

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex>

Таблица 1. Результаты исследования генотоксичности торфяного дыма и антигенотоксической активности фабомотизола в клетках эмбрионов крыс (стандартная методика¹)

Table 1. Study of peat smoke genotoxicity and fabomotizole antigenotoxic activity in rat embryo cells (standard procedure¹)

Группа животных (экспериментальная модель) <i>Group (experimental model)</i>	Количество эмбрионов/клеток в анализе ДНК-комет, ед.* <i>Number of embryos/cells in the DNA-comet assay, abs.*</i>	% ДНК в хвосте <i>DNA % in the tail</i> Me [Q25%; Q75%]
Контрольная группа (интактные животные) <i>Control (intact animals)</i>	20/5845	2,15 [1,25; 3,45]
Воздействие торфяного дыма <i>Peat smoke</i>	24/9918	9,55 [7,8; 12,15]**
Воздействие торфяного дыма + фабомотизол в дозе 1 мг/кг <i>Peat smoke + fabomotizole 1 mg/kg</i>	24/7708	3,85 [2,6; 5,15]**#
Воздействие торфяного дыма + фабомотизол в дозе 10 мг/кг <i>Peat smoke + fabomotizole 10 mg/kg</i>	20/5514	3,85 [2,7; 6,9]**#

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

* В качестве биологического образца использовали гомогенаты эмбриональных тканей крыс из расчета целый эмбрион = 1 образец (статистическая единица).

** Различия с контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$).

Различия с группой животных, подвергшихся воздействию торфяного дыма, статистически значимы ($p < 0,05$).

* Rat embryonic tissue homogenates were used as a biological sample (whole embryo = 1 sample, statistical unit).

** Statistically significant difference compared to the control ($p < 0,05$).

Statistically significant difference compared to peat smoke ($p < 0,05$).

¹ Дурнев АД, Меркулов ВА, Жанатаев АК и др. Методические рекомендации по оценке ДНК-повреждений методом щелочного гель-электрофореза отдельных клеток в фармакологических исследованиях. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 115–28.

Таблица 2. Результаты исследования антитератогенных свойств фабомотизола в условиях эмбриотоксического действия торфяного дыма на костно-хрящевую систему эмбрионов крыс (стандартная методика²⁾)^а

Table 2. Study results of fabomotizole antiteratogenic properties for embryotoxic effects of peat smoke on the osteochondral system in rat embryos (standard procedure²⁾)^а

Показатели костной системы <i>Indicators of the bone system</i>	Частота аномалий костно-хрящевой системы эмбрионов, ед. (%) ^а <i>Frequency of abnormalities of the osteochondral system of embryos, abs. (%)^а</i>			
	Контроль <i>Control</i> n=49	Торфяной дым <i>Peat smoke</i> n=53	Торфяной дым + фабомотизол 10 мг/кг <i>Peat smoke + fabomotizole 10 mg/kg</i> n=59	Торфяной дым + фабомотизол 10 мг/кг <i>Peat smoke + fabomotizole 10 mg/kg</i> n=53
Расширение черепных швов <i>Dilation of the cranial sutures</i>	4 (8,2)	29 (54,7)*	15 (25,4)* [#]	21 (39,6)*
Расширение переднего родничка <i>Dilation of the frontal fontanel</i>	1 (2,0)	16 (30,2)	9 (15,25)	14 (26,4)*
Ретардация <i>Retardation</i>	2 (4,08)	39 (73,6)*	24 (40,7)* [#]	25 (47,2)*
Отсутствие затылочной кости <i>No occipital bone</i>	0 (0)	11 (20,8)*	5 (8,5)* [#]	9 (16,9)*
Пястные кости <i>Metacarpal bones</i>	0 (0)	24 (45,3)*	11 (18,6)*	16 (30,2)*
Плюсны <i>Metatarsal bones</i>	2 (4,08)	18 (34)*	14 (23,7)*	19 (35,8)*
Тазовые кости <i>Pelvic bones</i>	0 (0)	18 (34)*	5 (8,4)*	15 (28,3)*
Грудина <i>Sternum</i>	0 (0)	22 (41,5)*	16 (27,12)*	19 (35,8)*

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

^а Данные представлены в формате и с количеством значащих цифр, указанным авторами исследований.

* и [#] – статистически значимое различие по сравнению с контрольной группой и с группой, подвергшейся воздействию торфяного дыма, соответственно. Статистическую значимость различий определяли двусторонне при уровне значимости $p < 0,05$ с использованием критерия χ^2 .

^а The table data are presented in the format and with the number of significant digits specified by the authors of the studies.

* and [#], statistically significant differences compared to the control and peat smoke group, respectively. Statistical significance was determined bilaterally at a significance level of $p < 0.05$ using criterion χ^2 .

² Дурнев АД, Смольникова НМ, Скосырева АМ и др. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 80–93.

Таблица 4. Фармакологическая валидация: проверка качества прогноза коррегирующих свойств фабомотизола у крыс на основе бинарной классификации данных (отрицательных/положительных событий) по группам исследования

Проверка качества прогноза (на основе бинарной классификации отрицательных/положительных событий по выборке*) <i>Verification of the prediction quality (using binary classification of negative/positive events in a sample*)</i>		Тест на генотоксичность (бинаризация по эмбрионам) <i>Genotoxicity test (binarisation by embryos)</i>				Тест на эмбриотоксичность (бинаризация по эмбрионам) <i>Embryotoxicity test (binarisation by embryos)</i>			
		Контроль Control n=20	Торфяной дым Peat smoke n=24	Торфяной дым + фабомотизол 1 мг/кг Peat smoke + fabomotizole 1 mg/kg n=24	Торфяной дым + фабомотизол 10 мг/кг Peat smoke + fabomotizole 10 mg/kg n=20	Контроль Control n=49	Торфяной дым Peat smoke n=53	Торфяной дым + фабомотизол 1 мг/кг Peat smoke + fabomotizole 1 mg/kg n=59	Торфяной дым + фабомотизол 10 мг/кг Peat smoke + fabomotizole 10 mg/kg n=53
Показатели оценки качества вероятностей в бинарной классификации** <i>Indicators for assessing quality of probabilities in binary classification**</i>									
Положительное событие, ед. <i>Positive event, abs.</i>		19	0	14	11	45	0	16	15
Отрицательное событие <i>Negative event, abs.</i>		1	24	10	9	4	53	43	38
Ложноположительное событие, ед. <i>False positive event, abs.</i>		10	12	12	10	17,4	18,8	21	18,8
Ложноотрицательное событие, ед. <i>False negative event, abs.</i>		10	12	12	10	31,6	34,2	38	34,2
Точность, % <i>Accuracy, %</i>		22,73	27,27	27,27	22,73	22,9	24,77	27,57	24,77
Прогностическая ценность положительного результата, % <i>Predictive value of a positive result, %</i>		9,09	66,67	45,45	47,37	18,69	73,82	67,19	66,9
Прогностическая ценность отрицательного результата, % <i>Predictive value of a negative result, %</i>		65,52	0	53,85	52,38	58,75	0	29,63	30,49
Чувствительность, % <i>Sensitivity, %</i>		2,27	54,55	22,73	20,45	2,9	38,41	31,16	27,54
Специфичность, % <i>Specificity, %</i>		43,18	0	31,82	25	59,21	0	21,05	19,74
Параметры модели оценки «польза–риск» <i>Parameters of the benefit-risk assessment model</i>									
Весомость доказательств (WOE) <i>Weight of evidence (WOE)</i>		2,94	-5,48	0,34	0,20	2,42	-6,27	-0,99	-0,93
Информационная ценность (IV) <i>Information value (IV)</i>		2,65	5,46	0,06	0,02	2,03	6,26	0,45	0,40
Интерпретация WOE <i>Interpretation WOE</i>		высокая <i>high</i>	высокая <i>high</i>	низкая <i>low</i>	низкая <i>low</i>	высокая <i>high</i>	высокая <i>high</i>	умеренная <i>moderate</i>	умеренная <i>moderate</i>

Проверка качества прогноза (на основе бинарной классификации отрицательных/положительных событий по выборке*) Verification of the prediction quality (using binary classification of negative/positive events in a sample*)	Тест на генотоксичность (бинаризация по эмбрионам) Genotoxicity test (binarisation by embryos)				Тест на эмбриотоксичность (бинаризация по эмбрионам) Embryotoxicity test (binarisation by embryos)			
	Контроль Control n=20	Торфяной дым Peat smoke n=24	Торфяной дым + фабомотизол 1 мг/кг Peat smoke + fabomotizole 1 mg/kg n=24	Торфяной дым + фабомотизол 10 мг/кг Peat smoke + fabomotizole 10 mg/kg n=20	Контроль Control n=49	Торфяной дым Peat smoke n=53	Торфяной дым + фабомотизол 1 мг/кг Peat smoke + fabomotizole 1 mg/kg n=59	Торфяной дым + фабомотизол 10 мг/кг Peat smoke + fabomotizole 10 mg/kg n=53
	сомнительная doubtful	сомнительная doubtful	слабая weak	слабая weak	сомнительная doubtful	сомнительная doubtful	сильная strong	сильная strong
Проверка качества прогноза методом логрегрессии и ROC-анализа Validating prediction quality with log regression and ROC analysis								
- 2 Log-правдоподобие - 2 Log-likelihood	7,941	-	32,601	27,526	27,71	-	68,96	63,15
R-квадрат Кокса и Снелла Cox and Snell R-squared	0,000	-	0,000	0,000	0,00	-	0,00	0,00
R-квадрат Нэйджелкерка Nagelkerke R-squared	0,000	-	0,000	0,000	0,00	-	0,00	0,00
Площадь под кривой (ROC-AUC) Area under the curve (ROC-AUC)	0,500	-	0,500	0,500	0,500	-	0,500	0,500
Интерпретация (ROC-AUC) Interpretation (ROC-AUC)	неудовлетворительное unsatisfactory	-	неудовлетворительное unsatisfactory	неудовлетворительное unsatisfactory	неудовлетворительное unsatisfactory	-	неудовлетворительное unsatisfactory	неудовлетворительное unsatisfactory
SEM	0,303	-	0,122	0,133	0,152	-	0,085	0,089
95% ДИ 95% CI	0,00-1,00	-	0,261-0,739	0,239-0,761	0,202-0,798	-	0,333-0,667	0,326-0,674
Интерпретация (ROC-AUC) по диапазону 95% ДИ Interpretation (ROC-AUC) by 95% CI range	неудовлетворительное/отличное unsatisfactory/excellent	-	неудовлетворительное/хорошее unsatisfactory/good	неудовлетворительное/хорошее unsatisfactory/good	неудовлетворительное/хорошее unsatisfactory/good	-	неудовлетворительное/среднее unsatisfactory/average	неудовлетворительное/среднее unsatisfactory/average
Чувствительность Sensitivity	1,00	-	1,00	1,00	1,00	-	1,00	1,00
1-Специфичность 1-Specificity	1,00	-	1,00	1,00	1,00	-	1,00	1,00
Верно, если больше или равно True if not less than	-1,00	-	0,00	0,00	0,00	-	0,00	0,00

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. «-» - не применимо; 95% ДИ - асимптотический доверительный интервал, в котором предположительно находится среднее значение ROC-AUC по выборочной совокупности; SEM - стандартная ошибка среднего значения ROC-AUC по выборочной совокупности.

° Данные представлены в формате и с количеством значащих цифр, указанным авторами исследований.
* В тесте на генотоксичность положительным событием считали отсутствие генотоксического эффекта, отрицательным - его наличие; в тесте на эмбриотоксичность положительным событием считали отсутствие костно-хрящевых аномалий, отрицательным - их наличие. Расчеты прогностических показателей проводили на основе приведения данных к единой шкале выборочной совокупности по группам исследования.

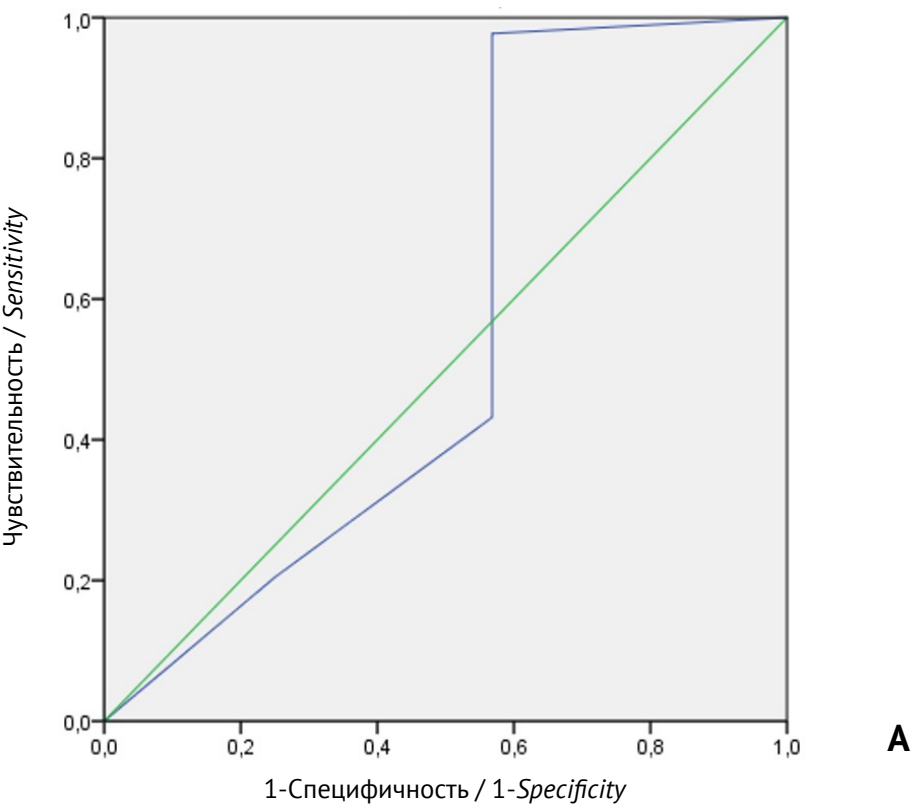
** Анализ четырехпольных таблиц сопряженности (confusion matrix) на основе результатов классификации с использованием регрессионной модели и фактической (объективной) принадлежностью наблюдений к двум классам.

Note. -, not applicable; 95% CI, asymptotic confidence interval that presumably includes the average ROC-AUC for the sample population; SEM, standard error of the mean ROC-AUC value for the set sample.

° The table data are presented in the format and with the number of significant digits specified by the authors of the studies.

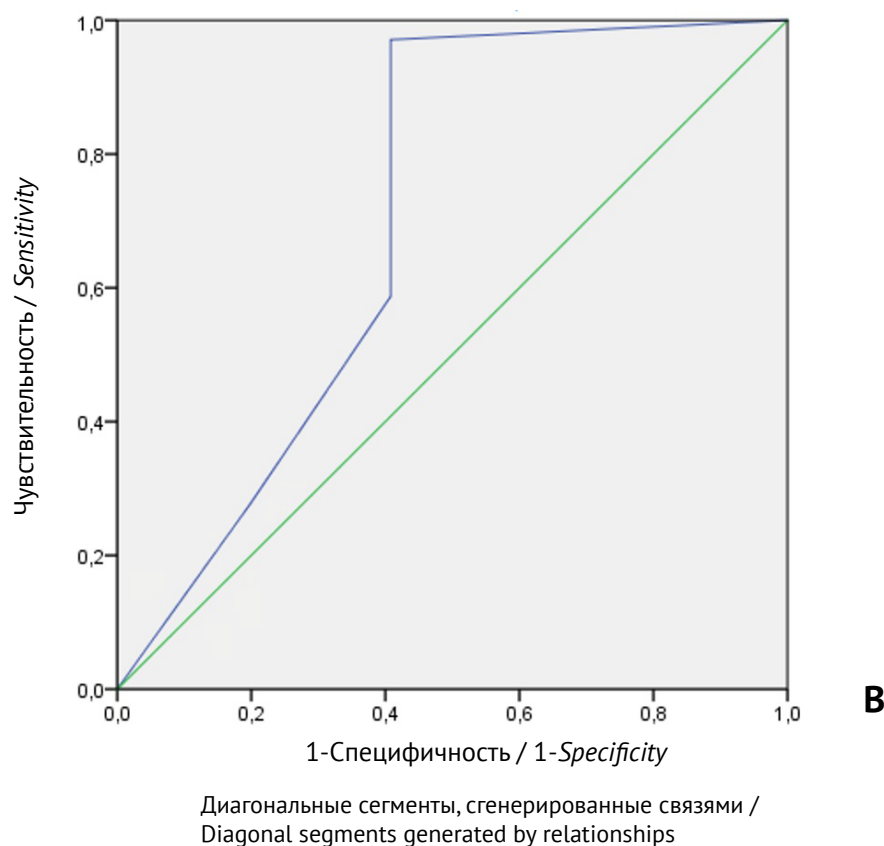
* In genotoxicity test, lack of genotoxic effect was deemed as a positive result, while its absence was recognised as negative result; in embryotoxicity test, lack of osteochondral defects was deemed as a positive result, while their presence was recognised as negative result. Prognostic indicators were calculated by standardising data to a single scale across study groups.

** Analysis of four-field confusion matrices based on classification results using a regression model and actually (objectively) belonging to two classes.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями /
Diagonal segments generated by relationships

Показатель <i>Parameter</i>	Значение <i>Value</i>	Переменные результата проверки: <i>Test result variables:</i>		Координаты кривой <i>Curve coordinates</i>	
Площадь под кривой (AUC) <i>Area under curve</i>	0,554	Верно, если больше или равно ^a <i>True if not less than^a</i>		Чувствительность <i>Sensitivity</i>	1-Специфичность <i>1-Specificity</i>
Стандартная ошибка <i>Standard error</i>	0,066	0,00		1,000	1,000
Асимптотическая значимость (p-значение) <i>Asymptotic significance (p)</i>	0,385	1,50		0,977	0,568
95% доверительный интервал <i>95% confidence interval</i>	[0,425; 0,682]	2,50		0,432	0,568
		3,50		0,205	0,250
		5,00		0,000	0,000



Показатель <i>Parameter</i>	Значение <i>Value</i>	Переменные результата проверки: <i>Test result variables:</i>	Координаты кривой <i>Curve coordinates</i>	
Площадь под кривой (AUC) <i>Area under curve</i>	0,701	Верно, если больше или равно ^a <i>True if not less than^a</i>	Чувствительность <i>Sensitivity</i>	1-Специфичность <i>1-Specificity</i>
Стандартная ошибка <i>Standard error</i>	0,043	0,00	1,000	1,000
Асимптотическая значимость (p-значение) <i>Asymptotic significance (p)</i>	0,000	1,50	0,977	0,568
95% доверительный интервал <i>95% confidence interval</i>	[0,617; 0,786]	2,50	0,432	0,568
		3,50	0,205	0,250
		5,00	0,000	0,000

Рис. 2. Анализ ROC-кривой: по данным тестирования генотоксичности (А) и эмбриотоксичности (В) торфяного дыма у крыс
Fig. 2. ROC curve analysis: based on genotoxicity (A) and embryotoxicity (B) of peat smoke in rats

Примечания.

a. Расчеты основаны на непараметрическом предположении.

b. Нулевая гипотеза: истинное значение площади под кривой равно 0,5.

c. Наименьшее пороговое значение – минимальное наблюдаемое проверяемое значение минус 1, а наибольшее пороговое значение – максимальное наблюдаемое проверяемое значение плюс 1. Все остальные пороговые значения – средние двух последовательных упорядоченных наблюдаемых проверяемых значений.

Пояснения.

Порог (точка отсечения) – значение, используемое для классификации.

Чувствительность – доля истинно положительных случаев, правильно идентифицированных моделью.

1-Специфичность – для истинно отрицательных случаев, ошибочно классифицированных как положительные (частота ложноположительных срабатываний).

Notes.

a. Calculations are based on a non-parametric assumption.

b. Null hypothesis: true area under the curve is 0.5.

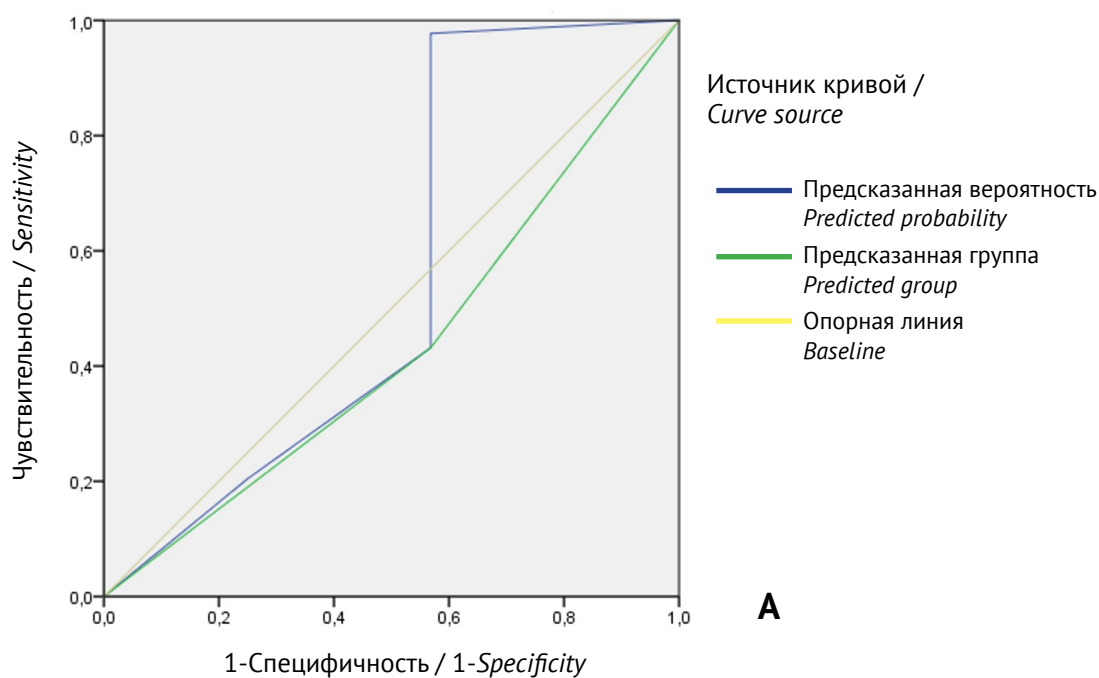
c. The lowest threshold, minimum observed test value minus 1; the highest threshold, maximum observed test value plus 1. All other thresholds are the mean of two successive ordered test values.

Definitions.

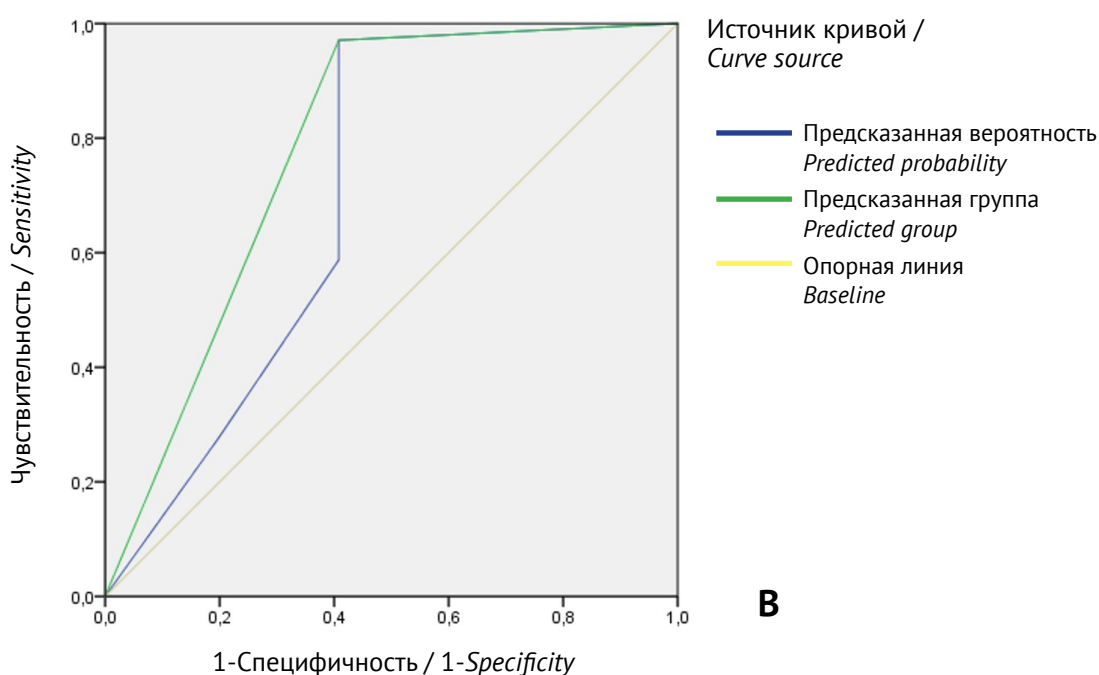
Cut-off value: value used for classification.

Sensitivity: proportion of true positive cases correctly identified by the model.

1-Specificity: proportion of true negative cases incorrectly classified as positive (false positive rate).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями /
Diagonal segments generated by relationships



Диагональные сегменты, сгенерированные связями /
Diagonal segments generated by relationships

Рис. 3. Анализ ROC-кривой: предсказанная вероятность и предсказанная группа для переменных результата проверки качества модели по данным изучения генотоксичности (А) и эмбриотоксичности (В) торфяного дыма у крыс

Fig. 3. ROC curve analysis: predicted probability and predicted group for quality result variables of a model based on genotoxicity (A) and embryotoxicity study (B) of peat smoke in rats

Таблица 5. Валидация модели: проверка качества прогноза с использованием площади под ROC-кривой (ROC-AUC)
Table 5. Model validation: prediction quality test using area under the ROC curve (ROC-AUC)

Переменные результаты проверки Test result variables	Площадь под кривой AUC Area under curve, AUC			Координаты кривой Curve coordinates			
	Область Region	Стандартная ошибка ^a Standard error ^a	Асимптотическая значимость ^b Asymptotic significance ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал Asymptotic 95% Confidence interval	Верно, если больше или равно ^c True if not less than ^c	Чувствительность Sensitivity	1-Специфичность 1-Specificity
Тестирование по данным экспериментальной модели генотоксичности* Testing on experimental genotoxicity model							
Предсказанная вероятность Predicted probability	0,554	0,066	0,385	0,425	0,682	0,0000	1,000
						0,4509	0,977
						0,5000	0,432
						0,5490	0,205
Предсказанная группа Predicted group	0,432	0,061	0,271	0,312	0,552	1,0000	0,000
						-1,00	1,000
						0,50	0,432
						2,00	0,432
Тестирование по данным экспериментальной модели эмбриотоксичности* Testing on experimental embryotoxicity model							
Предсказанная вероятность Predicted probability	0,043	0,000	0,617	0,786		0,0000	1,000
						0,4794	0,971
						0,6537	0,587
						0,7954	0,275
Предсказанная группа Predicted group	0,037	0,000	0,709	0,854		1,0000	0,000
						-1,00	1,000
						0,50	0,971
						2,00	0,000

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

* Для переменных результатов проверки: предсказанная вероятность и предсказанная группа для переменных результатов проверки качества модели по данным тестирования генотоксичности (рис. 3А) и эмбриотоксичности (рис. 3В).

^a Расчеты основаны на непараметрическом предположении.

^b Нулевая гипотеза: истинное значение – минимальное наблюдаемое проверяемое значение минус 1, а наибольшее пороговое значение – максимальное наблюдаемое проверяемое значение плюс 1. Все остальные пороговые значения – средние двух последовательных упорядоченных наблюдаемых проверяемых значений.

^c Наименьшее пороговое значение – значение, используемое для классификации. Чувствительность – доля истинно положительных случаев, правильно идентифицированных моделью. 1-Специфичность – доля истинно отрицательных случаев, ошибочно классифицированных как положительные (частота ложноположительных срабатываний).

* For test result variables: predicted probability and predicted group for the variables of the model quality control result based on genotoxicity (Figure 3A) and embryotoxicity (Figure 3B) testing.

^a Calculations are based on a non-parametric assumption.

^b Null hypothesis: true area under the curve is 0.5.

^c The lowest threshold, minimum observed test value minus 1; the highest threshold, maximum observed test value plus 1. All other thresholds are the mean of two successive ordered test values.

Definitions. Cut-off value: value used for classification. Sensitivity: proportion of true positive cases correctly identified by the model. 1-Specificity: proportion of true negative cases incorrectly classified as positive (false positive rate).

Для цитирования: Ивашова Д.М., Шредер О.В., Горячев Д.В. Валидация метода доклинической оценки пользы и риска применения лекарственных средств на основе WOE и IV. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(4):440–451.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451>

For citation: Ivashova D.M., Shreder O.V., Goryachev D.V. Validating preclinical assessment of a medicine benefit-risk ratio based on WoE and IV models. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(4):440–451.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451>