_{3-6}	3-6	13,75±2,75*	11,41±6,33	25
Модель СД	нп	8,35±1,09*	1,97±0,66	15
Модель ЦФА, AUC_{20-24}	20-24	60,61±6,55*	124,63±39,23*	10
		Эмбрион		
Контроль[1] AUC_{3-6}	3-6	10,04±2,46[2,4]	5,98±2,39[4]	24
Контроль[2]	нп	3,59±1,23[1,3,5]	3,0±2,05[3,5]	20
Контроль[3] AUC_{3-6}	3-6	10,44±3,31[2,4]	9,64±1,37[2,4]	10
Контроль[4]	нп	2,89±0,57[1,3,5]	1,74±0,71[1,3,5]	10
Контроль[5] AUC_{20-24}	20-24	12,14±2,50[2,4]	14,60±7,94[2,4]	9
Модель ПА, AUC_{3-6}	3-6	28,22±5,13*	10,08±5,91	22
Модель ТО	нп	6,61±3,81*	2,20±2,48	15
Модель ГГ, AUC_{3-6}	3-6	12,26±2,07	10,56±5,01	24
Модель СД	нп	11,65±2,68*	0,83±1,07	11
Модель ЦФА, AUC_{20-24}	20-24	43,70±7,09	57,73±32,74*	10

***** - Статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контролем

Примечание:

- AUC - параметр, характеризующий суммарный уровень повреждения ДНК за период времени действия модельного тератогена;
- нп – не применимо.

Согласно данным таблицы 4.1.2, суммарные значения % ДНК-комет (AUC_{3-6}) после 3 часов генотоксического воздействия при гемической гипоксии и пренатальной алкоголизации в клетках плацент составили 13,75±2,75 и 32,96±7,90, соответственно. В клетках эмбрионов при тех же условиях (ГГ и ПА, 3 часа) значения AUC_{3-6} составили 12,26±2,07 и 28,22±5,13, соответственно.

В циклофосфамидной модели за период четырехчасовой генотоксической активности тератогена показатели составили 60,61±6,55 в клетках плаценты и 43,70±7,09 в клетках эмбрионов.

Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении показателя «апоптотические кометы». Суммарные значения апоптотических комет (AUC_{3-6}) составили 11,41±6,33 и 22,41±16,99 в клетках плаценты для моделей ГГ и ПА соответственно за трехчасовой период генотоксической активности. В клетках эмбрионов тех же моделей за этот же период суммарные значения апоптотических комет (AUC_{3-6}) составили 10,56±5,01 и 10,08±5,91 соответственно.

Анализ суммарного уровня генотоксического поражения AUC_{t2-t1} в отдельных клетках, учитывающий временную продолжительность воздействия тератогенов, предоставляет более информативный инструмент для прогнозирования аномалий развития по сравнению с традиционными точечными и интервальными оценками. Оценка зависимости "%ДНК-комет – время" позволяет определить роль временного фактора в масштабе генотоксического поражения в клетках плаценты и эмбриона, а также сравнить повреждающее действие различных тератогенов на уровне генома.

Таким образом, учет динамики генотоксического воздействия во времени значительно повышает точность прогнозирования и понимания механизмов тератогенного эффекта.

Другим важным параметром генотоксического поражения является величина, характеризующая совокупность поврежденных клеток на клеточно-тканевом уровне плацент и эмбрионов в экспериментальных моделях тератогенеза. Этот параметр представлен в виде показателя сдвига в соотношении клеток с различной степенью фрагментации ДНК (таблица 4.1.3; дополнительно в Приложении А: таблицы А.2; А.3).

В таблице 4.1.3 представлены результаты анализа клеточного состава тканей плацент и эмбрионов контрольных крыс из нескольких независимых серий экспериментов. Эти результаты демонстрируют сходство в распределении частот клеток с различной степенью фрагментации ДНК в контрольных группах.

Сравнительный анализ соотношения частот клеток с разной степенью фрагментации ДНК в контрольных и экспериментальных группах показал, что степень сдвига может рассматриваться как прогностический фактор аномалий развития эмбрионов. Индуцированный экспериментальными тератогенами сдвиг соотношения частот клеток плацент и эмбрионов в

Таблица 4.1.3 – Сводные данные о распределении частот клеток с различной степенью фрагментации ДНК в эмбриональных тканях и плацентах контрольных и модельных крыс

Период эмбриогенеза, день	Биологические модели	Временной интервал максимального повреждения ДНК, час	«ДНК-комет» до 10%, (%)	«ДНК-комет» от 10% до 30%, (%)	«ДНК-комет» от 30% до 50%, (%)	«ДНК-комет» более 50%, (%)	Общее количество исследованных клеток
			1 степень	2 степень	3 степень	4 степень	
			Плацента				
13	Контроль[1]	-	92,9	3,7	0,4	3,0	1042
13	Контроль[2]	-	93,4	3,4	0,4	2,9	2151
14	Контроль[3]	-	91,1	5,5	0,3	3,1	1103
14	Контроль[4]	-	91,7	5,1	0,4	2,7	1148
15	Контроль[5]	-	90,8	4,7	0,5	4,1	1332
13	Модель ПА	3-6	53,9	30,1	7,9	7,9	2392
13	Модель ТО	1	69,5	23,0	5,0	2,6	1490
14	Модель ГГ	3-6	76,0	15,1	3,5	5,4	3866
14	Модель СД	нп	70,9	23,8	3,4	1,93	2950
15	Модель ЦФА	20-24	39,2	15,3	14,7	30,8	1430
			Эмбрион				
13	Контроль[1]	-	91,5	6,2	0,3	2,0	2447
13	Контроль[2]	-	92,8	5,3	0,4	1,5	4044
14	Контроль[3]	-	90,1	6,9	0,2	2,9	1438
14	Контроль[4]	-	92,0	4,7	0,6	2,8	1054
15	Контроль[5]	-	90,5	7,1	0,2	2,2	2103
13	Модель ПА	3-6	67,8	26,3	3,6	2,3	3296
13	Модель ТО	1	78,5	17,3	2,9	1,3	2630
14	Модель ГГ	3-6	82,9	12,2	1,6	3,2	4355
14	Модель СД	нп	54,5	40,9	3,8	0,7	2908
15	Модель ЦФА	20-24	48,7	30,4	9,2	11,7	1729

сторону увеличения доли клеток с % ДНК в хвосте кометы, превышающим 10%, может расцениваться как показатель нарушения молекулярно-генетического равновесия, запускающего процессы тератогенеза на последующих уровнях биологической организации.

Таблица 4.1.4 – Индекс повреждения ДНК в тканях плацент и эмбрионов контрольных крыс и экспериментальных моделей тератогенеза

Группа	Суммарная частота клеток с ДНК фрагментацией 10-50%	«ДНК-комет» более 50%, (%)	Индекс повреждения ДНК* (ИДК)	Генотоксический индекс (ГИ)***	Апоптотический индекс ($АИ_К$)**	Апоптотический индекс ($АИ_М$)****
			Плацента			
Контроль[1]	4,1	3,0	0,14	-	0,03	-
Контроль[2]	3,8	2,9	0,13	-	0,03	-
Контроль[3]	5,8	3,1	0,15	-	0,03	-
Контроль[4]	5,5	2,7	0,14	-	0,03	-
Контроль[5]	5,2	4,1	0,18	-	0,04	-
Модель ПА	38,0	7,9	-	5,16	-	2,63
Модель ТО	28,0	2,6	-	3,16	-	0,90
Модель ГГ	18,6	5,4	-	2,49	-	1,74
Модель СД	27,2	1,93	-	2,60	-	0,71
Модель ЦФА	30,0	30,8	-	7,67	-	7,60
			Эмбрион			
Контроль[1]	6,5	2,0	0,13	-	0,02	-
Контроль[2]	5,7	1,5	0,11	-	0,02	-
Контроль[3]	7,1	2,9	0,16	-	0,03	-
Контроль[4]	5,3	2,8	0,14	-	0,03	-
Контроль[5]	7,3	2,2	0,14	-	0,02	-
Модель ПА	29,9	2,3	-	3,16	-	0,77
Модель ТО	20,2	1,3	-	2,55	-	0,45
Модель ГГ	13,8	3,2	-	1,56	-	1,03
Модель СД	44,7	0,7	-	3,54	-	0,26
Модель ЦФА	39,6	11,7	-	5,99	-	2,90

Примечание. За суммарную частоту было принято общее количество клеток, выраженное в процентах со степенью повреждения ДНК от 10 до 50% (таблица 1, клетки со 2 и 3 степенью фрагментации ДНК).
*ИДК = (0×A+1×B+2×C+3×D) /100, где A - доля клеток с «ДНК-комет» до 10%; B - доля клеток с «ДНК-комет» от 10% до 30%; C - доля клеток с «ДНК-комет» от 30% до 50%; D - доля клеток с «ДНК-комет» более 50%;
**$АИ_К$ = D/100
***$ГИ_{\%\ ДНК\ в\ хвосте}$ = A/B, где A - доля клеток с «% ДНК в хвосте» от 10% до 50% в модельной группе; B - доля клеток с «% ДНК в хвосте» от 10% до 50% в контрольной группе соответствующей серии экспериментов (таблицы 1, 2).
**** $(АИ_М)=(D_М/(A_М+B_М+C_М+D_М))/(D_К/(A_К+B_К+C_К+D_К))$, где A - доля клеток с «ДНК-комет» до 10%, B - доля клеток с «ДНК-комет» от 10% до 30%; C - доля клеток с «ДНК-комет» от 30% до 50%; D - доля клеток с «ДНК-комет» более 50% в модельной и контрольной группах, соответственно.

Для получения целевых параметров генотоксического поражения на клеточно-тканевом уровне, подходящих для статистического моделирования и обладающих прогностической значимостью, был рассчитан индекс фрагментации ДНК и апоптотический индекс на основе

данных о сдвигах в соотношении частот клеток с различной степенью фрагментации ДНК. Эти расчеты проводились в эмбриональных и плацентарных тканях контрольных и модельных крыс. Методика расчета описана в разделе 3.3, а результаты представлены в таблице 4.1.4 и Приложении А (таблицы А.4 и А.5).

Индекс фрагментации ДНК (ИДК и ГИ) и апоптотический индекс ($АИ_К$ и $АИ_М$) для контрольных и экспериментальных образцов плацент и эмбрионов рассчитывались по модифицированным формулам, основанным на частотном анализе соотношения различных категорий клеток, представленных в таблице 4.1.3. Пороговое значение, подтверждающее наличие генотоксического эффекта при оценке показателей ГИ и АИ, было установлено на уровне 2,0 (раздел 3.3).

Согласно данным таблицы 4.1.4, в тканях контрольных плацент и эмбрионов индекс спонтанного, физиологически обусловленного повреждения ДНК (ИДК) составил от 0,13 до 0,18 и от 0,11 до 0,14 соответственно. Апоптотический индекс ($АИ_К$) варьировал от 0,03 до 0,04 для плацент и от 0,02 до 0,03 для эмбрионов.

В тканях плацент и эмбрионов, полученных от модельных крыс, генотоксический индекс составил от 2,49 до 7,67 и от 1,56 до 5,99 соответственно. Апоптотический индекс ($АИ_М$) в этих образцах варьировал от 0,71 до 7,60 для плацент и от 0,26 до 2,90 для эмбрионов.

Результаты показали, что во всех экспериментальных моделях генотоксический индекс в плаценте превышает пороговое значение 2. В эмбриональных образцах экспонированных крыс также было зафиксировано превышение порога генотоксического индекса (ГИ = 2), за исключением модели гемической гипоксии (ГИ = 1,56). Превышение порогового значения апоптотического индекса было отмечено в тканях плацент, подвергшихся пренатальной алкоголизации ($АИ_М$ = 2,63) и циклофосфамиду ($АИ_М$ = 7,60).

Индексы фрагментации ДНК (ГИ и АИ), отражающие соотношение фрагментированной и интактной ДНК, являются потенциальными маркерами для выявления нарушений клеточно-тканевой организации в ходе эмбрионального развития. Определение этих индексов позволяет оценить степень повреждения целостности плацентарной и эмбриональной тканей после воздействия.

Таким образом, в результате математических модификаций исходные частотные показатели поврежденности ДНК были преобразованы в генотоксические и апоптотические индексы. Эти индексы могут служить целевыми параметрами, обладающими прогностической способностью и отражающими дисбаланс соотношения различных категорий клеток на тканевом уровне эмбриогенеза.

Согласно описанным методам статистического анализа процессов, происходящих на молекулярно-генетическом и клеточно-тканевом уровнях у эмбрионов и плацент контрольных и

модельных крыс, было установлено, что средние значения и относительные частоты, представленные в виде зависимостей «% ДНК-комет – время» и «апоптотические кометы – время», обеспечивают объективную оценку генотоксического риска. Эти показатели могут быть использованы как прогностические индикаторы для оценки вероятности индукции аномалий развития.

В рамках исследования, помимо описанных процессов, был проведен корреляционный анализ целевых параметров, характеризующих промежуточное звено в биологической системе тератогенеза. Данный анализ был направлен на выявление взаимосвязи между генотоксическими изменениями, наблюдаемыми на молекулярно-генетическом и клеточно-тканевом уровнях, и метаболическими нарушениями, возникающими у крыс в период внутриутробного развития.

Анализ этих процессов был основан на результатах исследования взаимосвязи между преобразованными показателями поврежденности ДНК ($AUC_{\%\ \text{ДНК}-\text{комет}}$, $AUC_{\text{апопт кометы}}$, ГИ, АИ), характеризующими степень поражения клеточно-тканевого уровня плацент и эмбрионов и, изменениями биохимического и гормонального профиля сформировавшихся морфогенетических вариантов модельных крыс (Приложение Б: таблицы Б.1- Б.4; Б.8.1- Б.8.4; рисунки Б.8.1- Б.8.4; Приложение З: таблицы З.3-З.6).

4.2. Статистическое моделирование тератогенеза: параметризация и оценка динамики гормонов в амниотической жидкости на основе оригинальных исследований

Подбор параметров для статистического моделирования сопряженности генотоксических эффектов в тканях плацент и эмбрионов с формированием метаболических нарушений у новорожденных крысят базировался на результатах анализа гормональных сдвигов, рассматриваемых в рамках концептуальной схемы исследования в качестве первично инициированного звена в цепочке последующих изменений биохимического профиля у экспериментальных моделей тератогенеза (Приложение Б: таблицы Б.4; Б.8.4; рисунки Б.8.4).

На рисунке 4.2.1 представлены результаты исследования гормонального профиля амниотической жидкости на 20 день внутриутробного развития контрольных и модельных крыс (Приложение Б: таблицы Б.4; Б.8.4; рисунки Б.8.4).

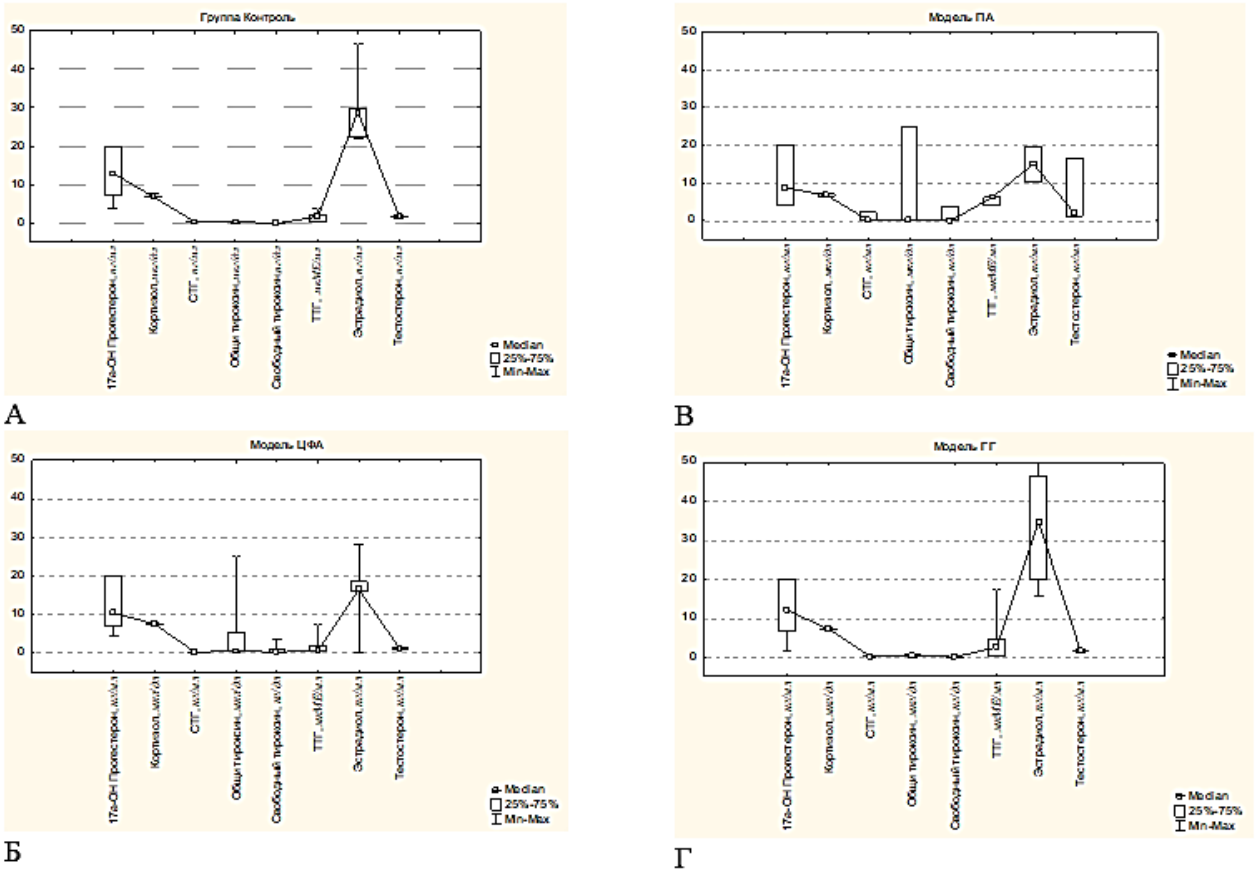


Рисунок 4.2.1 - Гормональный профиль амниотической жидкости: А - контрольных крыс, Б - модель ЦФА, В - модель ПА, Г - модель ГГ.

В результате анализа состава амниотической жидкости пренатально алкоголизированных крыс (модель ПА) было установлено значимое повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в 3,9 раз и снижение содержания эстрадиола на 47,7%, по сравнению с контрольными значениями.

В амниотической жидкости моделей ГГ отмечено значимое снижение концентрации соматотропного гормона (СТГ) на 35% и повышение содержания общего тироксина (Т4) в 3 раза и свободного тироксина (fT4) с нулевого уровня до 0,06 нг/дл, по сравнению с контролем.

У моделей ЦФА в амниотической жидкости было установлено значимое повышение концентрации гормонов кортизола на 7,8%, общего тироксина Т4 на 46,2%, свободного тироксина fT4 с нулевого уровня до 0,16 нг/дл и одновременно, снижение содержания СТГ на 46,2% и тестостерона на 33,5%, по сравнению с аналогичными показателями у контрольных крыс.

В концепции сопряженности процессов тератогенеза наблюдаемые сдвиги в количественном составе амниотической жидкости 20-дневных эмбрионов рассматривались как показатели разных вариантов метаболического синдрома, сформировавшихся в ответ на генотоксическое поражение плацентарных и эмбриональных тканей, экспонированных

пренатальной алкоголизацией, гемической гипоксией и циклофосфамидом в период органогенеза.

Для подтверждения этой гипотезы был проведен анализ взаимосвязи между преобразованными показателями поврежденности ДНК ($AUC_{\%\ \text{ДНК}-\text{комет}}$, $AUC_{\text{апопт кометы}}$, ГИ, АИ) и гормонального дисбаланса, наблюдаемого у модельных эмбрионов на 20 день внутриутробного развития (Приложение 3: таблицы 3.3-3.6).

Сопряженность между генотоксическими показателями степени поражения плацент и эмбрионов и, изменением гормонального профиля моделей тератогенеза была подтверждена с помощью парной ранговой корреляции Спирмена (Приложение 3: таблица 3.3). В частности, была установлена значимая взаимосвязь между изменением концентрации кортизола в амниотической жидкости и показателями поврежденности ДНК в плаценте (R=0,713, p=0,009; R= 0,741, p=0,006; R=0,651, p=0,022 R=0,608, p=0,036) и тканях эмбрионов (R=0,760, p=0,004; R= 0,601, p=0,039; R=0,664, p=0,018 R=0,615, p=0,033), отобранными в качестве параметров статистического моделирования (ГИ, АИ, $AUC_{\%\ \text{ДНК}-\text{комет}}$, $AUC_{\text{апопт кометы}}$), соответственно.

Также выявлены значимые взаимосвязи между изменением концентрации общего тироксина в амниотической жидкости и показателями поврежденности ДНК в плаценте (R=0,820, p=0,001; R= 0,792, p=0,002; R=0,774, p=0,003 R=0,648, p=0,023) и тканях эмбрионов (R=0,782, p=0,003; R= 0,637, p=0,026; R=0,795, p=0,002), соответственно для параметров ГИ, АИ, $AUC_{\%\ \text{ДНК}-\text{комет}}$ и $AUC_{\text{апопт кометы}}$.

Значимые взаимосвязи между изменением в амниотической жидкости содержания свободного тироксина и поврежденностью ДНК в плаценте были установлены для параметров ГИ (R=0,687, p=0,028), $AUC_{\%\ \text{ДНК}-\text{комет}}$ (R=0,681, p=0,003) и $AUC_{\text{апопт кометы}}$ (R=0,638, p=0,047). Между изменением концентрации fT4 и поврежденностью ДНК эмбрионов значимая взаимосвязь была зарегистрирована только для показателя $AUC_{\%\ \text{ДНК}-\text{комет}}$ (R=0,681, p=0,003).

Взаимосвязь между поврежденностью ДНК эмбрионов и изменением концентрации гормона эстрадиол была отмечена только для параметра $AUC_{\text{апопт кометы}}$ (R=0,741, p=0,006).

Визуальным отображением выше описанных взаимосвязей явились диаграммы (рисунки 4.2.2 и 4.2.3), построенные на базе алгоритма нейронных сетей.

На рисунке 4.2.2 представлена модель сопряженности преобразованных параметров ГИ и АИ (установленных на этапе органогенеза) с показателями гормонального профиля амниотической жидкости, характеризующих метаболические сдвиги у крыс к моменту новорожденности.

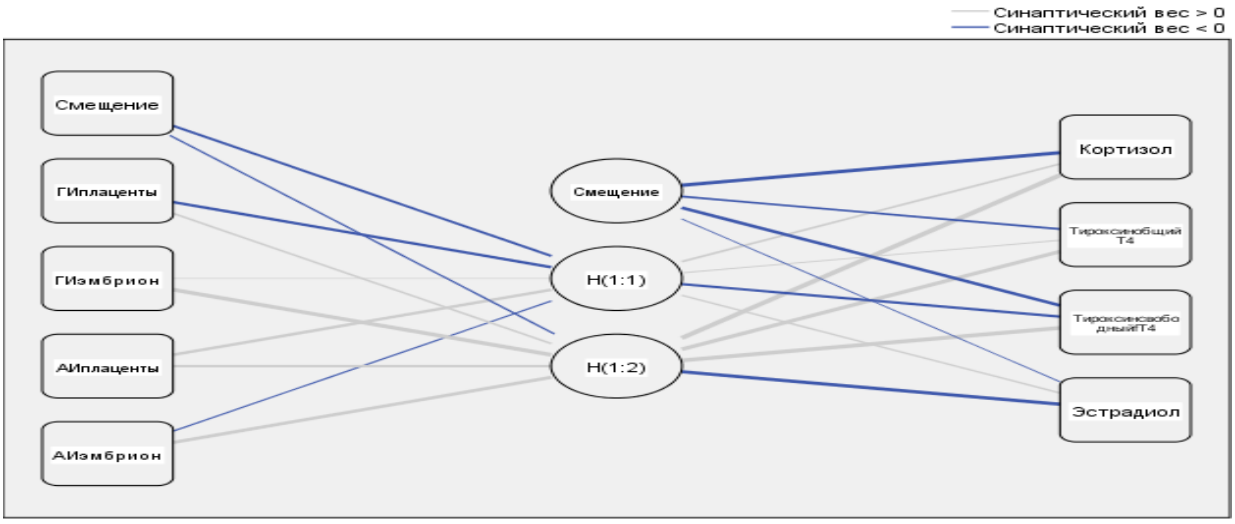


Рисунок 4.2.2 - Диаграмма сопряженности генотоксических эффектов (ГИ и $АИ_М$) с формированием метаболических нарушений у потомства модельных крыс (многослойный перцептрон, построенный на базе алгоритмов нейронных сетей в пакете IBM SPSS).

Примечание. Здесь и на других диаграммах:

Н - скрытый слой (ненаблюдаемые нейроны) демонстрирующий смещение, в предположении о влиянии предикторов (не зависимых факторов) не учтенных в оригинальных экспериментах.

Синим цветом обозначены нейроны сети, представляющие значимые взаимосвязи предикторов (целевых параметров);

Серым цветом обозначены нейроны сети, представляющие взаимосвязи неучтенных в эксперименте независимых факторов с известными предикторами (целевыми параметрами).

Аналогичная модель сопряженности параметров $AUC_{\%\ ДНК-комет}$ и $AUC_{апопт\ кометы}$ с показателями гормонального профиля амниотической жидкости, характеризующая метаболические сдвиги к моменту новорожденности у экспонированных в период органогенеза крыс представлена на рисунке 4.2.3.

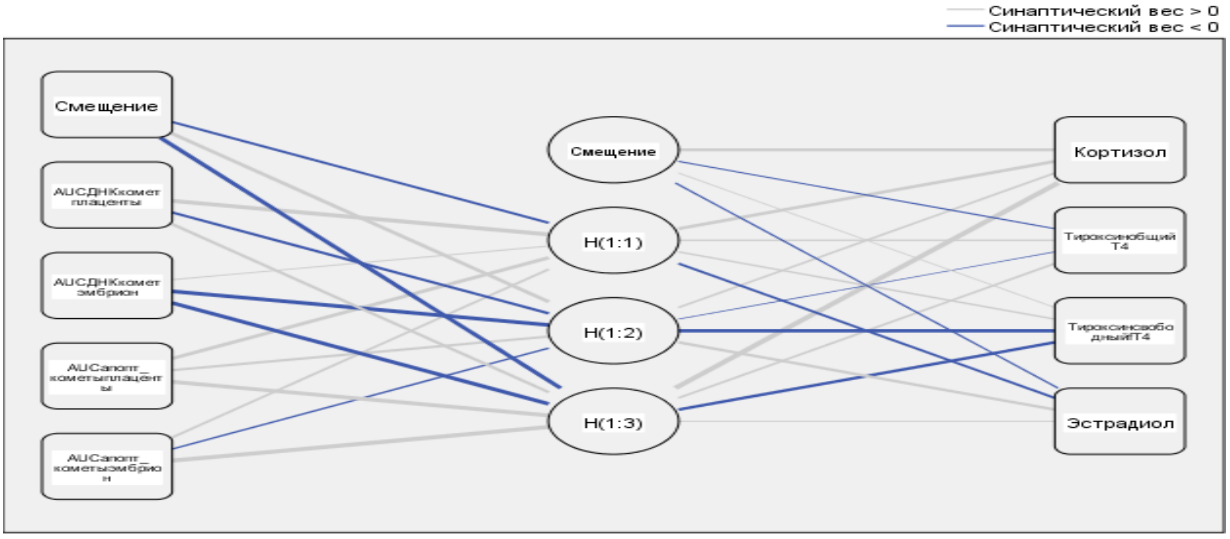


Рисунок 4.2.3 - Диаграмма сопряженности генотоксических эффектов ($AUC_{\%\ ДНК-комет}$ и $AUC_{апопт\ кометы}$) с формированием метаболических нарушений у потомства модельных крыс

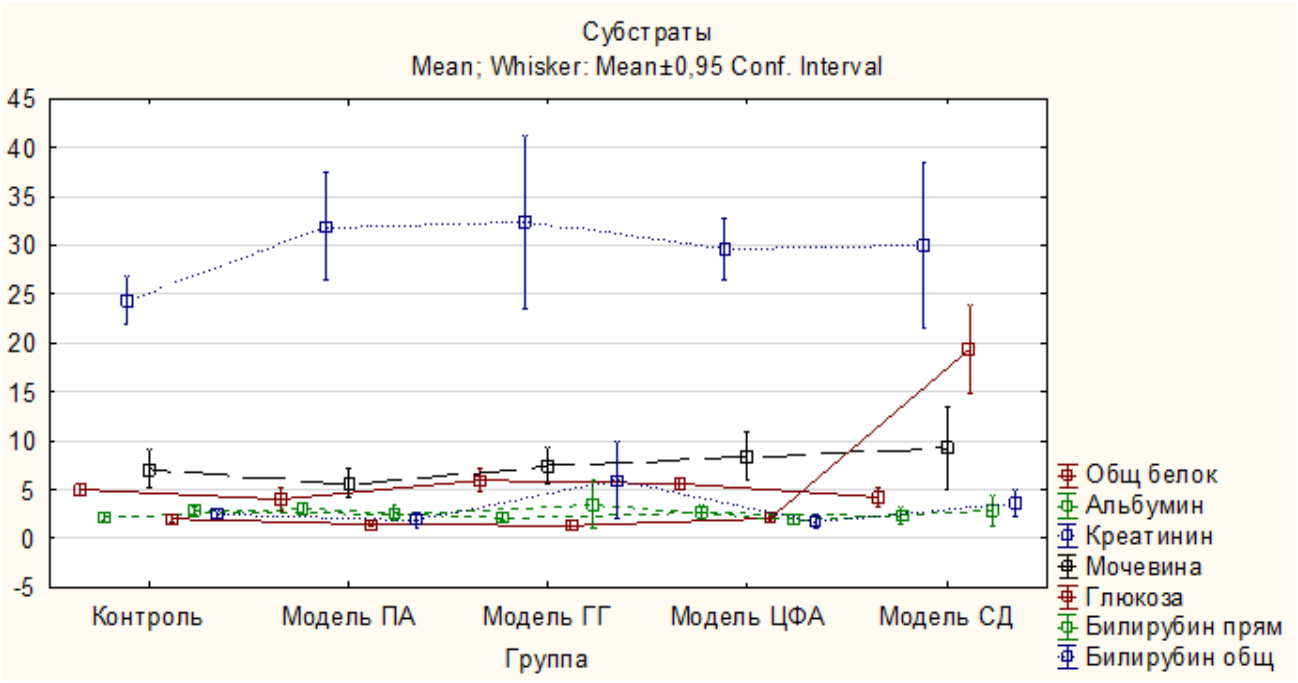
(многослойный перцептрон, построенный на базе алгоритмов нейронных сетей в пакете IBM SPSS).

Таким образом, наблюдаемые сдвиги гормонального состава амниотической жидкости, указывают на формирование аномальных вариантов метаболизма, патогенез которых инициирован на молекулярно-генетическом уровне плацент и эмбрионов в период активного органогенеза экспериментальных моделей тератогенеза. Учитывая сопряженность процессов эмбриогенеза, наблюдаемый молекулярно-клеточный ответ на генотоксическое действие экспериментальных тератогенов может рассматриваться как промежуточное звено между повреждением ДНК плацент и эмбрионов, и инициации процессов метаболических нарушений, сопровождающихся изменением биохимического портрета развивающихся эмбрионов.

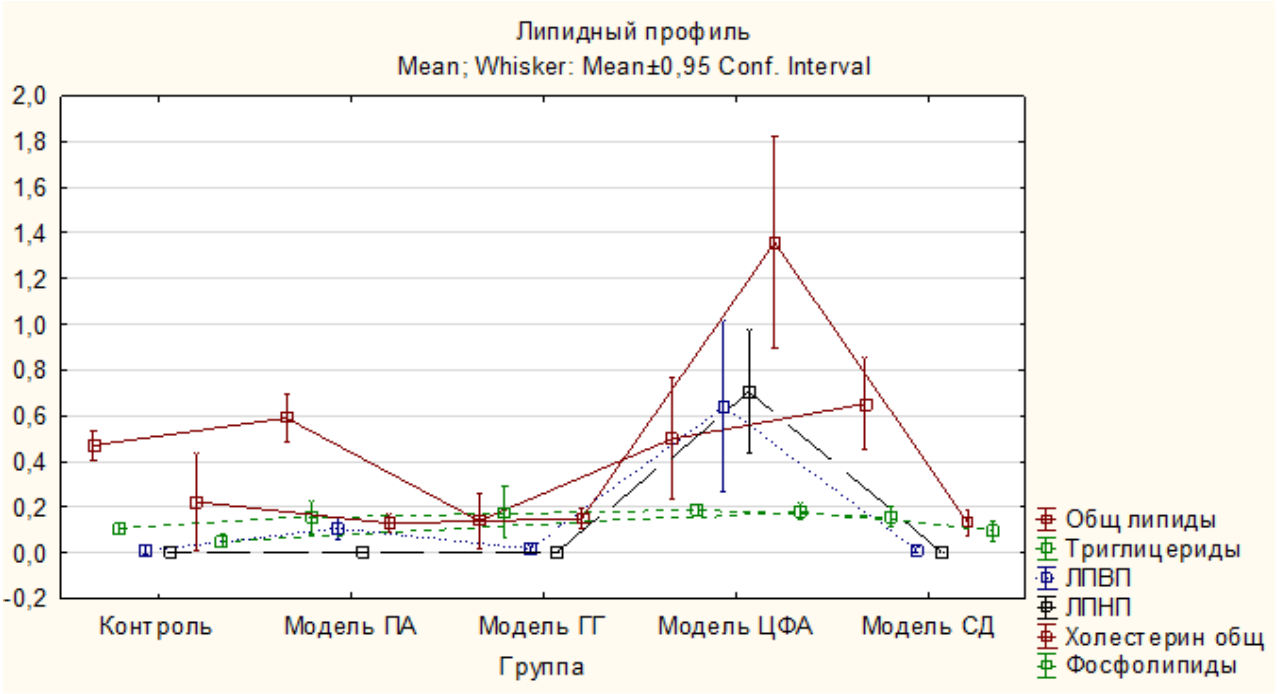
4.3. Статистическое моделирование тератогенеза: параметризация и оценка динамики биохимического состава амниотической жидкости на основе оригинальных исследований

На рисунке 4.3.1. (а, б, в) представлены биохимические показатели амниотической жидкости плодов экспериментальных моделей тератогенеза, индуцированного пренатальной алкоголизацией, гемической гипоксии, стрептозотоцинового диабета и циклофосфамидом (Приложение Б: таблицы Б.1- Б.3; Б.8.1- Б.8.3; рисунки Б.8.1- Б.8.3).

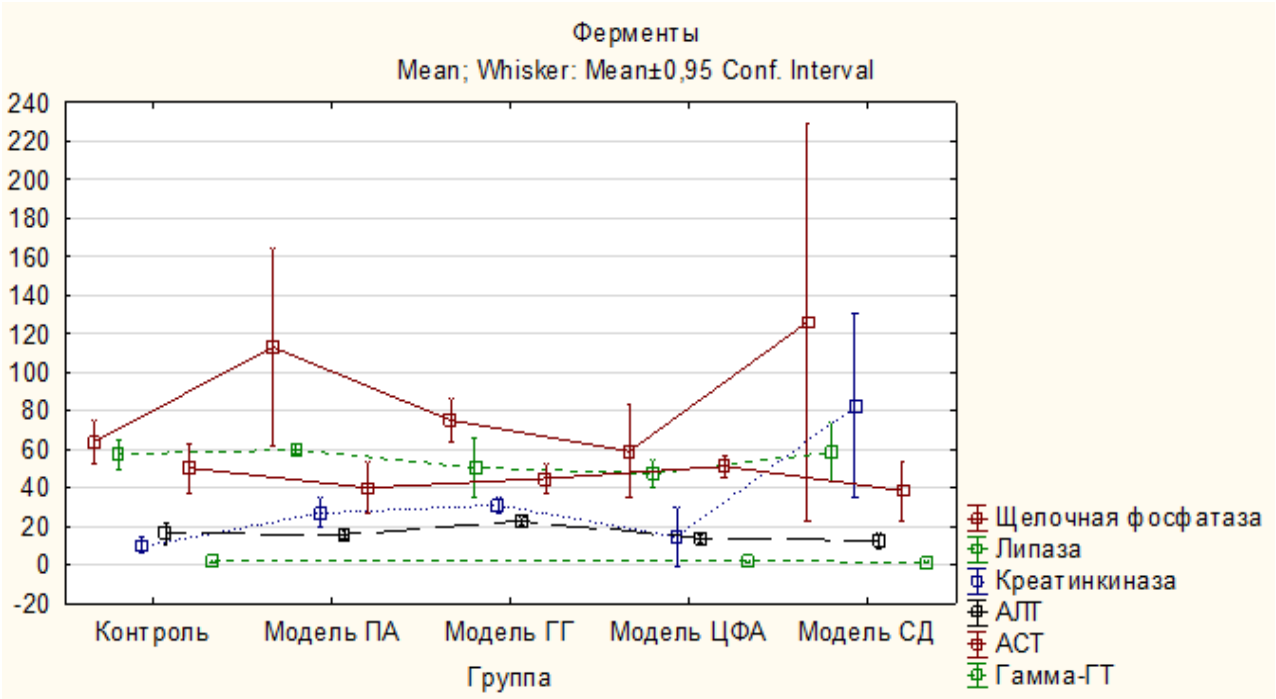
В результате сравнительного анализа с контролем были установлены количественные сдвиги в биохимическом составе амниотической жидкости модельных крыс.



а



б



в

Рисунок 4.3.1 - Биохимический профиль амниотической жидкости контрольных крыс и экспериментальных моделей тератогенеза: а - субстраты, б – липиды, в - ферменты.

В амниотической жидкости моделей ПА, зарегистрировано значимое повышение концентрации альбумина (37,2%), креатинина (86,2%), щелочной фосфатазы (60,9%), креатинкиназы (в 3 раза), общих липидов (38%), ЛПВП (с нулевого уровня до 0,11 ммоль/л) и снижение содержания глюкозы (23,4%).

У моделей ГГ в амниотической жидкости было установлено значимое повышение уровня общего билирубина (в 2,4 раза), щелочной фосфатазы (14,2%), креатинкиназы (в 3,5 раза), АЛТ

(56%), ЛПВП (с нулевого уровня до 0,02 ммоль/л) и снижение концентрации глюкозы (24,5%), общих липидов (в 3 раза).

У моделей ЦФА выявлено значимое повышение содержания креатинина (21,7%) и показателей липидного статуса амниотической жидкости, в частности, триглицеридов (в 2 раза), ЛПВП (с нулевого уровня до 0,74 ммоль/л), ЛПНП (с нулевого уровня до 0,69 ммоль/л), общего холестерина (в 10 раз) и фосфолипидов (в 3,4 раза).

В амниотической жидкости моделей СД было отмечено значимое повышение концентрации глюкозы (в 10 раз) и креатинкиназы (в 5,5 раз), по сравнению с аналогичными показателями у контрольных крыс.

В результате анализа взаимосвязи между показателями генотоксически индуцированного гормонального дисбаланса и изменениями биохимического состава амниотической жидкости, наблюдаемого у модельных эмбрионов на 20 день внутриутробного развития были подтверждены морфогенетические корреляции в рамках концепции сопряженности процессов тератогенеза (Приложение 3: таблица 3.4).

Большинство значимых взаимосвязей было установлено между изменением концентрации прогестерона и показателями белкового (общий белок (R=0,839, p=0,001), креатинин (R=0,685, p=0,014), мочевина (R=0,867, p=0,000)), углеводного (глюкоза (R=0,622, p=0,031)), липидного (триглицериды (R=0,746, p=0,005), холестерин общий (R=0,609, p=0,035)), пигментного (билирубин общий (R=0,839, p=0,001), билирубин прямой (R=0,811, p=0,001)) и ферментного (щелочная фосфатаза (R=0,622, p=0,031), липаза (R=0,629, p=0,028), АЛТ (R=0,594, p=0,042, АСТ (R=0,811, p=0,001), гамма-ГТ (R=0,886, p=0,019) обменов.

Выявлена значимая взаимосвязь между изменением концентрации кортизола и показателями белкового (альбумин (R=0,580, p=0,048), креатинин (R=0,664, p=0,018), мочевина (R=0,622, p=0,031)) и липидного (триглицериды (R=0,676, p=0,016), ЛПВП (R=0,671, p=0,017), ЛПНП (R=0,663, p=0,051), холестерин общий (R=0,729, p=0,007), фосфолипиды (R=0,943, p=0,005)) обменов.

Для гормона СТГ были зарегистрированы достоверные связи с изменением активности липазы (R=0,685, p=0,029) и АСТ (R=0,758, p=0,011).

Для тиреотропного гормона ТТГ установлены значимые связи с изменением активности липазы (R=0,615, p=0,033), креатинкиназы (R=0,580, p=0,048) и гамма-ГТ (R=0,829, p=0,042).

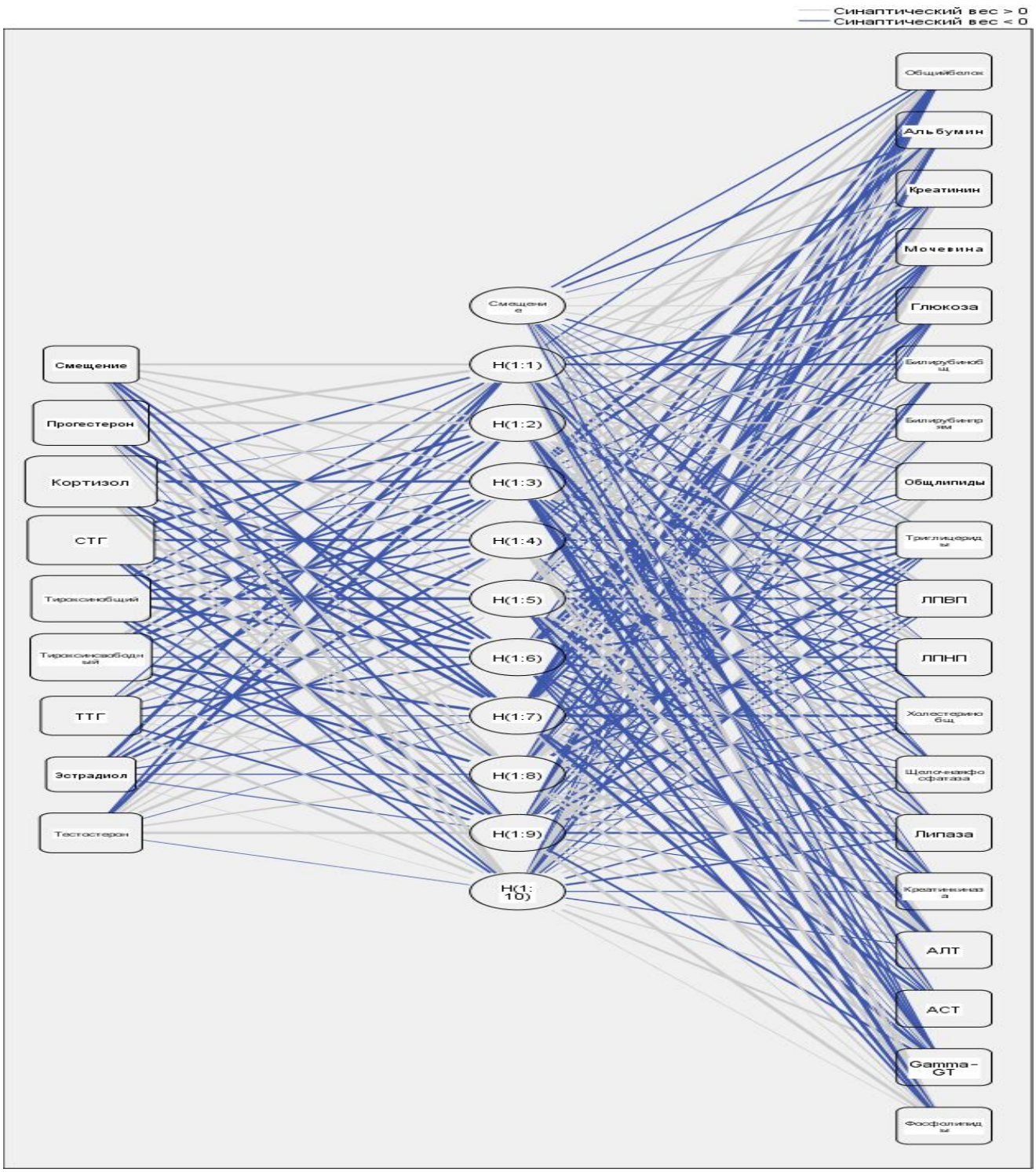


Рисунок 4.3.2 - Диаграмма сопряженности генотоксически обусловленного гормонального дисбаланса и изменением биохимического профиля у потомства моделей тератогенеза в период новорожденности (многослойный перцептрон, построенный на базе алгоритмов нейронных сетей в пакете IBM SPSS).

Также выявлены значимые взаимосвязи между изменением концентрации общего тироксина и биохимических показателей (альбумин (R=0,655, p=0,021), креатинин (R=0,655, p=0,021), триглицериды (R=0,658, p=0,020), ЛПВП (R=0,809, p=0,001), ЛПНП (R=0,733, p=0,025),

фосфолипиды (R=0,943, p=0,005)) и корреляции уровня свободного тироксина с содержанием альбумина (R=0,632, p=0,050), общих липидов (R=0,681, p=0,030) и ЛПВП (R=0,699, p=0,024).

Концентрация эстрадиола значимо коррелировала с уровнями общего белка (R = 0,818, p = 0,001), мочевины (R = 0,846, p = 0,001), глюкозы (R = 0,797, p = 0,002), общего холестерина (R = 0,750, p = 0,005) и АСТ (R = 0,720, p = 0,008). Уровень тестостерона также значимо коррелировал с концентрацией прямого билирубина (R = 0,620, p = 0,032) и активностью липазы (R = 0,676, p = 0,016).

На рисунке 4.3.2 представлена диаграмма, визуально отображающая взаимосвязь между морфогенетическими изменениями, гормональным дисбалансом и изменениями в биохимическом профиле у новорожденных крыс с индуцированным тератогенезом.

Полученные данные позволяют предположить, что гормональные сдвиги могут служить прогностическими факторами, отражающими промежуточное звено в патогенезе. Это звено связывает повреждение ДНК плаценты и эмбриона с инициацией биохимического дисбаланса, который, в свою очередь, приводит к развитию различных метаболических синдромов у эмбрионов модельных крыс. Анализ нейронных сетей (диаграммы 4.2.1.2, 4.2.1.3 и 4.2.2.2) выявил наличие множества "скрытых" нейронов, представляющих собой взаимосвязи между показателями (предикторами), которые не были учтены в обучающей выборке. Эти неучтенные независимые факторы могут оказывать значительное влияние на формирование метаболических нарушений.

Таким образом, отобранные целевые параметры можно рассматривать как ключевые элементы для построения прогностической модели риска развития морфогенетических аномалий.

4.4. Статистическое моделирование тератогенеза: параметризация и оценка морфогенетических вариантов развития на основе оригинальных исследований

Для статистического моделирования сопряженности молекулярно-генетических изменений в эмбриональных тканях на этапе органогенеза и частоты возникновения морфогенетических вариантов развития у новорожденных крыс, подвергшихся внутриутробной экспозиции, использовались данные экспериментального моделирования тератогенеза. Эти данные представлены в Приложении А (таблицы А.1 и А.5) и Приложении В (таблицы В.1-В.5).

В рамках гипотезы сопряженности был проведен анализ взаимосвязи между преобразованными показателями поврежденности ДНК (ГИ, АИ, $AUC_{\%\,\text{ДНК}-\text{комет}}$, $AUC_{\text{апопт кометы}}$) и формированием морфогенетических вариантов развития крыс, рассматриваемых в качестве переменных исхода (зависимых переменных (y)) в процессе

параметризации математической модели прогнозирования рисков врожденных пороков развития.

Сопряженность между генотоксическими показателями степени поражения плацент и эмбрионов и, формированием анатомических аномалий развития моделей тератогенеза была подтверждена с помощью парной ранговой корреляции Спирмена (Приложение З: таблицы З.1 и З.2).

Визуальным представлением связей, выявленных в результате корреляционного анализа, стали диаграммы (рисунки 4.4.1 и 4.4.2), созданные с использованием алгоритма нейронных сетей, как и на предыдущем этапе моделирования.

На основе анализа архитектуры нейронных сетей, визуализированных на диаграммах, было сделано предположение о том, что ненаблюдаемые нейроны (Н), формирующие скрытый слой, могут выступать в роли промежуточного звена, опосредующего гормонально зависимые процессы, протекающие на молекулярно-клеточном уровне.

Дополнительным подтверждением гипотезы взаимосвязанности процессов в многоуровневой биологической системе тератогенеза стали результаты анализа корреляций между показателями гормонального дисбаланса и формированием морфологических пороков развития у моделей тератогенеза (Приложение З: таблицы З.3 и З.6)

Таким образом, исследование выявило взаимосвязь между генотоксическими изменениями в тканях плаценты и эмбриона и развитием мальформаций у крыс. Обнаруженные корреляции между показателями метаболического дисбаланса и морфологическими аномалиями подтверждают взаимозависимость процессов в многоуровневой биологической системе и подчеркивают роль гормональных нарушений в механизмах эмбриогенеза.

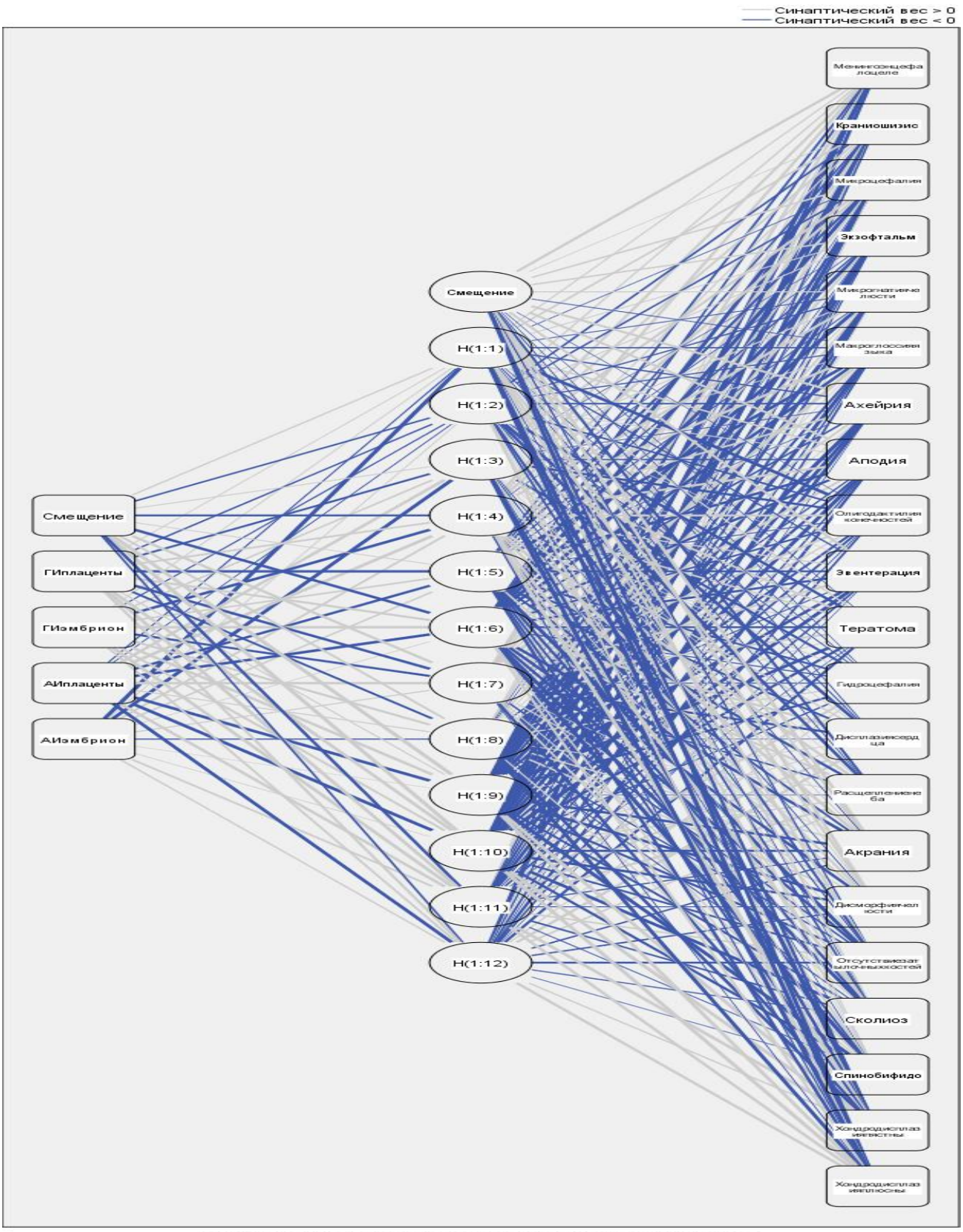


Рисунок 4.4.1 - Диаграмма сопряженности генотоксических эффектов (ГИ и $АИ_м$) с формированием морфологических пороков развития у крыс (многослойный перцептрон, построенный на базе алгоритмов нейронных сетей в пакете IBM SPSS)

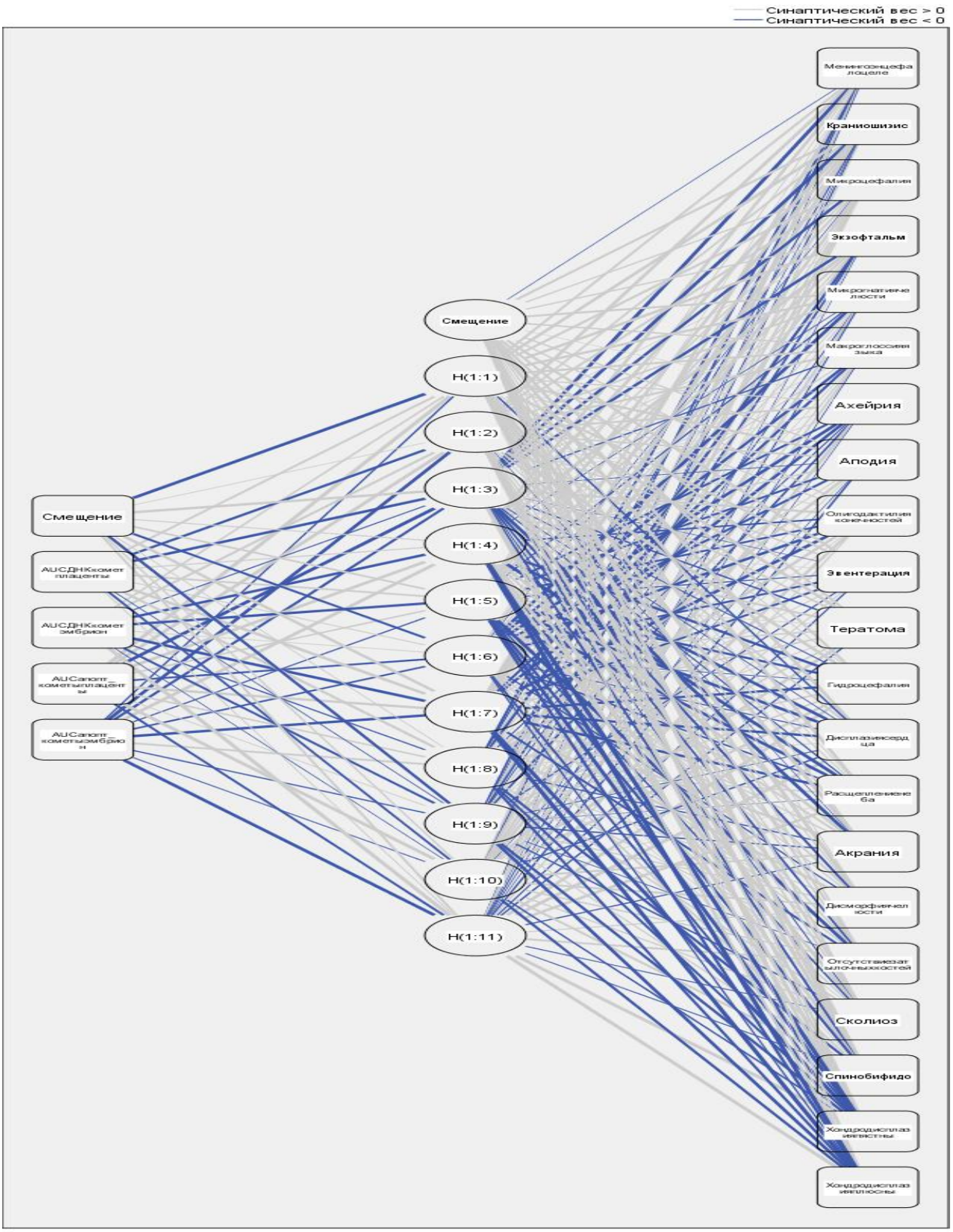


Рисунок 4.4.2 - Диаграмма сопряженности генотоксических эффектов ($AUC_{\%\,\text{ДНК}-\text{комет}}$ и $AUC_{\text{апопт кометы}}$) с формированием морфологических пороков развития у крыс (многослойный перцептрон, построенный на базе алгоритмов нейронных сетей в пакете IBM SPSS).

Значительное увеличение числа мальформаций тесно связано с показателями генотоксических изменений в плаценте, что также подтверждается взаимосвязями с маркерами метаболического дисбаланса.

Анализ целевых параметров, характеризующих степень повреждения эмбриональных тканей, выявил наиболее значимые корреляции между частотой морфологических аномалий и показателями $AUC_{\%\ ДНК-комет}$ и $AUC_{апопт\ кометы}$. Эти данные позволяют предположить, что продолжительность генотоксического воздействия на клетки эмбриона играет важную роль в развитии тератогенных эффектов, наблюдаемых к моменту рождения крыс.

4.5. Статистическое моделирование тератогенеза: параметризация и оценка связи между повреждением ДНК в эмбриогенезе и поведенческими аномалиями в пубертатном периоде развития на основе оригинальных исследований

Аналогично вышеописанному алгоритму был проведен анализ взаимосвязи целевых параметров поврежденности ДНК ($AUC_{\%\ ДНК-комет}$, $AUC_{апопт\ кометы}$, ГИ, АИ), наблюдаемых на этапе органогенеза в плацентарных и эмбриональных тканях (рисунки 4.5.1 - 4.5.2), показателями гормонального статуса (рисунок 4.5.3) и нарушениями когнитивной и поведенческой деятельности, выявляемыми у потомства моделей тератогенеза в пубертатный период развития.

В результате статистического анализа и преобразований когнитивных и поведенческих характеристик были подобраны целевые параметры в виде индексов, подходящих для математического моделирования прогноза риска возникновения функциональных нарушений у потомства (F1) крыс, экспонированных в период беременности (Приложение Г, таблицы Г.1-Г.8; Приложение Д, таблицы Д.1-Д.8; Приложение Е, таблицы Е.1-Е.12; Приложение Ж, таблицы Ж.1-Ж.12). В частности, из сводных данных характеристик когнитивного, двигательного и эмоционального статуса потомства моделей тератогенеза с помощью математических преобразований (раздел 3.3.) были отобраны следующие целевые параметры:

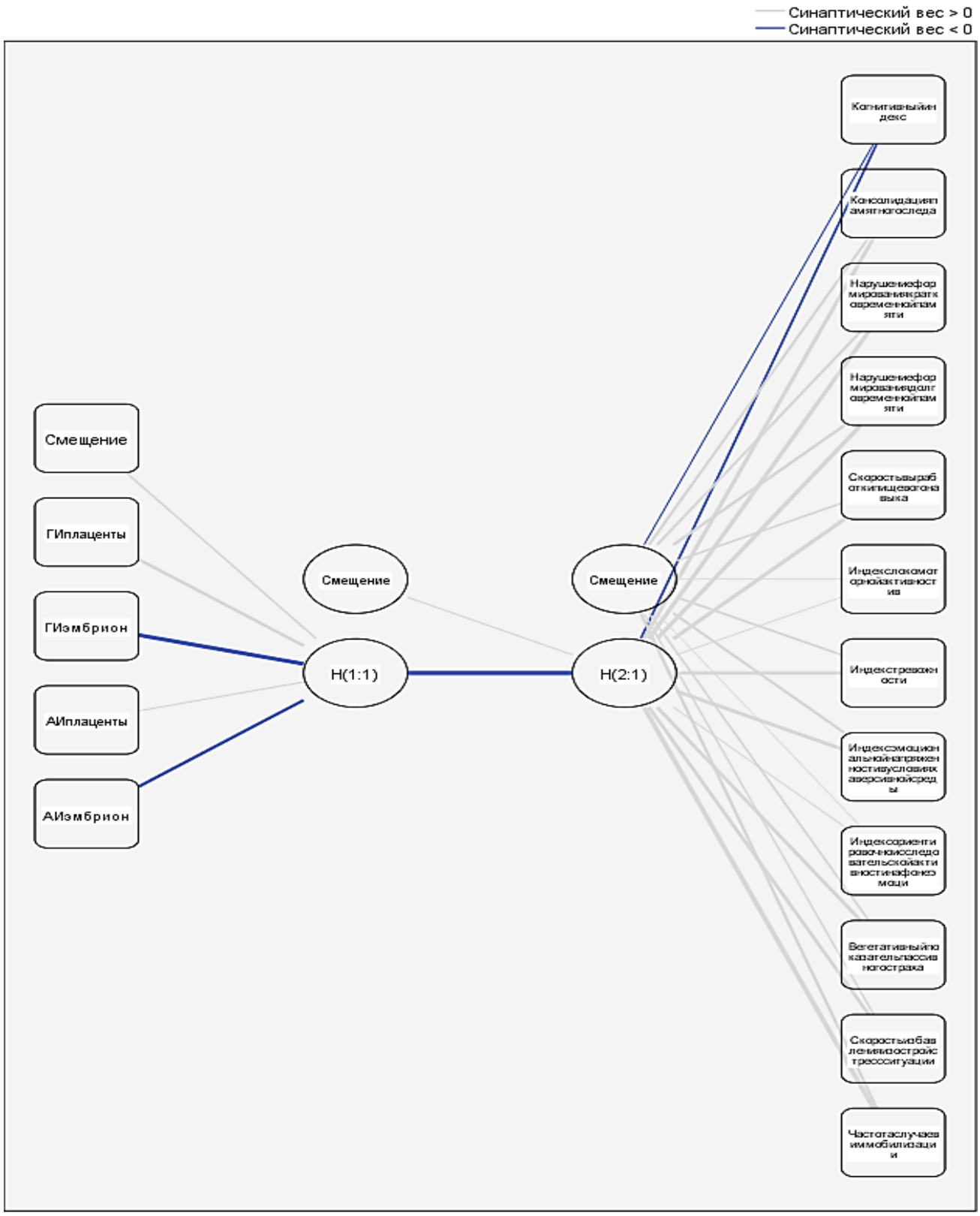
- Когнитивный индекс, рассчитанный по алгоритму определения индекса Хирша в модификации;
- Консолидация памятного следа (энграммы);
- Нарушение формирования кратковременной памяти;
- Нарушение формирования долговременной памяти;
- Скорость выработки пищедобывательного навыка;
- Индекс локомоторной активности;
- Индекс тревожности;
- Индекс эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды;

- Индекс ориентировочно-исследовательской активности на фоне эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды;
- Вегетативный показатель пассивного страха в условиях острого стресса;
- Скорость избавления из острой стресс ситуации;
- Частота случаев иммобилизации в условиях острого стресса.

С помощью парной ранговой корреляции Спирмена (Приложение 3, таблицы 3.7 и 3.12) была установлена статистически значимая взаимосвязь между генотоксическими показателями повреждения плаценты и эмбрионов, гормональным дисбалансом и формированием различных вариантов двигательного, когнитивного и эмоционального статуса у потомства в пубертатный период развития. Визуализация этих взаимосвязей, полученных в результате корреляционного анализа, была выполнена с помощью диаграмм, построенных на основе алгоритмов нейронных сетей (рисунки 4.5.1 - 4.5.3). Анализ архитектуры нейронных сетей, представленных на рисунках 4.5.1 и 4.5.2, показал, что ненаблюдаемые нейроны (скрытый слой H) могут рассматриваться как промежуточное звено, отражающее гормонально зависимые процессы на молекулярно-клеточном уровне.

Анализ этих данных показал, что генотоксические сдвиги в тканях плацент и эмбрионов на этапе органогенеза взаимосвязаны с формированием когнитивных и поведенческих аномалий в виде отдаленных последствий у крыс, наблюдаемых в пубертатном онтогенезе.

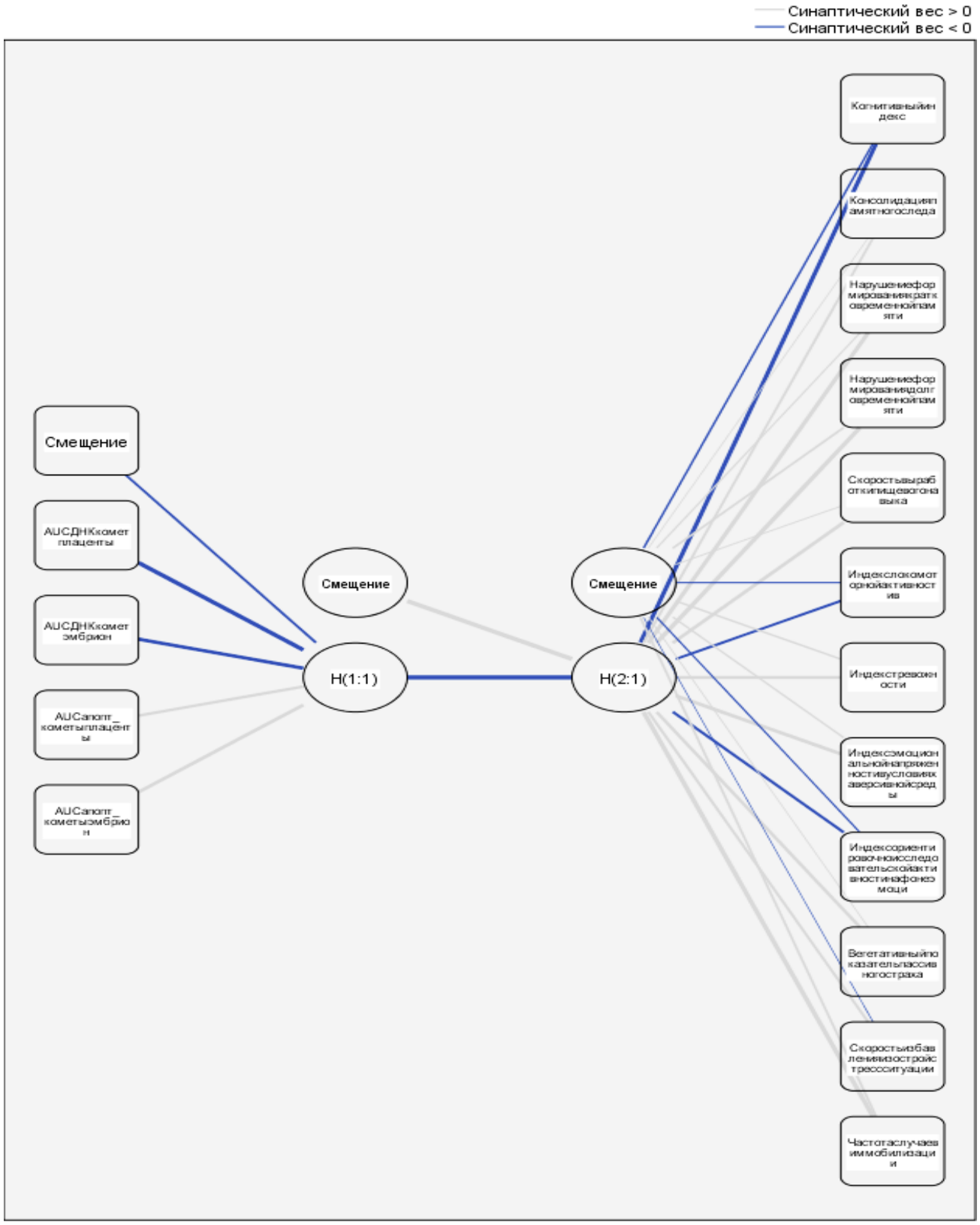
Таким образом, установление корреляций между показателями метаболического дисбаланса и аномалиями когнитивно-поведенческого статуса служит дополнительным подтверждением сопряженности процессов в многоуровневой биологической системе. На основе статистического анализа экспериментальных данных и алгоритма отбора преобразованных показателей была завершена параметризация математической модели прогнозирования рисков врожденных пороков развития, основанной на концепции сопряженности процессов в многоуровневой биологической системе тератогенеза.



Функция активации скрытого слоя: Гиперболический тангенс

Функция активации выходного слоя: Тождество

Рисунок 4.5.1 - Диаграмма сопряженности генотоксических эффектов (ГИ и АИ) с формированием когнитивного и эмоционального статуса у потомства (F1) модельных крыс в период пубертатного онтогенеза (многослойный перцептрон, построенный на базе алгоритмов нейронных сетей в пакете IBM SPSS).



Функция активации скрытого слоя: Гиперболический тангенс

Функция активации выходного слоя: Тождество

Рисунок 4.5.2 - Диаграмма сопряженности генотоксических эффектов ($AUC_{\%\ ДНК\text{-}комет}$ и $AUC_{апопт\ кометы}$) с формированием когнитивного и эмоционального статуса у потомства (F1) модельных крыс в период пубертатного онтогенеза (многослойный перцептрон, построенный на базе алгоритмов нейронных сетей в пакете IBM SPSS).



Функция активации скрытого слоя: Гиперболический тангенс

Функция активации выходного слоя: Тождество

Рисунок 4.5.3 - Диаграмма сопряженности гормонального профиля с формированием когнитивного и эмоционального статуса у потомства (F1) модельных крыс в период пубертатного онтогенеза (многослойный перцептрон, построенный на базе алгоритмов нейронных сетей в пакете IBM SPSS).

ГЛАВА 5. ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СОПРЯЖЕННЫХ ПРОЦЕССОВ В СИСТЕМЕ ПЛАЦЕНТА-ПЛОД: ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ТЕРАТОГЕННОГО РИСКА

Математическая модель прогнозирования тератогенного риска факторов окружающей среды, разработанная в рамках концепции сопряженности процессов в многоуровневой биологической системе экспериментального тератогенеза, основана на уравнении множественной регрессии (1). В модель включены параметры, полученные в результате описанных выше преобразований.

Процесс разработки модели (1) включал построение концептуальной схемы (раздел 2.1.1), проведение вычислительного эксперимента в соответствии с общепринятыми стандартами [263] и последующий анализ результатов. Реализация модели в приложении IBM SPSS осуществлялась с использованием стандартного подхода, включающего:

1. Проверку допущений (оценка нормальности распределения данных, определение вида регрессионной модели;
2. Построение регрессионной модели:
    2.1. Сводка модели с описанием статистики соответствия эмпирическим данным,
    2.2. проверка достоверности построения связей (ANOVA),
    2.3. оценка коэффициентов регрессии с установлением их статистической значимости,
    2.4. анализ статистики остатков - предсказанных значений на базе пакета IBM SPSS;
3. Подстановка значений коэффициентов регрессионной модели в уравнение множественной регрессии (1).

Активный набор данных был разделен на три категории: обучающие, проверочные и контрольные данные.

Обучающая выборка для прогностической модели была сформирована на основе данных оригинальных исследований, посвященных тератогенезу, вызванному экспериментальными тератогенами, такими как ЦФА, ГГ, ПА, ТО и СД. Эти данные были преобразованы в целевые параметры, с учетом типа шкалы измерений (подробности преобразования в Главе 3, разделе 3.3). Проверочная и контрольная выборки были созданы на основе данных оригинальных исследований, касающихся фармакологической коррекции тератогенеза, с использованием фабомотизола в качестве примера.

Статистические выкладки, полученные в результате разработки математической модели в пакете IBM SPSS представлены в Приложении И, таблицы И.1 – И.3.3.

Сводные результаты прогнозирования тератогенных рисков, включающие предсказанные (IBM SPSS) и истинные (оригинальные) значения, а также ошибки прогноза, представлены в таблицах 5.1 - 5.3 (дополнительно в Приложении И).

В результате подбора и преобразования оригинальных данных в соответствии с концепцией сопряженности процессов в биологических системах была разработана математическая модель для прогнозирования тератогенных рисков. Модель представлена в трех вариантах, в зависимости от количества включенных предикторов:

1. Прогностическая модель, учитывающая сопряженность генотоксических и апоптотических индексов плацент и эмбрионов с формированием морфологических, когнитивных и поведенческих аномалий развития, без учета гормонального дисбаланса (Приложение И, таблица И.4).

2. Прогностическая модель, в которой рассматривается сопряженность генотоксического индекса плаценты и гормонального дисбаланса с формированием морфологических, когнитивных и поведенческих аномалий развития (Приложение И, таблицы И.5.1 - И.5.3).

3. Прогностическая модель, основанная на сопряженности генотоксического индекса эмбрионов и гормонального дисбаланса с формированием морфологических, когнитивных и поведенческих аномалий развития (Приложение И, таблицы И.5.1 - И.5.3).

Оценка прогностической точности всех вариантов модели проводилась методом сравнения предсказанных значений зависимых переменных (y) с известными оригинальными данными (контрольные данные), полученными в ходе ранее проведенных экспериментов.

Анализ результирующих таблиц показал, что значения, прогнозируемые моделью, отличаются по степени точности от контрольных данных, полученных в оригинальных экспериментах. Это может быть связано как с особенностями механизмов реализации тератогенных эффектов, так и с отсутствием в обучающей выборке некоторых предикторов (влияющих факторов), которые не были учтены в исследовании. Эти факторы отображаются на диаграммах нейронных сетей (IBM SPSS) в виде скрытых слоев (H), обозначенных серым цветом (рисунок 4.2.2 - 4.5.3).

Еще одним важным аспектом, который может объяснить высокую погрешность прогноза отдельных переменных исхода (y), является возможность ошибок при оценке результатов в оригинальных исследованиях. Это особенно актуально для следующих зависимых переменных (y) математических моделей прогноза:

1. Морфологические, когнитивные и поведенческие аномалии развития, в контексте сопряженности с генотоксическими и апоптотическими поражениями в плаценте и тканях эмбриона (без учета гормонального дисбаланса, таблица 5.1):

Аномалия	ЦФА	ГГ	ТО	ПА
Олигодактилия перед конечностей	+			
Отсутствие затылочных костей	-	+	+	-
Расширение затылочного отверстия	-	+	+	+
Ретардация затылочных костей	-	-	-	+
Нарушение кратковременной памяти		+	-	+
Нарушение долговременной памяти		+	-	+
Индекс тревожности		-	-	+
Хондродисплазия пястных костей	+	+	+	-
Хондродисплазия плюсневых костей	+	+	+	-

2. Морфологические, когнитивные и поведенческие аномалии развития, в контексте сопряженности с генотоксическими и апоптотическими поражениями в плаценте (с учетом гормонального дисбаланса, таблица 5.2):
    - Отсутствие затылочных костей (модель ГГ)
    - Расширение затылочного отверстия (модели ГГ, ПА)
3. Морфологические, когнитивные и поведенческие аномалии развития, в контексте сопряженности с генотоксическими и апоптотическими поражениями в тканях эмбриона (с учетом гормонального дисбаланса, таблица 5.3)
    - Отсутствие затылочных костей (модель ГГ)
    - Расширение затылочного отверстия (модель ГГ)

На основании результатов прогноза, представленных в таблицах 5.1-5.3, можно заключить, что модель множественной регрессии адекватно описывает сопряженность процессов в многоуровневой биологической системе экспериментального тератогенеза. Статистический анализ позволяет отвергнуть нулевую гипотезу (H_0), утверждающую отсутствие значимых взаимосвязей между показателями генотоксических эффектов на молекулярно-клеточном уровне (независимые переменные X) и врожденными морфогенетическими вариантами у крыс (зависимая переменная Y).

Таким образом, принимается альтернативная гипотеза (H_1), подтверждающая наличие таких взаимосвязей. Практическая ценность представленных моделей заключается в возможности их применения для прогнозирования эффективности фармакологической коррекции врожденных аномалий развития.

Таблица 5.1 – Прогностическая значимость генотоксических и апоптотических индексов плаценты и эмбриона в развитии морфологических, когнитивных и поведенческих аномалий без учета взаимосвязанности с гормональным дисбалансом

Модель: Y = a+b1*x1+b2*x2+..bn*xn y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), ГИ плаценты (b1), ГИ эмбрион (b2), АИ плаценты (b3), АИ эмбрион (b4)	Модель ЦФА			Модель ГГ			Модель ТО			Модель ПА			Модель СД		
	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У)
Внешние аномалии развития, абс. зн. (%)															
y. Менингоэнцефалоцеле	91,3	79,96	12,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
y. Краниошизис	100,0	86,92	13,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
y. Микроцефалия	68,1	60,42	11,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
y. Экзофтальм	78,3	69,02	11,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
y. Микрогнатия верх челюсти	44,9	40,65	9,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
y.Микрогнатия ниж челюсти	56,5	50,55	10,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
y. Макроглоссия языка	31,9	29,50	7,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
y. Ахейрия	27,5	25,75	6,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
y. Аподия	62,3	55,51	10,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Y. Олигодактилия перед конеч	4,4	5,79	31,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Y. Олигодактилия задн конеч	26,1	24,52	6,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
y. Эвентерация	36,2	33,21	8,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
y. Тератома	89,9	78,78	12,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Аномалии внутренних органов, абс. зн. (%)															
y. Гидроцефалия двусторонняя	66,7	66,24	0,7	14,8	13,84	6,5	2,4	15,41	84,4	27,9	22,65	18,8	36,5	28,29	22,5
y. Дисплазия сердца	40,7	45,84	12,6	-	-	-	-	-	-	39,5	22,12	44,0	34,6	24,64	28,8
y. Расщепление неба	40,7	43,18	6,1	-	-	-	-	-	-	25,6	18,73	26,8	-	-	-
Аномалии костной системы, абс. зн. (%)															
y. Акрания	100,0	86,44	13,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
y. Дисморфия челюсти	90,5	78,72	13,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
y. Отсутствие затыл костей	100,0	91,95	8,0	10,0	17,58	75,8	15,1	12,46	17,5	37,1	41,27	11,2	3,9	6,90	77,0
y. Расширение затыл отверст	100,0	86,70	13,3	5,0	24,49	>100	88,2	40,73	53,8	10,0	31,12	>100	97,4	86,44	11,3
y. Ретардация затыл костей	100,0	89,36	10,6	28,3	28,69	1,4	68,8	40,16	41,6	11,4	31,01	>100	97,4	82,21	15,6

Продолжение таблицы 5.1

Модель: Y = a+b1*x1+b2*x2+..bn*xn y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), ГИ плаценты (b1), ГИ эмбрион (b2), АИ плаценты (b3), АИ эмбрион (b4)	Модель ЦФА			Модель ГГ			Модель ТО			Модель ПА			Модель СД		
	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У)
у. Сколиоз	71,4	62,98	11,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
у. Спино-бифидо	73,8	64,97	12,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
у. Раздв точек окост грудины	35,7	33,10	7,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Хондродисплазия конечностей, абс. зн. (%)															
у. Хондродисплазия пястны	54,8	64,56	17,8	76,7	46,28	39,7	26,9	58,24	>100	80,0	63,40	20,8	92,1	59,50	35,4
у. Хондродисплазия плюсны	38,1	50,64	32,9	81,7	47,94	41,3	32,3	62,52	93,6	80,0	63,26	20,9	97,4	62,97	35,4
Когнитивные и поведенческие аномалии у потомства моделей тератогенеза															
у. Когнитивный индекс	-	-	-	2,6	3,52	38,0	2,3	3,74	66,3	4,5	4,03	10,6	2,5	3,58	43,4
у. Нарушение формирования кратковременной памяти	-	-	-	75,0	52,75	29,7	75,0	46,24	38,4	15,0	36,00	>100	59,8	59,33	0,8
у. Нарушение формирования долговременной памяти	-	-	-	55,0	40,92	25,6	65,0	40,05	38,4	10,0	23,45	>100	67,0	58,19	13,1
у. Индекс локомоторной активности	-	-	-	0,9	0,93	0,4	0,8	0,90	5,8	0,8	0,85	2,2	1,0	1,02	4,4
у. Индекс тревожности	-	-	-	5,6	5,63	0,1	8,2	5,99	27,3	3,1	5,61	>100	2,2	3,94	83,0
у. Индекс эмоциональной напряженности	-	-	-	0,7	0,79	16,5	0,6	0,55	11,1	0,7	0,91	21,9	0,4	0,56	32,4
у. Индекс ориентировочно-исследоват. активности	-	-	-	1,4	1,52	7,0	1,5	1,48	1,2	1,3	1,35	0,2	1,7	1,73	2,6
у. Вегетативный показатель пассивного страха	-	-	-	2,7	2,53	6,5	2,9	2,36	17,2	2,1	2,86	36,1	1,9	2,43	31,3
у. Частота иммобилизации	-	-	-	40,0	34,51	13,7	40,0	34,36	14,1	25,0	29,53	18,1	46,5	45,46	2,1

Примечание. Здесь и далее:

* Истинное значение - величина, полученная в результате статистического анализа данных, полученных в экспериментах (результаты оригинальных исследований)

** Прогнозируемое значение (У) – величина, полученная на базе математической модели прогноза, разработанной в пакете IBM SPSS

Таблица 5.2 – Оценка прогностической значимости моделей сопряженности генотоксического индекса плаценты и гормонального дисбаланса с формированием морфологических, когнитивных и поведенческих аномалий развития

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), Кортизол (b1), Тироксин общий (b2), Тироксин свободный (b3), ГИ плаценты (b4)	Модель ЦФА			Модель ГГ			Модель ПА		
	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У), %	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У), %	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У), %
Внешние аномалии развития, абс. зн. (%)									
y. Менингоэнцефалоцеле	91,3	90,14	1,28	-	-	-	-	-	-
y. Краниошизис	100,0	98,37	1,63	-	-	-	-	-	-
y. Микроцефалия	68,1	67,65	0,66	-	-	-	-	-	-
y. Экзофтальм	78,3	77,58	0,92	-	-	-	-	-	-
y. Микрогнатия верх челюсти	44,9	44,94	0,08	-	-	-	-	-	-
y. Микрогнатия ниж челюсти	56,5	56,32	0,32	-	-	-	-	-	-
y. Макроглоссия языка	31,9	32,12	0,70	-	-	-	-	-	-
y. Ахейрия	27,5	27,79	1,05	-	-	-	-	-	-
y. Аподия	62,3	61,99	0,50	-	-	-	-	-	-
Y. Олигодактилия перед конеч	4,4	4,76	8,15	-	-	-	-	-	-
Y. Олигодактилия задн конеч	26,1	26,40	1,15	-	-	-	-	-	-
y. Эвентерация	36,2	36,38	0,49	-	-	-	-	-	-
y. Тератома	89,9	88,79	1,23	-	-	-	-	-	-
Аномалии внутренних органов, абс. зн. (%)									
y. Гидроцефалия двусторонняя	66,7	66,65	0,08	14,8	20,21	36,58	27,9	30,46	9,17
y. Дисплазия сердца	40,7	40,61	0,23	-	-	-	39,5	36,08	8,65
y. Расщепление неба	40,7	40,73	0,07	-	-	-	25,6	25,06	2,10
Аномалии костной системы, абс. зн. (%)									
y. Акрания	100,0	98,43	1,57	-	-	-	-	-	-
y. Дисморфия челюсти	90,5	89,46	1,15	-	-	-	-	-	-
y. Отсутствие затыл костей	100,0	98,13	1,87	10,0	27,65	>100,0	37,1	40,22	8,40
y. Расширение затыл отверст	100,0	98,09	1,91	5,0	27,53	>100,0	10,0	18,90	89,01

Продолжение таблицы 5.2

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), Кортизол (b1), Тироксин общий (b2), Тироксин свободный (b3), ГИ плаценты (b4)	Модель ЦФА			Модель ГГ			Модель ПА		
	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У), %	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У), %	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У), %
y. Ретардация затыл костей	100,0	99,78	0,22	28,3	36,15	27,74	11,4	19,99	75,38
y. Сколиоз	71,4	71,01	0,55	-	-	-	-	-	-
y. Спино-бифидо	73,8	73,34	0,62	-	-	-	-	-	-
y. Раздв точек окост грудины	35,7	36,05	0,97	-	-	-	-	-	-
Хондродисплазия конечностей, абс. зн. (%)									
y. Хондродисплазия пястны	54,8	60,39	10,19	76,7	37,80	50,72	80,0	72,67	9,16
y. Хондродисплазия плюсны	38,1	44,52	16,86	81,7	35,56	56,47	80,0	70,53	11,84
Когнитивные и поведенческие аномалии у потомства моделей тератогенеза									
y. Когнитивный индекс	-	-	-	2,6	2,42	5,27	4,5	4,52	0,34
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	-	-	-	75,0	70,67	5,78	15,0	13,26	11,60
y. Нарушение формирования долговременной памяти	-	-	-	55,0	54,80	0,37	10,0	8,04	19,65
y. Индекс локомоторной активности	-	-	-	0,9	0,95	1,79	0,8	0,83	0,57
y. Индекс тревожности	-	-	-	5,6	6,10	8,29	3,1	2,88	7,16
y. Индекс эмоциональной напряженности	-	-	-	0,7	0,78	15,46	0,7	0,72	4,09
y. Индекс ориентировочно-исследоват. активности	-	-	-	1,4	1,43	0,61	1,3	1,34	0,46
y. Вегетативный показатель пассивного страха	-	-	-	2,7	2,67	1,26	2,1	2,10	0,05
y. Частота случаев иммобилизации	-	-	-	40,0	42,39	5,96	25,0	24,07	3,73

Таблица 5.3 – Оценка прогностической значимости моделей сопряженности генотоксического индекса эмбрионов и гормонального дисбаланса с формированием морфологических, когнитивных и поведенческих аномалий развития

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), Кортизол (b1), Тироксин общий (b2), Тироксин свободный (b3), ГИ эмбрион (b4)	Модель ЦФА			Модель ГГ			Модель ПА		
	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У), %	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У), %	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У), %
Внешние аномалии развития, абс. зн. (%)									
y. Менингоэнцефалоцеле	91,3	89,68	1,78	-	-	-	-	-	-
y. Краниошизис	100,0	97,75	2,25	-	-	-	-	-	-
y. Микроцефалия	68,1	67,44	0,97	-	-	-	-	-	-
y. Экзофтальм	78,3	77,27	1,31	-	-	-	-	-	-
y. Микрогнатия верх челюсти	44,9	44,90	0,01	-	-	-	-	-	-
y.Микрогнатия ниж челюсти	56,5	56,20	0,53	-	-	-	-	-	-
y. Макроглоссия языка	31,9	32,17	0,84	-	-	-	-	-	-
y. Ахейрия	27,5	27,84	1,24	-	-	-	-	-	-
y. Аподия	62,3	61,83	0,76	-	-	-	-	-	-
Y. Олигодактилия перед конеч	4,4	4,86	10,38	-	-	-	-	-	-
Y. Олигодактилия задн конеч	26,1	26,47	1,41	-	-	-	-	-	-
y. Эвентерация	36,2	36,39	0,52	-	-	-	-	-	-
y. Тератома	89,9	88,34	1,73	-	-	-	-	-	-
Аномалии внутренних органов, абс. зн. (%)									
y. Гидроцефалия двусторонняя	66,7	66,16	0,80	14,8	19,37	30,89	27,9	27,64	0,92
y. Дисплазия сердца	40,7	40,20	1,22	-	-	-	39,5	33,69	14,72
y. Расщепление неба	40,7	40,52	0,45	-	-	-	25,6	23,72	7,35
Аномалии костной системы, абс. зн. (%)									
y. Акрания	100,0	97,83	2,17	-	-	-	-	-	-
y. Дисморфия челюсти	90,5	89,05	1,61	-	-	-	-	-	-
y. Отсутствие затылочных костей	100,0	96,99	3,01	10,0	27,63	>100,0	37,1	33,94	8,53
y. Расширение затылочного отверстия	100,0	97,33	2,67	5,0	27,14	>100,0	10,0	14,75	47,51
y. Ретардация затылочных костей	100,0	98,92	1,08	28,3	36,31	28,30	11,4	15,35	34,63
y. Сколиоз	71,4	70,83	0,80	-	-	-	-	-	-
y. Спино-бифидо	73,8	73,14	0,90	-	-	-	-	-	-

Продолжение таблицы 5.3

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), Кортизол (b1), Тироксин общий (b2), Тироксин свободный (b3), ГИ эмбрион (b4)	Модель ЦФА			Модель ГГ			Модель ПА		
	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У), %	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У), %	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Ошибка прогноза (У), %
y. Раздвоение точек окостенения грудины	35,7	36,12	1,16	-	-	-	-	-	-
Хондродисплазия конечностей, абс. зн. (%)									
y. Хондродисплазия пястны	54,8	58,86	7,41	76,7	39,27	48,80	80,0	64,61	19,23
y. Хондродисплазия плюсны	38,1	43,09	13,10	81,7	37,26	54,40	80,0	62,97	21,29
Когнитивные и поведенческие аномалии у потомства моделей тератогенеза									
y. Когнитивный индекс	-	-	-	2,6	2,42	5,04	4,5	4,50	0,03
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	-	-	-	75,0	69,98	6,69	15,0	14,33	4,45
y. Нарушение формирования долговременной памяти	-	-	-	55,0	54,16	1,53	10,0	9,14	8,64
y. Индекс локомоторной активности	-	-	-	0,9	0,92	1,52	0,8	0,82	2,09
y. Индекс тревожности	-	-	-	5,6	5,99	6,40	3,1	3,05	1,82
y. Индекс эмоциональной напряженности	-	-	-	0,7	0,78	15,69	0,7	0,75	0,48
y. Индекс ориентировочно-исследоват. активности	-	-	-	1,4	1,43	0,83	1,3	1,34	0,32
y. Вегетативный показатель пассивного страха	-	-	-	2,7	2,64	2,22	2,1	2,16	2,88
y. Частота случаев иммобилизации	-	-	-	40,0	41,69	4,21	25,0	25,21	0,82

ГЛАВА 6. ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ: ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ТЕРАТОГЕННОГО РИСКА

Математическая модель множественной регрессии (1), описывающая сопряженные процессы в многоуровневой биологической системе, была протестирована в задачах прогнозирования антитератогенной активности фармакологических корректоров. В частности, модель позволила оценить эффективность фабомотизола в снижении аномалий развития, вызванных экспериментальными тератогенами на разных уровнях организации эмбрионов крыс.

Для проверки прогностической значимости и практической применимости представленного подхода были использованы все три варианта разработанной математической модели прогноза тератогенного риска средовых факторов.

6.1. Применение математической модели сопряженности генотоксических и апоптотических индексов плацент и эмбрионов с формированием аномалий развития без учета гормонального дисбаланса для прогноза антитератогенной эффективности препарата фабомотизол

Оценка применимости первого варианта модели сопряженности генотоксических и апоптотических индексов плацент и эмбрионов с формированием морфологических, когнитивных и поведенческих аномалий развития без учета взаимосвязанности с гормональным дисбалансом представлена в таблицах 6.1.1 - 6.1.5.

Как видно из таблицы 6.1.1 относительно высокая погрешность прогноза при оценке антитератогенной эффективности фабомотизола в дозе 1 мг/кг на модели ЦФА была отмечена для переменных исхода (y): менингоэнцефалоцеле, микроцефалия, микрогнатия нижней челюсти, ахейрия, аподия, олигодактилия передних конечностей, гидроцефалия двусторонняя, отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны.

Относительно высокая погрешность прогноза при оценке антитератогенной эффективности фабомотизола в дозе 10 мг/кг на модели ЦФА была установлена для переменных исхода (y): менингоэнцефалоцеле, краниошизис, микроцефалия, аподия, олигодактилия передних конечностей, олигодактилия задних конечностей, гидроцефалия двусторонняя, расщепление неба, отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны.

При использовании фабомотизола в дозах 10 и 100 мг/кг на модели ЦФА относительно высокая погрешность прогноза антитератогенной эффективности наблюдалась для переменных исхода (y): менингоэнцефалоцеле, краниошизис, олигодактилия задних конечностей, тератома, дисморфия челюсти, отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, раздвоение точек окостенения грудины, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны.

В таблице 6.1.2 представлены результаты прогностической оценки антитератогенной эффективности фабомотизола на модели ГГ. Относительно высокая погрешность прогноза при использовании фабомотизола в дозе 1 мг/кг была отмечена для переменных исхода (y): гидроцефалия двусторонняя, отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования кратковременной памяти, частота случаев иммобилизации.

При использовании фабомотизола в дозе 10 мг/кг на модели ГГ наблюдалась относительно высокая погрешность прогноза для переменных исхода (y): гидроцефалия двусторонняя, дисплазия сердца, отсутствие затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования кратковременной памяти, частота случаев иммобилизации.

В таблице 6.1.3 на модели ПА установлена относительно высокая погрешность прогноза антитератогенной эффективности фабомотизола в дозе 1 мг/кг для переменных исхода (y): расщепление неба, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования долговременной памяти, индекс тревожности, вегетативный показатель пассивного страха, частота случаев иммобилизации.

При использовании фабомотизола в дозе 10 мг/кг на модели ПА относительно высокая погрешность прогноза антитератогенной эффективности наблюдалась для переменных исхода (y): расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования кратковременной и долговременной памяти, индекс эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды, вегетативный показатель пассивного страха, частота случаев иммобилизации.

В таблице 6.1.4 представлены результаты прогностической оценки антитератогенной эффективности фабомотизола на модели СД. Относительно высокая погрешность прогноза при использовании фабомотизола в дозе 1 мг/кг была отмечена для переменных исхода (y): отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования кратковременной и долговременной памяти, индекс тревожности, частота случаев иммобилизации.

Таблица 6.1.1 – Модель прогноза антитератогенной активности препарата фабомотизол на фоне действия циклофосфамида

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель ЦФА		Модель ЦФА+Ф 1 мг/кг		Модель ЦФА+Ф 10 мг/кг		Модель ЦФА+Ф 100 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), ГИ плаценты (b1), ГИ эмбрион (b2), АИ плаценты (b3), АИ эмбрион (b4)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**
y. Менингоэнцефалоцеле	91,30	79,96	30,60	78,34	68,80	16,02	23,30	1,93
y. Краниошизис	100,00	86,92	65,90	88,86	72,00	16,99	60,50	0,03
y. Микроцефалия	68,10	60,42	16,50	44,26	1,10	12,61	0,00	3,89
y. Экзофтальм	78,30	69,02	41,20	51,25	6,50	14,16	0,00	3,27
y. Микрогнатия верх челюсти	44,90	40,65	16,50	28,68	4,30	8,87	2,30	4,50
y.Микрогнатия ниж челюсти	56,50	50,55	16,50	36,41	4,30	10,77	2,30	4,32
y. Макроглоссия языка	31,90	29,50	14,10	20,15	1,10	6,66	0,00	4,38
y. Ахейрия	27,50	25,75	1,20	17,34	8,60	5,91	0,00	4,27
y. Аподия	62,30	55,51	18,80	40,32	32,30	11,70	3,50	4,16
Y. Олигодактилия перед. конечностей	4,40	5,79	11,80	3,04	17,20	1,64	3,50	2,44
Y. Олигодактилия задн. конечностей	26,10	24,52	17,70	16,42	50,50	5,66	14,00	4,22
y. Эвентерация	36,20	33,21	22,40	22,97	11,80	7,41	1,20	4,47
y. Тератома	89,90	78,78	34,10	59,43	15,10	15,83	14,00	2,13
y. Гидроцефалия двусторонняя	66,70	66,24	18,40	45,66	67,90	22,10	19,50	24,14
y. Дисплазия сердца	40,70	45,84	65,80	33,63	32,10	19,23	14,60	19,36
y. Расщепление неба	40,70	43,18	52,60	43,10	67,90	32,17	19,50	14,37
y. Акрания	100,00	86,44	38,30	66,32	13,90	16,97	6,70	0,42
y. Дисморфия челюсти	90,50	78,72	55,30	59,08	20,00	15,92	22,20	2,65
y. Отсутствие затылочных костей	100,00	91,95	61,70	91,19	10,80	60,29	51,10	24,41
y. Расширение затылочного отверстия	100,00	86,70	100,00	37,25	86,20	4,94	84,40	34,03
y. Ретардация затылочных костей	100,00	89,36	38,30	40,94	72,30	0,83	35,60	37,67
y. Сколиоз	71,40	62,98	27,70	45,80	12,30	13,25	0,00	4,62
y. Спинобифидо	73,80	64,97	42,60	47,43	21,50	13,61	0,00	4,46
y. Раздвоение точек окостенения грудины	35,70	33,10	46,80	22,33	6,20	7,58	28,90	5,41
y. Хондродисплазия пястны	54,80	64,56	21,30	59,24	7,70	67,69	6,70	69,92
y. Хондродисплазия плюсны	38,10	50,64	23,40	47,60	15,40	65,42	8,90	73,00

Таблица 6.1.2 – Модель прогноза антитератогенной активности препарата фабомотизол на фоне действия гемической гипоксии

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель ГГ		Модель ГГ+Ф 1 мг/кг		Модель ГГ+Ф 10 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), ГИ плаценты (b1), ГИ эмбрион (b2), АИ плаценты (b3), АИ эмбрион (b4)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**
y. Гидроцефалия двусторонняя	14,80	13,84	25,00	10,79	27,90	6,10
y. Дисплазия сердца	0,00	8,12	0,00	7,18	39,50	4,38
y. Отсутствие затылочных костей	10,00	17,58	6,70	18,37	37,10	8,70
y. Расширение затылочного отверстия	5,00	24,49	0,00	24,34	10,00	21,07
y. Ретардация затылочных костей	28,30	28,69	8,90	26,75	11,40	23,26
y. Хондродисплазия пястны	76,70	46,28	75,60	41,02	80,00	41,85
y. Хондродисплазия плюсны	81,70	47,94	75,60	42,19	80,00	45,27
y. Когнитивный индекс	2,55	3,52	4,56	4,02	4,60	3,97
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	70,37	52,75	23,07	14,60	8,70	16,71
y. Нарушение формирования долговременной памяти	54,08	40,92	10,30	3,55	8,70	7,83
y. Индекс локомоторной активности	0,94	0,93	0,94	0,88	0,96	0,87
y. Индекс тревожности	5,90	5,63	1,64	1,23	7,00	2,20
y. Индекс эмоциональной напряженности	0,79	0,79	0,29	0,45	0,19	0,31
y. Индекс ориентировочно-исследоват. активности	1,42	1,52	1,57	1,43	1,66	1,42
y. Вегетативный показатель пассивного страха	2,70	2,53	0,96	1,49	1,32	1,35
y. Частота случаев иммобилизации	41,83	34,51	23,92	7,10	21,73	8,32

Таблица 6.1.3 – Модель прогноза антитератогенной активности препарата фабомотизол на фоне пренатальной алкоголизации

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель ПА		Модель ПА+Ф 1 мг/кг		Модель ПА+Ф 10 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), ГИ плаценты (b1), ГИ эмбрион (b2), АИ плаценты (b3), АИ эмбрион (b4)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**
y. Гидроцефалия двусторонняя	27,90	22,65	18,20	14,01	2,70	10,14
y. Дисплазия сердца	39,50	22,12	24,20	15,51	2,70	9,55
y. Расщепление неба	25,60	18,73	21,20	5,90	5,40	5,56
y. Отсутствие затылочных костей	37,10	41,27	15,20	15,52	9,50	15,86
y. Расширение затылочного отверстия	10,00	31,12	4,40	34,63	0,00	24,02
y. Ретардация затылочных костей	11,40	31,01	0,00	33,82	0,00	25,27
y. Хондродисплазия пястны	80,00	63,40	100,00	60,23	100,00	49,75
y. Хондродисплазия плюсны	80,00	63,26	100,00	64,61	100,00	52,87
y. Когнитивный индекс	4,50	4,03	4,75	3,86	5,00	3,96
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	21,40	36,00	25,00	39,50	0,00	24,81
y. Нарушение формирования долговременной памяти	12,77	23,45	0,00	32,80	0,00	15,65
y. Индекс локомоторной активности	0,84	0,85	0,95	0,86	0,90	0,86
y. Индекс тревожности	3,10	5,61	1,28	6,09	2,28	3,79
y. Индекс эмоциональной напряженности	0,82	0,91	0,38	0,52	0,19	0,46
y. Индекс ориентировочно-исследоват. активности	1,35	1,35	1,55	1,41	1,69	1,39
y. Вегетативный показатель пассивного страха	2,31	2,86	0,59	2,30	0,00	1,82
y. Частота случаев иммобилизации	25,00	29,53	0,00	30,24	0,00	16,61

Таблица 6.1.4 – Модель прогноза антитератогенной эффективности препарата фабомотизол на фоне гипергликемии (СД)

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель СД		Модель СД+Ф 1 мг/кг		Модель СД+Ф 10 мг/кг		Модель СД+Ф 50 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), ГИ плаценты (b1), ГИ эмбрион (b2), АИ плаценты (b3), АИ эмбрион (b4)	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**
y. Гидроцефалия двусторонняя	36,50	28,29	12,90	10,14	6,50	0,89	0,00	6,72
y. Дисплазия сердца	34,60	24,64	6,50	7,82	0,00	0,19	2,80	2,56
y. Отсутствие затылочных костей	3,90	6,90	7,90	15,24	0,00	6,10	0,00	5,60
y. Расширение затылочного отверстия	97,40	86,44	92,90	28,53	0,00	0,72	0,00	21,07
y. Ретардация затылочных костей	97,40	82,21	92,90	29,73	0,00	4,28	0,00	24,90
y. Хондродисплазия пястны	92,10	59,50	100,00	41,76	84,10	45,09	22,20	40,11
y. Хондродисплазия плюсны	97,40	62,97	100,00	43,64	85,70	50,44	22,20	43,56
y. Когнитивный индекс	2,50	3,58	3,95	4,12	4,60	3,91	4,35	3,67
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	57,62	59,33	46,05	7,93	8,70	21,31	23,92	35,07
y. Нарушение формирования долговременной памяти	63,08	58,19	9,42	1,43	8,70	11,69	20,10	25,59
y. Индекс локомоторной активности	0,98	1,02	0,95	0,87	0,96	0,81	0,98	0,91
y. Индекс тревожности	2,19	3,94	3,15	0,53	7,00	4,91	2,03	3,69
y. Индекс эмоциональной напряженности	0,42	0,56	0,42	0,33	0,19	0,29	0,35	0,45
y. Индекс ориентировочно-исследоват. активности	1,68	1,73	1,60	1,42	1,66	1,31	1,67	1,49
y. Вегетативный показатель пассивного страха	1,85	2,43	1,20	1,24	1,32	1,52	1,85	1,72
y. Частота случаев иммобилизации	47,27	45,46	11,37	2,91	21,73	11,45	23,92	20,11

Таблица 6.1.5 – Статистическая модель прогноза антитератогенной эффективности препарата фабомотизол на экспериментальной модели ТО

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель ТО		Модель ТО+Ф 1 мг/кг		Модель ТО+Ф 10 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), ГИ плаценты (b1), ГИ эмбрион (b2), АИ плаценты (b3), АИ эмбрион (b4)	Истинное значение *	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**
y. Гидроцефалия двусторонняя	2,40	*15,41*	0,00	*7,19*	0,00	*12,23*
y. Дисплазия сердца	0,00	*15,28*	0,00	*5,97*	0,00	*12,12*
y. Отсутствие затылочных костей	15,10	*12,46*	1,40	*5,99*	10,70	*4,74*
y. Расширение затылочного отверстия	88,20	*40,73*	22,90	*27,13*	57,30	*42,13*
y. Ретардация затылочных костей	68,80	*40,16*	17,60	*28,48*	42,70	*41,39*
y. Хондродисплазия пястны	26,90	*58,24*	6,80	*44,40*	13,30	*53,35*
y. Хондродисплазия плюсны	33,30	*62,52*	10,80	*48,50*	16,00	*58,43*
y. Когнитивный индекс	2,25	*3,74*	5,00	*3,92*	4,64	*3,79*
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	70,37	*46,24*	0,00	*21,68*	0,00	*37,54*
y. Нарушение формирования долговременной памяти	62,23	*40,05*	0,00	*14,29*	8,07	*32,85*
y. Индекс локомоторной активности	0,85	*0,90*	0,91	*0,88*	0,89	*0,90*
y. Индекс тревожности	9,76	*5,99*	1,61	*2,71*	2,49	*4,54*
y. Индекс эмоциональной напряженности	0,62	*0,55*	0,22	*0,29*	0,30	*0,36*
y. Индекс ориентировочно-исследоват. активности	1,46	*1,48*	1,53	*1,44*	1,51	*1,49*
y. Вегетативный показатель пассивного страха	2,85	*2,36*	0,54	*1,43*	1,70	*1,88*
y. Частота случаев иммобилизации	41,85	*34,36*	0,00	*12,66*	17,25	*26,78*

При использовании фабомотизола в дозе 10 мг/кг на модели СД наблюдалась относительно высокая погрешность прогноза для переменных исхода (у): гидроцефалия двусторонняя, отсутствие затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования кратковременной памяти, частота случаев иммобилизации.

Относительно высокая погрешность прогноза при использовании фабомотизола в дозе 50 мг/кг была отмечена для переменных исхода (у): отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны.

В таблице 6.1.5 представлены результаты прогностической оценки антитератогенной эффективности фабомотизола на модели ТО. Относительно высокая погрешность прогноза при использовании фабомотизола в дозах 1 и 10 мг/кг была отмечена для переменных исхода (у): гидроцефалия двусторонняя, дисплазия сердца, отсутствие затылочных костей, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования кратковременной и долговременной памяти, частота случаев иммобилизации.

6.2. Применение математической модели сопряженности генотоксических и апоптотических индексов плацент и эмбрионов с формированием аномалий развития с учетом взаимосвязанности с гормональным дисбалансом для прогноза антитератогенной эффективности препарата фабомотизол

Оценка применимости второго варианта модели сопряженности генотоксических и апоптотических индексов плацент с формированием морфологических, когнитивных и поведенческих аномалий развития с учетом взаимосвязанности с гормональным дисбалансом представлена в сводных таблицах 6.2.1 - 6.2.5 (плацента).

Из таблицы 6.2.1 видно, что относительно высокая погрешность прогноза при оценке антитератогенной эффективности фабомотизола в дозе 1 мг/кг на модели ЦФА была установлена для переменных исхода (у): экзофтальм, ахейрия, гидроцефалия двусторонняя, расширение затылочных костей.

Относительно высокая погрешность прогноза при оценке антитератогенной эффективности фабомотизола в дозе 10 мг/кг на модели ЦФА была отмечена для переменных исхода (у): менингоэнцефалоцеле, микроцефалия, экзофтальм, олигодактилия задних конечностей, раздвоение точек окостенения грудины, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны.

При использовании фабомотизола в дозе 100 мг/кг на модели ЦФА относительно высокая погрешность прогноза антитератогенной эффективности наблюдалась для переменных исхода

(y): краниошизис, микроцефалия, экзофтальм, аподия, дисплазия сердца, расщепление неба, акрания, расширение затылочного отверстия, сколиоз, спинобифидо, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны.

В таблице 6.2.2 представлены результаты прогностической оценки антитератогенной эффективности фабомотизола на модели ГГ. Относительно высокая погрешность прогноза при использовании фабомотизола в дозе 1 мг/кг была отмечена для переменных исхода (y): отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, нарушение формирования долговременной памяти, индекс тревожности, индекс эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды, вегетативный показатель пассивного страха.

При использовании фабомотизола в дозе 10 мг/кг на модели ГГ наблюдалась относительно высокая погрешность прогноза для переменных исхода (y): гидроцефалия двусторонняя, дисплазия сердца, отсутствие затылочных костей, нарушение формирования кратковременной и долговременной памяти, индекс эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды, частота случаев иммобилизации.

В таблице 6.2.3 на модели ПА установлена относительно высокая погрешность прогноза антитератогенной эффективности фабомотизола в дозе 1 мг/кг для переменных исхода (y): расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования долговременной памяти, индекс тревожности, вегетативный показатель пассивного страха, частота случаев иммобилизации.

При использовании фабомотизола в дозе 10 мг/кг на модели ПА относительно высокая погрешность прогноза антитератогенной эффективности наблюдалась для переменных исхода (y): гидроцефалия двусторонняя, отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования кратковременной памяти.

В таблице 6.2.4 представлены результаты прогностической оценки антитератогенной эффективности фабомотизола на модели СД. Относительно высокая погрешность прогноза при использовании фабомотизола в дозе 1 мг/кг была отмечена для переменных исхода (y): отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования долговременной памяти, частота случаев иммобилизации.

Таблица 6.2.1 – Статистическая модель прогноза антитератогенной эффективности препарата фабомотизол на экспериментальной модели ЦФА

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель ЦФА		Модель ЦФА+Ф 1 мг/кг		Модель ЦФА+Ф 10 мг/кг		Модель ЦФА+Ф 100 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), Кортизол (b1), Тироксин общий (b2), Тироксин свободный (b3), ГИ плаценты/эмбриона (b4)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**
	Плацента							
y. Менингоэнцефалоцеле	91,30	90,14	30,60	36,20	68,80	39,82	23,30	26,41
y. Краниошизис	100,00	98,37	65,90	55,92	72,00	53,71	60,50	38,37
y. Микроцефалия	68,10	67,65	16,50	14,90	1,10	9,73	0,00	7,00
y. Экзофтальм	78,30	77,58	41,20	25,72	6,50	15,95	0,00	12,40
y. Микрогнатия верх. челюсти	44,90	44,94	16,50	14,32	4,30	10,20	2,30	7,30
y. Микрогнатия нижней челюсти	56,50	56,32	16,50	15,44	4,30	11,02	2,30	7,83
y. Макроглоссия языка	31,90	32,12	14,10	10,54	1,10	6,77	0,00	4,98
y. Ахейрия	27,50	27,79	1,20	6,51	8,60	6,79	0,00	4,11
y. Аподия	62,30	61,99	18,80	21,08	32,30	20,93	3,50	13,78
y. Олигодактилия передних конечностей	4,40	4,76	11,80	10,72	17,20	10,67	3,50	7,21
y. Олигодактилия задних конечностей	26,10	26,40	17,70	21,40	50,50	25,89	14,00	16,79
y. Эвентерация	36,20	36,38	22,40	16,53	11,80	12,66	1,20	9,06
y. Тератома	89,90	88,79	34,10	28,84	15,10	21,85	14,00	15,93
y. Гидроцефалия двусторонняя	66,70	66,65	18,40	36,07	67,90	43,12	19,50	30,90
y. Дисплазия сердца	40,70	40,61	65,80	42,10	32,10	41,85	14,60	30,25
y. Расщепление неба	40,70	40,73	52,60	42,93	67,90	48,26	19,50	33,34
y. Акрания	100,00	98,43	38,30	29,56	13,90	20,22	6,70	15,11
y. Дисморфия челюсти	90,50	89,46	55,30	39,14	20,00	28,85	22,20	21,71
y. Отсутствие затылочных костей	100,00	98,13	61,70	50,48	10,80	41,19	51,10	33,20
y. Расширение затылочного отверстия	100,00	98,09	100,00	74,95	86,20	69,47	84,40	51,68
y. Ретардация затылочных костей	100,00	99,78	38,30	49,00	72,30	43,95	35,60	34,27
y. Сколиоз	71,40	71,01	27,70	21,46	12,30	15,79	0,00	11,25
y. Спино-бифидо	73,80	73,34	42,60	28,25	21,50	21,05	0,00	15,33
y. Раздвоение точек окостенения грудины	35,70	36,05	46,80	30,36	6,20	21,02	28,90	16,56
y. Хондродисплазия пястны	54,80	60,39	21,30	36,34	7,70	39,34	6,70	43,19
y. Хондродисплазия плюсны	38,10	44,52	23,40	39,59	15,40	41,39	8,90	45,51

Продолжение таблицы 6.2.1

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель ЦФА		Модель ЦФА+Ф 1 мг/кг		Модель ЦФА+Ф 10 мг/кг		Модель ЦФА+Ф 100 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), Кортизол (b1), Тироксин общий (b2), Тироксин свободный (b3), ГИ плаценты/эмбриона (b4)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**
	Эмбрион							
y. Менингоэнцефалоцеле	91,30	89,68	30,60	26,09	68,80	24,63	23,30	31,72
y. Краниошизис	100,00	97,75	65,90	43,98	72,00	35,77	60,50	44,65
y. Микроцефалия	68,10	67,44	16,50	10,77	1,10	4,75	0,00	10,44
y. Экзофтальм	78,30	77,27	41,20	20,35	6,50	8,46	0,00	15,80
y. Микрогнатия верх. челюсти	44,90	44,90	16,50	10,77	4,30	5,80	2,30	10,09
y. Микрогнатия нижней челюсти	56,50	56,20	16,50	11,38	4,30	6,07	2,30	11,13
y. Макроглоссия языка	31,90	32,17	14,10	8,06	1,10	3,64	0,00	6,86
y. Ахейрия	27,50	27,84	1,20	4,06	8,60	3,73	0,00	6,00
y. Аподия	62,30	61,83	18,80	14,98	32,30	12,18	3,50	17,40
y. Олигодактилия передних конечностей	4,40	4,86	11,80	8,41	17,20	6,97	3,50	8,21
y. Олигодактилия задних конечностей	26,10	26,47	17,70	15,65	50,50	16,70	14,00	19,29
y. Эвентерация	36,20	36,39	22,40	12,84	11,80	7,44	1,20	11,32
y. Тератома	89,90	88,34	34,10	22,03	15,10	12,94	14,00	20,85
y. Гидроцефалия двусторонняя	66,70	66,16	18,40	27,76	67,90	30,42	19,50	35,08
y. Дисплазия сердца	40,70	40,20	65,80	34,36	32,10	29,98	14,60	34,07
y. Расщепление неба	40,70	40,52	52,60	33,68	67,90	33,57	19,50	37,42
y. Акрания	100,00	97,83	38,30	22,70	13,90	11,26	6,70	20,05
y. Дисморфия челюсти	90,50	89,05	55,30	31,23	20,00	17,94	22,20	26,84
y. Отсутствие затылочных костей	100,00	96,99	61,70	42,27	10,80	30,57	51,10	39,24
y. Расширение затылочного отверстия	100,00	97,33	100,00	61,56	86,20	48,44	84,40	57,84
y. Ретардация затылочных костей	100,00	98,92	38,30	40,03	72,30	29,97	35,60	38,50
y. Сколиоз	71,40	70,83	27,70	16,07	12,30	8,46	0,00	14,86
y. Спино-бифидо	73,80	73,14	42,60	21,96	21,50	11,71	0,00	18,75
y. Раздвоение точек окостенения грудины	35,70	36,12	46,80	25,57	6,20	14,69	28,90	19,96
y. Хондродисплазия пястны	54,80	58,86	21,30	38,28	7,70	43,46	6,70	43,37
y. Хондродисплазия плюсны	38,10	43,09	23,40	41,83	15,40	45,47	8,90	45,03

Таблица 6.2.2 – Статистическая модель прогноза антитератогенной эффективности препарата фабомотизол на экспериментальной модели ГГ

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель ГГ		Модель ГГ+Ф 1 мг/кг		Модель ГГ+Ф 10 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), Кортизол (b1), Тироксин общий (b2), Тироксин свободный (b3), ГИ плаценты/эмбрион (b4)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**
	Плацента					
y. Гидроцефалия двусторонняя	14,80	20,21	25,00	15,49	27,90	9,86
y. Дисплазия сердца	0,00	7,01	0,00	3,76	39,50	1,38
y. Отсутствие затылочных костей	10,00	27,65	6,70	19,26	37,10	18,86
y. Расширение затылочного отверстия	5,00	27,53	0,00	11,79	10,00	9,69
y. Ретардация затылочных костей	28,30	36,15	8,90	21,06	11,40	19,09
y. Хондродисплазия пястны	76,70	37,80	75,60	61,80	80,00	60,15
y. Хондродисплазия плюсны	81,70	35,56	75,60	62,18	80,00	61,22
	Эмбрион					
y. Гидроцефалия двусторонняя	14,80	19,37	25,00	16,74	27,90	13,13
y. Дисплазия сердца	0,00	5,99	0,00	4,97	39,50	4,49
y. Отсутствие затылочных костей	10,00	27,63	6,70	18,67	37,10	19,30
y. Расширение затылочного отверстия	5,00	27,14	0,00	14,35	10,00	15,79
y. Ретардация затылочных костей	28,30	36,31	8,90	22,68	11,40	23,03
y. Хондродисплазия пястны	76,70	39,27	75,60	60,41	80,00	57,71
y. Хондродисплазия плюсны	81,70	37,26	75,60	61,22	80,00	59,39

Продолжение таблицы 6.2.2

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель ГГ		Модель ГГ+Ф 1 мг/кг		Модель ГГ+Ф 10 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), Прогестерон (b1), Кортизол (b2), Тироксин свободный (b3), Эстрадиол (b4), Тестостерон (b5), ГИ плаценты/эмбрион (b6)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**
	Плацента					
y. Когнитивный индекс	2,55	2,42	4,56	4,39	4,60	4,17
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	70,37	70,67	23,07	34,79	8,70	43,71
y. Нарушение формирования долговременной памяти	54,08	54,80	10,30	23,93	8,70	35,48
y. Индекс локомоторной активности	0,94	0,95	0,94	0,99	0,96	1,13
y. Индекс тревожности	5,90	6,10	1,64	4,75	7,00	9,22
y. Индекс эмоциональной напряженности	0,79	0,78	0,29	0,57	0,19	0,56
y. Индекс ориентировочноисследовательской активности	1,42	1,43	1,57	1,62	1,66	1,73
y. Вегетативный показатель пассивного страха	2,70	2,67	0,96	2,73	1,32	2,95
y. Частота случаев иммобилизации	41,83	42,39	23,92	30,78	21,73	33,83
	Эмбрион					
y. Когнитивный индекс	2,55	2,21	4,56	4,48	4,60	4,26
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	70,37	82,04	23,07	47,10	8,70	41,00
y. Нарушение формирования долговременной памяти	54,08	65,60	10,30	26,80	8,70	34,84
y. Индекс локомоторной активности	0,94	0,90	0,94	0,97	0,96	1,10
y. Индекс тревожности	5,90	7,77	1,64	4,85	7,00	9,15
y. Индекс эмоциональной напряженности	0,79	1,04	0,29	0,76	0,19	0,50
y. Индекс ориентировочноисследовательской активности	1,42	1,39	1,57	1,61	1,66	1,69
y. Вегетативный показатель пассивного страха	2,70	3,25	0,96	3,12	1,32	2,88
y. Частота случаев иммобилизации	41,83	54,25	23,92	35,49	21,73	32,59

Таблица 6.2.3 – Статистическая модель прогноза антитератогенной эффективности препарата фабомотизол на экспериментальной модели ПА

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель ПА		Модель ПА+Ф 1 мг/кг		Модель ПА+Ф 10 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), Кортизол (b1), Тироксин общий (b2), Тироксин свободный (b3), ГИ плаценты/эмбриона (b4)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**
	Плацента					
y. Гидроцефалия двусторонняя	27,90	30,46	18,20	25,76	2,70	19,85
y. Дисплазия сердца	39,50	36,08	24,20	18,08	2,70	5,70
y. Расщепление неба	25,60	25,06	21,20	22,26	5,40	4,90
y. Отсутствие затылочных костей	37,10	40,22	15,20	20,37	9,50	28,90
y. Расширение затылочного отверстия	10,00	18,90	4,40	30,62	0,00	21,60
y. Ретардация затылочных костей	11,40	19,99	0,00	23,66	0,00	32,03
y. Хондродисплазия пястны	80,00	72,67	100,00	51,09	100,00	62,16
y. Хондродисплазия плюсны	80,00	70,53	100,00	52,35	100,00	62,04
	Эмбрион					
y. Гидроцефалия двусторонняя	27,90	27,64	18,20	28,31	2,70	21,25
y. Дисплазия сердца	39,50	33,69	24,20	20,40	2,70	7,04
y. Расщепление неба	25,60	23,72	21,20	24,69	5,40	6,94
y. Отсутствие затылочных костей	37,10	33,94	15,20	24,22	9,50	28,62
y. Расширение затылочного отверстия	10,00	14,75	4,40	34,31	0,00	24,36
y. Ретардация затылочных костей	11,40	15,35	0,00	26,20	0,00	33,79
y. Хондродисплазия пястны	80,00	64,61	100,00	51,32	100,00	60,83
y. Хондродисплазия плюсны	80,00	62,97	100,00	52,11	100,00	61,09

Продолжение таблицы 6.2.3

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель ПА		Модель ПА+Ф 1 мг/кг		Модель ПА+Ф 10 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), Прогестерон (b1), Кортизол (b2), Тироксин свободный (b3), Эстрадиол (b4), Тестостерон (b5), ГИ плаценты/эмбриона (b6)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**
	Плацента					
y. Когнитивный индекс	4,50	4,52	4,75	4,47	5,00	4,36
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	21,40	13,26	25,00	33,64	0,00	7,86
y. Нарушение формирования долговременной памяти	12,77	8,04	0,00	9,78	0,00	0,78
y. Индекс локомоторной активности	0,84	0,83	0,95	0,87	0,90	0,88
y. Индекс тревожности	3,10	2,88	1,28	3,21	2,28	2,96
y. Индекс эмоциональной напряженности	0,82	0,72	0,38	0,53	0,19	0,23
y. Индекс ориентировочноисследовательской активности	1,35	1,34	1,55	1,52	1,69	1,56
y. Вегетативный показатель пассивного страха	2,31	2,10	0,59	1,44	0,00	0,03
y. Частота случаев иммобилизации	25,00	24,07	0,00	16,81	0,00	2,46
	Эмбрион					
y. Когнитивный индекс	4,50	4,50	4,75	4,51	5,00	4,37
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	21,40	14,33	25,00	44,88	0,00	7,12
y. Нарушение формирования долговременной памяти	12,77	9,14	0,00	11,97	0,00	0,79
y. Индекс локомоторной активности	0,84	0,82	0,95	0,87	0,90	0,86
y. Индекс тревожности	3,10	3,05	1,28	2,76	2,28	3,16
y. Индекс эмоциональной напряженности	0,82	0,75	0,38	0,71	0,19	0,21
y. Индекс ориентировочноисследовательской активности	1,35	1,34	1,55	1,52	1,69	1,54
y. Вегетативный показатель пассивного страха	2,31	2,16	0,59	1,73	0,00	0,02
y. Частота случаев иммобилизации	25,00	25,21	0,00	18,24	0,00	1,56

Таблица 6.2.4 – Статистическая модель прогноза антитератогенной эффективности препарата фабомотизол на экспериментальной модели СД

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель СД		Модель СД+Ф 1 мг/кг		Модель СД+Ф 10 мг/кг		Модель СД+Ф 50 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), Кортизол (b1), Тироксин общий (b2), Тироксин свободный (b3), ГИ плаценты/эмбриона (b4)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**
	Плацента							
y. Гидроцефалия двусторонняя	36,50	21,00	12,90	14,39	6,50	12,51	0,00	8,44
y. Дисплазия сердца	34,60	7,79	6,50	2,74	0,00	3,84	2,80	0,06
y. Отсутствие затылочных костей	3,90	28,73	7,90	18,20	0,00	21,42	0,00	17,48
y. Расширение затылочного отверстия	97,40	28,38	92,90	10,01	0,00	13,97	0,00	7,39
y. Ретардация затылочных костей	97,40	36,88	92,90	19,87	0,00	21,96	0,00	17,55
y. Хондродисплазия пястны	92,10	38,64	100,00	62,07	84,10	59,50	22,20	60,50
y. Хондродисплазия плюсны	97,40	36,24	100,00	62,49	85,70	60,49	22,20	61,62
	Эмбрион							
y. Гидроцефалия двусторонняя	36,50	27,69	12,90	8,77	6,50	3,53	0,00	4,63
y. Дисплазия сердца	34,60	14,41	6,50	2,49	0,00	4,51	2,80	3,49
y. Отсутствие затылочных костей	3,90	37,95	7,90	12,75	0,00	12,72	0,00	13,79
y. Расширение затылочного отверстия	97,40	35,61	92,90	0,93	0,00	0,54	0,00	1,23
y. Ретардация затылочных костей	97,40	43,14	92,90	13,79	0,00	12,24	0,00	13,43
y. Хондродисплазия пястны	92,10	45,83	100,00	63,44	84,10	61,70	22,20	61,43
y. Хондродисплазия плюсны	97,40	42,05	100,00	64,04	85,70	62,98	22,20	62,67

Продолжение таблицы 6.2.4

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель СД		Модель СД+Ф 1 мг/кг		Модель СД+Ф 10 мг/кг		Модель СД+Ф 50 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), Прогестерон (b1), Кортизол (b2), Тироксин свободный (b3), Эстрадиол (b4), Тестостерон (b5), ГИ плаценты/эмбриона (b6)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**
	Плацента							
y. Когнитивный индекс	2,50	2,40	3,95	4,38	4,60	4,21	4,35	4,15
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	57,62	71,52	46,05	33,14	8,70	36,75	23,92	30,65
y. Нарушение формирования долговременной памяти	63,08	55,61	9,42	23,49	8,70	33,62	20,10	31,99
y. Индекс локомоторной активности	0,98	0,95	0,95	0,99	0,96	1,13	0,98	1,13
y. Индекс тревожности	2,19	6,22	3,15	4,66	7,00	8,84	2,03	8,50
y. Индекс эмоциональной напряженности	0,42	0,80	0,42	0,55	0,19	0,46	0,35	0,36
y. Индекс ориентировочноисследовательской активности	1,68	1,43	1,60	1,62	1,66	1,72	1,67	1,70
y. Вегетативный показатель пассивного страха	1,85	2,71	1,20	2,67	1,32	2,71	1,85	2,50
y. Частота случаев иммобилизации	47,27	43,28	11,37	29,74	21,73	29,42	23,92	25,56
	Эмбрион							
y. Когнитивный индекс	2,50	2,27	3,95	4,29	4,60	4,07	4,35	4,09
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	57,62	78,85	46,05	24,72	8,70	23,30	23,92	24,94
y. Нарушение формирования долговременной памяти	63,08	62,53	9,42	21,24	8,70	30,02	20,10	30,46
y. Индекс локомоторной активности	0,98	0,94	0,95	0,99	0,96	1,13	0,98	1,13
y. Индекс тревожности	2,19	7,30	3,15	4,20	7,00	8,10	2,03	8,19
y. Индекс эмоциональной напряженности	0,42	0,95	0,42	0,42	0,19	0,25	0,35	0,28
y. Индекс ориентировочноисследовательской активности	1,68	1,40	1,60	1,60	1,66	1,69	1,67	1,69
y. Вегетативный показатель пассивного страха	1,85	3,08	1,20	2,38	1,32	2,24	1,85	2,30
y. Частота случаев иммобилизации	47,27	50,91	11,37	24,41	21,73	20,91	23,92	21,95

Таблица 6.2.5 – Статистическая модель прогноза антитератогенной эффективности препарата фабомотизол на экспериментальной модели ТО

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель ТО		Модель ТО+Ф 1 мг/кг		Модель ТО+Ф 10 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), Кортизол (b1), Тироксин общий (b2), Тироксин свободный (b3), ГИ плаценты (b4)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**
	Плацента					
y. Гидроцефалия двусторонняя	2,40	24,99	0,00	13,55	0,00	14,96
y. Дисплазия сердца	0,00	11,73	0,00	1,96	0,00	6,13
y. Отсутствие затылочных костей	15,10	34,22	1,40	17,38	10,70	23,80
y. Расширение затылочного отверстия	88,20	32,69	22,90	8,66	57,30	17,94
y. Ретардация затылочных костей	68,80	40,61	17,60	18,96	42,70	24,61
y. Хондродисплазия пястны	26,90	42,93	6,80	62,27	13,30	58,90
y. Хондродисплазия плюсны	33,30	39,70	10,80	62,72	16,00	59,81
	Эмбрион					
y. Гидроцефалия двусторонняя	2,40	24,99	0,00	13,55	0,00	14,96
y. Дисплазия сердца	0,00	11,73	0,00	1,96	0,00	6,13
y. Отсутствие затылочных костей	15,10	34,22	1,40	17,38	10,70	23,80
y. Расширение затылочного отверстия	88,20	32,69	22,90	8,66	57,30	17,94
y. Ретардация затылочных костей	68,80	40,61	17,60	18,96	42,70	24,61
y. Хондродисплазия пястны	26,90	42,93	6,80	62,27	13,30	58,90
y. Хондродисплазия плюсны	33,30	39,70	10,80	62,72	16,00	59,81

Продолжение таблицы 6.2.5

Модель: Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Модель ТО		Модель ТО+Ф 1 мг/кг		Модель ТО+Ф 10 мг/кг	
y. Зависимая переменная b. Предикторы: Константа (a), Прогестерон (b1), Кортизол (b2), Тироксин свободный (b3), Эстрадиол (b4), Тестостерон (b5), ГИ плаценты (b6)	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**	Истинное значение*	Прогнозируемое значение (У)**
	Плацента					
y. Когнитивный индекс	2,25	2,32	5,00	4,36	4,64	4,25
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	70,37	75,89	0,00	31,88	0,00	40,42
y. Нарушение формирования долговременной памяти	62,23	59,73	0,00	23,16	8,07	34,60
y. Индекс локомоторной активности	0,85	0,95	0,91	0,99	0,89	1,13
y. Индекс тревожности	9,76	6,86	1,61	4,59	2,49	9,04
y. Индекс эмоциональной напряженности	0,62	0,89	0,22	0,53	0,30	0,51
y. Индекс ориентировочноисследовательской активности	1,46	1,41	1,53	1,62	1,51	1,72
y. Вегетативный показатель пассивного страха	2,85	2,93	0,54	2,63	1,70	2,84
y. Частота случаев иммобилизации	41,85	47,82	0,00	28,94	17,25	31,74
	Эмбрион					
y. Когнитивный индекс	2,25	2,32	5,00	4,36	4,64	4,25
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	70,37	75,89	0,00	31,88	0,00	40,42
y. Нарушение формирования долговременной памяти	62,23	59,73	0,00	23,16	8,07	34,60
y. Индекс локомоторной активности	0,85	0,95	0,91	0,99	0,89	1,13
y. Индекс тревожности	9,76	6,86	1,61	4,59	2,49	9,04
y. Индекс эмоциональной напряженности	0,62	0,89	0,22	0,53	0,30	0,51
y. Индекс ориентировочноисследовательской активности	1,46	1,41	1,53	1,62	1,51	1,72
y. Вегетативный показатель пассивного страха	2,85	2,93	0,54	2,63	1,70	2,84
y. Частота случаев иммобилизации	41,85	47,82	0,00	28,94	17,25	31,74

При использовании фабомотизола в дозе 10 мг/кг на модели СД наблюдалась относительно высокая погрешность прогноза для переменных исхода (y): гидроцефалия двусторонняя, отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования кратковременной и долговременной памяти, индекс эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды.

Относительно высокая погрешность прогноза при использовании фабомотизола в дозе 50 мг/кг была отмечена для переменных исхода (y): гидроцефалия двусторонняя, отсутствие затылочных костей, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны.

В таблице 6.2.5 представлены результаты прогностической оценки антитератогенной эффективности фабомотизола на модели ТО. Относительно высокая погрешность прогноза при использовании фабомотизола в дозах 1 и 10 мг/кг была отмечена для переменных исхода (y): гидроцефалия двусторонняя, дисплазия сердца, отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования кратковременной и долговременной памяти, частота случаев иммобилизации.

Оценка применимости третьего варианта модели сопряженности генотоксических и апоптотических индексов эмбрионов с формированием морфологических, когнитивных и поведенческих аномалий развития с учетом взаимосвязанности с гормональным дисбалансом представлена в сводных таблицах 6.2.1 - 6.2.5 (эмбрион).

Из таблицы 6.2.1 видно, что относительно высокая погрешность прогноза при оценке антитератогенной эффективности фабомотизола в дозе 1 мг/кг на модели ЦФА была установлена для переменных исхода (y): дисплазия сердца, раздвоение точек окостенения грудины.

Относительно высокая погрешность прогноза при оценке антитератогенной эффективности фабомотизола в дозе 10 мг/кг на модели ЦФА была отмечена для переменных исхода (y): менингоэнцефалоцеле, краниошизис, аподия, олигодактилия передних и задних конечностей, гидроцефалия двусторонняя, отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, раздвоение точек окостенения грудины, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны.

При использовании фабомотизола в дозе 100 мг/кг на модели ЦФА относительно высокая погрешность прогноза антитератогенной эффективности наблюдалась для переменных исхода (y): микроцефалия, экзофтальм, аподия, эвентерация, гидроцефалия двусторонняя, дисплазия сердца, расщепление неба, акрания, расширение затылочного отверстия, сколиоз, спинобифидо, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны.

В таблице 6.2.2 представлены результаты прогностической оценки антитератогенной эффективности фабомотизола на модели ГГ. Относительно высокая погрешность прогноза при использовании фабомотизола в дозе 1 мг/кг была отмечена для переменных исхода (у): отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, нарушение формирования кратковременной и долговременной памяти, индекс тревожности, индекс эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды, вегетативный показатель пассивного страха.

При использовании фабомотизола в дозе 10 мг/кг на модели ГГ наблюдалась относительно высокая погрешность прогноза для переменных исхода (у): гидроцефалия двусторонняя, дисплазия сердца, отсутствие затылочных костей, нарушение формирования кратковременной и долговременной памяти, индекс эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды, частота случаев иммобилизации.

В таблице 6.2.3 на модели ПА установлена относительно высокая погрешность прогноза антитератогенной эффективности фабомотизола в дозе 1 мг/кг для переменных исхода (у): расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования долговременной памяти, индекс тревожности, вегетативный показатель пассивного страха, частота случаев иммобилизации.

При использовании фабомотизола в дозе 10 мг/кг на модели ПА относительно высокая погрешность прогноза антитератогенной эффективности наблюдалась для переменных исхода (у): гидроцефалия двусторонняя, отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования кратковременной памяти.

В таблице 6.2.4 представлены результаты прогностической оценки антитератогенной эффективности фабомотизола на модели СД. Относительно высокая погрешность прогноза при использовании фабомотизола в дозе 1 мг/кг была отмечена для переменных исхода (у): отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования кратковременной и долговременной памяти, частота случаев иммобилизации.

При использовании фабомотизола в дозе 10 мг/кг на модели СД наблюдалась относительно высокая погрешность прогноза для переменных исхода (у): гидроцефалия двусторонняя, отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования кратковременной и долговременной памяти.

Относительно высокая погрешность прогноза при использовании фабомотизола в дозе 50 мг/кг была отмечена для переменных исхода (у): гидроцефалия двусторонняя, дисплазия сердца,

отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, ретардация затылочных костей, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования долговременной памяти, индекс тревожности.

В таблице 6.2.5 представлены результаты прогностической оценки антитератогенной эффективности фабомотизола на модели ТО. Относительно высокая погрешность прогноза при использовании фабомотизола в дозе 1 мг/кг была отмечена для переменных исхода (у): гидроцефалия двусторонняя, дисплазия сердца, отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования кратковременной и долговременной памяти, индекс тревожности, индекс эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды, вегетативный показатель пассивного страха, частота случаев иммобилизации.

Относительно высокая погрешность прогноза при использовании фабомотизола в дозе 10 мг/кг была отмечена для переменных исхода (у): гидроцефалия двусторонняя, дисплазия сердца, отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, хондродисплазия пястны, хондродисплазия плюсны, нарушение формирования кратковременной и долговременной памяти, индекс тревожности, частота случаев иммобилизации.

В целом, результаты указывают на необходимость дальнейших исследований антитератогенного эффекта фабоматизала и включение дополнительных факторов для прогнозирования, особенно в отношении вышеуказанных переменных исхода.

Антитератогенная эффективность фабоматизала, оцениваемая на модели, индуцированной циклофосфамидом, показала недостаточную точность прогноза при различных дозировках фабоматизала (1 мг/кг, 10 мг/кг, 10 и 100 мг/кг) в отношении предотвращения ряда пороков развития:

- Пороки развития нервной системы: менингоэнцефалоцеле, краниошизис.
- Пороки развития конечностей: аподия, олигодактилия передних и задних конечностей, ахейрия.
- Пороки развития черепа и лицевой области: микрогнатия нижней челюсти, отсутствие затылочных костей, расширение затылочного отверстия, расщепление неба, дисморфия челюсти.
- Пороки развития костной системы: хондродисплазия костей пясти и плюсны, ретардация окостенения затылочных костей, раздвоение точек окостенения грудины.
- Другие пороки: тератома.

В ходе анализа прогностической точности антитератогенного эффекта фабоматизала на моделях ГГ, ПА, СД и ТО были выявлены следующие часто встречающиеся переменные, характеризующиеся относительно высокой погрешностью прогноза.

- Хондродисплазия пястных и плюсневых костей: Прогнозирование влияния фабоматизала на эту аномалию развития костей является наиболее сложным.
- Частота случаев иммобилизации: Сложность прогнозирования связана с комплексностью этого поведенческого показателя.
- Аномалии развития черепа (отсутствие затылочных костей, расширение и ретардация затылочного отверстия): Особенно выражена сложность прогнозирования на моделях СД и ТО.
- Нарушения памяти (кратковременной и долговременной): Сложность прогнозирования влияния на развитие мозга.

Таким образом, представленные результаты подтверждают адекватность и применимость математической модели прогноза риска возникновения анатомических и функциональных нарушений у крыс, подвергнутых в период внутриутробного развития действию генотоксикантов для прогнозирования антитератогенной активности фабомотизола.

Одновременно, полученные результаты явились дополнительным подтверждением доказательства альтернативной гипотезы (H_1) о корреляционно зависимых изменениях между показателями генотоксических эффектов молекулярно-клеточного уровня (независимые переменные X) и врожденными морфогенетическими вариантами у крыс (зависимая переменная У).

ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ПОЛЬЗЫ И РИСКА МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Математический подход к экспертной оценке пользы и риска медицинского применения фармакологических средств был разработан на основе Баейсовской модели [324, 362, 363, 421, 422]. Эта модель связана с методами доказательной медицины и позволяет подтверждать априорные и апостериорные вероятности гипотез о наступлении положительных или отрицательных событий.

Доказательная основа исходной модели Байеса (2) позволяет рассчитать вероятность наступления события при условии, что произошло другое статистически взаимозависимое с ним событие, то есть, при условии что, для событий A и B, P(B) ≠ 0, знание о событии B влияет на степень уверенности в том, что произойдёт событие A, когда известен знаменатель математического выражения и есть вероятность наступления события B, при этом необходимо оценить A, то апостериорные вероятности пропорциональны числителю в соответствие с выражением $P(A \,/\, B)\ \mathrm{prop}\ P(A) \cdot P(B \,/A)$ (пропорциональность A для данного B). То есть, апостериорная вероятность пропорциональна априорной вероятности наступления события.

Модификация модели (3) для оценки и прогнозирования рисков применения лекарственных средств в человеческой популяции (априорная вероятность) с учетом фармакологических эффектов, установленных на экспериментальных животных (апостериорная вероятность), может быть выражена через коэффициенты WoE и IV. Математически, коэффициент WoE определяется как натуральный логарифм отношения процента положительных событий к проценту отрицательных событий (Глава 3, раздел 3.2). Значение WoE, в зависимости от объема анализируемых данных, может служить мерой информативности как отдельных признаков, так и комплексных тестовых батарей, включающих широкий спектр параметров и состояний.

Стандартизацию данных для снятия ограничений между полученными исходными данными экспериментального исследования и результатом их логарифмического преобразования, а также объективной интерпретации коэффициентов весомости и информационной ценности осуществляли на основе формуле (6) с соблюдением следующих условий (таблица 3.2.1):

ND = 1 соответствует нулевому весу в логарифмически преобразованных данных.

Малое значение весового показателя ($W^+ \approx 0$) указывает на низкую чувствительность оценки и может привести к ошибочным выводам.

Интерпретация значения абсолютных весов проводили в соответствии с правилами, основанными на информационной ценности (IV):

|Вес| от 0 до 0,5: низкая предсказательная способность;

|Вес| от 0,5 до 1: умеренная предсказательная способность;

|Вес| от 1 до 2: высокая предсказательная способность;

|Вес| > 2: очень высокая предсказательная способность.

Показатель IV использовался для отбора наиболее значимых переменных при построении прогностических моделей. IV позволяет ранжировать переменные по степени их влияния на прогнозируемые фармакологические эффекты, выделяя ключевые факторы, определяющие точность прогноза. Математическое выражение для расчета IV (7) было использовано для прогнозирования вероятности наступления определенных событий или эффектов на основе анализа имеющихся экспериментальных данных. Интерпретация значений IV проводилась с использованием табличных данных (таблица 3.2.2).

Выбор подходящего представления коэффициентов определялся спецификой задачи прогнозирования в каждом конкретном исследовании.

В рамках изучения корригирующих эффектов фабомотизола в многоуровневых биологических системах (концепция сопряженности процессов, Глава 6, разделы 6.1 и 6.2), оценка соотношения пользы и риска проводилась с использованием анализа WoE и IV.

При интерпретации результатов особое внимание уделялось показателям молекулярно-клеточного уровня. Эти показатели рассматриваются как инициирующее звено в цепочке событий, приводящих к формированию морфогенетических вариантов в эмбриогенезе, которые, в свою очередь, могут быть причиной врожденных пороков развития.

Анализ основывался на расчетных данных частной и комплексной оценки WoE и IV, в соответствии с эмпирическим правилом определения информационной ценности данных (Глава 3, раздел 3.2) и следующими принципами:

- Значение WoE: чем меньше значение WoE, тем больше выражена проблема.
- Чувствительность (ND): показатель ND = exp(W+) характеризует чувствительность при оценке абсолютных весов.
- Прогностическая значимость (IV): значение IV указывает на прогностическую значимость фармакологических эффектов препарата и позволяет экстраполировать эти дозовые эффекты на человеческую популяцию (эмпирические правила определения IV).

В рамках концептуальной схемы научно-методического подхода к экспертной оценке пользы и риска, была изучена практическая значимость прогнозирования тератогенных рисков (раздел 7.1). Одновременно с этим, на примере препарата фабомотизола, был апробирован алгоритм оценки соотношения пользы и риска медицинского применения фармакологических средств, предназначенных для коррекции аномалий развития (раздел 7.2). Этот алгоритм включает пять основных этапов:

1. Создание цифровой базы данных: данные наблюдений представляются в двоичном формате (таблица значений оцениваемых переменных в бинарном виде).
2. Расчет весов прогностических параметров: для каждого прогностического параметра отдельных тестов рассчитываются веса (частная оценка WoE и IV).
3. Объединение весомых доказательств: весомые доказательства, полученные из отдельных тестов или батареи тестов, объединяются для прогнозирования фармакологического потенциала и безопасности ЛС (комплексная оценка WoE и IV).
4. Прогнозирование эффектов: на основе математической модели (гипотезы) исследования прогнозируется наличие/отсутствие эффекта (события) для каждого теста. Учитывается перечень отдельных показателей, характеризующих каждый уровень биосистемы (частная оценка), а также совокупность тестовых показателей, отражающих состояние биологической системы как целого организма (комплексная оценка).
5. Интерпретация результатов: результаты математического анализа WoE и IV интерпретируются для оценки риска тератогенного воздействия и соотношения пользы и риска медицинского применения фармакологической профилактики и коррекции отклонений в эмбриональном развитии.

Таким образом, метод прогнозирования эффективности медицинского применения ЛС при беременности основывается на байесовской интерпретации вероятности, учитывающей изменчивость событий и частотные оценки переменных. Доверие к результатам основано на апостериорных знаниях о лекарственных эффектах, полученных в доклинических исследованиях [324, 421]. Оценка фармакологических эффектов у животных проводилась по параметрам, характеризующим жизненно важные органы, генотоксичность, эмбрио- и фетотоксичность, что подтверждает безопасность применения ЛС человеческой популяции. Тестирование проводилось с учетом специфических параметров в соответствии с рекомендациями и стандартами [33, 81, 263].

7.1. Применение математической модели для оценки тератогенного риска

Оценка риска, связанного с воздействием экспериментальных тератогенов, проводилась на основе сравнения показателей состояния животных в модельных и контрольной группах исследования. Исключение составили показатели морфогенетических вариантов в эмбриогенезе, которые характеризуют органный - организменный уровень биосистемы. Такие отклонения не были обнаружены в контрольной группе крыс, что соответствует норме для физиологически обусловленной беременности.

Таблица 7.1.1 – Частная оценка WoE и IV по результатам исследования контрольных групп животных

Биологический уровень организации	Показатель поврежденности (аномалии)	Биологический образец	Группа	Коэффициент WoE	Коэффициент IV	Прогностическая способность WoE	Прогностическая способность IV
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	Контроль	3,192	0,021	4	1
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	Контроль	3,131	0,156	4	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	Контроль	3,192	0,021	4	1
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	Контроль	3,131	0,156	4	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	Контроль	3,192	0,021	4	1
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	Контроль	3,131	0,156	4	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	Контроль	3,192	0,021	4	1
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	Контроль	3,131	0,156	4	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	Контроль	3,192	0,021	4	1
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	Контроль	3,131	0,156	4	2
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1	Контроль	0,639	0,615	2	4
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1	Контроль	1,386	0,537	3	3
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1	Контроль	0,891	0,399	2	3
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1	Контроль	0,847	0,540	2	3

Примечание. Здесь и далее в таблицах, обозначение показателей интерпретации WoE и IV:
Степень прогностической способности при оценке весомости доказательств (WoE): 1 – низкая предсказуемость (от 0 до 0,5); 2 – умеренная предсказуемость (от 0,5 до 1); 3 – высокая предсказуемость (от 1 до 2) 4 – очень высокая предсказуемость (более 2).
Степень прогностической способности при оценке информационной ценности (IV): 0 – непредсказуемо (менее 0,02); 1 – слабая (от 0,02 до 0,1); 2 – средняя (от 0,1 до 0,3); 3 – сильная (от 0,3 до 0,5+) 4 – сомнительная/неопределенная (от 0,6 и более).
При расчете частной и комплексной оценки весов значение ND составило ≥ 1, что соответствует высокой чувствительности оценивания.

Таблица 7.1.2 – Частная оценка WoE и IV по результатам исследования модельных групп животных

Биологический уровень организации	Показатель повреждённости (аномалии)	Биологический образец	Группа	Коэффициент WoE	Коэффициент IV	Прогностическая способность WoE	Прогностическая способность IV
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ЦФА	0,829	0,000	2	0
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ТО	1,711	0,656	3	0
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ПА	1,211	0,418	3	3
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ГГ	1,992	0,217	3	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	СД	1,769	0,747	3	0
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ЦФА	1,063	0,291	3	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ТО	2,117	0,728	4	0
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ПА	1,651	0,740	3	0
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ГГ	2,376	0,269	4	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	СД	1,225	1,486	3	0
органный - организменный	внешние аномалии	эмбрионы	ЦФА	-0,330	0,165	1	2
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ЦФА	-0,148	0,171	1	2
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ТО	3,644	0,073	4	1
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ПА	0,800	0,047	2	1
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ГГ	1,609	0,120	3	2
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	СД	0,788	0,040	2	1
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ЦФА	-0,830	0,173	2	2
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ТО	0,116	0,287	3	2
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ПА	0,747	0,320	2	3
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ГГ	-0,067	0,330	1	3
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	СД	-1,245	1,116	3	0
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1	ТО	-0,708	0,177	2	2
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1	ПА	0,754	0,241	2	2
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1	ГГ	-0,619	0,185	2	2
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1	СД	-0,532	0,131	2	2

Таблица 7.1.3 – Комплексная оценка WoE и IV по результатам исследования модельных групп животных

Биологический уровень организации	Показатель повреждённости	Биологический образец	Группа	Коэффициент WoE	Коэффициент IV	Прогностическая способность WoE	Прогностическая способность IV
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	Клетки плацент и эмбрионов	Модель ЦФА	0,954	0,146	2	2
органный - организменный	аномалии развития	эмбрионы		-0,459	0,170	1	2
Комплексная оценка WoE и IV				0,248	0,158	1	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	Клетки плацент и эмбрионов	Модель ТО	1,955	0,692	3	4
органный - организменный	аномалии развития	эмбрионы		1,164	0,180	3	2
социально-поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1		-0,708	0,177	2	2
Комплексная оценка WoE и IV				0,804	0,350	2	3
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	Клетки плацент и эмбрионов	Модель ГГ	2,181	0,243	4	2
органный - организменный	аномалии развития	эмбрионы		0,415	0,225	1	2
социально-поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1		-0,619	0,185	2	2
Комплексная оценка WoE и IV				0,659	0,218	2	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	Клетки плацент и эмбрионов	Модель ПА	1,451	0,579	3	3
органный - организменный	аномалии развития	эмбрионы		0,476	0,222	1	2
социально-поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1		0,754	0,241	2	2
Комплексная оценка WoE и IV				0,894	0,347	2	3
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	Клетки плацент и эмбрионов	Модель СД	1,476	1,117	3	4
органный - организменный	аномалии развития	эмбрионы		-0,457	0,578	1	3
социально-поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1		-0,532	0,131	2	2
Комплексная оценка WoE и IV				0,162	0,609	1	4

В соответствии с описанным подходом и с учетом специфических параметров, определенных рекомендациями и стандартами [33, 81, 263], результаты частной и комплексной оценки WoE и IV, полученные в ходе исследования воздействия тератогенов на разных уровнях биологической системы экспериментальных животных, представлены в таблицах 7.1.1, 7.1.2 7.1.3, соответственно. Более подробные результаты расчета показателей WoE и IV по группам тератогенного воздействия, структурированные по клеточно-тканевому, органному, организменному и социально-поведенческому уровням биологической системы крыс, приведены в Приложении Л.

В рамках частной оценки, анализ контрольной группы показал, что коэффициенты WoE, рассчитанные на основе данных молекулярно-клеточного уровня, обладают высокой прогностической значимостью (таблица 7.1.1). При этом, значения IV находились в диапазоне, соответствующем слабой или умеренной информационной ценности. Этот результат согласуется с отсутствием тератогенного риска в контрольной группе.

В моделях экспериментального тератогенеза анализ данных молекулярно-клеточного уровня с использованием коэффициентов WoE продемонстрировал относительно высокую прогностическую способность (таблица 7.1.2). Однако, оценка тератогенного риска на основе IV оказалась недостаточно информативной. Это может быть связано с ограниченностью подхода к оценке отдельного уровня, учитывая взаимосвязанность процессов в многоуровневой биологической системе животной модели. Данное предположение подтверждается результатами комплексной оценки с использованием как WoE, так и IV (таблица 7.1.3).

Комплексная оценка WoE и IV позволяет выявить на различных уровнях биологической системы истинный вклад тератогенного риска в формирование морфогенетических вариантов развития. Этот подход обеспечивает объективную оценку результатов исследования и позволяет избежать ошибочных выводов, которые могут возникнуть при первичной обработке данных из-за асимптоматической значимости наблюдаемых эффектов.

На основе полученных данных можно определить оптимальный диапазон дозировок для фармакологической профилактики или коррекции тератогенных поражений.

7.2. Применение математической модели для оценки соотношения пользы и риска медицинского применения фармакологических средств, предназначенных для коррекции аномалий развития

В таблицах 7.2.1 – 7.2.5 представлены результаты частной оценки WoE и IV. Эти результаты получены в ходе исследования, оценивающего корригирующую эффективность фабомотизола в рамках гомеостатической модели. Исследование было направлено на изучение влияния фабомотизола на генотоксические эффекты, структурные аномалии развития и

когнитивные нарушения у потомства крыс, подвергшихся внутриутробному воздействию экспериментальных тератогенов.

Основываясь на принципах байесовской интерпретации наблюдений, можно заключить, что фабомотизол, применяемый в условиях тератогенных поражений, демонстрирует полезные (корригирующие) эффекты, что подтверждается показателями средней и сильной прогностической способности.

Однако, объективный вывод о возможности клинического применения фабомотизола у беременных женщин и детей может быть сделан только на основании анализа всех ключевых факторов. Это подразумевает комплексную оценку WoE и IV, которые подтверждают безопасность применения препарата и целесообразность его использования при наличии положительного терапевтического эффекта выбранного дозового режима.

В таблице 7.2.6 и рисунках 7.2.1 – 7.2.5 представлены результаты комплексной оценки весомости доказательств и информационной ценности дозовых эффектов фабомотизола, характеризующих его антитератогенную активность по совокупности переменных клеточно-тканевого, органного, организменного и социально-поведенческого уровней биологической системы крыс.

На основе данных комплексной оценки можно прогнозировать эффективность медицинского применения фабомотизола в различных дозовых режимах с учетом влияния различных факторов тератогенеза.

Предложенный коэффициент весомости доказательств обладает прогностической способностью как для отдельных показателей гомеостатической модели плацента-плод, так и для нескольких показателей, объединенных по структурно-функциональному уровню подсистемы или системы органов и всего организма (зависимые переменные) в контексте воздействия исследуемого лекарственного средства (независимая переменная).

Коэффициент информационной ценности позволяет ранжировать переменные по уровню их значимости относительно прогнозируемого фармакологического эффекта. Для повышения достоверности оценки весомости доказательств дополнительно устанавливается связь между нормализованной плотностью распределения вариационного ряда данных и весовым коэффициентом, что представляет собой отношение частоты положительных весов (W+) для отдельного теста к общей доле положительных весов по всем тестам.

Таблица 7.2.1 – Частная оценка риска и пользы применения фабомотизола для корректции эффектов ЦФА в многоуровневой биологической системе

Биологический уровень организации	Показатель поврежденности (аномалии)	Биологический образец	Группа	Коэффициент WoE	Коэффициент IV	Прогностическая способность WoE	Прогностическая способность IV
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ЦФА	0,829	0,000	2	0
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ЦФА+Ф 1 мг/кг	0,840	0,014	2	0
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ЦФА+Ф 10 мг/кг	0,739	0,214	2	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ЦФА+Ф 100 мг/кг	1,009	0,337	3	3
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ЦФА	1,063	0,291	3	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ЦФА+Ф 1 мг/кг	1,479	0,259	3	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ЦФА+Ф 10 мг/кг	1,774	0,122	3	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ЦФА+Ф 100 мг/кг	1,480	0,229	3	2
органный - организменный	внешние аномалии	эмбрионы	ЦФА	-0,330	0,165	1	2
органный - организменный	внешние аномалии	эмбрионы	ЦФА+Ф 1 мг/кг	1,009	0,257	3	2
органный - организменный	внешние аномалии	эмбрионы	ЦФА+Ф 10 мг/кг	-0,958	0,300	2	3
органный - организменный	внешние аномалии	эмбрионы	ЦФА+Ф 100 мг/кг	1,831	0,790	3	4
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ЦФА	-0,148	0,171	1	2
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ЦФА+Ф 1 мг/кг	0,427	0,310	1	3
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ЦФА+Ф 10 мг/кг	0,071	0,298	1	2
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ЦФА+Ф 100 мг/кг	1,154	0,177	3	2
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ЦФА	-0,830	0,173	2	2
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ЦФА+Ф 1 мг/кг	0,358	0,100	1	1
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ЦФА+Ф 10 мг/кг	1,161	0,155	3	2
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ЦФА+Ф 100 мг/кг	1,264	0,172	3	2

Примечание. Здесь и далее в таблицах, обозначение показателей интерпретации WoE и IV:
Степень прогностической способности при оценке весомости доказательств (WoE): 1 – низкая предсказуемость (от 0 до 0,5); 2 – умеренная предсказуемость (от 0,5 до 1); 3 – высокая предсказуемость (от 1 до 2) 4 – очень высокая предсказуемость (более 2).
Степень прогностической способности при оценке информационной ценности (IV): 0 – непредсказуемо (менее 0,02); 1 – слабая (от 0,02 до 0,1); 2 – средняя (от 0,1 до 0,3); 3 – сильная (от 0,3 до 0,5+) 4 – сомнительная/неопределенная (от 0,6 и более). Значение ND составило ≥ 1.

Таблица 7.2.1 – Частная оценка риска и пользы применения фабомотизола для корректции эффектов ТО в многоуровневой биологической системе

Биологический уровень организации	Показатель поврежденности (аномалии)	Биологический образец	Группа	Коэффициент WoE	Коэффициент IV	Прогностическая способность WoE	Прогностическая способность IV
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ТО	1,711	0,656	3	4
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ТО+Ф 1 мг/кг	2,442	0,680	4	4
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ТО+Ф 10 мг/кг	2,036	0,898	4	4
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ТО	2,117	0,728	4	4
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ТО+Ф 1 мг/кг	3,115	0,823	4	4
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ТО+Ф 10 мг/кг	2,278	0,987	4	4
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ТО	3,644	0,073	4	1
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ТО+Ф 1 мг/кг	-	-	-	-
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ТО+Ф 10 мг/кг	-	-	-	-
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ТО	0,116	0,287	3	2
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ТО+Ф 1 мг/кг	1,977	0,195	4	2
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ТО+Ф 10 мг/кг	0,931	0,194	3	2
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	Потомство F1	ТО	-0,708	0,177	2	2
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	Потомство F1	ТО+Ф 1 мг/кг	1,208	0,958	3	4
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	Потомство F1	ТО+Ф 10 мг/кг	1,134	0,450	3	3

Таблица 7.2.3 – Частная оценка риска и пользы применения фабомотизола для корректции эффектов ПА в многоуровневой биологической системе

Биологический уровень организации	Показатель поврежденности (аномалии)	Биологический образец	Группа	Коэффициент WoE	Коэффициент IV	Прогностическая способность WoE	Прогностическая способность IV
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ПА	1,211	0,418	3	3
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ПА+Ф 1 мг/кг	1,540	0,719	3	4
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ПА+Ф 10 мг/кг	1,914	0,509	3	3
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ПА	1,651	0,740	3	4
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ПА+Ф 1 мг/кг	1,853	0,917	3	4
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ПА+Ф 10 мг/кг	2,456	0,712	4	4
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ПА	0,800	0,047	2	1
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ПА+Ф 1 мг/кг	1,253	0,047	3	1
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ПА+Ф 10 мг/кг	3,287	0,021	4	1
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ПА	0,747	0,320	2	3
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ПА+Ф 1 мг/кг	0,605	0,559	2	3
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ПА+Ф 10 мг/кг	0,631	0,561	2	3
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	Потомство F1	ПА	0,754	0,241	2	2
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	Потомство F1	ПА+Ф 1 мг/кг	0,935	0,650	2	4
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	Потомство F1	ПА+Ф 10 мг/кг	1,216	0,668	3	4

Таблица 7.2.4 – Частная оценка риска и пользы применения фабомотизола для корректции эффектов ГГ в многоуровневой биологической системе

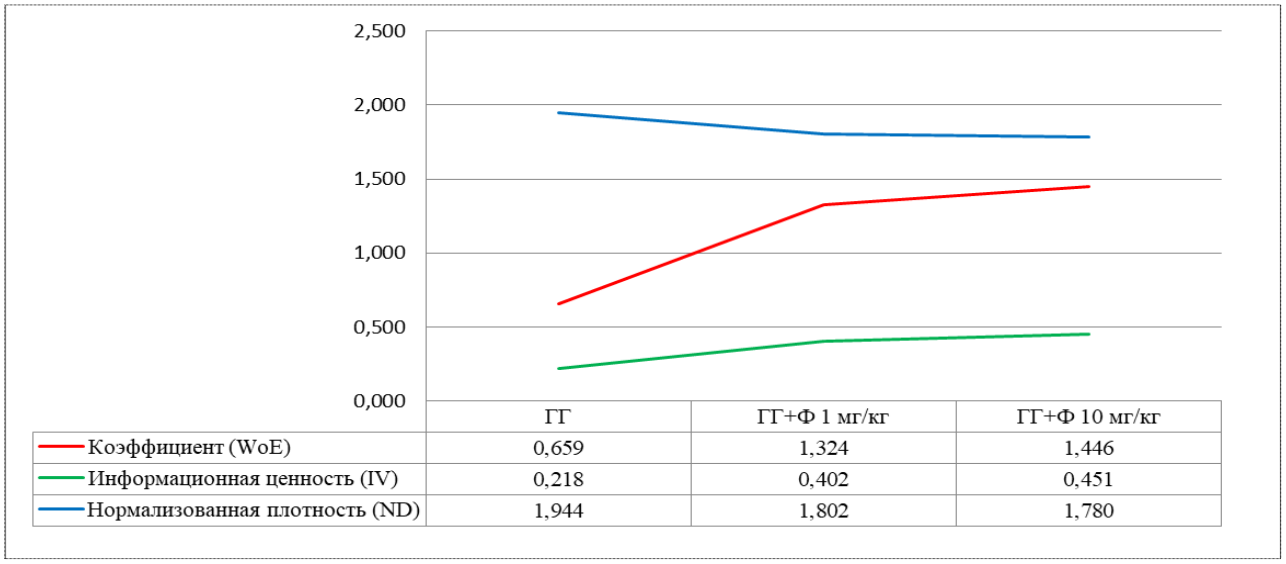
Биологический уровень организации	Показатель поврежденности (аномалии)	Биологический образец	Группа	Коэффициент WoE	Коэффициент IV	Прогностическая способность WoE	Прогностическая способность IV
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ГГ	1,992	0,217	3	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ГГ+Ф 1 мг/кг	2,301	0,242	4	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ГГ+Ф 10 мг/кг	2,370	0,538	4	3
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ГГ	2,376	0,269	4	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ГГ+Ф 1 мг/кг	2,955	0,555	4	3
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ГГ+Ф 10 мг/кг	3,091	0,739	4	4
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ГГ	1,609	0,120	3	2
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ГГ+Ф 1 мг/кг	1,653	0,281	3	2
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ГГ+Ф 10 мг/кг	2,222	0,124	4	2
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ГГ	-0,067	0,330	1	3
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ГГ+Ф 1 мг/кг	0,172	0,401	1	3
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ГГ+Ф 10 мг/кг	0,178	0,292	1	2
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	Потомство F1	ГГ	-0,619	0,185	2	2
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	Потомство F1	ГГ+Ф 1 мг/кг	0,847	0,465	2	3
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	Потомство F1	ГГ+Ф 10 мг/кг	0,944	0,506	2	3

Таблица 7.2.5 – Частная оценка риска и пользы применения фабомотизола для корректции эффектов СД в многоуровневой биологической системе

Биологический уровень организации	Показатель поврежденности (аномалии)	Биологический образец	Группа	Коэффициент WoE	Коэффициент IV	Прогностическая способность WoE	Прогностическая способность IV
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	СД	1,769	0,747	3	4
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	СД+Ф 1 мг/кг	2,326	0,435	4	3
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	СД+Ф 10 мг/кг	2,091	0,872	4	4
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	СД+Ф 50 мг/кг	2,788	0,306	4	3
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	СД	1,225	1,486	3	4
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	СД+Ф 1 мг/кг	2,919	1,453	4	4
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	СД+Ф 10 мг/кг	3,727	0,273	4	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	СД+Ф 50 мг/кг	3,459	0,174	4	2
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	СД	0,788	0,040	2	1
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	СД+Ф 1 мг/кг	2,234	0,035	4	1
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	СД+Ф 10 мг/кг	2,816	0,021	4	1
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	СД+Ф 50 мг/кг	-	-	-	-
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	СД	-1,245	1,116	3	4
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	СД+Ф 1 мг/кг	-1,257	0,978	3	4
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	СД+Ф 10 мг/кг	0,623	1,030	2	4
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	СД+Ф 50 мг/кг	-	-	-	-
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	Потомство F1	СД	-0,532	0,131	2	2
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	Потомство F1	СД+Ф 10 мг/кг	0,364	0,644	1	4
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	Потомство F1	СД+Ф 50 мг/кг	0,754	0,217	2	2

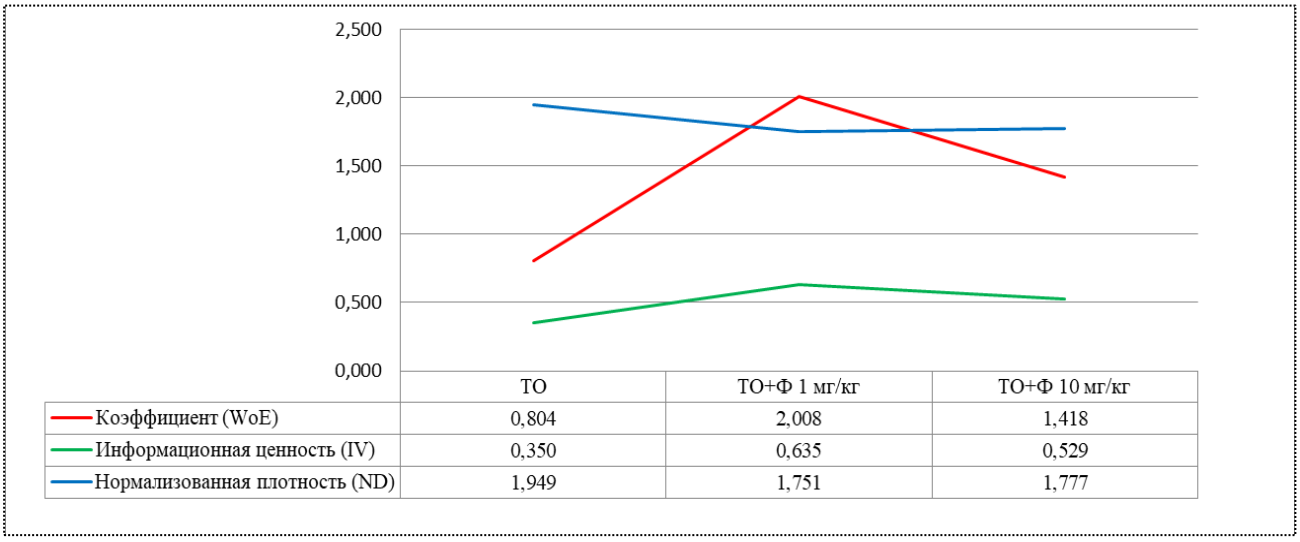
Таблица 7.2.6 – Комплексная оценка риска и пользы применения фабомотизола в качестве корректора тератогенных эффектов в многоуровневой биологической системе

Биологический уровень организации	WoE	IV	ND	WoE	IV	ND	WoE	IV	ND	WoE	IV	ND
	Модель ЦФА			ЦФА+Ф 1 мг/кг			ЦФА+Ф 10 мг/кг			ЦФА+Ф 100 мг/кг		
молекулярно - клеточный	0,954	0,146	2,710	1,217	0,137	2,665	1,252	0,168	2,677	1,230	0,283	2,718
органный - организменный	-0,459	0,170	1,308	0,740	0,222	1,233	-0,148	0,251	1,247	1,564	0,379	1,197
Комплексная оценка WoE и IV	0,248	0,158	2,009	0,979	0,179	1,949	0,552	0,210	1,962	1,397	0,331	1,957
	Модель ТО			ТО+Ф 1 мг/кг			ТО+Ф 10 мг/кг					
молекулярно - клеточный	1,955	0,692	2,699	2,840	0,751	2,701	2,190	0,943	2,708	-	-	-
органный - организменный	1,164	0,180	1,316	1,977	0,195	1,256	0,931	0,194	1,32	-	-	-
социально - поведенческий	-0,708	0,177	1,833	1,208	0,958	1,297	1,134	0,450	1,303	-	-	-
Комплексная оценка WoE и IV	0,804	0,350	1,949	2,008	0,635	1,751	1,418	0,529	1,777	-	-	-
	Модель ГГ			ГГ+Ф 1 мг/кг			ГГ+Ф 10 мг/кг					
молекулярно - клеточный	2,181	0,243	2,715	2,633	0,399	2,709	2,717	0,639	2,711	-	-	-
органный - организменный	0,415	0,225	1,347	0,492	0,341	1,324	0,677	0,208	1,309	-	-	-
социально - поведенческий	-0,619	0,185	1,771	0,847	0,465	1,374	0,944	0,506	1,320	-	-	-
Комплексная оценка WoE и IV	0,659	0,218	1,944	1,324	0,402	1,802	1,446	0,451	1,780	-	-	-
	Модель ПА			ПА+Ф 1 мг/кг			ПА+Ф 10 мг/кг					
молекулярно - клеточный	1,451	0,579	2,700	1,696	0,818	2,715	2,174	0,610	2,713	-	-	-
органный - организменный	0,476	0,222	1,348	0,679	0,626	1,329	1,253	0,651	1,295	-	-	-
социально - поведенческий	0,754	0,241	1,342	0,935	0,650	1,288	1,216	0,668	1,280	-	-	-
Комплексная оценка WoE и IV	0,894	0,347	1,797	1,103	0,698	1,777	1,548	0,643	1,763	-	-	-
	Модель СД			СД+Ф 1 мг/кг			СД+Ф 10 мг/кг			СД+Ф 50 мг/кг		
молекулярно - клеточный	1,476	1,117	2,717	2,650	0,944	2,706	2,450	0,573	2,756	3,082	0,240	2,717
органный - организменный	-0,457	0,578	1,876	-0,279	0,507	1,804	1,013	0,525	1,331	2,833	0,030	1,279
социально - поведенческий	-0,532	0,131	1,717	-	-	-	0,364	0,644	1,404	0,754	0,217	1,342
Комплексная оценка WoE и IV	0,162	0,609	2,103	1,185	0,725	2,255	1,275	0,581	1,830	2,223	0,162	1,779



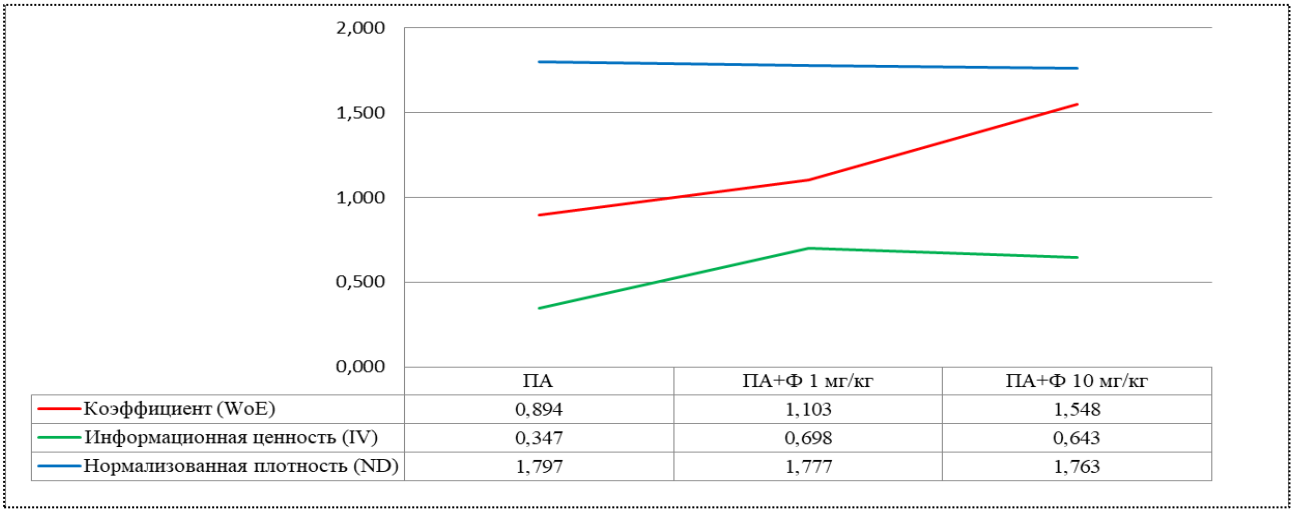
	ГГ	ГГ+Ф 1 мг/кг	ГГ+Ф 10 мг/кг
Коэффициент (WoE)	0,659	1,324	1,446
Информационная ценность (IV)	0,218	0,402	0,451
Нормализованная плотность (ND)	1,944	1,802	1,780

Рисунок 7.2.1 – Комплексная оценка пользы и риска применения фабомотизола в качестве корректора тератогенных эффектов гемической гипоксии.



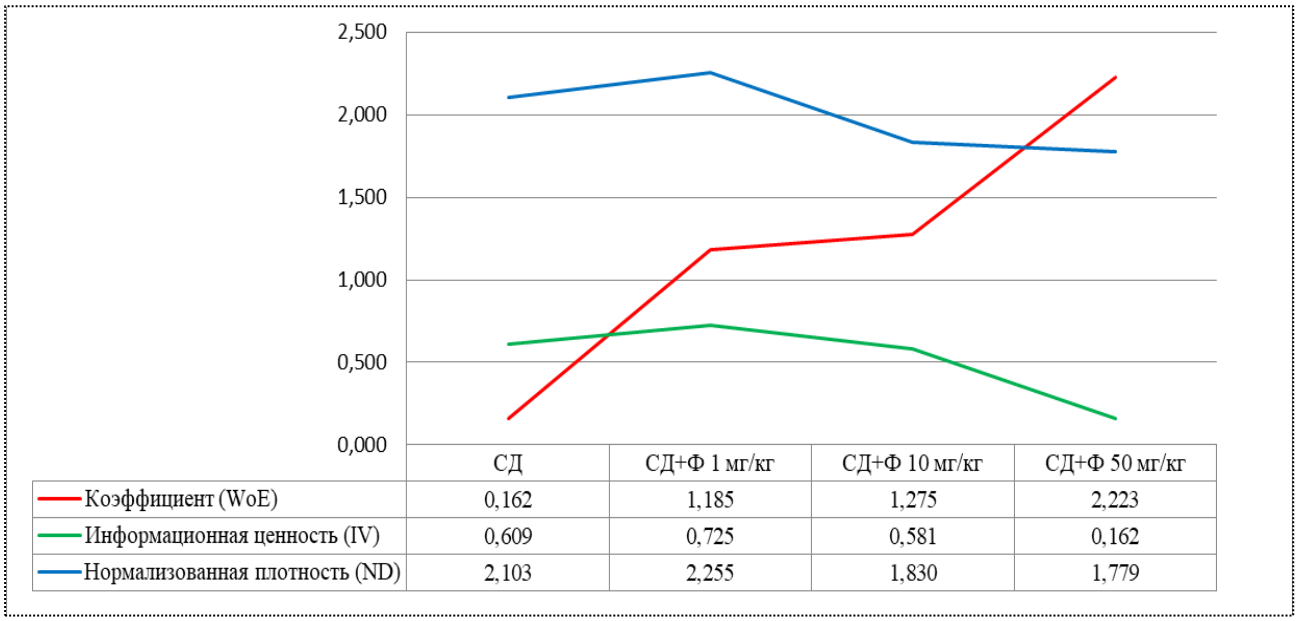
	ТО	ТО+Ф 1 мг/кг	ТО+Ф 10 мг/кг
Коэффициент (WoE)	0,804	2,008	1,418
Информационная ценность (IV)	0,350	0,635	0,529
Нормализованная плотность (ND)	1,949	1,751	1,777

Рисунок 7.2.2 – Комплексная оценка пользы и риска применения фабомотпзола в качестве корректора тератогенных эффектов табачного дыма.



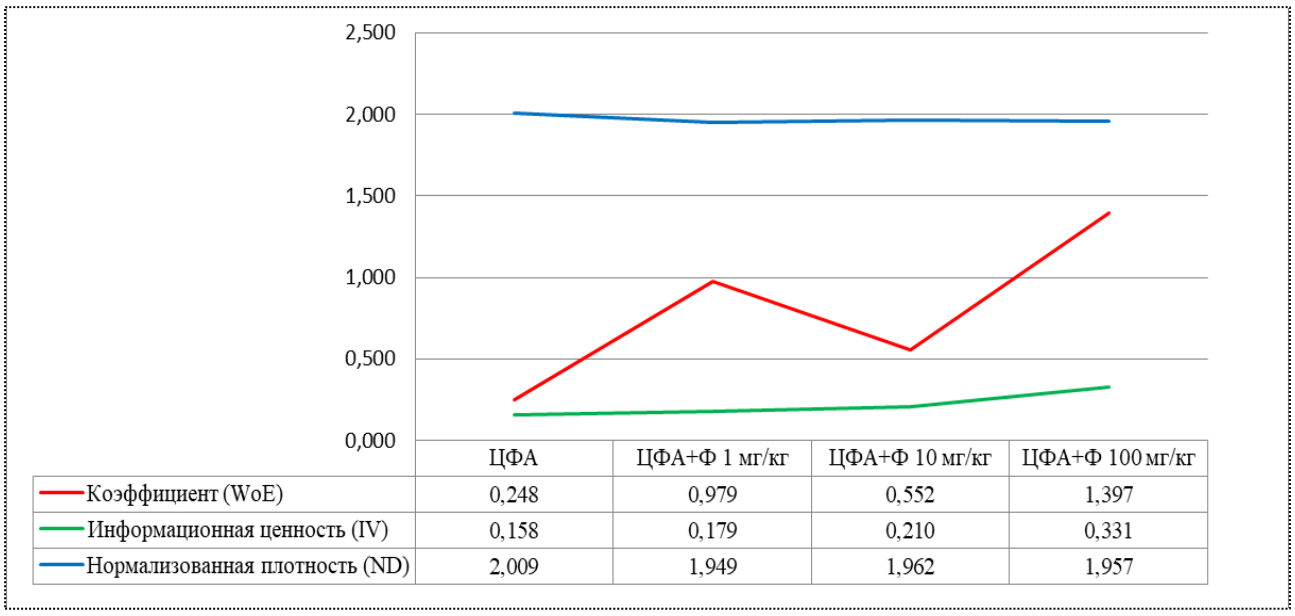
	ПА	ПА+Ф 1 мг/кг	ПА+Ф 10 мг/кг
Коэффициент (WoE)	0,894	1,103	1,548
Информационная ценность (IV)	0,347	0,698	0,643
Нормализованная плотность (ND)	1,797	1,777	1,763

Рисунок 7.2.3 – Комплексная оценка пользы и риска применения фабомотизола в качестве корректора тератогенных эффектов пренатальной алкоголизации.



	СД	СД+Ф 1 мг/кг	СД+Ф 10 мг/кг	СД+Ф 50 мг/кг
Коэффициент (WoE)	0,162	1,185	1,275	2,223
Информационная ценность (IV)	0,609	0,725	0,581	0,162
Нормализованная плотность (ND)	2,103	2,255	1,830	1,779

Рисунок 7.2.4 – Комплексная оценка пользы и риска применения фабомотизола в качестве корректора тератогенных эффектов СД.



	ЦФА	ЦФА+Ф 1 мг/кг	ЦФА+Ф 10 мг/кг	ЦФА+Ф 100 мг/кг
Коэффициент (WoE)	0,248	0,979	0,552	1,397
Информационная ценность (IV)	0,158	0,179	0,210	0,331
Нормализованная плотность (ND)	2,009	1,949	1,962	1,957

Рисунок 7.2.5 – Комплексная оценка пользы и риска применения фабомотпзола в качестве корректора тератогенных эффектов циклофосфамида.

Таким образом, разработанный методологический подход позволяет оценивать влияние лекарственных препаратов на внутриутробное развитие и прогнозировать их безопасность для уязвимых групп пациентов. В частности, оценка соотношения пользы и риска фабомотизола, проведенная с использованием этого подхода, продемонстрировала его эффективность. Анализ дозозависимых эффектов фабомотизола выявил, что снижение частоты тератогенных исходов может быть обусловлено способностью препарата регулировать гормонально-зависимые молекулярно-клеточные процессы [139]. Эти изменения, в свою очередь, влияют на тканевый, органный, организменный и морфофункциональный уровни в экспериментальных моделях

тератогенеза. Эти данные согласуются с литературными сведениями, указывающими на способность фабомотизола к регуляции молекулярно-клеточных процессов посредством лиганд-рецепторного связывания с σ1, MT1, MT3 [196] и, соответственно общеизвестным механизмам, последующего запуска внутриклеточных каскадов физиологических процессов, таких как рост и дифференцировка клеток, активация деления клеток, транскрипции/угнетение транскрипции генов, биосинтез белков, секрецию гормонов, миграцию клеток, индукцию апоптоза и другие, способствующие регуляции событий, происходящих на клеточно-тканевом уровне биосистем [134, 158]. Комплексное воздействие фабомотизола на различные рецепторные системы позволяет рассматривать его как мультимодальный препарат, способный оказывать плейотропные эффекты на широкий спектр физиологических функций, включая нейропсихические и эндокринные процессы, играющие ключевую роль в периоды органогенеза, фетогенеза и раннего постнатального развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги работы. В рамках научной гипотезы сопряженности тератогенных процессов были проанализированы причинно-следственные взаимосвязи и представлены объективные доказательства зависимости формирования мальформаций и отдаленных последствий функциональных нарушений от степени генотоксических поражений, инициированных на молекулярно-клеточном и тканевом уровне плацент и эмбрионов в совокупности с метаболическими сдвигами, наблюдаемыми у экспериментальных моделей тератогенеза в период новорожденности и постнатального развития (Приложение 3).

Визуальным отображением описанных взаимосвязей явились диаграммы (рисунки 4.3.2, 4.4.1, 4.4.2, 4.5.1 – 4.5.3), построенные на базе алгоритма нейронных сетей.

Установленные сопряженные события на клеточно-тканевом уровне экспериментальных моделей, с одной стороны, могут рассматриваться как промежуточное звено между повреждением ДНК плацент и эмбрионов, и инициации процессов метаболических нарушений, сопровождающихся изменением гормонального и биохимического профиля развивающихся эмбрионов. С другой стороны, установленные корреляции могут отражать гормонально зависимые процессы в виде молекулярно-клеточного ответа на действие экспериментальных тератогенов с последующей инициацией эндогенных механизмов генотоксического повреждения клеток и/или образованием «порочного круга» в патогенезе причинно-следственных отношений «тератоген → повреждение ДНК плацент/эмбрионов → гормональный дисбаланс → ВПР ↔ гормональный дисбаланс → повреждение ДНК плацент/эмбрионов → ВПР».

Подтверждением возможности обоих вариантов реализации тератогенных исходов явились результаты системного анализа данных, полученных в настоящем исследовании в совокупности с литературными сведениями о молекулярно-клеточных механизмах и биологической роли гормонов в эмбриогенезе [113, 139].

Аналогично установленные зависимости формирования когнитивных и поведенческих нарушений у потомства крыс от метаболических сдвигов в системе плацента-плод, указывают на эпигенетический характер реализации отдаленных последствий тератогенеза, выявляемых в постнатальный период развития [82, 403].

То есть, по результатам системного анализа экспериментальных данных в совокупности с литературными сведениями о молекулярно-клеточной регуляции эмбриогенеза посредством гормонов [82, 86, 113, 139, 403], инициирующим звеном в аномальном морфогенезе может являться как прямое генотоксическое действие, так и метаболический сдвиг, индуцированный тератогеном, который в концепции сформулированной гипотезы сопряженности процессов тератогенеза приводит к эндогенно опосредованной активации внутриклеточных путей геномных нарушений.

Представленные данные подтверждают статистическую гипотезу, лежащую в основе междисциплинарного исследования, а именно концепцию сопряженности процессов тератогенеза. То есть, была подтверждена заявленная на этапе планирования настоящего исследования альтернативная гипотеза (H1): $\beta j \neq 0$, $j=2,3\ldots k.$, где β – коэффициенты уравнения множественной регрессии $y = a+\beta 1x1 + \beta 2x2 + \ldots + \beta nxn$, описывающие корреляционно зависимые изменения, протекающие на молекулярно-клеточном, тканевом, органном и морфофункциональном (системном) уровнях в условиях физиологически нормального эмбриогенеза крыс и на фоне экспонирования экспериментальными тератогенами. Это означает, что изменения, происходящие на различных уровнях биологической организации (молекулярно-клеточном, тканевом, органном и системном) в процессе эмбриогенеза крыс, как в норме, так и под воздействием тератогенов, корреляционно взаимосвязаны.

Информативность предложенного междисциплинарного подхода подтверждается результатами системного анализа эффективности фабомотизола в снижении тератогенных эффектов на разных уровнях системы "плацента-плод" и методом экспертной оценки пользы и риска применения фармакологических средств, который был разработан на основе баейсовской модели.

На основании данных комплексной оценки можно сделать прогноз эффективности медицинского применения фабомотизола в разных дозовых режимах на фоне действия различных факторов тератогенеза.

Предлагаемый коэффициент весомости доказательств обладает прогностической способностью как для отдельных показателей гомеостатической модели плацента-плод, так и для нескольких показателей, объединенных одним структурно-функциональным уровнем подсистемы или системой органов и целого организма (зависимые переменные) по отношению к воздействию исследуемого лекарственного средства (независимой переменной).

Коэффициент информационной ценности позволяет ранжировать переменные по уровню значимости относительно прогнозируемого фармакологического эффекта. Для достоверности оценки весомости доказательств дополнительно определяется связь между нормализованной плотностью распределения вариационного ряда данных и весовым коэффициентом, то есть, отношение частоты W + (доля положительных весов (отдельного теста) к суммарной Доле положительных весов (по батарее тестов).

В целом, разработанная методика позволяет оценивать влияние фармакотерапии на внутриутробное развитие плода и прогнозировать безопасность лекарственных средств для пациентов особых популяций на примере оценки соотношения пользы и риска применения препарата фабомотизол.

Таким образом, данное исследование представляет собой важный шаг вперед в обеспечении безопасности лекарственных средств, применяемых во время беременности и в

педиатрической практике. Разработанные методологические подходы позволяют более точно оценивать потенциальные риски и преимущества лекарственных препаратов, что способствует принятию обоснованных решений о их применении. Внедрение этих разработок в практику ДКИ и экспертизы ЛС позволит повысить качество и безопасность лекарственной терапии для наиболее уязвимых групп населения. Дальнейшие исследования и совершенствование предложенных подходов будут способствовать созданию более эффективных и безопасных ЛС для беременных женщин и детей. Необходимо также отметить важность дальнейшей гармонизации нормативно-правовой базы в этой области с международными стандартами, что позволит обеспечить единый подход к оценке безопасности лекарственных средств и облегчит их разработку и регистрацию.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Проведенное исследование не только позволяет решить поставленные задачи, но и открывает новые направления для научного поиска и практического внедрения полученных результатов. Дальнейшая разработка темы представляется целесообразной в следующих ключевых направлениях:

В области развития методологии и инструментария перспективным направлением является углубление математического аппарата прогнозирования. Существующие регрессионные и байесовские модели могут быть дополнены элементами машинного обучения для обработки больших массивов разнородных данных, что позволит повысить точность и разрешающую способность прогноза. Существует потребность в развитии созданного программного прототипа от исследовательской версии к полноценному программному продукту, интегрируемому в автоматизированные рабочие места экспертов. Это обеспечит стандартизацию процедур оценки и накопление данных в едином формате, превращая разрозненные сведения в структурированную базу знаний по тератогенным рискам и методам их коррекции.

В области гармонизации с международными регуляторными требованиями открываются качественно новые перспективы, обусловленные принятием Международным советом по гармонизации руководства ICH M15 «Общие принципы разработки лекарственных средств на основе данных моделей (MIDD)». Поскольку до недавнего времени отсутствие единых стандартов приводило к различиям в подходах к внедрению MIDD как среди разных регуляторных органов, так и внутри отдельных регуляторов, разработанная в диссертации методология количественного прогнозирования тератогенных рисков может служить конкретной реализацией общих принципов MIDD применительно к репродуктивной токсикологии. Созданный инструментарий, основанный на математическом моделировании и байесовском анализе, полностью соответствует концепции MIDD, что существенно повышает его приемлемость для международных регуляторных органов. Разработанные модели и подходы могут быть представлены в качестве примеров применения MIDD для оценки репродуктивной токсичности, способствуя формированию единообразных стандартов качества документации и

заявлений при международном регулировании лекарственных средств, предназначенных для применения у беременных и детей.

В области трансляции результатов в регуляторную практику важнейшей перспективой является разработка на базе созданной методологии проекта гармонизированных методических рекомендаций для доклинического изучения репродуктивной токсичности, учитывающих положения ICH M15. Внедрение вероятностного подхода и анализа сценариев «польза-риск» в нормативные документы позволит привести отечественные требования в соответствие с передовыми международными стандартами. Перспективным представляется создание экспертной системы поддержки принятия решений для регуляторных органов, которая будет аккумулировать данные доклинических исследований и предоставлять формализованные количественные заключения для обоснования вывода о безопасности или риске применения лекарственных средств, что станет логичным воплощением концепции управления тератогенным риском и внедрения MIDD-подходов в практику доклинической экспертизы.

ВЫВОДЫ

1. Разработана и обоснована концептуальная схема междисциплинарного исследования, которая формализует последовательность этапов от экспериментального получения данных до построения прогностических моделей, обеспечивая целостный подход к изучению тератогенеза и его коррекции.
2. Предложена и описана архитектура интегральной информационной модели в виде графа взаимосвязей, которая служит концептуальной основой для объединения методов прогнозирования риска и коррекции в единую систему.
3. На основе системного анализа экспериментальных данных разработаны и верифицированы имитационные модели, которые позволяют прогнозировать эффективность и безопасность потенциальных фармакологических вмешательств для коррекции врожденных пороков развития.
4. Предложена и апробирована методология экспертной оценки соотношения пользы и риска ЛС, основанная на применении байесовских предикторов. Методология позволяет корректно учитывать неопределенность экспериментальных данных и получать вероятностные оценки ожидаемых фармакологических эффектов.
5. Реализован и успешно применен комплексный метод доклинической оценки, объединяющий изучение модели тератогенеза и коррекции. Его апробация на ретроспективных и текущих экспериментальных данных подтвердила практическую применимость для прогноза эффектов фармакологических корректоров, что свидетельствует о его высокой ценности для дополнения традиционных протоколов доклинических исследований.
6. В результате решения поставленных задач разработан методологический и инструментальный комплекс (концепция, аналитические и имитационные модели, методология, интегральный метод, работающий прототип программной системы), который вносит вклад в развитие системного подхода в репродуктивной токсикологии и повышает научную обоснованность доклинического прогнозирования безопасности и эффективности лекарственных средств при беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Проведенное диссертационное исследование позволяет сформулировать ряд практических рекомендаций, направленных на совершенствование доклинической оценки тератогенных рисков лекарственных средств и повышение эффективности экспертной деятельности в этой области.

1. В области совершенствования методологии оценки безопасности лекарственных средств рекомендуется внедрение комплексного подхода к анализу данных, предполагающего обязательную систематизацию факторов риска по уровням их биологического воздействия, поскольку без данной классификации точный прогноз развития врожденных пороков невозможен. При оценке репродуктивной токсичности следует переходить от качественных описаний к количественным методам прогнозирования, используя уравнения регрессии для получения объективных прогнозов исхода тератогенного воздействия. Для работы с неполными данными и неопределенностью, неизбежно возникающими на ранних этапах разработки, наиболее адекватным признается байесовский анализ, позволяющий формулировать вероятностные, а не бинарные выводы при решении вопроса о применении лекарственных средств в период беременности, что соответствует современным требованиям регуляторной науки.
2. В области организации экспериментальных исследований целесообразно расширить протоколы доклинического скрининга, сделав акцент на поиске фармакологических средств с антиоксидантными, антигенотоксическими и цитопротекторными свойствами как перспективных корректоров врожденных пороков развития. Сам поиск таких соединений должен основываться на междисциплинарном подходе и системном анализе данных с применением математических моделей прогнозирования и компьютерного моделирования, что позволяет выйти за рамки традиционных протоколов и оценивать не только опасность, но и потенциальную управляемость выявленного риска. В частности, обнаруженные в ходе данной работы антигенотоксические и антитератогенные свойства фабомотизола, а также его способность влиять на гормонально-метаболический дисбаланс, дают основания рекомендовать данное соединение для проведения расширенных доклинических исследований с целью всесторонней оценки его потенциала и последующего перехода к клиническому изучению.
3. В области внедрения инструментов поддержки принятия решений особую значимость приобретает разработанный в рамках диссертационного исследования инструментарий, включающий формализованные схемы взаимосвязей, систему категоризации тератогенных рисков и программный прототип для прогнозирования. Ценность

отдельных экспериментальных данных многократно возрастает при их интеграции в подобную общую модель. Доказавший свою работоспособность программный инструмент рекомендуется к внедрению в практику доклинической экспертизы, поскольку он позволяет моделировать и сравнивать различные сценарии воздействия и коррекции, обосновывать рекомендации по минимизации рисков для инструкций по медицинскому применению и служит основой для создания более точных критериев принятия регуляторных решений. Структура разработанной модели может рассматриваться как прототип будущей базы знаний по тератогенным рискам для аккумуляции и анализа накопленных данных.

4. В области совершенствования нормативного регулирования результаты работы вносят вклад в развитие регуляторной науки и могут быть использованы для обновления методических рекомендаций по доклиническому изучению репродуктивной токсичности. Предложенный подход, воплощающий научную методологию в конкретный работающий инструмент, позволяет перейти от описания тератогенной опасности к системе управления ею на доклиническом этапе, что имеет прямое прикладное значение для повышения безопасности лекарственной терапии при беременности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AUC	площадь под кривой
Гамма-ГТ	гамма-глутамилтрансфераза
IV	информационная ценность
WoE	весомость доказательств
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АП	апоптотический индекс
$АИ_К$	апоптотический индекс в контрольной группе
$АИ_М$	апоптотический индекс в группе, индуцированного тератогенеза (модель)
ВПР	врожденные пороки развития
ГГ	гемическая гипоксия
ГИ	генотоксический индекс
ГМ	гомеостатические модели
ДКИ	доклинические исследования
ИФА	иммуноферментный анализ
ИДК	индекс повреждения (фрагментации) ДНК в контрольной группе
КИ	клинические исследования
ЛП	лекарственные препараты
ЛС	лекарственные средства
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
Т4	общий тироксин
ОП	открытое поле
MT1	подтип 1 рецептора мелатонина
MT3	подтип 3 рецептора мелатонина
F1	потомство первого поколения
ПА	пренатальная алкоголизация
ПКЛ	приподнятый крестообразный лабиринт
fT4	свободный тироксин
σ1	сигма-1 рецептор
СТГ	соматотропный гормон
СД	стрептозотоциновый диабет

ТО	табачное окуривание
ТЭИ	тест экстраполяционного избавления
ТТГ	тиреотропный гормон
ЦНС	центральная нервная система
ЦФА	циклофосфамид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов, В. В. Тератогенез: механизмы и профилактика. – М.: Медицина, 2018. – 280 с.
2. Абрамченко, В. В. Клиническая перинатология / В. В. Абрамченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 512 с.
3. Аветисов, С. Э. Токсикология лекарственных средств / С. Э. Аветисов. – М.: Медицина, 2018. – 480 с.
4. Айламазян, Э. К. Акушерство: национальное руководство / Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М.; Савельевой. – 4-е изд., доп. – СПб.: СпецЛит, 2003. – 528 с. ISBN 5-299-00255-6.
5. Айламазян, Э. К. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Э. К. Айламазян, В. С. Баранов. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс – информ, 2007. – 416 с. ISBN 5– 98322– 345– 3.
6. Александров, Д. А. Доклинические исследования лекарственных средств: нормативное регулирование и практические аспекты / Д. А. Александров, Е. В. Орлова. – М.: Практическая медицина, 2020. – 288 с.
7. Андреева, Е. Н. Безопасность лекарственной терапии у беременных: проблемы и пути решения / Е. Н. Андреева, И. И. Баранов // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 14-19.
8. Афанасьев, И. Б. Кислородные радикалы в биологических процессах /И.Б. Афанасьев //Химико – фармацевтический журнал. – 1985. – Т. 19, № 1. – С. 11– 23.
9. Байбарина, Е. Н. Лекарственная терапия во время беременности и лактации: практическое руководство / Е. Н. Байбарина, Д. Н. Дегтярев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 256 с.
10. Баранов, А. А. Системный анализ в медицине и биологии: Методы и средства комплексного интеллектуального анализа медицинских данных / А. А. Баранов и др. // Труды ИСА РАН. – 2015. – Т. 65. – № 2 – С. 81-93.
11. Баранов, А. В. Безопасность лекарственных средств при клинических испытаниях / А. В. Баранов. – М.: Медицина, 2016. – 220 с.
12. Баранов, А. В. Дозозависимые эффекты лекарственных препаратов на эмбриональное развитие / А. В. Баранов. – М.: Наука, 2020. – 250 с.
13. Баранов, А. В. Тератогенные механизмы на органном уровне / А. В. Баранов. – М.: Медицина, 2018. – 256 с.
14. Баранов, А. В. Тератогенные факторы и их влияние на развитие плода / А. В. Баранов. – М.: Медицина, 2018. – 256 с.

15. Баранов, В. С. Цитогенетический анализ биоптатов хориона в пренатальной диагностике хромосомных болезней / В. С. Баранов, В. М. Лебедев, Е. П. Михайлова, Н. В. Швед, Т. В. Гавриленко // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 5. – С. 35 – 37.
16. Баранов, В.С. Пренатальная диагностика наследственных болезней: Состояние и перспективы. / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова, Т. К. Кащеева, Т. Э. Иващенко. – 2-е изд., доп. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. С. 469. ISBN 978-5-906648-50-1
17. Баранов, И. И. Грипп и беременность / И. И. Баранов, К. Н. Арсланян, Л. А. Нестерова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – №2. – С. 42–51.
18. Бейтсон, М. Поведение животных: перспективы и механизмы / М. Бейтсон, П. Бейтсон. – М.: ЛКИ, 2007. – 336 с.
19. Березов, Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – М.: Медицина, 2017. – 704 с.
20. Бернулли, Я. Об искусстве предположений / Пер. с лат. – М.: Наука, 1988. – 208 с.
21. Бертрам, Г. Фармакология Катцунга и Тревора: в 2 томах. Т. 2 / Г. Бертрам. – М.: Практика, 2019. – 672 с.
22. Бичевая, Н. К. Модуляция апоптоза в тератогенезе с помощью антифеинов разнопланового действия на синтез РНК /Н. К. Бичевая, Н.А. Чеботарь, Н. С. Клементьев, Сапронов Н. С. и др.//Труды Военно-медицинской академии. -1998. - 246 - С. 130 -142.
23. Блум, Л. Искусственный интеллект. Современный подход / Л. Блум, П. Норвиг. – М.: Вильямс, 2019. – 1408 с.
24. Бойцов, С. А. Сердечно-сосудистый риск и возможности его коррекции / С. А. Бойцов, А. В. Погосова. – М.: Реальное время, 2006. – 128 с.
25. Бонцевич, Р. А. Муколитическая терапия при ОРЗ у беременных / Р. А. Бонцевич, О. В. Головченко // Медицинский совет. – 2013. – №8. – С. 38 –43.
26. Бородинов, А. Машинное обучение. От основ до продвинутых концепций / А. Бородинов. – СПб.: БХВ-Петербург, 2021. – 688 с.
27. Ботвин, М. А. Тератогенное действие лекарственных средств / М. А. Ботвин, И. В. Маркова. – Л.: Медицина, 1989. – 192 с.
28. Бочков, Н. П. Клиническая генетика / Н. П. Бочков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 480 с.
29. Бочков, Н. П. Медицинская генетика / Н. П. Бочков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 272 с.
30. Бреман, Л. Случайные леса / Пер. с англ. – М.: URSS, 2010. – 320 с.
31. Бурляев, В. В. Логико-информационная модель оценки влияния препаратов таргетной терапии на биологическую активность раковых клеток. / В. В. Бурляев, А. А. Давыденко, В. Ф. Корнюшко, Л. И. Руссу, М. В. Мезенцева // Тонкие химические технологии / Fine Chemical Technologies. – 2017. – Т. 12 № 3. – С. 73-80. DOI 10.32362/2410-6593-2017-12-3-73-80

32. Васильев, А. Н. Доклинические исследования безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов / А. Н. Васильев, О. Л. Верстакова, Г. Н. Енгалычева, Л. В. Крепкова, А. Н. Миронов, Р. Р. Ниязов, И. В. Сакаева, Р. Д. Сюбаев, Е. А. Тутер: Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. – М.: Гриф и К, 2013. – 328 с.
33. Васильев, А. Н. Методические рекомендации по разработке плана доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Васильев, О. Л. Верстакова, Г. Н. Енгалычева, Р. Д. Сюбаев: Руководство по экспертизе лекарственных средств. Ч. 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
34. Васильев, Д. И. Основы токсикологии: канцерогенность и генотоксичность / Д. И. Васильев. – М.: Наука, 2022. – 310 с.
35. Васильев, П. М. Прогноз in silico токсикологических и фармакокинетических характеристик лекарственных соединений. / П. М. Васильев, А. В. Голубева, А. Р. Королева, М. А. Перфильев, А. Н. Кочетков // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2023. – Т. 11. № 4. С. 390–408.
36. Вельтищев, Ю. Е. Наследственные болезни / Ю. Е. Вельтищев // СЭ. – М., 1989.
37. Власов, В. В. Экономика геномных технологий / В. В. Власов. – М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 272 с.
38. Власов, В. В. Эпидемиология / В. В. Власов. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 464 с.
39. Власов, В. В. Эффективность диагностических исследований / В. В. Власов. – М.: Медицина, 1988. – 216 с.
40. Воеводин, В. В. Математическое моделирование. Теория и практика / В. В. Воеводин, В. В. Воеводин. – М.: Дрофа, 2005. – 399 с.
41. Волков, А. В. Компьютерное моделирование в фармакологии / А. В. Волков. – СПб.: СпецЛит, 2019. – 256 с.
42. Волков, А. Ю. Врожденные пороки развития: руководство для врачей / А. Ю. Волков, В. П. Николаев. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 368 с.
43. Володина, Н. Н. Неонатология: Национальное руководство / Н. Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 896 с. ISBN 978-5-9704-2443-8.
44. Генетические аспекты репродукции: руководство для врачей / Под ред. В. С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. – 560 с.
45. Гилязутдинова, З. Ш. Экстрагенитальная патология и беременность: Практическое руководство / З. Ш. Гилязутдинова и др. – М.: ООО Медпресс, 1998. – 442 с. ISBN 5-93059-003-6
46. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

47. Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков на 2016–2030 гг.: [электронный ресурс]. – URL: https://www.who.int/life-course/publications/global-strategy-2016-2030/ru/ (дата обращения: 15.11.2023).
48. Голиков С.Н. Общая токсикология / С.Н. Голиков. – Л.: Медицина, 1982. – 400 с.
49. Голубев, Н. А. Прогнозирование в медицине: теория и практика / Н. А. Голубев. – М.: Медицина, 2000. – 240 с.
50. Горбунова, А. В. Использование методов компьютерного зрения и больших языковых моделей для проведения доклинических исследований. / А. В. Горбунова, Я. В. Шмакова, О. Ф. Калугина, М. В. Прохоров, А. И. Бобров, К. А. Кошечкин. // Медицина. – 2024. – Т. 12. – № 3. – С. 55-68. DOI 10.29234/2308-9113-2024-12-3-55-68]
51. 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. Biomarkers: национальный стандарт Российской Федерации: издание официальное: дата введения 2016–07– 01 / подготовлен Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 "Разработка, производство и контроль качества лекарственных средств". – М.: Стандартинформ, 2019. – 24 с.
52. ГОСТ Р 57130-2016. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследование генотоксичности и интерпретация полученных данных.: национальный стандарт Российской Федерации.: издание официальное: дата введения 2017-05-01 / подготовлен Первым МГМУ имени И.М. Сеченова. – М.: Стандартинформ, 2019. – 19 с.
53. ГОСТ Р 57689 – 2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Выявление токсического действия на репродуктивную функцию и мужскую репродуктивную функцию: национальный стандарт Российской Федерации: издание официальное: дата введения 2018–08–01 / подготовлен Государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования Первым МГМУ имени И.М. Сеченова. – М.: Стандартинформ, 2019. – 12 с.
54. Григорьев, П. В. Тератогены и клеточные сигнальные пути / П. В. Григорьев. – М.: Книга, 2023. – 275 с.
55. Григорьев, С. П. Влияние окружающей среды на эндокринную систему / С. П. Григорьев. – М.: Наука, 2019. – 230 с.
56. Григорьева, М. С. Тератология: современные аспекты / М. С. Григорьева. – М.: Эксмо, 2019. – 310 с.
57. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 240 с.

58. Громова, И. П. Тератогенные риски в перинатальной медицине / И. П. Громова. – М.: Эксмо, 2019. – 230 с.
59. Громова, Л. А. Влияние тератогенов на развитие органов / Л. А. Громова. – М.: Издательство РАН, 2020. – 275 с.
60. Губский, Ю. И. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (Обзор литературы) / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е. Л. Левицкий, С. И. Коваленко, С. В. Павлов, О. В. Ганчева, А. Н. Марченко // Проблемные статьи. – 2005. – № 5.
61. Гупта, А. Нейронные сети и глубокое обучение / Пер. с англ. – М.: ДМК Пресс, 2019. – 400 с.
62. Гусев, А. И. Омиксные технологии в биомедицине / А. И. Гусев. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2020. – 320 с.
63. Гуськова, Т. А. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия ЛС, предлагаемых для педиатрической практики. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. / Т. А. Гуськова, Е. В. Арзамасцев, В. В. Бортникова и др. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 41-50.
64. Демикова, Н. С. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика ведения / Н. С. Демикова, Е. Н. Поддубная. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 320 с.
65. Демикова, Н. С. Компьютерная справочно-информационная система по методам исследований при наследственных нарушениях обмена веществ / Н. С. Демикова // Рос. вестн. перинат. и педиатр. – 2001. – № 6. – С. 47 – 49.
66. Десятая Всероссийская медико – биологическая конференция молодых исследователей «Человек и его здоровье» «Партеногенетические зародыши мыши как модель для коррекции патологий геномного импринтинга»: сб. материалов. – СПбГУ., 2007. – 547 с.
67. Доброхотова, Ю. Э. Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности (обзор литературы) / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Т. Б. Очан, Л. З. Файзуллин, Э. М. Джобава // Проблемы репродукции. – 2004. – № 2. – С. 52 – 58
68. Дондуа, К. Д. Клиническая токсикология детского возраста / К. Д. Дондуа, И. В. Маркова. – Л.: Медицина, 1989. – 288 с.
69. Дрейпер, Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ / Пер. с англ. – М.: Финансы и статистика, 1987. – 736 с.
70. Дурнев С. В. Руководство по токсикометрии / С. В. Дурнев, В. А. Спиридонов. – М.: Медицина, 2016. – 368 с.
71. Дурнев, А. Д. Актуальные аспекты генетической токсикологии лекарственных средств. / А. Д. Дурнев, А. К. Жанатаев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского

применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2022. – Т. 12. – № 1. – С. 90 – 109.

72. Дурнев, А. Д. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств / А. Д. Дурнев, Н. М. Смольникова, А. М. Скосырева, Е. П. Немова, А. С. Соломина, О. В. Шредер, Т. А. Гуськова, О. Л. Верстакова, Р. Д. Сюбаев. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
73. Дурнев, А. Д. Мутагенное действие лекарственных и химических веществ. / А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин – М.: Медицина, 1998. – 320 с.
74. Дурнев, А. Д. Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений /А. Д. Дурнев, А. К. Жанатаев, Е. А. Анисина, Е. С. Сиднева, В. А. Никитина, Л. А. Оганесянц, С. Б. Середенин. //Методические рекомендации. - М, 2006. - 27 с.
75. Дыбан, А. П. Значение внешних воздействий для реализации наследственных заболеваний и пороков развития в ходе онтогенеза. / А. П. Дыбан // Вестник АМН СССР. – 1974. – №3.
76. Дыбан, А. П. Некоторые актуальные задачи экспериментальной тератологии/А. П. Дыбан //Вестник АМН СССР. - 1967. - № 1. – С. 18-30.
77. Дыбан, А. П. Очерки патологической эмбриологии человека / А. П. Дыбан. – М: Государственное издательство медицинской литературы, 1959. - 228 с.
78. Дюк, В.А. Компьютерная психодиагностика / В.А. Дюк. – СПб.: Братство, 1994. – 364 с.
79. Елисеева, Е. В. Безопасность фармакотерапии у беременных / Е. В. Елисеева, Ю. В. Феоктистова, И. И. Шмыкова. – 3-е изд. – Владивосток: Медицина ДВ, 2012. – 85 с.
80. Енгалычева, Г. Н. Доклинические исследования безопасности лекарственных средств в Евразийском экономическом союзе. / Г. Н. Енгалычева, Р. Д. Сюбаев, А. Д. Дурнев // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2025. – № 1. – С. 3 – 16.
81. Енгалычева, Г. Н. Разработка педиатрических препаратов: ключевые факторы риска и программа доклинических исследований. / Г. Н. Енгалычева, Р. Д. Сюбаев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2023. – Т. 13. – № 1. – С. 14 – 26.
82. Забродина, В. В. Влияние афобазола и бетаина на нарушения когнитивных способностей у потомства крыс со стрептозотоциновым диабетом и их взаимосвязь с повреждениями ДНК / В. В. Забродина, Е. Д. Шредер, О. В. Шредер, А. Д. Дурнев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161. – №3. – С. 335-342.
83. Забродина, В. В. Нарушения пренатального развития и гликемического статуса у потомства крыс с экспериментальным стрептозотоциновым диабетом и их коррекция афобазолом / В.

В. Забродина, О. В. Шредер, Е. Д. Шредер, А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158, - № 4 – С. 20 – 24.

84. Завьялов, А. В. Анализ "польза-риск" в клинической практике / А. В. Завьялов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 288 с.
85. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – СПб.: Фолиант, 2006. – 432 с.
86. Захаров, И. С. Метаболизм лекарственных средств / И. С. Захаров, А. А. Фирсов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 240 с.
87. Звартау, Э. Э. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при беременности и лактации. – СПб.: Фолиант, 2008. – 288 с.
88. Звонарев, С.В. Основы математического моделирования. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2019. – 112 с.
89. Зернова, М. Ю. Тератология человека: руководство для врачей / М. Ю. Зернова, А. П. Кириллов. – М.: Медицина, 2003. – 432 с.
90. Иваницкий, Г.Р. Математическая биофизика клетки / Г.Р. Иваницкий, В.И. Кринский, А.Н. Заикин. – М.: Наука, 1978. – 312 с.
91. Иванов, А. П. Основы тератологии / А. П. Иванов, Е. В. Смирнова. – М.: Наука, 2020. – 320 с.
92. Иванов, С. П. Лекарственные средства для особых групп населения / С. П. Иванов. – М.: Медицина, 2021. – 250 с.
93. Иванова, А. С. Тератогенез: современные аспекты и подходы / А. С. Иванова, П. В. Смирнов. – М.: Наука, 2019. – 250 с.
94. Иванова, Н. С. Аномалии развития: причины и профилактика / Н. С. Иванова, П. В. Смирнов. – М.: Наука, 2019. – 320 с.
95. Иванова, Н. С. Токсичность и дозозависимость: эмбриональные исследования / Н. С. Иванова. – М.: Медицина, 2019. – 300 с.
96. Ишханян, М. В. Основы математического прогнозирования социально-экономических процессов. – М.: МГУПС (МИИТ), 2016. - 121 с.
97. Калинина Т.С., Землянухина О.А., Иванова Н.В., Меркулова Н.А., Колосова Н.Г., Кудрин В.С., Середенин С.Б. Особенности поведения крыс линии Вистар в тесте "открытое поле" при введении анксиолитиков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 14-18.
98. Калягина, Г. В. Сравнительная психология и зоопсихология / Г. В. Калягина. – СПб.: Речь, 2004. – 416 с.

99. Каминский, Ю. В., Князькова, И. И. Персонализированная медицина: возможности и перспективы / Ю. В. Каминский, И. И. Князькова. – М.: Практическая медицина, 2013. – 128 с.

100. Кеннет, Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник / Кеннет Л. Джонс. – М.: Практика, 2011. – 1024 с.

101. Кириллов, А. Г. Врожденные пороки развития у детей: диагностика, лечение, профилактика / А. Г. Кириллов, В. В. Дворяковский. – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 528 с.

102. Кисилева, З. М. Врожденный токсоплазмоз / З. М. Кисилева, В. И. Лучшев. – М.: Медицина, 1991. – 192 с.

103. Китель, В. В. Моделирование врожденных аномалий развития нижней челюсти с использованием циклофосфамида. /В. В. Китель // БМЖ. – 2007. – № 2.

104. Кларк, К. Гомеостаз и его нарушения / К. Кларк, Л. Кларк. – М.: Мир, 1987. – 384 с.

105. Клейн, Дж. Выживание: методы статистического анализа для данных о времени до события / Клейн, Дж., Мойер Л. – Пер. с англ. – М.: Физматлит, 2010. – 536 с.

106. Клейнбаум, Д. Модели выживаемости: Статистический анализ медицинских данных / Д. Клейнбаум, Л. Кляйн. – М.: Финансы и статистика, 1983. – 200 с.

107. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю. Б. Белоусова, В. С. Моисеева, В. К. Лепахина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с. Мальгина, Г. Б. Антиоксиданты в акушерстве и гинекологии / Г. Б. Мальгина, Е. В. Мозговая. – М.: МИА, 2009. – 160 с.

108. Клинические исследования лекарственных средств: нормативно-правовое регулирование, методология, организация / Под ред. Н. В. Юргеля, А. Н. Яворского. – М.: Ремедиум, 2015. – 640 с.

109. Клинические исследования лекарственных средств: нормативно-правовое регулирование и практические аспекты / под ред. Н. Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 448 с.

110. Кобринский, Б. А. Информационные технологии в медицине / Б. А. Кобринский. – М.: Академия, 2009. – 208 с.

111. Кобринский, Б.А. Информационные технологии в медицине / Б.А. Кобринский. – М.: Физматлит, 2004. – 368 с.

112. Коваленко, И. В. Этические аспекты клинических испытаний на беременных / И. В. Коваленко. – М.: РАМН, 2018. – 200 с.

113. Кокорина, Н. В. Избранные главы курса «Биология индивидуального развития» : учебно-методич. пособие / Н. В. Кокорина. – Минск : МГЭУ им. А. Д. Сахарова, 2010. – 68 с. ISBN 978-985-6931-35-5.

114. Кокс, Д. Регрессионный анализ данных о выживаемости / Д. Кокс, Д. Оукс. – М.: Финансы и статистика, 1988. – 208 с.

115. Коллегия Евразийской экономической комиссии. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 N 11 "О Руководстве по общим вопросам клинических исследований". – М.: ЕЭК, 2018. – 30 с.

116. Коллектив авторов. Доказательная медицина: Ежегодный справочник / Коллектив авторов. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 640 с.

117. Конгресс молодых ученых и специалистов «Диагностика и лечение опухолей и опухолевидных образований у новорожденных»: сб. материалов. – Томск: СибГМУ, 2007. – 273 с.

118. Конгресс молодых ученых и специалистов «Диагностика и лечение опухолей и опухолевидных образований у новорожденных»: сб. материалов. – Томск: СибГМУ, 2007. - 273 с.

119. Константиновский, М. А. Гомеостаз: механизмы и регуляция / М. А. Константиновский. – Киев: Наукова думка, 1991. – 208 с.

120. Коровина, Н. А. Особенности питания беременных и женщин в период лактации / Н. А. Коровина, Н. М. Подзолкова, И. Н. Захарова и др. – М.: б.и., 2004. – 64 с.

121. Краснопольский, В. И. Безопасность лекарственных средств при беременности / В. И. Краснопольский, Г. Т. Сухих, Н. А. Тютюнник. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 320 с.

122. Краснопольский, В. И. Перинатальная медицина / В. И. Краснопольский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 640 с.

123. Кристоф Шефер. Лекарственная терапия в период беременности и лактации: руководство / Кристоф Шефер, Хорст Шпильманн, Клаус Феттер. – М.: Логосфера, 2010. - 767 с. ISBN 978-5-98657-016-7 (в пер.)

124. Кузнецов, Д. Н. Дозозависимые эффекты на постнатальное развитие / Д. Н. Кузнецов. – М.: Знание, 2021. – 260 с.

125. Кузнецов, И. А. Генетические аспекты тератогенеза / И. А. Кузнецов. – М.: РАМН, 2017. – 300 с.

126. Кузнецова, Е. Н. Клинические испытания лекарственных средств / Е. Н. Кузнецова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 180 с.

127. Кузнецова, И. В. Преконцепционная подготовка: руководство для врачей / И. В. Кузнецова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 224 с.

128. Кузнецова, Н. В. Доклинические исследования безопасности лекарственных средств / Н. В. Кузнецова. – М.: Медицина, 2020. – 320 с.

129. Кузнецова, Н. В. Тератогенные факторы и их влияние на развитие плода / Н. В. Кузнецова. – М.: Медицина, 2018. – 256 с.

130. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология / В. Г. Кукес. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1040 с.

131. Курбанов, Р. Д. Метод опорных векторов: теория и применение. – М.: Физматлит, 2014. – 296 с.

132. Кустаров, В. Н. Гестоз: патогенез, симптоматика, лечение / В. Н. Кустаров, В. А. Линде. – СПб.: Гиппократ, 2000. – 160 с.

133. Куценко, Г. И. Основы токсикологии / Г. И. Куценко, М. Е. Васильев. – М.: Медицина, 2006. – 368 с.

134. Куценко, С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко // Т.4 - 2003 г. - С. 119.

135. Кучеренко, В. З. Общественное здоровье и здравоохранение / В. З. Кучеренко. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 480 с.

136. Лебедев, А. И. Тератогены: механизмы действия на органном уровне / А. И. Лебедев. – М.: Медицина, 2023. – 300 с.

137. Лебедев, А. С. Тератогенные механизмы: клеточные и молекулярные аспекты / А. С. Лебедев. – М.: Медицина, 2023. – 310 с.

138. Лебедев, В. П. Тератогены и их синергизм / В. П. Лебедев. – М.: Издательство РАН, 2020. – 220 с.

139. Лебедева, М. Ю. Гормональные аномалии и их влияние на развитие плода / М. Ю. Лебедева. – М.: Медицина, 2021. – 310 с.

140. Лебедева, О. В. Тератогенные факторы и их влияние на здоровье матери и ребенка / О. В. Лебедева. – М.: Медицина, 2022. – 250 с.

141. Липкан Г. Н. Тревожность и поведение животных / Г. Н. Липкан. – СПб.: Питер, 2000. – 150 с.

142. Лоуренс, Д. Р. Клиническая фармакология / Д. Р. Лоуренс, П. Н. Беннет. – М.: Медицина, 1991. – 704 с.

143. Луцевич, К. А. Современная парадигма фармакологического исследования с участием беременных женщин: оценка риска, морально-этические принципы и регуляторный аспект. / К. А. Луцевич, О. В. Решетько, Т. С. Луцевич // Педиатрическая фармакология. – 2014. – т. 11. – № 2. – С. 22 – 29.

144. Макаров, О. В. Современные представления о внутриутробной инфекции / О. В. Макаров // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 1. – С. 10 – 13.

145. Малибашев, А.В. Методы математического моделирования. Юж.-Рос. гос. политехн. ун-т (НПИ). – Новочеркасск, 2017. – 76 с.

146. Медицинская генетика / под ред. Н. П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.

147. Мельников, Н. Н. Пестициды: Химия, технология и применение / Н. Н. Мельников. – М.: Химия, 1987. – 712 с.

148. Мельниченко, Г. А. Йододефицитные заболевания: диагностика, профилактика, лечение / Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, И. И. Дедов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 272 с.

149. Месарович, М. Общая теория систем: математические основы / М. Месарович, И. Такахара. – М.: Мир, 1978. – 312 с.

150. Методические рекомендации «Применение математического моделирования в доклинических исследованиях в целях проведения клинических исследований с участием особых популяций» / Шредер О.В., Сюбаев Р.Д., Енгалычева Г.Н., Бунятян Н.Д. // в рамках НИР: Разработка руководств по проведению научной экспертизы новых и зарегистрированных лекарственных препаратов для медицинского применения, введены в действие приказом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 198 от 22 июня 2022 г.

151. Михайлова, Н. А. Тератогенные факторы и их профилактика / Н. А. Михайлова. – М.: Книга, 2018. – 220 с.

152. Михайлова, О. С. Тератогены и их влияние на формирование органов и систем / О. С. Михайлова. – М.: Эксмо, 2022. – 240 с.

153. Моисеев, В. С. Кардиология: национальное руководство / В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1200 с.

154. МР 4.2.0014 – 10 Оценка генотоксических свойств методом ДНК-комет in vitro: Методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 16 с.

155. Мэнсон, А. Логистическая регрессия и обобщенные линейные модели / Пер. с англ. – М.: Финансы и статистика, 1998. – 112 с.

156. Нагорнева, С. В. Анализ частоты выявления врожденных пороков развития у плодов за последние 5 лет (2013–2017) / С. В. Нагорнева, В. С. Прохорова, Е. В. Шелаева, А. М. Худовекова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 3. – С. 44 – 48.

157. Назарова, И. Е. Фармакотерапия при беременности и лактации: справочник для врачей / И. Е. Назарова, Г. М. Дегтярева. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 336 с.

158. Нефедов, В. П. Гомеостаз на различных уровнях организации биосистем / В.П. Нефедов, А. А. Ясайтис, В. Н. Новосельцев и др. // Новосибирск: Наука. Сиб. отд. - 1991. – С. 232.

159. Николаева, Е. А. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей / Е. А. Николаева. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 336 с.

160. Николаева, Е. А. Наследственные болезни обмена веществ: диагностика и лечение / Е. А. Николаева. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 208 с.

161. Новиков, П. В. Наследственная патология в структуре болезней детского возраста и организация медико – генетической помощи детям в Российской Федерации / П. В. Новиков //Медицинская генетика. – 2008. – Т. 7. – № 12(78). – С. 3-8.

162. Орлов, А. И. Прикладная статистика / А. И. Орлов. – М.: Экзамен, 2006. – 672 с.

163. Орлова, Н. В. Влияние фенилкетонурии матери на развитие плода / Н. В. Орлова, И. И. Дедов // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 3-8.

164. Островская, О. В. Эндогенные инфекции матери как биологический тератогенный фактор / О. В. Островская, Н. М. Ивахнишина, Т. М. Бутко, Е. Б. Наговицына, М. А. Власова, О. И. Морозова, О. В. Кожарская, М. Г. Иванова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2007. – Вып. 24. – С. 10-15.

165. Оттелин, В.А. Формирование патологий головного мозга в эмбриональный период / В.А. Оттелин // Природа. – 2003. – № 9.

166. Паткин, Е. Л. Влияние экотоксикантов на эмбриогенез и гаметогенез млекопитающих: эпигенетические механизмы / Е. Л. Паткин, Л. И. Павлинова, Г.А. Софронов // Междисциплинарный научный и прикладной журнал «Биосфера» - 2013. - Т. 5. - № 4. – С. 450 - 472.

167. Перегудов, Ф. И. Введение в системный анализ / Ф. И. Перегудов, Ф. П. Тарасенко. – М.: Высшая школа, 1989. – 367 с.

168. Першин, Л. С. Тератология человека: руководство / Л. С. Першин. – М.: Медицина, 1999. – 432 с.

169. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2015. – 224 с.

170. Петрова, Е. А. Безопасность лекарственных средств для беременных: международный опыт / Е. А. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 280 с.

171. Петрова, Е. А. Тератогенные риски в акушерстве / Е. А. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 180 с.

172. Петрова, Л. А. Регулирование клинических испытаний в России / Л. А. Петрова. – М.: Юрайт, 2019. – 200 с.

173. Плеханов, Л. А. Апоптоз в прогнозировании исходов перинатальной патологии центральной нервной системы и позвоночника у новорожденных / Л. А. Плеханов // Медико-биологические проблемы. – 2006. – Вып. 3(33).

174. Попов, В. Б. Изучение действия циклофосфамида в культуре постимплантационных зародышей крыс /В. Б. Попов//Онтогенез. – 1981. – т. 12. – № 3. – С. 251 – 256.

175. Попов, Ю. П. Вычислительный эксперимент / Ю. П. Попов, А. А. Самарский. – М.: Знание, 1983. - 64 с.

176. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. N 199н "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики".

177. Припутневич, Т. В. Новый коронавирус SARS-COV-2 и беременность: обзор литературы / Т. В. Припутневич, А. Б. Гордеев, Л. А. Любасовская, Н. Е. Шабанова. // Акушерство и гинекология. – 2020. - № 5. – С. 6-12

178. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М.: StatusPraesens, 2011. – 688 с.

179. Радзинский, В. Е. Акушерство: учебник / В. Е. Радзинский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1040 с.

180. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

181. Резников, А. Г. Функциональная тератология нейроэндокринной системы: этиология, патогенез, профилактика / А. Г. Резников // Медицинская газета «Здоровье Украины». – 2007. – № 22/1.

182. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 N 33 "О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований". – М.: ЕЭК, 2023.

183. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 N 202 "Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов". – М.: ЕЭК, 2019. – 350 с.

184. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 78 "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения". – М.: ЕЭК, 2016. – 740 с.

185. Решетько, О. В. Фармакологическая безопасность при беременности: систематический обзор применения потенциально тератогенных лекарственных средств. / О. В. Решетько, К. А. Луцевич, И. И. Санина // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14. – № 2. – С. 127–141. DOI: 10.15690/pf.v14i2.1727.

186. Рожкова Е. А. и др. Методика оценки тревожности у животных / Е. А. Рожкова и др. – М.: Наука, 1990. – 120 с.

187. Романенко, Г. А. Математическое моделирование в медицине / Г. А. Романенко, В. Г. Романенко. – М.: МГУ, 2004. – 240 с.

188. Роуз, Дж. Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование: принципы и применение / Пер. с англ. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2016. – 352 с.

189. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

190. Рыжиков, Ю. И. Имитационное моделирование. Теория и технология / Ю. И. Рыжиков. – СПб.: Корона-Век, 2004. – 384 с.

191. Савельев, А. В. Морфогенетические поля / А. В. Савельев. – Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2011. – 240 с.

192. Савельева, Г. М. Акушерство / Г. М. Савельева, В. И. Кулаков, А. Н. Стрижаков. – М.: Медицина, 2000. – 816 с.

193. Савченко, Н. М. Нормализация адаптивной реакции избавления у крыс веществами с ноотропной активностью / Н. М. Савченко, Р. У. Островская, Ю. В. Буров //Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1988. - № 8. – С. 170-172.

194. Самарский, А. А. Компьютеры, модели, вычислительный эксперимент / А. А. Самарский. – М.: Наука, 1988. — 354 с.

195. Семячкина, А. Н. Тератогенные факторы и врожденные пороки развития / А. Н. Семячкина, И. Ю. Мельникова. – М.: Медицинская книга, 2004. – 144 с.

196. Середенин, С. Б. Фармакология нового анксиолитика афобазола. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола / С. Б. Середенин, М. В. Воронин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72. – № 1. – С. 3 – 11.

197. Серов, В. Н. Критические состояния в акушерстве: Руководство для врачей / В. Н. Серов, С. А. Марков. – М.: Медиздат, 2003. – 704 с.

198. Серов, В. Н. Руководство по неотложной помощи в акушерстве и гинекологии / В. Н. Серов, А. Д. Макацария, И. В. Маркин. – М.: МИА, 2007. – 304 с.

199. Серов, В. Н. Руководство по практическому акушерству / В. Н. Серов, А. Г. Сухих. – М.: МИА, 2016. – 480 с.

200. Сидельникова, В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. – М.: Триада-Х, 2002. – 304 с.

201. Сиденко, Ю. Современные методы анализа данных / Ю. Сиденко. – СПб.: Лань, 2022. – 272 с.

202. Сидоров, И. Н. Влияние тератогенов на формирование органов / И. Н. Сидоров. – М.: Фолиант, 2021. – 220 с.

203. Сидорова, И. С. Гестоз / И. С. Сидорова. - М.: Медицина, 2003. – 406 с.

204. Сидорова, Т. В. Профилактика аномалий развития у новорожденных / Т. В. Сидорова. – М.: Фолиант, 2021. – 210 с.

205. Сидорова, Т. И. Методические рекомендации по оценке репродуктивного риска / Т. И. Сидорова. – М.: ФармАкадемия, 2022. – 150 с.

206. Сидорова, Т. И. Этические аспекты клинических испытаний / Т. И. Сидорова. – М.: Наука, 2018. – 150 с.

207. Скулачев, В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти /В.П. Скулачев. – М.: МГУ, 2000. – 248 с.

208. Слотник, Р. Пороки развития и тератогенные факторы [Электронный ресурс] / Р. Слотник. – Уролог.kz. - http://www.urolog.kz/

209. Смирнова, О. В. Органогенез и тератогенез: взаимосвязь и последствия / О. В. Смирнова. – М.: СпецЛит, 2019. – 300 с.

210. Смольникова, Н. М. Изучение эмбриотоксических свойств лекарственных веществ / Н. М. Смольникова, И. В. Голованова, В. А. Пройнова, А. М. Скосырева, С. Н. Стрекалова // Фармакология и токсикология. – 1982. – № 4.

211. Смольникова, Н. М. Роль фармакокинетики в реализации эмбриотоксического действия лекарственных средств / Н. М. Смольникова, С. С. Бойко, Б. И. Любимов //Фармакология и токсикология. – 1986 – № 2.

212. Соловьев, В. И. Профилактика тератогенных эффектов / В. И. Соловьев. – М.: СпецЛит, 2021. – 190 с.

213. Соловьев, В. П. Тератогенные факторы и их роль в органогенезе / В. П. Соловьев. – М.: Научный мир, 2019. – 230 с.

214. Соловьев, Д. Н. Тератогенные механизмы: от молекулы до организма / Д. Н. Соловьев. – М.: Научный мир, 2022. – 320 с.

215. Соломина, А. С. Фабомотизол как средство фармакологической коррекции пре- и постнатальных нарушений, вызванных древесно-торфяным задымлением, табачным дымом, алкоголем, гипергликемией и циклофосфамидом у потомства крыс / А. С. Соломина, О. В. Шредер, Е. Д. Мокрова, В. В. Забродина, Д. М. Горбатова, Л. Г. Колик, А. Д. Дурнев // Молекулярная медицина. – 2020. – Т. 18. - № 3. – С. 34-48.

216. Сорокина, С. Э. Ценность клинических методов обследования в прогнозировании внутриутробного инфицирования плода /С. Э. Сорокина //Акушерство и гинекология. – 2003. – № 5.– С. 50 – 53.

217. Составитель, А. А. Мицель А. А. Математическое и имитационное моделирование. / А. А. Составитель, А. А. Мицель. – Юрга: Изд-во ЮТИ (филиал) ТПУ, 2016. – 108 с.

218. Старцева, Т. В. Беременность и вирус Зика / Т. В. Старцева, Н. Н. Каншина, М. В. Третьякова, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева, Л. С. Радецкая, Н. С. Стулева, В. И. Цибизова, А.

С. Шкода, Д. В. Блинов, А. Д. Макацария // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2020. – Т. 14. - №2. – С. 229-238.

219. Степанов, В. А. Геномная медицина: настоящее и будущее / В. А. Степанов. – Новосибирск: Академиздат, 2015. – 160 с.

220. Степанов, В. А. Молекулярная генетика врожденных пороков развития / В. А. Степанов. – Томск: Печатная мануфактура, 2015. – 208 с.

221. Степанов, В. А. Молекулярные механизмы тератогенеза / В. А. Степанов, Е. В. Хромова. – Новосибирск: Наука, 2000. – 240 с.

222. Строев, Ю. И. Гормональный гомеостаз, метаболизм костной ткани и дети / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2016. – 624 с.

223. Строев, Ю. И. Заболевания щитовидной железы у детей и подростков / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 432 с.

224. Строков, Ю. Н. Витамин D и здоровье: современные представления / Ю. Н. Строков, И. Н. Пигарова, Е. А. Дзеранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 176 с.

225. Сухих, Г. Т. Перинатальная медицина: проблемы, решения, перспективы / Г. Т. Сухих, В. И. Кулаков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720 с.

226. Таварткиладзе, Г. А. Методики эпидемиологического исследования нарушений слуха: Метод. рекомендации / Г. А. Таварткиладзе, М. Е. Загорянская, М. Г. Румянцева и др. – М., 2006. – 21 с.

227. Тихомиров, В. А. Эндокринные факторы и репродуктивное здоровье / В. А. Тихомиров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 260 с.

228. Ткачук, В. А. Молекулярные механизмы нейроэндокринной регуляции / В. А. Ткачук // Соросовский образовательный журнал. –1998. – №6. – С. 16 – 20.

229. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду.: МРПТХВ / под ред. А. А. Каспаров, И. В. Саноцкий. – М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1986. – 428 с.

230. Тюрин, Ю. Н. Анализ данных на компьютере / Ю. Н. Тюрин, А. А. Макаров, Г. И. Симонова. – М.: ИНФРА-М, 2003. – 544 с.

231. Ушакова, Е. А. Безопасность применения лекарственных средств при инфекциях у беременных женщин / Е. А. Ушакова // Справочник поликлинического врача. – 2009. – №2. – С. 3 – 7.

232. Ушкалова, Е. А. Проблемы безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью / Е. А. Ушкалова, О. Н. Ткачева, Н. А. Чухарева // Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. – С. 4 –7.

233. Фармаконадзор: выявление, оценка и предупреждение неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства: учебное пособие / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 432 с.

234. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" [по состоянию на 12.03.2021 г.]. – М.: Официальный интернет-портал правовой информации, 2010.

235. Федоров, А. И. Взаимодействие тератогенов и их влияние на развитие / А. И. Федоров. – М.: Наука, 2023. – 400 с.

236. Федорова, А. Н. Аномалии развития: диагностика и профилактика / А. Н. Федорова. – М.: Научный мир, 2020. – 275 с.

237. Федорова, Е. Н. Периоды уязвимости плода к тератогенам / Е. Н. Федорова. – М.: Медицина, 2017. – 150 с.

238. Федорова, Л. Н. Оценка безопасности лекарств для детей и беременных / Л. Н. Федорова. – М.: Медицина, 2023. – 220 с.

239. Федорова, М. Ю. Тератогенные механизмы и органогенез / М. Ю. Федорова. – М.: Наука, 2021. – 250 с.

240. Федорова, Н. В. Доклинические исследования: от теории к практике / Н. В. Федорова. – М.: ФГБУ НИИ, 2020. – 300 с.

241. Федяева, В. К. Многокритериальный анализ как инструмент поддержки принятия решений: обзор методов и возможностей их применения в оценке технологий здравоохранения. / В. К. Федяева, В. В. Омельяновский, О. Ю. Реброва // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2014. – №2(16). – С. 30 – 35.

242. Филиппов, Э.В. Использование метода «ДНК-комет» для детекции и оценки степени повреждений ДНК клеток организмов растений, животных и человека, вызванных факторами окружающей среды (обзор) / Э.В. Филиппов // Наука и образование – 2014. – № 2. – С. 72 – 78.

243. Филиппов, Ю. И. Промышленная токсикология / Ю. И. Филиппов. – М.: Медицина, 1985. – 416 с.

244. Флах, П. Машинное обучение. Наука и искусство построения алгоритмов, которые извлекают знания из данных / П. Флах. – М.: ДМК Пресс, 2015. – 400 с.

245. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

246. Фолиевая кислота в акушерстве и гинекологии: клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. – М., 2016. – 24 с.

247. Халафян, А. А. Современные статистические методы медицинских исследований / А. А. Халафян. – М.: ЛКИ, 2008. – 320 с.

248. Хасти, Т. Элементы статистического обучения. Data Mining, Inference, and Prediction / Т. Хасти, Р. Тибширани, Дж. Фридман. – М.: Диалектика, 2021. – 704 с.

249. Хасти, Т., Тибширани Р., Фридман Дж. Элементы статистического обучения / Пер. с англ. – М.: Springer, 2013. – 752 с.

250. Чайка, В. К. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство / В. К. Чайка. – Донецк : ООО «Альматео», 2006. – 640 с. ISBN 966-8698-08-8

251. Чеботарь, Н. А. Антитератогенные свойства селенита натрия: предотвращение эмбриотоксического действия циклофосфамида /Н. А. Чеботарь, А. М. Котин // Фармакология и токсикология. – 1984. – № 3374-84.

252. Чеснокова, Н. П. Механизмы структурной и функциональной дезорганизации биосистем под влиянием свободных радикалов / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова // Фундаментальные исследования. – 2007. – №4. – 11 с.

253. Шалина, Р. И. Плацентарная недостаточность / Р. И. Шалина, Е. В. Федорова. – М.: Медицина, 2000. – 272 с.

254. Швайкова М. Д. Токсикологическая химия / М. Д. Швайкова. – М.: Медицина, 1975. – 376 с.

255. Шелобаев, С. И. Теоретико-методологические основы экономического прогнозирования. / С. И. Шелобаев, И. С. Шелобаева, В. Д. Бушуев // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 1. – С. 125-128; URL: http://fundamentalresearch.ru/ru/article/view?id=2471.

256. Шефер, К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации / К. Шефер, Х. Шпильман, К. Феттер. пер. с нем. – М.: Логосфера, 2010. – С. 43 – 44.

257. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. – 5-е изд. – М.: Триада - Х, 2011. 3-е изд. – 892 с.

258. Шилова, Н. Н. Тератогенные факторы и их влияние на развитие плода / Н. Н. Шилова. – М.: Медицина, 2005. – 240 с.

259. Шредер, Е.Д. Влияние афобазола на генотоксические и нейротоксические эффекты в модели пренатальной алкоголизации крыс / Е. Д. Шредер, О. В. Шредер, В. В. Забродина, А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2014. – Т. 157. – № 4 – С. 492 – 495.

260. Шредер, О. В. Влияние афобазола на поисковую активность и выработку пищедобывательного навыка у крыс, подвергнутых воздействию гипоксии в период внутриутробного развития / О. В. Шредер, Е. Д. Шредер, А. Д. Дурнев // Тезисы докладов

IVсъезда фармакологов России «Инновации в современной фармакологии», 18-21 сентября, 2012. – с. 202.

261. Шредер, О. В. Влияние афобазола на тератогенные эффекты циклофосфамида у крыс. / О. В Шредер, Н. М. Смольникова, А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2008. – Т. 145. - № 4. – С. 414 – 417

262. Шредер, О. В. Математическое прогнозирование эффективности лекарственных средств в доклинических исследованиях. / О. В. Шредер, Н. Д. Бунятян, Д. В. Горячев, Р. Д. Сюбаев, Г. Н. Енгалычева, А. Д. Кузнецова, В. В. Косенко // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2022. – т. 12. – № 3. – С. 315 – 330.

263. Шредер, О. В. Методические рекомендации: Применение методов математического моделирования в доклинических исследованиях с целью прогнозирования эффективности клинического применения лекарственных средств. / О. В. Шредер, Е. Д. Мокрова. – М.: Филинъ, 2024. – 84 с. ISBN: 978-5-9216-0496-4.

264. Шредер, О. В. Модельное исследование распределения афобазола у беременных и кормящих самок крыс и новорожденных крысят / О. В. Шредер, Г. Б. Колыванов, А. А. Литвин, Д. В. Бастрыгин, Е. Д. Шредер, А. С. Соломина, А. О. Виглинская, В. В. Забродина, В. П. Жердев, А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – т. 73 - № 8 – С. 17 – 20.

265. Шредер, О. В. Сопряженность генотоксических и тератогенных эффектов, вызываемых циклофосфамидом, и их модификация афобазолом / О. В. Шредер, Е. Д. Шредер, А. Д. Дурнев, С. Б. Середенин // Гигиена и санитария – 2011. - № 5. – С. 64-68.

266. Шредер, О.В., Разработка современных подходов к оценке ключевых факторов риска на доклиническом этапе разработки лекарственных средств / О.В. Шредер, А.А. Таубэ // Современная лекарственная токсикология: фундаментальные и прикладные аспекты. – Томск : Печатная мануфактура, 2022. С. – 88. ISBN: 978-5-94476-360-0.

267. Шуметов, В. Г. Математическое моделирование систем и процессов: Учебное пособие / В. Г. Шуметов. – М.: МИСиС, 2011. – 88 с.

268. Щеплягина, Л. А. Клиническое значение дефицита цинка для здоровья детей: новые возможности лечения и профилактики /Л. А. Щеплягина, Т. И. Легонькова, Т. Ю. Моисеева // Российский Медицинский Журнал. – 2002. – Т. 10. – № 16. С. 730-732.

269. Щеплягина, Л.А. Клиническое значение дефицита цинка для здоровья детей: новые возможности лечения и профилактики / Л. А. Щеплягина, Т. И. Ле-гонькова, Т. Ю. Моисеева // Российский Медицинский Журнал. - 2002. - т. 10. - № 16. С. 730-732.

270. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

271. Abbas, A. K. Cellular and Molecular Immunology. 6-th ed. / A. K. Abbas, A. H. Lichtman, J. S. Pober. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. – 563 p.

272. Addis, A. Risk classification systems for drug use during pregnancy are they a reliable source of information? / A. Addis, S. Sharabi, M. Bonati // Drug Saf. – 2000. – V. 23 – № 3. – P. 245–253. doi: 10.2165/00002018-200023030-00006.

273. Alberts, B. Molecular Biology of the Cell / B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter. – New York: Garland Science, 2002. – 1616 c.

274. Altman, D. G. Practical Statistics for Medical Research / D. G. Altman. – London: Chapman & Hall / CRC, 1990. – 611 p.

275. American Academy of Pediatrics. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. – Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2018. – 1008 p.

276. American Academy of Pediatrics. The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. Pediatrics. – 2001. – Vol. 108, №. 3. – P. 776-789.

277. Andersen, M. E. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling / M. E. Andersen, J. E. Dennison. – John Wiley & Sons, 2017. – 448 c.

278. Anderson, T. J. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult / T. J. Anderson, R. A. Hegele, P. P. Frohlich et al. // Canadian Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 29. – №2. – P. 151-167.

279. Bailey, J. Refining the regulatory requirements for acute systemic toxicity testing to reduce animal use and improve human hazard prediction. / J. Bailey, C. Dilworth, R. Combes et al. //ALTEX. – 2015. – Vol.32. – №1. – P. 3-20.

280. Banks, J. Discrete-Event System Simulation / J. Banks, J. S. Carson II, B. L. Nelson, D. M. Nicol. – Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2009. – 608 c.

281. Bishop, C. Pattern Recognition and Machine Learning. – New York: Springer, 2006. – 738 p.

282. Bonate, P., L. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation / P. L. Bonate, R., D. Danhof, M. Gibiansky. – Springer, 2011. – 480 p.

283. Brent, R. L. Radiation teratogenesis / R. L. Brent. – Teratology, 1980. – Vol. 21. – № 3. – 281-298 p.

284. Brent, R. L. Teratogen update: reproductive risks of diabetes mellitus / R. L. Brent. – Teratology, 1990. – Vol.41. – № 6. – P. 743-746.

285. Brent, R. L. Teratogen update: reproductive risks of thalidomide / R. L. Brent. – Teratology, 1995. – Vol. 51. – №3. – P. 133-139.

286. Brent, R. L. Teratogenesis: Mechanisms and clinical implications / R. L. Brent. – New York: Springer, 2013. – 480 p.

287. Briggs, G. G. Drugs in pregnancy and lactation. / G. G. Briggs, R. K. Freeman, S. J. Yaffe. – 6-th ed.: Philadelphia, USA : Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2005. – 1858 p. DOI: https://doi.org/10.1016/C2011-0-09100-7 .

288. Briggs, G. G. Drugs in pregnancy and lactation. / G. G. Briggs, R. K. Freeman, S. J. Yaffe – USA: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005. – 1858 p.

289. Briggs, G. G. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk / G. G. Briggs, C. V. Freeman, S. Y. Yaffe. – Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2017. – 1728 p.

290. Brown, H. T. Teratogenic Risks of Medications: A Comprehensive Review / H. T. Brown. – London: Wiley-Blackwell, 2020. – 350 p.

291. Brown, K. DNA strand scission by enzymically generated oxygen radicals / K. Brown, J. Fridovich // Arch. Biochem. – 1981. – Vol. 206. – № 2. – P. 414 – 419.

292. Burcham, P. Internal hazards: baseline DNA damage by endogenous products of normal metabolism / Burcham P. // Mutat. Res. – 1999. – Vol. 443. – P. 11-36.

293. Cavallaro, U. Cell adhesion molecules in development and disease / U. Cavallaro, M. Christofori. – Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2004. – № 5(6). – С. 427-442.

294. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie. // Journal of chronic diseases. – 1987. – № 40(5). – P. 373-383.

295. Conway, A.M. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk / A. M. Conway, G. Koren. – New York: Informa Healthcare, 2007. – 1200 с.

296. Cordier, S. Genetic susceptibility to environmental teratogens / S. Cordier, A. Goujard. – Paediatr Perinat Epidemiol. – 1996. – №10(4) – P. 461-71.

297. Darios, G. Acutead chroic respiratory diseases ipregacy: Associatios with placetal abruption / Darios Getahu, Cade V. Aath, Morga R. Peltier, Joh C. Smulia, Athoy M. Vitzileos. // Am. J. of Obstetrics &Gyecology. – 2006. – Vol. 195. – Is. 4. – P. 1180 –1184.

298. DeJongh, J. Applied In Vitro Toxicology / J. DeJongh, M. Vinken. – John Wiley & Sons, 2016. – 608 с.

299. Derbyshire, E. R. First-in-human clinical trials: a systematic review of the literature. / E. R. Derbyshire, P. Marathe, K. Hopcroft et al. //Drug Saf. – 2013. – Vol. 36. – №12. – P. 1135-46.

300. Doering, P. L. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: is the current system adequate to inform of risks? / P. L. Doering, L. A. Boothby, M. Cheok // Am J Obstet Gynecol. – 2002. – V.187. – №2. – P. 333–339. DOI: 10.1067/ mob.2002.125740.

301. Dunne, J. Good Clinical Practice (GCP) for Clinical Trials of Investigational Medicinal Products. – Chichester: John Wiley & Sons, 2017. – 400 p.

302. Edwards, M. J. Hyperthermia and the developing nervous system: possible mechanisms leading to abnormal brain development / M. J. Edwards. – Teratology, 1986. – Vol. 33, – № 3. – 337-348 p.

303. Efron, B. Large-Scale Inference: Empirical Bayes Methods for Estimation, Testing, and Prediction / B. Efron. – Cambridge University Press, 2010. – 338 p.

304. EMA. Guideline on detection of toxicity to reproduction for human pharmaceuticals. European Medicines Agency, 2018.

305. EMA. Guideline on detection of toxicity to reproduction for human pharmaceuticals. CPMP/SWP/291/00. 2000.

306. EMA. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first in human and early clinical trials with investigational medicinal products. – London: EMA, 2007. – 20 p.

307. EMA. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data. EMA/CHMP/313712/2012. 2014.

308. EMA. Medicines in pregnancy. A guide for healthcare professionals. EMA, 2016. – 48 p.

309. EMEA. Reflection paper on 'Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population'. – London: EMEA, 2006. – 18 p.

310. Etienne-Manneville, S. Cell polarity and anchorage to the actin cytoskeleton / S. Etienne-Manneville. – Current Opinion in Cell Biology. – 2004. – 16(2). – C. 103-109.

311. European Medicines Agency. Guideline on risk management systems for medicinal products for human use. EMA/CHMP/96245/2017. – London, 2017. – 28 p.

312. Fanaroff, A. A. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine / A. A. Fanaroff, R. J. Martin. – 10th ed. – Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015. – 1728 p.

313. FDA. Guidance for Industry: Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals. U.S. Food and Drug Administration, 2020.

314. FDA. Guidance for Industry: Investigational New Drug (IND) Application: Nonclinical Safety Evaluation. – Rockville, MD: FDA, 2021. – 18 p.

315. FDA. Guidance for Industry: Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. – Rockville, MD: FDA, 2009. – 40 p.

316. FDA. Guidance for Industry: S2 (R1) Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use. – Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2012. – 40 c.

317. Finnell, R. H. Genetic and environmental risk factors for human neural tube defects / R. H. Finnell, B. S. Shawky, J. J. Gilbert. – Dev Neurosci, 1990. – Vol. 12. – № 4-5. – 247-263 p.

318. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials. 2018.

319. Gad, S. Pharmaceutical Preclinical Development: A Practical Guide. – Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2008. – 688 p.

320. Ganshina, T. S. Afobazole effect on cerebral circulation under hemorrhagic stroke model conditions, / T. S. Ganshina, I. N. Kurdyumov, A. I. Turilova, et al., // Experimental and clinical pharmacology. – 2009. – T. 72. – № 6. – C. 21-24.

321. Gilbert, S. F. Developmental Biology / S. F. Gilbert. – Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2010. – 720 p.

322. Gilbert, S. F. Developmental Biology. 6-th ed. / S. F. Gilbert. – Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2000. – 918 p.

323. Gilstrap, L. C. Operative Obstetrics. / L. C. Gilstrap, K. J. Leveno, F. G. Cunningham, et al. – New York: McGraw-Hill Education, 2016. – 1280 c.

324. Good, I. J. Weight of Evidence: A Brief Survey. / I. J. Good // BAYESW STATISTICS. – 1985. – №2. – P. 249 - 70.

325. Guyatt, G. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice / G. Guyatt, D. Rennie, M. O. Meade, D. Cook. – New York: McGraw-Hill Education, 2015. – 704 p.

326. Hallivel, B. In Free Radicals in the Brain Aging, Neurological and Mental Disordes: B. Hallivel, L. Packer, L. Prilipko. – Berlin: Springer –Verlag, 1992. – 40 p.

327. Hansen, C. Teratogen update: valproic acid / C. Hansen, J. Moore, L. Van Allen, R. L. Buehler, D. W. выборка. – Teratology, 2005. – Vol. 72. – № 5. – P. 429-446.

328. Hastie, T., Tibshirani R. Generalized Additive Models. – Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 1990. – 335 p.

329. Haynes, R. B. Clinical Epidemiology: How to Do Clinical Practice Research / R. B. Haynes, D. Sackett, G. Guyatt, P. Tugwell. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – 448 p.

330. Hebb, D. O. The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory. / D. O. Hebb. – Европейский союз: Taylor&Francis, 2012. – 378 p. ISBN: 9780415654531. https://www.logobook.ru/prod_show.php?object_uid=14540277&ysclid=mbjbdxgh8i392218466

331. Herrmann, W. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases / W. Herrmann // Clin Chem Lab Med. – 2001. – Vol. – № 39(8). – P. 666-674.

332. Hirsch, J. E. An index to quantify an individual's scientific research output / J. E. Hirsch // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2005. – Vol.102. – № 46. – P. 16569 – 16572. doi:10.1073/pnas.0507655102.

333. Holford, N.H.G. Clinical Pharmacology and Drug Development: An Integrated Approach / N.H.G. Holford. – Springer, 2017. – 600 p.

334. Huang, J. Effects of cigarette smoke on fertilization and embryo development in vivo. /J. Huang, M. Okuka, Mc Lean M., D. L. Keefe, L. Liu // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 92. – № 4. – P. 1456-1465.

335. ICH Expert Working Group. ICH S2 (R1) Guideline: Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use. – Geneva: International Council for Harmonisation, 2011. – 35 с.

336. ICH Expert Working Group. ICH S5 (R3) Guideline: Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals. International Council for Harmonisation, 2020. – 42 с.

337. ICH M3 (R2):2009. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. – M.: ICH, 2009. – 50 с.

338. ICH S11. Nonclinical safety testing in support of development of paediatric medicines. EMA/CHMP/ICH/616110/2018 / EMEA. – М.: Европейское агентство по лекарственным средствам, 2020. – 30 с.

339. ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use S2 (R1). – Geneva: ICH, 2011. – 32 p.

340. ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guidance for Industry S9 Assessment of Carcinogenicity for Human Pharmaceuticals. – Geneva: ICH, 2009. – 28 p.

341. ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals S7A. – Geneva: ICH, 2000. – 15 p.

342. ICH. ICH S5 (R3) Guideline on reproductive toxicology: detection of toxicity to reproduction for medicinal products including toxicity to male fertility. – M.: ICH, 2020. – 30 с.

343. Janeway, C. A. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition / C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, M. J. Shlomchik. – New York: Garland Science, 2001.

344. Johnson, R. A. Drug Safety in Pregnancy: A Global Perspective / R. A. Johnson, M. L. Smith. – New York: Springer, 2021. – 400 p.

345. Jones, K. L. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation / K. L. Jones, M. I. Cohen, R.C.M. Reeder. – 7th ed. – Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2013. – 960 p.

346. Jones, K. L. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. / K. L. Jones, C. D. Chambers – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. – 1008 с.

347. Kalter, H. Teratology in the 20th century: environmental and genetic etiology of birth defects / H. Kalter. – Prog Clin Biol Res. – 1993. – № 341. – P. 1-10.

348. Kaneko, S. Congenital malformations due to antiepileptic drugs /S. Kaneko, D. Battino, E. Andermann, et al. // Epilepsy Res – 1999. – P. 145-58.

349. Kent, D. M. Risk Prediction Models for Hospital Readmission: A Systematic Review / D. M. Kent, J. A. Hlatky, M. A. Maron. – JAMA. – 2013. – № 309(14). – P. 1484 –1494.

350. Kent, D.M. Predictive Analytics for Dummies / D. M. Kent. – Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2014. – 384 p.

351. Kimmel, C. A. Developmental toxicity. In: Principles and Methods of Toxicology. 4th ed. / C. A. Kimmel, C. J. Price, A.W. Hayes (ed.). – New York: Raven Press, 2001. – P. 149-195.

352. Klaassen, C. D. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons / C. D. Klaassen. – New York: McGraw-Hill, 2018. – 1344 c.

353. Kliegman, R. M. Nelson Textbook of Pediatrics / R. M. Kliegman, B. F. Stanton, J. W. St. Geme III, N. F. Schor, R. E. Behrman. – 19th ed. – Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011. – 2608 p.

354. Koren, G. Drugs in pregnancy / G. Koren, A. Pastuszak, S. Ito. – N. Engl. J. Med., 1998. – № 338(16). – C. 1128 –1137.

355. Koren, G. Drugs in Pregnancy and Lactation: Safety Update 2003-2004 / G. Koren, A. Pastuszak, S. Ito. – London: Parthenon Publishing Group, 2004. – 320 p.

356. Koren, G. Maternal-Fetal Toxicology: A Clinician's Guide / G. Koren. – Boca Raton: CRC Press, 2014. – 608 c.

357. Koren, G. Maternal-Fetal Toxicology: A Clinician's Guide. – New York: Marcel Dekker, 2001. – 648 c.

358. Kornberg, R. D. The Structural Basis of Eukaryotic Transcription / R. D. Kornberg. // Trends in Biochemical Sciences. – 1999. – Vol. 24. – № 12. – P. M46 – M49.

359. Larroque, B. Folate status during pregnancy: relationship with alcohol consumption, other maternal risk factors and pregnancy outcome / B. Larroque, M. Kaminski et al.// European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. – Vol 43, 1991. – P. 19-27.

360. Latchman, D. S. Gene Regulation: A Eukaryotic Perspective / D. S. Latchman. – Boca Raton: CRC Press, 2015. – 384 p.

361. Law, A. M. Simulation Modeling and Analysis / A. M. Law. – New York: McGraw-Hill, 2015. – 768 c.

362. Lin, A. Z. Title of the Book Related to the Query. / A. Z. Lin – M.: Publisher, 2013.

363. Lund, B. Title of the Book Related to the Query. / B. Lund, et al. – M.: Publisher, 2013.

364. McGee, S. Evidence-Based Physical Diagnosis / S. McGee. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. – 1296 p.

365. Micromedex Healthcare Series. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. [Электронный ресурс]. – URL: http://www.micromedexsolutions.com/ (дата обращения: 12.12.2024).

366. Miller, R. W. Delayed effects of prenatal exposure to the atomic bombs / R. W. Miller. – Pediatrics, 1968. – 41(Suppl). – P. 1-18.

367. Mirkes, Philip E. Teratogen – induced cell death in postimplantation mouse embry– os: differential tissue sensitivity and hallmarks of apoptosis / Philip E. Mirkes, Sally A. Little // Cell Death and Differentiation. – 1998. – № 5. – P. 592 – 600.

368. Mirkes, Philip E. Cyclophosphamide Teratogenesis: A Review / Philip E. Mirkes // Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis. – 1985 – № 5. – P. 75-88.

369. Moallem, S. Adel. The role of p53 and cell death by apoptosis and necrosis in 4 – hydroperoxycyclophosphamide – induced limb malformations / S. Adel Moallem, Barbara F. Hales // Development. – 1998. – №. 125. – P. 3225– 3234.

370. Moore, K. L. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology / K. L. Moore, T.V.N. Persaud, M. G. Torchia. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. – 528 p.

371. Moore, K. M. Ethical considerations for including pregnant women in clinical trials / K. M. Moore, R. L. Faden, A. M. Powers // American Journal of Bioethics. – 2009. – Vol. 9. – №. 11. – P. 3-12.

372. Moore, T. R. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice / T. R. Moore, R. Resnik, C. J. Lockwood, M. P. Moore, D. F. Greene. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2019. – 1376 c.

373. Moustgaard, A. Induction of habits in rats by a forced-choice procedure in T-maze and the effect of pre-test free exploration / A. Moustgaard, J. Hau // Behav. Processes. – 2009. – Vol. 82, № 1. – P. 104-107.

374. Nelson, E. Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicity. Part1: gross morphological effects / E. Nelson, K. Jodscheit, Y. Guo // Human and Experimental Toxicology. – 1999. – Vol. 18. – P. 252-256.

375. Nelson, E. Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicity. Part 2: histological changes /E. Nelson, C. Goubet-Wiemers, Y. Guo // Human & Experimental Toxicology. – 1999. – Vol. 18, № 14. – P. 257-264.

376. Nelson, E. Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicity. Part 2: histological changes /E. Nelson, C. Goubet-Wiemers, Y. Guo // Human & Experimental Toxicology. – 1999. – Vol.18. – №14. – P. 257-264.

377. New, D. A. T. Method for the culture of postimplantation embryos of rodents: Methods in Mammalian Embryology/ D. A. T. New. - San-Francisco, 1971. - 305 p.

378. New, D. A. T. Methods for Assessing the Effect of Chemicals on Reproductive Functions [Text]/ D. A. T. New, V. B. Vouk, F. J. Sheehan. – 1983. – 277 p.

379. OECD. Guidance Document on the Recognition, Assessment, and Use of Clinical Data for Reproductive and Developmental Toxicity Testing: Series on Testing and Assessment. – Paris, 2014. – № 206.

380. Oliveira, L. Correlations among central serotonergic parameters and age-related emotional and cognitive changes assessed through the elevated T-maze and the Morris water maze / L. Oliveira et al. // Age (Dordr). – 2010. – Vol. 32, № 2. – P. 187-96.

381. Olson, H. Regulatory Guide to Nonclinical Studies. / H. Olson, G. Betton, P. Burn et al. – San Diego: Academic Press, 2000. – 448 p.

382. O'Rahilly, R. Human embryology & teratology / R. O'Rahilly, F. Müller. – New York: Wiley-Liss, 2001. – 528 p.

383. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Test No. 414: Prenatal Developmental Toxicity Study. OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Section 4. OECD Publishing, 2018.

384. Penny, S. Reynolds. Guide to Sample Size for Animal-based Studies. / Penny S. Reynolds. – First Edition. – John Wiley & Sons Ltd., 2024 – 292 p.

385. Peters, P. Method in prenatal toxicology / P. Peters. - G. Tr. Publ.-Stuttgart, 1977.- P. 153.

386. Polifka J. E. Drugs and Pregnancy: A Handbook / J. E. Polifka, J. M. Friedman. – Hoboken, N. J.: John Wiley & Sons, 2014. – 608 p.

387. Polifka J. E. Fetal drug exposure: critical assessment of human and animal data / J. E. Polifka, J. L. Friedman // Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews. – 2002. – Vol. 66. – № 4. – P. 319-335.

388. Polifka, J. E. Drugs and Chemicals in Pregnancy / J. E. Polifka, J. M. Friedman. – New York: Springer, 2009. – 720 c.

389. Polifka, J. E. Medications and Mother's Milk / J. E. Polifka, T. W. Hale. – Amarillo: Hale Publishing, 2019. – 1300 c.

390. Polifka, J. E. Teratogen Update: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors / J. E. Polifka, J. M. Friedman // Teratology. – 1995. – Vol. 52, № 3. – P. 119-125.

391. Ptashne, M. A Genetic Switch: Phage Lambda Revisited / M. Ptashne. – Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2004. – 240 p.

392. Remington, J. S. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant / J.S. Remington, J. O. Klein, C. B. Wilson, Y. Nizet, N. Maldonado. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. – 1368 p.

393. Reprotox: Reproductive Toxicology Center. [Электронный ресурс]. – URL: https://www.reprotox.org/ (дата обращения: 12.12.2024).

394. Richard E. Brown. Donald O. Hebb and the Organization of Behavior: 17 years in the writing / Richard E. Brown // Brown Molecular Brain. – 2020. – 13(55) – 28 p.

395. Roberts, M. Conceptualizing a Model: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force – 2/ M. Roberts et al. // Med. Decis. Mak. SAGE Publications Inc STM. – 2012. – Vol. – 32. – №5. P. 678–689. DOI: 10.1177/0272989X12454941.

396. Romaguera, R., Stephens, T., & Rodriguez, F. CHA2DS2-VASc Score for Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation. Circulation. / R. Romaguera, T. Stephens, F. Rodriguez. – 2019. – №139 (10). – P. 1340 – 1342.

397. Rosa, F. W. Teratogen Update / F. W. Rosa. – Teratology, 1993. – 48 c.

398. Rurak, D. W. Placental Transfer of Drugs / D. W. Rurak, R. K. Miller. – Amsterdam: Elsevier, 2013. – 400 c.

399. Sadler, T. W. Langman's Medical Embryology / T. W. Sadler. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. – 448 c.

400. Schaefer, C. Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment / C. Schaefer, R. Peters, P. Miller. – London: Academic Press, 2014. – 1008 c.

401. Schardein, J. L. Chemically Induced Birth Defects. / J. L. Schardein,– New York: Marcel Dekker, 2000. – 928 c.

402. Shepard, T. H. Catalog of Teratogenic Agents / T. H. Shepard. – Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2001. – 880 p.

403. Shreder, O. V. Effects of afobazole on the searching activity and food-procuring skill of the off spring of rats exposed to hypoxia during fetal development: Long-Term Memory: Mechanisms, Types and Disorders. [Электронный ресурс] / O. V. Shreder, E. D. Shreder, V. V. Zabrodina, A. D. Durnev. – New York : Nova Science Publishers, 2012. – P. 117–130. – Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/287115438_Effects_of_afobazole_on_the_searching_activity_and_food-procuring_skill_ofthe_offspringof_rats_exposed_to_hypoxiaduring_fetal_development.

404. Smith, J. A. Principles and practice in ethical review of animal experiments across Europe: Summary of the report of the FELASA Working Group on Ethical Evaluation of Animal Experiments. / J. A. Smith, van den Broek FAR, M. J. Canto, H. Hackbarth, O. Ruksenas, W. Zeller. – Lab Anim 41, 2007. – P. 143-160. – Режим доступа: http://www.lal.org.uk/.

405. Smith, J. L. Guidelines for Clinical Trials in Pregnant Women / J. L. Smith, A. R. Johnson. – Boston: Academic Press, 2022. – 300 p.

406. Steyerberg, E. W. Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating / E. W. Steyerberg. – New York: Springer, 2009. – 480 c.

407. Strachan, T. Human Molecular Genetics / T. Strachan, A. P. Read. – New York: Garland Science, 2018. – 752 c.

408. Sweet, R. L. Infectious Diseases of the Female Genital Tract / R. L. Sweet, P. J. Gibbs. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – 672 p.

409. Thiery, J. P. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies / J. P. Thiery, H. Acloque, R. Y. J. Huang, M. A. – Nieto. – Cell. – 2009. – № 139(5). – C. 871– 890.

410. U.S. Food and Drug Administration. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. Final Rule. Federal Register. – 2014. – Vol. 79, №. 233. – P. 72063-72103.

411. Ulsh, B. A. The effects of hyperthermia on embryonic development / B.A. Ulsh, R. H. Hiles, R. H. Finnell. – Birth Defects Res C Embryo Today, 2011. – Vol. 93. – № 3. – 231-246 p.

412. Vargesson, N. Thalidomide-induced limb defects: resolving a 50-year-old puzzle / N. Vargesson. – Bio Essays, 2009. – Vol. – 31. – №12. – P. 1327-1336.

413. Walker, C. H. Principles of Ecotoxicology / C. H. Walker, S. P. Hopkin, R. M. Sibly, D. B. Peakall. – CRC Press, 2012. – 368 c.

414. Wallingford, J. B. Dissecting convergent extension: new insights into cell movements, forces, and mechanisms / J. B. Wallingford. – Development. – 2010. – № 137(21). – C. 3727-3737.

415. Weinert, B. M. Post-translational modification: chemical modifications of proteins / B. M. Weinert, F. Choudhary, C. Gannon, F. T. Liszczak, C. J. Cox, C. L. Olsen, F. Mischerikow, C. Jensen, M. Qvistgaard, J.S. Choudhary, C.E. Lundby, M. Mann. // Nature Methods. – 2015. – Vol. 12. – № 11. – P. 1075-1076.

416. Wells, P. G., Kim, P. M., Nicol, C. J., et al. Oxidative stress in developmental origins of disease: Teratogenesis, neurodevelopmental disorders, and cancer / P. G. Wells, P. M. Kim, C. J. Nicol, et al. – Toxicological Sciences, 2010. – № 117(1). – P. 1-18.

417. Wenk, G. L. Assessment of spatial memory using the T maze /G. L. Wenk//Curr. Protoc. Neurosci. 2001. – Ch. 8. - Unit 8.5B.

418. Wilhelm, J. C. Modeling the interplay between genetic and environmental factors in developmental toxicity / J. C. Wilhelm, A. F. Refaie, J. M. Hansen, et al. – Reproductive Toxicology. – 2010. – № 30(3). – P. 333-341.

419. Wu, K. K. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats / K. K. Wu, Y. Huan // Current protocols in pharmacology. – 2008. – Ch.5. – Un. 5.47.

420. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – № 9438. – P. 937-952.

421. Zeng, G. A. Necessary Condition for a Good Binning Algorithm in Credit Scoring. / G. A. Zeng // The Journal of Applied Mathematical Sciences. – 2014. – Vol. 8. – № 65. – P. 3229-42.

422. Zeng, G. Title of the Book Related to the Query. / G. Zeng, et al. – M.: Publisher, 2014.

423. Zenina, T. A. Effect of afobazole on the accumulation offree radical oxidation products and the catalase activity in rats with cerebral ischemia. / T. A. Zenina, I. V. Silkina, S. B. Seredenin, R. S. Mirzoyan. // Experimental and clinical pharmacology. – 2006. – 4. – P. 45-47.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Статистические выкладки оригинальных данных генотоксических исследований.

Таблица А.1 – Оценка суммарного уровня повреждения ДНК плацент и эмбрионов экспериментальных крыс

Группа	Экспозиция, час	$AUC_{\%\ ДНК\text{-}комет}$ плацент, (AUC_{t2-t1} ±SD)	$AUC_{апопт_кометы}$ плацент (AUC_{t2-t1}±SD)	Общее кол-во плацент	$AUC_{\%\ ДНК\text{-}комет}$ эмбрионов, (AUC_{t2-t1}±SD)	$AUC_{апопт_кометы}$ эмбрионов (AUC_{t2-t1} SD)	Общее кол-во эмбрионов
Контроль[1]	3-6	7,60±2,33	4,65±1,11	20	10,04±2,46	5,98±2,39	24
Модель ПА	3-6	32,96±7,90*	22,41±16,99*	27	28,22±5,13*	10,08±5,91	22
ПА + Ф 1 мг/кг	3-6	27,77±5,03*	11,25±7,15	20	21,25±5,94*▪	5,18±3,32▪	18
ПА + Ф 10 мг/кг	3-6	18,56±5,41*▪	10,05±6,93	17	15,95±4,02*▪	3,98±2,52▪	18
Контроль[2]	1	2,22±0,67	3,10±1,62	20	3,59±1,23	3,0±2,05	20
Модель ТО	1	9,92±6,36*	2,53±2,20	15	6,61±3,81*	2,20±2,48	15
ТО + Ф 1 мг/кг	1	5,20±1,50*▪	3,35±1,66	20	4,13±1,61▪	2,05±1,70	20
ТО + Ф 10 мг/кг	1	6,84±1,51*▪	6,85±5,02*▪	20	6,64±1,72*	3,95±1,99▪	20
Контроль[3]	3-6	7,59±2,86	9,55±5,01	10	10,44±3,31	9,64±1,37	10
Модель ГГ	3-6	13,75±2,75*▪	11,41±6,33	25	12,26±2,07	10,56±5,01	24
ГГ + Ф 1 мг/кг	3-6	16,63±3,99*	12,47±7,17	24	13,75±2,28	2,79±1,81*▪	25
ГГ + Ф 10 мг/кг	3-6	15,77±5,45*	5,05±4,58	20	10,34±4,42	1,37±1,26*▪	23
Контроль[4]	1	2,35±1,03	1,69±0,49	10	2,89±0,57	1,74±0,71	10
Модель СД	1	8,35±1,09*	1,97±0,66	15	11,65±2,68*	0,83±1,07	11
СД + Ф 10 мг/кг	1	6,96±3,14*	1,02±1,15	14	3,87±1,45▪	1,13±2,20	9
СД + Ф 100 мг/кг	1	5,09±1,61*▪	1,14±1,27	12	4,30±0,99▪	1,53±0,60	10
Контроль[5]	20-24	14,59±5,83	15,61±4,65	9	12,14±2,50	14,60±7,94	9
Модель ЦФА	20-24	60,61±6,55*	124,63±39,23*	10	43,70±7,09*	57,73±32,74*	10
ЦФА + Ф 1 мг/кг	20-24	49,16±5,28*	111,50±14,56*	7	28,22±9,10*▪	40,39±17,55	9
ЦФА + Ф 10 мг/кг	20-24	61,43±11,11*	62,18±7,05▪	6	28,96±10,61*	30,40±9,30	7
ЦФА + Ф 100 мг/кг	20-24	58,41±2,13*	44,83±10,72▪	7	32,73±4,97*	40,91±14,85	7

* - Статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контролем

▪ - Статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с результатами, характеризующими генотоксический эффект

- множественные сравнения проведены с поправкой Бонфферони

Таблица А.2 – Оценка частоты клеток с разной степенью повреждения ДНК в тканях плацент и эмбрионов крыс

Группа	Экспозиция, час	Доля клеток 1 степень (ср.зн)	Доля клеток 2 степень (ср.зн)	Доля клеток 3 степень (ср.зн)	Доля клеток 4 степень (ср.зн)	Общее кол-во клеток	Доля клеток 1 степень (ср.зн)	Доля клеток 2 степень (ср.зн)	Доля клеток 3 степень (ср.зн)	Доля клеток 4 степень (ср.зн)	Общее кол-во клеток
				Плаценты					Эмбрионы		
Контроль[1]	3-6	92,9	3,7	0,4	3,0	1042	91,5	6,2	0,3	2,0	2447
Модель ПА	3-6	53,9*	30,1*	7,9*	7,9*	2392	67,8*	26,3*	3,6*	2,3	3296
ПА + Ф 1 мг/кг	3-6	64,7*▪	25,7*▪	6,8*▪	2,8▪	2668	73,1*▪	22,5*▪	3,5*	1,1*▪	2929
ПА + Ф 10 мг/кг	3-6	74,4*▪	19,5*▪	3,3*▪	2,9▪	2230	84,2*▪	13,8*▪	1,1*▪	0,9*▪	2554
Контроль[2]	1	93,4	3,4	0,4	2,9	2151	92,8	5,3	0,4	1,5	4044
Модель ТО	1	69,5*	23,0*	5,0*	2,6	1490	78,5*	17,3*	2,9*	1,3*	2630
ТО + Ф 1 мг/кг	1	81,7*▪	13,4*▪	1,6*▪	1,0*▪	2058	90,7*▪	7,5*▪	0,7▪	0,3*▪	4026
ТО + Ф 10 мг/кг	1	71,3*	18,2*▪	4,0*	0,9*▪	2104	80,0*	16,6*	1,5*▪	0,5*▪	4052
Контроль[3]	3-6	91,1	5,5	0,3	3,1	1103	90,1	6,9	0,2	2,9	1438
Модель ГГ	3-6	76,0*	15,1*	3,5*	5,4*	3866	82,9*	12,2*	1,6*	3,2	4355
ГГ + Ф 1 мг/кг	3-6	85,5*▪	12,0*▪	2,5*▪	3,7▪	2163	90,1▪	8,2▪	0,9*▪	0,8*▪	2958
ГГ + Ф 10 мг/кг	3-6	82,9*▪	13,5*▪	2,0*▪	1,6▪	2270	91,2▪	7,9▪	0,4*▪	0,4*▪	2894
Контроль[4]	1	91,7	5,1	0,4	2,7	1148	92,0	4,7	0,6	2,8	1054
Модель СД	1	70,9*	23,8*	3,4*	1,93*	2950	54,5*	40,9*	3,8*	0,7*	2908
СД + Ф 10 мг/кг	1	77,9*▪	18,9*▪	2,2*▪	0,9*▪	2859	95,3▪	3,5▪	0,4▪	0,8*	1560
СД + Ф 50 мг/кг	1	88,4*▪	7,9*▪	1,8*▪	1,9	1159	93,9▪	4,5▪	0,2*▪	1,4*▪	1228
Контроль[5]	20-24	90,8	4,7	0,5	4,1	1332	90,5	7,1	0,2	2,2	2103
Модель ЦФА	20-24	39,2*	15,3*	14,7*	30,8*	1430	48,7*	30,4*	9,2*	11,7*	1729
ЦФА + Ф 1 мг/кг	20-24	39,7*	16,5*	17,2*	26,6*▪	1189	62,9*▪	25,9*▪	3,0*▪	8,2*▪	2031
ЦФА + Ф 10 мг/кг	20-24	35,4*▪	20,9*	25,4*	18,4*▪	942	71,0*▪	17,4*▪	3,1*▪	8,5*▪	1231
ЦФА + Ф 100 мг/кг	20-24	46,6*▪	22,9*	19,1*	11,4*▪	831	62,9*▪	23,3*▪	5,0*▪	8,8*▪	833

* - Статистически значимые различия (Z - критерий, $p < 0,05$) по сравнению с контролем

▪ - Статистически значимые различия (Z - критерий, $p < 0,05$) по сравнению с результатами, характеризующими генотоксический эффект

- Степень фрагментации: 1 - «ДНК-комет» до 10%; 2 - «ДНК-комет» от 10% до 30%; 3 - «ДНК-комет» от 30% до 50%; 4 – более 50% (апоптот. клетки)

Примечание: в таблице представлены средние значения по частоте клеток с различной степенью фрагментации за период экспозиции

Таблица А.3 – Временные точки максимальной генотоксической активности экспериментальных тератогенов

Период эмбриогенеза, день	Генотоксический фактор тератогенеза	Время макс. повреждения ДНК, час	«ДНК-комет» до 10%, (%)	«ДНК-комет» от 10% до 30%, (%)	«ДНК-комет» от 30% до 50%, (%)	«ДНК-комет» более 50%, (%)	Общее кол-во исследованных клеток
Плацента							
13	ПА	3	54,85	31,15	8,16	5,84	1422
13	ПА	6	52,58	28,66	7,63	11,13	970
13	ТО	1	69,46	22,96	5,03	2,55	1490
13	ГГ	1	71,38	19,46	3,32	5,85	2138
13	ГГ	3	83,88	10,20	2,39	3,53	794
13	ГГ	6	80,23	14,07	3,99	1,71	526
14	ГГ	1	78,76	16,22	3,47	1,54	459
14	ГГ	3	72,11	16,67	4,12	7,10	2112
14	ГГ	6	80,79	13,28	2,68	3,25	1754
14	СД	-	70,9	23,8	3,4	1,93	2950
15	ЦФА	20	17,86	18,25	25,03	38,85	768
15	ЦФА	24	63,95	11,92	2,71	21,42	662
Эмбрион							
13	ПА	3	63,12	29,49	5,32	2,07	1353
13	ПА	6	71,70	23,50	2,40	2,40	749
13	ТО	1	78,52	17,30	2,93	1,25	2630
13	ГГ	1	77,65	17,58	2,15	2,62	2559
13	ГГ	3	93,41	5,65	0,81	0,13	743
13	ГГ	6	93,99	5,10	0,41	0,51	981
14	ГГ	1	74,50	19,08	4,04	2,39	545
14	ГГ	3	85,41	11,75	1,57	1,27	2680
14	ГГ	6	78,93	12,96	1,73	6,39	1675
14	СД	-	54,50	40,90	3,80	0,70	2908
15	ЦФА	20	30,78	47,03	14,21	7,98	980
15	ЦФА	24	71,94	8,78	2,66	16,62	749

Примечание: ПА (пренатальная алкоголизация) — в/в 40% этанол, 10–13 дни беременности; ТО (табачное окуривание) — табачный дым, 1–13 дни; ГГ (гемическая гипоксия) — $NaNO_2$ в/б, 40 мг/кг, 12–14 дни; СД (стрептозотоциновый диабет) — стрептозотоцин в/б, 40 мг/кг, 1 день; ЦФА — циклофосфамид в/б, 20 мг/кг, 14 день.

Таблица А.4 – Оценка индекса повреждения ДНК в плацентах крыс, получавших фабомотизол на фоне генотоксического действия экспериментальных тератогенов

Модели	Временной интервал генотоксической активности, час	Суммарная частота клеток с ДНК фрагментацией 10-50%	«ДНК-комет» более 50%, (%)	Индекс повреждения ДНК (ИДК; ГИ)	Апоптотический индекс ($АИ_К$; $АИ_М$)	Общее кол-во исследованных плацент
Плацента						
Контроль 1	нп	4,10	3,00	0,14	0,030	20
Модель ПА	3--6	38,00	7,90	5,16	2,633	27
Модель ПА + Ф 1 мг/кг	3--6	32,50	2,80	3,53	0,933	20
Модель ПА + Ф 10 мг/кг	3--6	22,80	2,90	2,58	0,967	17
Контроль 2	нп	3,80	2,90	0,13	0,029	20
Модель ТО	1	28,00	2,60	3,16	0,897	15
Модель ТО + Ф 1 мг/кг	1	15,00	1,00	1,52	0,345	20
Модель ТО + Ф 10 мг/кг	1	22,20	0,90	2,24	0,310	20
Контроль 3	нп	5,80	3,10	0,15	0,031	10
Модель ГГ	3--6	18,60	5,40	2,49	1,742	25
Модель ГГ + Ф 1 мг/кг	3--6	14,50	3,70	1,82	1,194	24
Модель ГГ + Ф 10 мг/кг	3--6	15,50	1,60	1,45	0,516	20
Контроль 4	нп	5,50	2,70	0,14	0,027	10
Модель СД	нп	27,20	1,93	2,60	0,715	15
Модель СД + Ф 1 мг/кг	нп	15,60	2,20	1,65	0,815	9
Модель СД + Ф 10 мг/кг	нп	21,10	0,90	1,86	0,333	14
Модель СД + Ф 50 мг/кг	нп	9,70	1,90	1,23	0,704	12
Контроль 5	нп	5,19	4,05	0,18	0,041	9
Модель ЦФА	20-24	30,00	30,77	7,67	7,598	10
Модель ЦФА + Ф 1 мг/кг	20-24	33,72	26,58	7,31	6,563	7
Модель ЦФА + Ф 10 мг/кг	20-24	46,28	18,37	7,09	4,536	6
Модель ЦФА + Ф 100 мг/кг	20-24	42,00	11,43	5,34	2,822	7

Примечание. За суммарную частоту было принято общее количество клеток, выраженное в процентах со степенью повреждения ДНК от 10 до 50%.
*ИДК = (0×A+1×B+2×C+3×D) /100, где A - доля клеток с «ДНК-комет» до 10%; B - доля клеток с «ДНК-комет» от 10% до 30%; C - доля клеток с «ДНК-комет» от 30% до 50%; D - доля клеток с «ДНК-комет» более 50%; **$АИ_К$ = D/100;
***$ГИ_{\%\ ДНК\ -комет}$ = A/B, где A - доля клеток с «% ДНК-комет» от 10% до 50% в модельной группе; B - доля клеток с «% ДНК-комет» от 10% до 50% в контрольной группе соответствующей серии экспериментов;
**** $(АИ_М)=(D_М/(A_М+B_М+C_М+D_М))/(D_К/(A_К+B_К+C_К+D_К))$, где A - доля клеток с «ДНК-комет» до 10%, B - доля клеток с «ДНК-комет» от 10% до 30%; C - доля клеток с «ДНК-комет» от 30% до 50%; D - доля клеток с «ДНК-комет» более 50% в модельной и контрольной группах, соответственно.

Таблица А.5 – Оценка индекса повреждения ДНК в тканях эмбрионов крыс, получавших фабомотизол на фоне генотоксического действия экспериментальных тератогенов

Модели	Временной интервал, час	Суммарная частота клеток с ДНК фрагментацией 10-50%	«ДНКкомет» более 50%, (%)	Индекс повреждения ДНК (ИДК; ГИ)	Апоптотический индекс ($АИ_К$; $АИ_М$)	Общее кол-во исследованных эмбрионов
			Эмбрион			
Контроль 1	нп	6,50	2,00	0,13	0,02	24
Модель ПА	3--6	29,90	2,30	3,16	0,77	22
Модель ПА + Ф 1 мг/кг	3--6	26,00	1,10	2,56	0,37	18
Модель ПА + Ф 10 мг/кг	3--6	14,90	0,90	1,46	0,30	18
Контроль 2	нп	5,70	1,50	0,11	0,02	20
Модель ТО	1	20,20	1,30	2,55	0,45	15
Модель ТО + Ф 1 мг/кг	1	8,20	0,30	0,92	0,10	20
Модель ТО + Ф 10 мг/кг	1	18,10	0,50	1,99	0,17	20
Контроль 3	нп	7,10	2,90	0,16	0,03	10
Модель ГГ	3--6	13,80	3,20	1,56	1,03	24
Модель ГГ + Ф 1 мг/кг	3--6	9,10	0,80	0,78	0,26	25
Модель ГГ + Ф 10 мг/кг	3--6	8,30	0,40	0,62	0,13	23
Контроль 4	нп	5,30	2,80	0,14	0,03	10
Модель СД	нп	44,70	0,70	3,54	0,26	11
Модель СД + Ф 1 мг/кг	нп	10,20	0,00	0,78	0,00	9
Модель СД + Ф 10 мг/кг	нп	3,90	0,80	0,47	0,29	9
Модель СД + Ф 50 мг/кг	нп	4,70	1,40	0,64	0,52	10
Контроль 5	нп	7,28	2,19	0,14	0,02	10
Модель ЦФА	20-24	39,62	11,74	5,99	2,89	10
Модель ЦФА + Ф 1 мг/кг	20-24	28,90	8,22	4,03	2,03	9
Модель ЦФА + Ф 10 мг/кг	20-24	20,47	8,53	3,50	2,11	7
Модель ЦФА + Ф 100 мг/кг	20-24	28,33	8,76	4,25	2,16	7

Примечание. За пороговую величину, подтверждающую наличие генотоксического эффекта при оценке показателей ГИ и АИ было принято значение 2,0, в соответствие с методическими рекомендациями по оценке генотоксических свойств методом ДНК-комет in vitro (Материалы и методы, раздел 2.2.4.).

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Статистические выкладки оригинальных данных биохимических исследований.

Таблица Б.1 – Биохимический состав амниотической жидкости на 20 день гестации модельных крыс (Субстраты)

Группа амн_ж	n	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Билирубин общ, мкмоль/л	Билирубин прям, мкмоль/л
Контроль	11	4,82 (4,28÷5,79)	2,34 (1,60÷2,83)	23,75 (20,94÷26,91)	7,07 (4,93÷9,32)	1,92 (1,69÷2,24)	2,37 (1,83÷3,21)	2,80 (2,29÷3,67)
Модель ПА	9	4,44 (2,86÷4,76)	3,21* (2,7÷3,21)	32,85* (31,89÷36,18)	5,51 (4,37÷6,4)	1,47* (1,4÷1,68)	2,29 (0,92÷2,75)	2,75 (2,29÷3,21)
ПА + Ф 1 мг/кг	7	3,49 (2,22÷5,4)	1,86 (0,38÷4,56)	25,23 (22,37÷38,56)	4,02 (3,29÷4,3)	0,62*# (0,45÷0,73)	2,29 (1,38÷3,67)	3,21 (1,83÷3,67)
ПА + Ф 10 мг/кг	6	5,40 (4,44÷6,35)	3,38* (2,87÷3,55)	22,85 (16,19÷29,04)	5,26 (4,9÷5,84)	1,52* (1,38÷1,68)	3,89*# (3,21÷5,04)	3,44 (3,21÷5,5)
Модель ГГ	5	6,03 (5,95÷6,35)	2,21 (1,92÷2,43)	32,37 (29,99÷35,23)	7,83 (7,75÷8,34)	1,45* (1,34÷1,54)	5,61* (4,58÷6,83)	4,13 (2,75÷5,16)
ГГ + Ф 1 мг/кг	5	6,98* (6,67÷7,14)	2,69 (2,60÷2,95)	33,68* (33,32÷33,8)	8,03 (6,85÷9,14)	1,41* (1,36÷1,54)	5,16* (3,67÷5,5)	4,13 (3,21÷4,47)
ГГ + Ф 10 мг/кг	5	7,94 (5,40÷7,94)	3,46 (2,05÷3,71)	34,27* (31,89÷46,18)	10,47 (9,71÷11,16)	1,95 (1,86÷1,95)	4,58* (4,13÷5,5)	3,67* (3,21÷4,58)
Модель ЦФА	12	5,77 (5,14÷6,32)	3,08 (1,48÷3,66)	28,9* (26,2÷33,24)	9,16 (5,57÷11,5)	2,15 (1,63÷2,38)	1,65 (0,92÷2,43)	1,83* (1,38÷2,34)
ЦФА + Ф 1 мг/кг	12	5,97 (3,82÷7,37)	2,40 (1,48÷5,93)	37,61*# (30,87÷47,71)	10,07 (8,49÷11,12)	0,71*# (0,52÷0,98)	1,61 (0,46÷4,36)	1,84 (0,92÷2,75)
ЦФА + Ф 10 мг/кг	11	3,42*# (3,00÷4,06)	1,48 (1,01÷2,46)	25,17 (19,79÷34,83)	8,29 (7,48÷9,49)	0,97*# (0,86÷1,1)	0,73*# (0,18÷0,92)	1,38* (0,92÷1,92)
ЦФА + Ф 100 мг/кг	11	4,74# (3,69÷4,74)	2,34 (1,6÷3,52)	27,7* (23,92÷32,45)	8,76 (6,75÷12,13)	1,87 (1,69÷2,01)	1,83* (1,38÷1,83)	2,29* (1,83÷2,29)
Модель СД	10	3,81 (3,49÷5,53)	2,05 (1,60÷2,58)	27,31 (19,99÷39,04)	7,94 (5,48÷11,19)	21,02* (18,07÷22,94)	3,00 (2,29÷5,04)	2,75 (1,38÷3,21)
СД +Ф10 мг/кг	10	2,19*# (1,84÷2,63)	1,05 (0,00÷2,34)	26,52 (24,75÷32,45)	10,31* (8,76÷12,05)	8,45*# (6,99÷9,46)	0,00*# (0,00÷0,46)	0,23*# (0,00÷0,92)
СД +Ф50 мг/кг	14	2,37*# (1,32÷2,63)	1,05# (0,00÷3,21)	27,38 (24,54÷32,85)	10,50* (9,49÷14,24)	6,63# (1,5÷13,89)	0,00*# (0,00÷2,75)	0,46* (0,00÷3,21)

Здесь и далее:

* - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных

- статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой модельных животных

Таблица Б.2 – Биохимический состав амниотической жидкости на 20 день гестации модельных крыс (Ферменты)

Группа амн_ж	n	Щелочная фосфатаза, Ед/л	Липаза, Ед/л	Креатинкиназа МВ, Ед/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Гамма-ГТ, Ед/л
Контроль	11	65,67 (53,09÷74,32)	56,73 (47,27÷66,18)	8,90 (5,93÷13,4)	14,57 (10,71÷20,22)	55,01 (45,79÷63,64)	1,60 (0,99÷2,00)
Модель ПА	9	105,67* (94,55÷112,24)	59,85 (59,85÷62,26)	26,70* (25,22÷27,2)	16,06 (15,56÷16,1)	39,90 (31,52÷40,3)	
ПА + Ф 1 мг/кг	7	78,87 (34,89÷98,08)	43,68*# (36,40÷57,20)	26,40* (16,32÷31,15)	15,00 (8,62÷19,92)	41,00 (28,25÷60,37)	
ПА + Ф 10 мг/кг	6	154,86*# (121,34÷170,89)	61,10 (57,20÷62,40)	39,66*# (38,57÷41,54)	21,45*# (20,90÷21,71)	60,97# (57,10÷63,64)	
Модель ГГ	5	75,00* (75,00÷78,37)	50,70 (41,60÷57,20)	30,78* (29,67÷31,15)	22,75* (22,60÷22,90)	44,83 (39,25÷48,77)	
ГГ + Ф 1 мг/кг	5	94,71 (73,31÷94,71)	54,60 (52,00÷67,60)	29,67* (27,07÷31,15)	19,03 (18,96÷21,41)	39,85 (39,78÷42,23)	
ГГ + Ф 10 мг/кг	5	162,29*# (124,88÷202,24)	62,40 (52,00÷83,20)	45,99* (45,99÷51,92)	18,73 (16,95÷21,41)	61,85# (61,40÷66,94)	
Модель ЦФА	12	57,19 (22,50÷86,81)	51,34 (38,77÷56,26)	2,85 (2,25÷17,99)	13,03 (11,45÷15,08)	48,47 (44,46÷58,73)	1,87 (1,57÷2,19)
ЦФА + Ф 1 мг/кг	12	71,04 (35,80÷104,41)	51,01 (26,00÷61,24)	18,39# (7,99÷31,90)	17,25 (9,55÷21,26)	55,16 (28,23÷86,83)	3,74*# (2,43÷4,93)
ЦФА + Ф 10 мг/кг	11	72,00 (63,20÷101,62)	39,71* (33,09÷44,44)	13,52 (9,80÷13,73)	12,01 (8,03÷16,65)	58,58 (51,50÷71,25)	1,70 (1,35÷2,02)
ЦФА + Ф 100 мг/кг	11	96,57* (72,30÷104,66)	52,00 (42,55÷62,03)	18,10*# (14,50÷23,97)	17,84# (13,97÷20,82)	43,42# (37,47÷47,05)	1,72 (1,64÷2,08)
СД	10	90,00 (62,19÷123,36)	62,40 (41,60÷70,00)	49,09* (42,41÷147,17)	11,75 (10,11÷13,38)	30,63 (23,79÷56,50)	1,33 (0,95÷1,56)
СД +Ф10 мг/кг	10	69,52 (63,70÷80,39)	55,84 (42,55÷61,45)	43,89* (39,44÷48,34)	13,68# (11,30÷21,11)	23,05 (17,54÷27,95)	1,09 (0,97÷1,21)
СД +Ф50 мг/кг	14	56,12 (28,31÷82,92)	44,91 (38,31÷61,45)	43,15* (31,15÷54,28)	17,10 (12,19÷22,9)	44,76 (23,19÷61,56)	2,01 (0,67÷2,43)

Таблица Б.3 – Биохимический состав амниотической жидкости на 20 день гестации модельных крыс (Липиды)

Группа амн_ж	n	Общ. липиды, г/л	Триглицериды, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	Холестерин общ, ммоль/л	Фосфолипиды, ммоль/л
Контроль	11	0,42 (0,42÷0,57)	0,09 (0,09÷0,11)	0,00 (0,00÷0,00)	0,00 (0,00÷0,00)	0,15 (0,12÷0,15)	0,05 (0,02÷0,08)
Модель ПА	9	0,58* (0,57÷0,60)	0,15 (0,12÷0,18)	0,11* (0,05÷0,15)	0,00 (0,00÷0,00)	0,12 (0,08÷0,16)	
ПА + Ф 1 мг/кг	7	0,59 (0,42÷0,85)	0,10 (0,04÷0,14)	0,04* (0,03÷0,05)	0,00 (0,00÷0,00)	0,08 (0,08÷0,24)	
ПА + Ф 10 мг/кг	6	0,58 (0,42÷0,64)	0,14 (0,14÷0,15)	0,08* (0,05÷0,09)	0,00 (0,00÷0,00)	0,20 (0,12÷0,32)	
Модель ГГ	5	0,14* (0,14÷0,14)	0,18 (0,14÷0,21)	0,02* (0,02÷0,02)	0,00 (0,00÷0,00)	0,15 (0,12÷0,16)	
ГГ + Ф 1 мг/кг	5	0,35*# (0,28÷0,42)	0,25* (0,18÷0,28)	0,02 (0,02÷0,02)	0,00 (0,00÷0,00)	0,24*# (0,23÷0,24)	
ГГ + Ф 10 мг/кг	5	0,57# (0,57÷0,57)	0,25 (0,04÷0,25)	0,00 (0,00÷0,02)	0,00 (0,00÷0,00)	0,20*# (0,20÷0,24)	
Модель ЦФА	12	0,57 (0,50÷0,57)	0,18* (0,17÷0,22)	0,74* (0,00÷1,24)	0,69* (0,48÷0,91)	1,53* (0,83÷1,8)	0,17* (0,16÷0,21)
ЦФА + Ф 1 мг/кг	12	0,35 (0,28÷0,57)	0,07# (0,04÷0,11)	0,01 (0,00÷0,06)	0,00# (0,00÷0,00)	0,11# (0,03÷0,33)	0,13* (0,12÷0,19)
ЦФА + Ф 10 мг/кг	11	0,42 (0,28÷0,48)	0,14* (0,11÷0,18)	0,00# (0,00÷0,06)	0,00# (0,00÷0,00)	0,09*# (0,07÷0,12)	0,14*# (0,12÷0,14)
ЦФА + Ф 100 мг/кг	11	0,42 (0,28÷0,57)	0,11# (0,09÷0,11)	0,00# (0,00÷0,00)	0,00# (0,00÷0,04)	0,12# (0,12÷0,18)	0,10*# (0,10÷0,12)
СД	10	0,71 (0,57÷0,71)	0,15* (0,11÷0,21)	0,00 (0,00÷0,03)	0,00 (0,00÷0,00)	0,11 (0,09÷0,2)	0,09 (0,05÷0,14)
СД +Ф10	10	0,57 (0,42÷0,6)	0,11 (0,07÷0,14)	0,00 (0,00÷0,00)	0,00 (0,00÷0,00)	0,07* (0,03÷0,09)	0,08 (0,07÷0,08)
СД +Ф50	14	0,70 (0,42÷0,85)	0,16 (0,05÷0,18)	0,00 (0,00÷0,02)	0,00 (0,00÷0,00)	0,05* (0÷0,15)	0,05 (0,03÷0,07)

Таблица Б.4 – Биохимический состав амниотической жидкости на 20 день гестации модельных крыс (Гормоны)

Группа амн_ж	n	Прогестерон нг/мл	Кортизол, мкг/дл	СТГ, нг/мл	Тироксин Общий, мкг/дл	Тироксин свободный, нг/дл	ТТГ, мкМЕ/мл	Эстрадиол, пг/мл	Тестостерон, нг/мл
Контроль	*6*	12,76 (7,07÷20,00)	6,92 (6,78÷6,98)	0,26 (0,22÷0,29)	0,15 (0,13÷0,22)	0,00 (0,00÷0,00)	1,59 (0,30÷2,06)	28,74 (22,48÷29,77)	1,64 (1,43÷1,72)
Модель ЦФА	*6*	10,36 (6,78÷20,00)	7,46* (7,42÷7,53)	0,14* (0,14÷0,14)	0,51* (0,44÷5,33)	0,16* (0,03÷0,79)	0,65 (0,30÷1,85)	16,45 (15,96÷18,46)	1,09* (1,04÷1,15)
ЦФА + Ф 1 мг/кг	*6*	18,49 (16,99÷20,00)	7,34 (7,18÷7,49)	0,29* (0,14÷0,36)	0,44* (0,44÷0,48)	0,00# (0,00÷0,00)	0,30 (0,30÷0,30)	29,25# (29,08÷30,62)	0,88 (0,73÷1,96)
ЦФА + Ф 10 мг/кг	*6*	6,92 (2,85÷8,03)	6,87# (6,76÷7,03)	0,21# (0,14÷0,25)	0,26# (0,07÷0,32)	0,00# (0,00÷0,00)	0,68 (0,30÷3,15)	21,35# (19,18÷29,42)	1,25* (1,18÷1,27)
ЦФА + Ф 100 мг/кг	*6*	18,20 (7,87÷20,00)	7,00# (6,74÷7,18)	0,22# (0,18÷0,25)	0,27# (0,20÷0,40)	0,00# (0,00÷0,00)	0,30 (0,30÷0,30)	24,19 (15,62÷28,48)	1,47 (0,92÷1,87)
Модель ГГ	*6*	12,05 (6,80÷20,00)	7,16 (7,08÷7,17)	0,17* (0,11÷0,18)	0,49* (0,45÷0,69)	0,06* (0,05÷0,07)	2,56 (0,3÷4,6)	34,62 (19,76÷46,48)	1,55 (1,49÷1,57)
ГГ + Ф 1 мг/кг	*6*	20,00 (20,00÷20,00)	7,15 (7,11÷7,21)	0,17* (0,07÷0,22)	0,76*# (0,75÷0,80)	0,11* (0,08÷0,14)	0,30 (0,30÷0,30)	43,62 (42,36÷43,72)	1,31 (1,24÷1,38)
ГГ + Ф 10 мг/кг	*6*	14,37 (10,70÷20,00)	7,29 (7,21÷7,44)	0,20* (0,11÷0,25)	0,51* (0,45÷0,78)	0,06* (0,04÷0,08)	0,40 (0,30÷2,64)	44,55 (40,29÷49,91)	1,47 (1,25÷1,70)
Модель ПА	*6*	8,68 (4,31÷20,00)	6,70 (6,52÷7,04)	0,22 (0,14÷2,14)	0,20 (0,14÷25,00)	0,00 (0,00÷3,85)	6,18* (3,91÷6,18)	15,04* (10,44÷19,64)	1,92 (1,22÷16,70)
ПА + Ф 1 мг/кг	*6*	4,32 (2,26÷6,19)	6,81 (6,38÷6,94)	0,40 (0,36÷0,43)	0,11 (0,01÷0,49)	0,00 (0,00÷0,00)	3,06* (2,17÷6,18)	21,43*# (18,06÷26,40)	1,24 (1,21÷1,26)
ПА + Ф 10 мг/кг	*6*	5,03 (1,46÷5,10)	7,35 (6,66÷7,43)	0,32 (0,29÷0,40)	0,04 (0,00÷0,08)	0,00 (0,00÷0,00)	3,25*# (3,25÷5,53)	22,69# (19,08÷26,29)	0,99 (0,67÷1,3)

Таблица Б.5 – Биохимический состав амниотической жидкости на 20 день гестации крыс, получавших фабомотизол в разных дозах

Субстраты								
Группа амн_ж	n	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Билирубин общ, мкмоль/л	Билирубин прям, мкмоль/л
Контроль	11	4,82 (4,28÷5,79)	2,34 (1,60÷2,83)	23,75 (20,94÷26,91)	7,07 (4,93÷9,32)	1,92 (1,69÷2,24)	2,37 (1,83÷3,21)	2,80 (2,29÷3,67)
Ф 1 мг/кг	5	3,38* Ф100 (3,38÷3,49)	1,88 (1,72÷1,92)	30,08* (26,91÷30,08)	9,28 (8,03÷10,07)	0,86* Ф100 (0,82÷0,91)	2,14 Ф100 (2,14÷2,29)	1,83* (1,38÷1,83)
Ф 10 мг/кг	6	3,65* Ф100 (3,50÷4,44)	2,13 (2,00÷2,31)	28,65 (22,95÷29,20)	10,29* (9,73÷10,69)	0,84* Ф100 (0,82÷0,9)	2,08 Ф100 (1,92÷2,17)	1,98* (1,83÷2)
Ф 100 мг/кг	8	5,43 Ф1, Ф10 (4,83÷5,82)	2,29 (1,67÷2,68)	26,42 (24,05÷28,18)	8,83 (8,32÷9,65)	1,55* Ф1, Ф10 (1,43÷1,73)	2,78 Ф1, Ф10 (2,51÷3,06)	2,20* (2,01÷2,30)

Ферменты							
Группа амн_ж	n	Щелочная фосфатаза, Ед/л	Липаза, Ед/л	Креатинкиназа МВ, Ед/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Гамма-ГТ, Ед/л
Контроль	11	65,67 (53,09÷74,32)	56,73 (47,27÷66,18)	8,90 (5,93÷13,4)	14,57 (10,71÷20,22)	55,01 (45,79÷63,64)	1,60 (0,99÷2,00)
Ф 1 мг/кг	5	86,17* Ф100 (84,77÷91,51)	47,27 (46,8÷52,00)	9,28 (6,32÷11,87)	9,22* Ф100 (9,22÷9,81)	33,90* Ф10 (24,38÷34,49)	1,36 (1,01÷2,77)
Ф 10 мг/кг	6	90,52 (60,00÷92,18)	65,94 Ф100 (64,00÷67,60)	10,66 (3,90÷20,02)	11,30 Ф100 (9,52÷11,80)	50,50 Ф1, Ф100 (47,28÷51,05)	1,74 (1,07÷2,29)
Ф 100 мг/кг	8	67,81 Ф1 (57,27÷70,76)	55,47 Ф10 (53.00÷55,74)	8,75 (8,34÷9,30)	16,06 Ф1, Ф10 (14,74÷16,78)	31,95* Ф10 (30,93÷32,29)	2,04 (1,18÷2,50)

Продолжение таблицы Б.5

Липиды							
Группа амн_ж	n	Общ липиды, г/л	Триглицериды, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	Холестерин общ, ммоль/л	Фосфолипиды, ммоль/л
Контроль	11	0,42 (0,42÷0,57)	0,09 (0,09÷0,11)	0,00 (0,00÷0,00)	0,00 (0,00÷0,00)	0,15 (0,12÷0,15)	0,05 (0,02÷0,08)
Ф 1 мг/кг	5	0,42 Ф100 (0,42÷0,42)	0,09 Ф10, 100 (0,09÷0,09)	0,00 Ф100 (0,00÷0,00)	0,00 (0,00÷0,00)	0,16 (0,15÷0,16)	0,14* (0,14÷0,20)
Ф 10 мг/кг	6	0,48 Ф100 (0,42÷0,5)	0,15*Ф1 (0,13÷0,16)	0,00 Ф100 (0,00÷0,00)	0,00 (0,00÷0,00)	0,16 (0,15÷0,16)	0,12* (0,08÷0,14)
Ф 100 мг/кг	8	0,28* Ф1, Ф10 (0,26÷0,31)	0,14* Ф1 (0,13÷0,16)	0,03* Ф1, Ф10 (0,03÷0,03)	0,00 (0,00÷0,00)	0,21* (0,18÷0,23)	0,06 (0,05÷0,13)

Гормоны									
Группа амн_ж	n	Прогестерон нг/мл	Кортизол, мкг/дл	СТГ, нг/мл	Тироксин общий, мкг/дл	Тироксин свободный, нг/дл	ТТГ, мкМЕ/мл	Эстрадиол, пг/мл	Тестостерон, нг/мл
Контроль	6	12,76 (7,07÷20,00)	6,92 (6,78÷6,98)	0,26 (0,22÷0,29)	0,15 Ф10 (0,13÷0,22)	0,00 (0,00÷0,00)	1,59 (0,30÷2,06)	28,74 (22,48÷29,77)	1,64 (1,43÷1,72)
Ф 1 мг/кг	5	20,00 (19,00÷20,00)	7,38* Ф10, Ф100 (7,38÷7,49)	0,18* Ф100 (0,18÷0,18)	0,65* Ф100 (0,65÷0,69)	0,08* Ф100 (0,08÷0,08)	0,30 (0,30÷0,30)	40,56* Ф100 (40,56÷47,90)	1,35* (1,26÷1,42)
Ф 10 мг/кг	6	8,41 (1,85÷20)	6,97 Ф1, Ф100 (6,93÷6,98)	0,11* Ф100 (0,07÷0,18)	0,54* Ф1 (0,54÷0,59)	0,02* (0,00÷0,10)	0,30 (0,30÷17,44)	38,96* (32,93÷44)	1,48 (1,28÷2,29)
Ф 100 мг/кг	6	17,70 (15,40÷20,00)	7,14 Ф1, Ф10 (7,14÷7,21)	0,26* Ф1, Ф10 (0,25÷0,26)	0,47* Ф1 (0,42÷0,58)	0,02* Ф1 (0,00÷0,03)	0,30 (0,30÷0,30)	32,96* Ф1 (27,32÷36,12)	1,43 (1,28÷1,52)

Здесь и далее:

* - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных

Ф - статистически значимые различия ($p < 0,05$) между дозовыми нагрузками фабомотизолом

Таблицы Б.6 – Оценка биохимического и гормонального состава амниотической жидкости крыс, получавших фабомотизол в разных дозах по сравнению с контролем

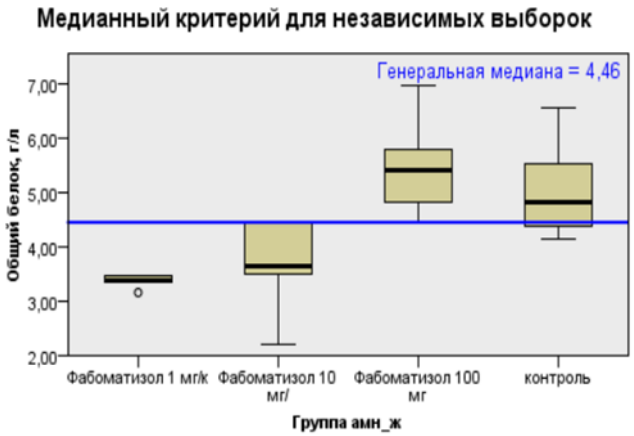
Таблица Б.6.1 – Субстраты (сравнение с контролем)

Итоги по проверке гипотезы

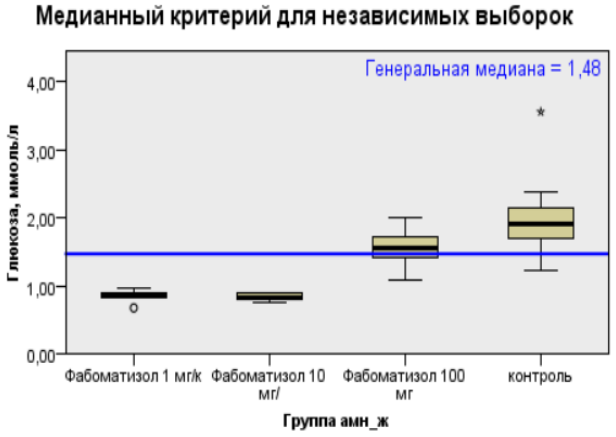
	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Медианы Общий белок, г/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.
2	Медианы Альбумин, г/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,401	Нулевая гипотеза принимается.
3	Медианы Креатинин, мкмоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,192	Нулевая гипотеза принимается.
4	Медианы Мочевина, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,162	Нулевая гипотеза принимается.
5	Медианы Глюкоза, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.
6	Медианы Билирубин общ, мкмоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,063	Нулевая гипотеза принимается.
7	Медианы Билирубин прям, мкмоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,006	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

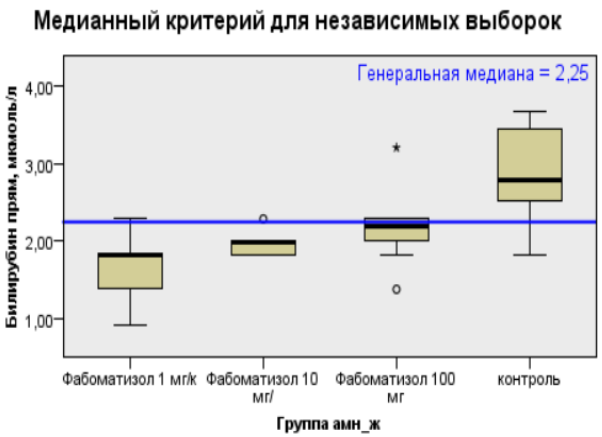
Рисунок Б.6.1 – Субстраты (сравнение с контролем)



Всего	30
Медиана	4,460
Статистика критерия	17,773
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,000



Всего	30
Медиана	1,475
Статистика критерия	18,864
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,000



Всего	30
Медиана	2,250
Статистика критерия	12,330
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,006

Примечание: Здесь и далее на рисунках представлены графики только для тех переменных, по которым были выявлены статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0.05$).

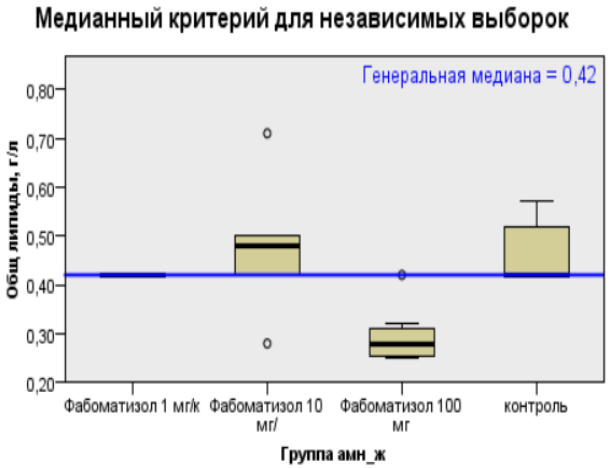
Таблица Б.6.2 – Липидный профиль (сравнение с контролем)

Итоги по проверке гипотезы

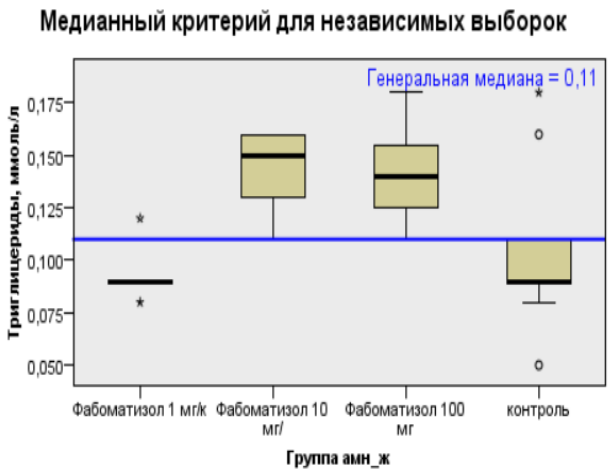
	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Медианы Общ липиды, г/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,015	Нулевая гипотеза отклоняется.
2	Медианы Триглицериды, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,013	Нулевая гипотеза отклоняется.
3	Медианы ЛПВП, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.
4	Медианы ЛПНП, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	.	Невозможно рассчитать.
5	Медианы Холестерин общ, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,005	Нулевая гипотеза отклоняется.
6	Медианы Фосфолипиды, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,012	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

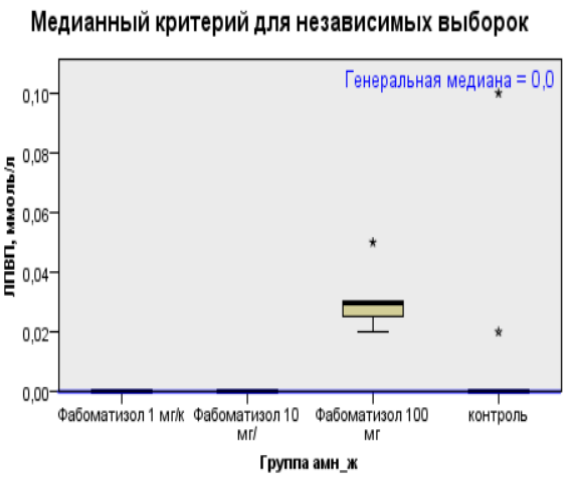
Рисунок Б.6.2 – Липидный профиль (сравнение с контролем)



Всего	26
Медиана	,420
Статистика критерия	10,510
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,015

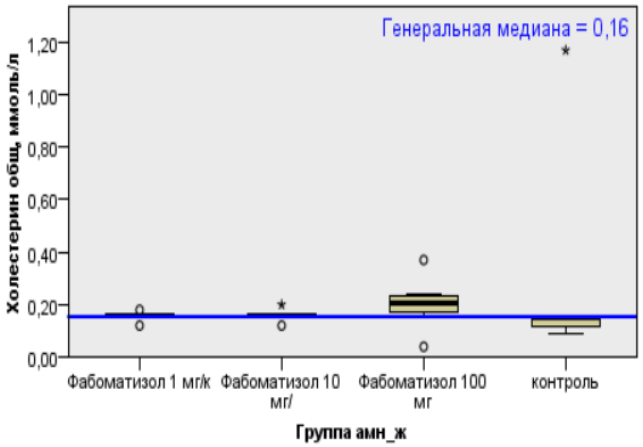


Всего	30
Медиана	,110
Статистика критерия	10,836
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,013



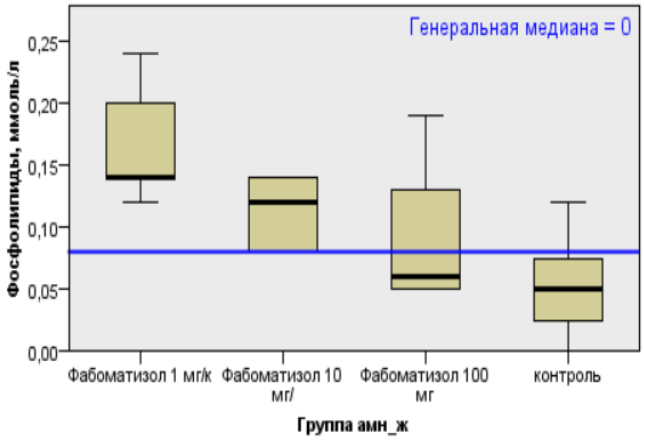
Всего	30
Медиана	,000
Статистика критерия	22,636
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,000

Медианный критерий для независимых выборок



Всего	30
Медиана	,155
Статистика критерия	12,730
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,005

Медианный критерий для независимых выборок



Всего	26
Медиана	,080
Статистика критерия	11,033
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,012

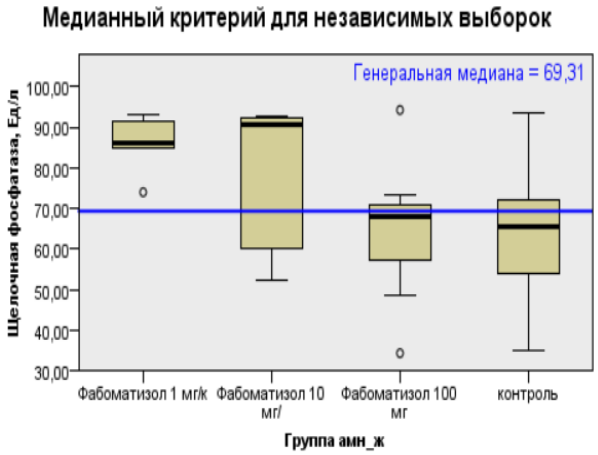
Таблица Б.6.3 – Ферменты (сравнение с контролем)

Итоги по проверке гипотезы

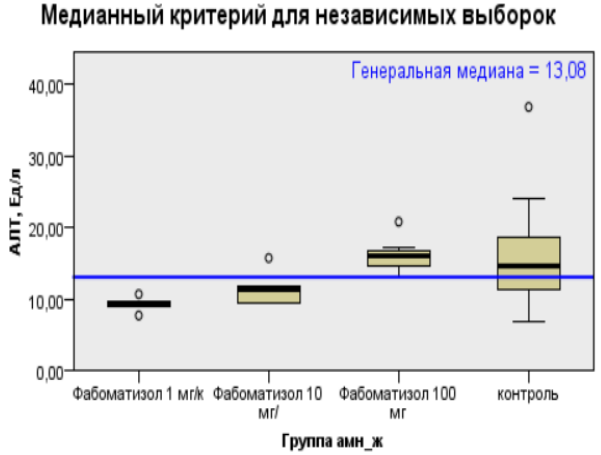
	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Медианы Щелочная фосфатаза, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,037	Нулевая гипотеза отклоняется.
2	Медианы Липаза, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,092	Нулевая гипотеза принимается.
3	Медианы Креатинкиназа, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,692	Нулевая гипотеза принимается.
4	Медианы АЛТ, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,007	Нулевая гипотеза отклоняется.
5	Медианы АСТ, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,001	Нулевая гипотеза отклоняется.
6	Медианы Gamma-GT, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,731	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

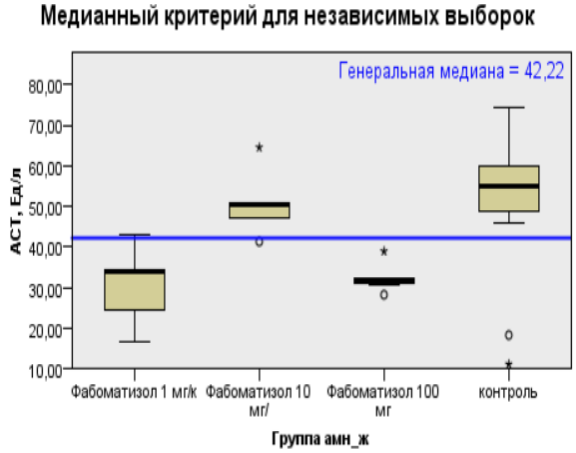
Рисунок Б.6.3 – Ферменты (сравнение с контролем)



Всего	30
Медиана	69,310
Статистика критерия	8,485
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,037



Всего	30
Медиана	13,080
Статистика критерия	12,178
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,007



Всего	30
Медиана	42,225
Статистика критерия	16,921
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,001

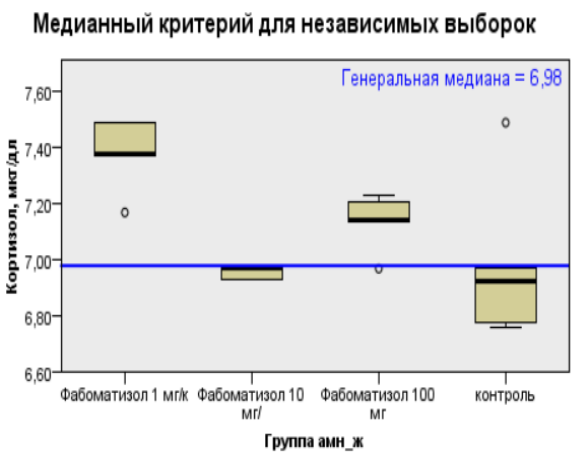
Таблица Б.6.4 – Гормональный профиль (сравнение с контролем)

Итоги по проверке гипотезы

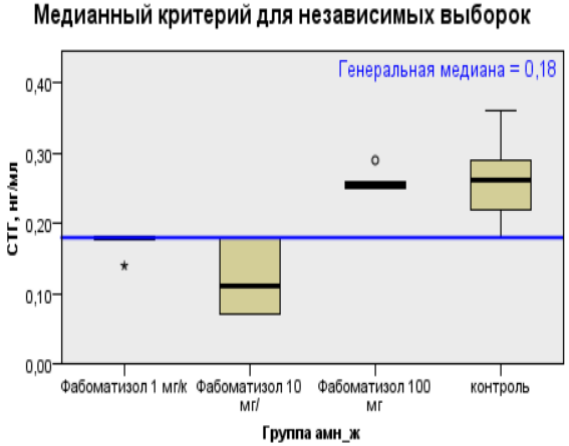
	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Медианы 17а-ОН Прогестерон, нг/мл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,377	Нулевая гипотеза принимается.
2	Медианы Кортизол, мкг/дл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,001	Нулевая гипотеза отклоняется.
3	Медианы СТГ, нг/мл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.
4	Медианы Общ Тироксин _Т4, мкг/дл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,009	Нулевая гипотеза отклоняется.
5	Медианы Св_Тироксин_fT4, нг/дл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,008	Нулевая гипотеза отклоняется.
6	Медианы ТТГ, мкМЕ/мл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,027	Нулевая гипотеза отклоняется.
7	Медианы Эстрадиол, пг/мл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,012	Нулевая гипотеза отклоняется.
8	Медианы Тестостерон, нг/мл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,098	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

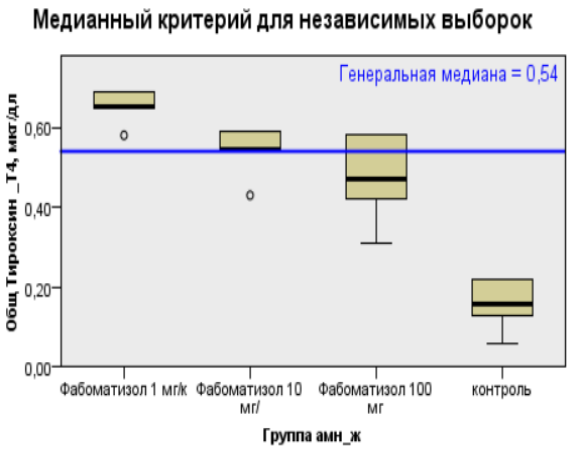
Рисунок Б.6.4 – Гормональный профиль (сравнение с контролем)



Всего	23
Медиана	6,980
Статистика критерия	16,321
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,001

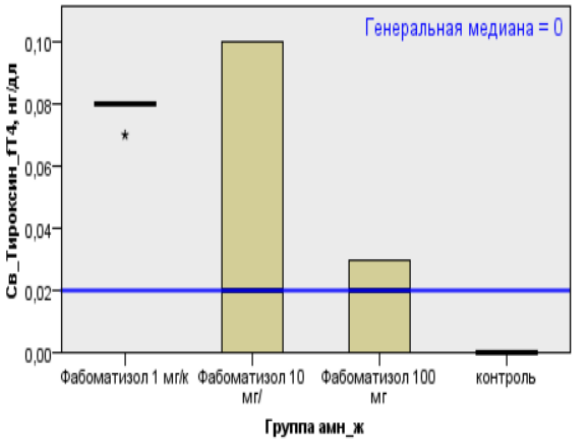


Всего	23
Медиана	,180
Статистика критерия	19,660
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,000



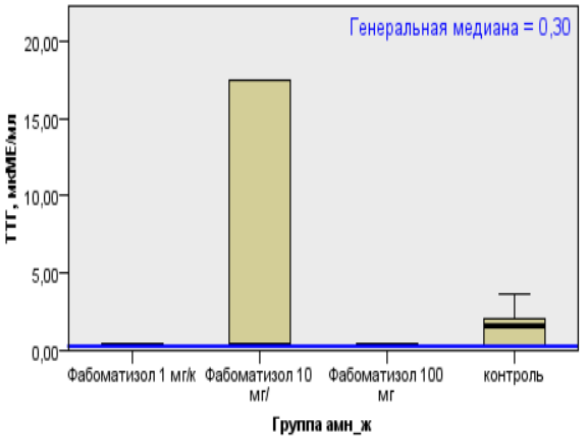
Всего	23
Медиана	,540
Статистика критерия	11,471
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,009

Медианный критерий для независимых выборок



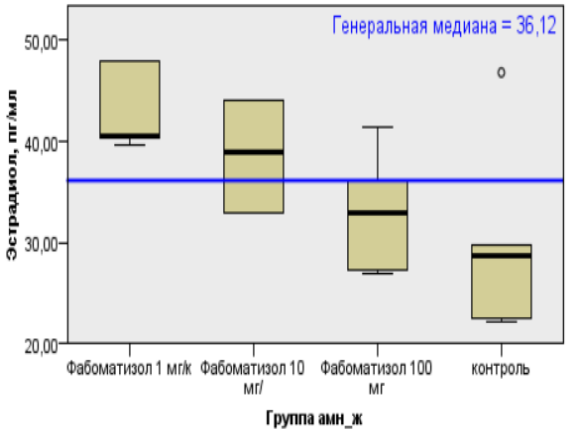
Всего	23
Медиана	,020
Статистика критерия	11,804
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,008

Медианный критерий для независимых выборок



Всего	23
Медиана	,300
Статистика критерия	9,170
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,027

Медианный критерий для независимых выборок



Всего	23
Медиана	36,120
Статистика критерия	10,977
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,012

Таблицы Б.7 – Сравнительная оценка биохимического и гормонального состава амниотической жидкости крыс, получавших фабомотизол в разных дозах

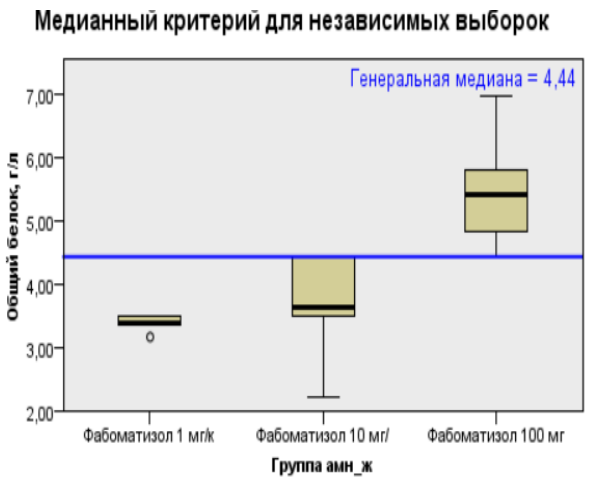
Таблица Б.7.1 – Субстраты (сравнение дозовых эффектов)

Итоги по проверке гипотезы

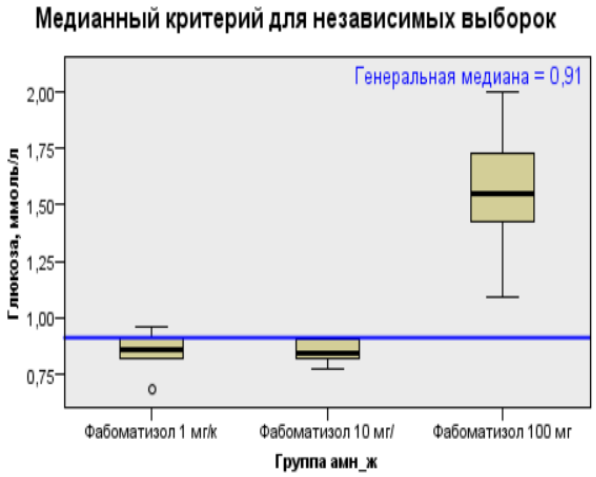
	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Медианы Общий белок, г/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.
2	Медианы Альбумин, г/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,278	Нулевая гипотеза принимается.
3	Медианы Креатинин, мкмоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,244	Нулевая гипотеза принимается.
4	Медианы Мочевина, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,089	Нулевая гипотеза принимается.
5	Медианы Глюкоза, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.
6	Медианы Билирубин общ, мкмоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,046	Нулевая гипотеза отклоняется.
7	Медианы Билирубин прям, мкмоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,109	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

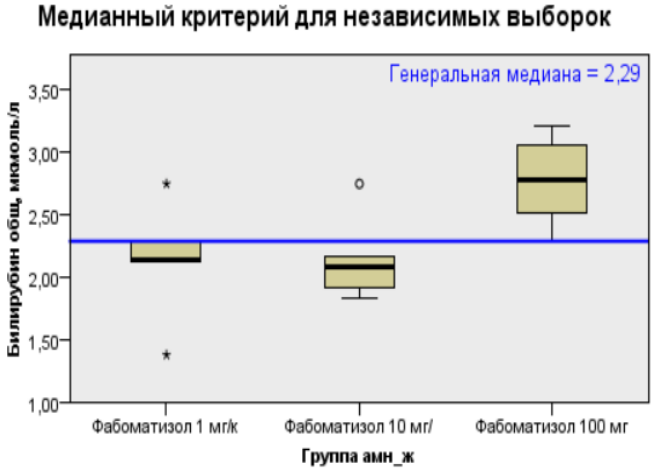
Рисунок Б.7.1 – Субстраты (сравнение дозовых эффектов)



Всего	19
Медиана	4,440
Статистика критерия	15,240
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,000



Всего	19
Медиана	,910
Статистика критерия	15,791
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,000



Всего	19
Медиана	2,290
Статистика критерия	6,146
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,046

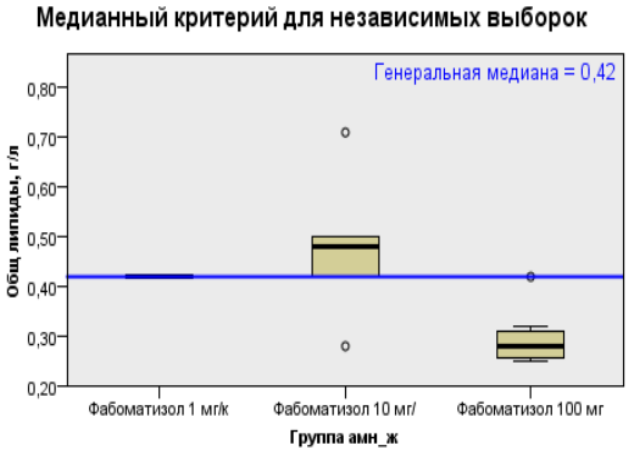
Таблица Б.7.2 – Липидный профиль (сравнение дозовых эффектов)

Итоги по проверке гипотезы

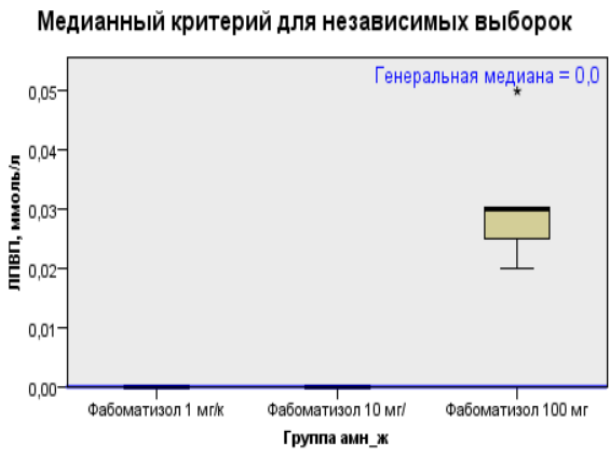
	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Медианы Общ липиды, г/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,004	Нулевая гипотеза отклоняется.
2	Медианы Триглицериды, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,185	Нулевая гипотеза принимается.
3	Медианы ЛПВП, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.
4	Медианы ЛПНП, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	.	Невозможно рассчитать.
5	Медианы Холестерин общ, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,046	Нулевая гипотеза отклоняется.
6	Медианы Фосфолипиды, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,245	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

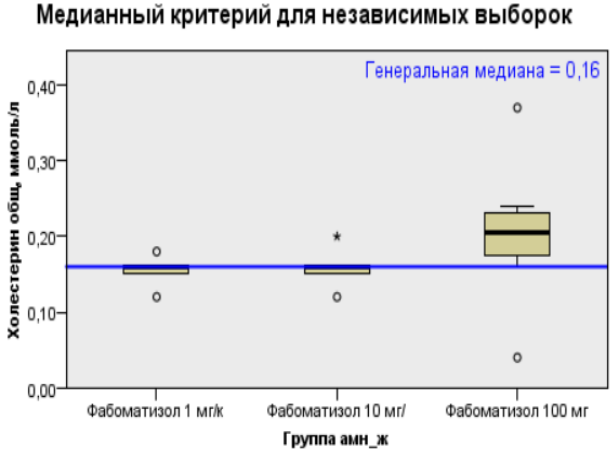
Рисунок Б.7.2 – Липидный профиль (сравнение дозовых эффектов)



Всего	19
Медиана	,420
Статистика критерия	10,978
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,004



Всего	19
Медиана	,000
Статистика критерия	19,000
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,000



Всего	19
Медиана	,160
Статистика критерия	6,146
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,046

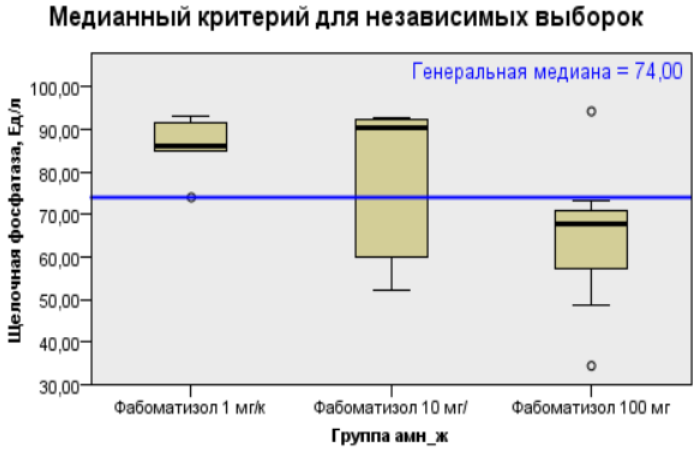
Таблица Б.7.3 – Ферменты (сравнение дозовых эффектов)

Итоги по проверке гипотезы

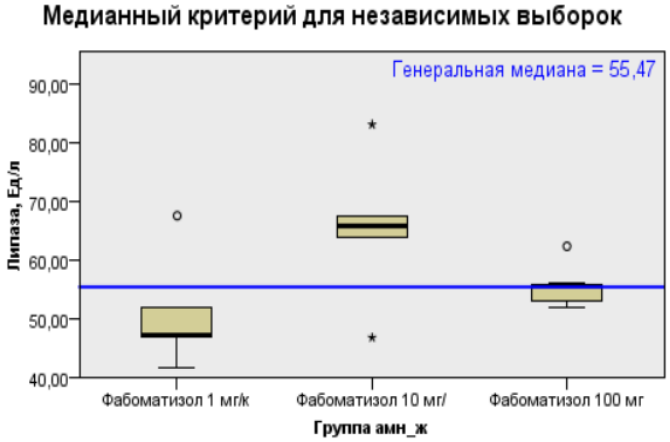
	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Медианы Щелочная фосфатаза, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,031	Нулевая гипотеза отклоняется.
2	Медианы Липаза, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,046	Нулевая гипотеза отклоняется.
3	Медианы Креатинкиназа, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,244	Нулевая гипотеза принимается.
4	Медианы АЛТ, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.
5	Медианы АСТ, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,005	Нулевая гипотеза отклоняется.
6	Медианы Gamma-GT, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,935	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Рисунок Б.7.3 – Ферменты (сравнение дозовых эффектов)

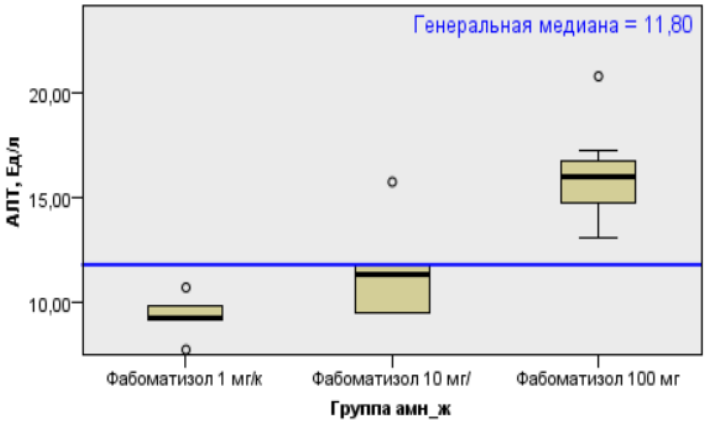


Всего	19
Медиана	74,000
Статистика критерия	6,933
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,031



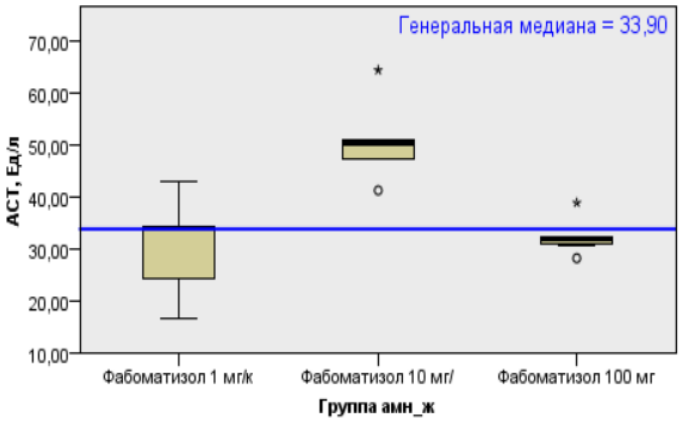
Всего	19
Медиана	55,470
Статистика критерия	6,146
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,046

Медианный критерий для независимых выборок



Всего	19
Медиана	11,800
Статистика критерия	15,657
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,000

Медианный критерий для независимых выборок



Всего	19
Медиана	33,900
Статистика критерия	10,677
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,005

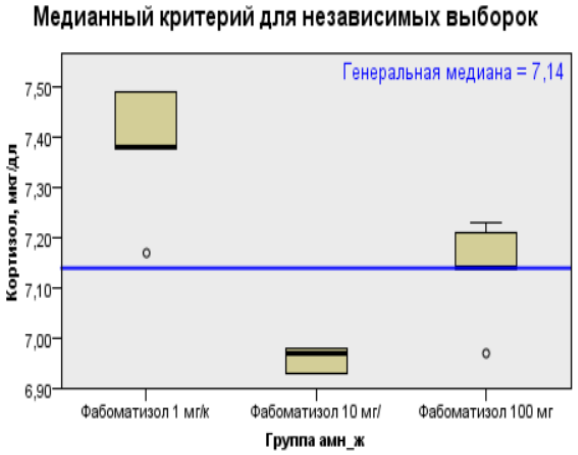
Таблица Б.7.4 – Гормональный профиль (сравнение дозовых эффектов)

Итоги по проверке гипотезы

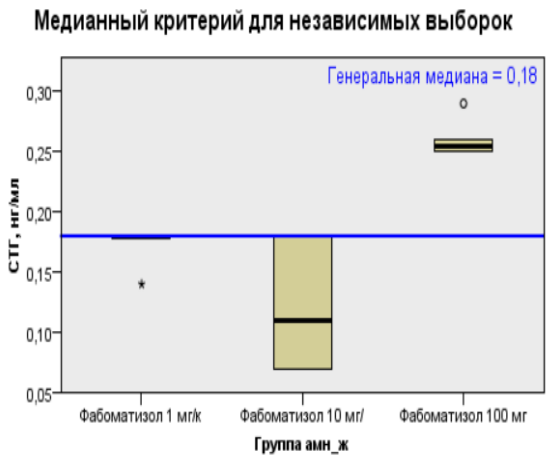
	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Медианы 17а-ОН Прогестерон, нг/мл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,667	Нулевая гипотеза принимается.
2	Медианы Кортизол, мкг/дл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,003	Нулевая гипотеза отклоняется.
3	Медианы СТГ, нг/мл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.
4	Медианы Общ Тироксин _Т4, мкг/дл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,022	Нулевая гипотеза отклоняется.
5	Медианы Св_Тироксин_fT4, нг/дл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,003	Нулевая гипотеза отклоняется.
6	Медианы ТТГ, мкМЕ/мл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,125	Нулевая гипотеза принимается.
7	Медианы Эстрадиол, пг/мл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,016	Нулевая гипотеза отклоняется.
8	Медианы Тестостерон, нг/мл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,071	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

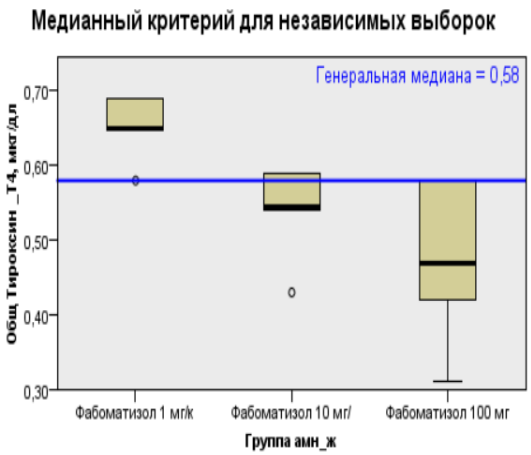
Рисунок Б.7.4 – Гормональный профиль (сравнение дозовых эффектов)



Всего	17
Медиана	7,140
Статистика критерия	11,495
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,003

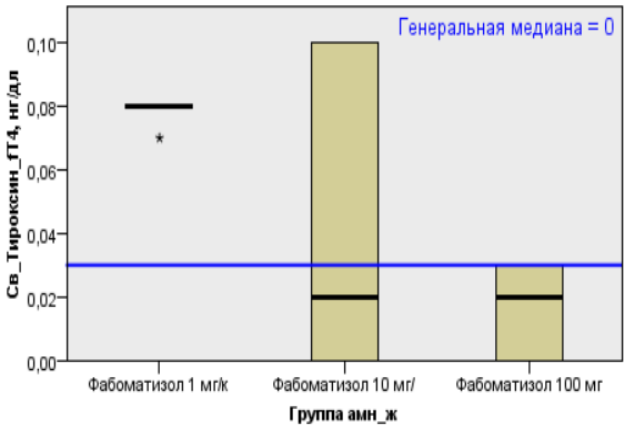


Всего	17
Медиана	,180
Статистика критерия	17,000
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,000



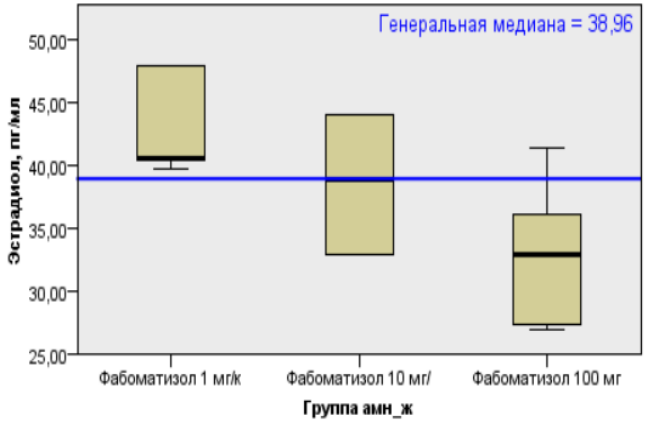
Всего	17
Медиана	,580
Статистика критерия	7,659
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,022

Медианный критерий для независимых выборок



Всего	17
Медиана	,030
Статистика критерия	11,495
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,003

Медианный критерий для независимых выборок



Всего	17
Медиана	38,960
Статистика критерия	8,303
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,016

Таблицы Б.8 – Сравнительная оценка биохимического и гормонального состава амниотической жидкости моделей экспериментального тератогенеза

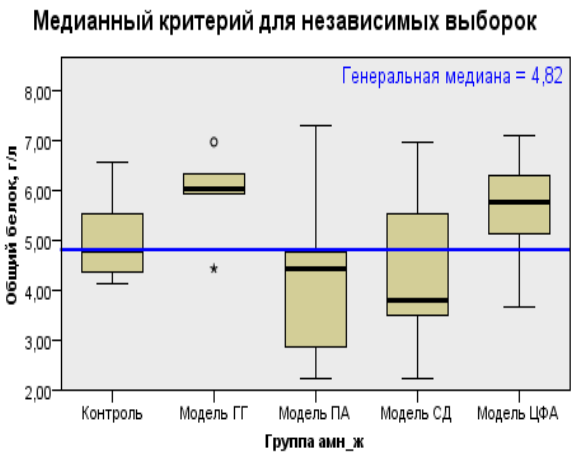
Таблица Б.8.1 – Субстраты (сравнение моделей тератогенеза)

Итоги по проверке гипотезы

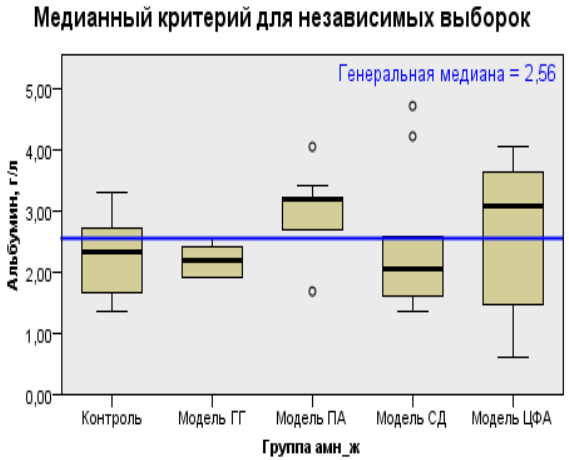
	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Медианы Общий белок, г/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,007	Нулевая гипотеза отклоняется.
2	Медианы Альбумин, г/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,007	Нулевая гипотеза отклоняется.
3	Медианы Креатинин,мкмоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,053	Нулевая гипотеза принимается.
4	Медианы Мочевина, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,127	Нулевая гипотеза принимается.
5	Медианы Глюкоза, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.
6	Медианы Билирубин общ, мкмоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,095	Нулевая гипотеза принимается.
7	Медианы Билирубин прям, мкмоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,286	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

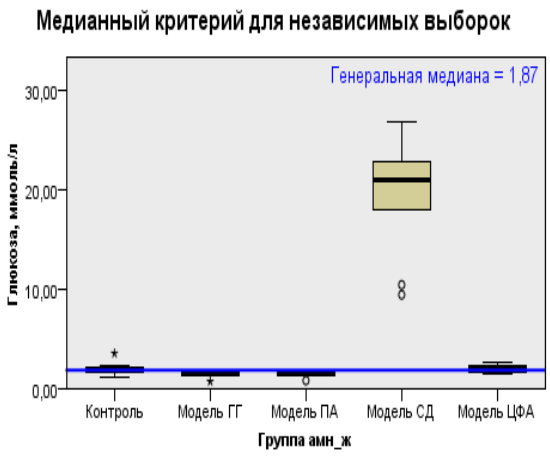
Рисунок Б.8.1 – Субстраты (сравнение моделей тератогенеза)



Всего	47
Медиана	4,820
Статистика критерия	14,254
Степени свободы	4
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,007



Всего	47
Медиана	2,560
Статистика критерия	14,181
Степени свободы	4
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,007



Всего	46
Медиана	1,870
Статистика критерия	24,424
Степени свободы	4
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,000

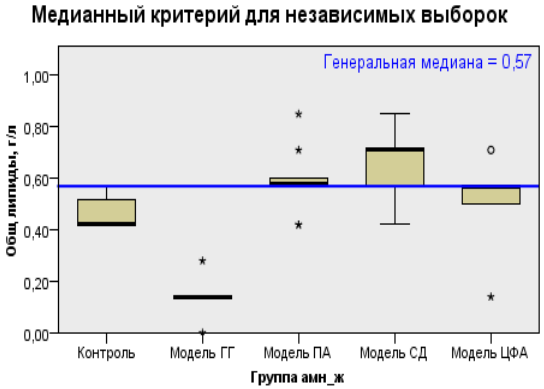
Таблица Б.8.2 – Липидный профиль (сравнение моделей тератогенеза)

Итоги по проверке гипотезы

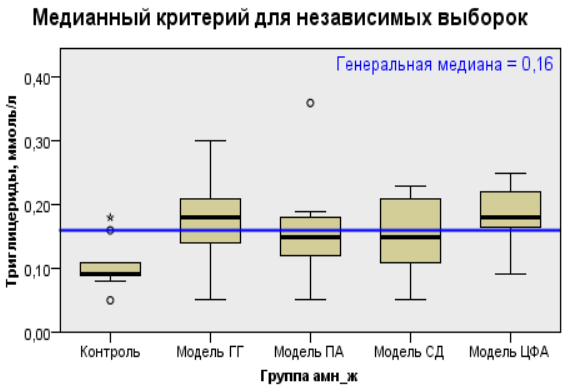
	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Медианы Общ липиды, г/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,033	Нулевая гипотеза отклоняется.
2	Медианы Триглицериды, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,025	Нулевая гипотеза отклоняется.
3	Медианы ЛПВП, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,013	Нулевая гипотеза отклоняется.
4	Медианы ЛПНП, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.
5	Медианы Холестерин общ, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,003	Нулевая гипотеза отклоняется.
6	Медианы Фосфолипиды, ммоль/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,002	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

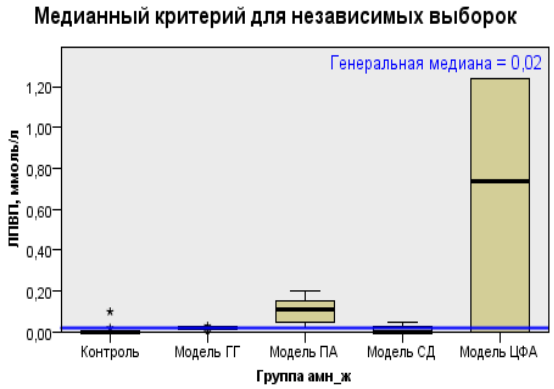
Рисунок Б.8.2 – Липидный профиль (сравнение моделей тератогенеза)



Всего	31
Медиана	,570
Статистика критерия	10,507
Степени свободы	4
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,033

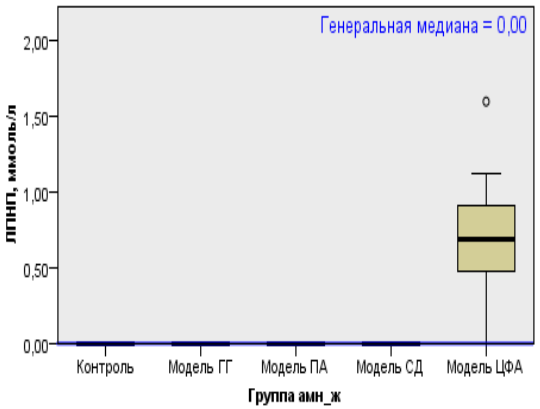


Всего	47
Медиана	,160
Статистика критерия	11,158
Степени свободы	4
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,025



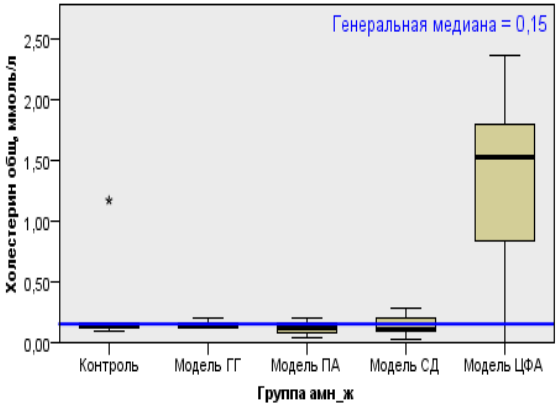
Всего	47
Медиана	,020
Статистика критерия	12,614
Степени свободы	4
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,013

Медианный критерий для независимых выборок



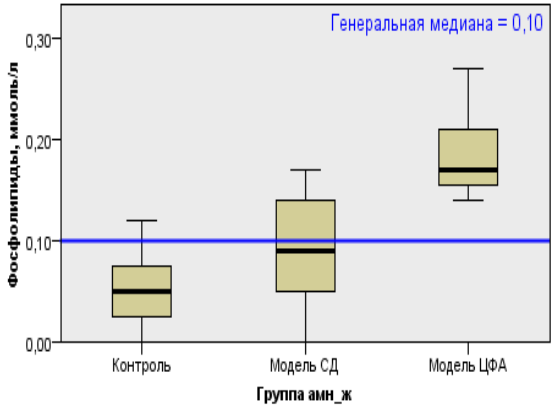
Всего	47
Медиана	,000
Статистика критерия	41,887
Степени свободы	4
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,000

Медианный критерий для независимых выборок



Всего	47
Медиана	,150
Статистика критерия	16,283
Степени свободы	4
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,003

Медианный критерий для независимых выборок



Всего	29
Медиана	,100
Статистика критерия	12,835
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,002

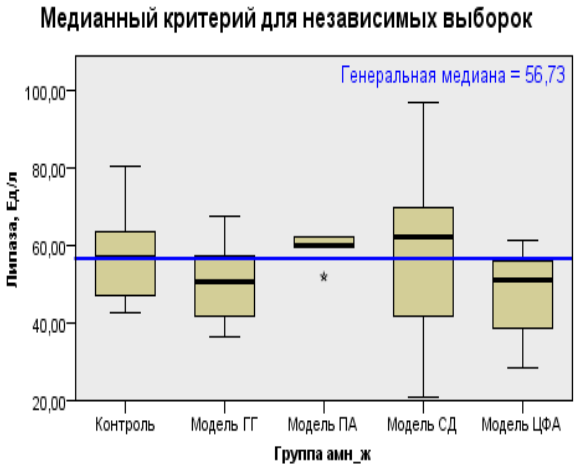
Таблица Б.8.3 – Ферменты (сравнение моделей тератогенеза)

Итоги по проверке гипотезы

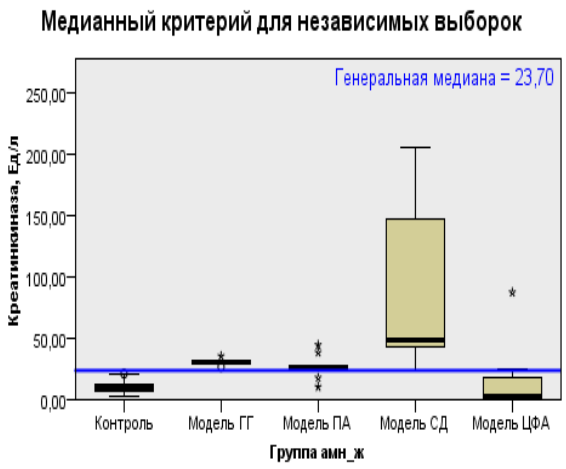
	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Медианы Щелочная фосфатаза, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,053	Нулевая гипотеза принимается.
2	Медианы Липаза, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,022	Нулевая гипотеза отклоняется.
3	Медианы Креатинкиназа, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,000	Нулевая гипотеза отклоняется.
4	Медианы АЛТ, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,006	Нулевая гипотеза отклоняется.
5	Медианы АСТ, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,011	Нулевая гипотеза отклоняется.
6	Медианы Gamma-GT, Ед/л являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,059	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

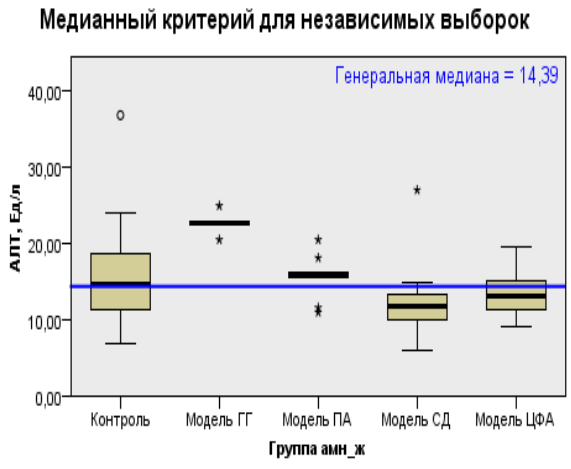
Рисунок Б.8.3 – Ферменты (сравнение моделей тератогенеза)



Всего	47
Медиана	56,730
Статистика критерия	11,453
Степени свободы	4
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,022

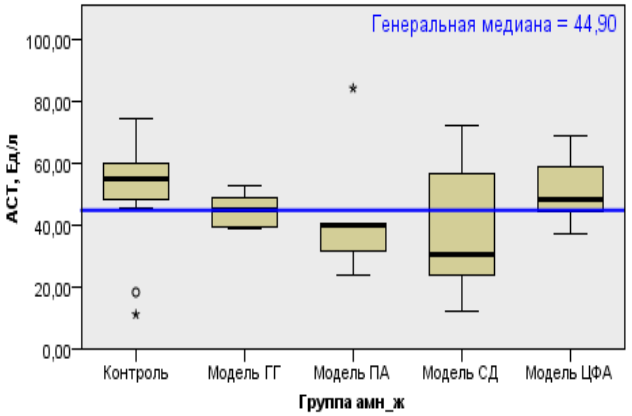


Всего	47
Медиана	23,700
Статистика критерия	30,504
Степени свободы	4
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,000



Всего	47
Медиана	14,390
Статистика критерия	14,454
Степени свободы	4
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,006

Медианный критерий для независимых выборок



Всего	47
Медиана	44,900
Статистика критерия	13,017
Степени свободы	4
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,011

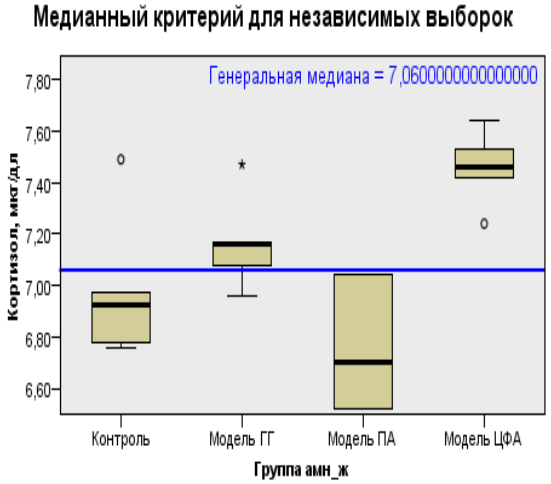
Таблица Б.8.4 – Гормональный профиль (сравнение моделей тератогенеза)

Итоги по проверке гипотезы

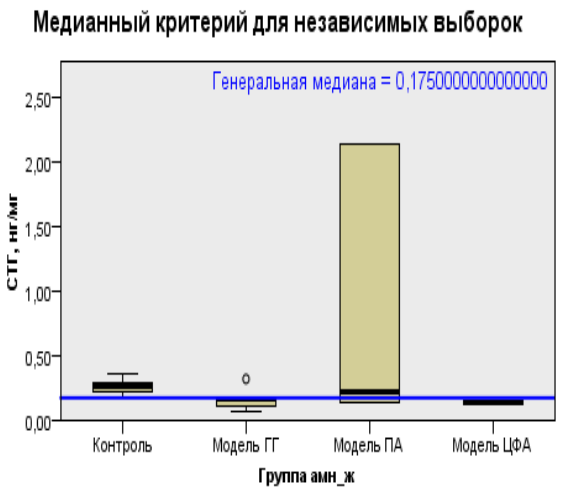
	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Медианы 17а-ОН Прогестерон, мг/мл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,446	Нулевая гипотеза принимается.
2	Медианы Кортизол, мкг/дл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,001	Нулевая гипотеза отклоняется.
3	Медианы СТГ, нг/мг являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,004	Нулевая гипотеза отклоняется.
4	Медианы Общ тироксин, мкг/дл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,007	Нулевая гипотеза отклоняется.
5	Медианы Св тироксин, нг/дл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,007	Нулевая гипотеза отклоняется.
6	Медианы ТТГ, мкМЕ/мг являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,025	Нулевая гипотеза отклоняется.
7	Медианы Эстрадиол, пг/мл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,025	Нулевая гипотеза отклоняется.
8	Медианы Тестостерон, нг/дл являются одинаковыми для категорий Группа амн_ж.	Медианный критерий для независимых выборок	,046	Нулевая гипотеза отклоняется.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

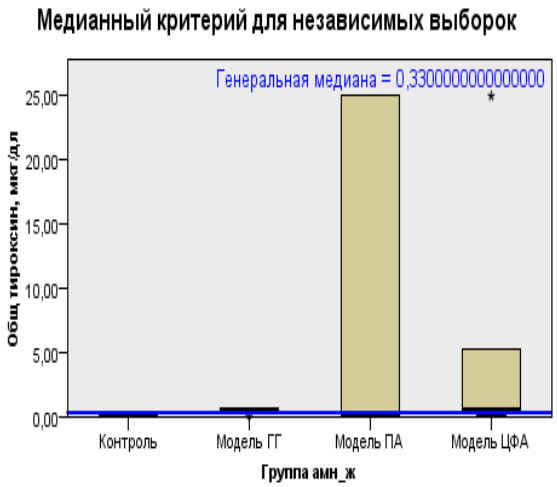
Рисунок Б.8.4 – Гормональный профиль (сравнение моделей тератогенеза)



Всего	24
Медиана	7,060
Статистика критерия	17,333
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,001

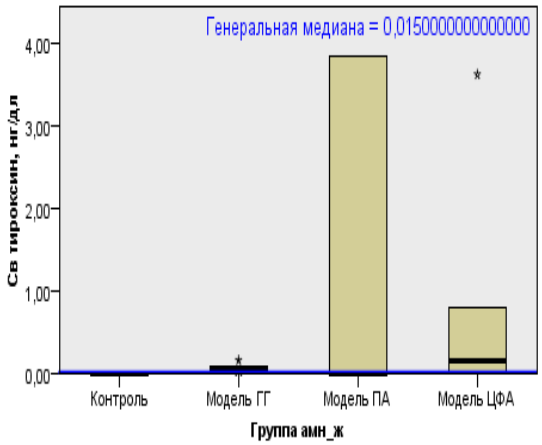


Всего	24
Медиана	,175
Статистика критерия	13,333
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,004



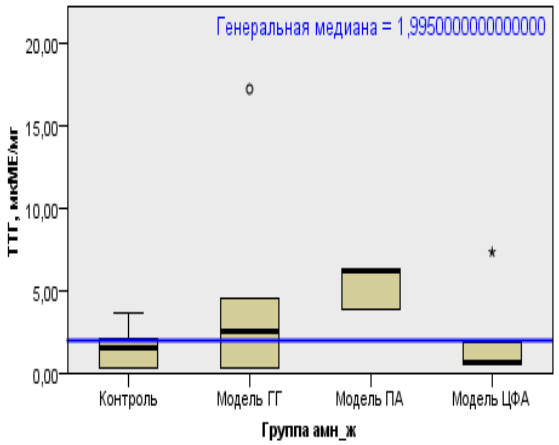
Всего	24
Медиана	,330
Статистика критерия	12,000
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,007

Медианный критерий для независимых выборок



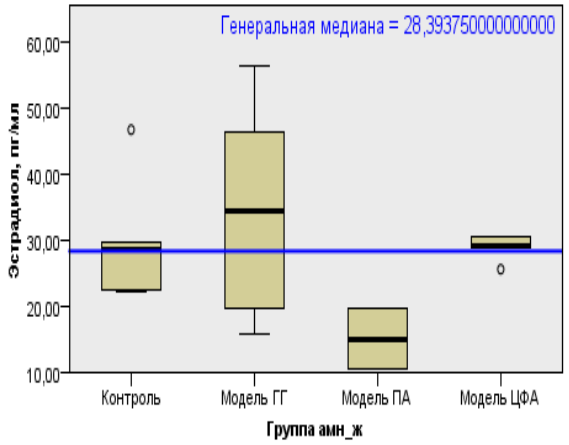
Всего	24
Медиана	,015
Статистика критерия	12,000
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,007

Медианный критерий для независимых выборок



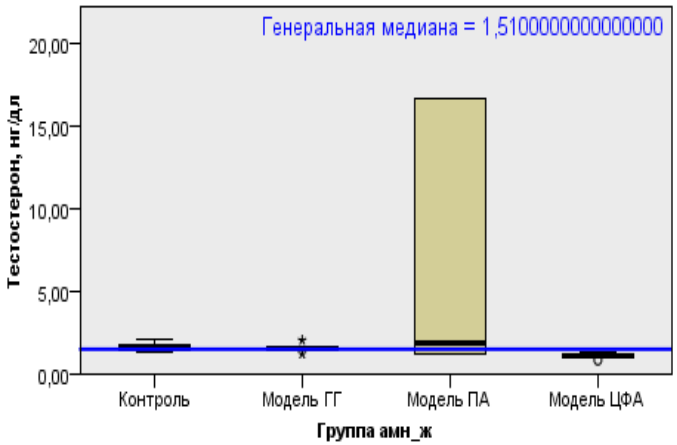
Всего	24
Медиана	1,995
Статистика критерия	9,333
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,025

Медианный критерий для независимых выборок



Всего	24
Медиана	28,394
Статистика критерия	9,333
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,025

Медианный критерий для независимых выборок



Всего	24
Медиана	1,510
Статистика критерия	8,000
Степени свободы	3
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,046

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Статистические выкладки оригинальных данных исследования морфогенетических вариантов развития крыс.

Таблица В.1 – Оценка аномалий развития плодов экспериментальных моделей тератогенеза, индуцированного гемической гипоксией

Исследуемые показатели	Модель ГГ	ГГ + Ф 1 мг/кг	ГГ + Ф 10 мг/кг
Общее количество исследованных плодов (абс. знач.)	114	73	99
Аномалии внутренних органов			
Количество исследованных плодов (абс. знач.)	54	28	46
Гидроцефалия двусторонняя, абс. зн. (%)	8 (14,8)	7 (25,0)	5 (10,9)
Гидроцефалия односторонняя, абс. зн. (%)	4 (7,4)	1 (3,6)	2 (4,4)
Гидроцефалия 3-го желудочка, абс. зн. (%)	6 (11,1)	1 (3,6)	2 (4,4)
Дисплазия сердца, абс. зн. (%)	-	-	-
Расщепление неба, абс. зн. (%)	-	-	-
Частота эмбрионов с аномалиями внутренних органов, абс. зн. (%)	18 (33,3)	9 (32,1)	9 (19,6)
Аномалии костной системы			
Количество исследованных плодов (абс. знач.)	60	45	53
Акрания, абс. зн. (%)	-	-	-
Дисморфия челюсти, абс. зн. (%)	-	-	-
Отсутствие затылочных костей, абс. зн. (%)	6 (10,0)	3 (6,7)	5 (9,4)
Расширение затылочного отверстия, абс. зн. (%)	3 (5,0)	-	1 (1,9)
Ретардация затылочных костей, абс. зн. (%)	17 (28,3)	4 (8,9) ▪	15 (28,3)
Сколиоз, абс. зн. (%)	-	-	-
Спино-бифидо, абс. зн. (%)	-	-	-
Раздвоение точек окостенения грудины, абс. зн. (%)	-	-	-
Хондродисплазия конечностей			
Хондродисплазия правой пястны, абс. зн. (%)	46 (76,7)	34 (75,6)	35 (66,0)
Хондродисплазия левой пястны, абс. зн. (%)	47 (78,3)	34 (75,6)	35 (66,0)
Хондродисплазия правой плюсны, абс. зн. (%)	49 (81,7)	34 (75,6)	39 (73,6)
Хондродисплазия левой плюсны, абс. зн. (%)	49 (81,7)	34 (75,6)	39 (73,6)

Здесь и далее:

▪ - Статистически значимые различия (Z - критерий, p <0,05) по сравнению с результатами, характеризующими тератогенный эффект.

Примечание: Оценка значимости различий между группами проводилась методом интервального оценивания разницы между двумя пропорциями и 95% ДИ с использованием Z – критерия.

Таблица В.2 – Оценка аномалий развития плодов экспериментальных моделей тератогенеза, индуцированного пренатальной алкоголизацией

Исследуемые показатели	Модель ПА	ПА + Ф 1 мг/кг	ПА + Ф 10 мг/кг
Общее количество исследованных плодов (абс. знач.)	113	79	79
Аномалии внутренних органов			
Количество исследованных плодов (абс. знач.)	43	33	37
Гидроцефалия двусторонняя, абс. зн. (%)	12 (27,9)	6 (18,2)	1 (2,7) ▪
Гидроцефалия односторонняя, абс. зн. (%)	6 (14,0)	3 (9,1)	-
Гидроцефалия 3-го желудочка, абс. зн. (%)	13 (30,2)	7 (21,2)	1 (2,7) ▪
Дисплазия сердца, абс. зн. (%)	17 (39,5)	8 (24,2)	1 (2,7) ▪
Расщепление неба, абс. зн. (%)	11 (25,6)	7 (21,2)	2 (5,4) ▪
Частота эмбрионов с аномалиями внутренних органов, абс. зн. (%)	21 (48,8)	13 (39,4)	2 (5,4) ▪
Аномалии костной системы			
Количество исследованных плодов (абс. знач.)	70	46	42
Акрания, абс. зн. (%)	-	-	-
Дисморфия челюсти, абс. зн. (%)	-		-
Отсутствие затылочных костей, абс. зн. (%)	26 (37,1)	7 (15,2) ▪	4 (9,5) ▪
Расширение затылочного отверстия, абс. зн. (%)	7 (10,0)	2 (4,4)	-
Ретардация затылочных костей, абс. зн. (%)	8 (11,4)	-	-
Сколиоз, абс. зн. (%)	-	-	-
Спино-бифидо, абс. зн. (%)	-	-	-
Раздвоение точек окостенения грудины, абс. зн. (%)	-	-	-
Хондродисплазия конечностей			
Хондродисплазия правой пястны, абс. зн. (%)	56 (80,0)	46 (100) ▪	42 (100) ▪
Хондродисплазия левой пястны, абс. зн. (%)	56 (80,0)	46 (100) ▪	42 (100) ▪
Хондродисплазия правой плюсны, абс. зн. (%)	56 (80,0)	46 (100) ▪	42 (100) ▪
Хондродисплазия левой плюсны, абс. зн. (%)	56 (80,0)	46 (100) ▪	42 (100) ▪

Таблица В.3 – Оценка аномалий развития плодов экспериментальных моделей тератогенеза, индуцированного гипергликемией

Исследуемые показатели	Модель СД	СД + Ф 1 мг/кг	СД + Ф 10 мг/кг	СД + Ф 50 мг/кг
Общее количество исследованных плодов (абс. знач.)	190	87	94	45
Аномалии внутренних органов				
Кол-во исследованных плодов (абс. знач.)	52	31	31	36
Гидроцефалия двусторонняя, абс. зн. (%)	19 (36,5)	4 (12,9) ▪	2 (6,5) ▪	-
Гидроцефалия односторонняя, абс. зн. (%)	-	-	-	-
Гидроцефалия 3-го желудочка, абс. зн. (%)	9 (17,3)	2 (6,5)	2 (6,5)	1 (2,8) ▪
Дисплазия сердца, абс. зн. (%)	18 (34,6)	2 (6,5) ▪	-	1 (2,8) ▪
Расщепление неба, абс. зн. (%)	-	-	-	-
Частота эмбрионов с аномалиями внутренних органов, абс. зн. (%)	19 (36,5)	4 (12,9) ▪	2 (6,5) ▪	1 (2,8) ▪
Аномалии костной системы				
Количество исследованных плодов (абс. знач.)	76	56	63	9
Акрания, абс. зн. (%)	-	-	-	-
Дисморфия челюсти, абс. зн. (%)	-	-	-	-
Отсутствие затылочных костей, абс. зн. (%)	3 (3,9)	4 (7,1)	-	-
Расширение затылочного отверстия, абс. зн. (%)	74 (97,4)	52 (92,9) ▪	-	-
Ретардация затылочных костей, абс. зн. (%)	74 (97,4)	52 (92,9) ▪	-	-
Сколиоз, абс. зн. (%)	-	-	-	-
Спино-бифидо, абс. зн. (%)	-	-	-	-
Раздвоение точек окостенения грудины, абс. зн. (%)	-	-	-	-
Хондродисплазия конечностей				
Хондродисплазия правой пястны, абс. зн. (%)	70 (92,1)	56 (100)	53 (84,1) ▪	2 (22,2) ▪
Хондродисплазия левой пястны, абс. зн. (%)	70 (92,1)	56 (100)	53 (84,1) ▪	2 (22,2) ▪
Хондродисплазия правой плюсны, абс. зн. (%)	74 (97,4)	56 (100)	54 (85,7) ▪	2 (22,2) ▪
Хондродисплазия левой плюсны, абс. зн. (%)	74 (97,4)	56 (100)	54 (85,7) ▪	2 (22,2) ▪

Таблица В.4 – Оценка аномалий развития плодов экспериментальных моделей тератогенеза, индуцированного табачным дымом

Исследуемые показатели	Модель ТО	ТО + Ф 1 мг/кг	ТО + Ф 10 мг/кг
Общее количество исследованных плодов (абс. знач.)	178	137	138
Аномалии внутренних органов			
Кол-во исследованных плодов (абс. знач.)	85	63	63
Гидроцефалия двусторонняя, абс. зн. (%)	2 (2,4)	-	-
Гидроцефалия односторонняя, абс. зн. (%)	3 (3,5)	-	-
Гидроцефалия 3-го желудочка, абс. зн. (%)	-	-	-
Дисплазия сердца, абс. зн. (%)	-	-	-
Расщепление неба, абс. зн. (%)	-	-	-
Частота эмбрионов с аномалиями внутренних органов, абс. зн. (%)	5 (5,9)	-	-
Аномалии костной системы			
Количество исследованных плодов (абс. знач.)	93	74	75
Акрания, абс. зн. (%)	-	-	-
Дисморфия челюсти, абс. зн. (%)	-	-	-
Отсутствие затылочных костей, абс. зн. (%)	14 (15,1)	1 (1,4) ▪	8 (10,7)
Расширение затылочного отверстия, абс. зн. (%)	82 (88,2)	17 (22,9) ▪	43 (57,3) ▪
Ретардация затылочных костей, абс. зн. (%)	64 (68,8)	13 (17,6) ▪	32 (42,7) ▪
Сколиоз, абс. зн. (%)	-	-	-
Спино-бифидо, абс. зн. (%)	-	-	-
Раздвоение точек окостенения грудины, абс. зн. (%)	-	-	-
Хондродисплазия конечностей			
Хондродисплазия правой пястны, абс. зн. (%)	25 (26,9)	5 (6,8) ▪	10 (13,3) ▪
Хондродисплазия левой пястны, абс. зн. (%)	29 (31,2)	2 (2,7) ▪	6 (8,0) ▪
Хондродисплазия правой плюсны, абс. зн. (%)	31 (33,3)	8 (10,8) ▪	12 (16,0) ▪
Хондродисплазия левой плюсны, абс. зн. (%)	30 (32,3)	12 (16,2) ▪	17 (22,7)

Таблица В.5 – Оценка аномалий развития плодов экспериментальных моделей тератогенеза, индуцированного циклофосфамидом

Исследуемые показатели	Модель ЦФА, 20 мг/кг	ЦФА + Фабомотизол, 1 мг/кг	ЦФА + Фабомотизол, 10 мг/кг	ЦФА + Фабомотизол, 100 мг/кг
Общее количество исследованных плодов (абс. зн.)	69	85	93	86
Внешние аномалии развития				
Менингоэнцефалоцеле, абс. зн. (%)	63 (91,3)	26 (30,6) ▪	64 (68,8) ▪	20 (23,3) ▪
Краниошизис, абс. зн. (%)	69 (100,0)	56 (65,9) ▪	67 (72,0) ▪	52 (60,5) ▪
Микроцефалия, абс. зн. (%)	47 (68,1)	14 (16,5) ▪	1 (1,1) ▪	-
Экзофтальм, абс. зн. (%)	54 (78,3)	35 (41,2) ▪	6 (6,5) ▪	-
Микрогнатия верх. челюсти, абс. зн. (%)	31 (44,9)	14 (16,5) ▪	4 (4,3) ▪	2 (2,3) ▪
Микрогнатия нижней челюсти, абс. зн. (%)	39 (56,5)	14 (16,5) ▪	4 (4,3) ▪	2 (2,3) ▪
Макроглоссия языка, абс. зн. (%)	22 (31,9)	12 (14,1) ▪	1 (1,1) ▪	-
Ахейрия, абс. зн. (%)	19 (27,5)	1 (1,2) ▪	8 (8,6) ▪	-
Аподия, абс. зн. (%)	43 (62,3)	16 (18,8) ▪	30 (32,3) ▪	3 (3,5) ▪
Олигодактилия передних конечностей, абс. зн. (%)	3 (4,4)	10 (11,8)	16 (17,2) ▪	3 (3,5) ▪
Олигодактилия задних конечностей, абс. зн. (%)	18 (26,1)	15 (17,7)	47 (50,5) ▪	12 (14,0)
Эвентерация, абс. зн. (%)	25 (36,2)	19 (22,4)	11 (11,8) ▪	1 (1,2) ▪
Тератома, абс. зн. (%)	62 (89,9)	29 (34,1) ▪	14 (15,1) ▪	12 (14,0) ▪
Общая частота эмбрионов с внешними аномалиями развития, абс. зн. (%)	69 (100,0)	57 (67,1)	88 (94,6)	59 (68,6) ▪
Аномалии внутренних органов				
Количество исследованных плодов (абс. зн.)	27	38	28	41
Гидроцефалия двусторонняя, абс. зн. (%)	18 (66,7)	7 (18,4) ▪	19 (67,9)	8 (19,5) ▪
Гидроцефалия односторонняя, абс. зн. (%)	5 (18,5)	1 (2,6) ▪	-	1 (2,4) ▪
Гидроцефалия 3-го желудочка, абс. зн. (%)	18 (66,7)	7 (18,4) ▪	9 (32,1) ▪	12 (29,3) ▪
Дисплазия сердца, абс. зн. (%)	11 (40,7)	25 (65,8) ▪	9 (32,1)	6 (14,6) ▪
Расщепление неба, абс. зн. (%)	11 (40,7)	20 (52,6)	19 (67,9) ▪	8 (19,5)
Частота эмбрионов с аномалиями внутренних органов, абс. зн. (%)	24 (88,9)	30 (79,0)	24 (85,7)	24 (58,5) ▪

Продолжение таблицы В.5

Исследуемые показатели	Модель ЦФА, 20 мг/кг	ЦФА + Фабомотизол, 1 мг/кг	ЦФА + Фабомотизол, 10 мг/кг	ЦФА + Фабомотизол, 100 мг/кг
Аномалии костной системы				
Количество исследованных плодов (абс. знач.)	42	47	65	45
Акрания, абс. зн. (%)	42 (100,0)	18 (38,3) ▪	6 (13,9) ▪	3 (6,7) ▪
Дисморфия челюсти, абс. зн. (%)	38 (90,5)	26 (55,3) ▪	13 (20,0) ▪	10 (22,2) ▪
Отсутствие затылочных костей, абс. зн. (%)	42 (100,0)	29 (61,7) ▪	7 (10,8) ▪	23 (51,1) ▪
Расширение затылочного отверстия, абс. зн. (%)	42 (100,0)	47 (100,0)	56 (86,2) ▪	38 (84,4) ▪
Ретардация затылочных костей, абс. зн. (%)	42 (100,0)	18 (38,3) ▪	47 (72,3) ▪	16 (35,6) ▪
Сколиоз, абс. зн. (%)	30 (71,4)	13 (27,7) ▪	8 (12,3) ▪	-
Спино-бифидо, абс. зн. (%)	31 (73,8)	20 (42,6) ▪	14 (21,5) ▪	-
Раздвоение точек окостенения грудины, абс. зн. (%)	15 (35,7)	22 (46,8)	4 (6,2) ▪	13 (28,9)
Хондродисплазия конечностей				
Хондродисплазия правой пястны, абс. зн. (%)	23 (54,8)	10 (21,3) ▪	5 (7,7) ▪	3 (6,7) ▪
Хондродисплазия левой пястны, абс. зн. (%)	19 (45,2)	9 (19,2) ▪	5 (7,7) ▪	3 (6,7) ▪
Хондродисплазия правой плюсны, абс. зн. (%)	15 (35,7)	11 (23,4)	10 (15,4) ▪	4 (8,9) ▪
Хондродисплазия левой плюсны, абс. зн. (%)	16 (38,1)	10 (21,3)	11 (16,9) ▪	4 (8,9) ▪

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Статистическая оценка поведенческих реакций у потомства крыс экспериментальных моделей тератогенеза в условиях тест-системы «Крестообразный лабиринт».

Таблица Г.1 – Оценка тревожности у половозрелых самцов (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной гемической гипоксии на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Крестообразный лабиринт»	Контроль			Модель ГГ			Модель ГГ+Ф 1 мг/кг			Модель ГГ+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		11			10			10			10	
Центр, число заходов	9,18	6,18	12,18	10,50	7,37	13,63	9,10	6,39	11,81	4,60*#	2,19	7,01
Закрытый рукав, число заходов	4,18	2,75	5,62	6,10	4,15	8,05	4,80	3,15	6,45	2,40#	1,32	3,48
Открытый рукав, число заходов	5,09	3,28	6,90	4,50	3,14	5,86	4,20	2,66	5,74	2,50*#	1,23	3,77
Дефекации, число актов	1,45	0,03	2,88	2,00	0,25	3,75	1,40	0,17	2,63	0,10#	-0,13	0,33
Замирание, число актов	0,09	-0,11	0,29	0,10	-0,13	0,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Суммарное число актов за время тестирования, абс.зн	20,00	13,73	26,27	23,20	16,67	29,73	19,50	14,80	24,20	9,60*#	4,94	14,26
Суммарное число переходов за время тестирования, абс.зн	18,45	12,58	24,33	21,10	14,93	27,27	18,10	12,70	23,50	9,50*#	4,91	14,09
Индекс локомоторной активности	0,92	0,85	0,99	0,91	0,82	0,99	0,88	0,74	1,03	0,99#	0,97	1,01
Время нахождения в центре, сек	35,51	22,01	49,01	53,95	40,32	67,59	82,59*	49,08	116,09	28,12	18,22	38,02
Время нахождения в закрытом рукаве, сек	111,72	66,05	157,39	155,58	121,33	189,83	130,78	97,62	163,94	157,29	123,37	191,21
Время нахождения в открытом рукаве, сек	151,95	111,11	192,78	89,94*	62,52	117,36	86,05*	45,17	126,92	113,73#	87,28	140,18
Время замирания, сек	0,02	-0,03	0,07	0,01	-0,01	0,03	0,00	0,00	0,00	0,01	-0,01	0,03
Суммарное время нахождения в открытом пространстве, сек	187,46	141,84	233,07	143,89	109,63	178,15	168,63	135,45	201,81	141,84	108,05	175,63
Индекс тревожности	0,84	0,33	1,34	1,82	-0,10	3,75	0,92	0,46	1,39	1,32	0,79	1,86

Здесь и далее: Критерий Манна-Уитни, Асимптотическая значимость (2-сторонняя): * - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных; # - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой модельных животных.

Таблица Г.2 – Оценка тревожности у половозрелых самок (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной гемической гипоксии на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Крестообразный лабиринт»	Контроль			Модель ГГ			Модель ГГ+Ф 1 мг/кг			Модель ГГ+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		11			10			8			10	
Центр, число заходов	10,27	8,19	12,36	8,20	4,18	12,22	12,75	8,66	16,84	8,80	5,88	11,72
Закрытый рукав, число заходов	5,45	4,59	6,32	4,20	2,24	6,16	6,25	4,59	7,91	5,60	3,21	7,99
Открытый рукав, число заходов	4,82	3,26	6,37	3,90	1,63	6,17	6,25	3,04	9,46	3,80	2,42	5,18
Дефекации, число актов	0,18	-0,09	0,45	0,10	-0,13	0,33	0,00	0,00	0,00	1,20	-0,73	3,13
Замирание, число актов	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Суммарное число актов за время тестирования, абс.зн	20,73	16,64	24,81	16,40	8,64	24,16	25,25	16,98	33,52	19,40	13,57	25,23
Суммарное число переходов за время тестирования, абс.зн	20,55	16,41	24,68	16,30	8,43	24,17	25,25	16,98	33,52	18,20	12,16	24,24
Индекс локомоторной активности	0,99	0,97	1,01	0,97	0,89	1,04	1,00	1,00	1,00	0,94	0,84	1,03
Время нахождения в центре, сек	48,17	31,37	64,97	31,03	18,30	43,76	46,67	28,86	64,47	37,34	25,39	49,30
Время нахождения в закрытом рукаве, сек	128,79	93,76	163,81	222,52*	183,99	261,04	154,93#	91,99	217,88	199,74*	162,63	236,86
Время нахождения в открытом рукаве, сек	122,62	95,58	149,67	45,33*	17,46	73,20	97,36	44,22	150,50	62,19*	29,51	94,86
Время замирания, сек	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12	-0,07	0,31
Суммарное время нахождения в открытом пространстве, сек	170,80	135,84	205,76	76,36*	37,55	115,17	144,03	80,93	207,13	99,53*	62,29	136,78
Индекс тревожности	0,97	0,42	1,51	9,44*	-0,70	19,57	2,28	-0,10	4,67	4,26*	-0,62	9,14

Таблица Г.3 – Оценка тревожности у половозрелых самцов (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной алкоголизации на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Крестообразный лабиринт»	Контроль			Модель ПА			Модель ПА+Ф 1 мг/кг			Модель ПА+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			10			10			10	
Центр, число заходов	4,40	2,81	5,99	2,30*	1,54	3,06	4,60#	3,70	5,50	3,50	2,47	4,53
Закрытый рукав, число заходов	3,30	2,40	4,20	2,60	1,83	3,37	3,50	2,73	4,27	2,40	1,56	3,24
Открытый рукав, число заходов	2,20	1,26	3,14	0,90*	0,11	1,69	2,40#	1,32	3,48	1,50	0,66	2,34
Дефекации, число актов	0,80	-0,36	1,96	2,20	0,52	3,88	0,80	-0,14	1,74	1,30	-0,09	2,69
Замирание, число актов	0,00	0,00	0,00	0,80	-0,20	1,80	0,10	-0,13	0,33	0,00	0,00	0,00
Суммарное число актов за время тестирования, абс.зн	10,70	6,84	14,56	8,80	6,65	10,95	11,40	9,46	13,34	8,70	6,39	11,01
Суммарное число переходов за время тестирования, абс.зн	9,90	6,76	13,04	5,80	4,12	7,48	10,50#	8,26	12,74	7,40	5,18	9,62
Индекс локомоторной активности	0,95	0,89	1,02	0,71	0,48	0,94	0,92	0,81	1,02	0,86	0,73	1,00
Время нахождения в центре, сек	33,87	24,28	43,45	39,28	10,85	67,70	35,84	22,90	48,77	36,71	13,35	60,06
Время нахождения в закрытом рукаве, сек	166,21	147,38	185,04	211,58*	184,25	238,91	156,77#	144,37	169,18	193,10	161,47	224,72
Время нахождения в открытом рукаве, сек	98,87	83,06	114,68	40,25*	8,12	72,38	95,78#	76,18	115,37	68,24	36,58	99,91
Время замирания, сек	0,00	0,00	0,00	7,47	-3,79	18,74	2,49	-3,15	8,14	0,00	0,00	0,00
Суммарное время нахождения в открытом пространстве, сек	132,74	113,74	151,74	79,53*	49,09	109,97	131,62#	115,16	148,07	104,95	74,27	135,63
Индекс тревожности	1,36	0,93	1,78	4,29*	1,58	6,99	1,26#	0,94	1,57	3,43	-0,37	7,24

Таблица Г.4 – Оценка тревожности у половозрелых самок (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной алкоголизации на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Крестообразный лабиринт»	Контроль			Модель ПА			Модель ПА+Ф 1 мг/кг			Модель ПА+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		10			10			10			10	
Центр, число заходов	6,20	3,84	8,56	4,70	3,80	5,60	5,50	4,42	6,58	5,20	4,09	6,31
Закрытый рукав, число заходов	3,70	3,02	4,38	4,00	3,52	4,48	4,30	3,40	5,20	2,90#	2,04	3,76
Открытый рукав, число заходов	3,60	2,01	5,19	3,00	2,05	3,95	2,70	1,58	3,82	3,00	2,33	3,67
Дефекации, число актов	0,50	-0,27	1,27	0,40	-0,50	1,30	0,40	-0,29	1,09	0,90	-0,47	2,27
Замирание, число актов	0,00	0,00	0,00	0,10	-0,13	0,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Суммарное число актов за время тестирования, абс.зн	14,00	9,79	18,21	12,20	10,82	13,58	12,90	10,34	15,46	12,00	9,92	14,08
Суммарное число переходов за время тестирования, абс.зн	13,50	9,24	17,76	11,70	10,05	13,35	12,50	10,13	14,87	11,10	9,04	13,16
Индекс локомоторной активности	0,96	0,90	1,02	0,96	0,87	1,05	0,98	0,93	1,02	0,93	0,83	1,04
Время нахождения в центре, сек	33,68	19,73	47,64	45,49	29,70	61,29	42,66	27,19	58,14	36,23	24,05	48,41
Время нахождения в закрытом рукаве, сек	146,15	121,48	170,82	169,16	134,35	203,96	143,23	110,09	176,36	131,90#	113,09	150,70
Время нахождения в открытом рукаве, сек	118,54	99,68	137,39	82,29*	55,18	109,40	101,52	69,95	133,09	123,15#	106,66	139,64
Время замирания, сек	0,00	0,00	0,00	2,18	-2,75	7,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Суммарное время нахождения в открытом пространстве, сек	152,22	126,76	177,68	127,78	90,07	165,50	144,18	113,17	175,19	159,38#	138,84	179,93
Индекс тревожности	1,07	0,70	1,44	1,92	0,50	3,34	1,30	0,35	2,24	0,88#	0,63	1,13

Таблица Г.5 – Оценка тревожности у половозрелых самцов (потомство F1) моделей экспериментального диабета на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Крестообразный лабиринт»	Контроль			Модель СД			СД+Ф 10 мг/кг			СД+Ф 50 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			8			7			8	
Центр, число заходов	9,00	5,66	12,34	7,50	5,36	9,64	8,00	6,15	9,85	9,75	7,23	12,27
Закрытый рукав, число заходов	4,10	2,50	5,70	4,25	3,38	5,12	5,29	4,59	5,98	5,63#	4,63	6,62
Открытый рукав, число заходов	4,80	2,70	6,90	3,25	2,01	4,49	2,86	2,03	3,69	3,88	2,43	5,32
Дефекации, число актов	1,30	-0,01	2,61	0,00	0,00	0,00	1,29#	0,13	2,45	0,38	-0,06	0,81
Замирание, число актов	0,10	-0,13	0,33	0,25	-0,14	0,64	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Суммарное число актов за время тестирования, абс.зн	19,30	12,67	25,93	15,25	11,52	18,98	17,43	14,61	20,25	19,63	15,03	24,22
Суммарное число переходов за время тестирования, абс.зн	17,90	11,27	24,53	15,00	11,31	18,69	16,14	13,10	19,18	19,25	14,38	24,12
Индекс локомоторной активности	0,89	0,76	1,03	0,98	0,96	1,01	0,92	0,86	0,99	0,98	0,95	1,00
Время нахождения в центре, сек	36,03	20,93	51,13	5,46*	-6,04	16,95	18,15#	6,13	30,17	38,71#	16,80	60,62
Время нахождения в закрытом рукаве, сек	113,45	62,37	164,53	148,04	97,15	198,93	229,56*#	191,32	267,80	207,85*	180,33	235,37
Время нахождения в открытом рукаве, сек	149,61	104,15	195,07	102,60	51,05	154,15	51,22*	20,46	81,99	53,00*	43,11	62,88
Время замирания, сек	0,03	-0,03	0,08	14,28	-9,49	38,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Суммарное время нахождения в открытом пространстве, сек	185,64	134,65	236,64	108,05	52,89	163,21	69,37*	31,24	107,51	91,70*	63,61	119,80
Индекс тревожности	0,87	0,32	1,43	3,53	-0,11	7,16	4,54*	2,11	6,96	2,73*	1,45	4,01

Таблица Г.6 – Оценка тревожности у половозрелых самок (потомство F1) моделей экспериментального диабета на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Крестообразный лабиринт»	Контроль			Модель СД			СД+Ф 10 мг/кг			СД+Ф 50 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		10			7			9			10	
Центр, число заходов	10,60	8,41	12,79	9,86	6,86	12,85	11,56	9,52	13,59	11,40	8,74	14,06
Закрытый рукав, число заходов	5,60	4,70	6,50	4,57	3,28	5,86	6,78	5,64	7,92	5,60#	4,20	7,00
Открытый рукав, число заходов	5,00	3,31	6,69	5,86	4,61	7,10	5,11	3,76	6,47	5,40	4,22	6,58
Дефекации, число актов	0,20	-0,10	0,50	0,57	-0,33	1,47	0,67	0,00	1,33	0,50	-0,11	1,11
Замирание, число актов	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Суммарное число актов за время тестирования, абс.зн	21,40	17,13	25,67	20,86	15,86	25,85	24,11	20,69	27,54	22,90	17,67	28,13
Суммарное число переходов за время тестирования, абс.зн	21,20	16,86	25,54	20,29	15,28	25,29	23,44	19,66	27,23	22,40	17,36	27,44
Индекс локомоторной активности	0,99	0,97	1,01	0,97	0,93	1,02	0,97	0,94	1,00	0,98	0,95	1,00
Время нахождения в центре, сек	48,01	29,15	66,86	1,06*	0,68	1,43	41,27#	22,41	60,13	46,00#	27,10	64,90
Время нахождения в закрытом рукаве, сек	125,05	86,87	163,23	110,66	84,25	137,06	176,05*#	147,35	204,75	158,41#	133,71	183,12
Время нахождения в открытом рукаве, сек	126,48	97,70	155,26	147,78	127,75	167,82	79,55#	56,56	102,55	90,18*#	64,21	116,16
Время замирания, сек	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,50*#	3,33	7,67
Суммарное время нахождения в открытом пространстве, сек	174,49	136,35	212,63	148,84	128,60	169,08	120,83*	87,59	154,06	136,18	112,10	160,26
Индекс тревожности	0,94	0,33	1,55	0,78	0,47	1,09	1,77*#	0,98	2,56	1,32	0,79	1,85

Таблица Г.7 – Оценка тревожности у половозрелых самцов (потомство F1) экспериментальных моделей пренатального окуривания на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Крестообразный лабиринт»	Контроль			Модель ТО			Модель ТО+Ф 1 мг/кг			Модель ТО+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			10			10			12	
Центр, число заходов	5,90	3,98	7,82	5,70	3,46	7,94	7,50	5,53	9,47	6,92	4,47	9,36
Закрытый рукав, число заходов	3,90	2,76	5,04	2,60	1,63	3,57	2,80	1,99	3,61	4,08	2,72	5,45
Открытый рукав, число заходов	1,90	0,76	3,04	2,80	1,30	4,30	4,50*	2,87	6,13	2,67	1,22	4,11
Дефекации, число актов	0,20	-0,25	0,65	1,80	-0,04	3,64	1,10	0,06	2,14	1,75	0,39	3,11
Замирание, число актов	0,30	-0,38	0,98	0,80*	0,35	1,25	0,30	-0,18	0,78	0,67	-0,02	1,35
Суммарное число актов за время тестирования, абс.зн	12,20	9,06	15,34	13,70	9,51	17,89	16,20	12,88	19,52	16,08	11,05	21,12
Суммарное число переходов за время тестирования, абс.зн	11,70	7,94	15,46	11,10	6,74	15,46	14,80	10,76	18,84	13,67	8,71	18,62
Индекс локомоторной активности	0,93	0,77	1,09	0,78*	0,62	0,95	0,87	0,72	1,02	0,84	0,72	0,96
Время нахождения в центре, сек	36,92	23,41	50,42	36,22	22,37	50,08	36,92	24,95	48,89	27,76	19,92	35,59
Время нахождения в закрытом рукаве, сек	97,76	91,27	104,24	86,22	49,94	122,50	71,39	38,09	104,68	106,32	81,77	130,87
Время нахождения в открытом рукаве, сек	45,43	33,16	57,70	58,35	31,96	84,75	70,86	43,78	97,94	45,04	22,04	68,03
Время замирания, сек	0,00	0,00	0,00	2,10*	0,37	3,84	0,52#	-0,50	1,55	1,15	-0,07	2,36
Суммарное время нахождения в открытом пространстве, сек	82,35	75,64	89,05	94,58	57,48	131,68	107,78	74,50	141,05	72,79	48,25	97,33
Индекс тревожности	1,21	1,04	1,38	4,42	-1,75	10,60	1,35	-0,20	2,89	2,46	0,91	4,02

Таблица Г.8 – Оценка тревожности у половозрелых самок (потомство F1) экспериментальных моделей пренатального окуривания на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Крестообразный лабиринт»	Контроль			Модель ТО			Модель ТО+Ф 1 мг/кг			Модель ТО+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		12			10			10			11	
Центр, число заходов	7,92	6,21	9,62	6,20	3,55	8,85	6,90	4,70	9,10	9,73#	7,21	12,24
Закрытый рукав, число заходов	4,08	3,25	4,92	3,40	1,96	4,84	3,80	2,59	5,01	4,55	3,29	5,80
Открытый рукав, число заходов	3,50	2,21	4,79	2,50	0,95	4,05	3,00	1,49	4,51	5,00#	3,27	6,73
Дефекации, число актов	0,75	-0,15	1,65	0,40	-0,20	1,00	0,40	-0,50	1,30	0,27	-0,33	0,88
Замирание, число актов	0,08	-0,10	0,27	0,60	-0,17	1,37	0,30	-0,05	0,65	0,18	-0,22	0,59
Суммарное число актов за время тестирования, абс.зн	16,33	13,26	19,40	13,10	7,88	18,32	14,40	9,84	18,96	19,73#	15,05	24,40
Суммарное число переходов за время тестирования, абс.зн	15,50	12,29	18,71	12,10	6,93	17,27	13,70	9,28	18,12	19,27#	14,21	24,34
Индекс локомоторной активности	0,95	0,89	1,00	0,91	0,83	1,00	0,95	0,88	1,01	0,94	0,84	1,04
Время нахождения в центре, сек	46,24	30,66	61,81	28,06	14,01	42,11	35,30	21,27	49,32	31,67	23,82	39,51
Время нахождения в закрытом рукаве, сек	79,02	58,48	99,56	100,15	55,78	144,52	89,84	56,11	123,58	76,32	49,72	102,92
Время нахождения в открытом рукаве, сек	53,03	31,38	74,67	51,00	19,22	82,77	52,39	16,16	88,62	71,06	46,86	95,25
Время замирания, сек	0,33	-0,39	1,05	1,40	-0,46	3,26	0,22	-0,07	0,51	3,63	-4,46	11,72
Суммарное время нахождения в открытом пространстве, сек	99,26	78,13	120,40	79,06	34,69	123,43	87,69	54,60	120,77	102,72	76,14	129,30
Индекс тревожности	1,01	0,54	1,48	12,05	-2,82	26,92	1,73	0,51	2,96	1,95	-0,86	4,76

ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Статистическая оценка поведенческих реакций у потомства крыс экспериментальных моделей тератогенеза в условиях тест-системы «Открытое поле».

Таблица Д.1 – Оценка ориентировочно-исследовательской активности у половозрелых самцов (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной гемической гипоксии на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель ГГ			Модель ГГ+Ф 1 мг/кг			Модель ГГ+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		11			10			10			10	
Периферия, число квадратов	20,91	14,37	27,45	14,10	5,52	22,68	22,20	17,99	26,41	25,30#	19,58	31,02
2/3, число квадратов	2,45	0,91	4,00	2,60	0,66	4,54	5,70*#	2,88	8,52	2,00	1,33	2,67
Центр, число квадратов	1,36	1,02	1,70	1,90	0,86	2,94	1,90*	1,49	2,31	1,20	0,90	1,50
Стойка, число актов	4,82	3,15	6,49	3,30	0,62	5,98	7,40	1,51	13,29	4,60	2,41	6,79
Обнюхивание отверстия, число актов	7,64	5,53	9,75	4,40*	1,94	6,86	8,50#	5,63	11,37	7,70#	5,76	9,64
Груминг, число актов	0,82	-0,12	1,76	0,50	-0,01	1,01	0,80	-0,26	1,86	0,30	-0,18	0,78
Замирание, число актов	0,09	-0,11	0,29	0,60	-0,17	1,37	0,00	0,00	0,00	0,10	-0,13	0,33
Дефекации, число актов	0,64	0,02	1,26	1,40	0,43	2,37	2,40*	0,92	3,88	0,60	0,00	1,20
Суммарное число актов за время тестирования	38,73	33,01	44,44	28,80	16,42	41,18	48,90#	38,10	59,70	41,80	34,19	49,41

Здесь и далее:
Критерий Манна-Уитни, Асимптотическая значимость (2-сторонняя)
* - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных
# - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой модельных животных

Продолжение таблицы Д.1

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель ГГ			Модель ГГ+Ф 1 мг/кг			Модель ГГ+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		11			10			10			10	
Положительная реакция адаптации в новой обстановке, абс. зн	4,64	2,96	6,32	5,00	1,77	8,23	8,40*#	5,34	11,46	3,50	2,27	4,73
Вегетативные показатели пассивного страха, абс. зн	0,73	0,05	1,41	2,00	0,83	3,17	2,40	0,92	3,88	0,70#	-0,06	1,46
Спонтанная двигательная активность, абс. зн	24,73	18,89	30,56	18,60	8,56	28,64	29,80	23,50	36,10	28,50	22,43	34,57
Ориентировочно-исследовательская активность, абс. зн	37,18	31,40	42,97	26,30	13,80	38,80	45,70#	34,70	56,70	40,80	33,02	48,58
Индекс эмоциональной напряженности (свет)	0,17	0,02	0,32	0,60	0,10	1,09	0,42	0,09	0,76	0,19	-0,05	0,44
Индекс ориентир - исследовательской активности на фоне эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды	1,58	1,46	1,70	1,43	1,18	1,68	1,55	1,44	1,66	1,65	1,56	1,74

Таблица Д.2 – Оценка ориентировочно-исследовательской активности у половозрелых самок (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной гемической гипоксии на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель ГГ			Модель ГГ+Ф 1 мг/кг			Модель ГГ+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		11			10			8			10	
Периферия, число квадратов	30,45	24,41	36,50	16,70*	7,43	25,97	24,50	19,44	29,56	28,50#	22,86	34,14
2/3, число квадратов	2,73	1,56	3,89	3,20	1,30	5,10	8,00*#	3,86	12,14	3,00	1,42	4,58
Центр, число квадратов	1,45	0,99	1,92	1,60	1,00	2,20	2,38*	1,61	3,14	1,60	0,91	2,29
Стойка, число актов	5,45	3,52	7,39	4,40	2,37	6,43	10,13*#	6,07	14,18	4,40	3,04	5,76
Обнюхивание отверстия, число актов	8,09	5,91	10,27	7,30	4,01	10,59	9,50	7,36	11,64	7,50	5,16	9,84
Груминг, число актов	1,00	0,05	1,95	0,30	-0,38	0,98	0,63	0,00	1,25	0,80	-0,14	1,74
Замирание, число актов	0,00	0,00	0,00	0,50	-0,41	1,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Дефекации, число актов	1,00	0,00	2,00	1,00	0,25	1,75	1,63	-0,27	3,52	0,80	-0,20	1,80
Суммарное число актов за время тестирования	50,18	42,24	58,12	35,00	22,07	47,93	56,75#	50,66	62,84	46,60	40,98	52,22

Продолжение таблицы Д.2

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель ГГ			Модель ГГ+Ф 1 мг/кг			Модель ГГ+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		11			10			8			10	
Положительная реакция адаптации в новой обстановке, абс. зн	5,18	3,49	6,88	5,10	2,61	7,59	11,00*#	6,02	15,98	5,40	3,13	7,67
Вегетативные показатели пассивного страха, абс. зн	1,00	0,00	2,00	1,50	0,27	2,73	1,63	-0,27	3,52	0,80	-0,20	1,80
Спонтанная двигательная активность, абс. зн	34,64	28,48	40,79	21,50*	11,19	31,81	34,88	31,83	37,92	33,10	28,90	37,30
Ориентировочно-исследовательская активность, абс. зн	48,18	40,62	55,75	33,20	18,95	47,45	54,50#	49,73	59,27	45,00	38,98	51,02
Индекс эмоциональной напряженности (свет)	0,31	-0,02	0,64	0,76	-0,34	1,85	0,14	-0,02	0,30	0,14	-0,03	0,30
Индекс ориентир - исследовательской активности на фоне эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды	1,65	1,60	1,70	1,41	1,13	1,69	1,58	1,50	1,67	1,68#	1,61	1,75

Таблица Д.3 – Оценка ориентировочно-исследовательской активности у половозрелых самцов (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной алкоголизации на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель ПА			Модель ПА+Ф 1 мг/кг			Модель ПА+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			10			10			10	
Периферия, число квадратов	21,70	16,16	27,24	11,50*	5,23	17,77	18,40	13,96	22,84	21,50#	13,19	29,81
2/3, число квадратов	4,30	0,98	7,62	4,10	2,54	5,66	3,80	2,59	5,01	2,60	1,47	3,73
Центр, число квадратов	1,50	0,80	2,20	2,10	1,31	2,89	1,60	1,10	2,10	1,50	1,12	1,88
Стойка, число актов	4,40	1,59	7,21	4,50	1,61	7,39	3,60	1,66	5,54	1,70	0,44	2,96
Обнюхивание отверстия, число актов	14,00	10,68	17,32	9,20*	6,24	12,16	9,10*	6,39	11,81	7,10*	4,17	10,03
Груминг, число актов	0,70	0,02	1,38	0,30	-0,18	0,78	0,30	-0,05	0,65	0,30	-0,05	0,65
Замирание, число актов	0,00	0,00	0,00	1,40*	0,27	2,53	0,00#	0,00	0,00	0,00#	0,00	0,00
Дефекации, число актов	0,60	-0,30	1,50	1,80	0,59	3,01	2,70*	1,27	4,13	1,00	0,11	1,89
Суммарное число актов за время тестирования	47,20	38,32	56,08	34,90*	27,47	42,33	39,50	32,80	46,20	35,70	24,58	46,82

Продолжение таблицы Д.3.

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель ПА			Модель ПА+Ф 1 мг/кг			Модель ПА+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			10			10			10	
Положительная реакция адаптации в новой обстановке, абс. зн	6,50	2,90	10,10	6,50	4,44	8,56	5,70	4,08	7,32	4,40	3,09	5,71
Вегетативные показатели пассивного страха, абс. зн	0,60	-0,30	1,50	3,20*	1,55	4,85	2,70*	1,27	4,13	1,00#	0,11	1,89
Спонтанная двигательная активность, абс. зн	27,50	20,36	34,64	17,70	11,35	24,05	23,80	18,77	28,83	25,60	16,89	34,31
Ориентировочно-исследовательская активность, абс. зн	45,90	37,11	54,69	31,40*	23,55	39,25	36,50	29,20	43,80	34,40	23,02	45,78
Индекс эмоциональной напряженности (свет)	0,26	-0,20	0,71	0,63*	0,24	1,01	0,68	0,22	1,14	0,25	0,05	0,45
Индекс ориентир-исследовательской активности на фоне эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды	1,54	1,46	1,61	1,38*	1,24	1,52	1,51	1,43	1,59	1,66*#	1,57	1,75

Таблица Д.4 – Оценка ориентировочно-исследовательской активности у половозрелых самок (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной алкоголизации на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель ПА			Модель ПА+Ф 1 мг/кг			Модель ПА+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		10			10			10			10	
Периферия, число квадратов	23,50	18,23	28,77	9,90*	3,03	16,77	17,60*#	13,59	21,61	35,20*#	27,70	42,70
2/3, число квадратов	4,40	1,53	7,27	4,90	2,86	6,94	6,90*	5,57	8,23	7,40	4,46	10,34
Центр, число квадратов	1,30	0,95	1,65	2,30	1,18	3,42	2,30*	1,54	3,06	2,50	1,06	3,94
Стойка, число актов	6,20	2,14	10,26	4,30	1,82	6,78	3,70	2,15	5,25	2,60	1,08	4,12
Обнюхивание отверстия, число актов	11,10	9,04	13,16	8,60	5,52	11,68	11,70#	10,44	12,96	12,50#	9,26	15,74
Груминг, число актов	2,40	0,40	4,40	0,90	0,27	1,53	0,60	0,10	1,10	0,20*#	-0,10	0,50
Замирание, число актов	0,00	0,00	0,00	2,00*	0,61	3,39	0,00#	0,00	0,00	0,00#	0,00	0,00
Дефекации, число актов	0,60	0,00	1,20	1,40	0,13	2,67	0,60	-0,09	1,29	1,10	0,31	1,89
Суммарное число актов за время тестирования	49,50	42,62	56,38	34,30*	23,20	45,40	43,40#	38,45	48,35	61,50*#	53,61	69,39

Продолжение таблицы Д.4.

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель ПА			Модель ПА+Ф 1 мг/кг			Модель ПА+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		10			10			10			10	
Положительная реакция адаптации в новой обстановке, абс. зн	8,10	5,25	10,95	8,10	5,11	11,09	9,80	8,05	11,55	10,10	5,88	14,32
Вегетативные показатели пассивного страха, абс. зн	0,60	0,00	1,20	3,40	0,89	5,91	0,60	-0,09	1,29	1,10	0,31	1,89
Спонтанная двигательная активность, абс. зн	29,20	22,97	35,43	17,10*	9,44	24,76	26,80#	23,38	30,22	45,10*#	39,64	50,56
Ориентировочно-исследовательская активность, абс. зн	46,50	39,38	53,62	30,00*	18,48	41,52	42,20#	37,21	47,19	60,20*#	51,92	68,48
Индекс эмоциональной напряженности (свет)	0,09	-0,01	0,20	0,87	-0,22	1,97	0,07	-0,02	0,15	0,12	0,03	0,22
Индекс ориентир-исследовательской активности на фоне эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды	1,52	1,42	1,63	1,32	1,12	1,51	1,59#	1,56	1,62	1,71*#	1,68	1,75

Таблица Д.5 – Оценка ориентировочно-исследовательской активности у половозрелых самцов (потомство F1) моделей экспериментального диабета на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель СД			Модель СД+Ф 10 мг/кг			Модель СД+Ф 50 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			8			7			8	
Периферия, число квадратов	21,20	13,90	28,50	33,50*	28,21	38,79	21,38#	12,39	30,36	22,60#	15,54	29,66
2/3, число квадратов	2,20	0,59	3,81	1,80	0,99	2,61	3,38	0,55	6,20	3,10	1,30	4,90
Центр, число квадратов	1,30	0,95	1,65	1,00	1,00	1,00	1,50#	1,05	1,95	1,40#	1,03	1,77
Стойка, число актов	5,20	3,59	6,81	5,30	2,48	8,12	4,00	2,27	5,73	5,30	3,17	7,43
Обнюхивание отверстия, число актов	7,80	5,47	10,13	4,30*	2,48	6,12	4,25*	2,07	6,43	3,10*	1,01	5,19
Груминг, число актов	0,90	-0,14	1,94	2,30*	1,08	3,52	0,88	0,05	1,70	0,20#	-0,10	0,50
Замирание, число актов	0,10	-0,13	0,33	0,00	0,00	0,00	0,38	-0,25	1,00	0,00	0,00	0,00
Дефекации, число актов	0,70	0,02	1,38	1,90*	0,98	2,82	2,00*	1,37	2,63	1,90*	1,11	2,69
Суммарное число актов за время тестирования	39,40	33,21	45,59	50,10	42,37	57,83	37,75	25,47	50,03	37,60#	27,91	47,29

Продолжение таблицы Д.5

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель СД			Модель СД+Ф 10 мг/кг			Модель СД+Ф 50 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			8			7			8	
Положительная реакция адаптации в новой обстановке, абс. зн	4,40	2,61	6,19	5,10	3,43	6,77	5,75	2,76	8,74	4,70	2,73	6,67
Вегетативные показатели пассивного страха, абс. зн	0,80	0,06	1,54	1,90*	0,98	2,82	2,38*	1,61	3,14	1,90*	1,11	2,69
Спонтанная двигательная активность, абс. зн	24,70	18,15	31,25	36,30*	31,20	41,40	26,25	15,59	36,91	27,10#	20,07	34,13
Ориентировочно-исследовательская активность, абс. зн	37,70	31,34	44,06	45,90	39,43	52,37	34,50	22,00	47,00	35,50	25,78	45,22
Индекс эмоциональной напряженности (свет)	0,19	0,03	0,35	0,41*	0,24	0,59	0,62*	0,18	1,05	0,58	0,19	0,98
Индекс ориентир-исследовательской активности на фоне эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды	1,56	1,44	1,68	1,65	1,58	1,72	1,54	1,35	1,74	1,65	1,57	1,72

Таблица Д.6 – Оценка ориентировочно-исследовательской активности у половозрелых самок (потомство F1) моделей экспериментального диабета на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель СД			Модель СД+Ф 10 мг/кг			Модель СД+Ф 50 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		10			7			9			10	
Периферия, число квадратов	31,20	24,67	37,73	42,90*	34,90	50,90	31,89#	27,04	36,74	29,70#	21,08	38,32
2/3, число квадратов	2,30	1,54	3,06	2,40	1,32	3,48	4,78*#	3,16	6,40	11,40*#	8,22	14,58
Центр, число квадратов	1,30	0,95	1,65	1,40	0,90	1,90	2,00	1,23	2,77	3,80*#	2,42	5,18
Стойка, число актов	5,40	3,24	7,56	7,00	5,12	8,88	9,67	5,35	13,98	10,50*#	7,73	13,27
Обнюхивание отверстия, число актов	8,00	5,57	10,43	5,40	2,68	8,12	6,44	3,70	9,19	4,80*	3,26	6,34
Груминг, число актов	1,10	0,06	2,14	0,80	0,24	1,36	0,33	-0,21	0,88	0,20#	-0,25	0,65
Замирание, число актов	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Дефекации, число актов	1,10	0,01	2,19	1,60	0,70	2,50	1,56	0,40	2,72	1,70	0,39	3,01
Суммарное число актов за время тестирования	50,40	41,50	59,30	61,50	52,87	70,13	56,67	49,18	64,15	62,10	51,21	72,99

Продолжение таблицы Д.6

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель СД			Модель СД+Ф 10 мг/кг			Модель СД+Ф 50 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		10			7			9			10	
Положительная реакция адаптации в новой обстановке, абс. зн	4,70	3,23	6,17	4,60	3,33	5,87	7,11*#	5,17	9,05	15,40*#	11,25	19,55
Вегетативные показатели пассивного страха, абс. зн	1,10	0,01	2,19	1,60	0,70	2,50	1,56	0,40	2,72	1,70	0,39	3,01
Спонтанная двигательная активность, абс. зн	34,80	27,91	41,69	46,70*	38,92	54,48	38,67	33,54	43,79	44,90	35,63	54,17
Ориентировочно-исследовательская активность, абс. зн	48,20	39,71	56,69	59,10	49,99	68,21	54,78	47,74	61,82	60,20	49,27	71,13
Индекс эмоциональной напряженности (свет)	0,34	-0,03	0,70	0,44	0,12	0,76	0,23	0,05	0,41	0,12	0,03	0,21
Индекс ориентир-исследовательской активности на фоне эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды	1,65	1,59	1,70	1,71*	1,67	1,76	1,65#	1,61	1,70	1,69	1,62	1,75

Таблица Д.7 – Оценка ориентировочно-исследовательской активности у половозрелых самцов (потомство F1) экспериментальных моделей пренатального окуривания на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель ТО			Модель ТО+Ф 1 мг/кг			Модель ТО+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			10			10			12	
Периферия, число квадратов	17,30	12,65	21,95	23,00	13,27	32,73	20,60	12,60	28,60	20,67	11,61	29,72
2/3, число квадратов	3,70	1,68	5,72	5,50	2,69	8,31	5,50	2,78	8,22	4,33	2,87	5,80
Центр, число квадратов	1,50	1,12	1,88	2,10	1,31	2,89	2,20	1,54	2,86	1,75	1,14	2,36
Стойка, число актов	3,10	1,15	5,05	4,80	2,81	6,79	4,20	1,59	6,81	4,50	1,99	7,01
Обнюхивание отверстия, число актов	6,80	4,44	9,16	6,10	4,06	8,14	10,90*#	7,76	14,04	10,08	6,45	13,71
Груминг, число актов	1,30	0,62	1,98	1,50	0,53	2,47	0,80	0,06	1,54	0,75	0,08	1,42
Замирание, число актов	0,10	-0,13	0,33	0,20	-0,10	0,50	0,10	-0,13	0,33	0,17	-0,20	0,53
Дефекации, число актов	0,60	0,00	1,20	4,20*	2,42	5,98	1,30#	0,71	1,89	1,92#	0,75	3,08
Суммарное число актов за время тестирования	34,40	25,90	42,90	47,40*	36,19	58,61	45,60	32,54	58,66	44,17	32,10	56,23

Продолжение таблицы Д.7

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель ТО			Модель ТО+Ф 1 мг/кг			Модель ТО+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			10			10			12	
Положительная реакция адаптации в новой обстановке, абс. зн	6,50	4,68	8,32	9,10*	5,57	12,63	8,50#	4,94	12,06	6,83	5,15	8,52
Вегетативные показатели пассивного страха, абс. зн	0,70	0,11	1,29	4,40	2,61	6,19	1,40	0,71	2,09	2,08	0,92	3,25
Спонтанная двигательная активность, абс. зн	22,50	16,43	28,57	30,60	19,43	41,77	28,30	18,85	37,75	26,75	17,35	36,15
Ориентировочно-исследовательская активность, абс. зн	32,40	23,61	41,19	41,50	29,88	53,12	43,40	30,28	56,52	41,33	28,32	54,34
Индекс эмоциональной напряженности (свет)	0,16	-0,06	0,38	0,66*	0,31	1,01	0,26	0,07	0,44	0,43	0,12	0,73
Индекс ориентир-исследовательской активности на фоне эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды	1,53	1,33	1,74	1,49	1,35	1,63	1,56	1,50	1,61	1,48	1,36	1,60

Таблица Д.8 – Оценка ориентировочно-исследовательской активности у половозрелых самок (потомство F1) экспериментальных моделей пренатального окуривания на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель ТО			Модель ТО+Ф 1 мг/кг			Модель ТО+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		12			10			10			11	
Периферия, число квадратов	18,25	13,65	22,85	15,10	11,12	19,08	22,00#	16,90	27,10	21,82#	17,41	26,22
2/3, число квадратов	5,67	2,83	8,50	4,30	2,83	5,77	3,80	2,92	4,68	5,55	3,35	7,74
Центр, число квадратов	2,00	1,39	2,61	1,80	1,35	2,25	1,30	0,95	1,65	1,91	1,35	2,47
Стойка, число актов	5,50	3,29	7,71	3,50	1,61	5,39	5,10	3,73	6,47	4,73	2,92	6,53
Обнюхивание отверстия, число актов	9,33	7,28	11,38	8,10	5,57	10,63	10,50	6,88	14,12	15,82*#	13,59	18,04
Груминг, число актов	0,42	0,09	0,74	1,10	0,18	2,02	2,70*#	1,31	4,09	0,45	-0,01	0,92
Замирание, число актов	0,00	0,00	0,00	0,30*	-0,05	0,65	0,20	-0,25	0,65	0,00	0,00	0,00
Дефекации, число актов	1,42	0,54	2,29	3,50*	1,95	5,05	0,80#	-0,14	1,74	1,09#	-0,09	2,27
Суммарное число актов за время тестирования	42,58	36,34	48,82	37,70	31,03	44,37	46,40	37,43	55,37	51,36*#	43,31	59,42

Продолжение таблицы Д.8

Показатели, регистрируемые в тесте «Открытое поле»	Контроль			Модель ТО			Модель ТО+Ф 1 мг/кг			Модель ТО+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		12			10			10			11	
Положительная реакция адаптации в новой обстановке, абс. зн	8,08	4,62	11,55	7,20	4,94	9,46	7,80	6,64	8,96	7,91	5,44	10,38
Вегетативные показатели пассивного страха, абс. зн	1,42	0,54	2,29	3,80*	2,34	5,26	1,00#	-0,17	2,17	1,09#	-0,09	2,27
Спонтанная двигательная активность, абс. зн	25,92	20,05	31,78	21,20	17,52	24,88	27,10	21,55	32,65	29,27#	24,10	34,44
Ориентировочно-исследовательская активность, абс. зн	40,75	34,59	46,91	32,80	26,39	39,21	42,70	33,27	52,13	49,82*#	41,53	58,11
Индекс эмоциональной напряженности (свет)	0,23	-0,03	0,50	0,58*	0,24	0,92	0,16#	-0,04	0,37	0,15#	-0,03	0,34
Индекс ориентир - исследовательской активности на фоне эмоциональной напряженности в условиях аверсивной среды	1,55	1,47	1,63	1,43*	1,36	1,50	1,50	1,41	1,58	1,54#	1,48	1,60

ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Статистическая оценка когнитивного поведения потомства крыс экспериментальных моделей тератогенеза в условиях тест-систем «Т-образный лабиринт» и «Ж-образный лабиринт».

Таблица Е.1 – Оценка показателей обучаемости половозрелых самцов (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной гемической гипоксии на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Ж-образный лабиринт»	Контроль			Модель ГГ			Модель ГГ+Ф 1 мг/кг			Модель ГГ+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		11			10			10			10	
время выполнения задачи 1 день	137,16	105,68	168,64	259,64*	229,18	290,09	131,00#	72,20	189,80	98,27#	54,38	142,16
время выполнения задачи 2 день	77,31	56,41	98,21	130,99	83,50	178,47	72,46#	17,58	127,34	75,16#	16,23	134,09
время выполнения задачи 3 день	53,53	31,54	75,52	102,00	40,95	163,06	26,58*#	15,89	37,27	38,87*#	-5,60	83,35
время выполнения задачи 4 день	22,76	14,93	30,59	76,72	15,24	138,20	15,96#	7,57	24,35	15,84#	4,41	27,27
время выполнения задачи 5 день	20,06	13,85	26,27	38,90	21,11	56,68	10,70*#	5,24	16,16	8,62*#	4,10	13,14
Суммарное время выработки пищевого навыка, сек	310,82	249,48	372,15	608,24*	435,42	781,06	256,70#	128,93	384,47	236,77*#	80,35	393,20
число взятий пищи 1 день	4,45	4,10	4,81	1,10*	0,24	1,96	3,90#	2,57	5,23	4,40#	3,50	5,30
число взятий пищи 2 день	5,00	5,00	5,00	4,30*	3,54	5,06	4,50	3,73	5,27	4,50	3,37	5,63
число взятий пищи 3 день	5,00	5,00	5,00	4,20	3,04	5,36	5,00	5,00	5,00	4,80	4,35	5,25
число взятий пищи 4 день	5,00	5,00	5,00	4,20*	3,09	5,31	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
число взятий пищи 5 день	5,00	5,00	5,00	4,90	4,67	5,13	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Общее число взятий пищи за время обучения	24,45	24,10	24,81	18,70*	15,74	21,66	23,40#	21,43	25,37	23,70#	21,24	26,16

Продолжение таблицы Е.1

Показатели, регистрируемые в тесте «Ж-образный лабиринт»	Контроль			Модель ГГ			Модель ГГ+Ф 1 мг/кг			Модель ГГ+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		11			10			10			10	
Количество побежек с взятием пищи за 1 день	4,45	4,10	4,81	1,10*	0,24	1,96	3,90#	2,57	5,23	4,40#	3,50	5,30
Количество побежек с взятием пищи за 2 день	5,00	5,00	5,00	4,30*	3,54	5,06	4,50	3,73	5,27	4,50	3,37	5,63
Количество побежек с взятием пищи за 3 день	5,00	5,00	5,00	4,20	3,04	5,36	5,00	5,00	5,00	4,80	4,35	5,25
Количество побежек с взятием пищи за 4 день	5,00	5,00	5,00	4,20*	3,09	5,31	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 5 день	5,00	5,00	5,00	4,90	4,67	5,13	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Когнитивный индекс (h), расчитанный за все дни (сумм Np(q)=5)	4,45	4,10	4,81	2,80*	2,14	3,46	4,50#	3,89	5,11	4,50#	3,80	5,20
День консолидации памятного следа (норма 1-2 день)	1,55	1,19	1,90	3,30*	2,13	4,47	1,50#	0,89	2,11	1,50#	0,80	2,20
Суммарное время выработки пищевого навыка в % от общего времени обучения	20,72	16,63	24,81	40,55*	29,03	52,07	17,11#	8,60	25,63	15,78*#	5,36	26,21

Здесь и далее:
Критерий Манна-Уитни, Асимптотическая значимость (2-сторонняя)
* - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных
# - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой модельных животных

Примечание. Когнитивный индекс (h) не может превышать числа, определяемого как максимальное количество дней с выполнением задачи по взятию пищи (h=Np(q)= 5); Когнитивный индекс (h) принимается равным числу взятий пищи q, которое является максимальным значением количества взятий пищи q за день (5 побежек), в каждый из которых возможное число за 5 побежек взятий пищи q, составляет не менее 5 раз (1 раз/побежка).

Таблица Е.2 – Оценка показателей обучаемости половозрелых самок (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной гемической гипоксии на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Ж-образный лабиринт»	Контроль			Модель ГГ			Модель ГГ+Ф 1 мг/кг			Модель ГГ+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		11			10			8			10	
время выполнения задачи 1 день	100,08	78,08	122,08	229,45*	175,44	283,45	130,15#	63,69	196,61	120,41#	66,17	174,65
время выполнения задачи 2 день	58,03	38,18	77,89	213,83*	139,63	288,02	71,95#	-6,05	149,95	40,89#	27,67	54,12
время выполнения задачи 3 день	40,66	21,93	59,39	160,40*	73,68	247,11	39,23#	7,02	71,43	17,78*#	11,59	23,98
время выполнения задачи 4 день	24,82	12,44	37,19	158,91*	69,05	248,77	15,85#	4,33	27,37	12,30*#	5,83	18,76
время выполнения задачи 5 день	20,99	13,39	28,59	135,75*	36,21	235,30	11,20*#	6,81	15,59	8,65*#	4,92	12,38
Суммарное время выработки пищевого навыка, сек	244,58	192,85	296,30	898,33*	538,57	1258,09	268,38#	82,02	454,73	200,03#	134,66	265,40
число взятий пищи 1 день	4,73	4,41	5,04	2,20*	0,90	3,50	4,38#	2,90	5,85	4,40#	3,63	5,17
число взятий пищи 2 день	5,00	5,00	5,00	2,30*	0,51	4,09	4,38	2,90	5,85	5,00#	5,00	5,00
число взятий пищи 3 день	4,91	4,71	5,11	3,00	1,15	4,85	4,88	4,58	5,17	5,00#	5,00	5,00
число взятий пищи 4 день	5,00	5,00	5,00	2,80*	1,09	4,51	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
число взятий пищи 5 день	5,00	5,00	5,00	3,10*	1,33	4,87	5,00	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
Общее число взятий пищи за время обучения	24,64	24,30	24,98	13,40*	5,72	21,08	23,63#	20,37	26,88	24,40#	23,63	25,17

Продолжение таблицы Е.2

Показатели, регистрируемые в тесте «Ж-образный лабиринт»	Контроль			Модель ГГ			Модель ГГ+Ф 1 мг/кг			Модель ГГ+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		11			10			8			10	
Количество побежек с взятием пищи за 1 день	4,73	4,41	5,04	2,20*	0,90	3,50	4,38#	2,90	5,85	4,40#	3,63	5,17
Количество побежек с взятием пищи за 2 день	5,00	5,00	5,00	2,30*	0,51	4,09	4,38	2,90	5,85	5,00#	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 3 день	4,91	4,71	5,11	3,00	1,15	4,85	4,88	4,58	5,17	5,00#	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 4 день	5,00	5,00	5,00	2,80*	1,09	4,51	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 5 день	5,00	5,00	5,00	3,10*	1,33	4,87	5,00	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
Когнитивный индекс (h), расчитанный за все дни (сумм Np(q)=5)	4,64	4,30	4,98	2,30*	0,87	3,73	4,63#	3,74	5,51	4,70#	4,35	5,05
День консолидации памятного следа (норма 1-2 день)	1,55	0,92	2,17	1,70	0,48	2,92	1,38	0,49	2,26	1,30	0,95	1,65
Суммарное время выработки пищевого навыка в % от общего времени обучения	16,31	12,86	19,75	59,89*	35,90	83,87	17,89#	5,47	30,32	13,34#	8,98	17,69

Таблица Е.3 – Частотные показатели обучаемости потомства (F1) экспериментальных моделей пренатальной гемической гипоксии на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Ж-образный лабиринт»	Контроль		Модель ГГ		Модель ГГ+Ф 1 мг/кг		Модель ГГ+Ф 10 мг/кг	
	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты
а. пол (потомство) = самцы								
N		11		10		10		10
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 1 день	5	45,5%	0*	0,0%	7	70,0%	7	70,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 2 день	11	100,0%	6*	60,0%	8	80,0%	9	90,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 3 день	11	100,0%	7	70,0%	10	100,0%	9	90,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 4 день	11	100,0%	6*	60,0%	10#	100,0%	10#	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 5 день	11	100,0%	9	90,0%	10	100,0%	10	100,0%
Нарушение формирования кратковременной памяти	0	0,0%	8*	80,0%	2#	20,0%	1#	10,0%
Нарушение формирования долговременной памяти	0	0,0%	6*	60,0%	0#	0,0%	1#	10,0%

Продолжение таблицы Е.3

Показатели, регистрируемые в тесте «Ж-образный лабиринт»	Контроль		Модель ГГ		Модель ГГ+Ф 1 мг/кг		Модель ГГ+Ф 10 мг/кг	
	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты
а. пол (потомство) = самки								
N		11		10		8		10
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 1 день	8	72,7%	2*	20,0%	7#	87,5%	7#	70,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 2 день	11	100,0%	4*	40,0%	7#	87,5%	10#	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 3 день	10	90,9%	6	60,0%	7	87,5%	10#	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 4 день	11	100,0%	5*	50,0%	8#	100,0%	10#	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 5 день	11	100,0%	6*	60,0%	8#	100,0%	10#	100,0%
Нарушение формирования кратковременной памяти	1	9,1%	7*	70,0%	1#	12,5%	0#	0,0%
Нарушение формирования долговременной памяти	1	9,1%	5*	50,0%	1#	12,5%	0#	0,0%

Таблица Е.4 – Оценка показателей обучаемости половозрелых самцов (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной алкоголизации на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Т-образный лабиринт»	Контроль			Модель ПА			Модель ПА+Ф 1 мг/кг			Модель ПА+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			10			10			10	
время выполнения задачи 1 день	3,56	1,53	5,60	26,54*	14,68	38,40	6,98*#	4,24	9,72	1,30*#	1,07	1,53
время выполнения задачи 2 день	4,05	2,64	5,46	8,75*	5,15	12,35	1,71*#	1,26	2,16	1,73*#	1,38	2,09
время выполнения задачи 3 день	7,78	4,35	11,21	6,41	0,29	12,52	1,31*#	1,14	1,47	2,33*	1,96	2,70
время выполнения задачи 4 день	4,56	3,13	6,00	3,71	1,08	6,34	1,40*#	1,03	1,77	1,90*	1,61	2,19
время выполнения задачи 5 день	2,99	1,70	4,28	4,05	1,80	6,30	1,59#	1,32	1,86	2,00#	1,66	2,33
Суммарное время выработки пищевого навыка, сек	22,94	17,16	28,72	49,46*	26,58	72,35	12,99*#	10,09	15,90	9,26*#	8,66	9,86
число взятий пищи 1 день	4,90	4,67	5,13	4,90	4,67	5,13	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
число взятий пищи 2 день	5,00	5,00	5,00	4,90	4,67	5,13	4,20*#	3,54	4,86	5,00	5,00	5,00
число взятий пищи 3 день	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
число взятий пищи 4 день	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
число взятий пищи 5 день	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Общее число взятий пищи за время обучения	24,90	24,67	25,13	24,80	24,50	25,10	24,20*	23,54	24,86	25,00	25,00	25,00

Продолжение таблицы Е.4

Показатели, регистрируемые в тесте «Т-образный лабиринт»	Контроль			Модель ПА			Модель ПА+Ф 1 мг/кг			Модель ПА+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			10			10			10	
Количество побежек с взятием пищи за 1 день	4,90	4,67	5,13	4,90	4,67	5,13	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 2 день	5,00	5,00	5,00	4,90	4,67	5,13	4,20*#	3,54	4,86	5,00	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 3 день	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 4 день	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 5 день	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Когнитивный индекс (h), расчитанный за все дни (сумм Np(q)=5)	4,90	4,67	5,13	4,80	4,50	5,10	4,50	4,12	4,88	5,00	5,00	5,00
День консолидации памятного следа (норма 1-2 день)	1,10	0,87	1,33	1,30	0,82	1,78	2,00*	1,25	2,75	1,00	1,00	1,00
Суммарное время выработки пищевого навыка в % от общего времени обучения	1,53	1,14	1,91	3,30*	1,77	4,82	0,87*#	0,67	1,06	0,62*#	0,58	0,66

Таблица Е.5 – Оценка показателей обучаемости половозрелых самок (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной алкоголизации на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Т-образный лабиринт»	Контроль			Модель ПА			Модель ПА+Ф 1 мг/кг			Модель ПА+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		10			10			10			10	
время выполнения задачи 1 день	3,65	1,76	5,55	37,70*	11,95	63,44	12,22*#	7,29	17,14	3,99#	1,57	6,41
время выполнения задачи 2 день	2,93	1,76	4,09	16,68*	1,28	32,07	1,70#	1,42	1,99	1,50*#	0,80	2,19
время выполнения задачи 3 день	5,90	3,07	8,73	12,44	-9,03	33,90	1,12*#	0,94	1,30	1,81*#	1,59	2,03
время выполнения задачи 4 день	2,84	1,42	4,25	5,37*	4,12	6,62	1,24*#	1,06	1,42	1,62#	1,43	1,81
время выполнения задачи 5 день	3,20	1,50	4,89	3,10	1,90	4,30	1,33*#	1,10	1,56	1,68#	1,51	1,86
Суммарное время выработки пищевого навыка, сек	18,51	11,82	25,20	75,28	18,83	131,73	17,61#	12,62	22,60	10,60*#	8,23	12,97
число взятий пищи 1 день	4,90	4,67	5,13	4,00	2,93	5,07	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
число взятий пищи 2 день	4,90	4,67	5,13	4,90	4,67	5,13	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
число взятий пищи 3 день	5,00	5,00	5,00	4,80	4,35	5,25	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
число взятий пищи 4 день	5,00	5,00	5,00	4,80	4,50	5,10	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
число взятий пищи 5 день	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Общее число взятий пищи за время обучения	24,80	24,35	25,25	23,50	21,98	25,02	25,00#	25,00	25,00	25,00#	25,00	25,00

Продолжение таблицы Е.5

Показатели, регистрируемые в тесте «Т-образный лабиринт»	Контроль			Модель ПА			Модель ПА+Ф 1 мг/кг			Модель ПА+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		10			10			10			10	
Количество побежек с взятием пищи за 1 день	4,90	4,67	5,13	4,00	2,93	5,07	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 2 день	4,90	4,67	5,13	4,90	4,67	5,13	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 3 день	5,00	5,00	5,00	4,80	4,35	5,25	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 4 день	5,00	5,00	5,00	4,80	4,50	5,10	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 5 день	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Когнитивный индекс (h), расчитанный за все дни (сумм Np(q)=5)	4,80	4,35	5,25	4,20	3,46	4,94	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
День консолидации памятного следа (норма 1-2 день)	1,20	0,75	1,65	1,50	0,99	2,01	1,00#	1,00	1,00	1,00#	1,00	1,00
Суммарное время выработки пищевого навыка в % от общего времени обучения	1,23	0,79	1,68	5,02*	1,26	8,78	1,17#	0,84	1,51	0,71*#	0,55	0,86

Таблица Е.6 – Частотные показатели обучаемости потомства (F1) экспериментальных моделей пренатальной алкоголизации на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Т-образный лабиринт»	Контроль		Модель ПА		Модель ПА+Ф 1 мг/кг		Модель ПА+Ф 10 мг/кг	
	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты
а. пол (потомство) = самцы								
N		10		10		10		10
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 1 день	9	90,0%	9	90,0%	10	100,0%	10	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 2 день	10	100,0%	9*	90,0%	5	50,0%	10	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 3 день	10	100,0%	10	100,0%	10	100,0%	10	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 4 день	10	100,0%	10	100,0%	10	100,0%	10	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 5 день	10	100,0%	10	100,0%	10	100,0%	10	100,0%
Нарушение формирования кратковременной памяти	0	0,0%	1*	10,0%	5	50,0%	0	0,0%
Нарушение формирования долговременной памяти	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Продолжение таблицы Е.6

Показатели, регистрируемые в тесте «Т-образный лабиринт»	Контроль		Модель ПА		Модель ПА+Ф 1 мг/кг		Модель ПА+Ф 10 мг/кг	
	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты
а. пол (потомство) = самки								
N		10		10		10		10
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 1 день	9	90,0%	6	60,0%	10[#]	100,0%	10[#]	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 2 день	9	90,0%	9	90,0%	10	100,0%	10	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 3 день	10	100,0%	9	90,0%	10	100,0%	10	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 4 день	10	100,0%	8	80,0%	10	100,0%	10	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 5 день	10	100,0%	10	100,0%	10	100,0%	10	100,0%
Нарушение формирования кратковременной памяти	1	10,0%	2	20,0%	0	0,0%	0	0,0%
Нарушение формирования долговременной памяти	0	0,0%	2	20,0%	0	0,0%	0	0,0%

Таблица Е.7 – Оценка показателей обучаемости половозрелых самцов (потомство F1) моделей экспериментального диабета на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Ж-образный лабиринт»	Контроль			Модель СД			Модель СД+Ф 10 мг/кг			Модель СД+Ф 50 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			8			7			8	
время выполнения задачи 1 день	135,66	100,52	170,80	225,25*	171,75	278,75	174,11	129,79	218,44	121,19#	83,23	159,16
время выполнения задачи 2 день	81,02	59,48	102,57	133,32	76,46	190,18	115,79	72,34	159,24	110,16	68,98	151,34
время выполнения задачи 3 день	55,75	31,69	79,80	157,14	68,82	245,46	86,60	39,27	133,93	121,76*	92,10	151,41
время выполнения задачи 4 день	23,96	15,69	32,23	117,35	23,40	211,31	55,87*	31,51	80,23	74,69	31,81	117,56
время выполнения задачи 5 день	20,86	14,19	27,53	190,33*	112,84	267,82	54,13*#	29,16	79,10	23,04#	10,12	35,96
Суммарное время выработки пищевого навыка, сек	317,25	250,31	384,19	823,39*	554,56	1092,23	486,50*#	349,08	623,92	450,84#	372,08	529,59
число взятий пищи 1 день	4,50	4,12	4,88	2,10*	0,65	3,55	3,40*	2,56	4,24	4,60#	4,10	5,10
число взятий пищи 2 день	5,00	5,00	5,00	4,00*	2,99	5,01	4,70*	4,35	5,05	4,70	4,22	5,18
число взятий пищи 3 день	5,00	5,00	5,00	2,90*	1,20	4,60	4,90#	4,67	5,13	4,50*	3,99	5,01
число взятий пищи 4 день	5,00	5,00	5,00	3,50	1,77	5,23	5,00	5,00	5,00	4,90	4,67	5,13
число взятий пищи 5 день	5,00	5,00	5,00	2,70*	0,98	4,42	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
Общее число взятий пищи за время обучения	24,50	24,12	24,88	15,20*	9,32	21,08	23,00*#	22,05	23,95	23,70#	22,58	24,82

Продолжение таблицы Е.7

Показатели, регистрируемые в тесте «Ж-образный лабиринт»	Контроль			Модель СД			Модель СД+Ф 10 мг/кг			Модель СД+Ф 50 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			8			7			8	
Количество побежек с взятием пищи за 1 день	4,50	4,12	4,88	2,10*	0,65	3,55	3,40*	2,56	4,24	4,60#	4,10	5,10
Количество побежек с взятием пищи за 2 день	5,00	5,00	5,00	4,00*	2,99	5,01	4,70	4,35	5,05	4,70	4,22	5,18
Количество побежек с взятием пищи за 3 день	5,00	5,00	5,00	2,90*	1,20	4,60	4,90#	4,67	5,13	4,50*	3,99	5,01
Количество побежек с взятием пищи за 4 день	5,00	5,00	5,00	3,50	1,77	5,23	5,00	5,00	5,00	4,90	4,67	5,13
Количество побежек с взятием пищи за 5 день	5,00	5,00	5,00	2,70*	0,98	4,42	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
Когнитивный индекс (h), расчитанный за все дни (сумм Np(q)=5)	4,50	4,12	4,88	2,40*	1,27	3,53	3,80*#	3,24	4,36	4,00#	3,25	4,75
День консолидации памятного следа (норма 1-2 день)	1,50	1,12	1,88	1,80	0,69	2,91	2,10	1,57	2,63	2,40	1,38	3,42
Суммарное время выработки пищевого навыка в % от общего времени обучения	21,15	16,69	25,61	54,89*	36,97	72,82	32,43*#	23,27	41,59	30,06*#	24,81	35,31

Таблица Е.8 – Оценка показателей обучаемости половозрелых самок (потомство F1) моделей экспериментального диабета на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Ж-образный лабиринт»	Контроль			Модель СД			Модель СД+Ф 10 мг/кг			Модель СД+Ф 50 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		10			7			9			10	
время выполнения задачи 1 день	97,11	73,57	120,66	176,09	104,94	247,24	113,27	81,64	144,90	98,29	61,20	135,39
время выполнения задачи 2 день	59,34	37,29	81,38	151,33*	83,73	218,92	80,81#	45,35	116,27	48,82#	37,23	60,42
время выполнения задачи 3 день	42,40	21,84	62,96	94,93	9,31	180,55	65,89#	31,28	100,50	51,01	9,55	92,47
время выполнения задачи 4 день	25,28	11,43	39,12	77,02	-9,02	163,06	29,58	7,52	51,64	36,27	25,27	47,27
время выполнения задачи 5 день	21,97	13,80	30,14	154,38*	90,25	218,50	25,94	11,32	40,56	23,03#	14,50	31,55
Суммарное время выработки пищевого навыка, сек	246,10	188,16	304,03	653,74*	367,16	940,33	315,49	195,52	435,46	257,42#	191,17	323,66
число взятий пищи 1 день	4,70	4,35	5,05	2,90	1,38	4,42	4,50	3,99	5,01	4,70#	4,22	5,18
число взятий пищи 2 день	5,00	5,00	5,00	3,20*	1,78	4,62	4,50	3,89	5,11	5,00#	5,00	5,00
число взятий пищи 3 день	4,90	4,67	5,13	3,80	2,30	5,30	4,90	4,67	5,13	4,80	4,35	5,25
число взятий пищи 4 день	5,00	5,00	5,00	3,90	2,41	5,39	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
число взятий пищи 5 день	5,00	5,00	5,00	3,40*	1,96	4,84	4,90#	4,67	5,13	5,00#	5,00	5,00
Общее число взятий пищи за время обучения	24,60	24,23	24,97	17,20*	11,60	22,80	23,80#	22,59	25,01	24,50#	23,89	25,11

Продолжение таблицы Е.8

Показатели, регистрируемые в тесте «Ж-образный лабиринт»	Контроль			Модель СД			Модель СД+Ф 10 мг/кг			Модель СД+Ф 50 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		10			7			9			10	
Количество побежек с взятием пищи за 1 день	4,70	4,35	5,05	2,90	1,38	4,42	4,50	3,99	5,01	4,70#	4,22	5,18
Количество побежек с взятием пищи за 2 день	5,00	5,00	5,00	3,20*	1,78	4,62	4,50	3,89	5,11	5,00#	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 3 день	4,90	4,67	5,13	3,80	2,30	5,30	4,90	4,67	5,13	4,80	4,35	5,25
Количество побежек с взятием пищи за 4 день	5,00	5,00	5,00	3,90	2,41	5,39	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 5 день	5,00	5,00	5,00	3,40*	1,96	4,84	4,90#	4,67	5,13	5,00#	5,00	5,00
Когнитивный индекс (h), расчитанный за все дни (сумм Np(q)=5)	4,50	3,99	5,01	2,60*	1,24	3,96	4,10	3,18	5,02	4,70#	4,35	5,05
День консолидации памятного следа (норма 1-2 день)	1,80	0,92	2,68	0,60*	0,00	1,20	1,50#	0,80	2,20	1,50#	0,80	2,20
Суммарное время выработки пищевого навыка в % от общего времени обучения	16,41	12,54	20,27	43,58*	24,48	62,69	21,03#	13,03	29,03	17,16#	12,74	21,58

Таблица Е.9 – Частотные показатели обучаемости потомства (F1) моделей экспериментального диабета на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Ж-образный лабиринт»	Контроль		Модель СД		Модель СД+Ф 10 мг/кг		Модель СД+Ф 50 мг/кг	
	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты
а. пол (потомство) = самцы								
N		10		8		7		8
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 1 день	5	50,0%	2	20,0%	2	20,0%	7#	70,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 2 день	10	100,0%	6*	60,0%	7	70,0%	8	80,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 3 день	10	100,0%	5*	50,0%	9	90,0%	6	60,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 4 день	10	100,0%	7	70,0%	10	100,0%	9	90,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 5 день	10	100,0%	4*	40,0%	10#	100,0%	10#	100,0%
Нарушение формирования кратковременной памяти	0	0,0%	5*	62,5%	4*	57,1%	2	25,0%
Нарушение формирования долговременной памяти	0	0,0%	5*	62,5%	0#	0,0%	3	37,5%

Продолжение таблицы Е.9

Показатели, регистрируемые в тесте «Ж-образный лабиринт»	Контроль		Модель СД		Модель СД+Ф 10 мг/кг		Модель СД+Ф 50 мг/кг	
	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты
а. пол (потомство) = самки								
N		10		7		9		10
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 1 день	7	70,0%	4	40,0%	6	60,0%	8	80,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 2 день	10	100,0%	4*	40,0%	7	70,0%	10#	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 3 день	8	80,0%	7	70,0%	9	90,0%	9	90,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 4 день	10	100,0%	7	70,0%	10	100,0%	10	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 5 день	10	100,0%	4*	40,0%	9#	90,0%	10#	100,0%
Нарушение формирования кратковременной памяти	2	20,0%	4	57,1%	3	33,3%	1#	10,0%
Нарушение формирования долговременной памяти	0	0,0%	5*	71,4%	1#	11,1%	0#	0,0%

Таблица Е.10 – Оценка показателей обучаемости половозрелых самцов (потомство F1) экспериментальных моделей пренатального окуривания на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Т-образный лабиринт»	Контроль			Модель ТО			Модель ТО+Ф 1 мг/кг			Модель ТО+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			10			10			12	
время выполнения задачи 1 день	98,12	47,63	148,60	168,92	100,37	237,46	31,89*#	23,57	40,22	72,12#	39,62	104,62
время выполнения задачи 2 день	50,37	25,40	75,35	128,39*	87,61	169,16	18,33*#	8,74	27,92	21,46*#	13,89	29,02
время выполнения задачи 3 день	26,00	13,03	38,97	146,70*	69,58	223,82	9,99*#	6,44	13,53	13,35*#	9,14	17,56
время выполнения задачи 4 день	12,92	7,96	17,88	87,55*	39,71	135,39	6,12*#	2,65	9,59	8,67#	5,86	11,48
время выполнения задачи 5 день	10,19	0,73	19,65	52,16*	4,18	100,13	3,11*#	1,93	4,29	6,13#	3,78	8,49
Суммарное время выработки пищевого навыка, сек	197,60	107,57	287,62	583,71*	379,30	788,11	69,44*#	51,78	87,09	121,73#	78,08	165,38
число взятий пищи 1 день	4,10	3,12	5,08	2,80	1,55	4,05	5,00*#	5,00	5,00	4,75#	4,36	5,14
число взятий пищи 2 день	4,80	4,50	5,10	3,60*	2,83	4,37	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
число взятий пищи 3 день	4,90	4,67	5,13	3,00*	1,53	4,47	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
число взятий пищи 4 день	5,00	5,00	5,00	4,20*	3,54	4,86	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
число взятий пищи 5 день	5,00	5,00	5,00	4,70	4,02	5,38	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Общее число взятий пищи за время обучения	23,80	22,55	25,05	18,30*	14,83	21,77	25,00*#	25,00	25,00	24,75#	24,36	25,14

Продолжение таблицы Е.10

Показатели, регистрируемые в тесте «Т-образный лабиринт»	Контроль			Модель ТО			Модель ТО+Ф 1 мг/кг			Модель ТО+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			10			10			12	
Количество побежек с взятием пищи за 1 день	4,10	3,12	5,08	2,80	1,55	4,05	5,00*#	5,00	5,00	4,75#	4,36	5,14
Количество побежек с взятием пищи за 2 день	4,80	4,50	5,10	3,60*	2,83	4,37	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 3 день	4,90	4,67	5,13	3,00*	1,53	4,47	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 4 день	5,00	5,00	5,00	4,20*	3,54	4,86	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 5 день	5,00	5,00	5,00	4,70	4,02	5,38	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Когнитивный индекс (h), расчитанный за все дни (сумм Np(q)=5)	4,30	3,54	5,06	2,40*	1,27	3,53	5,00*#	5,00	5,00	4,83#	4,59	5,08
День консолидации памятного следа (норма 1-2 день)	1,70	0,94	2,46	3,30*	1,95	4,65	1,00*#	1,00	1,00	1,17#	0,92	1,41
Суммарное время выработки пищевого навыка в % от общего времени обучения	13,17	7,17	19,17	38,91*	25,29	52,54	4,63*#	3,45	5,81	8,12#	5,21	11,03

Таблица Е.11 – Оценка показателей обучаемости половозрелых самок (потомство F1) экспериментальных моделей пренатального окуривания на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Т-образный лабиринт»	Контроль			Модель ТО			Модель ТО+Ф 1 мг/кг			Модель ТО+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		12			10			10			11	
время выполнения задачи 1 день	58,39	39,08	77,71	180,62*	121,46	239,79	41,25#	27,14	55,36	88,14*#	65,51	110,76
время выполнения задачи 2 день	44,78	25,30	64,26	140,75*	92,83	188,67	27,65#	16,03	39,26	28,98#	12,86	45,10
время выполнения задачи 3 день	23,86	10,39	37,32	143,39*	80,94	205,85	7,60*#	4,00	11,21	6,46*#	2,67	10,25
время выполнения задачи 4 день	12,61	6,89	18,32	91,93*	39,84	144,02	3,05*#	1,47	4,63	6,16*#	-5,95	18,27
время выполнения задачи 5 день	5,70	4,18	7,21	105,59*	14,16	197,02	7,21#	3,91	10,50	0,93*#	0,65	1,22
Суммарное время выработки пищевого навыка, сек	145,33	108,08	182,58	662,28*	420,95	903,61	86,76*#	58,43	115,09	130,68#	92,37	168,99
число взятий пищи 1 день	4,83	4,47	5,20	2,60*	1,37	3,83	5,00#	5,00	5,00	4,55#	4,19	4,90
число взятий пищи 2 день	4,75	4,46	5,04	3,50*	2,59	4,41	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
число взятий пищи 3 день	4,92	4,73	5,10	3,30*	2,08	4,52	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
число взятий пищи 4 день	5,00	5,00	5,00	4,10*	3,18	5,02	5,00#	5,00	5,00	4,91#	4,71	5,11
число взятий пищи 5 день	5,00	5,00	5,00	3,60*	1,98	5,22	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Общее число взятий пищи за время обучения	24,50	24,07	24,93	17,10*	12,82	21,38	25,00*#	25,00	25,00	24,45#	23,99	24,92

Продолжение таблицы Е.11

Показатели, регистрируемые в тесте «Т-образный лабиринт»	Контроль			Модель ТО			Модель ТО+Ф 1 мг/кг			Модель ТО+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		12			10			10			11	
Количество побежек с взятием пищи за 1 день	4,83	4,47	5,20	2,60*	1,37	3,83	5,00#	5,00	5,00	4,55#	4,19	4,90
Количество побежек с взятием пищи за 2 день	4,75	4,46	5,04	3,50*	2,59	4,41	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 3 день	4,92	4,73	5,10	3,30*	2,08	4,52	5,00#	5,00	5,00	5,00#	5,00	5,00
Количество побежек с взятием пищи за 4 день	5,00	5,00	5,00	4,10*	3,18	5,02	5,00#	5,00	5,00	4,91#	4,71	5,11
Количество побежек с взятием пищи за 5 день	5,00	5,00	5,00	3,60*	1,98	5,22	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Когнитивный индекс (h), расчитанный за все дни (сумм Np(q)=5)	4,58	4,26	4,91	2,10*	0,96	3,24	5,00*#	5,00	5,00	4,45#	3,99	4,92
День консолидации памятного следа (норма 1-2 день)	1,67	1,10	2,23	2,40	1,00	3,80	1,00*	1,00	1,00	1,45	1,10	1,81
Суммарное время выработки пищевого навыка в % от общего времени обучения	9,69	7,21	12,17	44,15*	28,06	60,24	5,78*#	3,90	7,67	8,71#	6,16	11,27

Таблица Е.12 – Частотные показатели обучаемости потомства (F1) экспериментальных моделей табачного окуривания на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Т-образный лабиринт»	Контроль		Модель ТО		Модель ТО+Ф 1 мг/кг		Модель ТО+Ф 10 мг/кг	
	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты
а. пол (потомство) = самцы								
N		10		10		10		12
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 1 день	6	60,0%	3	30,0%	10*#	100,0%	10#	83,3%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 2 день	8	80,0%	3*	30,0%	10#	100,0%	12#	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 3 день	9	90,0%	4*	40,0%	10#	100,0%	12#	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 4 день	10	100,0%	5*	50,0%	10#	100,0%	12#	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 5 день	10	100,0%	9	90,0%	10	100,0%	12	100,0%
Нарушение формирования кратковременной памяти	2	20,0%	7*	70,0%	0	0,0%	0#	0,0%
Нарушение формирования долговременной памяти	1	10,0%	7*	70,0%	0	0,0%	0#	0,0%

Продолжение таблицы Е.12

Показатели, регистрируемые в тесте «Т-образный лабиринт»	Контроль		Модель ТО		Модель ТО+Ф 1 мг/кг		Модель ТО+Ф 10 мг/кг	
	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты
а. пол (потомство) = самки								
N		12		10		10		11
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 1 день	11	91,7%	2*	20,0%	10#	100,0%	6*	54,5%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 2 день	9	75,0%	3*	30,0%	10#	100,0%	11#	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 3 день	11	91,7%	4*	40,0%	10#	100,0%	11#	100,0%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 4 день	12	100,0%	5*	50,0%	10#	100,0%	10#	90,9%
Выполнение когнитивной задачи (h=Np(q)= 5) за 5 день	12	100,0%	7*	70,0%	10	100,0%	11	100,0%
Нарушение формирования кратковременной памяти	3	25,0%	8*	80,0%	0#	0,0%	0#	0,0%
Нарушение формирования долговременной памяти	1	8,3%	6*	60,0%	0#	0,0%	1#	9,1%

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Статистическая оценка когнитивных функций потомства крыс экспериментальных моделей тератогенеза в условиях острого стресса тест-системы экстраполяционного избавления (ТЭИ).

Таблица Ж.1 – Оценка показателей когнитивных функций в условиях острого стресса у половозрелых самцов (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной гемической гипоксии на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Экстраполяционное избавление»	Контроль			Модель ГГ			Модель ГГ+Ф 1 мг/кг			Модель ГГ+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		11			10			10			10	
Время в стакане, сек	57,36	31,11	83,62	80,70	49,34	112,06	43,80	18,53	69,07	55,40	24,30	86,50
Время плавания, сек	6,18	2,13	10,23	5,00	-0,69	10,69	7,60	2,78	12,42	5,90	1,60	10,20
Дефекации, число актов	2,18	0,99	3,38	2,70	1,44	3,96	0,90#	-0,24	2,04	1,70	0,23	3,17
Замирание	0,18	-0,09	0,45	0,40	0,03	0,77	0,10	-0,13	0,33	0,20	-0,10	0,50
Латентный период подныривания	35,55	15,65	55,44	32,70	4,36	61,04	31,80	13,48	50,12	31,40	8,72	54,08
Латентный период двигательной активности	41,73	19,78	63,67	37,70	4,46	70,94	39,40	19,77	59,03	37,30	11,47	63,13
Время иммобилизации	21,82	-10,79	54,43	48,00	3,67	92,33	12,00	-15,15	39,15	24,00	-12,19	60,19
Вегетативный показатель пассивного страха	2,36	1,01	3,72	3,10	1,61	4,59	1,00#	-0,22	2,22	1,90	0,17	3,63
Общее время выполнения когнитивной задачи по поиску пути избавления из острой стресс-ситуации	51,00	29,24	72,76	62,83	16,00	109,66	43,78	24,47	63,09	46,63	17,92	75,33

Здесь и далее:
Критерий Манна-Уитни, Асимптотическая значимость (2-сторонняя)
* - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных
# - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой модельных животных

Таблица Ж.2 – Оценка показателей когнитивных функций в условиях острого стресса у половозрелых самок (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной гемической гипоксии на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Экстраполяционное избавление»	Контроль			Модель ГГ			Модель ГГ+Ф 1 мг/кг			Модель ГГ+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		11			10			8			10	
Время в стакане, сек	46,27	17,63	74,91	58,00	19,54	96,46	48,13	10,69	85,56	28,20	3,91	52,49
Время плавания, сек	3,45	2,07	4,84	4,40	0,64	8,16	4,75	0,71	8,79	4,90	2,41	7,39
Дефекации, число актов	1,09	-0,20	2,38	1,90	0,66	3,14	0,63	0,00	1,25	0,30#	-0,38	0,98
Замирание	0,18	-0,09	0,45	0,40	0,03	0,77	0,25	-0,14	0,64	0,10	-0,13	0,33
Латентный период подныривания	24,45	7,52	41,38	10,00	2,27	17,73	18,13	7,49	28,76	16,20	7,58	24,82
Латентный период двигательной активности	27,91	10,41	45,41	14,40	3,32	25,48	22,88	9,20	36,55	21,10	10,90	31,30
Время иммобилизации	21,82	-10,79	54,43	48,00	3,67	92,33	30,00	-16,44	76,44	12,00	-15,15	39,15
Вегетативный показатель пассивного страха	1,27	-0,23	2,78	2,30	0,75	3,85	0,88	-0,07	1,82	0,40#	-0,50	1,30
Общее время выполнения когнитивной задачи по поиску пути избавления из острой стресс-ситуации	34,11	15,13	53,09	24,00	10,93	37,07	30,50	20,24	40,76	23,44	13,51	33,38

Таблица Ж.3 – Частотные показатели когнитивных функций в условиях острого стресса у потомства (F1) экспериментальных моделей гемической гипоксии на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Экстраполяционное избавление»	Контроль		Модель ГГ		Модель ГГ+Ф 1 мг/кг		Модель ГГ+Ф 10 мг/кг	
	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты
а. пол (потомство) = самцы								
N		11		10		10		10
Частота случаев иммобилизации	2	18,2%	4	40,0%	1	10,0%	2	22,0%
а. пол (потомство) = самки								
N		11		10		8		10
Частота случаев иммобилизации	2	18,2%	4	40,0%	2	25,0%	1	10,0%

Здесь и далее:
Критерий Хи-квадрат Пирсона, Асимптотическая значимость (2-сторонняя)
* - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных
# - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой модельных животных

Таблица Ж.4 – Оценка показателей когнитивных функций в условиях острого стресса у половозрелых самцов (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной алкоголизации на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Экстраполяционное избавление»	Контроль			Модель ПА			Модель ПА+Ф 1 мг/кг			Модель ПА+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			10			10			10	
Время в стакане, сек	17,10	5,73	28,47	68,20*	29,08	107,32	14,70*#	2,82	26,58	5,60#	3,14	8,06
Время плавания, сек	5,00	1,71	8,29	1,80	0,38	3,22	12,70#	-0,86	26,26	2,20	1,09	3,31
Дефекации, число актов	1,80	0,46	3,14	3,20	0,44	5,96	1,00*	0,05	1,95	0,00#	0,00	0,00
Замирание	0,00	0,00	0,00	0,50*	0,12	0,88	0,00#	0,00	0,00	0,00#	0,00	0,00
Латентный период подныривания	17,10	5,73	28,47	8,20	1,65	14,75	14,70*	2,82	26,58	5,60	3,14	8,06
Латентный период двигательной активности	22,10	10,52	33,68	10,00	2,24	17,76	27,40*	11,58	43,22	7,80	4,88	10,72
Время иммобилизации	0,00	0,00	0,00	60,00*	14,76	105,24	0,00#	0,00	0,00	0,00#	0,00	0,00
Вегетативный показатель пассивного страха	1,80	0,46	3,14	3,70	0,66	6,74	1,00*	0,05	1,95	0,00#	0,00	0,00
Общее время выполнения когнитивной задачи по поиску пути избавления из острой стресс-ситуации	22,10	10,52	33,68	20,00	15,19	24,81	27,40*	11,58	43,22	7,80#	4,88	10,72

Таблица Ж.5 – Оценка показателей когнитивных функций в условиях острого стресса у половозрелых самок (потомство F1) экспериментальных моделей пренатальной алкоголизации на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Экстраполяционное избавление»	Контроль			Модель ПА			Модель ПА+Ф 1 мг/кг			Модель ПА+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		10			10			10			10	
Время в стакане, сек	9,70	4,15	15,25	18,70*	-2,17	39,57	14,80	6,43	23,17	10,60	6,07	15,13
Время плавания, сек	2,80	-1,07	6,67	4,50	1,84	7,16	4,00	2,49	5,51	4,20	1,40	7,00
Дефекации, число актов	1,20	-0,51	2,91	0,50	-0,63	1,63	0,10	-0,13	0,33	0,00	0,00	0,00
Замирание	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Латентный период подныривания	9,70	4,15	15,25	18,70	-2,17	39,57	14,80	6,43	23,17	10,60	6,07	15,13
Латентный период двигательной активности	12,50	4,85	20,15	23,20	0,71	45,69	18,80	9,90	27,70	14,80	9,92	19,68
Время иммобилизации	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Вегетативный показатель пассивного страха	1,20	-0,51	2,91	0,50	-0,63	1,63	0,10	-0,13	0,33	0,00	0,00	0,00
Общее время выполнения когнитивной задачи по поиску пути избавления из острой стресс-ситуации	12,50	4,85	20,15	23,20	0,71	45,69	18,80	9,90	27,70	14,80	9,92	19,68

Таблица Ж.6 – Частотные показатели когнитивных функций в условиях острого стресса у потомства (F1) экспериментальных моделей пренатальной алкоголизации на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Экстраполяционное избавление»	Контроль		Модель ПА		Модель ПА+Ф 1 мг/кг		Модель ПА+Ф 10 мг/кг	
	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты
а. пол (потомство) = самцы								
N		10		10		10		10
Частота случаев иммобилизации	0	0,0%	5*	50,0%	0#	0,0%	0#	0,0%
а. пол (потомство) = самки								
N		10		10		10		10
Частота случаев иммобилизации	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Таблица Ж.7 – Оценка показателей когнитивных функций в условиях острого стресса у половозрелых самцов (потомство F1) моделей экспериментального диабета на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Экстраполяционное избавление»	Контроль			Модель СД			Модель СД+Ф 10 мг/кг			Модель СД+Ф 50 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			8			7			8	
Время в стакане, сек	6,50	3,06	9,94	63,10*	26,31	99,89	24,60	-0,58	49,78	35,20*	2,44	67,96
Время плавания, сек	9,10	5,62	12,58	19,70	3,99	35,41	18,20	8,27	28,13	14,50	4,58	24,42
Дефекации, число актов	0,60	0,10	1,10	1,40	0,50	2,30	1,10	0,57	1,63	1,30	0,18	2,42
Замирание	0,00	0,00	0,00	0,40*	0,03	0,77	0,10	-0,13	0,33	0,20	-0,10	0,50
Латентный период подныривания	6,50	3,06	9,94	15,10	0,51	29,69	12,60	4,28	20,92	11,20	2,89	19,51
Латентный период двигательной активности	15,60	9,78	21,42	34,80	4,87	64,73	30,80	12,74	48,86	25,70	7,51	43,89
Время иммобилизации	0,00	0,00	0,00	48,00*	3,67	92,33	12,00	-15,15	39,15	24,00	-12,19	60,19
Вегетативный показатель пассивного страха	0,60	0,10	1,10	1,80	0,69	2,91	1,20	0,54	1,86	1,50	0,14	2,86
Общее время выполнения когнитивной задачи по поиску пути избавления из острой стресс-ситуации	15,60	9,78	21,42	58,00*	16,87	99,13	34,22	15,63	52,81	32,13	11,73	52,52

Таблица Ж.8 – Оценка показателей когнитивных функций в условиях острого стресса у половозрелых самок (потомство F1) моделей экспериментального диабета на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Экстраполяционное избавление»	Контроль			Модель СД			Модель СД+Ф 10 мг/кг			Модель СД+Ф 50 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		10			7			9			10	
Время в стакане, сек	19,70	1,09	38,31	58,40*	27,28	89,52	25,80	13,09	38,51	39,90	10,66	69,14
Время плавания, сек	18,80	-1,30	38,90	19,60	4,67	34,53	32,70	17,28	48,12	27,30	8,97	45,63
Дефекации, число актов	1,30	0,18	2,42	1,60	0,58	2,62	1,20	0,46	1,94	2,10	0,54	3,66
Замирание	0,00	0,00	0,00	0,30	-0,05	0,65	0,00	0,00	0,00	0,10	-0,13	0,33
Латентный период подныривания	19,70	1,09	38,31	22,40	9,52	35,28	25,80	13,09	38,51	27,90	5,57	50,23
Латентный период двигательной активности	38,50	0,01	76,99	42,00	15,13	68,87	58,50	30,45	86,55	55,20	14,87	95,53
Время иммобилизации	0,00	0,00	0,00	36,00*	-5,47	77,47	0,00	0,00	0,00	12,00	-15,15	39,15
Вегетативный показатель пассивного страха	1,30	0,18	2,42	1,90	0,81	2,99	1,20	0,46	1,94	2,20	0,52	3,88
Общее время выполнения когнитивной задачи по поиску пути избавления из острой стресс-ситуации	38,50	0,01	76,99	60,00	32,94	87,06	58,50	30,45	86,55	61,33	18,17	104,49

Таблица Ж.9 – Частотные показатели когнитивных функций в условиях острого стресса у потомства (F1) моделей экспериментального диабета на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Экстраполяционное избавление»	Контроль		Модель СД		Модель СД+Ф 10 мг/кг		Модель СД+Ф 50 мг/кг	
	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты
а. пол (потомство) = самцы								
N		10		8		7		8
Частота случаев иммобилизации	0	0,0%	4*	50,0%	1	14,3%	2	25,0%
а. пол (потомство) = самки								
N		10		7		9		10
Частота случаев иммобилизации	0	0,0%	3*	42,9%	0	0,0%	1	10,0%

Таблица Ж.10 – Оценка показателей когнитивных функций в условиях острого стресса у половозрелых самцов (потомство F1) экспериментальных моделей пренатального окуривания на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Экстраполяционное избавление»	Контроль			Модель ТО			Модель ТО+Ф 1 мг/кг			Модель ТО+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самцы												
N		10			10			10			12	
Время в стакане, сек	18,00	4,06	31,94	67,40*	27,70	107,10	29,30	7,45	51,15	27,30	3,00	51,60
Время плавания, сек	22,60	7,72	37,48	9,00	1,94	16,06	32,60#	10,86	54,34	21,60#	13,08	30,12
Дефекации, число актов	0,20	-0,10	0,50	2,10*	0,61	3,59	0,60#	0,10	1,10	1,20	0,09	2,31
Замирание	0,00	0,00	0,00	0,50*	0,12	0,88	0,00#	0,00	0,00	0,10	-0,13	0,33
Латентный период подныривания	18,00	4,06	31,94	7,40	1,59	13,21	29,30#	7,45	51,15	15,30	7,41	23,19
Латентный период двигательной активности	40,60	11,86	69,34	16,40	3,56	29,24	61,90#	18,34	105,46	36,90	21,33	52,47
Время иммобилизации	0,00	0,00	0,00	60,00*	14,76	105,24	0,00#	0,00	0,00	12,00	-15,15	39,15
Вегетативный показатель пассивного страха	0,20	-0,10	0,50	2,60*	0,84	4,36	0,60#	0,10	1,10	1,30	-0,01	2,61
Общее время выполнения когнитивной задачи по поиску пути избавления из острой стресс-ситуации	40,60	11,86	69,34	32,80	23,79	41,81	61,90	18,34	105,46	41,00	26,75	55,25

Таблица Ж.11 – Оценка показателей когнитивных функций в условиях острого стресса у половозрелых самок (потомство F1) экспериментальных моделей пренатального окуривания на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Экстраполяционное избавление»	Контроль			Модель ТО			Модель ТО+Ф 1 мг/кг			Модель ТО+Ф 10 мг/кг		
	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Среднее	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
а. пол (потомство) = самки												
N		12			10			10			11	
Время в стакане, сек	6,90	4,15	9,65	52,90*	19,10	86,70	12,89#	6,03	19,75	42,64*	20,88	64,40
Время плавания, сек	11,60	9,66	13,54	20,70	8,51	32,89	17,11	10,00	24,22	35,09*	18,94	51,25
Дефекации, число актов	0,20	-0,10	0,50	2,80*	1,34	4,26	0,33#	-0,21	0,88	2,00*	0,92	3,08
Замирание	0,00	0,00	0,00	0,30	-0,05	0,65	0,00	0,00	0,00	0,09	-0,11	0,29
Латентный период подныривания	6,90	4,15	9,65	16,90	6,17	27,63	12,89	6,03	19,75	31,73*	16,68	46,77
Латентный период двигательной активности	18,50	14,19	22,81	37,60	14,78	60,42	30,00	16,29	43,71	66,82*	35,67	97,97
Время иммобилизации	0,00	0,00	0,00	36,00	-5,47	77,47	0,00	0,00	0,00	10,91	-13,40	35,22
Вегетативный показатель пассивного страха	0,20	-0,10	0,50	3,10*	1,40	4,80	0,33#	-0,21	0,88	2,09*	0,87	3,31
Общее время выполнения когнитивной задачи по поиску пути избавления из острой стресс-ситуации	18,50	14,19	22,81	53,71*	32,69	74,74	30,00	16,29	43,71	73,50*	42,79	104,21

Таблица Ж.12 – Частотные показатели когнитивных функций в условиях острого стресса у потомства (F1) моделей табачного окуривания на фоне фармакологической коррекции препаратом фабомотизол

Показатели, регистрируемые в тесте «Экстраполяционное избавление»	Контроль		Модель ТО		Модель ТО+Ф 1 мг/кг		Модель ТО+Ф 10 мг/кг	
	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты	Частоты	Проценты
а. пол (потомство) = самцы								
N		10		10		10		10
Частота случаев иммобилизации	0	0,0%	5*	50,0%	0#	0,0%	1	10,0%
а. пол (потомство) = самки								
N		10		10		10		10
Частота случаев иммобилизации	0	0,0%	3*	30,0%	0#	0,0%	1	9,1%

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Результаты анализа корреляций между показателями патогенетических процессов молекулярно-генетического и клеточно-тканевого уровней с формированием морфологических, поведенческих и функциональных аномалий развития у потомства модельных крыс.

Таблица 3.1 – Анализ корреляции между молекулярно-генетическими сдвигами в плацентарных тканях и формированием морфогенетических вариантов развития крыс, экспонированых гемической гипоксией, гипергликемией, пренатальной алкоголизацией, табачным дымом и циклофосфамидом в период внутриутробного развития

Аномалии развития	R (p)	ГИ плаценты	АИ плаценты	$AUC_{\%\ ДНК\text{-}комет}$, плаценты	$AUC_{апопт_кометы}$, плаценты
Менингоэнцефалоцеле	R	0,633*	0,699**	0,699**	0,699**
	p	0,0113	0,0037	0,0037	0,0037
Краниошизис	R	0,632*	0,698**	0,698**	0,698**
	p	0,0115	0,0038	0,0038	0,0038
Микроцефалия	R	0,633*	0,699**	0,699**	0,699**
	p	0,0113	0,0037	0,0037	0,0037
Экзофтальм	R	0,633*	0,699**	0,699**	0,699**
	p	0,0113	0,0037	0,0037	0,0037
Микрогнатия челюсти	R	0,633*	0,699**	0,699**	0,699**
	p	0,0113	0,0037	0,0037	0,0037
Макроглоссия языка	R	0,661**	0,584*	0,4875	0,4875
	p	0,0073	0,0222	0,0653	0,0653
Ахейрия	R	0,633*	0,699**	0,699**	0,699**
	p	0,0113	0,0037	0,0037	0,0037
Аподия	R	0,633*	0,699**	0,699**	0,699**
	p	0,0113	0,0037	0,0037	0,0037
Олигодактилия конечностей	R	0,633*	0,699**	0,699**	0,699**
	p	0,0113	0,0037	0,0037	0,0037
Эвентерация	R	0,633*	0,699**	0,699**	0,699**
	p	0,0113	0,0037	0,0037	0,0037
Тератома	R	0,633*	0,699**	0,699**	0,699**
	p	0,0113	0,0037	0,0037	0,0037

Продолжение таблицы 3.1

Аномалии развития	R (p)	ГИ плаценты	АИ плаценты	$AUC_{\%\ ДНК\text{-}комет}$, плаценты	$AUC_{апопт_кометы}$, плаценты
Гидроцефалия двусторонняя	R	0,892**	0,839**	0,4588	0,4050
	p	0,0001	0,0001	0,0854	0,1342
Гидроцефалия односторонняя	R	0,835**	0,900**	0,819**	0,738**
	p	0,0001	0,0000	0,0002	0,0017
Гидроцефалия 3го желудочка	R	0,971**	0,953**	0,688**	0,620*
	p	0,0000	0,0000	0,0046	0,0137
Дисплазия сердца	R	0,821**	0,657**	0,4371	0,4168
	p	0,0002	0,0078	0,1033	0,1222
Расщепление неба	R	0,846**	0,806**	0,874**	0,854**
	p	0,0001	0,0003	0,0000	0,0001
Акрания	R	0,632*	0,698**	0,698**	0,698**
	p	0,0115	0,0038	0,0038	0,0038
Дисморфия челюсти	R	0,633*	0,699**	0,699**	0,699**
	p	0,0113	0,0037	0,0037	0,0037
Отсутствие затылочных костей	R	0,952**	0,960**	0,777**	0,691**
	p	0,0000	0,0000	0,0007	0,0044
Расширение затылочного отверстия	R	0,748**	0,734**	0,2565	0,2027
	p	0,0013	0,0019	0,3561	0,4688
Ретардация затылочных костей	R	0,651**	0,680**	0,1632	0,0951
	p	0,0086	0,0053	0,5611	0,7361
Сколиоз	R	0,633*	0,699**	0,699**	0,699**
	p	0,0113	0,0037	0,0037	0,0037
Спинобифидо	R	0,633*	0,699**	0,699**	0,699**
	p	0,0113	0,0037	0,0037	0,0037
Раздвоение точек окостенения грудины	R	0,633*	0,699**	0,699**	0,699**
	p	0,0113	0,0037	0,0037	0,0037
Хондродисплазия пястны	R	0,3190	0,2473	-0,3333	-0,4337
	p	0,2465	0,3742	0,2247	0,1063
Хондродисплазия плюсны	R	0,2151	0,1792	-0,4480	-0,552*
	p	0,4415	0,5228	0,0940	0,0329

Здесь и далее:
R – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – уровень значимости
* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя); ** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя)

Таблица 3.2 – Анализ корреляции между молекулярно-генетическими сдвигами в эмбриональных тканях и формированием морфогенетических вариантов развития крыс, экспонированых гемической гипоксией, гипергликемией, пренатальной алкоголизацией, табачным дымом и циклофосфамидом в период внутриутробного развития

Аномалии развития	R (p)	ГИ эмбрион	АИ эмбрион	$AUC_{\%\ ДНК\text{-}комет}$, эмбрион	$AUC_{апопт_кометы}$, эмбрион
Менингоэнцефалоцеле	R	0,5123	0,4340	0,699**	0,699**
	p	0,0509	0,1060	0,0037	0,0037
Краниошизис	R	0,5081	0,4322	0,698**	0,698**
	p	0,0531	0,1076	0,0038	0,0038
Микроцефалия	R	0,5123	0,4340	0,699**	0,699**
	p	0,0509	0,1060	0,0037	0,0037
Экзофтальм	R	0,5123	0,4340	0,699**	0,699**
	p	0,0509	0,1060	0,0037	0,0037
Микрогнатия челюсти	R	0,5123	0,4340	0,699**	0,699**
	p	0,0509	0,1060	0,0037	0,0037
Макроглоссия языка	R	0,696**	0,4432	0,649**	0,4875
	p	0,0040	0,0980	0,0089	0,0653
Ахейрия	R	0,5123	0,4340	0,699**	0,699**
	p	0,0509	0,1060	0,0037	0,0037
Аподия	R	0,5123	0,4340	0,699**	0,699**
	p	0,0509	0,1060	0,0037	0,0037
Олигодактилия конечностей	R	0,5123	0,4340	0,699**	0,699**
	p	0,0509	0,1060	0,0037	0,0037
Эвентерация	R	0,5123	0,4340	0,699**	0,699**
	p	0,0509	0,1060	0,0037	0,0037
Тератома	R	0,5123	0,4340	0,699**	0,699**
	p	0,0509	0,1060	0,0037	0,0037
Гидроцефалия двусторонняя	R	0,936**	0,656**	0,677**	0,2509
	p	0,0000	0,0079	0,0055	0,3671
Гидроцефалия односторонняя	R	0,580*	0,835**	0,762**	0,603*
	p	0,0235	0,0001	0,0010	0,0173
Гидроцефалия 3го желудочка	R	0,875**	0,756**	0,828**	0,4122
	p	0,0000	0,0011	0,0001	0,1268

Продолжение таблицы 3.2

Аномалии развития	R (p)	ГИ эмбрион	АИ эмбрион	$AUC_{\%\ ДНК\text{-}комет}$, эмбрион	$AUC_{апопт_кометы}$, эмбрион
Дисплазия сердца	R	0,876**	0,539*	0,660**	0,1273
	p	0,0000	0,0383	0,0074	0,6513
Расщепление неба	R	0,621*	0,600*	0,874**	0,576*
	p	0,0135	0,0180	0,0000	0,0246
Акрания	R	0,5081	0,4322	0,698**	0,698**
	p	0,0531	0,1076	0,0038	0,0038
Дисморфия челюсти	R	0,5123	0,4340	0,699**	0,699**
	p	0,0509	0,1060	0,0037	0,0037
Отсутствие затылочных костей	R	0,758**	0,787**	0,852**	0,4646
	p	0,0011	0,0005	0,0001	0,0810
Расширение затылочного отверстия	R	0,882**	0,579*	0,4897	0,1202
	p	0,0000	0,0236	0,0639	0,6696
Ретардация затылочных костей	R	0,797**	0,572*	0,3785	0,1094
	p	0,0004	0,0258	0,1642	0,6979
Сколиоз	R	0,5123	0,4340	0,699**	0,699**
	p	0,0509	0,1060	0,0037	0,0037
Спинобифидо	R	0,5123	0,4340	0,699**	0,699**
	p	0,0509	0,1060	0,0037	0,0037
Раздвоение точек окостенения грудины	R	0,5123	0,4340	0,699**	0,699**
	p	0,0509	0,1060	0,0037	0,0037
Хондродисплазия пястны	R	0,574*	0,4122	-0,0430	-0,534*
	p	0,0253	0,1268	0,8790	0,0403
Хондродисплазия плюсны	R	0,4520	0,3190	-0,2079	-0,627*
	p	0,0907	0,2465	0,4572	0,0123

Таблица 3.3 – Анализ корреляции между показателями молекулярно-генетических сдвигов в плацентарных и эмбриональных тканях в период внутриутробного развития с изменением гормонального профиля у потомства моделей тератогенеза в период новорожденности

Показатели гормонального профиля амниотической жидкости	R (p)	Индекс повреждения ДНК (ГИ)	Апоптотический индекс (АИ)	$AUC_{\%}$ ДНК-комет	$AUC_{апопт}$ кометы	Индекс повреждения ДНК (ГИ)	Апоптотический индекс (АИ)	$AUC_{\%}$ ДНК-комет	$AUC_{апопт}$ кометы
		Плацента				Эмбрион			
Прогестерон	R	0,252	0,294	0,210	0,224	0,424	0,462	0,224	0,552
	p	0,430	0,354	0,513	0,484	0,170	0,131	0,484	0,063
Кортизол	R	0,713**	0,741**	0,650*	0,608*	0,760**	0,601*	0,664*	0,615*
	p	0,009	0,006	0,022	0,036	0,004	0,039	0,018	0,033
СТГ	R	0,042	0,091	0,321	0,370	0,212	0,030	0,285	0,539
	p	0,907	0,803	0,365	0,293	0,556	0,934	0,425	0,108
Тироксин общий	R	0,820**	0,792**	0,774**	0,648*	0,782**	0,637*	0,795**	0,284
	p	0,001	0,002	0,003	0,023	0,003	0,026	0,002	0,372
Тироксин свободный	R	0,687*	0,571	0,681*	0,638*	0,579	0,249	0,681*	0,158
	p	0,028	0,084	0,030	0,047	0,079	0,487	0,030	0,663
ТТГ	R	0,315	0,287	0,301	0,203	0,291	0,322	0,273	0,119
	p	0,319	0,366	0,342	0,527	0,359	0,308	0,391	0,713
Эстрадиол	R	0,133	0,294	0,224	0,266	0,270	0,294	0,210	0,741**
	p	0,681	0,354	0,484	0,404	0,397	0,354	0,513	0,006
Тестостерон	R	-0,217	-0,256	-0,175	-0,165	-0,112	-0,021	-0,193	-0,021
	p	0,498	0,422	0,586	0,609	0,728	0,948	0,549	0,948

Таблица 3.4 – Анализ корреляции между показателями генотоксически обусловленного гормонального дисбаланса и изменением биохимического профиля у потомства моделей тератогенеза в период новорожденности

Показатели биохимического состава амниотической жидкости	R (p)	Прогестерон	Кортизол	СТГ	Тироксин общий	Тироксин свободный	ТТГ	Эстрадиол	Тестостерон
Общий белок	R	0,839**	0,552	0,370	0,256	-0,018	0,301	0,818**	0,249
	p	0,001	0,063	0,293	0,422	0,960	0,342	0,001	0,436
Альбумин	R	0,566	0,580*	0,418	0,655*	0,632*	0,503	0,175	0,291
	p	0,055	0,048	0,229	0,021	0,050	0,095	0,587	0,359
Креатинин	R	0,685*	0,664*	0,370	0,655*	0,444	0,497	0,245	0,277
	p	0,014	0,018	0,293	0,021	0,199	0,101	0,443	0,384
Мочевина	R	0,867**	0,622*	0,394	0,270	-0,006	0,364	0,846**	0,266
	p	0,000	0,031	0,260	0,397	0,987	0,245	0,001	0,403
Глюкоза	R	0,622*	0,483	0,576	0,098	0,146	0,175	0,797**	0,186
	p	0,031	0,112	0,082	0,762	0,688	0,587	0,002	0,564
Билирубин общий	R	0,839**	0,266	0,479	0,004	-0,122	0,385	0,392	0,546
	p	0,001	0,404	0,162	0,991	0,738	0,217	0,208	0,066
Билирубин прямой	R	0,811**	0,217	0,612	0,067	-0,128	0,266	0,378	0,620*
	p	0,001	0,499	0,060	0,837	0,725	0,404	0,226	0,032
Общие липиды	R	0,357	0,399	0,370	0,501	0,681*	0,301	0,056	0,158
	p	0,255	0,199	0,293	0,097	0,030	0,342	0,863	0,625
Триглицериды	R	0,746**	0,676*	0,474	0,658*	0,338	0,417	0,522	0,235
	p	0,005	0,016	0,166	0,020	0,339	0,178	0,082	0,462
ЛПВП	R	0,203	0,671*	0,139	0,809**	0,699*	0,231	0,182	-0,256
	p	0,527	0,017	0,701	0,001	0,024	0,471	0,572	0,422
ЛПНП	R	0,395	0,663	-0,258	0,733*	0,708	0,395	0,759	-0,246
	p	0,439	0,051	0,742	0,025	0,115	0,439	0,080	0,638
Холестерин общий	R	0,609*	0,729**	0,511	0,456	0,244	0,287	0,750**	-0,002
	p	0,035	0,007	0,132	0,136	0,497	0,365	0,005	0,996
Щелочная фосфатаза	R	0,622*	0,434	0,406	0,371	0,267	0,517	-0,007	0,361
	p	0,031	0,159	0,244	0,235	0,455	0,085	0,983	0,249
Липаза	R	0,629*	0,266	0,685*	0,336	0,401	0,615*	0,238	0,676*
	p	0,028	0,404	0,029	0,285	0,250	0,033	0,457	0,016

Продолжение таблицы 3.4

Показатели биохимического состава амниотической жидкости	R (p)	Прогестерон	Кортизол	СТГ	Тироксин общий	Тироксин свободный	ТТГ	Эстрадиол	Тестостерон
Креатинкиназа МВ	R	0,476	0,182	0,236	0,396	0,207	0,580*	-0,112	0,371
	p	0,118	0,572	0,511	0,203	0,567	0,048	0,729	0,235
АЛТ	R	0,594*	0,238	0,273	0,049	-0,231	0,448	0,182	0,434
	p	0,042	0,457	0,446	0,880	0,521	0,145	0,572	0,158
АСТ	R	0,811**	0,469	0,758*	0,165	0,158	0,399	0,720**	0,413
	p	0,001	0,124	0,011	0,609	0,663	0,199	0,008	0,182
Гамма-ГТ	R	0,886*	0,600	0,800	0,600	0,400	0,829*	0,771	0,257
	p	0,019	0,208	0,200	0,208	0,600	0,042	0,072	0,623
Фосфолипиды	R	0,371	0,943**	0,400	0,943**	0,800	0,486	0,600	-0,371
	p	0,468	0,005	0,600	0,005	0,200	0,329	0,208	0,468

Таблица 3.5 – Анализ корреляции между показателями гормонального дисбаланса и формированием аномалий развития у плодов

Аномалии развития	R (p)	Прогестерон	Кортизол	СТГ	Тироксин общий	Тироксин свободный	ТТГ	Эстрадиол	Тестостерон
Менингоэнцефалоцеле	R	0,023	0,762**	-0,505	0,404	0,476	-0,380	-0,395	-0,725**
	p	0,943	0,004	0,094	0,193	0,118	0,223	0,204	0,008
Краниошизис	R	0,002	0,760**	-0,507	0,396	0,473	-0,390	-0,400	-0,732**
	p	0,994	0,004	0,092	0,203	0,121	0,210	0,197	0,007
Микроцефалия	R	0,023	0,762**	-0,505	0,404	0,476	-0,380	-0,395	-0,725**
	p	0,943	0,004	0,094	0,193	0,118	0,223	0,204	0,008
Экзофтальм	R	0,023	0,762**	-0,505	0,404	0,476	-0,380	-0,395	-0,725**
	p	0,943	0,004	0,094	0,193	0,118	0,223	0,204	0,008
Микрогнатия челюсти	R	0,023	0,762**	-0,505	0,404	0,476	-0,380	-0,395	-0,725**
	p	0,943	0,004	0,094	0,193	0,118	0,223	0,204	0,008
Макроглоссия языка	R	0,023	0,762**	-0,505	0,404	0,476	-0,380	-0,395	-0,725**
	p	0,943	0,004	0,094	0,193	0,118	0,223	0,204	0,008
Ахейрия	R	0,023	0,762**	-0,505	0,404	0,476	-0,380	-0,395	-0,725**
	p	0,943	0,004	0,094	0,193	0,118	0,223	0,204	0,008
Аподия	R	0,023	0,762**	-0,505	0,404	0,476	-0,380	-0,395	-0,725**
	p	0,943	0,004	0,094	0,193	0,118	0,223	0,204	0,008
Олигодактилия конечностей	R	0,023	0,762**	-0,505	0,404	0,476	-0,380	-0,395	-0,725**
	p	0,943	0,004	0,094	0,193	0,118	0,223	0,204	0,008
Эвентерация	R	0,023	0,762**	-0,505	0,404	0,476	-0,380	-0,395	-0,725**
	p	0,943	0,004	0,094	0,193	0,118	0,223	0,204	0,008
Тератома	R	0,023	0,762**	-0,505	0,404	0,476	-0,380	-0,395	-0,725**
	p	0,943	0,004	0,094	0,193	0,118	0,223	0,204	0,008
Гидроцефалия	R	0,079	0,627*	-0,377	0,648*	0,686*	0,174	-0,535	-0,394
	p	0,808	0,029	0,227	0,023	0,014	0,588	0,073	0,205
Дисплазия сердца	R	0,091	0,261	-0,128	0,448	0,507	0,301	-0,705*	-0,175
	p	0,778	0,412	0,693	0,144	0,093	0,341	0,010	0,586
Расщепление неба	R	0,065	0,366	-0,192	0,455	0,515	0,192	-0,705*	-0,272
	p	0,842	0,242	0,550	0,137	0,087	0,550	0,010	0,392
Акрания	R	0,002	0,760**	-0,507	0,396	0,473	-0,390	-0,400	-0,732**
	p	0,994	0,004	0,092	0,203	0,121	0,210	0,197	0,007

Продолжение таблицы 3.5

Аномалии развития	R (p)	Прогестерон	Кортизол	СТГ	Тироксин общий	Тироксин свободный	ТТГ	Эстрадиол	Тестостерон
Дисморфия челюсти	R	0,023	0,762**	-0,505	0,404	0,476	-0,380	-0,395	-0,725**
	p	0,943	0,004	0,094	0,193	0,118	0,223	0,204	0,008
Отсутствие затылочных костей	R	-0,005	0,568	-0,403	0,586*	0,640*	0,160	-0,617*	-0,427
	p	0,987	0,054	0,194	0,045	0,025	0,619	0,032	0,166
Расширение затылочного отверстия	R	0,145	0,723**	-0,371	0,727**	0,764**	0,149	-0,399	-0,399
	p	0,652	0,008	0,236	0,007	0,004	0,643	0,199	0,199
Ретардация затылочных костей	R	0,135	0,878**	-0,540	0,769**	0,808**	-0,028	-0,180	-0,511
	p	0,677	0,000	0,070	0,003	0,001	0,930	0,576	0,089
Сколиоз	R	0,023	0,762**	-0,505	0,404	0,476	-0,380	-0,395	-0,725**
	p	0,943	0,004	0,094	0,193	0,118	0,223	0,204	0,008
Спинобифидо	R	0,023	0,762**	-0,505	0,404	0,476	-0,380	-0,395	-0,725**
	p	0,943	0,004	0,094	0,193	0,118	0,223	0,204	0,008
Раздвоение точек окостенения грудины	R	0,023	0,762**	-0,505	0,404	0,476	-0,380	-0,395	-0,725**
	p	0,943	0,004	0,094	0,193	0,118	0,223	0,204	0,008
Хондродисплазия пястны	R	0,215	0,063	0,014	0,570	0,533	0,782**	-0,092	0,345
	p	0,502	0,845	0,965	0,053	0,074	0,003	0,777	0,272
Хондродисплазия плюсны	R	0,190	0,134	-0,075	0,592*	0,548	0,668*	0,070	0,324
	p	0,554	0,678	0,816	0,043	0,065	0,018	0,828	0,304

Таблица 3.6 – Анализ корреляции между показателями метаболических сдвигов, наблюдаемых в амниотической жидкости и широким спектром аномалий развития у плодов

Аномалии развития эмбрионов (%)	R (p)	Альбумин	Креатинин	Мочевина	Глюкоза	Билирубин общ.	Общ липиды	Триглицериды	ЛПВП	ЛПНП	Холестерин общ.	Щелочная фосфатаза	Креаткиназа МВ	Фосфолипиды
Менингоэнцефалоцеле	R	0,2425	0,0689	0,3472	0,2068	-0,3804	0,1710	0,3465	0,700**	1,000**	0,700**	-0,2655	-0,4187	0,842**
	p	0,3838	0,8072	0,2048	0,4596	0,1619	0,5422	0,2057	0,0037		0,0037	0,3389	0,1204	0,0044
Краниошизис	R	0,2353	0,0639	0,3427	0,2046	-0,3964	0,1611	0,3408	0,699**	0,989**	0,699**	-0,2813	-0,4373	0,837**
	p	0,3986	0,8209	0,2111	0,4645	0,1435	0,5662	0,2139	0,0037	0,0000	0,0037	0,3097	0,1031	0,0049
Микроцефалия	R	0,2425	0,0689	0,3472	0,2068	-0,3804	0,1710	0,3465	0,700**	1,000**	0,700**	-0,2655	-0,4187	0,842**
	p	0,3838	0,8072	0,2048	0,4596	0,1619	0,5422	0,2057	0,0037		0,0037	0,3389	0,1204	0,0044
Экзофтальм	R	0,2425	0,0689	0,3472	0,2068	-0,3804	0,1710	0,3465	0,700**	1,000**	0,700**	-0,2655	-0,4187	0,842**
	p	0,3838	0,8072	0,2048	0,4596	0,1619	0,5422	0,2057	0,0037		0,0037	0,3389	0,1204	0,0044
Микрогнатия челюсти	R	0,2425	0,0689	0,3472	0,2068	-0,3804	0,1710	0,3465	0,700**	1,000**	0,700**	-0,2655	-0,4187	0,842**
	p	0,3838	0,8072	0,2048	0,4596	0,1619	0,5422	0,2057	0,0037		0,0037	0,3389	0,1204	0,0044
Макроглоссия языка	R	0,4029	0,3425	0,620*	0,3626	-0,1007	0,4311	0,4379	0,534*	0,941**	0,698**	0,1652	-0,1652	0,915**
	p	0,1365	0,2115	0,0136	0,1841	0,7210	0,1086	0,1025	0,0402	0,0016	0,0038	0,5563	0,5563	0,0005
Ахейрия	R	0,2425	0,0689	0,3472	0,2068	-0,3804	0,1710	0,3465	0,700**	1,000**	0,700**	-0,2655	-0,4187	0,842**
	p	0,3838	0,8072	0,2048	0,4596	0,1619	0,5422	0,2057	0,0037		0,0037	0,3389	0,1204	0,0044
Аподия	R	0,2425	0,0689	0,3472	0,2068	-0,3804	0,1710	0,3465	0,700**	1,000**	0,700**	-0,2655	-0,4187	0,842**
	p	0,3838	0,8072	0,2048	0,4596	0,1619	0,5422	0,2057	0,0037		0,0037	0,3389	0,1204	0,0044
Олигодактилия конечностей	R	0,2425	0,0689	0,3472	0,2068	-0,3804	0,1710	0,3465	0,700**	1,000**	0,700**	-0,2655	-0,4187	0,842**
	p	0,3838	0,8072	0,2048	0,4596	0,1619	0,5422	0,2057	0,0037		0,0037	0,3389	0,1204	0,0044
Эвентерация	R	0,2425	0,0689	0,3472	0,2068	-0,3804	0,1710	0,3465	0,700**	1,000**	0,700**	-0,2655	-0,4187	0,842**
	p	0,3838	0,8072	0,2048	0,4596	0,1619	0,5422	0,2057	0,0037		0,0037	0,3389	0,1204	0,0044
Тератома	R	0,2425	0,0689	0,3472	0,2068	-0,3804	0,1710	0,3465	0,700**	1,000**	0,700**	-0,2655	-0,4187	0,842**
	p	0,3838	0,8072	0,2048	0,4596	0,1619	0,5422	0,2057	0,0037		0,0037	0,3389	0,1204	0,0044
Гидроцефалия двусторонняя	R	0,541*	0,556*	0,5018	0,3871	-0,0036	0,591*	0,704**	0,653**	0,906**	0,590*	0,3082	0,2366	0,932**
	p	0,0372	0,0315	0,0567	0,1540	0,9899	0,0202	0,0034	0,0083	0,0049	0,0206	0,2637	0,3960	0,0002

Продолжение таблицы 3.6

Аномалии развития эмбрионов (%)	R (p)	Альбумин	Креатинин	Мочевина	Глюкоза	Билирубин общ.	Общ липиды	Триглицериды	ЛПВП	ЛПНП	Холестерин общ.	Щелочная фосфатаза	Креаткиназа МВ	Фосфолипиды
Гидроцефалия односторонняя	R	0,572*	0,557*	0,2582	-0,314	-0,0756	0,1051	0,640*	0,838**	0,815*	0,560*	0,2102	-0,1070	0,842**
	p	0,0260	0,0310	0,3528	0,2551	0,7888	0,7093	0,0101	0,0001	0,0255	0,0298	0,4520	0,7044	0,0044
Гидроцефалия 3го желудочка	R	0,606*	0,595*	0,3835	0,1111	-0,1219	0,4516	0,707**	0,834**	0,906**	0,624*	0,2688	0,0466	0,949**
	p	0,0167	0,0193	0,1582	0,6934	0,6653	0,0911	0,0032	0,0001	0,0049	0,0129	0,3326	0,8690	0,0001
Дисплазия сердца	R	0,677**	0,4924	0,3098	0,3338	-0,0719	0,824**	0,515*	0,592*	0,7157	0,3710	0,4205	0,2785	0,865**
	p	0,0056	0,0622	0,2611	0,2240	0,7989	0,0002	0,0497	0,0202	0,0705	0,1733	0,1186	0,3149	0,0026
Расщепление неба	R	0,592*	0,3183	0,0846	-0,1048	-0,4231	0,4069	0,3956	0,875**	0,838*	0,4960	0,0645	-0,2861	0,842**
	p	0,0200	0,2476	0,7643	0,7102	0,1161	0,1322	0,1445	0,0000	0,0185	0,0600	0,8195	0,3013	0,0044
Акрания	R	0,2353	0,0639	0,3427	0,2046	-0,3964	0,1611	0,3408	0,699**	0,989**	0,699**	-0,2813	-0,4373	0,837**
	p	0,3986	0,8209	0,2111	0,4645	0,1435	0,5662	0,2139	0,0037	0,0000	0,0037	0,3097	0,1031	0,0049
Дисморфия челюсти	R	0,2425	0,0689	0,3472	0,2068	-0,3804	0,1710	0,3465	0,700**	1,000**	0,700**	-0,2655	-0,4187	0,842**
	p	0,3838	0,8072	0,2048	0,4596	0,1619	0,5422	0,2057	0,0037		0,0037	0,3389	0,1204	0,0044
Отсутствие затылочных костей	R	0,569*	0,531*	0,2691	-0,113	-0,2368	0,2906	0,612*	0,883**	0,895**	0,585*	0,1722	-0,0843	0,945**
	p	0,0270	0,0417	0,3322	0,6884	0,3955	0,2934	0,0153	0,0000	0,0065	0,0219	0,5394	0,7652	0,0001
Расширение затылочного отверстия	R	0,3677	0,4377	0,5130	0,529*	0,0717	0,556*	0,648**	0,4686	0,795*	0,5081	0,2081	0,3390	0,894**
	p	0,1775	0,1028	0,0505	0,0425	0,7994	0,0314	0,0090	0,0781	0,0325	0,0531	0,4568	0,2164	0,0012
Ретардация затылочных костей	R	0,2422	0,3839	0,570*	0,5040	0,1399	0,3982	0,619*	0,3716	0,795*	0,5117	0,1435	0,3498	0,894**
	p	0,3845	0,1578	0,0264	0,0554	0,6190	0,1415	0,0139	0,1726	0,0325	0,0512	0,6099	0,2012	0,0012
Сколиоз	R	0,2425	0,0689	0,3472	0,2068	-0,3804	0,1710	0,3465	0,700**	1,000**	0,700**	-0,2655	-0,4187	0,842**
	p	0,3838	0,8072	0,2048	0,4596	0,1619	0,5422	0,2057	0,0037		0,0037	0,3389	0,1204	0,0044
Спино-бифидо	R	0,2425	0,0689	0,3472	0,2068	-0,3804	0,1710	0,3465	0,700**	1,000**	0,700**	-0,2655	-0,4187	0,842**
	p	0,3838	0,8072	0,2048	0,4596	0,1619	0,5422	0,2057	0,0037		0,0037	0,3389	0,1204	0,0044
Раздвоение точек окостенения грудины	R	0,2425	0,0689	0,3472	0,2068	-0,3804	0,1710	0,3465	0,700**	1,000**	0,700**	-0,2655	-0,4187	0,842**
	p	0,3838	0,8072	0,2048	0,4596	0,1619	0,5422	0,2057	0,0037		0,0037	0,3389	0,1204	0,0044

Продолжение таблицы 3.6

Аномалии развития эмбрионов (%)	R (p)	Альбумин	Креатинин	Мочевина	Глюкоза	Билирубин общ.	Общ липиды	Триглицериды	ЛПВП	ЛПНП	Холестерин общ.	Щелочная фосфатаза	Креаткиназа МВ	Фосфолипиды
Хондродисплазия пястны	R	0,2939	0,595*	0,2509	0,2366	0,538*	0,4516	0,521*	-0,0466	-0,3349	-0,0915	0,642**	0,892**	0,4407
	p	0,2877	0,0193	0,3671	0,3960	0,0387	0,0911	0,0466	0,8689	0,4627	0,7458	0,0099	0,0001	0,2351
Хондродисплазия плюсны	R	0,1147	0,4624	0,2079	0,2437	0,541*	0,3118	0,4165	-0,1901	-0,3349	-0,1722	0,523*	0,914**	0,4407
	p	0,6840	0,0827	0,4572	0,3814	0,0372	0,2579	0,1225	0,4973	0,4627	0,5394	0,0453	0,0000	0,2351

Таблица 3.7 – Анализ корреляции между показателями молекулярно-генетических сдвигов в плацентарных и эмбриональных тканях в период внутриутробного развития с формированием когнитивного и эмоционального статуса у самцов (потомство F1) моделей тератогенеза в пубертатный период онтогенеза

Показатели когнитивного и эмоционального статуса у половозрелых самцов (потомство F1)	R (p)	ГИ плаценты	ГИ эмбрион	АИ плаценты	АИ эмбрион	AUC% ДНК-комет, плаценты	AUC% ДНК-комет, эмбрион	AUCапопт_кометы, плаценты	AUCапопт_кометы, эмбрион
Когнитивный индекс	R	-0,1391	-0,1003	-0,2031	-0,1679	0,541**	0,450*	0,785**	0,706**
	p	0,5169	0,6411	0,3411	0,4330	0,006	0,027	0,000	0,000
Консолидация памятного следа	R	0,559**	0,494*	0,519**	0,606**	-0,035	-0,031	-0,194	-0,040
	p	0,0046	0,0141	0,0094	0,0017	0,871	0,887	0,365	0,854
Нарушение формирования кратковременной памяти	R	0,672**	0,639**	0,691**	0,698**	-0,270	-0,164	-0,509*	-0,548**
	p	0,0003	0,0008	0,0002	0,0002	0,201	0,444	0,011	0,006
Нарушение формирования долговременной памяти	R	0,440*	0,456*	0,441*	0,461*	-0,514*	-0,408*	-0,727**	-0,636**
	p	0,0315	0,0251	0,0311	0,0234	0,010	0,048	0,000	0,001
Скорость выработки пищевого навыка	R	0,428*	0,491*	0,424*	0,446*	-0,262	-0,127	-0,516**	-0,351
	p	0,0369	0,0149	0,0391	0,0291	0,215	0,553	0,010	0,093
Индекс локомоторной активности в ПКЛ	R	0,1103	0,3174	0,0767	0,1112	0,053	0,183	0,082	0,250
	p	0,6079	0,1308	0,7216	0,6050	0,805	0,392	0,703	0,238
Индекс тревожности	R	0,813**	0,848**	0,755**	0,779**	0,254	0,332	0,055	-0,073
	p	0,0000	0,0000	0,0000	0,0001	0,232	0,113	0,800	0,735
Индекс эмоциональной напряженности	R	0,815**	0,861**	0,809**	0,824**	0,398	0,430*	0,192	0,126
	p	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,054	0,036	0,369	0,559
Индекс ориентировочно-исследовательской активности	R	0,1356	0,3801	0,0724	0,0929	0,022	0,132	0,037	0,180
	p	0,5275	0,0669	0,7369	0,6660	0,919	0,540	0,862	0,400
Вегетативный показатель пассивного страха	R	0,765**	0,750**	0,743**	0,765**	0,593**	0,595**	0,363	0,342
	p	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,002	0,002	0,081	0,102
Скорость избавления из острой стресс-ситуации	R	0,3998	0,521**	0,3906	0,457*	-0,011	0,118	-0,093	0,049
	p	0,0529	0,0090	0,0592	0,0249	0,958	0,584	0,665	0,821
Частота случаев иммобилизации	R	0,860**	0,847**	0,839**	0,812**	0,226	0,338	-0,084	-0,241
	p	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,289	0,106	0,697	0,257

Таблица 3.8 – Анализ корреляции между показателями молекулярно-генетических сдвигов в плацентарных и эмбриональных тканях в период внутриутробного развития с формированием когнитивного и эмоционального статуса у самок (потомство F1) моделей тератогенеза в пубертатный период онтогенеза

Показатели когнитивного и эмоционального статуса у половозрелых самок (потомство F1)	R (p)	ГИ плаценты	ГИ эмбрион	АИ плаценты	АИ эмбрион	$AUC_{\%\ ДНК\text{-}комет,\ плаценты}$	$AUC_{\%\ ДНК\text{-}комет,\ эмбрион}$	$AUC_{апопт_кометы,\ плаценты}$	$AUC_{апопт_кометы,\ эмбрион}$
Когнитивный индекс	R	-0,309	-0,194	-0,371	-0,333	0,381	0,333	0,663**	0,703**
	p	0,142	0,363	0,075	0,112	0,066	0,112	0,000	0,000
Консолидация памятного следа	R	0,358	0,392	0,337	0,399	0,327	0,172	0,326	0,413*
	p	0,085	0,058	0,108	0,054	0,119	0,422	0,120	0,045
Нарушение формирования кратковременной памяти	R	0,703**	0,737**	0,680**	0,720**	-0,028	0,060	-0,250	-0,159
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,897	0,781	0,239	0,457
Нарушение формирования долговременной памяти	R	0,722**	0,751**	0,717**	0,705**	-0,120	0,012	-0,375	-0,424*
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,575	0,955	0,071	0,039
Скорость выработки пищевого навыка	R	0,452*	0,470*	0,464*	0,490*	-0,200	-0,105	-0,463*	-0,289
	p	0,027	0,021	0,022	0,015	0,350	0,627	0,023	0,171
Индекс локомоторной активности в ПКЛ	R	0,303	0,452*	0,255	0,298	0,419*	0,490*	0,435*	0,511*
	p	0,151	0,027	0,230	0,157	0,041	0,015	0,034	0,011
Индекс тревожности	R	0,667**	0,635**	0,674**	0,712**	0,296	0,213	0,142	0,197
	p	0,000	0,001	0,000	0,000	0,160	0,318	0,508	0,357
Индекс эмоциональной напряженности	R	0,825**	0,793**	0,807**	0,842**	0,393	0,432*	0,200	0,146
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,057	0,035	0,348	0,497
Индекс ориентировочно-исследовательской активности	R	-0,097	0,178	-0,137	-0,132	-0,060	0,131	-0,018	0,152
	p	0,653	0,406	0,524	0,540	0,780	0,542	0,932	0,478
Вегетативный показатель пассивного страха	R	0,648**	0,705**	0,609**	0,647**	0,322	0,348	0,050	0,183
	p	0,001	0,000	0,002	0,001	0,125	0,096	0,818	0,392
Скорость избавления из острой стресс-ситуации	R	0,547**	0,701**	0,483*	0,476*	0,104	0,211	-0,079	-0,009
	p	0,006	0,000	0,017	0,019	0,629	0,322	0,712	0,968
Частота случаев иммобилизации	R	0,456*	0,491*	0,447*	0,475*	-0,113	-0,002	-0,387	-0,245
	p	0,025	0,015	0,028	0,019	0,598	0,991	0,061	0,248

Таблица 3.9 – Анализ корреляции между показателями молекулярно-генетических сдвигов в плацентарных и эмбриональных тканях в период внутриутробного развития с формированием когнитивного и эмоционального статуса у половозрелого потомства моделей тератогенеза без разделения по половому признаку

Показатели когнитивного и эмоционального статуса у половозрелого потомства	R (p)	ГИ плаценты	ГИ эмбрион	АИ плаценты	АИ эмбрион	AUC% ДНК-комет, плаценты	AUC% ДНК-комет, эмбрион	AUCапопт_кометы, плаценты	AUCапопт_кометы, эмбрион
Когнитивный индекс	R	-0,208	-0,133	-0,270	-0,234	0,459**	0,396**	0,723**	0,696**
	p	0,157	0,368	0,063	0,110	0,001	0,005	0,000	0,000
Консолидация памятного следа	R	0,458**	0,449**	0,428**	0,499**	0,161	0,086	0,086	0,197
	p	0,001	0,001	0,002	0,000	0,275	0,559	0,559	0,179
Нарушение формирования кратковременной памяти	R	0,660**	0,660**	0,660**	0,681**	-0,159	-0,066	-0,385**	-0,359*
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,280	0,656	0,007	0,012
Нарушение формирования долговременной памяти	R	0,565**	0,587**	0,566**	0,572**	-0,333*	-0,207	-0,563**	-0,541**
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,021	0,158	0,000	0,000
Скорость выработки пищевого навыка	R	0,433**	0,469**	0,437**	0,463**	-0,245	-0,132	-0,498**	-0,329*
	p	0,002	0,001	0,002	0,001	0,093	0,371	0,000	0,022
Индекс локомоторной активности в ПКЛ	R	0,192	0,363*	0,153	0,193	0,218	0,324*	0,246	0,355*
	p	0,191	0,011	0,300	0,188	0,137	0,025	0,093	0,013
Индекс тревожности	R	0,715**	0,716**	0,702**	0,735**	0,273	0,255	0,100	0,066
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,060	0,080	0,500	0,654
Индекс эмоциональной напряженности	R	0,821**	0,825**	0,806**	0,833**	0,394**	0,435**	0,194	0,139
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,006	0,002	0,186	0,348
Индекс ориентировочно-исследовательской активности	R	0,004	0,261	-0,046	-0,028	-0,029	0,125	0,009	0,168
	p	0,977	0,073	0,758	0,848	0,844	0,395	0,951	0,253
Вегетативный показатель пассивного страха	R	0,701**	0,717**	0,670**	0,702**	0,461**	0,470**	0,210	0,269
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,152	0,065
Скорость избавления из острой стресс-ситуации	R	0,483**	0,620**	0,449**	0,477**	0,046	0,165	-0,091	0,012
	p	0,001	0,000	0,001	0,001	0,758	0,262	0,539	0,937
Частота случаев иммобилизации	R	0,661**	0,668**	0,647**	0,647**	0,071	0,175	-0,219	-0,235
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,631	0,233	0,134	0,108

Таблица 3.10 – Анализ корреляции между показателями гормонального дисбаланса и формированием когнитивного и эмоционального статуса у половозрелого потомства моделей тератогенеза без разделения по половому признаку

Показатели когнитивного и эмоционального статуса у половозрелого потомства	R (p)	Прогестерон	Кортизол	СТГ	Тироксин общий	Тироксин свободный	ТТГ	Эстрадиол	Тестостерон
Когнитивный индекс	R	0,679**	0,064	0,895**	0,161	-0,322	0,278	0,186	0,712**
	p	0,000	0,711	0,000	0,349	0,056	0,101	0,277	0,000
Консолидация памятного следа	R	0,739**	0,734**	0,366*	0,749**	0,423*	0,533**	0,653**	0,573**
	p	0,000	0,000	0,028	0,000	0,010	0,001	0,000	0,000
Нарушение формирования кратковременной памяти	R	0,326	0,635**	-0,059	0,699**	0,644**	0,472**	0,315	0,275
	p	0,052	0,000	0,732	0,000	0,000	0,004	0,062	0,105
Нарушение формирования долговременной памяти	R	0,125	0,510**	-0,256	0,516**	0,577**	0,301	0,263	0,032
	p	0,468	0,001	0,131	0,001	0,000	0,074	0,121	0,852
Скорость выработки пищевого навыка	R	0,227	0,637**	-0,158	0,491**	0,450**	0,060	0,520**	0,039
	p	0,183	0,000	0,356	0,002	0,006	0,728	0,001	0,820
Индекс локомоторной активности в ПКЛ	R	0,826**	0,551**	0,615**	0,515**	0,126	0,378*	0,648**	0,592**
	p	0,000	0,000	0,000	0,001	0,464	0,023	0,000	0,000
Индекс тревожности	R	0,610**	0,465**	0,260	0,704**	0,436**	0,864**	0,374*	0,609**
	p	0,000	0,004	0,126	0,000	0,008	0,000	0,025	0,000
Индекс эмоциональной напряженности	R	0,615**	0,597**	0,248	0,834**	0,541**	0,839**	0,334*	0,647**
	p	0,000	0,000	0,145	0,000	0,001	0,000	0,047	0,000
Индекс ориентировочно-исследовательской активности	R	0,805**	0,387*	0,656**	0,244	-0,161	0,127	0,719**	0,467**
	p	0,000	0,020	0,000	0,152	0,349	0,461	0,000	0,004
Вегетативный показатель пассивного страха	R	0,551**	0,615**	0,198	0,728**	0,492**	0,613**	0,398*	0,489**
	p	0,001	0,000	0,247	0,000	0,002	0,000	0,016	0,002
Скорость избавления из острой стресс-ситуации	R	0,724**	0,581**	0,434**	0,615**	0,273	0,510**	0,595**	0,591**
	p	0,000	0,000	0,008	0,000	0,107	0,001	0,000	0,000
Частота случаев иммобилизации	R	0,081	0,385*	-0,263	0,461**	0,542**	0,375*	0,131	0,043
	p	0,639	0,021	0,121	0,005	0,001	0,024	0,447	0,803

Таблица 3.11 – Анализ корреляции между показателями гормонального дисбаланса и формированием когнитивного и эмоционального статуса у половозрелых самцов (потомство F1) моделей тератогенеза

Показатели когнитивного и эмоционального статуса у половозрелых самцов (потомство F1)	R (p)	Прогестерон	Кортизол	СТГ	Тироксин общий	Тироксин свободный	ТТГ	Эстрадиол	Тестостерон
Когнитивный индекс	R	0,593**	-0,027	0,822**	0,151	-0,313	0,372	0,052	0,700**
	p	0,010	0,915	0,000	0,550	0,206	0,128	0,836	0,001
Консолидация памятного следа	R	0,587*	0,885**	0,156	0,843**	0,601**	0,387	0,629**	0,455
	p	0,011	0,000	0,537	0,000	0,008	0,113	0,005	0,058
Нарушение формирования кратковременной памяти	R	0,052	0,482*	-0,329	0,589*	0,705**	0,442	0,083	0,065
	p	0,837	0,043	0,183	0,010	0,001	0,067	0,744	0,798
Нарушение формирования долговременной памяти	R	0,054	0,550*	-0,372	0,423	0,521*	0,072	0,413	-0,143
	p	0,830	0,018	0,129	0,081	0,027	0,778	0,089	0,571
Скорость выработки пищевого навыка	R	0,265	0,664**	-0,133	0,517*	0,444	0,077	0,555*	0,064
	p	0,289	0,003	0,599	0,028	0,065	0,761	0,017	0,801
Индекс локомоторной активности в ПКЛ	R	0,900**	0,669**	0,686**	0,551*	0,115	0,284	0,774**	0,600**
	p	0,000	0,002	0,002	0,018	0,650	0,254	0,000	0,009
Индекс тревожности	R	0,497*	0,287	0,219	0,595**	0,380	0,923**	0,191	0,533*
	p	0,036	0,248	0,382	0,009	0,120	0,000	0,448	0,023
Индекс эмоциональной напряженности	R	0,669**	0,517*	0,313	0,758**	0,444	0,878**	0,383	0,647**
	p	0,002	0,028	0,206	0,000	0,065	0,000	0,117	0,004
Индекс ориентировочно-исследовательской активности	R	0,888**	0,426	0,738**	0,325	-0,156	0,233	0,740**	0,583*
	p	0,000	0,078	0,000	0,188	0,537	0,352	0,000	0,011
Вегетативный показатель пассивного страха	R	0,509*	0,543*	0,191	0,753**	0,550*	0,702**	0,220	0,577*
	p	0,031	0,020	0,448	0,000	0,018	0,001	0,380	0,012
Скорость избавления из острой стресс-ситуации	R	0,686**	0,642**	0,311	0,616**	0,302	0,458	0,704**	0,465
	p	0,002	0,004	0,209	0,006	0,224	0,056	0,001	0,052
Частота случаев иммобилизации	R	0,086	0,286	-0,205	0,543*	0,636**	0,651**	-0,127	0,203
	p	0,734	0,251	0,415	0,020	0,005	0,003	0,617	0,420

Таблица 3.12 – Анализ корреляции между показателями гормонального дисбаланса и формированием когнитивного и эмоционального статуса у половозрелых самок (потомство F1) моделей тератогенеза

Показатели когнитивного и эмоционального статуса у половозрелых самки (потомство F1)	R (p)	Прогестерон	Кортизол	СТГ	Тироксин общий	Тироксин свободный	ТТГ	Эстрадиол	Тестостерон
Когнитивный индекс	R	0,752**	0,150	0,961**	0,137	-0,346	0,132	0,334	0,691**
	p	0,000	0,553	0,000	0,587	0,160	0,602	0,175	0,002
Консолидация памятного следа	R	0,886**	0,593**	0,562*	0,646**	0,242	0,646**	0,690**	0,663**
	p	0,000	0,009	0,015	0,004	0,333	0,004	0,002	0,003
Нарушение формирования кратковременной памяти	R	0,701**	0,880**	0,265	0,931**	0,612**	0,613**	0,622**	0,590*
	p	0,001	0,000	0,288	0,000	0,007	0,007	0,006	0,010
Нарушение формирования долговременной памяти	R	0,251	0,544*	-0,106	0,680**	0,696**	0,556*	0,142	0,259
	p	0,315	0,020	0,675	0,002	0,001	0,016	0,574	0,298
Скорость выработки пищевого навыка	R	0,241	0,652**	-0,145	0,507*	0,473*	0,072	0,514*	0,048
	p	0,335	0,003	0,565	0,032	0,047	0,777	0,029	0,849
Индекс локомоторной активности в ПКЛ	R	0,877**	0,583*	0,659**	0,587*	0,283	0,483*	0,570*	0,663**
	p	0,000	0,011	0,003	0,010	0,254	0,042	0,013	0,003
Индекс тревожности	R	0,732**	0,682**	0,324	0,852**	0,529*	0,787**	0,532*	0,722**
	p	0,001	0,002	0,190	0,000	0,024	0,000	0,023	0,001
Индекс эмоциональной напряженности	R	0,547*	0,631**	0,179	0,872**	0,619**	0,797**	0,266	0,648**
	p	0,019	0,005	0,477	0,000	0,006	0,000	0,285	0,004
Индекс ориентировочно-исследовательской активности	R	0,737**	0,337	0,602**	0,162	-0,191	0,031	0,689**	0,391
	p	0,000	0,172	0,008	0,519	0,447	0,904	0,002	0,109
Вегетативный показатель пассивного страха	R	0,652**	0,710**	0,279	0,722**	0,431	0,537*	0,592**	0,437
	p	0,003	0,001	0,262	0,001	0,074	0,022	0,010	0,070
Скорость избавления из острой стресс-ситуации	R	0,781**	0,544*	0,565*	0,626**	0,258	0,552*	0,511*	0,724**
	p	0,000	0,020	0,015	0,005	0,302	0,018	0,030	0,001
Частота случаев иммобилизации	R	0,095	0,520*	-0,314	0,395	0,467	0,077	0,423	-0,113
	p	0,708	0,027	0,205	0,105	0,051	0,763	0,081	0,655

ПРИЛОЖЕНИЕ И. Статистическое моделирование сопряженности патогенетических процессов молекулярно-генетического и клеточно-тканевого уровней с формированием морфологических, поведенческих и функциональных аномалий развития у потомства модельных крыс на базе уравнения множественной регрессии.

Таблица И.1 – Статистические выкладки прогностической модели сопряженности генотоксического индекса плаценты и гормонального дисбаланса с формированием морфологических, когнитивных и поведенческих аномалий развития

Таблица И.1.1 – Сводка для модели

Сводка для модели[Y]										
Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4	R	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки	Статистика изменений					Дарбин-Уотсон
b. Предикторы: Константа (a), ГИ плаценты (b4), Тироксин общий (b2), Кортизол (b1), Тироксин свободный (b3)					Изменение R квадрат	Изменение F	ст.св. 1	ст.св. 2	Знач. Изменение F	
у. Менингоэнцефалоцеле	0,913b	0,833	0,738	20,844	0,833	8,734	4	7	0,007	1,416
у. Краниошизис	0,907b	0,822	0,720	23,424	0,822	8,069	4	7	0,009	1,441
у. Микроцефалия	0,919b	0,845	0,757	15,238	0,845	9,547	4	7	0,006	1,430
у. Экзофтальм	0,917b	0,841	0,751	17,574	0,841	9,276	4	7	0,006	1,414
у. Микрогнатия верх. челюсти	0,920b	0,847	0,759	10,323	0,847	9,673	4	7	0,006	1,541
у. Микрогнатия нижней челюсти	0,921b	0,847	0,760	12,711	0,847	9,722	4	7	0,005	1,469
у. Макроглоссия языка	0,916b	0,839	0,747	7,796	0,839	9,137	4	7	0,007	1,686
у. Ахейрия	0,913b	0,833	0,738	6,995	0,833	8,744	4	7	0,007	1,758
у. Аподия	0,920b	0,847	0,759	13,961	0,847	9,657	4	7	0,006	1,446
у. Олигодактилия передних конечностей	0,813b	0,661	0,468	2,793	0,661	3,417	4	7	0,075	2,373
у. Олигодактилия задних конечностей	0,912b	0,831	0,734	6,732	0,831	8,595	4	7	0,008	1,785
у. Эвентерация	0,918b	0,843	0,753	8,624	0,843	9,386	4	7	0,006	1,629
у. Тератома	0,913b	0,834	0,740	20,460	0,834	8,812	4	7	0,007	1,414
у. Гидроцефалия двусторонняя	0,993b	0,986	0,977	4,058	0,986	120,019	4	7	0,000	2,140
у. Дисплазия сердца	0,958b	0,918	0,871	8,376	0,918	19,618	4	7	0,001	2,520
у. Расщепление неба	0,948b	0,899	0,841	8,289	0,899	15,560	4	7	0,001	2,126

Продолжение таблицы И.1.1

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4	R	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки	Статистика изменений					Дарбин-Уотсон
b. Предикторы: Константа (a), ГИ плаценты (b4), Тироксин общий (b2), Кортизол (b1), Тироксин свободный (b3)					Изменение R квадрат	Изменение F	ст.св. 1	ст.св. 2	Знач. Изменение F	
y. Дисморфия челюсти	0,916b	0,838	0,746	20,203	0,838	9,078	4	7	0,007	1,409
y. Отсутствие затылочных костей	0,936b	0,876	0,805	17,540	0,876	12,328	4	7	0,003	1,851
y. Расширение затылочного отверстия	0,931b	0,867	0,791	19,056	0,867	11,411	4	7	0,003	1,485
y. Ретардация затылочных костей	0,974b	0,949	0,919	11,246	0,949	32,409	4	7	0,000	2,400
y. Сколиоз	0,921b	0,848	0,761	15,768	0,848	9,752	4	7	0,005	1,442
y. Спино-бифидо	0,920b	0,847	0,760	16,285	0,847	9,705	4	7	0,006	1,434
y. Раздвоение точек окостенения грудины	0,914b	0,835	0,741	8,925	0,835	8,866	4	7	0,007	1,749
y. Хондродисплазия пястны	0,659b	0,434	0,110	32,173	0,434	1,341	4	7	0,344	0,693
y. Хондродисплазия плюсны	0,547b	0,299	-0,101	37,331	0,299	0,748	4	7	0,589	0,679

Здесь и далее:

y – зависимая переменная; x_i – независимые переменные (предикторы); a – константа; b_i – коэффициенты регрессии; R – коэффициент множественной корреляции; R^2 – коэффициент детерминации; ст.св. – степени свободы.

Таблица И.1.2 – Коэффициенты

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4		Коэффициенты[Y]						
		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
y. Менингоэнцефалоцеле	Константа (a)	-435,666	176,074		-2,474	0,043	-852,015	-19,317
	Кортизол (b1)	62,138	25,533	0,474	2,434	0,045	1,763	122,513
	Тироксин общий (b2)	-21,926	32,090	-3,844	-0,683	0,516	-97,806	53,955
	Тироксин свободный (b3)	129,634	208,172	3,515	0,623	0,553	-362,614	621,883
	ГИ плаценты (b4)	6,870	2,648	0,558	2,595	0,036	0,610	13,131
y. Краниошизис	Константа (a)	-480,981	197,870		-2,431	0,045	-948,870	-13,092
	Кортизол (b1)	68,776	28,693	0,482	2,397	0,048	0,927	136,625
	Тироксин общий (b2)	-25,216	36,062	-4,065	-0,699	0,507	-110,490	60,057
	Тироксин свободный (b3)	149,891	233,942	3,737	0,641	0,542	-403,294	703,075
	ГИ плаценты (b4)	7,192	2,975	0,538	2,417	0,046	0,157	14,227
y. Микроцефалия	Константа (a)	-320,456	128,717		-2,490	0,042	-624,824	-16,089
	Кортизол (b1)	45,499	18,665	0,457	2,438	0,045	1,363	89,636
	Тироксин общий (b2)	-14,938	23,459	-3,451	-0,637	0,545	-70,409	40,534
	Тироксин свободный (b3)	87,377	152,182	3,122	0,574	0,584	-272,477	447,231
	ГИ плаценты (b4)	5,518	1,935	0,591	2,851	0,025	0,941	10,094
y. Экзофтальм	Константа (a)	-370,144	148,452		-2,493	0,041	-721,177	-19,111
	Кортизол (b1)	52,660	21,527	0,464	2,446	0,044	1,756	103,563
	Тироксин общий (b2)	-17,989	27,056	-3,647	-0,665	0,527	-81,965	45,988
	Тироксин свободный (b3)	105,814	175,514	3,318	0,603	0,566	-309,212	520,840
	ГИ плаценты (b4)	6,144	2,232	0,578	2,752	0,028	0,866	11,422
y. Микрогнатия верх. челюсти	Константа (a)	-209,317	87,202		-2,400	0,047	-415,518	-3,117
	Кортизол (b1)	29,547	12,645	0,436	2,337	0,052	-0,355	59,448
	Тироксин общий (b2)	-8,379	15,893	-2,841	-0,527	0,614	-45,959	29,202
	Тироксин свободный (b3)	47,950	103,099	2,515	0,465	0,656	-195,841	291,740
	ГИ плаценты (b4)	3,968	1,311	0,624	3,026	0,019	0,868	7,069

Продолжение таблицы И.1.2

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
y. Микрогнатия нижней челюсти	Константа (a)	-264,461	107,371		-2,463	0,043	-518,353	-10,569
	Кортизол (b1)	37,453	15,570	0,448	2,405	0,047	0,636	74,270
	Тироксин общий (b2)	-11,628	19,569	-3,196	-0,594	0,571	-57,900	34,645
	Тироксин свободный (b3)	67,462	126,945	2,867	0,531	0,612	-232,714	367,638
	ГИ плаценты (b4)	4,761	1,614	0,607	2,949	0,021	0,943	8,578
y. Макроглоссия языка	Константа (a)	-148,457	65,856		-2,254	0,059	-304,183	7,268
	Кортизол (b1)	20,845	9,550	0,417	2,183	0,065	-1,736	43,427
	Тироксин общий (b2)	-4,844	12,002	-2,228	-0,404	0,699	-33,226	23,537
	Тироксин свободный (b3)	26,784	77,862	1,905	0,344	0,741	-157,330	210,898
	ГИ плаценты (b4)	3,033	0,990	0,647	3,063	0,018	0,692	5,375
y. Ахейрия	Константа (a)	-128,389	59,085		-2,173	0,066	-268,103	11,326
	Кортизол (b1)	17,980	8,568	0,408	2,098	0,074	-2,280	38,240
	Тироксин общий (b2)	-3,598	10,768	-1,879	-0,334	0,748	-29,062	21,865
	Тироксин свободный (b3)	19,296	69,856	1,558	0,276	0,790	-145,888	184,480
	ГИ плаценты (b4)	2,711	0,888	0,656	3,051	0,019	0,610	4,812
y. Аподия	Константа (a)	-292,400	117,932		-2,479	0,042	-571,263	-13,536
	Кортизол (b1)	41,463	17,101	0,452	2,425	0,046	1,025	81,901
	Тироксин общий (b2)	-13,244	21,493	-3,323	-0,616	0,557	-64,067	37,580
	Тироксин свободный (b3)	77,164	139,430	2,994	0,553	0,597	-252,536	406,864
	ГИ плаценты (b4)	5,148	1,773	0,599	2,903	0,023	0,955	9,341
y. Олигодактилия передних конечностей	Константа (a)	-26,169	23,596		-1,109	0,304	-81,963	29,626
	Кортизол (b1)	3,482	3,422	0,282	1,018	0,343	-4,608	11,573
	Тироксин общий (b2)	2,413	4,300	4,497	0,561	0,592	-7,755	12,582
	Тироксин свободный (b3)	-16,531	27,897	-4,764	-0,593	0,572	-82,497	49,435
	ГИ плаценты (b4)	0,830	0,355	0,717	2,339	0,052	-0,009	1,669
y. Олигодактилия задних конечностей	Константа (a)	-121,756	56,868		-2,141	0,070	-256,227	12,714
	Кортизол (b1)	17,035	8,246	0,405	2,066	0,078	-2,465	36,535
	Тироксин общий (b2)	-3,268	10,364	-1,786	-0,315	0,762	-27,776	21,239
	Тироксин свободный (b3)	17,347	67,235	1,466	0,258	0,804	-141,637	176,332
	ГИ плаценты (b4)	2,603	0,855	0,660	3,044	0,019	0,581	4,625

Продолжение таблицы И.1.2

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
у. Эвентерация	Константа (a)	-168,569	72,845		-2,314	0,054	-340,821	3,683
	Кортизол (b1)	23,716	10,563	0,424	2,245	0,060	-1,262	48,695
	Тироксин общий (b2)	-5,968	13,276	-2,454	-0,450	0,667	-37,362	25,425
	Тироксин свободный (b3)	33,489	86,125	2,129	0,389	0,709	-170,164	237,142
	ГИ плаценты (b4)	3,352	1,095	0,639	3,060	0,018	0,761	5,942
у. Тератома	Константа (a)	-428,305	172,834		-2,478	0,042	-836,993	-19,616
	Кортизол (b1)	61,070	25,063	0,473	2,437	0,045	1,806	120,334
	Тироксин общий (b2)	-21,515	31,499	-3,828	-0,683	0,517	-96,000	52,969
	Тироксин свободный (b3)	127,160	204,342	3,499	0,622	0,553	-356,032	610,352
	ГИ плаценты (b4)	6,798	2,599	0,561	2,616	0,035	0,653	12,943
у. Гидроцефалия двусторонняя	Константа (a)	-124,474	34,282		-3,631	0,008	-205,537	-43,411
	Кортизол (b1)	17,846	4,971	0,205	3,590	0,009	6,091	29,601
	Тироксин общий (b2)	-6,979	6,248	-1,844	-1,117	0,301	-21,753	7,795
	Тироксин свободный (b3)	43,188	40,531	1,765	1,066	0,322	-52,653	139,028
	ГИ плаценты (b4)	7,124	0,515	0,873	13,820	0,000	5,905	8,342
у. Дисплазия сердца	Константа (a)	162,418	70,750		2,296	0,055	-4,879	329,716
	Кортизол (b1)	-24,095	10,260	-0,320	-2,349	0,051	-48,355	0,165
	Тироксин общий (b2)	-6,329	12,894	-1,934	-0,491	0,639	-36,819	24,161
	Тироксин свободный (b3)	44,429	83,648	2,100	0,531	0,612	-153,367	242,224
	ГИ плаценты (b4)	7,048	1,064	0,999	6,625	0,000	4,532	9,563
у. Расщепление неба	Константа (a)	30,170	70,023		0,431	0,680	-135,407	195,748
	Кортизол (b1)	-5,061	10,154	-0,076	-0,498	0,633	-29,072	18,949
	Тироксин общий (b2)	-6,361	12,762	-2,182	-0,498	0,633	-36,538	23,816
	Тироксин свободный (b3)	42,857	82,788	2,274	0,518	0,621	-152,906	238,619
	ГИ плаценты (b4)	5,828	1,053	0,927	5,535	0,001	3,338	8,317
у. Акрания	Константа (a)	-475,443	194,751		-2,441	0,045	-935,956	-14,930
	Кортизол (b1)	67,980	28,241	0,479	2,407	0,047	1,200	134,759
	Тироксин общий (b2)	-26,068	35,494	-4,226	-0,734	0,487	-109,998	57,861
	Тироксин свободный (b3)	155,470	230,254	3,898	0,675	0,521	-388,995	699,934
	ГИ плаценты (b4)	7,192	2,928	0,541	2,456	0,044	0,267	14,116

Продолжение таблицы И.1.2

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
	ГИ плаценты (b4)	7,192	2,928	0,541	2,456	0,044	0,267	14,116
y. Дисморфия челюсти	Константа (a)	-424,342	170,663		-2,486	0,042	-827,897	-20,788
	Кортизол (b1)	60,495	24,748	0,468	2,444	0,044	1,975	119,014
	Тироксин общий (b2)	-22,682	31,104	-4,037	-0,729	0,490	-96,230	50,867
	Тироксин свободный (b3)	134,706	201,775	3,708	0,668	0,526	-342,416	611,828
	ГИ плаценты (b4)	6,848	2,566	0,565	2,669	0,032	0,780	12,916
y. Отсутствие затылочных костей	Константа (a)	-181,667	148,164		-1,226	0,260	-532,019	168,686
	Кортизол (b1)	26,153	21,485	0,204	1,217	0,263	-24,652	76,958
	Тироксин общий (b2)	-19,785	27,003	-3,557	-0,733	0,488	-83,637	44,068
	Тироксин свободный (b3)	122,210	175,174	3,398	0,698	0,508	-292,011	536,432
	ГИ плаценты (b4)	9,809	2,228	0,818	4,403	0,003	4,541	15,077
y. Расширение затылочного отверстия	Константа (a)	-418,705	160,971		-2,601	0,035	-799,341	-38,069
	Кортизол (b1)	60,039	23,343	0,447	2,572	0,037	4,842	115,235
	Тироксин общий (b2)	-21,780	29,337	-3,728	-0,742	0,482	-91,152	47,591
	Тироксин свободный (b3)	131,239	190,316	3,474	0,690	0,513	-318,786	581,264
	ГИ плаценты (b4)	7,694	2,420	0,611	3,179	0,016	1,970	13,417
y. Ретардация затылочных костей	Константа (a)	-495,307	95,000		-5,214	0,001	-719,947	-270,668
	Кортизол (b1)	72,187	13,776	0,565	5,240	0,001	39,612	104,762
	Тироксин общий (b2)	-13,539	17,314	-2,437	-0,782	0,460	-54,481	27,402
	Тироксин свободный (b3)	77,563	112,319	2,159	0,691	0,512	-188,028	343,154
	ГИ плаценты (b4)	6,658	1,428	0,556	4,661	0,002	3,280	10,036
y. Сколиоз	Константа (a)	-330,656	133,197		-2,482	0,042	-645,617	-15,695
	Кортизол (b1)	46,923	19,315	0,451	2,429	0,045	1,250	92,596
	Тироксин общий (b2)	-16,322	24,275	-3,612	-0,672	0,523	-73,725	41,080
	Тироксин свободный (b3)	95,938	157,479	3,283	0,609	0,562	-276,440	468,315
	ГИ плаценты (b4)	5,814	2,003	0,596	2,903	0,023	1,078	10,550

Продолжение таблицы И.1.2

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
y. Спинобифидо	Константа (a)	-342,166	137,560		-2,487	0,042	-667,444	-16,889
	Кортизол (b1)	48,584	19,948	0,454	2,436	0,045	1,415	95,753
	Тироксин общий (b2)	-17,092	25,071	-3,669	-0,682	0,517	-76,375	42,190
	Тироксин свободный (b3)	100,619	162,637	3,340	0,619	0,556	-283,957	485,194
	ГИ плаценты (b4)	5,957	2,068	0,593	2,880	0,024	1,066	10,848
y. Раздвоение точек окостенения грудины	Константа (a)	-164,596	75,388		-2,183	0,065	-342,860	13,669
	Кортизол (b1)	23,069	10,932	0,408	2,110	0,073	-2,781	48,919
	Тироксин общий (b2)	-5,268	13,740	-2,144	-0,383	0,713	-37,757	27,221
	Тироксин свободный (b3)	28,964	89,131	1,823	0,325	0,755	-181,798	239,726
	ГИ плаценты (b4)	3,468	1,134	0,654	3,059	0,018	0,787	6,148
y. Хондродисплазия пястны	Константа (a)	222,992	271,774		0,821	0,439	-419,651	865,635
	Кортизол (b1)	-28,743	39,410	-0,261	-0,729	0,489	-121,933	64,447
	Тироксин общий (b2)	13,829	49,531	2,893	0,279	0,788	-103,294	130,953
	Тироксин свободный (b3)	-87,089	321,318	-2,817	-0,271	0,794	-846,885	672,706
	ГИ плаценты (b4)	7,653	4,086	0,742	1,873	0,103	-2,010	17,316
y. Хондродисплазия плюсны	Константа (a)	279,081	315,348		0,885	0,406	-466,598	1024,760
	Кортизол (b1)	-36,480	45,729	-0,318	-0,798	0,451	-144,612	71,651
	Тироксин общий (b2)	19,987	57,473	4,008	0,348	0,738	-115,915	155,889
	Тироксин свободный (b3)	-124,818	372,835	-3,871	-0,335	0,748	-1006,434	756,798
	ГИ плаценты (b4)	6,175	4,742	0,574	1,302	0,234	-5,037	17,388

Таблица И.1.3 – Статистика остатков

Статистика остатков[Y]						
у. Зависимая переменная:	Предсказанное значение на базе пакета IBM SPSS	Минимум	Максимум	Среднее	Среднекв.отклонение	N
Менингоэнцефалоцеле (%)	Предсказанное значение	-16,73	90,11	22,43	37,15	12
Краниошизис (%)	Предсказанное значение	-17,44	98,35	24,45	40,12	12
Микроцефалия (%)	Предсказанное значение	-13,52	68,39	16,86	28,39	12
Экзофтальм (%)	Предсказанное значение	-15,01	77,55	19,30	32,28	12
Микрогнатия верх. челюсти (%)	Предсказанное значение	-9,80	47,26	11,28	19,36	12
Микрогнатия нижней челюсти (%)	Предсказанное значение	-11,70	57,91	14,07	23,90	12
Макроглоссия языка (%)	Предсказанное значение	-7,54	35,09	8,14	14,21	12
Ахейрия (%)	Предсказанное значение	-6,76	30,99	7,09	12,47	12
Аподия (%)	Предсказанное значение	-12,64	63,21	15,47	26,16	12
Олигодактилия передних конечностей (%)	Предсказанное значение	-2,19	8,41	1,54	3,11	12
Олигодактилия задних конечностей (%)	Предсказанное значение	-6,50	29,62	6,75	11,90	12
Эвентерация (%)	Предсказанное значение	-8,31	39,18	9,18	15,93	12
Тератома (%)	Предсказанное значение	-16,56	88,77	22,08	36,63	12
Гидроцефалия двусторонняя (%)	Предсказанное значение	-3,88	80,20	27,70	26,81	12
Дисплазия сердца (%)	Предсказанное значение	-4,12	54,95	20,40	22,37	12
Расщепление неба (%)	Предсказанное значение	-4,76	52,04	17,10	19,72	12
Акрания (%)	Предсказанное значение	-17,41	98,40	24,30	39,98	12
Дисморфия челюсти (%)	Предсказанное значение	-16,64	89,44	22,05	36,71	12
Отсутствие затылочных костей (%)	Предсказанное значение	-6,22	107,39	36,61	37,14	12
Расширение затылочного отверстия (%)	Предсказанное значение	-13,92	100,22	28,84	38,82	12
Ретардация затылочных костей (%)	Предсказанное значение	-7,17	105,95	34,78	38,61	12
Сколиоз (%)	Предсказанное значение	-14,22	71,35	17,55	29,69	12
Спинобифидо (%)	Предсказанное значение	-14,56	73,42	18,12	30,59	12
Раздвоение точек окостенения грудины (%)	Предсказанное значение	-8,63	39,63	9,12	16,02	12
Хондродисплазия пястны (%)	Предсказанное значение	27,48	90,29	52,28	22,47	12
Хондродисплазия плюсны (%)	Предсказанное значение	28,50	84,62	49,53	19,47	12

Таблица И.1.4 – Сводка для модели

Сводка для модели[Y]										
Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4+ b5*x5+ b6*x6	R	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки	Статистика изменений					Дарбин-Уотсон
b. Предикторы: Константа (a), Прогестерон (b1), Кортизол (b2), Тироксин свободный (b3), Эстрадиол (b4), Тестостерон (b5), ГИ плаценты (b6)					Изменение R квадрат	Изменение F	ст.св. 1	ст.св. 2	Знач. Изменение F	
y. Когнитивный индекс	0,952b	0,907	0,888	0,318	0,907	47,164	6	29	0,000	1,374
y. Консолидация памятного следа	0,858b	0,736	0,681	0,450	0,736	13,454	6	29	0,000	1,085
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	0,892b	0,796	0,754	13,930	0,796	18,861	6	29	0,000	1,564
y. Нарушение формирования долговременной памяти	0,871b	0,759	0,710	12,775	0,759	15,250	6	29	0,000	1,829
y. Скорость выработки пищевого навыка	0,904b	0,818	0,780	8,536	0,818	21,685	6	29	0,000	1,284
y. Индекс локомоторной активности в ПКЛ	0,770b	0,593	0,509	0,080	0,593	7,043	6	29	0,000	1,015
y. Индекс тревожности	0,782b	0,611	0,530	2,409	0,611	7,585	6	29	0,000	1,896
y. Индекс эмоциональной напряженности	0,918b	0,842	0,809	0,203	0,842	25,740	6	29	0,000	1,830
y. Индекс ориентировочно-исследовательской активности	0,943b	0,889	0,866	0,060	0,889	38,836	6	29	0,000	1,446
y. Вегетативный показатель пассивного страха	0,767b	0,589	0,504	1,090	0,589	6,924	6	29	0,000	1,650
y. Скорость избавления из острой стресс-ситуации	0,720b	0,518	0,418	18,409	0,518	5,195	6	29	0,001	1,620
y. Частота случаев иммобилизации	0,749b	0,562	0,471	17,021	0,562	6,189	6	29	0,000	1,550

Таблица И.1.5 – Коэффициенты

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4+ b5*x5+ b6*x6		Коэффициенты[Y]						
		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
y. Когнитивный индекс	Константа (a)	45,429	4,223		10,757	0,000	36,791	54,066
	Прогестерон (b1)	0,086	0,021	0,521	4,063	0,000	0,043	0,13
	Кортизол (b2)	-6,825	0,633	-1,167	-10,79	0,000	-8,119	-5,532
	Тироксин свободный (b3)	-6,845	1,561	-6,44	-4,384	0,000	-10,038	-3,652
	Эстрадиол (b4)	0,076	0,016	0,628	4,725	0,000	0,043	0,109
	Тестостерон (b5)	1,902	0,404	7,05	4,708	0,000	1,075	2,728
	ГИ плаценты (b6)	-0,141	0,035	-0,309	-4,003	0,000	-0,212	-0,069
y. Консолидация памятного следа	Константа (a)	-4,82	5,979		-0,806	0,427	-17,048	7,407
	Прогестерон (b1)	0,06	0,03	0,429	1,984	0,057	-0,002	0,121
	Кортизол (b2)	0,811	0,895	0,165	0,905	0,373	-1,021	2,642
	Тироксин свободный (b3)	2,151	2,21	2,411	0,973	0,338	-2,369	6,672
	Эстрадиол (b4)	0,034	0,023	0,33	1,475	0,151	-0,013	0,08
	Тестостерон (b5)	-0,624	0,572	-2,755	-1,091	0,284	-1,793	0,546
	ГИ плаценты (b6)	0,184	0,05	0,481	3,703	0,001	0,082	0,286
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	Константа (a)	-707,715	185,226		-3,821	0,001	-1086,545	-328,884
	Прогестерон (b1)	1,341	0,933	0,273	1,437	0,161	-0,568	3,250
	Кортизол (b2)	113,823	27,743	0,657	4,103	0,000	57,083	170,563
	Тироксин свободный (b3)	168,817	68,473	5,365	2,465	0,020	28,773	308,860
	Эстрадиол (b4)	-0,303	0,706	-0,084	-0,429	0,671	-1,747	1,141
	Тестостерон (b5)	-46,317	17,716	-5,800	-2,614	0,014	-82,550	-10,084
	ГИ плаценты (b6)	7,792	1,540	0,578	5,058	0,000	4,642	10,942

Продолжение таблицы И.1.5

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4+ b5*x5+ b6*x6		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
y. Нарушение формирования долговременной памяти	Константа (a)	-419,780	169,874		-2,471	0,020	-767,212	-72,349
	Прогестерон (b1)	0,557	0,856	0,134	0,650	0,521	-1,194	2,307
	Кортизол (b2)	68,054	25,443	0,465	2,675	0,012	16,016	120,091
	Тироксин свободный (b3)	148,993	62,798	5,608	2,373	0,025	20,556	277,429
	Эстрадиол (b4)	0,473	0,647	0,156	0,731	0,471	-0,851	1,797
	Тестостерон (b5)	-40,687	16,248	-6,034	-2,504	0,018	-73,917	-7,457
	ГИ плаценты (b6)	7,369	1,413	0,647	5,216	0,000	4,479	10,258
y. Скорость выработки пищевого навыка	Константа (a)	-386,599	113,511		-3,406	0,002	-618,756	-154,443
	Прогестерон (b1)	-0,219	0,572	-0,069	-0,383	0,704	-1,389	0,950
	Кортизол (b2)	62,534	17,001	0,557	3,678	0,001	27,762	97,305
	Тироксин свободный (b3)	110,593	41,962	5,421	2,636	0,013	24,771	196,415
	Эстрадиол (b4)	0,698	0,433	0,300	1,614	0,117	-0,187	1,583
	Тестостерон (b5)	-30,556	10,857	-5,902	-2,814	0,009	-52,760	-8,351
	ГИ плаценты (b6)	4,049	0,944	0,463	4,290	0,000	2,119	5,980
y. Индекс локомоторной активности в ПКЛ	Константа (a)	-0,238	1,058		-0,225	0,824	-2,401	1,926
	Прогестерон (b1)	0,005	0,005	0,247	0,920	0,365	-0,006	0,016
	Кортизол (b2)	0,114	0,158	0,163	0,721	0,477	-0,210	0,438
	Тироксин свободный (b3)	-0,488	0,391	-3,837	-1,248	0,222	-1,288	0,312
	Эстрадиол (b4)	0,005	0,004	0,315	1,135	0,266	-0,004	0,013
	Тестостерон (b5)	0,132	0,101	4,092	1,306	0,202	-0,075	0,339
	ГИ плаценты (b6)	-0,013	0,009	-0,233	-1,442	0,160	-0,031	0,005
y. Индекс тревожности	Константа (a)	8,204	32,031		0,256	0,800	-57,308	73,715
	Прогестерон (b1)	-0,028	0,161	-0,045	-0,171	0,865	-0,358	0,302
	Кортизол (b2)	-1,607	4,798	-0,074	-0,335	0,740	-11,419	8,205
	Тироксин свободный (b3)	9,085	11,841	2,306	0,767	0,449	-15,133	33,303
	Эстрадиол (b4)	0,290	0,122	0,646	2,377	0,024	0,041	0,540
	Тестостерон (b5)	-2,387	3,064	-2,387	-0,779	0,442	-8,653	3,879
	ГИ плаценты (b6)	1,145	0,266	0,678	4,296	0,000	0,600	1,689

Продолжение таблицы И.1.5

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4+ b5*x5+ b6*x6		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
y. Индекс эмоциональной напряженности	Константа (a)	-1,618	2,705		-0,598	0,554	-7,150	3,914
	Прогестерон (b1)	0,022	0,014	0,275	1,646	0,111	-0,005	0,050
	Кортизол (b2)	0,192	0,405	0,067	0,475	0,639	-0,636	1,021
	Тироксин свободный (b3)	0,417	1,000	0,799	0,417	0,680	-1,628	2,462
	Эстрадиол (b4)	0,014	0,010	0,231	1,335	0,192	-0,007	0,035
	Тестостерон (b5)	-0,103	0,259	-0,776	-0,397	0,694	-0,632	0,426
	ГИ плаценты (b6)	0,164	0,022	0,733	7,290	0,000	0,118	0,210
y. Индекс ориентировочно-исследовательской активности	Константа (a)	4,850	0,802		6,048	0,000	3,210	6,491
	Прогестерон (b1)	0,011	0,004	0,375	2,678	0,012	0,003	0,019
	Кортизол (b2)	-0,625	0,120	-0,614	-5,206	0,000	-0,871	-0,380
	Тироксин свободный (b3)	-0,807	0,296	-4,365	-2,723	0,011	-1,414	-0,201
	Эстрадиол (b4)	0,020	0,003	0,939	6,479	0,000	0,014	0,026
	Тестостерон (b5)	0,226	0,077	4,814	2,946	0,006	0,069	0,383
	ГИ плаценты (b6)	-0,029	0,007	-0,362	-4,305	0,000	-0,042	-0,015
y. Вегетативный показатель пассивного страха	Константа (a)	-14,718	14,498		-1,015	0,318	-44,370	14,935
	Прогестерон (b1)	0,101	0,073	0,372	1,381	0,178	-0,048	0,250
	Кортизол (b2)	2,149	2,172	0,225	0,989	0,331	-2,293	6,590
	Тироксин свободный (b3)	1,035	5,360	0,597	0,193	0,848	-9,927	11,997
	Эстрадиол (b4)	0,006	0,055	0,031	0,110	0,913	-0,107	0,119
	Тестостерон (b5)	-0,307	1,387	-0,697	-0,221	0,826	-3,143	2,529
	ГИ плаценты (b6)	0,396	0,121	0,533	3,287	0,003	0,150	0,643
y. Скорость избавления из острой стресс-ситуации	Константа (a)	-41,579	244,787		-0,170	0,866	-542,225	459,068
	Прогестерон (b1)	2,231	1,233	0,528	1,809	0,081	-0,292	4,753
	Кортизол (b2)	4,777	36,664	0,032	0,130	0,897	-70,208	79,762
	Тироксин свободный (b3)	24,092	90,491	0,891	0,266	0,792	-160,984	209,167
	Эстрадиол (b4)	0,742	0,933	0,240	0,795	0,433	-1,166	2,650
	Тестостерон (b5)	-7,796	23,413	-1,135	-0,333	0,742	-55,680	40,088
	ГИ плаценты (b6)	3,065	2,036	0,264	1,506	0,143	-1,098	7,229

Продолжение таблицы И.1.5

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4+ b5*x5+ b6*x6		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
y. Частота случаев иммобилизации	Константа (a)	-192,368	226,335		-0,850	0,402	-655,276	270,539
	Прогестерон (b1)	0,379	1,140	0,093	0,333	0,742	-1,953	2,712
	Кортизол (b2)	30,472	33,900	0,211	0,899	0,376	-38,861	99,805
	Тироксин свободный (b3)	79,197	83,670	3,020	0,947	0,352	-91,928	250,321
	Эстрадиол (b4)	0,605	0,863	0,202	0,701	0,489	-1,159	2,369
	Тестостерон (b5)	-21,867	21,648	-3,285	-1,010	0,321	-66,141	22,408
	ГИ плаценты (b6)	8,114	1,882	0,722	4,311	0,000	4,265	11,964

Таблица И.1.6 – Статистика остатков

Статистика остатков[Y]						
у. Зависимая переменная:	Предсказанное значение на базе пакета IBM SPSS	Минимум	Максимум	Среднее	Среднекв.отклонение	N
Когнитивный индекс	Предсказанное значение	1,57	5,02	4,23	0,90	36
Консолидация памятного следа	Предсказанное значение	0,92	3,69	1,65	0,68	36
Нарушение формирования кратковременной памяти	Предсказанное значение	0,53	92,97	24,75	25,05	36
Нарушение формирования долговременной памяти	Предсказанное значение	-1,87	78,78	15,19	20,66	36
Скорость выработки пищевого навыка	Предсказанное значение	3,19	66,61	17,41	16,46	36
Индекс локомоторной активности в ПКЛ	Предсказанное значение	0,70	1,02	0,93	0,09	36
Индекс тревожности	Предсказанное значение	0,19	11,31	2,19	2,75	36
Индекс эмоциональной напряженности	Предсказанное значение	0,01	1,49	0,43	0,43	36
Индекс ориентировочно-исследовательской активности	Предсказанное значение	1,16	1,68	1,51	0,16	36
Вегетативный показатель пассивного страха	Предсказанное значение	0,26	4,25	1,63	1,19	36
Скорость избавления из острой стресс-ситуации	Предсказанное значение	7,53	74,08	30,25	17,37	36
Частота случаев иммобилизации	Предсказанное значение	-0,61	67,12	15,08	17,53	36

Таблица И.2 – Статистические выкладки прогностической модели сопряженности генотоксического индекса эмбрионов и гормонального дисбаланса с формированием морфологических, когнитивных и поведенческих аномалий развития

Таблица И.2.1 – Сводка для модели

Сводка для модели[Y]										
Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4	R	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки	Статистика изменений					Дарбин-Уотсон
b. Предикторы: Константа (a), ГИ эмбрион (b4), Тироксин общий (b2), Кортизол (b1), Тироксин свободный (b3)					Изменение R квадрат	Изменение F	ст.св. 1	ст.св.2	Знач. Изменение F	
y. Менингоэнцефалоцеле	0,906b	0,820	0,717	21,649	0,820	7,969	4	7	0,010	1,657
y. Краниошизис	0,896b	0,802	0,689	24,683	0,802	7,093	4	7	0,013	1,668
y. Микроцефалия	0,919b	0,845	0,756	15,252	0,845	9,525	4	7	0,006	1,652
y. Экзофтальм	0,914b	0,835	0,741	17,902	0,835	8,876	4	7	0,007	1,651
y. Микрогнатия верх. челюсти	0,929b	0,863	0,785	9,749	0,863	11,058	4	7	0,004	1,681
y. Микрогнатия нижней челюсти	0,924b	0,855	0,772	12,409	0,855	10,287	4	7	0,005	1,660
y. Макроглоссия языка	0,933b	0,871	0,797	6,995	0,871	11,774	4	7	0,003	1,735
y. Ахейрия	0,934b	0,871	0,798	6,140	0,871	11,868	4	7	0,003	1,768
y. Аподия	0,922b	0,850	0,764	13,807	0,850	9,913	4	7	0,005	1,655
y. Олигодактилия передних конечностей	0,887b	0,786	0,664	2,220	0,786	6,432	4	7	0,017	2,110
y. Олигодактилия задних конечностей	0,934b	0,872	0,798	5,863	0,872	11,888	4	7	0,003	1,780
y. Эвентерация	0,932b	0,869	0,794	7,883	0,869	11,576	4	7	0,003	1,713
y. Тератома	0,907b	0,822	0,720	21,206	0,822	8,083	4	7	0,009	1,655
y. Гидроцефалия двусторонняя	0,976b	0,952	0,925	7,416	0,952	34,715	4	7	0,000	2,073
y. Дисплазия сердца	0,943b	0,889	0,826	9,745	0,889	14,035	4	7	0,002	2,549
y. Расщепление неба	0,949b	0,901	0,844	8,223	0,901	15,842	4	7	0,001	2,389
y. Акрания	0,898b	0,807	0,697	24,239	0,807	7,316	4	7	0,012	1,664
y. Дисморфия челюсти	0,910b	0,828	0,730	20,830	0,828	8,436	4	7	0,008	1,651
y. Отсутствие затылочных костей	0,896b	0,803	0,691	22,071	0,803	7,141	4	7	0,013	1,968
y. Расширение затылочного отверстия	0,915b	0,836	0,743	21,140	0,836	8,944	4	7	0,007	1,758
y. Ретардация затылочных костей	0,954b	0,911	0,860	14,834	0,911	17,885	4	7	0,001	2,180
y. Сколиоз	0,922b	0,851	0,765	15,618	0,851	9,974	4	7	0,005	1,652
y. Спинобифидо	0,921b	0,848	0,762	16,218	0,848	9,799	4	7	0,005	1,651
y. Раздвоение точек окостенения грудины	0,934b	0,872	0,800	7,849	0,872	11,975	4	7	0,003	1,763
y. Хондродисплазия пястны	0,566b	0,320	-0,068	35,250	0,320	0,825	4	7	0,549	0,600
y. Хондродисплазия плюсны	0,468b	0,219	-0,227	39,406	0,219	0,492	4	7	0,743	0,579

Таблица И.2.2 – Коэффициенты

Коэффициенты[Y]								
Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
y. Менингоэнцефалоцеле	Константа (a)	-382,325	197,663		-1,934	0,094	-849,723	85,074
	Кортизол (b1)	55,148	28,640	0,420	1,926	0,096	-12,574	122,870
	Тироксин общий (b2)	-23,276	33,279	-4,081	-0,699	0,507	-101,967	55,416
	Тироксин свободный (b3)	138,443	215,871	3,753	0,641	0,542	-372,011	648,898
	ГИ эмбрион (b4)	8,400	3,509	0,576	2,394	0,048	0,103	16,696
y. Краниошизис	Константа (a)	-433,488	225,359		-1,924	0,096	-966,377	99,401
	Кортизол (b1)	62,726	32,653	0,440	1,921	0,096	-14,485	139,937
	Тироксин общий (b2)	-26,970	37,942	-4,348	-0,711	0,500	-116,687	62,748
	Тироксин свободный (b3)	161,538	246,118	4,027	0,656	0,533	-420,440	743,516
	ГИ эмбрион (b4)	8,549	4,000	0,539	2,137	0,070	-0,910	18,008
y. Микроцефалия	Константа (a)	-267,758	139,258		-1,923	0,096	-597,049	61,534
	Кортизол (b1)	38,388	20,177	0,386	1,903	0,099	-9,323	86,100
	Тироксин общий (b2)	-15,620	23,446	-3,609	-0,666	0,527	-71,060	39,819
	Тироксин свободный (b3)	91,585	152,086	3,272	0,602	0,566	-268,040	451,211
	ГИ эмбрион (b4)	7,034	2,472	0,636	2,846	0,025	1,189	12,879
y. Экзофтальм	Константа (a)	-315,943	163,447		-1,933	0,095	-702,435	70,548
	Кортизол (b1)	45,422	23,682	0,4	1,918	0,097	-10,578	101,421
	Тироксин общий (b2)	-18,932	27,518	-3,839	-0,688	0,514	-84,002	46,138
	Тироксин свободный (b3)	111,803	178,504	3,506	0,626	0,551	-310,292	533,897
	ГИ эмбрион (b4)	7,702	2,901	0,611	2,655	0,033	0,841	14,562
y. Микрогнатия верх. челюсти	Константа (a)	-164,268	89,013		-1,845	0,107	-374,752	46,215
	Кортизол (b1)	23,347	12,897	0,344	1,810	0,113	-7,151	53,844
	Тироксин общий (b2)	-8,579	14,986	-2,909	-0,572	0,585	-44,016	26,858
	Тироксин свободный (b3)	48,899	97,213	2,564	0,503	0,630	-180,973	278,771
	ГИ эмбрион (b4)	5,268	1,580	0,699	3,334	0,013	1,532	9,004

Продолжение таблицы И.2.2

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
у. Микрогнатия нижн. челюсти	Константа (a)	-214,933	113,296		-1,897	0,1	-482,835	52,968
	Кортизол (b1)	30,701	16,416	0,367	1,87	0,104	-8,116	69,517
	Тироксин общий (b2)	-12,052	19,075	-3,312	-0,632	0,548	-57,156	33,052
	Тироксин свободный (b3)	69,914	123,732	2,971	0,565	0,59	-222,666	362,495
	ГИ эмбрион (b4)	6,188	2,011	0,666	3,077	0,018	1,433	10,943
у. Макроглоссия языка	Константа (a)	-110,085	63,867		-1,724	0,128	-261,106	40,936
	Кортизол (b1)	15,508	9,254	0,31	1,676	0,138	-6,373	37,39
	Тироксин общий (b2)	-4,837	10,753	-2,225	-0,45	0,666	-30,263	20,589
	Тироксин свободный (b3)	26,365	69,75	1,875	0,378	0,717	-138,567	191,298
	ГИ эмбрион (b4)	4,142	1,134	0,746	3,654	0,008	1,462	6,823
у. Ахейрия	Константа (a)	-92,611	56,061		-1,652	0,143	-225,175	39,953
	Кортизол (b1)	12,984	8,123	0,295	1,599	0,154	-6,223	32,192
	Тироксин общий (b2)	-3,531	9,439	-1,844	-0,374	0,719	-25,85	18,787
	Тироксин свободный (b3)	18,491	61,226	1,493	0,302	0,771	-126,285	163,266
	ГИ эмбрион (b4)	3,745	0,995	0,766	3,764	0,007	1,392	6,098
у. Аподия	Константа (a)	-241,006	126,059		-1,912	0,097	-539,087	57,076
	Кортизол (b1)	34,49	18,265	0,376	1,888	0,101	-8,699	77,68
	Тироксин общий (b2)	-13,79	21,223	-3,461	-0,65	0,537	-63,976	36,395
	Тироксин свободный (b3)	80,445	137,671	3,122	0,584	0,577	-245,096	405,985
	ГИ эмбрион (b4)	6,628	2,238	0,651	2,962	0,021	1,337	11,919
у. Олигодактилия передних конечностей	Константа (a)	-10,504	20,267		-0,518	0,62	-58,429	37,421
	Кортизол (b1)	1,237	2,937	0,1	0,421	0,686	-5,706	8,181
	Тироксин общий (b2)	2,626	3,412	4,893	0,769	0,467	-5,443	10,694
	Тироксин свободный (b3)	-18,147	22,134	-5,229	-0,82	0,439	-70,486	34,193
	ГИ эмбрион (b4)	1,285	0,36	0,937	3,571	0,009	0,434	2,135

Продолжение таблицы И.2.2

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
у. Олигодактилия задних конечностей	Константа (a)	-86,885	53,534		-1,623	0,149	-213,473	39,704
	Кортизол (b1)	12,16	7,757	0,289	1,568	0,161	-6,182	30,501
	Тироксин общий (b2)	-3,183	9,013	-1,739	-0,353	0,734	-24,495	18,13
	Тироксин свободный (b3)	16,424	58,466	1,388	0,281	0,787	-121,826	154,674
	ГИ эмбрион (b4)	3,612	0,95	0,773	3,801	0,007	1,365	5,859
у. Эвентерация	Константа (a)	-127,72	71,975		-1,774	0,119	-297,914	42,475
	Кортизол (b1)	18,054	10,429	0,323	1,731	0,127	-6,605	42,714
	Тироксин общий (b2)	-6,023	12,118	-2,477	-0,497	0,634	-34,677	22,631
	Тироксин свободный (b3)	33,477	78,606	2,129	0,426	0,683	-152,396	219,349
	ГИ эмбрион (b4)	4,531	1,278	0,729	3,547	0,009	1,51	7,552
у. Тератома	Константа (a)	-374,599	193,614		-1,935	0,094	-832,422	83,225
	Кортизол (b1)	54,013	28,053	0,418	1,925	0,096	-12,321	120,348
	Тироксин общий (b2)	-22,814	32,597	-4,059	-0,7	0,507	-99,893	54,266
	Тироксин свободный (b3)	135,608	211,449	3,731	0,641	0,542	-364,39	635,605
	ГИ эмбрион (b4)	8,338	3,437	0,581	2,426	0,046	0,212	16,465
у. Гидроцефалия двусторонняя	Константа (a)	-69,795	67,71		-1,031	0,337	-229,905	90,314
	Кортизол (b1)	10,695	9,811	0,123	1,09	0,312	-12,504	33,893
	Тироксин общий (b2)	-8,404	11,4	-2,221	-0,737	0,485	-35,361	18,552
	Тироксин свободный (b3)	52,504	73,948	2,145	0,71	0,501	-122,355	227,362
	ГИ эмбрион (b4)	8,691	1,202	0,899	7,231	0,000	5,849	11,533
у. Дисплазия сердца	Константа (a)	221,189	88,974		2,486	0,042	10,799	431,578
	Кортизол (b1)	-31,88	12,892	-0,424	-2,473	0,043	-62,364	-1,397
	Тироксин общий (b2)	-7,549	14,98	-2,307	-0,504	0,63	-42,97	27,872
	Тироксин свободный (b3)	52,287	97,17	2,471	0,538	0,607	-177,483	282,057
	ГИ эмбрион (b4)	8,735	1,579	1,045	5,531	0,001	5	12,469

Продолжение таблицы И.2.2

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
у. Расщепление неба	Константа (a)	86,506	75,075		1,152	0,287	-91,018	264,029
	Кортизол (b1)	-12,674	10,878	-0,189	-1,165	0,282	-38,396	13,047
	Тироксин общий (b2)	-7,055	12,64	-2,42	-0,558	0,594	-36,943	22,833
	Тироксин свободный (b3)	47,106	81,991	2,499	0,575	0,584	-146,771	240,983
	ГИ эмбрион (b4)	7,449	1,333	1,001	5,59	0,001	4,298	10,6
у. Акрания	Константа (a)	-426,281	221,304		-1,926	0,095	-949,582	97,02
	Кортизол (b1)	61,677	32,065	0,435	1,923	0,096	-14,145	137,499
	Тироксин общий (b2)	-27,753	37,259	-4,5	-0,745	0,481	-115,857	60,35
	Тироксин свободный (b3)	166,631	241,69	4,178	0,689	0,513	-404,875	738,137
	ГИ эмбрион (b4)	8,597	3,928	0,546	2,189	0,065	-0,691	17,886
у. Дисморфия челюсти	Константа (a)	-368,077	190,182		-1,935	0,094	-817,786	81,631
	Кортизол (b1)	53,057	27,556	0,411	1,925	0,096	-12,101	118,216
	Тироксин общий (b2)	-23,901	32,019	-4,254	-0,746	0,48	-99,615	51,812
	Тироксин свободный (b3)	142,587	207,701	3,924	0,687	0,514	-348,548	633,722
	ГИ эмбрион (b4)	8,463	3,376	0,59	2,507	0,041	0,481	16,445
у. Отсутствие затылочных костей	Константа (a)	-135,345	201,517		-0,672	0,523	-611,857	341,167
	Кортизол (b1)	20,706	29,198	0,162	0,709	0,501	-48,337	89,748
	Тироксин общий (b2)	-22,927	33,928	-4,122	-0,676	0,521	-103,153	57,299
	Тироксин свободный (b3)	143,458	220,08	3,989	0,652	0,535	-376,949	663,865
	ГИ эмбрион (b4)	11,119	3,577	0,783	3,109	0,017	2,661	19,577
у. Расширение затылочного отверстия	Константа (a)	-372,921	193,016		-1,932	0,095	-829,331	83,489
	Кортизол (b1)	54,33	27,966	0,404	1,943	0,093	-11,8	120,46
	Тироксин общий (b2)	-23,861	32,496	-4,084	-0,734	0,487	-100,702	52,981
	Тироксин свободный (b3)	145,158	210,796	3,842	0,689	0,513	-353,295	643,612
	ГИ эмбрион (b4)	8,998	3,426	0,603	2,626	0,034	0,897	17,099

Продолжение таблицы И.2.2

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
y. Ретардация затылочных костей	Константа (a)	-468,421	135,435		-3,459	0,011	-788,674	-148,169
	Кортизол (b1)	69,181	19,623	0,542	3,525	0,01	22,78	115,583
	Тироксин общий (b2)	-15,858	22,802	-2,855	-0,695	0,509	-69,776	38,06
	Тироксин свободный (b3)	93,31	147,911	2,598	0,631	0,548	-256,443	443,063
	ГИ эмбрион (b4)	7,414	2,404	0,522	3,084	0,018	1,73	13,099
y. Сколиоз	Константа (a)	-272,929	142,597		-1,914	0,097	-610,117	64,26
	Кортизол (b1)	39,096	20,661	0,376	1,892	0,100	-9,759	87,952
	Тироксин общий (b2)	-16,953	24,008	-3,751	-0,706	0,503	-73,722	39,817
	Тироксин свободный (b3)	99,735	155,733	3,413	0,64	0,542	-268,515	467,984
	ГИ эмбрион (b4)	7,477	2,531	0,648	2,954	0,021	1,492	13,462
y. Спинобифидо	Константа (a)	-284,165	148,076		-1,919	0,096	-634,309	65,979
	Кортизол (b1)	40,739	21,455	0,38	1,899	0,099	-9,994	91,472
	Тироксин общий (b2)	-17,785	24,93	-3,818	-0,713	0,499	-76,735	41,166
	Тироксин свободный (b3)	104,841	161,716	3,481	0,648	0,537	-277,557	487,24
	ГИ эмбрион (b4)	7,627	2,628	0,641	2,902	0,023	1,412	13,842
y. Раздвоение точек окостенения грудины	Константа (a)	-119,044	71,664		-1,661	0,141	-288,502	50,414
	Кортизол (b1)	16,712	10,383	0,296	1,609	0,152	-7,841	41,265
	Тироксин общий (b2)	-5,191	12,065	-2,112	-0,43	0,68	-33,721	23,339
	Тироксин свободный (b3)	27,995	78,266	1,762	0,358	0,731	-157,073	213,064
	ГИ эмбрион (b4)	4,784	1,272	0,762	3,761	0,007	1,777	7,792
y. Хондродисплазия пястны	Константа (a)	221,128	321,844		0,687	0,514	-539,913	982,169
	Кортизол (b1)	-27,221	46,632	-0,248	-0,584	0,578	-137,489	83,047
	Тироксин общий (b2)	9,83	54,186	2,056	0,181	0,861	-118,299	137,959
	Тироксин свободный (b3)	-59,467	351,492	-1,924	-0,169	0,87	-890,613	771,68
	ГИ эмбрион (b4)	7,563	5,713	0,619	1,324	0,227	-5,945	21,072
y. Хондродисплазия плюсны	Константа (a)	264,786	359,786		0,736	0,486	-585,972	1115,544
	Кортизол (b1)	-33,309	52,13	-0,29	-0,639	0,543	-156,576	89,959
	Тироксин общий (b2)	16,239	60,574	3,256	0,268	0,796	-126,995	159,473
	Тироксин свободный (b3)	-98,811	392,928	-3,064	-0,251	0,809	-1027,94	830,317
	ГИ эмбрион (b4)	5,729	6,386	0,45	0,897	0,399	-9,372	20,83

Таблица И.2.3 – Статистика остатков

Статистика остатков[Y]						
y. Зависимая переменная:	Предсказанное значение на базе пакета IBM SPSS	Минимум	Максимум	Среднее	Среднекв.отклонение	N
Менингоэнцефалоцеле (%)	Предсказанное значение	-15,92	93,85	22,43	36,85	12
Краниошизис (%)	Предсказанное значение	-18,01	99,65	24,45	39,64	12
Микроцефалия (%)	Предсказанное значение	-11,20	73,71	16,86	28,39	12
Экзофтальм (%)	Предсказанное значение	-13,19	82,82	19,30	32,16	12
Микрогнатия верх. челюсти (%)	Предсказанное значение	-6,92	51,85	11,28	19,55	12
Микрогнатия нижн. челюсти (%)	Предсказанное значение	-9,02	62,93	14,07	24,00	12
Макроглоссия языка (%)	Предсказанное значение	-5,23	39,02	8,14	14,47	12
Ахейрия (%)	Предсказанное значение	-4,73	34,66	7,09	12,76	12
Аподия (%)	Предсказанное значение	-10,10	68,41	15,47	26,21	12
Олигодактилия передних конечностей (%)	Предсказанное значение	-1,67	10,03	1,54	3,39	12
Олигодактилия задних конечностей (%)	Предсказанное значение	-4,56	33,19	6,75	12,19	12
Эвентерация (%)	Предсказанное значение	-5,73	43,35	9,18	16,17	12
Тератома (%)	Предсказанное значение	-15,61	92,70	22,08	36,36	12
Гидроцефалия двусторонняя (%)	Предсказанное значение	2,32	85,63	27,70	26,35	12
Дисплазия сердца (%)	Предсказанное значение	-4,43	60,82	20,40	22,01	12
Расщепление неба (%)	Предсказанное значение	-3,30	57,72	17,10	19,74	12
Акрания (%)	Предсказанное значение	-17,70	99,24	24,30	39,53	12
Дисморфия челюсти (%)	Предсказанное значение	-15,32	92,86	22,05	36,48	12
Отсутствие затылочных костей (%)	Предсказанное значение	2,96	111,77	36,61	35,57	12
Расширение затылочного отверстия (%)	Предсказанное значение	-11,22	104,67	28,84	38,12	12
Ретардация затылочных костей (%)	Предсказанное значение	-10,67	108,43	34,78	37,83	12
Сколиоз (%)	Предсказанное значение	-11,41	77,19	17,55	29,74	12
Спинобифидо (%)	Предсказанное значение	-11,87	79,27	18,12	30,61	12
Раздвоение точек окостенения грудины (%)	Предсказанное значение	-6,03	44,30	9,12	16,38	12
Хондродисплазия пястны (%)	Предсказанное значение	30,61	89,64	52,28	19,31	12
Хондродисплазия плюсны (%)	Предсказанное значение	31,90	85,06	49,53	16,67	12

Таблица И.2.4 – Сводка для модели

Сводка для модели[Y]										
Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4+ b5*x5+ b6*x6	R	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки	Статистика изменений					Дарбин-Уотсон
b. Предикторы: Константа (a), Прогестерон (b1), Кортизол (b2), Тироксин свободный (b3), Эстрадиол (b4), Тестостерон (b5), ГИ эмбрион (b6)					Изменение R квадрат	Изменение F	ст.св.1	ст.св.2	Знач. Изменение F	
y. Когнитивный индекс	0,952b	0,907	0,888	0,318	0,907	47,133	6	29	0,000	1,355
y. Консолидация памятного следа	0,857b	0,735	0,680	0,450	0,735	13,392	6	29	0,000	1,067
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	0,894b	0,799	0,757	13,843	0,799	19,160	6	29	0,000	1,537
y. Нарушение формирования долговременной памяти	0,874b	0,764	0,715	12,654	0,764	15,637	6	29	0,000	1,790
y. Скорость выработки пищевого навыка	0,906b	0,821	0,784	8,456	0,821	22,193	6	29	0,000	1,197
y. Индекс локомоторной активности в ПКЛ	0,768b	0,589	0,505	0,080	0,589	6,940	6	29	0,000	1,028
y. Индекс тревожности	0,785b	0,616	0,536	2,394	0,616	7,745	6	29	0,000	1,885
y. Индекс эмоциональной напряженности	0,920b	0,847	0,815	0,200	0,847	26,720	6	29	0,000	1,792
y. Индекс ориентировочно-исследовательской активности	0,940b	0,883	0,859	0,062	0,883	36,516	6	29	0,000	1,508
y. Вегетативный показатель пассивного страха	0,769b	0,591	0,506	1,088	0,591	6,974	6	29	0,000	1,657
y. Скорость избавления из острой стресс-ситуации	0,719b	0,517	0,417	18,424	0,517	5,179	6	29	0,001	1,610
y. Частота случаев иммобилизации	0,752b	0,566	0,476	16,939	0,566	6,297	6	29	0,000	1,530

Таблица И.2.5 – Коэффициенты

Коэффициенты[Y]								
Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4+ b5*x5+ b6*x6		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
y. Когнитивный индекс	Константа (a)	45,487	4,226		10,762	0,000	36,843	54,131
	Прогестерон (b1)	0,080	0,021	0,483	3,767	0,001	0,037	0,124
	Кортизол (b2)	-6,905	0,635	-1,180	-10,872	0,000	-8,204	-5,606
	Тироксин свободный (b3)	-7,515	1,546	-7,071	-4,860	0,000	-10,677	-4,353
	Эстрадиол (b4)	0,086	0,016	0,713	5,280	0,000	0,053	0,120
	Тестостерон (b5)	2,094	0,402	7,761	5,212	0,000	1,272	2,915
	ГИ эмбрион (b6)	-0,232	0,058	-0,345	-4,000	0,000	-0,351	-0,113
y. Консолидация памятного следа	Константа (a)	-4,887	5,992		-0,816	0,421	-17,141	7,367
	Прогестерон (b1)	0,068	0,030	0,489	2,258	0,032	0,006	0,130
	Кортизол (b2)	0,913	0,900	0,186	1,014	0,319	-0,928	2,755
	Тироксин свободный (b3)	3,030	2,192	3,396	1,382	0,177	-1,453	7,513
	Эстрадиол (b4)	0,020	0,023	0,198	0,870	0,392	-0,027	0,068
	Тестостерон (b5)	-0,875	0,569	-3,865	-1,537	0,135	-2,040	0,289
	ГИ эмбрион (b6)	0,303	0,082	0,537	3,684	0,001	0,135	0,471
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	Константа (a)	-711,854	184,152		-3,866	0,001	-1088,488	-335,220
	Прогестерон (b1)	1,694	0,927	0,345	1,828	0,078	-0,201	3,589
	Кортизол (b2)	118,371	27,674	0,683	4,277	0,000	61,772	174,970
	Тироксин свободный (b3)	205,849	67,367	6,542	3,056	0,005	68,068	343,629
	Эстрадиол (b4)	-0,878	0,713	-0,245	-1,232	0,228	-2,335	0,579
	Тестостерон (b5)	-56,964	17,502	-7,133	-3,255	0,003	-92,760	-21,168
	ГИ эмбрион (b6)	12,966	2,529	0,651	5,126	0,000	7,793	18,139
y. Нарушение формирования долговременной памяти	Константа (a)	-424,044	168,336		-2,519	0,018	-768,330	-79,759
	Прогестерон (b1)	0,891	0,847	0,215	1,052	0,301	-0,841	2,623
	Кортизол (b2)	72,409	25,297	0,495	2,862	0,008	20,671	124,146
	Тироксин свободный (b3)	183,975	61,581	6,925	2,988	0,006	58,028	309,922
	Эстрадиол (b4)	-0,073	0,651	-0,024	-0,112	0,912	-1,405	1,259
	Тестостерон (b5)	-50,759	15,999	-7,528	-3,173	0,004	-83,480	-18,037
	ГИ эмбрион (b6)	12,298	2,312	0,731	5,319	0,000	7,569	17,027

Продолжение таблицы И.2.5

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4+ b5*x5+ b6*x6		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
y. Скорость выработки пищевого навыка	Константа (a)	-389,242	112,490		-3,460	0,002	-619,311	-159,174
	Прогестерон (b1)	-0,035	0,566	-0,011	-0,062	0,951	-1,193	1,122
	Кортизол (b2)	64,973	16,905	0,579	3,844	0,001	30,400	99,547
	Тироксин свободный (b3)	129,784	41,151	6,362	3,154	0,004	45,620	213,948
	Эстрадиол (b4)	0,397	0,435	0,171	0,911	0,370	-0,494	1,287
	Тестостерон (b5)	-36,093	10,691	-6,971	-3,376	0,002	-57,959	-14,226
	ГИ эмбрион (b6)	6,790	1,545	0,526	4,394	0,000	3,629	9,950
y. Индекс локомоторной активности в ПКЛ	Константа (a)	-0,245	1,063		-0,230	0,819	-2,419	1,929
	Прогестерон (b1)	0,004	0,005	0,219	0,812	0,423	-0,007	0,015
	Кортизол (b2)	0,109	0,160	0,156	0,682	0,501	-0,218	0,436
	Тироксин свободный (b3)	-0,550	0,389	-4,323	-1,414	0,168	-1,345	0,245
	Эстрадиол (b4)	0,005	0,004	0,375	1,322	0,196	-0,003	0,014
	Тестостерон (b5)	0,149	0,101	4,626	1,479	0,150	-0,057	0,356
	ГИ эмбрион (b6)	-0,020	0,015	-0,244	-1,345	0,189	-0,050	0,010
y. Индекс тревожности	Константа (a)	7,543	31,841		0,237	0,814	-57,580	72,666
	Прогестерон (b1)	0,024	0,160	0,040	0,152	0,880	-0,303	0,352
	Кортизол (b2)	-0,931	4,785	-0,043	-0,195	0,847	-10,717	8,855
	Тироксин свободный (b3)	14,519	11,648	3,686	1,246	0,223	-9,304	38,342
	Эстрадиол (b4)	0,205	0,123	0,457	1,668	0,106	-0,047	0,457
	Тестостерон (b5)	-3,951	3,026	-3,952	-1,306	0,202	-10,140	2,238
	ГИ эмбрион (b6)	1,910	0,437	0,766	4,367	0,000	1,016	2,805
y. Индекс эмоциональной напряженности	Константа (a)	-1,709	2,664		-0,641	0,526	-7,157	3,739
	Прогестерон (b1)	0,030	0,013	0,366	2,228	0,034	0,002	0,057
	Кортизол (b2)	0,289	0,400	0,100	0,721	0,477	-0,530	1,107
	Тироксин свободный (b3)	1,196	0,975	2,291	1,227	0,230	-0,797	3,189
	Эстрадиол (b4)	0,002	0,010	0,027	0,159	0,875	-0,019	0,023
	Тестостерон (b5)	-0,327	0,253	-2,467	-1,291	0,207	-0,845	0,191
	ГИ эмбрион (b6)	0,273	0,037	0,827	7,469	0,000	0,198	0,348

Продолжение таблицы И.2.5

Модель y = a+ b1*x1+b2*x2+b3*x3+b4*x4+ b5*x5+ b6*x6		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
y. Индекс ориентировочно-исследовательской активности	Константа (a)	4,842	0,825		5,872	0,000	3,156	6,529
	Прогестерон (b1)	0,010	0,004	0,330	2,300	0,029	0,001	0,018
	Кортизол (b2)	-0,639	0,124	-0,627	-5,153	0,000	-0,892	-0,385
	Тироксин свободный (b3)	-0,946	0,302	-5,117	-3,137	0,004	-1,563	-0,329
	Эстрадиол (b4)	0,022	0,003	1,034	6,834	0,000	0,015	0,028
	Тестостерон (b5)	0,265	0,078	5,646	3,382	0,002	0,105	0,425
	ГИ эмбрион (b6)	-0,045	0,011	-0,387	-4,001	0,000	-0,068	-0,022
y. Вегетативный показатель пассивного страха	Константа (a)	-14,920	14,474		-1,031	0,311	-44,523	14,683
	Прогестерон (b1)	0,119	0,073	0,439	1,632	0,113	-0,030	0,268
	Кортизол (b2)	2,379	2,175	0,249	1,094	0,283	-2,070	6,827
	Тироксин свободный (b3)	2,919	5,295	1,683	0,551	0,586	-7,910	13,749
	Эстрадиол (b4)	-0,023	0,056	-0,117	-0,413	0,683	-0,138	0,091
	Тестостерон (b5)	-0,848	1,376	-1,926	-0,617	0,542	-3,662	1,965
	ГИ эмбрион (b6)	0,659	0,199	0,599	3,312	0,002	0,252	1,065
y. Скорость избавления из острой стресс-ситуации	Константа (a)	-42,354	245,099		-0,173	0,864	-543,637	458,929
	Прогестерон (b1)	2,369	1,233	0,561	1,921	0,065	-0,154	4,891
	Кортизол (b2)	6,434	36,832	0,043	0,175	0,863	-68,897	81,765
	Тироксин свободный (b3)	38,754	89,662	1,433	0,432	0,669	-144,626	222,134
	Эстрадиол (b4)	0,520	0,948	0,169	0,548	0,588	-1,420	2,459
	Тестостерон (b5)	-11,979	23,295	-1,745	-0,514	0,611	-59,621	35,664
	ГИ эмбрион (b6)	5,012	3,367	0,293	1,489	0,147	-1,873	11,898
y. Частота случаев иммобилизации	Константа (a)	-196,743	225,338		-0,873	0,390	-657,610	264,125
	Прогестерон (b1)	0,747	1,134	0,182	0,659	0,515	-1,572	3,066
	Кортизол (b2)	35,218	33,863	0,244	1,040	0,307	-34,040	104,475
	Тироксин свободный (b3)	117,753	82,433	4,490	1,428	0,164	-50,841	286,348
	Эстрадиол (b4)	0,006	0,872	0,002	0,006	0,995	-1,778	1,789
	Тестостерон (b5)	-32,955	21,417	-4,951	-1,539	0,135	-76,756	10,847
	ГИ эмбрион (b6)	13,509	3,095	0,813	4,365	0,000	7,179	19,839

Таблица И.2.6 – Статистика остатков

Статистика остатков[Y]						
у. Зависимая переменная:	Предсказанное значение на базе пакета IBM SPSS	Минимум	Максимум	Среднее	Среднекв.отклонение	N
Когнитивный индекс	Предсказанное значение	1,57	5,02	4,23	0,90	36
Консолидация памятного следа	Предсказанное значение	0,87	3,71	1,65	0,68	36
Нарушение формирования кратковременной памяти	Предсказанное значение	1,77	93,81	24,75	25,09	36
Нарушение формирования долговременной памяти	Предсказанное значение	-0,71	79,64	15,19	20,72	36
Скорость выработки пищевого навыка	Предсказанное значение	2,50	67,14	17,41	16,49	36
Индекс локомоторной активности в ПКЛ	Предсказанное значение	0,70	1,02	0,93	0,09	36
Индекс тревожности	Предсказанное значение	0,21	11,45	2,19	2,76	36
Индекс эмоциональной напряженности	Предсказанное значение	0,03	1,49	0,43	0,43	36
Индекс ориентировочно-исследовательской активности	Предсказанное значение	1,16	1,68	1,51	0,16	36
Вегетативный показатель пассивного страха	Предсказанное значение	0,33	4,29	1,63	1,19	36
Скорость избавления из острой стресс-ситуации	Предсказанное значение	6,64	74,26	30,25	17,36	36
Частота случаев иммобилизации	Предсказанное значение	0,68	68,00	15,08	17,60	36

Таблица И.3 – Статистические выкладки прогностической модели сопряженности генотоксических и апоптотических индексов плацент и эмбрионов с формированием морфологических, когнитивных и поведенческих аномалий развития без учета гормонального дисбаланса

Таблица И.3.1 – Сводка для модели

Сводка для модели[Y]										
Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	R	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки	Статистика изменений					Дарбин-Уотсон
b. Предикторы: Константа (a), АИ эмбрион (b4), ГИ эмбрион (b2), ГИ плаценты (b1), АИ плаценты (b3)					Изменение R квадрат	Изменение F	ст.св. 1	ст.св. 2	Знач. Изменение F	
у. Менингоэнцефалоцеле	0,934b	0,872	0,833	14,105	0,872	22,172	4	13	0,000	2,590
у. Краниошизис	0,931b	0,866	0,825	15,711	0,866	21,000	4	13	0,000	2,575
у. Микроцефалия	0,939b	0,882	0,846	10,280	0,882	24,260	4	13	0,000	2,615
у. Экзофтальм	0,937b	0,878	0,840	11,915	0,878	23,363	4	13	0,000	2,605
у. Микрогнатия верх. челюсти	0,944b	0,891	0,858	6,703	0,891	26,677	4	13	0,000	2,643
у. Микрогнатия нижн. челюсти	0,942b	0,886	0,852	8,466	0,886	25,373	4	13	0,000	2,628
у. Макроглоссия языка	0,947b	0,898	0,866	4,790	0,898	28,473	4	13	0,000	2,661
у. Ахейрия	0,949b	0,900	0,869	4,170	0,900	29,175	4	13	0,000	2,668
у. Аподия	0,940b	0,884	0,849	9,367	0,884	24,816	4	13	0,000	2,622
у. Олигодактилия передних конечностей	0,940b	0,883	0,847	1,239	0,883	24,569	4	13	0,000	2,554
у. Олигодактилия задних конечностей	0,949b	0,901	0,870	3,968	0,901	29,426	4	13	0,000	2,670
у. Эвентерация	0,946b	0,895	0,863	5,417	0,895	27,842	4	13	0,000	2,655
у. Тератома	0,934	0,873	0,834	13,857	0,873	22,317	4	13	0,000	2,592
у. Гидроцефалия двусторонняя	0,945b	0,893	0,860	9,196	0,893	27,065	4	13	0,000	1,196
у. Дисплазия сердца	0,806b	0,650	0,543	14,863	0,650	6,043	4	13	0,006	1,322
у. Расщепление неба	0,933b	0,871	0,831	7,682	0,871	21,861	4	13	0,000	1,780
у. Акрания	0,931b	0,867	0,826	15,560	0,867	21,186	4	13	0,000	2,574
у. Дисморфия челюсти	0,935b	0,874	0,836	13,772	0,874	22,616	4	13	0,000	2,591
у. Отсутствие затылочных костей	0,981b	0,962	0,950	7,701	0,962	82,457	4	13	0,000	2,498
у. Расширение затылочного отверстия	0,734b	0,539	0,397	35,277	0,539	3,797	4	13	0,029	1,483
у. Ретардация затылочных костей	0,777b	0,603	0,481	29,005	0,603	4,946	4	13	0,012	1,496

Продолжение таблицы И.3.1

Сводка для модели[Y]										
Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	R	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки	Статистика изменений					Дарбин-Уотсон
b. Предикторы: Константа (a), АИ эмбрион (b4), ГИ эмбрион (b2), ГИ плаценты (b1), АИ плаценты (b3)					Изменение R квадрат	Изменение F	ст.св. 1	ст.св. 2	Знач. Изменение F	
у. Сколиоз	0,940b	0,884	0,848	10,645	0,884	24,705	4	13	0,000	2,616
у. Спинобифидо	0,940b	0,883	0,847	11,023	0,883	24,454	4	13	0,000	2,613
у. Раздвоение точек окостенения грудины	0,949b	0,900	0,869	5,354	0,900	29,151	4	13	0,000	2,665
у. Хондродисплазия пястны	0,515b	0,265	0,039	32,960	0,265	1,174	4	13	0,367	0,916
у. Хондродисплазия плюсны	0,477b	0,227	-0,010	35,319	0,227	0,957	4	13	0,463	0,917
у. Когнитивный индекс	0,193b	0,037	-0,052	1,289	0,037	0,415	4	43	0,797	1,524
у. Нарушение формирования кратковременной памяти	0,852b	0,726	0,701	17,088	0,726	28,523	4	43	0,000	1,118
у. Нарушение формирования долговременной памяти	0,852b	0,726	0,701	17,088	0,726	28,523	4	43	0,000	1,118
у. Индекс локомоторной активности в КЛ	0,492b	0,243	0,172	0,103	0,243	3,441	4	43	0,016	1,908
у. Индекс тревожности	0,695b	0,484	0,435	3,815	0,484	10,063	4	43	0,000	1,450
у. Индекс эмоциональной напряженности	0,849b	0,720	0,694	0,235	0,720	27,702	4	43	0,000	2,234
у. Индекс ориентировочно-исследовательской активности	0,693b	0,480	0,431	0,121	0,480	9,914	4	43	0,000	2,339
у. Вегетативный показатель пассивного страха	0,685b	0,469	0,420	1,158	0,469	9,511	4	43	0,000	2,029
у. Частота случаев иммобилизации	0,836b	0,699	0,672	15,305	0,699	25,019	4	43	0,000	1,344

Таблица И.3.2 – Коэффициенты

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn		Коэффициенты[Y]						
		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
y. Менингоэнцефалоцеле	Константа (a)	-1,319	5,730		-0,230	0,822	-13,698	11,061
	ГИ плаценты (b1)	-10,554	4,673	-0,896	-2,259	0,042	-20,649	-0,460
	ГИ эмбрион (b2)	5,660	4,087	0,425	1,385	0,189	-3,169	14,489
	АИ плаценты (b3)	21,148	3,602	1,744	5,871	0,000	13,366	28,930
	АИ эмбрион (b4)	-11,170	5,362	-0,460	-2,083	0,058	-22,754	0,415
y. Краниошизис	Константа (a)	-1,166	6,382		-0,183	0,858	-14,955	12,622
	ГИ плаценты (b1)	-11,382	5,204	-0,888	-2,187	0,048	-22,625	-0,139
	ГИ эмбрион (b2)	6,024	4,552	0,416	1,323	0,209	-3,810	15,858
	АИ плаценты (b3)	23,736	4,012	1,800	5,916	0,000	15,068	32,404
	АИ эмбрион (b4)	-14,169	5,973	-0,536	-2,372	0,034	-27,072	-1,266
y. Микроцефалия	Константа (a)	-1,312	4,176		-0,314	0,758	-10,334	7,711
	ГИ плаценты (b1)	-8,082	3,405	-0,905	-2,373	0,034	-15,439	-0,725
	ГИ эмбрион (b2)	4,429	2,979	0,439	1,487	0,161	-2,006	10,863
	АИ плаценты (b3)	15,096	2,625	1,642	5,750	0,000	9,425	20,768
	АИ эмбрион (b4)	-6,046	3,908	-0,328	-1,547	0,146	-14,489	2,397
y. Экзофтальм	Константа (a)	-1,346	4,840		-0,278	0,785	-11,803	9,111
	ГИ плаценты (b1)	-9,181	3,947	-0,901	-2,326	0,037	-17,708	-0,655
	ГИ эмбрион (b2)	4,986	3,452	0,433	1,444	0,172	-2,472	12,444
	АИ плаценты (b3)	17,673	3,043	1,686	5,808	0,000	11,099	24,246
	АИ эмбрион (b4)	-8,065	4,529	-0,384	-1,780	0,098	-17,850	1,721
y. Микрогнатия верх. челюсти	Константа (a)	-1,127	2,723		-0,414	0,686	-7,009	4,756
	ГИ плаценты (b1)	-5,520	2,220	-0,908	-2,486	0,027	-10,317	-0,723
	ГИ эмбрион (b2)	3,096	1,942	0,451	1,594	0,135	-1,099	7,292
	АИ плаценты (b3)	9,474	1,712	1,515	5,535	0,000	5,776	13,172
	АИ эмбрион (b4)	-2,217	2,548	-0,177	-0,870	0,400	-7,722	3,288

Продолжение таблицы И.3.2

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
у. Микрогнатия нижн. челюсти	Константа (a)	-1,236	3,439		-0,359	0,725	-8,666	6,194
	ГИ плаценты (b1)	-6,809	2,804	-0,907	-2,428	0,030	-12,867	-0,750
	ГИ эмбрион (b2)	3,771	2,453	0,445	1,538	0,148	-1,528	9,071
	АИ плаценты (b3)	12,243	2,162	1,586	5,663	0,000	7,573	16,914
	АИ эмбрион (b4)	-4,009	3,218	-0,259	-1,246	0,235	-10,962	2,944
у. Макроглоссия языка	Константа (a)	-0,961	1,946		-0,494	0,630	-5,165	3,243
	ГИ плаценты (b1)	-4,057	1,587	-0,908	-2,557	0,024	-7,485	-0,629
	ГИ эмбрион (b2)	2,322	1,388	0,460	1,673	0,118	-0,677	5,320
	АИ плаценты (b3)	6,470	1,223	1,406	5,289	0,000	3,827	9,113
	АИ эмбрион (b4)	-0,517	1,821	-0,056	-0,284	0,781	-4,451	3,417
у. Ахейрия	Константа (a)	-0,898	1,694		-0,530	0,605	-4,557	2,762
	ГИ плаценты (b1)	-3,558	1,381	-0,904	-2,576	0,023	-6,542	-0,574
	ГИ эмбрион (b2)	2,049	1,208	0,461	1,696	0,114	-0,561	4,659
	АИ плаценты (b3)	5,487	1,065	1,355	5,153	0,000	3,186	7,787
	АИ эмбрион (b4)	-0,011	1,585	-0,001	-0,007	0,994	-3,436	3,413
у. Аподия	Константа (a)	-1,281	3,805		-0,337	0,742	-9,502	6,940
	ГИ плаценты (b1)	-7,451	3,103	-0,906	-2,401	0,032	-14,154	-0,747
	ГИ эмбрион (b2)	4,105	2,714	0,442	1,512	0,154	-1,759	9,968
	АИ плаценты (b3)	13,657	2,392	1,614	5,709	0,000	8,489	18,825
	АИ эмбрион (b4)	-4,979	3,561	-0,294	-1,398	0,185	-12,672	2,714
у. Олигодактилия передних конечностей	Константа (a)	-0,396	0,503		-0,786	0,446	-1,483	0,692
	ГИ плаценты (b1)	-0,862	0,410	-0,796	-2,101	0,056	-1,749	0,024
	ГИ эмбрион (b2)	0,551	0,359	0,450	1,535	0,149	-0,224	1,327
	АИ плаценты (b3)	0,696	0,316	0,625	2,200	0,047	0,012	1,380
	АИ эмбрион (b4)	1,452	0,471	0,651	3,083	0,009	0,434	2,469

Продолжение таблицы И.3.2

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
у. Олигодактилия задних конечностей	Константа (a)	-0,875	1,612		-0,543	0,596	-4,358	2,607
	ГИ плаценты (b1)	-3,395	1,314	-0,903	-2,583	0,023	-6,234	-0,555
	ГИ эмбрион (b2)	1,961	1,150	0,462	1,706	0,112	-0,523	4,444
	АИ плаценты (b3)	5,167	1,013	1,336	5,100	0,000	2,978	7,356
	АИ эмбрион (b4)	0,144	1,508	0,019	0,095	0,925	-3,115	3,403
у. Эвентерация	Константа (a)	-1,023	2,201		-0,465	0,650	-5,778	3,731
	ГИ плаценты (b1)	-4,544	1,795	-0,908	-2,532	0,025	-8,421	-0,667
	ГИ эмбрион (b2)	2,579	1,570	0,456	1,643	0,124	-0,812	5,970
	АИ плаценты (b3)	7,452	1,383	1,447	5,387	0,000	4,463	10,441
	АИ эмбрион (b4)	-1,033	2,059	-0,100	-0,501	0,624	-5,482	3,417
у. Тератома	Константа (a)	-1,328	5,629		-0,236	0,817	-13,490	10,833
	ГИ плаценты (b1)	-10,408	4,590	-0,896	-2,267	0,041	-20,325	-0,491
	ГИ эмбрион (b2)	5,590	4,015	0,426	1,392	0,187	-3,084	14,264
	АИ плаценты (b3)	20,751	3,539	1,737	5,864	0,000	13,106	28,397
	АИ эмбрион (b4)	-10,780	5,268	-0,451	-2,046	0,062	-22,161	0,601
у. Гидроцефалия двусторонняя	Константа (a)	5,375	3,736		1,439	0,174	-2,696	13,445
	ГИ плаценты (b1)	-6,438	3,046	-0,767	-2,113	0,054	-13,019	0,143
	ГИ эмбрион (b2)	9,825	2,664	1,036	3,687	0,003	4,069	15,581
	АИ плаценты (b3)	9,474	2,348	1,097	4,034	0,001	4,400	14,547
	АИ эмбрион (b4)	-7,105	3,496	-0,411	-2,032	0,063	-14,657	0,448
у. Дисплазия сердца	Константа (a)	0,833	6,038		0,138	0,892	-12,212	13,878
	ГИ плаценты (b1)	-1,859	4,924	-0,248	-0,378	0,712	-12,496	8,778
	ГИ эмбрион (b2)	7,720	4,307	0,910	1,792	0,096	-1,584	17,024
	АИ плаценты (b3)	4,953	3,796	0,641	1,305	0,215	-3,248	13,153
	АИ эмбрион (b4)	-8,488	5,651	-0,549	-1,502	0,157	-20,696	3,719

Продолжение таблицы И.3.2

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
у. Расщепление неба	Константа (a)	-4,747	3,121		-1,521	0,152	-11,488	1,995
	ГИ плаценты (b1)	3,602	2,545	0,565	1,415	0,180	-1,896	9,099
	ГИ эмбрион (b2)	-2,482	2,226	-0,344	-1,115	0,285	-7,291	2,326
	АИ плаценты (b3)	5,554	1,962	0,846	2,831	0,014	1,316	9,792
	АИ эмбрион (b4)	-2,429	2,920	-0,185	-0,832	0,421	-8,738	3,880
у. Акрания	Константа (a)	-1,209	6,321		-0,191	0,851	-14,866	12,447
	ГИ плаценты (b1)	-11,338	5,155	-0,890	-2,200	0,047	-22,473	-0,202
	ГИ эмбрион (b2)	6,016	4,509	0,418	1,334	0,205	-3,724	15,756
	АИ плаценты (b3)	23,463	3,974	1,789	5,904	0,000	14,878	32,048
	АИ эмбрион (b4)	-13,707	5,915	-0,522	-2,317	0,037	-26,486	-0,927
у. Дисморфия челюсти	Константа (a)	-1,394	5,595		-0,249	0,807	-13,481	10,693
	ГИ плаценты (b1)	-10,426	4,562	-0,898	-2,285	0,040	-20,281	-0,570
	ГИ эмбрион (b2)	5,620	3,990	0,429	1,408	0,182	-3,001	14,241
	АИ плаценты (b3)	20,548	3,517	1,721	5,842	0,000	12,950	28,146
	АИ эмбрион (b4)	-10,259	5,236	-0,429	-1,959	0,072	-21,570	1,052
у. Отсутствие затылочных костей	Константа (a)	-1,915	3,129		-0,612	0,551	-8,674	4,844
	ГИ плаценты (b1)	4,281	2,551	0,362	1,678	0,117	-1,230	9,793
	ГИ эмбрион (b2)	-2,735	2,231	-0,205	-1,226	0,242	-7,555	2,086
	АИ плаценты (b3)	14,998	1,967	1,234	7,626	0,000	10,749	19,247
	АИ эмбрион (b4)	-12,612	2,928	-0,518	-4,308	0,001	-18,937	-6,287
у. Расширение затылочного отверстия	Константа (a)	30,725	14,331		2,144	0,052	-0,236	61,687
	ГИ плаценты (b1)	-23,289	11,686	-1,501	-1,993	0,068	-48,535	1,957
	ГИ эмбрион (b2)	31,577	10,222	1,801	3,089	0,009	9,495	53,660
	АИ плаценты (b3)	14,230	9,009	0,891	1,580	0,138	-5,233	33,693
	АИ эмбрион (b4)	-21,619	13,411	-0,676	-1,612	0,131	-50,592	7,354

Продолжение таблицы И.3.2

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
у. Ретардация затылочных костей	Константа (a)	33,354	11,783		2,831	0,014	7,898	58,810
	ГИ плаценты (b1)	-22,829	9,608	-1,659	-2,376	0,034	-43,586	-2,072
	ГИ эмбрион (b2)	29,001	8,404	1,865	3,451	0,004	10,845	47,157
	АИ плаценты (b3)	14,012	7,407	0,990	1,892	0,081	-1,991	30,014
	АИ эмбрион (b4)	-16,930	11,027	-0,597	-1,535	0,149	-40,751	6,892
у. Сколиоз	Константа (a)	-1,439	4,325		-0,333	0,745	-10,781	7,904
	ГИ плаценты (b1)	-8,450	3,526	-0,906	-2,396	0,032	-16,068	-0,832
	ГИ эмбрион (b2)	4,651	3,084	0,441	1,508	0,155	-2,012	11,315
	АИ плаценты (b3)	15,531	2,719	1,619	5,713	0,000	9,658	21,404
	АИ эмбрион (b4)	-5,751	4,047	-0,299	-1,421	0,179	-14,493	2,992
у. Спинобифидо	Константа (a)	-1,445	4,478		-0,323	0,752	-11,119	8,229
	ГИ плаценты (b1)	-8,704	3,651	-0,905	-2,384	0,033	-16,592	-0,816
	ГИ эмбрион (b2)	4,780	3,194	0,440	1,497	0,158	-2,120	11,679
	АИ плаценты (b3)	16,134	2,815	1,631	5,731	0,000	10,053	22,215
	АИ эмбрион (b4)	-6,233	4,190	-0,315	-1,487	0,161	-15,286	2,820
у. Раздвоение точек окостенения грудины	Константа (a)	-1,143	2,175		-0,526	0,608	-5,842	3,556
	ГИ плаценты (b1)	-4,570	1,773	-0,905	-2,577	0,023	-8,401	-0,738
	ГИ эмбрион (b2)	2,629	1,551	0,461	1,695	0,114	-0,722	5,980
	АИ плаценты (b3)	7,080	1,367	1,363	5,179	0,000	4,127	10,034
	АИ эмбрион (b4)	-0,093	2,035	-0,009	-0,045	0,964	-4,489	4,304
у. Хондродисплазия пястны	Константа (a)	33,285	13,390		2,486	0,027	4,358	62,212
	ГИ плаценты (b1)	6,139	10,918	0,534	0,562	0,583	-17,448	29,727
	ГИ эмбрион (b2)	3,940	9,550	0,304	0,413	0,687	-16,691	24,572
	АИ плаценты (b3)	-5,800	8,417	-0,491	-0,689	0,503	-23,984	12,385
	АИ эмбрион (b4)	1,606	12,530	0,068	0,128	0,900	-25,464	28,676

Продолжение таблицы И.3.2

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
y. Хондродисплазия плюсны	Константа (a)	36,918	14,348		2,573	0,023	5,921	67,916
	ГИ плаценты (b1)	7,491	11,700	0,624	0,640	0,533	-17,785	32,767
	ГИ эмбрион (b2)	3,593	10,234	0,265	0,351	0,731	-18,516	25,701
	АИ плаценты (b3)	-10,362	9,020	-0,839	-1,149	0,271	-29,848	9,124
	АИ эмбрион (b4)	4,654	13,427	0,188	0,347	0,734	-24,353	33,661
y. Когнитивный индекс	Константа (a)	3,846	0,245		15,672	0,000	3,351	4,341
	ГИ плаценты (b1)	0,164	0,369	0,277	0,443	0,660	-0,581	0,908
	ГИ эмбрион (b2)	-0,174	0,296	-0,261	-0,589	0,559	-0,771	0,422
	АИ плаценты (b3)	0,174	0,450	0,156	0,387	0,701	-0,733	1,081
	АИ эмбрион (b4)	-0,741	0,684	-0,300	-1,085	0,284	-2,120	0,637
y. Нарушение формирования кратковременной памяти	Константа (a)	17,145	3,806		4,504	0,000	9,469	24,821
	ГИ плаценты (b1)	-7,138	5,723	-0,477	-1,247	0,219	-18,680	4,405
	ГИ эмбрион (b2)	16,078	4,589	0,950	3,503	0,001	6,823	25,333
	АИ плаценты (b3)	-12,241	6,974	-0,432	-1,755	0,086	-26,307	1,824
	АИ эмбрион (b4)	48,148	10,604	0,769	4,540	0,000	26,762	69,534
y. Нарушение формирования долговременной памяти	Константа (a)	9,936	3,252		3,055	0,004	3,378	16,495
	ГИ плаценты (b1)	-8,601	4,890	-0,587	-1,759	0,086	-18,462	1,261
	ГИ эмбрион (b2)	19,553	3,921	1,178	4,987	0,000	11,646	27,461
	АИ плаценты (b3)	-15,251	5,959	-0,549	-2,559	0,014	-27,268	-3,234
	АИ эмбрион (b4)	47,027	9,060	0,766	5,191	0,000	28,755	65,298
y. Индекс локомоторной активности в ПКЛ	Константа (a)	0,921	0,020		46,924	0,000	0,881	0,961
	ГИ плаценты (b1)	-0,096	0,030	-1,797	-3,239	0,002	-0,155	-0,036
	ГИ эмбрион (b2)	0,086	0,024	1,435	3,651	0,001	0,039	0,134
	АИ плаценты (b3)	0,050	0,036	0,493	1,383	0,174	-0,023	0,122
	АИ эмбрион (b4)	0,029	0,055	0,129	0,524	0,603	-0,082	0,139

Продолжение таблицы И.3.2

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	т	Значимость	95% Доверительный интервал для B	
		B	Стандартная ошибка	Бета			Нижняя граница	Верхняя граница
у. Индекс тревожности	Константа (a)	0,395	0,726		0,544	0,589	-1,069	1,859
	ГИ плаценты (b1)	2,117	1,092	0,888	1,939	0,059	-0,085	4,318
	ГИ эмбрион (b2)	-0,288	0,875	-0,107	-0,328	0,744	-2,053	1,478
	АИ плаценты (b3)	-3,840	1,330	-0,851	-2,887	0,006	-6,523	-1,157
	АИ эмбрион (b4)	6,884	2,023	0,690	3,403	0,001	2,805	10,963
у. Индекс эмоциональной напряженности	Константа (a)	0,180	0,045		4,017	0,000	0,090	0,270
	ГИ плаценты (b1)	-0,030	0,067	-0,148	-0,439	0,663	-0,165	0,106
	ГИ эмбрион (b2)	0,076	0,054	0,338	1,415	0,164	-0,033	0,185
	АИ плаценты (b3)	0,169	0,082	0,445	2,053	0,046	0,003	0,334
	АИ эмбрион (b4)	0,260	0,125	0,311	2,084	0,043	0,008	0,512
у. Индекс ориентировочно-исследовательской активности	Константа (a)	1,534	0,023		66,632	0,000	1,487	1,580
	ГИ плаценты (b1)	-0,183	0,035	-2,432	-5,290	0,000	-0,253	-0,113
	ГИ эмбрион (b2)	0,171	0,028	2,007	6,162	0,000	0,115	0,227
	АИ плаценты (b3)	0,069	0,042	0,483	1,634	0,110	-0,016	0,154
	АИ эмбрион (b4)	0,054	0,064	0,172	0,845	0,403	-0,075	0,184
у. Вегетативный показатель пассивного страха	Константа (a)	0,961	0,220		4,359	0,000	0,516	1,405
	ГИ плаценты (b1)	0,082	0,331	0,115	0,248	0,805	-0,586	0,751
	ГИ эмбрион (b2)	0,299	0,266	0,370	1,125	0,267	-0,237	0,835
	АИ плаценты (b3)	-0,105	0,404	-0,078	-0,260	0,796	-0,919	0,709
	АИ эмбрион (b4)	1,045	0,614	0,349	1,701	0,096	-0,194	2,283
у. Частота случаев иммобилизации	Константа (a)	6,065	2,913		2,082	0,043	0,191	11,939
	ГИ плаценты (b1)	-3,833	4,380	-0,306	-0,875	0,386	-12,666	5,000
	ГИ эмбрион (b2)	13,412	3,512	0,946	3,819	0,000	6,330	20,495
	АИ плаценты (b3)	-8,950	5,337	-0,377	-1,677	0,101	-19,714	1,813
	АИ эмбрион (b4)	31,691	8,115	0,604	3,905	0,000	15,326	48,057

Таблица И.3.3 – Статистика остатков

Статистика остатков[Y]						
у. Зависимая переменная:	Предсказанное значение на базе пакета IBM SPSS	Минимум	Максимум	Среднее	Среднекв.отклонение	N
Менингоэнцефалоцеле (%)	Предсказанное значение	-17,81	92,95	14,95	32,22	18
Краниошизис (%)	Предсказанное значение	-19,85	97,16	16,30	34,92	18
Микроцефалия (%)	Предсказанное значение	-12,89	74,82	11,24	24,56	18
Экзофтальм (%)	Предсказанное значение	-15,00	83,25	12,87	27,93	18
Микрогнатия верх. челюсти (%)	Предсказанное значение	-8,23	53,88	7,52	16,79	18
Микрогнатия нижн. челюсти (%)	Предсказанное значение	-10,53	64,61	9,38	20,68	18
Макроглоссия языка (%)	Предсказанное значение	-5,70	41,19	5,43	12,40	18
Ахейрия (%)	Предсказанное значение	-4,88	36,80	4,73	10,92	18
Аподия (%)	Предсказанное значение	-11,70	69,84	10,31	22,63	18
Олигодактилия передних конечностей (%)	Предсказанное значение	-1,03	11,06	1,03	2,98	18
Олигодактилия задних конечностей (%)	Предсказанное значение	-4,61	35,34	4,50	10,44	18
Эвентерация (%)	Предсказанное значение	-6,54	45,51	6,12	13,87	18
Тератома (%)	Предсказанное значение	-17,50	92,00	14,72	31,75	18
Гидроцефалия двусторонняя (%)	Предсказанное значение	1,20	83,62	25,28	23,21	18
Дисплазия сердца (%)	Предсказанное значение	-0,09	53,30	19,49	17,72	18
Расщепление неба (%)	Предсказанное значение	-4,66	52,82	11,40	17,42	18
Акрания (%)	Предсказанное значение	-19,65	97,35	16,20	34,74	18
Дисморфия челюсти (%)	Предсказанное значение	-17,36	92,92	14,70	31,77	18
Отсутствие затылочных костей (%)	Предсказанное значение	-1,78	98,66	27,97	33,92	18
Расширение затылочного отверстия (%)	Предсказанное значение	-6,76	123,17	49,74	33,34	18
Ретардация затылочных костей (%)	Предсказанное значение	-3,16	113,75	50,55	31,29	18
Сколиоз (%)	Предсказанное значение	-13,30	79,03	11,70	25,66	18
Спинобифидо (%)	Предсказанное значение	-13,80	80,96	12,08	26,44	18
Раздвоение точек окостенения грудины (%)	Предсказанное значение	-6,29	47,14	6,08	14,02	18
Хондродисплазия пястны (%)	Предсказанное значение	33,99	83,36	54,56	17,32	18
Хондродисплазия плюсны (%)	Предсказанное значение	34,55	88,55	54,46	16,76	18

Продолжение таблицы И.3.3

у. Зависимая переменная:	Предсказанное значение на базе пакета IBM SPSS	Минимум	Максимум	Среднее	Среднекв.отклонение	N
Когнитивный индекс	Предсказанное значение	2,93	4,14	3,77	0,24	48
Нарушение формирования кратковременной памяти	Предсказанное значение	16,71	102,15	34,56	25,47	48
Нарушение формирования долговременной памяти	Предсказанное значение	6,89	103,91	27,06	26,62	48
Индекс локомоторной активности	Предсказанное значение	0,78	1,08	0,92	0,06	48
Индекс тревожности	Предсказанное значение	-0,60	11,44	3,14	3,53	48
Индекс эмоциональной напряженности	Предсказанное значение	0,18	1,40	0,46	0,36	48
Индекс ориентировочно-исследовательской активности	Предсказанное значение	1,24	1,84	1,53	0,11	48
Вегетативный показатель пассивного страха	Предсказанное значение	0,97	4,17	1,81	1,04	48
Частота случаев иммобилизации	Предсказанное значение	6,45	81,57	22,45	22,33	48

Таблица И.4 – Оценка прогностической значимости моделей сопряженности генотоксических и апоптотических индексов плацент и эмбрионов с формированием морфологических, когнитивных и поведенческих аномалий развития без учета гормонального дисбаланса

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]
у. Менингоэнцефалоцеле		ЦФА	79,96	91,30	ПА	9,12	0,00	ГГ	6,52	0,00	ТО	-6,23	0,00		СД	3,39	0,00
Константа (a)	-1,32													-1,32			
ГИ плаценты (b1)	-10,55	7,67			5,16			2,49			3,16			-10,55	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	5,66	5,99			3,16			1,56			2,55			5,66	3,54		
АИ плаценты (b3)	21,15	7,60			2,63			1,74			0,90			21,15	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-11,17	2,90			0,77			1,03			0,45			-11,17	0,26		
у. Краниошизис			86,92	100,00		10,65	0,00		6,60	0,00		-6,79	0,00			3,73	0,00
Константа (a)	-1,17													-1,17			
ГИ плаценты (b1)	-11,38	7,67			5,16			2,49			3,16			-11,38	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	6,02	5,99			3,16			1,56			2,55			6,02	3,54		
АИ плаценты (b3)	23,74	7,60			2,63			1,74			0,90			23,74	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-14,17	2,90			0,77			1,03			0,45			-14,17	0,26		
у. Микроцефалия			60,42	68,10		6,03	0,00		5,51	0,00		-4,69	0,00			2,50	0,00
Константа (a)	-1,31													-1,31			
ГИ плаценты (b1)	-8,08	7,67			5,16			2,49			3,16			-8,08	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	4,43	5,99			3,16			1,56			2,55			4,43	3,54		
АИ плаценты (b3)	15,10	7,60			2,63			1,74			0,90			15,10	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-6,05	2,90			0,77			1,03			0,45			-6,05	0,26		
у. Экзофтальм			69,02	78,30		7,30	0,00		6,01	0,00		-5,37	0,00			2,88	0,00
Константа (a)	-1,35													-1,35			
ГИ плаценты (b1)	-9,18	7,67			5,16			2,49			3,16			-9,18	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	4,99	5,99			3,16			1,56			2,55			4,99	3,54		
АИ плаценты (b3)	17,67	7,60			2,63			1,74			0,90			17,67	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-8,06	2,90			0,77			1,03			0,45			-8,06	0,26		

Продолжение таблицы И.4

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]
у. Микрогнатия верхней челюсти			40,65	44,90		3,38	0,00		4,16	0,00		-3,15	0,00			1,63	0,00
Константа (a)	-1,13													-1,13			
ГИ плаценты (b1)	-5,52	7,67			5,16			2,49			3,16			-5,52	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	3,10	5,99			3,16			1,56			2,55			3,10	3,54		
АИ плаценты (b3)	9,47	7,60			2,63			1,74			0,90			9,47	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-2,22	2,90			0,77			1,03			0,45			-2,22	0,26		
у. Микрогнатия нижней челюсти			50,55	56,50		4,66	0,00		4,87	0,00		-3,92	0,00			2,06	0,00
Константа (a)	-1,24													-1,24			
ГИ плаценты (b1)	-6,81	7,67			5,16			2,49			3,16			-6,81	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	3,77	5,99			3,16			1,56			2,55			3,77	3,54		
АИ плаценты (b3)	12,24	7,60			2,63			1,74			0,90			12,24	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-4,01	2,90			0,77			1,03			0,45			-4,01	0,26		
у. Макроглоссия языка			29,50	31,90		2,06	0,00		3,28	0,00		-2,27	0,00			1,17	0,01
Константа (a)	-0,96													-0,96			
ГИ плаценты (b1)	-4,06	7,67			5,16			2,49			3,16			-4,06	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	2,32	5,99			3,16			1,56			2,55			2,32	3,54		
АИ плаценты (b3)	6,47	7,60			2,63			1,74			0,90			6,47	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-0,52	2,90			0,77			1,03			0,45			-0,52	0,26		
у. Ахейрия			25,75	27,50		1,64	0,00		2,97	0,00		-1,98	0,00			1,00	0,00
Константа (a)	-0,90													-0,90			
ГИ плаценты (b1)	-3,56	7,67			5,16			2,49			3,16			-3,56	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	2,05	5,99			3,16			1,56			2,55			2,05	3,54		
АИ плаценты (b3)	5,49	7,60			2,63			1,74			0,90			5,49	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-0,01	2,90			0,77			1,03			0,45			-0,01	0,26		

Продолжение таблицы И.4

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значения коэффициента B[1]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]
у. Аподия			55,51	62,30		5,33	0,00		5,20	0,00		-4,31	0,00			2,28	0,00
Константа (a)	-1,28													-1,28			
ГИ плаценты (b1)	-7,45	7,67			5,16			2,49			3,16			-7,45	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	4,10	5,99			3,16			1,56			2,55			4,10	3,54		
АИ плаценты (b3)	13,66	7,60			2,63			1,74			0,90			13,66	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-4,98	2,90			0,77			1,03			0,45			-4,98	0,26		
у. Олигодактилия передних конечностей			5,79	4,40		-0,15	0,00		1,02	0,00		-0,44	0,00			0,19	0,00
Константа (a)	-0,40													-0,40			
ГИ плаценты (b1)	-0,86	7,67			5,16			2,49			3,16			-0,86	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	0,55	5,99			3,16			1,56			2,55			0,55	3,54		
АИ плаценты (b3)	0,70	7,60			2,63			1,74			0,90			0,70	0,71		
АИ эмбрион (b4)	1,45	2,90			0,77			1,03			0,45			1,45	0,26		
у. Олигодактилия задних конечностей			24,52	26,10		1,51	0,00		2,87	0,00		-1,89	0,00			0,95	0,00
Константа (a)	-0,88													-0,88			
ГИ плаценты (b1)	-3,39	7,67			5,16			2,49			3,16			-3,39	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	1,96	5,99			3,16			1,56			2,55			1,96	3,54		
АИ плаценты (b3)	5,17	7,60			2,63			1,74			0,90			5,17	0,71		
АИ эмбрион (b4)	0,14	2,90			0,77			1,03			0,45			0,14	0,26		
у. Эвентерация			33,21	36,20		2,48	0,00		3,59	0,00		-2,56	0,00			1,31	0,00
Константа (a)	-1,02													-1,02			
ГИ плаценты (b1)	-4,54	7,67			5,16			2,49			3,16			-4,54	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	2,58	5,99			3,16			1,56			2,55			2,58	3,54		
АИ плаценты (b3)	7,45	7,60			2,63			1,74			0,90			7,45	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-1,03	2,90			0,77			1,03			0,45			-1,03	0,26		

Продолжение таблицы И.4

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn *xn	Значения коэффициента B[1]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]
у. Тератома			78,78	89,90		8,91	0,00		6,48	0,00		-6,14	0,00			3,33	0,00
Константа (a)	-1,33													-1,33			
ГИ плаценты (b1)	-10,41	7,67			5,16			2,49			3,16			-10,41	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	5,59	5,99			3,16			1,56			2,55			5,59	3,54		
АИ плаценты (b3)	20,75	7,60			2,63			1,74			0,90			20,75	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-10,78	2,90			0,77			1,03			0,45			-10,78	0,26		
у. Гидроцефалия двусторонняя (%)			66,24	66,70		22,65	27,90		13,84	14,80		15,41	2,40			28,29	36,50
Константа (a)	5,37													5,37			
ГИ плаценты (b1)	-6,44	7,67			5,16			2,49			3,16			-6,44	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	9,82	5,99			3,16			1,56			2,55			9,82	3,54		
АИ плаценты (b3)	9,47	7,60			2,63			1,74			0,90			9,47	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-7,10	2,90			0,77			1,03			0,45			-7,10	0,26		
у. Дисплазия сердца			45,84	40,70		22,12	39,50		8,12	0,00		15,28	0,00			24,64	34,60
Константа (a)	0,83													0,83			
ГИ плаценты (b1)	-1,86	7,67			5,16			2,49			3,16			-1,86	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	7,72	5,99			3,16			1,56			2,55			7,72	3,54		
АИ плаценты (b3)	4,95	7,60			2,63			1,74			0,90			4,95	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-8,49	2,90			0,77			1,03			0,45			-8,49	0,26		
у. Расщепление неба			43,18	40,70		18,73	25,60		7,51	0,00		4,21	0,00			-0,86	0,00
Константа (a)	-4,75													-4,75			
ГИ плаценты (b1)	3,60	7,67			5,16			2,49			3,16			3,60	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	-2,48	5,99			3,16			1,56			2,55			-2,48	3,54		
АИ плаценты (b3)	5,55	7,60			2,63			1,74			0,90			5,55	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-2,43	2,90			0,77			1,03			0,45			-2,43	0,26		

Продолжение таблицы И.4

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn *xn	Значения коэффициента B[1]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]
у. Акрания			86,44	100,0		10,45	0,00		6,65	0,00		-6,75	0,00			3,70	0,00
Константа (a)	-1,21													-1,21			
ГИ плаценты (b1)	-11,34	7,67			5,16			2,49			3,16			-11,34	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	6,02	5,99			3,16			1,56			2,55			6,02	3,54		
АИ плаценты (b3)	23,46	7,60			2,63			1,74			0,90			23,46	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-13,71	2,90			0,77			1,03			0,45			-13,71	0,26		
у. Дисморфия челюсти			78,72	90,50		8,71	0,00		6,60	0,00		-6,13	0,00			3,32	0,00
Константа (a)	-1,39													-1,39			
ГИ плаценты (b1)	-10,43	7,67			5,16			2,49			3,16			-10,43	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	5,62	5,99			3,16			1,56			2,55			5,62	3,54		
АИ плаценты (b3)	20,55	7,60			2,63			1,74			0,90			20,55	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-10,26	2,90			0,77			1,03			0,45			-10,26	0,26		
у. Отсутствие затылочных костей			91,95	100,0		41,27	37,10		17,58	10,00		12,46	15,1			6,90	3,90
Константа (a)	-1,92													-1,92			
ГИ плаценты (b1)	4,28	7,67			5,16			2,49			3,16			4,28	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	-2,73	5,99			3,16			1,56			2,55			-2,73	3,54		
АИ плаценты (b3)	15,00	7,60			2,63			1,74			0,90			15,00	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-12,61	2,90			0,77			1,03			0,45			-12,61	0,26		
у. Расширение затылочного отверстия			86,70	100,0		31,12	10,00		24,49	5,00		40,73	88,2			86,44	97,40
Константа (a)	30,73													30,73			
ГИ плаценты (b1)	-23,29	7,67			5,16			2,49			3,16			-23,29	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	31,58	5,99			3,16			1,56			2,55			31,58	3,54		
АИ плаценты (b3)	14,23	7,60			2,63			1,74			0,90			14,23	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-21,62	2,90			0,77			1,03			0,45			-21,62	0,26		

Продолжение таблицы И.4

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn *xn	Значения коэффициента B[1]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение [4]	Значение (X)[2]
у. Ретардация затылочных костей			89,36	100,0		31,01	11,4		28,69	28,30		40,16	68,8			82,2	97,40
Константа (a)	33,35													33,35			
ГИ плаценты (b1)	-22,83	7,67			5,16			2,49			3,16			-22,83	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	29,00	5,99			3,16			1,56			2,55			29,00	3,54		
АИ плаценты (b3)	14,01	7,60			2,63			1,74			0,90			14,01	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-16,93	2,90			0,77			1,03			0,45			-16,93	0,26		
у. Сколиоз (%)			62,98	71,40		6,08	0,00		5,88	0,00		-4,89	0,00			2,59	0,00
Константа (a)	-1,44													-1,44			
ГИ плаценты (b1)	-8,45	7,67			5,16			2,49			3,16			-8,45	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	4,65	5,99			3,16			1,56			2,55			4,65	3,54		
АИ плаценты (b3)	15,53	7,60			2,63			1,74			0,90			15,53	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-5,75	2,90			0,77			1,03			0,45			-5,75	0,26		
у. Спинобифидо (%)			64,97	73,80		6,38	0,00		5,99	0,00		-5,04	0,00			2,68	0,00
Константа (a)	-1,44													-1,44			
ГИ плаценты (b1)	-8,70	7,67			5,16			2,49			3,16			-8,70	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	4,78	5,99			3,16			1,56			2,55			4,78	3,54		
АИ плаценты (b3)	16,13	7,60			2,63			1,74			0,90			16,13	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-6,23	2,90			0,77			1,03			0,45			-6,23	0,26		
у. Раздвоение точек окостенения грудины			33,10	35,70		2,13	0,00		3,80	0,00		-2,55	0,00			1,28	0,00
Константа (a)	-1,14													-1,14			
ГИ плаценты (b1)	-4,57	7,67			5,16			2,49			3,16			-4,57	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	2,63	5,99			3,16			1,56			2,55			2,63	3,54		
АИ плаценты (b3)	7,08	7,60			2,63			1,74			0,90			7,08	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-0,09	2,90			0,77			1,03			0,45			-0,09	0,26		
АИ эмбрион (b4)	31,69				0,77			1,03			0,45			31,69	0,26		

Продолжение таблицы И.4

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn *xn	Значения коэффициента B[1]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]
у. Хондродисплазия пястны			64,56	54,80		63,40	80,0		46,28	76,70		58,24	26,9			59,5	92,10
Константа (a)	33,28													33,28			
ГИ плаценты (b1)	6,14	7,67			5,16			2,49			3,16			6,14	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	3,94	5,99			3,16			1,56			2,55			3,94	3,54		
АИ плаценты (b3)	-5,80	7,60			2,63			1,74			0,90			-5,80	0,71		
АИ эмбрион (b4)	1,61	2,90			0,77			1,03			0,45			1,61	0,26		
у. Хондродисплазия плюсны			50,64	38,10		63,26	80,0		47,94	81,70		62,52	32,3			62,9	97,40
Константа (a)	36,92													36,92			
ГИ плаценты (b1)	7,49	7,67			5,16			2,49			3,16			7,49	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	3,59	5,99			3,16			1,56			2,55			3,59	3,54		
АИ плаценты (b3)	-10,36	7,60			2,63			1,74			0,90			-10,36	0,71		
АИ эмбрион (b4)	4,65	2,90			0,77			1,03			0,45			4,65	0,26		
у. Когнитивный индекс						4,03	4,50		3,52	2,55		3,74	2,25			3,58	2,50
Константа (a)	3,85													3,85			
ГИ плаценты (b1)	0,16				5,16			2,49			3,16			0,16	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	-0,17				3,16			1,56			2,55			-0,17	3,54		
АИ плаценты (b3)	0,17				2,63			1,74			0,90			0,17	0,71		
АИ эмбрион (b4)	-0,74				0,77			1,03			0,45			-0,74	0,26		
у. Нарушение формирования кратковременной памяти						36,00	15,0		52,75	75,00		46,24	75,0			59,3	59,80
Константа (a)	17,14													17,14			
ГИ плаценты (b1)	-7,14				5,16			2,49			3,16			-7,14	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	16,08				3,16			1,56			2,55			16,08	3,54		
АИ плаценты (b3)	-12,24				2,63			1,74			0,90			-12,24	0,71		
АИ эмбрион (b4)	48,15				0,77			1,03			0,45			48,15	0,26		

Продолжение таблицы И.4

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn *xn	Значения коэффициента B[1]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]
у. Нарушение формирования долговременной памяти						23,45	10,0		40,92	55,00		40,05	65,0			58,9	66,95
Константа (a)	9,94													9,94			
ГИ плаценты (b1)	-8,60				5,16			2,49			3,16			-8,60	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	19,55				3,16			1,56			2,55			19,55	3,54		
АИ плаценты (b3)	-15,25				2,63			1,74			0,90			-15,25	0,71		
АИ эмбрион (b4)	47,03				0,77			1,03			0,45			47,03	0,26		
у. Индекс локомоторной активности в ПКЛ						0,85	0,84		0,93	0,94		0,90	0,85			1,02	0,98
Константа (a)	0,92													0,92			
ГИ плаценты (b1)	-0,10				5,16			2,49			3,16			-0,10	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	0,09				3,16			1,56			2,55			0,09	3,54		
АИ плаценты (b3)	0,05				2,63			1,74			0,90			0,05	0,71		
АИ эмбрион (b4)	0,03				0,77			1,03			0,45			0,03	0,26		
у. Индекс тревожности						5,61	3,10		5,63	5,63		5,99	8,24			3,94	2,15
Константа (a)	0,39													0,39			
ГИ плаценты (b1)	2,12				5,16			2,49			3,16			2,12	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	-0,29				3,16			1,56			2,55			-0,29	3,54		
АИ плаценты (b3)	-3,84				2,63			1,74			0,90			-3,84	0,71		
АИ эмбрион (b4)	6,88				0,77			1,03			0,45			6,88	0,26		
у. Индекс эмоциональной напряженности						0,91	0,75		0,79	0,68		0,55	0,62			0,56	0,42
Константа (a)	0,18													0,18			
ГИ плаценты (b1)	-0,03				5,16			2,49			3,16			-0,03	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	0,08				3,16			1,56			2,55			0,08	3,54		
АИ плаценты (b3)	0,17				2,63			1,74			0,90			0,17	0,71		
АИ эмбрион (b4)	0,26				0,77			1,03			0,45			0,26	0,26		

Продолжение таблицы И.4

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn *xn	Значения коэффициента B[1]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]	Прогнозируемое значение (Y)[3]	Истинное значение[4]	Значение (X)[2]
у. Индекс ориентировочно-исследовательской активности на фоне эмоциональной напряженности						1,35	1,35		1,52	1,42		1,48	1,46			1,73	1,68
Константа (a)	1,53													1,53			
ГИ плаценты (b1)	-0,18				5,16			2,49			3,16			-0,18	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	0,17				3,16			1,56			2,55			0,17	3,54		
АИ плаценты (b3)	0,07				2,63			1,74			0,90			0,07	0,71		
АИ эмбрион (b4)	0,05				0,77			1,03			0,45			0,05	0,26		
у. Вегетативный показатель пассивного страха						2,86	2,10		2,53	2,70		2,36	2,85			2,43	1,85
Константа (a)	0,96													0,96			
ГИ плаценты (b1)	0,08				5,16			2,49			3,16			0,08	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	0,30				3,16			1,56			2,55			0,30	3,54		
АИ плаценты (b3)	-0,11				2,63			1,74			0,90			-0,11	0,71		
АИ эмбрион (b4)	1,04				0,77			1,03			0,45			1,04	0,26		
у. Частота случаев иммобилизации						29,53	25,00		34,51	40,00		34,36	40,00			45,46	46,45
Константа (a)	6,07													6,07			
ГИ плаценты (b1)	-3,83				5,16			2,49			3,16			-3,83	2,60		
ГИ эмбрион (b2)	13,41				3,16			1,56			2,55			13,41	3,54		
АИ плаценты (b3)	-8,95				2,63			1,74			0,90			-8,95	0,71		
АИ эмбрион (b4)	31,69				0,77			1,03			0,45			31,69	0,26		

Примечание:
Здесь и далее:
Коэффициенты модели: [1] Значения коэффициентов, полученных в регрессионном анализе; [2]Значение независимой переменной (X); [3]Прогнозируемое значение на базе уравнения множественной корреляции (Y).

[4]Истинное значение – числовое значение, полученное в экспериментальных исследованиях

Таблица И.5 – Оценка прогностической значимости моделей сопряженности генотоксических и апоптотических индексов плацент и эмбрионов с формированием морфологических, когнитивных и поведенческих аномалий развития с учетом взаимосвязанности с гормональным дисбалансом

Таблица И.5.1 – Статистическая модель прогноза на базе экспериментальной модели ЦФА

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
у. Менингоэнцефалоцеле			90,14	1,28	91,30			89,68	1,78	91,30
Константа (a)	-435,67					-382,33				
Кортизол (b1)	62,14	7,46				55,15	7,46			
Тироксин общий (b2)	-21,93	0,51				-23,28	0,51			
Тироксин свободный (b3)	129,63	0,16				138,44	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	6,87	7,67				8,40	5,99			
у. Краниошизис			98,37	1,63	100,00			97,75	2,25	100,00
Константа (a)	-480,98					-433,49				
Кортизол (b1)	68,78	7,46				62,73	7,46			
Тироксин общий (b2)	-25,22	0,51				-26,97	0,51			
Тироксин свободный (b3)	149,89	0,16				161,54	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,19	7,67				8,55	5,99			
у. Микроцефалия			67,65	0,66	68,10			67,44	0,97	68,10
Константа (a)	-320,46					-267,76				
Кортизол (b1)	45,50	7,46				38,39	7,46			
Тироксин общий (b2)	-14,94	0,51				-15,62	0,51			
Тироксин свободный (b3)	87,38	0,16				91,59	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	5,52	7,67				7,03	5,99			

Продолжение таблицы И.5.1

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
у. Экзофтальм			77,58	0,92	78,30			77,27	1,31	78,30
Константа (a)	-370,14					-315,94				
Кортизол (b1)	52,66	7,46				45,42	7,46			
Тироксин общий (b2)	-17,99	0,51				-18,93	0,51			
Тироксин свободный (b3)	105,81	0,16				111,80	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	6,14	7,67				7,70	5,99			
у. Микрогнатия верх. челюсти			44,94	-0,08	44,90			44,90	-0,01	44,90
Константа (a)	-209,32					-164,27				
Кортизол (b1)	29,55	7,46				23,35	7,46			
Тироксин общий (b2)	-8,38	0,51				-8,58	0,51			
Тироксин свободный (b3)	47,95	0,16				48,90	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	3,97	7,67				5,27	5,99			
у. Микрогнатия нижн. челюсти			56,32	0,32	56,50			56,20	0,53	56,50
Константа (a)	-264,46					-214,93				
Кортизол (b1)	37,45	7,46				30,70	7,46			
Тироксин общий (b2)	-11,63	0,51				-12,05	0,51			
Тироксин свободный (b3)	67,46	0,16				69,91	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	4,76	7,67				6,19	5,99			
у. Макроглоссия языка			32,12	-0,70	31,90			32,17	-0,84	31,90
Константа (a)	-148,46					-110,09				
Кортизол (b1)	20,85	7,46				15,51	7,46			
Тироксин общий (b2)	-4,84	0,51				-4,84	0,51			
Тироксин свободный (b3)	26,78	0,16				26,37	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	3,03	7,67				4,14	5,99			

Продолжение таблицы И.5.1

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
у. Ахейрия			27,79	-1,05	27,50			27,84	-1,24	27,50
Константа (a)	-128,39					-92,61				
Кортизол (b1)	17,98	7,46				12,98	7,46			
Тироксин общий (b2)	-3,60	0,51				-3,53	0,51			
Тироксин свободный (b3)	19,30	0,16				18,49	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	2,71	7,67				3,75	5,99			
у. Аподия			61,99	0,50	62,30			61,83	0,76	62,30
Константа (a)	-292,40					-241,01				
Кортизол (b1)	41,46	7,46				34,49	7,46			
Тироксин общий (b2)	-13,24	0,51				-13,79	0,51			
Тироксин свободный (b3)	77,16	0,16				80,45	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	5,15	7,67				6,63	5,99			
у. Олигодактилия передних конечностей			4,76	-8,15	4,40			4,86	-10,38	4,40
Константа (a)	-26,17					-10,50				
Кортизол (b1)	3,48	7,46				1,24	7,46			
Тироксин общий (b2)	2,41	0,51				2,63	0,51			
Тироксин свободный (b3)	-16,53	0,16				-18,15	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	0,83	7,67				1,29	5,99			
у. Олигодактилия задних конечностей			26,40	-1,15	26,10			26,47	-1,41	26,10
Константа (a)	-121,76					-86,89				
Кортизол (b1)	17,04	7,46				12,16	7,46			
Тироксин общий (b2)	-3,27	0,51				-3,18	0,51			
Тироксин свободный (b3)	17,35	0,16				16,42	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	2,60	7,67				3,61	5,99			

Продолжение таблицы И.5.1

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
у. Эвентерация			36,38	-0,49	36,20			36,39	-0,52	36,20
Константа (a)	-168,57					-127,72				
Кортизол (b1)	23,72	7,46				18,05	7,46			
Тироксин общий (b2)	-5,97	0,51				-6,02	0,51			
Тироксин свободный (b3)	33,49	0,16				33,48	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	3,35	7,67				4,53	5,99			
у. Тератома			88,79	1,23	89,90			88,34	1,73	89,90
Константа (a)	-428,31					-374,60				
Кортизол (b1)	61,07	7,46				54,01	7,46			
Тироксин общий (b2)	-21,52	0,51				-22,81	0,51			
Тироксин свободный (b3)	127,16	0,16				135,61	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	6,80	7,67				8,34	5,99			
у. Гидроцефалия двусторонняя (%)			66,65	0,08	66,70			66,16	0,80	66,70
Константа (a)	-124,47					-69,80				
Кортизол (b1)	17,85	7,46				10,70	7,46			
Тироксин общий (b2)	-6,98	0,51				-8,40	0,51			
Тироксин свободный (b3)	43,19	0,16				52,50	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,12	7,67				8,69	5,99			
у. Дисплазия сердца			40,61	0,23	40,70			40,20	1,22	40,70
Константа (a)	162,42					221,19				
Кортизол (b1)	-24,10	7,46				-31,88	7,46			
Тироксин общий (b2)	-6,33	0,51				-7,55	0,51			
Тироксин свободный (b3)	44,43	0,16				52,29	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,05	7,67				8,74	5,99			

Продолжение таблицы И.5.1

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
у. Расщепление неба			40,73	-0,07	40,70			40,52	0,45	40,70
Константа (a)	30,17					86,51				
Кортизол (b1)	-5,06	7,46				-12,67	7,46			
Тироксин общий (b2)	-6,36	0,51				-7,06	0,51			
Тироксин свободный (b3)	42,86	0,16				47,11	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	5,83	7,67				7,45	5,99			
у. Акрания			98,43	1,57	100,00			97,83	2,17	100,00
Константа (a)	-475,44					-426,28				
Кортизол (b1)	67,98	7,46				61,68	7,46			
Тироксин общий (b2)	-26,07	0,51				-27,75	0,51			
Тироксин свободный (b3)	155,47	0,16				166,63	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,19	7,67				8,60	5,99			
у. Дисморфия челюсти			89,46	1,15	90,50			89,05	1,61	90,50
Константа (a)	-424,34					-368,08				
Кортизол (b1)	60,50	7,46				53,06	7,46			
Тироксин общий (b2)	-22,68	0,51				-23,90	0,51			
Тироксин свободный (b3)	134,71	0,16				142,59	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	6,85	7,67				8,46	5,99			
у. Отсутствие затылочных костей			98,13	1,87	100,00			96,99	3,01	100,00
Константа (a)	-181,67					-135,35				
Кортизол (b1)	26,15	7,46				20,71	7,46			
Тироксин общий (b2)	-19,79	0,51				-22,93	0,51			
Тироксин свободный (b3)	122,21	0,16				143,46	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	9,81	7,67				11,12	5,99			

Продолжение таблицы И.5.1

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
у. Расширение затылочного отверстия			98,09	1,91	100,00			97,33	2,67	100,00
Константа (a)	-418,71					-372,92				
Кортизол (b1)	60,04	7,46				54,33	7,46			
Тироксин общий (b2)	-21,78	0,51				-23,86	0,51			
Тироксин свободный (b3)	131,24	0,16				145,16	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,69	7,67				9,00	5,99			
у. Ретардация затылочных костей			99,78	0,22	100,00			98,92	1,08	100,00
Константа (a)	-495,31					-468,42				
Кортизол (b1)	72,19	7,46				69,18	7,46			
Тироксин общий (b2)	-13,54	0,51				-15,86	0,51			
Тироксин свободный (b3)	77,56	0,16				93,31	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	6,66	7,67				7,41	5,99			
у. Сколиоз (%)			71,01	0,55	71,40			70,83	0,80	71,40
Константа (a)	-330,66					-272,93				
Кортизол (b1)	46,92	7,46				39,10	7,46			
Тироксин общий (b2)	-16,32	0,51				-16,95	0,51			
Тироксин свободный (b3)	95,94	0,16				99,74	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	5,81	7,67				7,48	5,99			
у. Спинобифидо (%)			73,34	0,62	73,80			73,14	0,90	73,80
Константа (a)	-342,17					-284,17				
Кортизол (b1)	48,58	7,46				40,74	7,46			
Тироксин общий (b2)	-17,09	0,51				-17,79	0,51			
Тироксин свободный (b3)	100,62	0,16				104,84	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	5,96	7,67				7,63	5,99			

Продолжение таблицы И.5.1

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
у. Раздвоение точек окостенения грудины			36,05	-0,97	35,70			36,12	-1,16	35,70
Константа (a)	-164,60					-119,04				
Кортизол (b1)	23,07	7,46				16,71	7,46			
Тироксин общий (b2)	-5,27	0,51				-5,19	0,51			
Тироксин свободный (b3)	28,96	0,16				28,00	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	3,47	7,67				4,78	5,99			
у. Хондродисплазия пястны			60,39	-10,19	54,80			58,86	-7,41	54,80
Константа (a)	222,99					221,13				
Кортизол (b1)	-28,74	7,46				-27,22	7,46			
Тироксин общий (b2)	13,83	0,51				9,83	0,51			
Тироксин свободный (b3)	-87,09	0,16				-59,47	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,65	7,67				7,56	5,99			
у. Хондродисплазия плюсны			44,52	-16,86	38,10			43,09	-13,10	38,10
Константа (a)	279,08					264,79				
Кортизол (b1)	-36,48	7,46				-33,31	7,46			
Тироксин общий (b2)	19,99	0,51				16,24	0,51			
Тироксин свободный (b3)	-124,82	0,16				-98,81	0,16			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	6,18	7,67				5,73	5,99			

Таблица И.5.2 – Статистическая модель прогноза на базе экспериментальной модели ГГ

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
у. Гидроцефалия двусторонняя (%)			20,21	-36,58	14,80			19,37	-30,89	14,80
Константа (a)	-124,474					-69,795				
Кортизол (b1)	17,846	7,16				10,695	7,16			
Тироксин общий (b2)	-6,979	0,49				-8,404	0,49			
Тироксин свободный (b3)	43,188	0,06				52,504	0,06			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,124	2,49				8,691	1,56			
у. Дисплазия сердца					0,00					0,00
Константа (a)	162,418					221,189				
Кортизол (b1)	-24,095	7,16				-31,88	7,16			
Тироксин общий (b2)	-6,329	0,49				-7,549	0,49			
Тироксин свободный (b3)	44,429	0,06				52,287	0,06			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,048	2,49				8,735	1,56			
у. Расщепление неба					0,00					0,00
Константа (a)	30,170					86,506				
Кортизол (b1)	-5,061	7,16				-12,674	7,16			
Тироксин общий (b2)	-6,361	0,49				-7,055	0,49			
Тироксин свободный (b3)	42,857	0,06				47,106	0,06			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	5,828	2,49				7,449	1,56			
у. Акрания					0,00					0,00
Константа (a)	-475,443					-426,281				
Кортизол (b1)	67,980	7,16				61,677	7,16			
Тироксин общий (b2)	-26,068	0,49				-27,753	0,49			
Тироксин свободный (b3)	155,470	0,06				166,631	0,06			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,192	2,49				8,597	1,56			

Продолжение таблицы И.5.2

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
у. Дисморфия челюсти					0,00					0,00
Константа (a)	-424,342					-368,077				
Кортизол (b1)	60,495	7,16				53,057	7,16			
Тироксин общий (b2)	-22,682	0,49				-23,901	0,49			
Тироксин свободный (b3)	134,706	0,06				142,587	0,06			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	6,848	2,49				8,463	1,56			
у. Отсутствие затылочных костей			27,65	>100	10,00			27,63	>100	10,00
Константа (a)	-181,667					-135,345				
Кортизол (b1)	26,153	7,16				20,706	7,16			
Тироксин общий (b2)	-19,785	0,49				-22,927	0,49			
Тироксин свободный (b3)	122,210	0,06				143,458	0,06			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	9,809	2,49				11,119	1,56			
у. Расширение затылочного отверстия			27,53	>100	5,00			27,14	>100	5,00
Константа (a)	-418,705					-372,921				
Кортизол (b1)	60,039	7,16				54,33	7,16			
Тироксин общий (b2)	-21,780	0,49				-23,861	0,49			
Тироксин свободный (b3)	131,239	0,06				145,158	0,06			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,694	2,49				8,998	1,56			
у. Ретардация затылочных костей			36,15	-27,74	28,30			36,31	-28,30	28,30
Константа (a)	-495,307					-468,421				
Кортизол (b1)	72,187	7,16				69,181	7,16			
Тироксин общий (b2)	-13,539	0,49				-15,858	0,49			
Тироксин свободный (b3)	77,563	0,06				93,31	0,06			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	6,658	2,49				7,414	1,56			

Продолжение таблицы И.5.2

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
y. Сколиоз (%)					0,00					0,00
Константа (a)	-330,656					-272,929				
Кортизол (b1)	46,923	7,16				39,096	7,16			
Тироксин общий (b2)	-16,322	0,49				-16,953	0,49			
Тироксин свободный (b3)	95,938	0,06				99,735	0,06			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	5,814	2,49				7,477	1,56			
y. Спинобифидо (%)					0,00					0,00
Константа (a)	-342,166					-284,165				
Кортизол (b1)	48,584	7,16				40,739	7,16			
Тироксин общий (b2)	-17,092	0,49				-17,785	0,49			
Тироксин свободный (b3)	100,619	0,06				104,841	0,06			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	5,957	2,49				7,627	1,56			
y. Раздвоение точек окостенения грудины					0,00					0,00
Константа (a)	-164,596					-119,044				
Кортизол (b1)	23,069	7,16				16,712	7,16			
Тироксин общий (b2)	-5,268	0,49				-5,191	0,49			
Тироксин свободный (b3)	28,964	0,06				27,995	0,06			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	3,468	2,49				4,784	1,56			
y. Хондродисплазия пястны			37,80	50,72	76,70			39,27	48,80	76,70
Константа (a)	222,992					221,128				
Кортизол (b1)	-28,743	7,16				-27,221	7,16			
Тироксин общий (b2)	13,829	0,49				9,83	0,49			
Тироксин свободный (b3)	-87,089	0,06				-59,467	0,06			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,653	2,49				7,563	1,56			

Продолжение таблицы И.5.2

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
y. Хондродисплазия плюсны			35,56	56,47	81,70			37,26	54,40	81,70
Константа (a)	279,081					264,786				
Кортизол (b1)	-36,480	7,16				-33,309	7,16			
Тироксин общий (b2)	19,987	0,49				16,239	0,49			
Тироксин свободный (b3)	-124,818	0,06				-98,811	0,06			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	6,175	2,49				5,729	1,56			
y. Когнитивный индекс			2,42	5,27	2,55			2,42	5,04	2,55
Константа (a)	45,429					45,487				
Прогестерон (b1)	0,086	12,05				0,080	12,05			
Кортизол (b2)	-6,825	7,16				-6,905	7,16			
Тироксин свободный (b3)	-6,845	0,06				-7,515	0,06			
Эстрадиол (b4)	0,076	34,62				0,086	34,62			
Тестостерон (b5)	1,902	1,55				2,094	1,55			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	-0,141	2,49				-0,232	1,56			
y. Нарушение формирования кратковременной памяти %			70,67	5,78	75,00			69,98	6,69	75,00
Константа (a)	-707,715					-711,854				
Прогестерон (b1)	1,341	12,05				1,694	12,05			
Кортизол (b2)	113,823	7,16				118,371	7,16			
Тироксин свободный (b3)	168,817	0,06				205,849	0,06			
Эстрадиол (b4)	-0,303	34,62				-0,878	34,62			
Тестостерон (b5)	-46,317	1,55				-56,964	1,55			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	7,792	2,49				12,966	1,56			

Продолжение таблицы И.5.2

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
y. Нарушение формирования долговременной памяти%			54,80	0,37	55,00			54,16	1,53	55,00
Константа (a)	-419,780					-424,044				
Прогестерон (b1)	0,557	12,05				0,891	12,05			
Кортизол (b2)	68,054	7,16				72,409	7,16			
Тироксин свободный (b3)	148,993	0,06				183,975	0,06			
Эстрадиол (b4)	0,473	34,62				-0,073	34,62			
Тестостерон (b5)	-40,687	1,55				-50,759	1,55			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	7,369	2,49				12,298	1,56			
y. Индекс локомоторной активности в ПКЛ			0,95	-1,79	0,94			0,92	1,52	0,94
Константа (a)	-0,238					-0,245				
Прогестерон (b1)	0,005	12,05				0,004	12,05			
Кортизол (b2)	0,114	7,16				0,109	7,16			
Тироксин свободный (b3)	-0,488	0,06				-0,550	0,06			
Эстрадиол (b4)	0,005	34,62				0,005	34,62			
Тестостерон (b5)	0,132	1,55				0,149	1,55			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	-0,013	2,49				-0,020	1,56			
y. Индекс тревожности			6,10	-8,29	5,63			5,99	-6,40	5,63
Константа (a)	8,204					7,543				
Прогестерон (b1)	-0,028	12,05				0,024	12,05			
Кортизол (b2)	-1,607	7,16				-0,931	7,16			
Тироксин свободный (b3)	9,085	0,06				14,519	0,06			
Эстрадиол (b4)	0,290	34,62				0,205	34,62			
Тестостерон (b5)	-2,387	1,55				-3,951	1,55			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	1,145	2,49				1,910	1,56			

Продолжение таблицы И.5.2

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
y. Индекс эмоциональной напряженности			0,78	-15,46	0,68			0,78	-15,69	0,68
Константа (a)	-1,618					-1,709				
Прогестерон (b1)	0,022	12,05				0,030	12,05			
Кортизол (b2)	0,192	7,16				0,289	7,16			
Тироксин свободный (b3)	0,417	0,06				1,196	0,06			
Эстрадиол (b4)	0,014	34,62				0,002	34,62			
Тестостерон (b5)	-0,103	1,55				-0,327	1,55			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	0,164	2,49				0,273	1,56			
y. Индекс ориентировочно-исследовательской активности			1,43	-0,61	1,42			1,43	-0,83	1,42
Константа (a)	4,850					4,842				
Прогестерон (b1)	0,011	12,05				0,010	12,05			
Кортизол (b2)	-0,625	7,16				-0,639	7,16			
Тироксин свободный (b3)	-0,807	0,06				-0,946	0,06			
Эстрадиол (b4)	0,020	34,62				0,022	34,62			
Тестостерон (b5)	0,226	1,55				0,265	1,55			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	-0,029	2,49				-0,045	1,56			
y. Вегетативный показатель пассивного страха			2,67	1,26	2,70			2,64	2,22	2,70
Константа (a)	-14,718					-14,920				
Прогестерон (b1)	0,101	12,05				0,119	12,05			
Кортизол (b2)	2,149	7,16				2,379	7,16			
Тироксин свободный (b3)	1,035	0,06				2,919	0,06			
Эстрадиол (b4)	0,006	34,62				-0,023	34,62			
Тестостерон (b5)	-0,307	1,55				-0,848	1,55			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	0,396	2,49				0,659	1,56			

Продолжение таблицы И.5.2

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
y. Частота случаев иммобилизации %			42,39	-5,96	40,00			41,69	-4,21	40,00
Константа (a)	-192,368					-196,743				
Прогестерон (b1)	0,379	12,05				0,747	12,05			
Кортизол (b2)	30,472	7,16				35,218	7,16			
Тироксин свободный (b3)	79,197	0,06				117,753	0,06			
Эстрадиол (b4)	0,605	34,62				0,006	34,62			
Тестостерон (b5)	-21,867	1,55				-32,955	1,55			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	8,114	2,49				13,509	1,56			

Таблица И.5.3 – Статистическая модель прогноза на базе экспериментальной модели ПА

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
у. Гидроцефалия двусторонняя (%)			30,46	-9,17	27,90			27,64	0,92	27,90
Константа (a)	-124,47					-69,80				
Кортизол (b1)	17,85	6,70				10,70	6,70			
Тироксин общий (b2)	-6,98	0,20				-8,40	0,20			
Тироксин свободный (b3)	43,19	0,00				52,50	0,00			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,12	5,16				8,69	3,16			
у. Дисплазия сердца			36,08	8,65	39,50			33,69	14,72	39,50
Константа (a)	162,42					221,19				
Кортизол (b1)	-24,10	6,70				-31,88	6,70			
Тироксин общий (b2)	-6,33	0,20				-7,55	0,20			
Тироксин свободный (b3)	44,43	0,00				52,29	0,00			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,05	5,16				8,74	3,16			
у. Расщепление неба			25,06	2,10	25,60			23,72	7,35	25,60
Константа (a)	30,17					86,51				
Кортизол (b1)	-5,06	6,70				-12,67	6,70			
Тироксин общий (b2)	-6,36	0,20				-7,06	0,20			
Тироксин свободный (b3)	42,86	0,00				47,11	0,00			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	5,83	5,16				7,45	3,16			
у. Акрания					0,00					0,00
Константа (a)	-475,44					-426,28				
Кортизол (b1)	67,98	6,70				61,68	6,70			
Тироксин общий (b2)	-26,07	0,20				-27,75	0,20			
Тироксин свободный (b3)	155,47	0,00				166,63	0,00			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,19	5,16				8,60	3,16			

Продолжение таблицы И.5.3

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
у. Дисморфия челюсти					0,00					0,00
Константа (a)	-424,34					-368,08				
Кортизол (b1)	60,50	6,70				53,06	6,70			
Тироксин общий (b2)	-22,68	0,20				-23,90	0,20			
Тироксин свободный (b3)	134,71	0,00				142,59	0,00			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	6,85	5,16				8,46	3,16			
у. Отсутствие затылочных костей			40,22	-8,40	37,10			33,94	8,53	37,10
Константа (a)	-181,67					-135,35				
Кортизол (b1)	26,15	6,70				20,71	6,70			
Тироксин общий (b2)	-19,79	0,20				-22,93	0,20			
Тироксин свободный (b3)	122,21	0,00				143,46	0,00			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	9,81	5,16				11,12	3,16			
у. Расширение затылочного отверстия			18,90	-89,01	10,00			14,75	-47,51	10,00
Константа (a)	-418,71					-372,92				
Кортизол (b1)	60,04	6,70				54,33	6,70			
Тироксин общий (b2)	-21,78	0,20				-23,86	0,20			
Тироксин свободный (b3)	131,24	0,00				145,16	0,00			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,69	5,16				9,00	3,16			
у. Ретардация затылочных костей			19,99	-75,38	11,40			15,35	-34,63	11,40
Константа (a)	-495,31					-468,42				
Кортизол (b1)	72,19	6,70				69,18	6,70			
Тироксин общий (b2)	-13,54	0,20				-15,86	0,20			
Тироксин свободный (b3)	77,56	0,00				93,31	0,00			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	6,66	5,16				7,41	3,16			

Продолжение таблицы И.5.3

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
у. Сколиоз (%)					0,00					0,00
Константа (a)	-330,66					-272,93				
Кортизол (b1)	46,92	6,70				39,10	6,70			
Тироксин общий (b2)	-16,32	0,20				-16,95	0,20			
Тироксин свободный (b3)	95,94	0,00				99,74	0,00			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	5,81	5,16				7,48	3,16			
у. Спинобифидо (%)					0,00					0,00
Константа (a)	-342,17					-284,17				
Кортизол (b1)	48,58	6,70				40,74	6,70			
Тироксин общий (b2)	-17,09	0,20				-17,79	0,20			
Тироксин свободный (b3)	100,62	0,00				104,84	0,00			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	5,96	5,16				7,63	3,16			
у. Раздвоение точек окостенения грудины					0,00					0,00
Константа (a)	-164,60					-119,04				
Кортизол (b1)	23,07	6,70				16,71	6,70			
Тироксин общий (b2)	-5,27	0,20				-5,19	0,20			
Тироксин свободный (b3)	28,96	0,00				28,00	0,00			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	3,47	5,16				4,78	3,16			
у. Хондродисплазия пястны			72,67	9,16	80,00			64,61	19,23	80,00
Константа (a)	222,99					221,13				
Кортизол (b1)	-28,74	6,70				-27,22	6,70			
Тироксин общий (b2)	13,83	0,20				9,83	0,20			
Тироксин свободный (b3)	-87,09	0,00				-59,47	0,00			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	7,65	5,16				7,56	3,16			

Продолжение таблицы И.5.3

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
y. Хондродисплазия плюсны			70,53	11,84	80,00			62,97	21,29	80,00
Константа (a)	279,08					264,79				
Кортизол (b1)	-36,48	6,70				-33,31	6,70			
Тироксин общий (b2)	19,99	0,20				16,24	0,20			
Тироксин свободный (b3)	-124,82	0,00				-98,81	0,00			
ГИ плаценты/эмбрионы (b4)	6,18	5,16				5,73	3,16			
y. Когнитивный индекс			4,52	-0,34	4,50			4,50	0,03	4,50
Константа (a)	45,43					45,49				
Прогестерон (b1)	0,09	8,68				0,08	8,68			
Кортизол (b2)	-6,83	6,70				-6,91	6,70			
Тироксин свободный (b3)	-6,85	0,00				-7,52	0,00			
Эстрадиол (b4)	0,08	15,04				0,09	15,04			
Тестостерон (b5)	1,90	1,92				2,09	1,92			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	-0,14	5,16				-0,23	3,16			
y. Нарушение формирования кратковременной памяти %			13,26	11,60	15,00			14,33	4,45	15,00
Константа (a)	-707,72					-711,85				
Прогестерон (b1)	1,34	8,68				1,69	8,68			
Кортизол (b2)	113,82	6,70				118,37	6,70			
Тироксин свободный (b3)	168,82	0,00				205,85	0,00			
Эстрадиол (b4)	-0,30	15,04				-0,88	15,04			
Тестостерон (b5)	-46,32	1,92				-56,96	1,92			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	7,79	5,16				12,97	3,16			

Продолжение таблицы И.5.3

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
у. Нарушение формирования долговременной памяти%			8,04	19,65	10,00			9,14	8,64	10,00
Константа (a)	-419,78					-424,04				
Прогестерон (b1)	0,56	8,68				0,89	8,68			
Кортизол (b2)	68,05	6,70				72,41	6,70			
Тироксин свободный (b3)	148,99	0,00				183,98	0,00			
Эстрадиол (b4)	0,47	15,04				-0,07	15,04			
Тестостерон (b5)	-40,69	1,92				-50,76	1,92			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	7,37	5,16				12,30	3,16			
у. Индекс локомоторной активности в ПКЛ			0,83	0,57	0,84			0,82	2,09	0,84
Константа (a)	-0,24					-0,25				
Прогестерон (b1)	0,01	8,68				0,00	8,68			
Кортизол (b2)	0,11	6,70				0,11	6,70			
Тироксин свободный (b3)	-0,49	0,00				-0,55	0,00			
Эстрадиол (b4)	0,01	15,04				0,01	15,04			
Тестостерон (b5)	0,13	1,92				0,15	1,92			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	-0,01	5,16				-0,02	3,16			
у. Индекс тревожности			2,88	7,16	3,10			3,05	1,82	3,10
Константа (a)	8,20					7,54				
Прогестерон (b1)	-0,03	8,68				0,02	8,68			
Кортизол (b2)	-1,61	6,70				-0,93	6,70			
Тироксин свободный (b3)	9,09	0,00				14,52	0,00			
Эстрадиол (b4)	0,29	15,04				0,21	15,04			
Тестостерон (b5)	-2,39	1,92				-3,95	1,92			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	1,15	5,16				1,91	3,16			

Продолжение таблицы И.5.3

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
y. Индекс эмоциональной напряженности			0,72	4,09	0,75			0,75	-0,48	0,75
Константа (a)	-1,62					-1,71				
Прогестерон (b1)	0,02	8,68				0,03	8,68			
Кортизол (b2)	0,19	6,70				0,29	6,70			
Тироксин свободный (b3)	0,42	0,00				1,20	0,00			
Эстрадиол (b4)	0,01	15,04				0,00	15,04			
Тестостерон (b5)	-0,10	1,92				-0,33	1,92			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	0,16	5,16				0,27	3,16			
y. Индекс ориентировочно-исследовательской активности			1,34	0,46	1,35			1,34	0,32	1,35
Константа (a)	4,85					4,84				
Прогестерон (b1)	0,01	8,68				0,01	8,68			
Кортизол (b2)	-0,63	6,70				-0,64	6,70			
Тироксин свободный (b3)	-0,81	0,00				-0,95	0,00			
Эстрадиол (b4)	0,02	15,04				0,02	15,04			
Тестостерон (b5)	0,23	1,92				0,27	1,92			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	-0,03	5,16				-0,05	3,16			
y. Вегетативный показатель пассивного страха			2,10	-0,05	2,10			2,16	-2,88	2,10
Константа (a)	-14,72					-14,92				
Прогестерон (b1)	0,10	8,68				0,12	8,68			
Кортизол (b2)	2,15	6,70				2,38	6,70			
Тироксин свободный (b3)	1,04	0,00				2,92	0,00			
Эстрадиол (b4)	0,01	15,04				-0,02	15,04			
Тестостерон (b5)	-0,31	1,92				-0,85	1,92			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	0,40	5,16				0,66	3,16			

Продолжение таблицы И.5.3

Модель Y = a+ b1*x1+b2*x2+….bn*xn	Значение коэффициента B[1], плацента	Значение (X)[2], плацента	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]	Значение коэффициента B[1], эмбрион	Значение (X)[2], эмбрион	Прогнозируемое значение (Y)[3], %		Истинное значение[4]
Коэффициенты модели	B	X	Y	Ошибка прогноза		B	X	Y	Ошибка прогноза	
y. Частота случаев иммобилизации %			24,07	3,73	25,00			25,21	-0,82	25,00
Константа (a)	-192,37					-196,74				
Прогестерон (b1)	0,38	8,68				0,75	8,68			
Кортизол (b2)	30,47	6,70				35,22	6,70			
Тироксин свободный (b3)	79,20	0,00				117,75	0,00			
Эстрадиол (b4)	0,61	15,04				0,01	15,04			
Тестостерон (b5)	-21,87	1,92				-32,96	1,92			
ГИ плаценты/эмбрионы (b6)	8,11	5,16				13,51	3,16			

ПРИЛОЖЕНИЕ К. Основание выбора наблюдаемых в эксперименте характеристик и алгоритм их преобразования в целевые параметры математической модели, построенной в концепции "сопряженности процессов в многоуровневых биологических системах"

Таблица К.1 – Обоснование выбора наблюдаемых характеристик и алгоритм их преобразования в параметры математической модели

Параметры, которые могут применяться для оценки WoE и IV генотоксичности, эмбрио- и фетотоксичности ЛС	Математические модели и статистические характеристики, использованные для преобразования ключевых факторов риска при оценке генотоксичности, эмбриотоксичности ЛС для расчета WoE и IV	Основание выбора ключевых факторов риска (целевых параметров) для расчета WoE и IV генотоксичности, эмбрио- и фетотоксичности ЛС (интерпретация)
Индекс повреждения ДНК-комет (ИДК) в контрольных образцах плацент и эмбрионов	ИДК = (0×A+1×B+2×C+3×D) /100, где A - доля клеток с «ДНК-комет» до 10%; B - доля клеток с «ДНК-комет» от 10% до 30%; C - доля клеток с «ДНК-комет» от 30% до 50%; D - доля клеток с «ДНК-комет» более 50%.	Параметр для оценки генотоксичности (in vivo), физиологически-обусловленных генетических процессов на клеточно-тканевом уровне биологической модели (в норме)
Апоптотический индекс в контрольных образцах ($АИ_К$) плацент и эмбрионов	$АИ_К$ = D/100%, где D - доля клеток с «ДНК-комет» более 50%	Параметр для оценки генотоксичности (in vivo), физиологически-обусловленных апоптотических процессов морфогенеза на клеточно-тканевом уровне биологической модели (в норме)
Генотоксический индекс (ГИ) в образцах экспонированных плацент и эмбрионов	ГИ% ДНК в хвосте = A/B, где A - доля клеток с «% ДНК в хвосте» от 10% до 50% в модельной группе; B - доля клеток с «% ДНК в хвосте» от 10% до 50% в контрольной группе	Параметр для оценки генотоксичности (in vivo), характеризующий генотоксически индуцированный процесс инициации тератогенных эффектов (патогенез первичного звена) на клеточно-тканевом уровне экспонированной биологической модели
Апоптотический индекс ($АИ_М$) в образцах экспонированных плацент и эмбрионов	$RR=(D_М/(A_М+B_М+C_М+D_М))/(D_К/(A_К+B_К+C_К+D_К))$, где, A - доля клеток с «ДНК-комет» до 10%, B - доля клеток с «ДНК-комет» от 10% до 30%; C - доля клеток с «ДНК-комет» от 30% до 50%; D - доля клеток с «ДНК-комет» более 50%. в модельной и контрольной группах.	Параметр для оценки генотоксичности (in vivo), характеризующий апоптоз-индуцированный процесс инициации тератогенных эффектов (патогенез первичного звена) на клеточно-тканевом уровне экспонированной биологической модели

Продолжение таблицы К.1

Параметры, которые могут применяться для оценки WoE и IV генотоксичности, эмбрио- и фетотоксичности ЛС	Математические модели и статистические характеристики, использованные для преобразования ключевых факторов риска при оценке генотоксичности, эмбриотоксичности ЛС для расчета WoE и IV	Основание выбора ключевых факторов риска (целевых параметров) для расчета WoE и IV генотоксичности, эмбрио- и фетотоксичности ЛС (интерпретация)
Суммарная величина генотоксических эффектов в клетках плацент и эмбрионов, описывающая зависимость «% ДНК-комет – время» (AUCt2 – t1) и «апоптотические кометы – время» (AUCt2 – t1)	AUCt2 – t1 = ((A + B) / 2) × h, где A – средняя величина % ДНК-комет (апоптотических комет) измеренная через t1 часов после обработки тератогеном беременных крыс; B - средняя величина % ДНК-комет (апоптотических комет) измеренная через t2 часа после обработки тератогеном беременных крыс; h – разница между двумя временными точками, то есть t2 – t1.	Параметр для оценки генотоксичности (in vivo), характеризующий суммарный уровень генотоксически (апоптотически-) индуцированного патогенеза на клеточно-тканевом уровне биологической модели (площадь под кривые зависимости степени повреждения эмбриональных тканей от продолжительности генотоксического действия тератогена). AUCt2 – t1 позволяет оценить вклад фактора продолжительности действия тератогена в реализации масштаба генотоксического поражения в отдельных клетках плацент и эмбрионов.
Биохимические и гормональные показатели амниотической жидкости /крови	абсолютные значения концентрации гормонов и биохимических показателей	Параметры, характеризующие молекулярно-клеточный ответ на фармакологическое действие и, предполагаемую инициацию процессов метаболических нарушений у экспериментальных моделей животных.
Пороки развития	частота грубых пороков развития, выраженная в процентах	Показатели эмбриотоксичности, характеризующие тератогенный эффект (пороки развития), основанный на эмпирических наблюдениях в оригинальных экспериментах (органный уровень животноймодели).
Когнитивный индекс (h)	в соответствие с принципами определения индекса Хирша $N(q) \approx const \times q^{-1}$	Параметр модели, характеризующий способность к обучению у потомства экспериментальных моделей. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)

Продолжение таблицы К.1

Параметры, которые могут применяться для оценки WoE и IV генотоксичности, эмбрио- и фетотоксичности ЛС	Математические модели и статистические характеристики, использованные для преобразования ключевых факторов риска при оценке генотоксичности, эмбриотоксичности ЛС для расчета WoE и IV	Основание выбора ключевых факторов риска (целевых параметров) для расчета WoE и IV генотоксичности, эмбрио- и фетотоксичности ЛС (интерпретация)
Нарушение формирования кратковременной памяти	частота случаев нарушения кратковременной памяти в группе	Параметр модели, характеризующий фактор снижающий способность к обучению у потомства экспериментальных моделей. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)
Нарушение формирования долговременной памяти	частота случаев нарушения долговременной памяти в группе	Параметр, характеризующий фактор снижающий способность к обучению у потомства экспериментальных моделей. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)
Индекс локомоторной активности (тест КЛ)	отношение суммарного числа переходов ("заходов в открытый рукав", "заходов в закрытый рукав" и "заходов в центр лабиринта") к общему числу всех произведенных актов за время тестирования	Параметр модели, характеризующий особенности двигательной активности потомства моделей при оценке их эмоционально-поведенческого статуса. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)
Индекс тревожности (тест КЛ)	отношение времени нахождения в закрытом рукаве лабиринта к суммарному времени нахождения в открытом пространстве	Параметр модели, характеризующий выраженность тревоги и фобического компонента у крыс в условиях незнакомой среды при оценке их эмоционально-поведенческого статуса. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)

Продолжение таблицы К.1

Индекс эмоциональной напряженности	отношение числа актов вегетативных показателей страха к числу актов, характеризующих положительную реакцию адаптации в новой обстановке	Параметр модели, характеризующий выраженность тревоги и фобического компонента у крыс в условиях незнакомой среды при оценке их эмоционально-поведенческого статуса. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)
Индекс ориентировочно-исследовательской активности на фоне эмоциональной напряженности	отношение суммы актов спонтанной двигательной активности и ориентировочно-исследовательской активности к суммарному числу всех зарегистрированных актов за время тестирования в ОП	Параметр модели, характеризующий ориентировочно-исследовательскую активность в незнакомой среде при оценке эмоционально-исследовательского статуса. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)
Вегетативный показатель пассивного страха	сумма актов замирания и дефекаций в процессе тестирования (абс. зн)	Параметр модели, характеризующий физиологическую реакцию страха и способность крыс к избавлению от опасности в условиях агрессивной среды. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)
Частота случаев иммобилизации	число актов замирания в процессе тестирования (%)	Параметр модели, характеризующий физиологическую реакцию страха и способность принимать решение в условиях опасности. Показатель влияния отдаленных последствий эмбриотоксичности (оценка постнатальных отклонений)

ПРИЛОЖЕНИЕ Л. Анализ WoE и IV в концепции "сопряженности процессов в многоуровневых биологических системах".

Таблица Л.1 – Анализ WoE и IV: оценка тератогенного воздействия на молекулярно-клеточном уровне с использованием модели ЦФА

Показатель генотоксичности	Модель ЦФА				ЦФА + Ф в дозе 1 мг/кг				ЦФА + Ф в дозе 10 мг/кг				ЦФА + Ф в дозе 100 мг/кг			
	количество клеток	WoE	IV	ND	количество клеток	WoE	IV	ND	количество клеток	WoE	IV	ND	количество клеток	WoE	IV	ND
Плаценты																
Суммарная частота клеток с ДНК-комет 10-50%	1430	0,018	0,000	2,059	1189	-0,164	0,014	1,972	942	-0,590	0,188	1,798	831	-0,686	0,268	1,716
Апоптотические кометы, абс. зн	1430	-0,018	0,000	2,043	1189	0,176	0,015	2,122	942	0,753	0,240	2,438	831	1,038	0,405	2,281
Частная оценка WoE и IV	2860	0,829	0,000	2,623	2378	0,840	0,014	2,473	1884	0,739	0,214	2,387	1662	1,009	0,337	2,578
Эмбрионы																
Суммарная частота клеток с ДНК-комет 10-50%	1729	-0,641	0,234	1,727	2031	-0,579	0,198	1,709	1231	-0,417	0,100	1,723	833	-0,552	0,179	1,716
Апоптотические кометы, абс. зн	1729	0,955	0,349	2,223	2031	0,934	0,319	1,998	1231	0,598	0,144	1,869	833	0,863	0,280	1,989
Частная оценка WoE и IV	3458	1,063	0,291	2,800	4062	1,479	0,259	2,873	2462	1,774	0,122	3,002	1666	1,480	0,229	2,865
Комплексная оценка WoE и IV	6318	0,954	0,146	2,710	6440	1,217	0,137	2,665	4346	1,252	0,168	2,677	3328	1,230	0,283	2,718

Таблица Л.2 – Анализ WoE и IV: оценка тератогенного воздействия на молекулярно-клеточном уровне с использованием модели ГГ

Показатель генотоксичности (биологический образец)	Модель ГГ				ГГ + Ф в дозе 1 мг/кг				ГГ + Ф в дозе 10 мг/кг			
	количество клеток	WoE	IV	ND	количество клеток	WoE	IV	ND	количество клеток	WoE	IV	ND
Плаценты												
Суммарная частота клеток с ДНК-комет 10-50%	3866	-0,516	0,161	1,691	2163	-0,527	0,172	1,678	2270	-0,674	0,300	1,657
Апоптотические кометы, абс. зн	3866	0,871	0,272	1,842	2163	0,958	0,313	1,791	2270	1,749	0,777	1,801
Частная оценка WoE и IV	7732	1,992	0,217	2,663	4326	2,301	0,242	2,649	4540	2,370	0,538	2,651
Эмбрионы												
Суммарная частота клеток с ДНК-комет 10-50%	4355	-0,544	0,185	1,673	2958	-0,654	0,288	1,654	2894	-0,688	0,327	1,651
Апоптотические кометы, абс. зн	4355	1,033	0,352	1,783	2958	1,865	0,823	1,732	2894	2,427	1,152	1,723
Частная оценка WoE и IV	8710	2,376	0,269	2,769	5916	2,955	0,555	2,770	5788	3,091	0,739	2,772
Комплексная оценка WoE и IV	16442	2,181	0,243	2,715	10242	2,633	0,399	2,709	10328	2,717	0,639	2,711

Таблица Л.3 – Анализ WoE и IV: оценка тератогенного воздействия на молекулярно-клеточном уровне с использованием модели ПА

Показатель генотоксичности (биологический образец)	Модель ПА				ПА + Ф в дозе 1 мг/кг				ПА + Ф в дозе 10 мг/кг			
	количество клеток	WoE	IV	ND	количество клеток	WoE	IV	ND	количество клеток	WoE	IV	ND
						Плаценты						
Суммарная частота клеток с ДНК-комет 10--50%	2392	-0,722	0,307	1,686	2668	-0,809	0,413	1,645	2230	-0,695	0,309	1,662
Апоптотические кометы, абс. зн	2392	1,245	0,530	2,172	2668	2,007	1,025	2,048	2230	1,597	0,709	1,895
Частная оценка WoE и IV	4784	1,211	0,418	2,588	5336	1,540	0,719	2,650	4460	1,914	0,509	2,639
						Эмбрионы						
Суммарная частота клеток с ДНК-комет 10--50%	3296	-0,799	0,408	1,645	2929	-0,807	0,429	1,641	2554	-0,714	0,343	1,651
Апоптотические кометы, абс. зн	3296	2,098	1,072	2,002	2929	2,646	1,406	1,938	2554	2,245	1,080	1,793
Частная оценка WoE и IV	6592	1,651	0,740	2,817	5858	1,853	0,917	2,782	5108	2,456	0,712	2,789
Комплексная оценка WoE и IV	11376	1,451	0,579	2,700	11194	1,696	0,818	2,715	9568	2,174	0,610	2,713

Таблица Л.4 – Анализ WoE и IV: оценка тератогенного воздействия на молекулярно-клеточном уровне с использованием модели СД

Показатель генотоксичности (биологический образец)	Модель СД				СД + Ф в дозе 1 мг/кг				СД + Ф в дозе 10 мг/кг				СД + Ф в дозе 50 мг/кг			
	количество клеток	WoE	IV	ND	количество клеток	WoE	IV	ND	количество клеток	WoE	IV	ND	количество клеток	WoE	IV	ND
Плаценты																
Суммарная частота клеток с ДНК-комет 10-50%	2950	-0,785	0,398	1,647	1472	-0,638	0,263	1,663	2859	-0,772	0,398	1,645	1159	-0,557	0,199	1,663
Апоптотические кометы, абс. зн	2950	2,159	1,096	1,958	1472	1,469	0,607	1,803	2859	2,611	1,347	1,869	1159	1,157	0,413	1,738
Частная оценка WoE и IV	5900	1,769	0,747	2,857	2944	2,326	0,435	2,652	5718	2,091	0,872	2,630	2318	2,788	0,306	2,678
Эмбрион																
Суммарная частота клеток с ДНК-комет 10-50%	2908	-1,013	0,635	1,588	2292	-0,744	0,389	1,647	1560	-0,523	0,176	1,655	1228	-0,450	0,125	1,660
Апоптотические кометы, абс. зн	2908	3,729	2,338	2,295	2292	4,818	2,517	1,742	1560	1,093	0,369	1,682	1228	0,796	0,222	1,690
Частная оценка WoE и IV	5816	1,225	1,486	2,585	4584	2,919	1,453	2,762	3120	3,727	0,273	2,889	2456	3,459	0,174	2,757
Комплексная оценка WoE и IV	11716	1,476	1,117	2,717	7528	2,650	0,944	2,706	8838	2,450	0,573	2,756	4774	3,082	0,240	2,717

Таблица Л.5 – Анализ WoE и IV: оценка тератогенного воздействия на молекулярно-клеточном уровне с использованием модели ТО

Показатель генотоксичности (биологический образец)	Модель ТО				ТО + Ф в дозе 1 мг/кг				ТО + Ф в дозе 10 мг/кг			
	количество клеток	WoE	IV	ND	количество клеток	WoE	IV	ND	количество клеток	WoE	IV	ND
Плаценты												
Суммарная частота клеток с ДНК-комет 10--50%	1490	-0,767	0,376	1,652	2058	-0,708	0,337	1,652	2104	-0,782	0,407	1,644
Апоптотические кометы, абс. зн	1490	1,912	0,937	1,972	2058	2,153	1,024	1,795	2104	2,666	1,389	1,884
Частная оценка WoE и IV	2980	1,711	0,656	2,630	4116	2,442	0,680	2,648	4208	2,036	0,898	2,674
Эмбрионы												
Суммарная частота клеток с ДНК-комет 10--50%	2630	-0,743	0,366	1,650	4026	-0,699	0,339	1,650	4052	-0,768	0,401	1,645
Апоптотические кометы, абс. зн	2630	2,213	1,090	1,858	4026	2,691	1,306	1,722	4052	3,016	1,573	1,831
Частная оценка WoE и IV	5260	2,117	0,728	2,770	8052	3,115	0,823	2,755	8104	2,278	0,987	2,742
Комплексная оценка WoE и IV	8240	1,955	0,692	2,699	12168	2,840	0,751	2,701	12312	2,190	0,943	2,708

Таблица Л.6 – Анализ WoE и IV: оценка тератогенного воздействия на органном - организменном уровне с использованием модели ЦФА

ВПР	Модель ЦФА				ЦФА + Ф в дозе 1 мг/кг				ЦФА + Ф в дозе 10 мг/кг				ЦФА + Ф в дозе 100 мг/кг			
	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND
Внешние аномалии развития																
Менингоэнцефалоцеле	69	-2,021	0,197	1,036	85	1,150	0,115	1,221	93	1,122	0,120	1,771	86	1,524	0,195	1,209
Краниошизис	69	-3,889	0,461	1,006	85	-0,328	0,009	1,103	93	1,277	0,153	1,819	86	-0,095	0,001	1,103
Микроцефалия	69	-0,429	0,013	1,139	85	1,954	0,295	1,271	93	-4,192	0,676	1,009	86	7,087	1,507	1,280
Экзофтальм	69	-0,951	0,056	1,093	85	0,687	0,042	1,184	93	-2,344	0,328	1,055	86	7,087	1,507	1,280
Микрогнатия верх. челюсти	69	0,534	0,021	1,252	85	1,954	0,295	1,271	93	-2,772	0,412	1,036	86	4,068	0,831	1,273
Микрогнатия нижн. челюсти	69	0,068	0,000	1,194	85	1,954	0,295	1,271	93	-2,772	0,412	1,036	86	4,068	0,831	1,273
Макроглоссия языка	69	1,089	0,084	1,321	85	2,136	0,340	1,280	93	-4,192	0,676	1,009	86	7,087	1,507	1,280
Ахейрия	69	1,298	0,117	1,344	85	4,761	0,981	1,328	93	-2,033	0,267	1,074	86	7,087	1,507	1,280
Аподия	69	-0,173	0,002	1,166	85	1,792	0,255	1,262	93	-0,412	0,016	1,307	86	3,650	0,730	1,269
Олигодактилия пер. конечностей	69	3,421	0,541	1,478	85	2,345	0,394	1,288	93	-1,241	0,121	1,154	86	3,650	0,730	1,269
Олигодактилия зад. конечностей	69	1,372	0,129	1,352	85	1,871	0,274	1,267	93	0,352	0,012	1,521	86	2,149	0,348	1,237
Эвентерация	69	0,895	0,058	1,297	85	1,575	0,204	1,250	93	-1,679	0,199	1,103	86	4,773	0,996	1,276
Тератома	69	-1,851	0,172	1,042	85	0,988	0,086	1,208	93	-1,400	0,148	1,133	86	2,149	0,348	1,237
Общая частота эмбрионов с внешними аномалиями развития	69	-3,889	0,461	1,006	85	-0,381	0,012	1,099	93	3,198	0,668	2,194	86	-0,452	0,017	1,081
Частная оценка WoE и IV		-0,330	0,165	1,186		1,009	0,257	1,234		-0,958	0,300	1,259		1,831	0,790	1,237

Продолжение таблицы Л.6

ВПР	Модель ЦФА				ЦФА + Ф в дозе 1 мг/кг				ЦФА + Ф в дозе 10 мг/кг				ЦФА + Ф в дозе 100 мг/кг			
	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND
Аномалии внутренних органов																
Гидроцефалия двусторонняя	27	-0,545	0,047	1,296	38	1,061	0,156	1,449	28	-0,819	0,107	1,221	41	0,263	0,011	1,261
Гидроцефалия односторонняя	27	1,630	0,384	1,884	38	3,183	0,818	1,557	28	3,224	0,961	1,821	41	2,535	0,499	1,325
Гидроцефалия 3-го желудочка	27	-0,545	0,047	1,296	38	1,061	0,156	1,449	28	0,676	0,072	1,525	41	-0,271	0,013	1,226
Дисплазия сердца	27	0,523	0,045	1,585	38	-1,081	0,199	1,168	28	0,676	0,072	1,525	41	0,610	0,052	1,279
Расщепление неба	27	0,523	0,045	1,585	38	-0,533	0,049	1,240	28	-0,819	0,107	1,221	41	0,263	0,011	1,261
Частота эмбрионов с аномалиями внутренних органов	27	-1,931	0,455	1,090	38	-1,749	0,482	1,101	28	-1,863	0,466	1,093	41	-1,498	0,473	1,127
Частная оценка WoE и IV		-0,148	0,171	1,433		0,427	0,310	1,317		0,071	0,298	1,380		1,154	0,177	1,245

Продолжение таблицы Л.6

ВПР	Модель ЦФА				ЦФА + Ф в дозе 1 мг/кг				ЦФА + Ф в дозе 10 мг/кг				ЦФА + Ф в дозе 100 мг/кг			
	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND
Аномалии костной системы																
Акрания	42	-2,883	0,318	1,022	47	0,119	0,001	1,160	65	1,125	0,075	1,139	45	1,376	0,103	1,137
Дисморфия челюсти	42	-1,421	0,117	1,090	47	-0,572	0,028	1,113	65	0,225	0,004	1,122	45	-0,011	0,000	1,113
Отсутствие затыл. костей	42	-2,883	0,318	1,022	47	-0,835	0,059	1,096	65	0,953	0,057	1,137	45	-1,308	0,184	1,069
Расширение затыл. отверстия	42	-2,883	0,318	1,022	47	-4,187	0,818	1,005	65	-2,989	0,855	1,020	45	-2,955	0,895	1,022
Ретардация затыл. костей	42	-2,883	0,318	1,022	47	0,119	0,001	1,160	65	-2,121	0,472	1,041	45	-0,669	0,044	1,092
Сколиоз	42	-0,086	0,001	1,295	47	0,603	0,028	1,190	65	0,802	0,042	1,134	45	2,521	0,242	1,143
Спино-бифидо	42	-0,206	0,003	1,267	47	-0,058	0,000	1,148	65	0,132	0,001	1,119	45	2,521	0,242	1,143
Раздвоение точек окост. грудины	42	1,418	0,190	1,788	47	-0,231	0,005	1,136	65	1,563	0,127	1,144	45	-0,363	0,012	1,102
Хондродисплазия пястны	42	1,021	0,098	1,641	47	1,082	0,082	1,215	65	1,324	0,098	1,142	45	1,376	0,103	1,137
Хондродисплазия плюсны	42	1,316	0,164	1,750	47	0,950	0,065	1,208	65	0,430	0,014	1,127	45	1,064	0,068	1,133
Частная оценка WoE и IV		-0,830	0,173	1,316		0,358	0,100	1,152		1,161	0,155	1,116		1,264	0,172	1,113
Комплексная оценка WoE и IV		-0,459	0,170	1,308		0,740	0,222	1,233		-0,148	0,251	1,247		1,564	0,379	1,197

Таблица Л.7 – Анализ WoE и IV: оценка тератогенного воздействия на органном - организменном уровне с использованием модели ГГ

ВПР	Модель ГГ				ГГ + Ф в дозе 1 мг/кг				ГГ + Ф в дозе 10 мг/кг			
	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND
Аномалии внутренних органов												
Гидроцефалия двусторонняя	54	0,140	0,005	1,359	28	-0,554	0,092	1,305	46	-0,117	0,004	1,315
Гидроцефалия односторонняя	54	0,916	0,153	1,396	28	1,643	0,381	1,408	46	0,869	0,134	1,342
Гидроцефалия 3-го желудочка	54	0,470	0,047	1,377	28	1,643	0,381	1,408	46	0,869	0,134	1,342
Частота эмбрионов с аномалиями внутренних органов	54	-0,916	0,275	1,271	28	-0,906	0,270	1,272	46	-0,808	0,224	1,280
Частная оценка WoE и IV		1,609	0,120	1,350		1,653	0,281	1,347		2,222	0,124	1,319
Аномалии костной системы												
Отсутствие затыл. костей	60	2,264	0,540	1,734	45	2,467	0,555	1,572	53	2,083	0,433	1,547
Расширение затыл. отверстия	60	3,011	0,804	1,788	45				53	3,773	0,949	1,604
Ретардация затыл. костей	60	0,995	0,133	1,550	45	2,155	0,457	1,555	53	0,751	0,075	1,413
Хондродисплазия пястны	60	-1,219	0,186	1,142	45	-1,300	0,223	1,126	53	-0,843	0,100	1,178
Хондродисплазия плюсны	60	-1,427	0,245	1,119	45	-1,300	0,223	1,126	53	-1,203	0,194	1,136
Частная оценка WoE и IV		-0,067	0,330	1,344		0,172	0,401	1,301		0,178	0,292	1,300
Комплексная оценка WOE и IV		0,415	0,225	1,347		0,492	0,341	1,324		0,677	0,208	1,310

Таблица Л.8 – Анализ WoE и IV: оценка тератогенного воздействия на органном - организменном уровне с использованием модели ПА

ВПР	Модель ПА				ПА + Ф в дозе 1 мг/кг				ПА + Ф в дозе 10 мг/кг			
	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND
Аномалии внутренних органов												
Гидроцефалия двусторонняя	43	0,149	0,004	1,287	33	0,251	0,010	1,253	37	0,297	0,013	1,191
Гидроцефалия односторонняя	43	1,019	0,135	1,352	33	1,050	0,133	1,285	37	0,297	0,013	1,191
Гидроцефалия 3-го желудочка	43	0,036	0,000	1,277	33	0,059	0,001	1,242	37	0,297	0,013	1,191
Дисплазия сердца	43	-0,375	0,025	1,236	33	-0,113	0,002	1,232	37	0,297	0,013	1,191
Расщепление неба	43	0,268	0,011	1,298	33	0,059	0,001	1,242	37	-0,424	0,037	1,185
Частота эмбрионов с аномалиями внутренних органов	43	-0,753	0,105	1,196	33	-0,822	0,136	1,182	37	-0,424	0,037	1,185
Частная оценка WoE и IV		0,800	0,047	1,273		1,253	0,047	1,239		3,287	0,021	1,189
Аномалии костной системы												
Отсутствие затыл. костей	70	0,273	0,015	1,487	46	1,455	0,335	1,700	42	1,925	0,512	1,709
Расширение затыл. отверстия	70	1,944	0,533	1,765	46	2,829	0,901	1,820	42	3,387	1,100	1,783
Ретардация затыл. костей	70	1,795	0,471	1,749	46	3,544	1,191	1,845	42	3,387	1,100	1,783
Хондродисплазия пястны	70	-1,639	0,483	1,135	46	-4,069	1,800	1,014	42	-4,040	1,849	1,014
Хондродисплазия плюсны	70	-1,639	0,483	1,135	46	-4,069	1,800	1,014	42	-4,040	1,849	1,014
Частная оценка WoE и IV		0,253	0,397	1,427		0,262	1,205	1,425		0,327	1,282	1,411
Комплексная оценка WoE и IV		0,476	0,222	1,348		0,679	0,626	1,329		1,253	0,651	1,295

Таблица Л.9 – Анализ WoE и IV: оценка тератогенного воздействия на органном - организменном уровне с использованием модели СД

ВПР	Модель СД				СД + Ф в дозе 1 мг/кг				СД + Ф в дозе 10 мг/кг				СД + Ф в дозе 50 мг/кг			
	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND
Аномалии внутренних органов																
Гидроцефалия двусторонняя	52	-0,236	0,015	1,399	31	-0,324	0,030	1,306	31	-0,142	0,005	1,300	36	-	-	-
Гидроцефалия 3-го желудочка	52	0,776	0,126	1,549	31	0,441	0,041	1,332	31	-0,142	0,005	1,300	36	-	-	-
Дисплазия сердца	52	-0,152	0,006	1,413	31	0,441	0,041	1,332	31	0,585	0,066	1,312	36	-	-	-
Частота эмбрионов с аномалиями внутренних органов	52	-0,236	0,015	1,399	31	-0,324	0,030	1,306	31	-0,142	0,005	1,300	36	-	-	-
Частная оценка WoE и IV		0,788	0,040	1,439		2,234	0,035	1,319		2,816	0,021	1,303		-	-	-
Аномалии костной системы																
Отсутствие затыл. костей	76	4,437	3,765	46,50	56	3,822	3,136	44,156	63	3,504	1,027	1,591	9	-	-	-
Расширение затыл. отверстия	76	-2,366	0,538	1,111	56	-1,308	0,228	1,338	63	3,504	1,027	1,591	9	-	-	-
Ретардация затыл. костей	76	-2,366	0,538	1,111	56	-1,308	0,228	1,338	63	3,504	1,027	1,591	9	-	-	-
Хондродисплазия пястны	76	-1,214	0,203	1,371	56	-2,750	0,649	1,076	63	-2,281	0,987	1,079	9	-0,439	0,045	1,244
Хондродисплазия плюсны	76	-2,366	0,538	1,111	56	-2,750	0,649	1,076	63	-2,415	1,079	1,070	9	-0,439	0,045	1,244
Частная оценка WoE и IV		-1,245	1,116	2,445		-1,257	0,978	2,468		0,623	1,030	1,360		1,253	0,000	1,379
Комплексная оценка WoE и IV		-0,457	0,578	1,876		-0,279	0,507	1,804		1,013	0,525	1,331		2,833	0,000	1,279

Таблица Л.10 – Анализ WoE и IV: оценка тератогенного воздействия на органном - организменном уровне с использованием модели ТО

ВПР	Модель ТО				ТО + Ф в дозе 1 мг/кг				ТО + Ф в дозе 10 мг/кг			
	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND	количество эмбрионов	WoE	IV	ND
Аномалии внутренних органов												
Гидроцефалия двусторонняя	85	0,0821	0,0011	1,1869	63	-	-	-	63	-	-	-
Гидроцефалия односторонняя	85	-0,3355	0,0221	1,1845	63	-	-	-	63	-	-	-
Гидроцефалия 3-го желудочка	85	0,7872	0,0725	1,1894	63	-	-	-	63	-	-	-
Дисплазия сердца	85	0,7872	0,0725	1,1894	63	-	-	-	63	-	-	-
Расщепление неба	85	0,7872	0,0725	1,1894	63	-	-	-	63	-	-	-
Частота эмбрионов с аномалиями внутренних органов	85	-0,8711	0,1948	1,1796	63	-	-	-	63	-	-	-
Частная оценка WoE и IV		3,644	0,073	1,187		-	-	-		-	-	-
Аномалии костной системы												
Отсутствие затыл. костей	93	1,6141	0,4152	1,8350	74	2,3133	0,4682	1,2914	75	1,1940	0,2073	1,4151
Расширение затыл. отверстия	93	-2,1251	0,7007	1,0882	74	-0,7673	0,1553	1,2210	75	-1,2267	0,3517	1,1804
Ретардация затыл. костей	93	-0,9078	0,1583	1,2496	74	-0,4312	0,0436	1,2382	75	-0,6358	0,0903	1,2496
Хондродисплазия пястны	93	0,6753	0,0863	1,6352	74	1,6064	0,2845	1,2869	75	1,5111	0,3021	1,4299
Хондродисплазия плюсны	93	0,6257	0,0745	1,6227	74	-0,3349	0,0254	1,2426	75	0,2960	0,0163	1,3506
Частная оценка WoE и IV		0,116	0,287	1,459		1,977	0,195	1,256		0,931	0,194	1,322
Комплексная оценка WoE и IV		1,164	0,180	1,3159		-	-	-		-	-	-

Таблица Л.11 – Анализ WoE и IV: оценка тератогенного воздействия на социально - поведенческом уровне с использованием модели ГГ

Поведенческие тесты	Модель ГГ				ГГ + Ф в дозе 1 мг/кг				ГГ + Ф в дозе 10 мг/кг			
	количество животных F1	WoE	IV	ND	количество животных F1	WoE	IV	ND	количество животных F1	WoE	IV	ND
Снижение когнитивного индекса	20	-2,325	0,613	1,085	20	0,405	0,030	1,423	20	-0,097	0,002	1,310
Нарушение формирования кратковременной памяти	20	-0,480	0,042	1,504	20	0,762	0,097	1,459	20	2,000	0,456	1,443
Нарушение формирования долговременной памяти	20	0,418	0,037	2,085	20	1,986	0,462	1,535	20	2,000	0,456	1,443
Отклонение от нормы индекса вегетативный показатель пассивного страха	20	0,214	0,009	1,921	20	-2,927	1,641	1,052	20	-2,679	1,515	1,060
Частота случаев иммобилизации	20	1,025	0,225	2,663	20	0,762	0,097	1,459	20	0,790	0,102	1,388
Комплексная оценка WoE и IV	100	-0,619	0,185	1,771	100	0,847	0,465	1,374	100	0,944	0,506	1,320

Таблица Л.12 – Анализ WoE и IV: оценка тератогенного воздействия на социально - поведенческом уровне с использованием модели ПА

Поведенческие тесты	Модель ПА				ПА + Ф в дозе 1 мг/кг				ПА + Ф в дозе 10 мг/кг			
	количество животных F1	WoE	IV	ND	количество животных F1	WoE	IV	ND	количество животных F1	WoE	IV	ND
Снижение когнитивного индекса	20	-0,135	0,004	1,325	20	0,451	0,041	1,378	20	1,728	0,333	1,336
Нарушение формирования кратковременной памяти	20	0,981	0,153	1,444	20	0,451	0,041	1,378	20	1,728	0,333	1,336
Нарушение формирования долговременной памяти	20	1,443	0,292	1,476	20	2,009	0,418	1,356	20	1,728	0,333	1,336
Отклонение от нормы индекса вегетативный показатель пассивного страха	20	-1,852	0,732	1,114	20	-3,880	2,329	1,016	20	-2,603	2,008	1,079
Частота случаев иммобилизации	20	0,345	0,022	1,383	20	2,009	0,418	1,356	20	1,728	0,333	1,336
Комплексная оценка WoE и IV	100	0,754	0,241	1,342	100	0,935	0,650	1,288	100	1,216	0,668	1,280

Таблица Л.13 – Анализ WoE и IV: оценка тератогенного воздействия на социально - поведенческом уровне с использованием модели СД

Поведенческие тесты	Модель СД				СД + Ф в дозе 10 мг/кг				СД + Ф в дозе 50 мг/кг			
	количество животных F1	WoE	IV	ND	количество животных F1	WoE	IV	ND	количество животных F1	WoE	IV	ND
Снижение когнитивного индекса	20	-1,202	0,227	1,245	20	-0,983	0,195	1,223	20	-0,553	0,066	1,269
Нарушение формирования кратковременной памяти	20	0,332	0,023	1,930	20	0,255	0,013	1,453	20	0,981	0,153	1,444
Нарушение формирования долговременной памяти	20	0,127	0,003	1,794	20	2,580	0,768	1,726	20	0,981	0,153	1,444
Отклонение от нормы индекса вегетативный показатель пассивного страха	20	-0,854	0,125	1,339	20	-3,308	1,477	1,029	20	-1,601	0,559	1,139
Частота случаев иммобилизации	20	1,151	0,277	2,585	20	2,580	0,768	1,726	20	0,981	0,153	1,444
Комплексная оценка WoE и IV	100	-0,532	0,131	1,717	100	0,364	0,644	1,404	100	0,754	0,217	1,342

Таблица Л.14 – Анализ WoE и IV: оценка тератогенного воздействия на социально - поведенческом уровне с использованием модели ТО

Поведенческие тесты (контроль)	Модель ТО				ТО + Ф в дозе 1 мг/кг				ТО + Ф в дозе 10 мг/кг			
	количество животных F1	WoE	IV	ND	количество животных F1	WoE	IV	ND	количество животных F1	WoE	IV	ND
Снижение когнитивного индекса	20	-2,236	0,566	1,096	20	1,736	0,353	1,378	23	-0,307	0,020	1,275
Нарушение формирования кратковременной памяти	20	-0,390	0,028	1,583	20	1,736	0,353	1,378	23	1,957	0,425	1,397
Нарушение формирования долговременной памяти	20	0,089	0,002	1,902	20	1,736	0,353	1,378	23	1,957	0,425	1,397
Отклонение от нормы индекса вегетативный показатель пассивного страха	20	0,303	0,019	2,085	20	-4,153	3,377	1,017	23	-2,175	1,171	1,095
Частота случаев иммобилизации	20	1,114	0,272	3,010	20	1,736	0,353	1,378	23	1,218	0,207	1,376
Комплексная оценка WoE и IV	100	-0,708	0,177	1,833	100	1,208	0,958	1,297	115	1,134	0,450	1,303

Таблица Л.15 – Сводная таблица WoE и IV по результатам анализа данных о тератогенных эффектах, индуцированных экспериментальными тератогенами на разных биологических уровнях

Биологический уровень организации	Показатель повреждённости (аномалии)	Биологический образец	Группа	Коэффициент WoE	Коэффициент IV	Прогностическая способность WoE	Прогностическая способность IV
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ЦФА	0,829	0,000	2	0
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ТО	1,711	0,656	3	0
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ПА	1,211	0,418	3	3
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	ГГ	1,992	0,217	3	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки плаценты	СД	1,769	0,747	3	0
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ЦФА	1,063	0,291	3	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ТО	2,117	0,728	4	0
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ПА	1,651	0,740	3	0
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	ГГ	2,376	0,269	4	2
молекулярно - клеточный	повреждение ДНК	клетки эмбрионов	СД	1,225	1,486	3	0
органный - организменный	внешние аномалии	эмбрионы	ЦФА	-0,330	0,165	1	2
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ЦФА	-0,148	0,171	1	2
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ТО	3,644	0,073	4	1
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ПА	0,800	0,047	2	1
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	ГГ	1,609	0,120	3	2
органный - организменный	внутренних органов	эмбрионы	СД	0,788	0,040	2	1
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ЦФА	-0,830	0,173	2	2
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ТО	0,116	0,287	3	2
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ПА	0,747	0,320	2	3
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	ГГ	-0,067	0,330	1	3
органный - организменный	костной системы	эмбрионы	СД	-1,245	1,116	3	0
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1	ТО	-0,708	0,177	2	2
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1	ПА	0,754	0,241	2	2
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1	ГГ	-0,619	0,185	2	2
социально - поведенческий	когнитивные аномалии	потомство F1	СД	-0,532	0,131	2	2