

<https://doi.org/10.47183/mes.2026-545>

УДК 615.038.8:615.03



АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАБОМОТИЗОЛА В КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОРФЯНОГО ДЫМА У КРЫС: ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОЛОГИИ WOE/IV

Д.М. Ивашова[✉], О.В. Шредер

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия

Введение. Продукты горения при торфяных пожарах загрязняют атмосферу и негативно влияют на здоровье человека. Наиболее уязвимой группой к воздействию токсикантов торфяного дыма являются беременные женщины и развивающийся плод. Применение фабомотизола (селективного анксиолитика) представляет особый интерес для коррекции указанных патологий. Традиционные статистические методы доклинического анализа часто не позволяют комплексно и количественно оценить интегральное соотношение «польза — риск». Внедрение математических инструментов, в частности методологии весомости доказательств (WoE) и информационной ценности (IV), разработанных в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, открывает новые возможности для объективного прогнозирования эффективности лекарственных средств, делая данное исследование методологически передовым.

Цель. Определение токсического действия торфяного дыма на эмбриональное развитие, поведенческие реакции крыс и оценка эффективности фармакологической коррекции нарушений фабомотизолом с использованием статистических инструментов WoE и IV.

Материалы и методы. Исследование выполнено на самках аутбредных беспородных крыс ($n = 10\text{--}14$ самок) массой 240–270 г. Для создания экспериментальной модели тератогенеза, индуцированного торфяным дымом, беременным самкам крыс (с 1-го по 20-й день беременности) ежедневно проводили ингаляционную экспозицию торфяного дыма в течение 44 мин. Фармакологическая коррекция токсических нарушений проведена субстанцией фабомотизола внутрижелудочно: пренатально в дозах 1 и 10 мг/кг, постнатально в дозе 200 мг/кг. Крысята получали фабомотизол с молоком матери, что обеспечивало его поступление в организм потомства в дозе 1–10 мг/кг. Оценивали эмбриотоксичность (макроскопия, осмотр внутренних органов) и постнатальное поведение (сенсорно-двигательный рефлекс, величина мышечной силы и двигательные функции, уровень тревожности и когнитивная функция). Статистическая обработка результатов проведена с помощью программного обеспечения StatSoft Statistica 10 и IBM SPSS Statistics 22.

Результаты. Экспозиция торфяным дымом вызывала увеличение частоты гиперемии (с 10,6 до 58,5%), точечных кровоизлияний (с 7,1 до 43,1%), кровоизлияний в полости тела (с 7,8 до 84,3%), эктопии почек (с 12,5 до 27,1%), а также замедление оксификации костей (ретардация затылочной кости у 58,5%, отсутствие — у 20,8%). У потомства зафиксирована задержка рефлекса «избегания края» (65% самцов, 59% самок), увеличение тревожности и нарушение когнитивных функций. Фабомотизол в дозах 1 и 10 мг/кг привел к статистически значимому снижению частоты аномалий, способствовал улучшению оксификации (особенно в дозе 1 мг/кг) и нормализации рефлексов и поведения. Рассчитанный комплексный WoE составил при дозе фабомотизола 1 мг/кг — 1,46 и 1,20 при коррекции в дозе 10 мг/кг (хорошая предсказательная сила).

Выводы. Применение метода WoE/IV-анализа позволило подтвердить корректирующий эффект фабомотизола: комплексные показатели WoE составили 1,46 и 1,20 для дозировок 1 и 10 мг/кг соответственно. Оценка информационной ценности (IV) выявила, что ключевыми предикторами эмбриотоксического воздействия торфяного дыма выступают частота гиперемии и геморагий (IV = 0,34, высокая прогностическая значимость), а также дефекты оксификации (IV = 0,11, умеренная значимость). Сопоставимость результатов WoE/IV с классическими статистическими методами доказывает перспективность применения данного подхода в доклинических исследованиях безопасности лекарственных средств.

Ключевые слова: торфяной дым; эмбриотоксичность; оксификация; поведение; фабомотизол; крысы; WoE/IV

Для цитирования: Ивашова Д.М., Шредер О.В. Анализ эффективности фабомотизола в коррекции последствий пренатального воздействия торфяного дыма у крыс: применение методологии WoE/IV. *Экстремальная биомедицина*. 2026. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-545>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (государственный учет НИР № 124022300127-0).

Соответствие принципам этики. Исследование выполнено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей, и одобрено на заседании Локального этического комитета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (протокол № 9 от 12.12.2024).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Использование инструментов ИИ. Авторы заявляют, что при подготовке статьи не использовали инструменты искусственного интеллекта.

✉ Ивашова Динара Михайловна pharmacevt07@yandex.ru

Статья поступила: 25.06.2026 **После доработки:** 01.09.2026 **Принята к публикации:** 08.09.2026 **Online first:** 08.10.2026

EFFICACY OF FABOMOTIZOLE IN COUNTERACTING THE SEQUELAE OF PRENATAL PEAT SMOKE EXPOSURE IN RATS: APPLICATION OF WOE/IV METHODOLOGY

Dinara M. Ivashova[✉], Olga V. Shreder

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

Introduction. Peat fire smoke poses a significant threat to public health by degrading ambient air quality. Pregnant women and the developing fetus represent the most vulnerable population subgroup due to heightened susceptibility to toxicants. The use of fabomotizole — a selective anxiolytic agent — is of particular interest for mitigating these pathological outcomes. Traditional preclinical statistical approaches often fail to provide a comprehensive quantitative benefit-risk assessment. The integration of advanced mathematical tools — specifically, the weight of evidence (WoE) and information value (IV) methodologies developed by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP), Russia — enables objective prediction of drug efficacy. This approach establishes a methodologically advanced framework for evidence-based decision-making in pharmaceutical R&D.

Objective. To assess the embryotoxicity and neurotoxic effects of peat smoke exposure in a rat model, and to evaluate the corrective efficacy of fabomotizole using WoE and IV methodologies.

Materials and methods. The study utilized outbred female Wistar rats ($n = 10\text{--}14$) weighing 240–270 g. To model smoke-induced teratogenesis, pregnant females were subjected to daily inhalational exposure of peat smoke from gestational day (GD) 1 to GD 20 (exposure duration: 44 min/day). Exposures were conducted during the critical window of organogenesis. Pharmacological correction was administered via oral gavage. Pregnant females received fabomotizole prenatally at doses of 1 and 10 mg/kg/day. Postnatal offspring were exposed to the compound through lactation at an estimated dose of 1–10 mg/kg/day. On postnatal day (PND) 21, direct administration was initiated at a dosage of 200 mg/kg/day. Embryotoxicity was assessed via gross necropsy and visceral examination. Postnatal development was evaluated using the following endpoints: sensorimotor reflex maturation (righting reflex), grip strength, locomotor activity, anxiety-like behavior, and cognitive function. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 and IBM SPSS Statistics 22.

Results. Prenatal exposure to peat smoke resulted in a significant increase in the incidence of developmental abnormalities. Specifically, hyperemia rates rose from 10.6% to 58.5%, petechiae increased from 7.1% to 43.1%, and intra-abdominal hemorrhage surged from 7.8% to 84.3%. Skeletal malformations included renal ectopia (rising from 12.5% to 27.1%) and delayed ossification: notably, retardation of the occipital bone was observed in 58.5% of specimens, with complete absence in 20.8%. In the offspring cohort, delayed acquisition of the cliff aversion reflex was observed in 65% of males and 59% of females, accompanied by increased anxiety-like behavior and cognitive impairment. Fabomotizole treatment (1 and 10 mg/kg) significantly reduced the incidence of developmental anomalies ($p < 0.05$), promoted skeletal ossification (most pronounced at 1 mg/kg), and normalized sensorimotor reflexes and behavioral performance. The calculated WoE index was 1.46 for the 1 mg/kg dose and 1.20 for the 10 mg/kg dose ($p < 0.05$), indicating strong predictive validity.

Conclusions. WoE and IV methodologies demonstrated a corrective effect of fabomotizole. The calculated WoE indices were 1.46 for the 1 mg/kg dose and 1.20 for the 10 mg/kg dose ($p < 0.05$). IV analysis identified hyperemia and hemorrhagic lesions as the primary predictors of embryotoxicity ($IV = 0.34$, $p < 0.05$). Skeletal malformations, including delayed ossification, also contributed significantly to the model ($IV = 0.11$). The consistency between WoE/IV metrics and classical statistical methods underscores the translational potential of this approach for preclinical drug safety assessment.

Keywords: peat smoke; embryotoxicity; ossification; behavior; fabomotizole; rats; WoE/IV

For citation: Ivashova D.M., Shreder O.V. Efficacy of fabomotizole in counteracting the sequelae of prenatal peat smoke exposure in rats: Application of WOE/IV methodology. *Extreme Medicine*. 2026. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-545>

Funding. This work was performed as part of the state assignment for applied scientific research by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia), project No. 056-00061-26-00 (State Registration No. 124022300127-0).

Compliance with the ethical principles. All experimental procedures were performed in strict accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and approved by the Local Ethics Committee of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Minutes No. 9, 12 Dec. 2024).

Potential conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

AI tools use. The authors declare no AI tools were used in the preparation of this article.

✉ Dinara M. Ivashova pharmacevt07@yandex.ru

Received: 25 June 2026 **Revised:** 1 Sep. 2026 **Accepted:** 8 Sep. 2026 **Online first:** 8 Oct. 2026

ВВЕДЕНИЕ

Продукты горения при лесных и торфяных пожарах представляют собой комплекс токсичных соединений, включающий мелкодисперсные частицы, полициклические ароматические углеводороды, а также оксиды углерода и азота [1, 2]. Длительное воздействие смога не только усугубляет течение хронических заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, но и ассоциировано с репродуктивными нарушениями. Особую группу риска составляют беременные женщины, у которых на фоне воздействия токсикантов чаще регистрируются осложнения беременности

и патологии развития плода [3–5]. Рядом исследований подтверждено негативное влияние продуктов горения торфа и древесины на организм: они обладают выраженным эмбриотоксическим эффектом [6, 7]. В последние годы исследователи уделяют все больше внимания репродуктивной токсичности продуктов сгорания биомассы [9–13]. В наших предыдущих работах мы уже отмечали, что торфяной дым способен вызывать генотоксические и эмбриотоксические нарушения у плода [6–8].

В связи с этим актуальна разработка подходов для объективной оценки безопасности лекарственных средств для данной категории пациентов уже на этапе

доклинических исследований [14]. В качестве потенциального корректора нарушений, вызванных токсичными соединениями продуктов горения, рассматривается фабомотизол (Афобазол) — селективный анксиолитик, обладающий цитопротекторными, антиоксидантными и антимутагенными свойствами. Ранее была доказана его способность снижать генотоксические и репротоксические эффекты при воздействии табачного дыма, этанола и циклофосфамида [6].

Тем не менее систематический анализ влияния фабомотизола на эмбриогенез (внешние аномалии, развитие внутренних органов, оксификацию) и постнатальное поведение потомства при пренатальной интоксикации торфяным дымом до настоящего времени не проводился.

Перспективным инструментом доклинического изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов является метод бинарной классификации переменных для расчета коэффициентов весомости доказательств (Weight of Evidence, WoE) и информационной ценности (Information Value, IV), предложенный специалистами ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [14]; в настоящей работе мы применяем этот подход для количественной оценки выявленных эффектов и их коррекции.

Цель работы — определение токсического действия торфяного дыма на эмбриональное развитие, поведенческие реакции крыс и оценка эффективности фармакологической коррекции нарушений фабомотизолом с использованием статистических инструментов WoE и IV.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на самках аутбредных беспородных крыс ($n = 10\text{--}14$ самок) массой 240–270 г, полученных из сертифицированного питомника (филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России). Животных содержали в стандартных условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» при температуре 20–26 °С, влажности 30–70% и 12-часовом световом цикле со свободным доступом к воде и корму. На протяжении всего исследования наблюдали за состоянием животных; взвешивание проведено на 1, 7, 14 и 20-й дни беременности.

Для создания экспериментальной модели тератогенеза, индуцированного торфяным дымом (ТфД), беременным самкам крыс (с 1-го по 20-й день беременности) ежедневно проводили экспозицию торфяного дыма в оригинальной установке (ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова») в пластиковых камерах объемом 72 дм³ с принудительной подачей дыма [7, 8], полученного после последовательного сжигания четырех бумажных гильз, наполненных смесью 70% торфа и 30% древесной массы (вес гильзы 0,46 г, pH не менее 5,5, ООО «Экоторф» по заказу ООО «ГазонСити Агро»). Общее время ингаляционной экспозиции достигало 44 мин (время сгорания каждой гильзы составляло 6 мин, после сгорания последней гильзы экспозицию продолжали в течение 20 мин). Контрольные животные находились в аналогичных камерах с подачей атмосферного воздуха.

Фармакологическая коррекция токсических нарушений влияния торфяного дыма проведена фабомотизолом. Фабомотизол (афобазол, оригинальный селективный анксиолитик, регистрационное удостоверение ЛС-000861 от 3.11.2005) применяли в виде субстанции (порошок). Растворы готовили *ex tempore* на дистиллированной воде. Препарат вводили крысам внутривентриально ежедневно, непосредственно перед экспозицией в камере, с 1-го по 20-й день беременности в дозах 1 или 10 мг/кг м.т. (объем 0,5 мл / 200 г массы тела). Постнатальное введение фабомотизола осуществляли путем внутривентриального введения препарата кормящим самкам в дозе 200 мг/кг м.т.; крысята получали фабомотизол с молоком матери, что обеспечивало его поступление в организм потомства в дозе 1–10 мг/кг, как было показано ранее [6]. Контрольные животные получали эквивалентный объем дистиллированной воды. Выбор доз основывался на результатах предыдущих исследований, подтвердивших эффективность фабомотизола в этих концентрациях для коррекции эмбриотоксических эффектов [6, 7]. Все экспериментальные процедуры (оценка эмбриотоксичности и постнатального развития) выполнены в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств¹.

Оценка эмбрио- и фетотоксических эффектов торфяного дыма

Для оценки пренатального воздействия ТфД в эксперименте было задействовано 4 группы беременных самок крыс (наличие сперматозоидов во влагалищном мазке считали первым днем беременности животных). Во всех группах самки ежедневно по 44 мин находились в камере с экспозицией ТфД и получали внутривентриально фабомотизол в объеме 0,5 мл / 200 г массы тела с 1-го по 20-й день беременности. Схема воздействия:

- группа I (контроль; $n = 13$) — пребывание в камере с вдыханием атмосферного воздуха, внутривентриальное введение дистиллированной воды;
- группа II (ТфД; $n = 14$) — экспозиция торфяного дыма; внутривентриальное введение дистиллированной воды;
- группа III (ТфД + Ф1; $n = 11$) — экспозиция ТфД, внутривентриальное введение фабомотизола в дозе 1 мг/кг;
- группа IV (ТфД + Ф10; $n = 11$) — экспозиция ТфД, внутривентриальное введение фабомотизола в дозе 10 мг/кг.

На 20-й день беременности самок перечисленных групп выводили из эксперимента для оценки эмбриотоксических и фетотоксических эффектов. Из оставшихся животных были сформированы группы для изучения постнатального развития потомства.

Наблюдение за постнатальным развитием потомства

Для оценки послеродового воздействия ТфД была проведена отдельная серия экспериментов на самках крыс. Животные были разделены на 7 экспериментальных групп: I (Контроль), II (ТфД), VI (ТфД + Ф1, 1 мг/кг

¹ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012.

пренатально), VII (ТфД + Ф10, 10 мг/кг пренатально) в послеродовой период получали внутривенно дистиллированную воду; III (ТфД + Ф1, 1 мг/кг пренатально), IV (ТфД + Ф10, 10 мг/кг пренатально), V (ТфД) — в послеродовой период получали внутривенно фабомотизол в дозе 200 мг/кг. Введение фабомотизола в дозе 200 мг/кг обеспечивало поступление препарата крысам с молоком матери в концентрации, эквивалентной дозе 1–10 мг/кг.

Для оценки эмбриотоксичности согласно Руководству² проводили:

- макроскопический осмотр плодов с регистрацией гиперемии кожных покровов, гематом, точечных кровоизлияний;
- исследование внутренних органов по методу Вильсона — Дыбана — после фиксации плодов в жидкости Буэна в течение 2 недель проводили серийные срезы плодов и оценивали состояние внутренних органов, регистрируя кровоизлияния в грудную, брюшную полости и полость малого таза, эктопию почек, эктопию яичка, гидронефроз;
- исследование костной системы по методу Доусона — Петерса: плод фиксировали в 96% этиловом спирте в течение 7 сут, затем окрашивали альциановым синим (для хрящей) и ализарином (для костей) и оценивали количество центров оссификации в пястных, плюсневых и тазовых костях и грудине, наличие гипоплазии 13-го ребра, расширение переднего родничка и мозговых швов, ретардацию или отсутствие затылочной кости.

Постнатальное развитие оценивали в группах потомства ($n = 37–55$ в зависимости от количества помета). Поведенческое тестирование осуществляли в два этапа: на 5-е сутки жизни (оценка развития рефлексов) и в возрасте 2,5–3 месяцев (комплекс поведенческих тестов). Исследование на 5-е сутки проводили на фоне курсового введения фабомотизола в дозе 200 мг/кг (с 1-х по 20-е сутки постнатального периода). Рефлексы оценивали однократно на 5-е сутки жизни, независимо от времени введения фабомотизола, так как они не зависят от острого эффекта препарата.

Оценка постнатального поведения потомства проведена в ранний период (5-е сутки жизни) с определением

сенсорно-двигательного рефлекса «избегания края», уровня созревания нервной системы в тесте «переворачивание на плоскости», величины мышечной силы и двигательных функций в тесте «горизонтальная веревочка». В раннем взрослом периоде (2,5–3 мес.) оценивали уровень тревожности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ; на установке производства ООО НПК «Открытая наука»), когнитивные функции в условиях острого стресса — в тесте «Экстраполяционное избегание» (ТЭИ) по методике Хендерсона с регистрацией латентного времени подныривания и времени выхода из установки (рис. 1).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программного обеспечения StatSoft Statistica 10 и IBM SPSS Statistics 22. Описательные характеристики представлены в зависимости от типа переменной: для количественных данных — в виде медианы и квартилей $M_e [Q_1; Q_3]$, для бинарных — в виде частот с процентным соотношением. Для сравнения между группами применяли критерий Манна — Уитни (для количественных данных) и критерий χ^2 (для частотных показателей). Статистическая значимость различий определялась двусторонне при уровне значимости $p < 0,05$ [15–18].

Количественная оценка соотношения «польза — риск» при фармакологической коррекции выполнена с помощью метода WoE/IV в соответствии с методическими рекомендациями ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Приказ № 198 от 22.06.2022). Расчет основан на бинарной классификации переменных (0 — отсутствие аномалии, 1 — наличие аномалии) [14, 18]. Оценка метода WoE проведена по ретроспективным данным, полученным по программе разработки фабомотизола в соответствии с планом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, НИР по теме «Поиск средств фармакологической коррекции функционального состояния организма и работоспособности в экстремальных условиях среды обитания и деятельности» (Рег. № 01201169194).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной работе для демонстрации возможностей количественного анализа с применением коэффициентов WoE и IV использованы ранее опубликованные данные [6, 7]. Установлено, что пренатальное воздействие торфяного дыма (группа II) по сравнению с интактной контрольной группой животных (группа I) провоцирует значительный рост частоты патологий развития плода: гиперемии (с 12 (10,6%) до 72 (58,5%) случаев), точечных кровоизлияний (с 8 (7,1%) до 53 (43,1%)), кровоизлияний в полость тела (с 5 (7,8%) до 59 (84,3%)) и эктопии почек (с 8 (12,5%) до 19 (27,1%)); ($p < 0,05$). Также была зафиксирована задержка оссификации: ретардация затылочной кости выявлена у 58,5% плодов, а ее отсутствие — у 20,8%.

Применение фабомотизола в дозе 1 мг/кг (группа III) значимо снижало частоту этих нарушений относительно группы ТфД (гиперемия до 29 (23,6%), точечные кровоизлияния до 23 (18,7%), кровоизлияния в полость тела до 43 (67,2%)), в то время как коррекция фабомотизолом в дозе 10 мг/кг (группа IV) оказалась менее

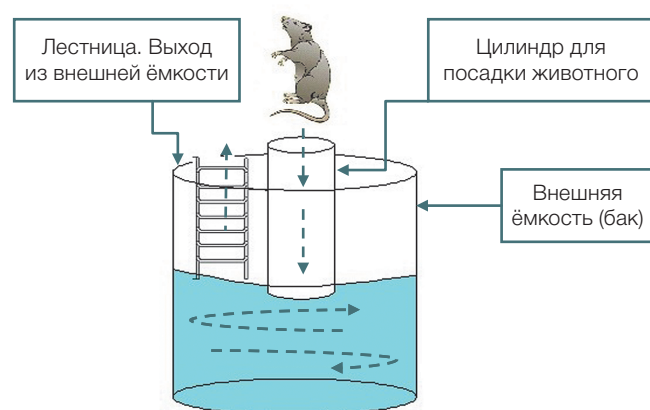


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Схема выполнения теста «Экстраполяционное избегание»

² Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012.

эффективной: гиперемия — до 53 (44,2%), кровоизлияния в полости тела — до 52 (77,6%).

При оценке количественных показателей эмбриогенеза (медиана и квартильный интервал) было выявлено, что масса плодов в группе ТфД была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе: 2,09 [1,96; 2,37] г против 2,35 [2,26; 2,63] г; ($p < 0,05$). В группах с введением фабототизола в дозах 1 и 10 мг/кг масса плодов также оставалась сниженной (2,13 [1,97; 2,21] г и 2,1 [1,95; 2,23] г соответственно; ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Результаты представлены на рисунках 2–5.

Воздействие торфяного дыма в пренатальный период приводило к нарушениям постнатального развития потомства.

В тесте ПКЛ у самцов группы II было зафиксировано статистически значимое увеличение времени пребывания в открытых рукавах до 44,2 [15,8; 72,2] с по сравнению с контролем (группа I), где данный показатель составил 4,5 [0; 26,0] с ($p < 0,05$; $n = 16$ и $n = 19$ соответственно). У самок группы II данный показатель составил 70,7 [60,6; 95,5] с против 12,4 [3,0; 38,5] с в контроле ($p < 0,05$; $n = 17$ и $n = 18$ соответственно).

Кроме того, у потомства группы ТфД наблюдали задержку формирования рефлекса «избегания края»: рефлекс отсутствовал у 35% самцов и 41% самок, тогда как в контрольной группе его отсутствие регистрировалось лишь у 2% самцов и 0% самок (рис. 5). В тесте ТЭИ у самцов группы II латентное время подныривания составило 10,0 [3,0; 25,0] с ($n = 20$) против 24,5 [17,0; 27,0] с ($n = 20$) в контроле ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении адаптивного страха. Время выхода из установки у самцов группы II составило 16,0 [1,0; 90,0] с против 10,0 [5,0; 16,5] с в контроле ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении внимания и неспособности сконцентрироваться и принять решение о выходе из установки.

Введение фабототизола в дозе 1 мг/кг (группа IV) способствовало нормализации данных показателей (время в открытых рукавах ПКЛ у самцов — 38,8 [18,2; 124,5] с; время в цилиндре ТЭИ (латентное время подныривания у самцов — 20,5 [5,0; 73,0] с; время выхода — 5,5 [0,0; 18,0] с), тогда как доза фабототизола 10 мг/кг (группа V) продемонстрировала меньшую эффективность (время в открытых рукавах ПКЛ

у самцов — 76,0 [24,5; 120,5] с, в тесте ТЭИ латентное время подныривания — 18,0 [14,0; 29,0] с; время выхода — 5,0 [4,0; 7,0] с)).

Оценка соотношения «польза — риск» на основе коэффициентов WoE и IV

Для количественной характеристики риска и эффективности коррекции мы рассчитали коэффициенты WoE и IV, преобразовав исходные данные в бинарный формат (0 — отсутствие аномалии, 1 — наличие аномалии). Результаты представлены в таблицах 1–3.

При анализе установлено, что пренатальное воздействие торфяного дыма было сопряжено с риском развития патологий (возрастание частоты гиперемии и кровоизлияний) с коэффициентом WoE = 0,85, а IV = 0,34, т.е. признаки имели сильную прогностическую ценность. Это подтверждает выраженное эмбриотоксическое действие ТфД: частота аномалий в данной группе составляла 30,0%. Введение фабототизола в дозе 1 мг/кг (группа ТфД + Ф1) способствовало



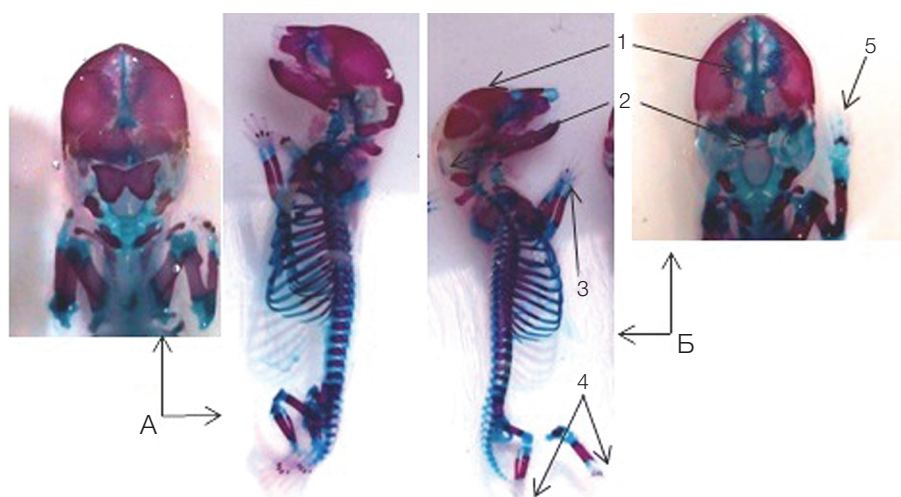
Фотография выполнена авторами

Рис. 2. Внешний макроскопический анализ плода. А — физиологическая окраска животного из группы «Контроль»; Б — гиперемия (ТфД) кожных покровов у помета при пренатальной экспозиции торфяного дыма



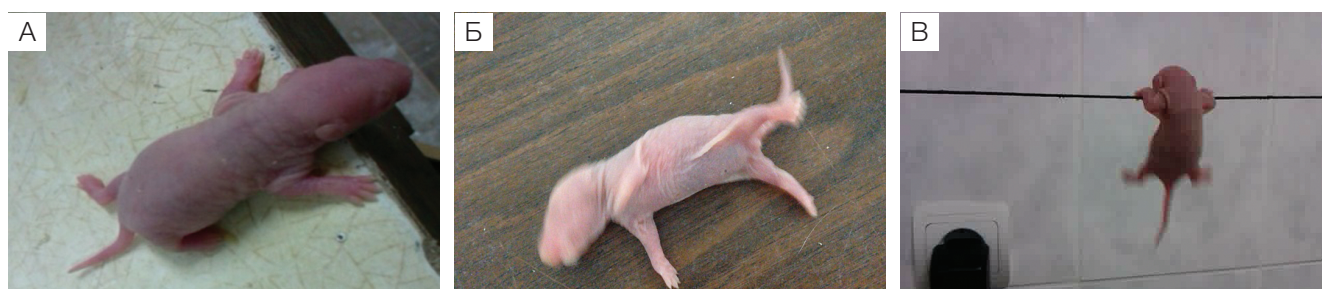
Фотографии выполнены авторами

Рис. 3. Нарушения формирования внутренних органов плода (метод Вильсона — Дыбана) после пренатальной ингаляционной экспозиции торфяного дыма. А — эктопия почки; Б — кровоизлияние в грудной клетке; В — кровоизлияние в брюшной полости



Фотографии выполнены авторами

Рис. 4. Влияние ингаляционного воздействия торфяного дыма (ТфД) на формирование костной и хрящевой системы плодов. А — контрольный эмбрион крысы; Б — эмбрион крысы, подвергнутый внутриутробному воздействию ТфД; 1 — расширение мозговых швов; 2 — ретардация затылочной кости; 3 — отсутствие точек оксификации в области пястных костей; 4 — отсутствие точек оксификации в области плюсневых костей; 5 — аномальное разрастание хрящевой ткани в области пястных костей



Фотографии выполнены авторами

Рис. 5. Оценка сенсомоторного развития потомства на 5-й день постнатального периода. А — «избегание края»; Б — переворачивание; В — тест «горизонтальная веревочка»

снижению частоты аномалий до 22,70% и характеризовалось WoE на уровне 1,23 (положительная связь) и IV = 0,67. Доза фабомотизола 10 мг/кг (группа ТфД + Ф10) показала менее выраженный эффект: частота аномалий составила 24,30%, WoE = 1,14, IV = 0,58 (сильная связь). Полученные данные свидетельствуют о том, что фабомотизол в дозе 1 мг/кг эффективнее снижает риск развития сосудистых патологий внутренних органов, чем в дозе 10 мг/кг.

При оценке внешних аномалий у плодов воздействие ТфД (группа ТфД) сопровождалось увеличением частоты патологий до 36,30% (WoE = 0,56; IV = 0,15 — средняя информационная ценность). Применение фабомотизола в дозе 1 мг/кг (группа ТфД + Ф1) значительно снижало частоту аномалий до 15,70% (WoE = 1,68; IV = 1,15), что указывает на высокую положительную связь корректирующего эффекта. В группе с дозой фабомотизола 10 мг/кг (ТфД + Ф10) частота аномалий составляла 22,20% (WoE = 1,25; IV = 0,70). Следовательно, пренатальное введение фабомотизола в дозе 1 мг/кг эффективно предотвращало развитие внешних пороков развития, а в дозе 10 мг/кг оказывало менее выраженное защитное действие.

При определении нарушений оксификации воздействие торфяного дыма (группа ТфД) показало

наиболее высокий риск развития аномалий: 41,70% (WoE = 0,45; IV = 0,11; средняя связь). Введение фабомотизола в дозе 1 мг/кг (группа ТфД + Ф1) обеспечило выраженную коррекцию: частота нарушений снизилась до 15,5%, что подтверждалось высоким значением WoE = 1,75 и IV = 1,28. Фабомотизол в дозе 10 мг/кг (группа ТфД + Ф10) был менее эффективен: частота развития аномалий составила 32,50% (WoE = 0,81; IV = 0,33; сильная связь). Коррекция нарушений оксификации у плодов была продемонстрирована преимущественно при использовании фабомотизола в дозе 1 мг/кг. Выраженное протективное действие дозы 1 мг/кг может быть связано с оптимальной модуляцией ГАМК-ергической системы, тогда как высокая доза (10 мг/кг) может вызывать частичную десенсибилизацию рецепторов.

Воздействие торфяного дыма (группа ТфД) на поведенческие рефлексы в раннем постнатальном периоде характеризовалось увеличением частоты нарушений в 19,20% случаев (WoE = 1,44; IV = 0,89). Постнатальное введение фабомотизола (группа ТфД + Ф200) снижало частоту нарушений до 7,20% (WoE = 2,56; IV = 2,19). Комбинированные схемы с пренатальным введением препарата в дозах 1 и 10 мг/кг и постнатальным в дозе 200 мг/кг продемонстрировали наименьшую частоту

Таблица 1. Коэффициенты WoE и IV для прогностической оценки эмбриотоксических эффектов

Показатель	Группа	% аномалий	Коэффициенты		Шкала информационной ценности, IV
			WoE	IV	
Внутренние органы (частота гиперемии и кровоизлияний)	Контроль	5,50	2,8	2,37	>0,6
	ТфД	30,00	0,85	0,34	0,3–0,5
	ТфД + Ф1	22,70	1,23	0,67	>0,6
	ТфД + Ф10	24,30	1,14	0,58	0,3–0,5
Внешние аномалии	Контроль	6,20	2,72	2,38	>0,6
	ТфД	36,30	0,56	0,15	0,1–0,3
	ТфД + Ф1	15,70	1,68	1,15	>0,6
	ТфД + Ф10	22,20	1,25	0,7	>0,6
Нарушения оксификации	Контроль	2,40	3,72	3,54	>0,6
	ТфД	41,70	0,45	0,11	0,1–0,3
	ТфД + Ф1	15,50	1,75	1,28	>0,6
	ТфД + Ф10	32,50	0,81	0,33	0,3–0,5

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание. ТфД — экспозиция торфяным дымом; Ф1 — фабомотизол в дозе 1 мг/кг; Ф10 — фабомотизол в дозе 10 мг/кг. WoE (Weight of Evidence) — весомость доказательств, IV (Information Value) — информационная ценность; интерпретация проведена в соответствии со шкалой информационной ценности: <0,02 — не пригодно для прогнозирования; 0,02–0,1 — слабая способность; 0,1–0,3 — средняя; 0,3–0,5 — сильная; >0,6 — сомнительная (высокая вариабельность) [3].

аномалий на уровне 3,20% и 3,40% соответственно (WoE = 3,41 и 3,35; IV = 3,19 и 3,12). При изолированном пренатальном введении фабомотизола в дозах 1 и 10 мг/кг частота нарушений составила 4,50% (ТфД + Ф1, WoE = 3,04) и 5,60% (ТфД + Ф10, WoE = 2,83). Это подтверждает, что и комбинированные, и изолированные пренатальные схемы введения фабомотизола наиболее эффективно предотвращали задержку формирования рефлексов у потомства.

Воздействие торфяного дыма (группа ТфД) на уровень тревожности в тесте ПКЛ характеризовалось отрицательной связью (WoE = -2,30) при частоте аномалий 90,90% (IV = 1,88), что подтверждало выраженный негативный (рисковый) эффект ТфД. Постнатальное введение фабомотизола в дозе 200 мг/кг частично улучшало показатели, но сохраняло отрицательную связь (WoE = -1,52) при частоте аномалий 82,10% (IV = 0,98). Комбинированная схема введения фабомотизола с дозой 1 мг/кг (ТфД + Ф1 и Ф200 постнатально) продемонстрировала положительную связь (WoE = 0,30), снизив частоту развития аномалий до 42,50% (IV = 0,05). Наилучшие результаты были достигнуты при изолированном пренатальном введении фабомотизола: в группе ТфД + Ф1 частота аномалий составила 16,70% (WoE = 1,61; IV = 1,07), а в группе ТфД + Ф10 — 12,50% (WoE = 1,95; IV = 1,46). Это означает, что эффективность препарата в отношении снижения тревожности зависит от периода введения: пренатальное введение является наиболее результативным.

Воздействие торфяного дыма (группа ТфД) на когнитивные функции в условиях острого стресса также показало отрицательную связь

(WoE = -2,11) при частоте нарушений 89,20% (IV = 1,66), что подтверждает когнитивный дефицит у потомства. Постнатальное введение фабомотизола (ТфД + Ф200 мг/кг постнатально) имело отрицательную связь (WoE = -1,03) при частоте когнитивных нарушений 73,70% (IV = 0,49). Комбинированная схема введения фабомотизола в дозе 1 мг/кг пренатально и 200 мг/кг постнатально показала положительную связь (WoE = 0,34) и снижение частоты нарушений до 41,70% (IV = 0,06). При изолированном пренатальном введении фабомотизола в дозах 1 и 10 мг/кг частота нарушений достигала 35,00 и 33,30% соответственно, а показатели WoE составили 0,62 и 0,69 и IV — 0,19 и 0,23, что можно охарактеризовать как среднюю информационную ценность и положительную, хотя и умеренную, коррекцию когнитивных функций при пренатальном введении препарата.

Полученные результаты указывают на долгосрочное нейротоксическое действие ТфД, что может быть связано с гипоксией плода и оксидативным стрессом [19–24, 30, 31]. Снижение естественного страха (анксиолизис) в ПКЛ и нарушение когнитивной гибкости в ТЭИ согласуются с ранее опубликованными данными о влиянии пренатальной гипоксии на созревание лимбической системы [19–23, 30, 31]. Восстановление показателей на фоне введения фабомотизола в дозе 1 мг/кг подтверждает его анксиолитический и нейропротекторный потенциал [6, 22–24]. Эти выводы полностью согласуются с ранее опубликованными работами о выраженных эмбриотоксических эффектах компонентов дыма, проявляющихся в поражении сосудистой и костной систем [3, 4, 8, 12, 25–29].

Таблица 2. Коэффициенты WoE и IV для прогностической оценки поведенческих эффектов (обобщенные данные)

Показатель		Группа	% аномалий	Коэффициенты		Шкала информационной ценности, IV
				WoE	IV	
Поведенческие рефлексы (ранний период)		Контроль	1,30	4,3	4,19	>0,6
		ТфД	19,20	1,44	0,89	>0,6
		ТфД + Ф200	7,20	2,56	2,19	>0,6
		ТфД + Ф1 (постнатально Ф200)	3,20	3,41	3,19	>0,6
		ТфД + Ф10 (постнатально Ф200)	3,40	3,35	3,12	>0,6
		ТфД + Ф1 (пренатально)	4,50	3,04	2,77	>0,6
		ТфД + Ф10 (пренатально)	5,60	2,83	2,52	>0,6
Тест ПКЛ (снижение страха)		Контроль	13,50	1,86	1,36	>0,6
		ТфД	90,90	-2,3	1,88	>0,6
		ТфД + Ф200	82,10	-1,52	0,98	>0,6
		ТфД + Ф1 (постнатально Ф200)	42,50	0,3	0,05	0,02–0,1
		ТфД + Ф10 (постнатально Ф200)	69,40	-0,82	0,32	0,3–0,5
		ТфД + Ф1 (пренатально)	16,70	1,61	1,07	>0,6
		ТфД + Ф10 (пренатально)	12,50	1,95	1,46	>0,6
Тест «Экстраполяционное избавление» (когнитии)	Время подныривания (с)	Контроль	10,00	2,2	1,76	>0,6
		ТфД	89,20	-2,11	1,66	>0,6
		ТфД + Ф200	73,70	-1,03	0,49	0,3–0,5
		ТфД + Ф1 (постнатально Ф200)	41,70	0,34	0,06	0,02–0,1
		ТфД + Ф10 (постнатально Ф200)	52,60	-0,1	0,01	0,02–0,1
		ТфД + Ф1 (пренатально)	35,00	0,62	0,19	0,1–0,3
		ТфД + Ф10 (пренатально)	33,30	0,69	0,23	0,1–0,3
	Время выхода из установки (с)	Контроль	25,00	1,10	0,55	0,3–0,5
		ТфД	56,80	-0,27	0,04	0,02–0,1
		ТфД + Ф200	34,20	0,65	0,21	0,1–0,3
		ТфД + Ф1 (постнатально Ф200)	16,70	1,61	1,07	>0,6
		ТфД + Ф10 (постнатально Ф200)	21,60	1,29	0,73	>0,6
		ТфД + Ф1 (пренатально)	2,60	3,62	3,43	>0,6
		ТфД + Ф10 (пренатально)	5,10	2,92	2,63	>0,6

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание. ТфД — экспозиция торфяным дымом; Ф1 — фабомотизол в дозе 1 мг/кг (пренатально); Ф10 — фабомотизол в дозе 10 мг/кг (пренатально); Ф200 — фабомотизол в дозе 200 мг/кг (постнатально); ПКЛ — тест «приподнятый крестообразный лабиринт». WoE (Weight of Evidence) — весомость доказательств, IV (Information Value) — информационная ценность; интерпретация проведена в соответствии со шкалой информационной ценности: <0,02 — не пригодно для прогнозирования; 0,02–0,1 — слабая способность; 0,1–0,3 — средняя; 0,3–0,5 — сильная; >0,6 — сомнительная (высокая вариабельность) [3].

Для интегральной оценки риска развития эмбриотоксических эффектов был рассчитан комплексный показатель WoE и IV на основе суммирования данных по внешним аномалиям и порокам развития внутренних органов.

В контрольной группе комплексный WoE составил 2,76, что, согласно методическим рекомендациям [14], интерпретируется как «очень высокая предсказательная сила». Это означает, что у интактных животных вероятность развития каких-либо аномалий минимальна и метод WoE/IV безошибочно определяет этот «безопасный» статус.

Воздействие торфяного дыма характеризовалось комплексным WoE = 0,71 (умеренная предсказательная сила) и IV = 0,25 (средняя информационная ценность), что объективно подтверждает высокий риск развития эмбриотоксических эффектов при воздействии ТфД, и данный показатель может быть использован для прогнозирования токсичности.

Применение фабомотизола в дозе 1 мг/кг (группа ТфД + Ф1) характеризовалось комплексным WoE = 1,46 (хорошая/высокая предсказательная сила), а IV = 0,91 (сомнительная информационная ценность). Высокое

Таблица 3. Комплексная оценка WoE и IV по эмбриотоксичности

Группа	WoE (комплексный)	IV (комплексный)	Шкала весомости доказательств, WoE	Шкала информационной ценности, IV
Контроль	2,76	2,38	>2	>0,6
ТфД	0,71	0,25	0,5–1	0,1–0,3
ТфД + Ф1	1,46	0,91	1–2	>0,6
ТфД + Ф10	1,20	0,64	1–2	>0,6

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание. ТфД — экспозиция торфяным дымом; Ф1 — фабомотизол в дозе 1 мг/кг (пренатально); Ф10 — фабомотизол в дозе 10 мг/кг (пренатально). WoE (Weight of Evidence) — весомость доказательств, IV (Information Value) — информационная ценность; интерпретация проведена в соответствии со шкалой информационной ценности: <0,02 — не пригодно для прогнозирования; 0,02–0,1 — слабая способность; 0,1–0,3 — средняя; 0,3–0,5 — сильная; >0,6 — сомнительная (высокая вариабельность); и шкалой весомости доказательств: 0–0,5 — низкая информативность; 0,5–1 — умеренная предсказательная сила; 1–2 — хорошая предсказательная сила (высокая); >2 — очень высокая предсказательная сила [3].

значение IV (>0,6) указывает лишь на то, что индивидуальные ответы животных на коррекцию были неоднородными, однако значение показателя WoE > 1 подтверждает выраженный положительный (корригирующий) эффект фабомотизола в данной дозе.

В группе ТфД + Ф10 комплексный WoE составил 1,20 (хорошая предсказательная сила), а IV = 0,64 (сомнительная информационная ценность). Таким образом, обе исследованные дозы фабомотизола продемонстрировали статистически значимый протективный эффект по сравнению с группой ТфД. При этом доза фабомотизола 1 мг/кг показывала более высокую прогностическую эффективность (WoE = 1,46), чем доза 10 мг/кг (WoE = 1,20), что полностью согласуется с результатами традиционного статистического анализа.

Сравнение с традиционной статистической обработкой данных

Полученные в работе результаты свидетельствуют о выраженном эмбриотоксическом действии торфяного дыма при пренатальной экспозиции, что проявляется в достоверном увеличении частоты сосудистых реакций (гиперемия, гематомы, точечные кровоизлияния), аномалий внутренних органов (кровоизлияния в полости тела, эктопия почек, гидронефроз) и замедлении оксификации костей плодов. Наиболее чувствительными к действию ТфД оказались сосудистая и костная системы, что согласуется с литературными данными о влиянии компонентов дыма на ангиогенез и остеогенез [1, 3, 8, 12].

Выявленные эмбриотоксические эффекты сочетались с отдаленными нарушениями постнатального поведения потомства. У крысят, пренатально экспонированных ТфД, зарегистрирована задержка формирования сенсорно-двигательных рефлексов (особенно рефлекса «избегания края»), снижение мышечного тонуса, а во взрослом возрасте — снижение естественного страха в ПКЛ и нарушение когнитивной гибкости в ТЭИ. Эта информация указывает на долгосрочное нейротоксическое действие ТфД, что может быть связано с гипоксией плода и оксидативным стрессом.

Фабомотизол в дозах 1 и 10 мг/кг при пренатальном введении продемонстрировал выраженный

протективный эффект: достоверно снижал частоту сосудистых реакций и кровоизлияний, улучшал показатели оксификации (особенно в краниальной области при дозе 1 мг/кг), нормализовал формирование рефлексов и поведенческие реакции. Наиболее эффективной оказалась доза 1 мг/кг, что согласуется с предыдущими исследованиями антитератогенной активности фабомотизола на других моделях [6].

Применение метода WoE/IV подтвердило выводы традиционного статистического анализа и позволило объективно оценить эффективность предложенных схем коррекции. Пренатальное введение фабомотизола в дозе 1 мг/кг эффективно корригировало нарушения развития: показатели WoE составили 1,23 для внутренних органов, 1,75 для костной системы и 3,04 для рефлекторной сферы (высокая положительная связь). Увеличение дозы фабомотизола до 10 мг/кг показало меньшую эффективность, в частности по показателю состояния костной ткани (WoE 0,81 против 1,75). Постнатальное введение препарата фабомотизола (без пренатального этапа) дало результат WoE = 2,56, что превосходит показатели изолированного пренатального воздействия (1,44), но уступает комбинированным схемам. Наилучшая эффективность (WoE 2,35–3,60) зафиксирована при сочетании пре- и постнатального введения фабомотизола, что подтверждает преимущество комбинированной терапии над изолированными режимами. Эти данные свидетельствуют о целесообразности применения комбинированной стратегии фармакологической коррекции для минимизации отдаленных последствий пренатального воздействия ТфД.

Выводы

1. Пренатальное воздействие торфяного дыма у крыс приводило к выраженным эмбриотоксическим эффектам и нарушениям поведения у потомства. К числу выявленных патологий отнесены гиперемия, кровоизлияния, эктопия почек и замедление оксификации (в частности, ретардация затылочной кости у 58,5% плодов), а также задержка формирования рефлексов, повышенная тревожность и когнитивный дефицит.
2. Введение фабомотизола в пренатальный период эффективно нивелировало токсические эффекты.

Наиболее выраженный терапевтический эффект зафиксирован при дозе 1 мг/кг; при повышении дозы до 10 мг/кг эффективность препарата снижалась. Установлено, что постнатальное введение фабомотизола (без пренатального этапа) не обеспечивало полной коррекции патологий.

3. Анализ с применением коэффициентов WoE/IV подтвердил корректирующее действие фабомотизола (комплексный WoE составил 1,46 для дозы 1 мг/кг и 1,20 для дозы 10 мг/кг). Анализ информационной ценности

показателей выявил, что наиболее значимыми маркерами эмбриотоксичности торфяного дыма являлись частота гиперемии и кровоизлияний (IV = 0,34; сильная связь) и нарушения оссификации (IV = 0,11; средняя связь).

4. Сопоставимость результатов WoE/IV с классическими статистическими методами доказывает перспективность использования данного подхода в доклинических исследованиях безопасности лекарственных средств.

Литература / References

1. Добрых ВА, Захарычева ТА. *Дым лесных пожаров и здоровье*. Хабаровск: ДВГМУ; 2009.
Dobrykh VA, Zakharycheva TA. *Forest fire smoke and health*. Khabarovsk: DVG MU; 2009 (In Russ.).
EDN: [QISIOP](#)
2. Гладких ВД, Иванов МБ, Алехнович АВ, Баринов ВА, Баландин НВ, Вершинина ГВ и др. *Токсикология продуктов горения. Клинико-экспериментальные аспекты*. М.: ООО «Комментарий»; 2020.
Gladkikh VD, Ivanov MB, Alekhovich AV, Barinov VA, Balandin NV, Vershinina GV, et al. *Toxicology of combustion products. Clinical and experimental aspects*. Moscow: Kommentariy; 2020 (In Russ.).
EDN: [QLWPPG](#)
3. Shah PS, Balkhair T. Air pollution and birth outcomes: A systematic review. *Environment International*. 2011;37(2):498–516.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.10.009>
4. Choi H, Wang L, Lin X, Spengler JD, Perera FP. Fetal window of vulnerability to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons on proportional intrauterine growth restriction. *PLOS One*. 2012;7(4):e35464.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035464>
5. Basilio E, Chen R, Fernandez AC, Padula AM, Robinson JF, Gaw SL. Wildfire smoke exposure during pregnancy: A review of potential mechanisms of placental toxicity, impact on obstetric outcomes, and strategies to reduce exposure. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(21):13727.
<https://doi.org/10.3390/ijerph192113727>
6. Горбатова ДМ, Немова ЕП, Соломина АС, Дурнев АД. Пренатальные эффекты продуктов сгорания торфа и их коррекция афобазолом у потомства крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;158(11):604–8.
Gorbatova DM, Nemova EP, Solomina AS, Durnev AD. Prenatal effects of peat combustion products and afobazole correction thereof in the rat progeny. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;158(11):604–8 (In Russ.).
EDN: [TEWYEB](#)
7. Ивашова ДМ, Литвинова СА, Воронина ТА, Цорин ИБ. Эффекты пренатального воздействия торфяного дыма на эмоциональное поведение потомства крыс и коррекция их фабомотизолом. *Медицинский академический журнал*. 2021;21(1):47–58.
Ivashova DM, Litvinova SA, Voronina TA, Tsorin IB. Effects of prenatal exposure to peat smoke on the emotional behavior of rat offspring and its correction with fabomotizole. *Medical Academic Journal*. 2021;21(1):47–58 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/MAJ60528>
8. Горбатова ДМ, Жанатаев АК, Немова ЕП, Дурнев АД. Повреждения ДНК в клетках плацент и эмбрионов крыс, подвергнутых воздействию торфяного дыма; антигено-токсический эффект афобазола. *Экологическая генетика*. 2016;14(2):50–6.
Gorbatova DM, Nemova EP, Solomina AS, Durnev AD. DNA damage in placenta and embryos of rats exposed to peat smoke; antigenotoxic effects of afobazole. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;158(11):50–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/ecogen14250-56>
9. Соседова ЛМ, Вокина ВА, Титов ЕА, Новиков МА, Тютрина ВА. Оценка безопасности кратковременного воздействия продуктов термодеструкции торфа в сублетальных концентрациях на белых крыс. *Токсикологический вестник*. 2025;33(1):5–16.
Sosedova LM, Vokina VA, Titov EA, Novikov MA, Tyutrina VA. Assessment of the safety of short-term exposure of peat thermal degradation products in sublethal concentrations on rats. *Toxicological Review*. 2025;33(1):5–16 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-1-5-16>
10. Соседова ЛМ, Вокина ВА, Новиков МА, Андреева ЕС, Алексеенко АН, Журба ОМ и др. Репродуктивная функция крыс-самцов и двигательная активность их потомства при моделировании пожарных выбросов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;172(10):488–94.
Sosedova LM, Vokina VA, Novikov MA, Andreeva ES, Alekseenko AN, Zhurba OM, et al. Reproductive function of male rats and motor activity of their offspring in fire emissions modeling. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;172(10):488–94 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-10-488-494>
11. Соседова ЛМ, Вокина ВА, Панкова АА, Рукавишников ВС. Репродуктивная токсичность дыма лесных пожаров. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2026;180(4):463–9.
Sosedova LM, Vokina VA, Pankova AA, Rukavishnikov VS. Reproductive toxicity of wildfire smoke. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2026;180(4):463–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.1007/s10517-026-06658-1>
12. Панкова АА, Вокина ВА, Соседова ЛМ, Рукавишников ВС. Воздействие торфяного дыма как фактора риска нарушения постнатального развития. *Гигиена и санитария*. 2024;103(9):1044–9.
Pankova AA, Vokina VA, Sosedova LM, Rukavishnikov VS. Peat smoke exposure as a risk factor for deterioration of postnatal development. *Hygiene and Sanitation*. 2024;103(9):1044–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-1044-1049>
13. Вокина ВА, Соседова ЛМ, Новиков МА, Титов ЕА, Андреева ЕС, Рукавишников ВС. Effects of daily peat smoke exposure on present and next generations. *Toxics*. 2022;10(12):750.
<https://doi.org/10.3390/toxics10120750>
14. Шредер ОВ, Бунятян НД, Горячев ДВ, Сюбаев РД, Енгальцева ГН, Кузнецова АД и др. Математическое прогнозирование эффективности лекарственных средств в доклинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза*

- лекарственных средств. 2022;12(3):315–30.
Shreder OV, Bunyatyan ND, Goryachev DV, Subaev RD, Engalycheva GN, Kuznetsova AD, et al. Mathematical prediction of drug efficacy in preclinical studies. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(3):315–30 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-315-330>
15. Vanslette K, Tohme T, Youcef-Toumi K. A general model validation and testing tool. *Reliability Engineering & System Safety*. 2020;195:106684.
<https://doi.org/10.1016/j.res.2019.106684>
 16. Ивашова ДМ, Шредер ОВ, Горячев ДВ. Валидация метода доклинической оценки пользы и риска применения лекарственных средств на основе WoE и IV. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(4):440–51.
Ivashova DM, Shreder OV, Goryachev DV. Validating pre-clinical assessment of a medicine benefit-risk ratio based on WOE and IV models. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(4):440–51 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451>
 17. Zeng G. A necessary condition for a good binning algorithm in credit scoring. *Applied Mathematical Sciences*. 2014;8(65):3229–42.
<https://doi.org/10.12988/ams.2014.44300>
 18. Mortamais M, Pujol J, van Drooge BL, Macia D, Martinez-Vilavella G, Reynes C, et al. Effect of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons on basal ganglia and attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in primary school children. *Environment International*. 2017;105:12–9.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.04.011>
 19. Отеллин ВА, Хожай ЛИ, Ордян НЭ. *Пrenатальные стрессорные воздействия и развивающийся головной мозг. Адаптивные механизмы, непосредственные и отсроченные эффекты*. СПб.: Деятка; 2007.
Otellin VA, Khozhay LI, Ordian NE. *Prenatal stressful influences and the developing brain. adaptive mechanisms, immediate and delayed effects*. St. Petersburg: Desyatka; 2007.
 20. Дубровская НМ, Васильев ДС, Туманова НЛ, Алексеева ОС, Наливаева НН. Пренатальная гипоксия нарушает обонятельную функцию в постнатальном онтогенезе крыс. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2021;71(3):415–27 (In Russ.).
Dubrovskaya NM, Vasilev DS, Tumanova NL, Alekseeva OS, Nalivaeva NN. Prenatal hypoxia impairs olfactory function in postnatal ontogenesis of rats. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2021;71(3):415–27 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31857/S0044467721030035>
 21. Wang B, Zeng H, Liu J, Sun M. Effects of prenatal hypoxia on nervous system development and related diseases. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15:755554.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.755554>
 22. Мирзоян РС, Баласанян МГ, Топчян АВ, Акопян ВП, Ганьшина ТС, Хайлов НА и др. Цереброваскулярные, нейропротекторные и антиаритмические свойства анксиолитика фабомотизола. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022;16(3):65–73.
Mirzoyan RS, Balasanyan MG, Topchyan HV, Hakobyan VP, Gan'shina TS, Khaylov NS, et al. The cerebrovascular, neuroprotective and antiarrhythmic properties of the anxiolytic fabomotizole. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(3):65–73 (In Russ.).
<https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.8>
 23. Voronin MV, Vakhitova YuV, Tsypysheva IP, Tsypyshev DO, Rybina IV, Kurbanov RD, et al. Involvement of Chaperone Sigma1R in the anxiolytic effect of fabomotizole. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:5455.
<https://doi.org/10.3390/ijms22115455>
 24. Бунеева ОА, Капица ИГ, Завьялова МГ, Калошина СА, Згода ВГ, Медведев АЕ. Отсроченное действие нейропротектора фабомотизола на протеом мозга крыс в ротеноновой модели паркинсонизма. *Биомедицинская химия*. 2025;71(3):217–26.
Buneeva OA, Kapitsa IG, Zavyalova MG, Kaloshina SA, Zgoda VG, Medvedev AE. Delayed effect of the neuro-protector fabomotizole on the rat brain proteome in the rotenone model of parkinsonism. *Biomedical Chemistry*. 2025;71(3):217–26 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18097/PBMCR1586>
 25. McCallister MM, Li Z, Zhang T, Ramesh A, Clark RS, Maguire M, et al. Revealing behavioral learning deficit phenotypes subsequent to in utero exposure to benzo(a)pyrene. *Toxicological Sciences*. 2016;149(1):42–54.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv212>
 26. Patel B, Das SK, Patri M. Neonatal benzo(a)pyrene exposure induces oxidative stress and DNA damage causing neurobehavioural changes during the early adolescence period in rats. *Developmental Neuroscience*. 2016;38(2):150–62.
<https://doi.org/10.1159/000446276>
 27. Das L, Patel B, Patri M. Adolescence benzo(a)pyrene treatment induces learning and memory impairment and anxiolytic like behavioral response altering neuronal morphology of hippocampus in adult male Wistar rats. *Toxicology Reports*. 2019;6:1104–13.
<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.10.014>
 28. Jee SC, Kim M, Kim KS, Kim HS, Sung JS. Protective effects of myricetin on benzo(a)pyrene-induced 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and BPDE-DNA adduct. *Antioxidants*. 2020;9(5):446.
<https://doi.org/10.3390/antiox9050446>
 29. Stoddard EG, Killinger BJ, Nag SA, Martin J, Corley R, Smith JN, et al. Benzo(a)pyrene induction of glutathione s-transferases: an activity-based protein profiling investigation. *Chemical Research in Toxicology*. 2019;32(6):1259–67.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00069>
 30. Nalivaeva NN, Turner AJ, Zhuravin IA. Role of prenatal hypoxia in brain development, cognitive functions, and neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:825.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00825>
 31. Stratilov V, Potapova S, Safarova D, Tyulkova E, Vetrovoy O. Prenatal hypoxia triggers a glucocorticoid-associated depressive-like phenotype in adult rats, accompanied by reduced anxiety in response to stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(11):5756
<https://doi.org/10.3390/ijms25115902>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.М. Ивашова — дизайн исследования, проведение экспериментов, статистический анализ (расчет WoE/IV), интерпретация результатов, подготовка таблиц и рисунков, написание черновика рукописи; О.В. Шредер — тема и концепция статьи, утверждение окончательного варианта рукописи.

Об авторах:

Ивашова Динара Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6111-6961>
Шредер Ольга Васильевна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7926-6033>