

**ПОРЯДОК ИНТЕГРАЛЬНОЙ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ
ОРГАНИЗМА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Верведа А.Б., Бельская А.В., Лянгинен Л.В., Георгианова Е.К., Мастерова К.В., Ватаева А.А.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение Научно-клинический центр имени
академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства*

Резюме. В статье приведено теоретическое обоснование подходов и порядок проведения мероприятий по получению интегральных количественных показателей для интерпретации результатов экспериментальных токсикологических исследований. Описаны основные этапы обработки данных при вычислении интегральной оценки состояния организма лабораторных животных: построение иерархической структуры, отбор методик и получение необходимых показателей, нормализация и унификация данных на основе референсных интервалов, получение весовых коэффициентов показателей, агрегация данных, интерпретация результатов для принятия решения на основе критериев и полученного уровня системного показателя. Приведены практические способы реализации этих этапов. Рассмотрены варианты методов агрегации данных на основе иерархической структуры и их интеграции исходя из задач, решаемых в сфере токсикологических и фармакологических экспериментальных исследований. Предложен подход к принятию решения по результатам доклинических исследований с использованием лабораторных животных, а также варианты интерпретации данных на основе формирования оценочных функций, определяющих степень соответствия фактического состояния объекта установленным требованиям. Изложенные положения позволяют оптимизировать оценку состояния организма лабораторных животных на системном и организменном уровне, повысить качество проведения экспериментов и принятия решений по их результатам.

Ключевые слова: токсикологические исследования, лабораторные животные, функция принадлежности, интегральная оценка, индивидуальные показатели, групповые показатели, принятие решения

**THE PROCEDURE FOR THE INTEGRAL QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE
CONDITION OF THE ORGANISM OF LABORATORY ANIMALS DURING
TOXICOLOGICAL STUDIES**

Verveda A.B., Belskaya A.V., Lianginen L.V., Georgianova E.K., Masterova K.V., Vataeva A.A.

*The Federal State-Financed Institution Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the
Federal Medical Biological Agency*

Resume. The article provides a theoretical justification of approaches and the procedure for carrying out practical measures to obtain integral quantitative parameters for interpreting the results of experimental toxicological studies. Building a hierarchical structure, selecting methods and obtaining the necessary indicators, normalizing and unifying data based on reference intervals, obtaining weight coefficients of indicators, aggregating data, interpreting the results for making a decision based on criteria and the resulting level of the system indicator are the main stages of data processing for calculating the integral assessment of the state of the body of laboratory animals. Practical ways of implementing these stages are given. Variants of data aggregation methods based on a hierarchical structure and their integration based on the tasks solved in the field of toxicological and pharmacological experimental studies are considered. An approach is proposed for making decisions based on the results of preclinical studies using laboratory animals, as well as options for interpreting data based on the formation of evaluation functions that determine the degree of compliance of the actual state of the object with the established requirements. These provisions make it possible to optimize the assessment of the state of the organism of laboratory animals at the systemic and organismic level, to improve the quality of experiments and decision-making based on their results.

Key words: toxicological studies, laboratory animals, affiliation function, integral assessment, individual indicators, group indicators, decision-making

Введение

В последние годы существенно возросла значимость этапа доклинических исследований при разработке лекарственных препаратов и химических веществ. В значительной степени это обусловлено тем, что оценка эффективности и безопасности многих лекарственных препаратов, в том числе антидотов высокотоксичных химических веществ, возможна преимущественно на лабораторных животных [1]. Приведенное положение определяет целесообразность применения принципов доказательности в сфере доклинических токсикологических исследований.

Одним из направлений реализации принципа доказательности является использование специализированных компьютерных систем. В клинической практике существует множество российских и зарубежных разработок в области поддержки принятия врачебных решений, однако программные продукты, помогающие принимать решения в сфере экспериментальной токсикологии и фармакологии, если и созданы, то отсутствуют в открытом доступе [2].

Существующие алгоритмы интерпретации информации в сфере клинической медицины не могут быть напрямую перенесены в область экспериментальных исследований в связи с наличием существенных особенностей, влияющих на получение и обработку полученных данных.

К особенностям значительной части экспериментальных токсикологических исследований следует отнести следующие положения:

- нормативные [3] и экономические ограничения по количеству экспериментальных животных;
- трудности ретроспективного объединения данных для формирования статистически обоснованных объемов выборок, связанные с периодическим изменением состава изучаемых ксенобиотиков и лекарственных препаратов;
- небольшой объем выборок, как правило, ограничивающий полноценное использование «классических» методов математико-статистической классификации данных, включая нейронные сети;
- ограничения объема выборок существенно повышает «ценность» информации, полученной от каждого животного, что определяет необходимость получать интегральные показатели особи, характеризующие, кроме всего прочего, оценку индивидуальной чувствительности к воздействию ксенобиотика.

Для обоснованной интерпретации результатов токсикологических экспериментов, на наш взгляд, недостаточно использовать только общепринятые качественные данные сравнительной оценки отдельных показателей различных групп животных и

ориентироваться на получение явных признаков неблагоприятного воздействия на организм. В качестве критериев принятия решений целесообразно применять не только качественные показатели типа статистических критериев, свидетельствующих только о наличии или отсутствии групповых различий (статистических, но, зачастую, не клинически значимых), но и интегральные количественные показатели, обладающие определенной мерой [4] и позволяющие оценить «серую» зону между условной нормой и патологией.

Важно отметить, что количественная оценка подразумевает анализ не только групповых, но и индивидуальных данных, что существенно повышает релевантность заключений по итогам проведенных исследований.

Для анализа результатов токсикологических экспериментов используют биометрические признаки лабораторных животных различного иерархического уровня и природы (количественные, порядковые, качественные), что определяет необходимость комплексного анализа полученных данных, характеризующих организм, как целостную систему [4]. Вместе с тем в настоящее время не приняты единые подходы к решению многокритериальных задач по результатам эксперимента, что обуславливает целесообразность разработки порядка интегральной оценки состояния организма лабораторных животных с использованием релевантных и обоснованных методов математико-статистического анализа для интерпретации результатов токсикологических экспериментов с учетом их специфики.

Элементами общей системы интегральной оценки являются информационные базы данных ретроспективных и актуальных исследований, референсные интервалы, как граничные уровни между условной нормой и предболезнью (патологией), методы математико-статистической обработки и экспертного анализа, способы формирования баз данных и критерии принятия решений при проведении токсикологических и фармакологических исследований. Система интегральной оценки является основой для создания в перспективе программного модуля поддержки принятия решений при проведении экспериментальных токсикологических и фармакологических исследований.

Целью исследования явилась систематизация теоретических подходов и разработка порядка проведения практических мероприятий на основных этапах получения интегральных количественных показателей для принятия решений при проведении экспериментальных токсикологических исследований.

Материалы и методы

При принятии решений по оценке воздействия на организм различных факторов необходимо выполнение обязательных этапов обработки данных с учетом сложности и

многоуровневого характера связей органов и систем человека и животных. По мнению ряда специалистов [5–7] к основным этапам интегральной оценки следует отнести:

- 1) построение иерархической структуры (формирование иерархической системы частных, локальных, системных и глобальных (интегральных) показателей);
- 2) отбор обоснованной совокупности методик и получение показателей, необходимых для описания состояния, как отдельных систем, так и организма в целом;
- 3) нормализация данных (преобразование исходных данных в единую шкалу от 0 до 1) и их унификация с учетом характеристик переменных на основе референсных интервалов;
- 4) получение весовых коэффициентов показателей, подлежащих интеграции, с использованием экспертного оценивания или другими способами;
- 5) агрегация данных для получения обобщенных показателей на различных иерархических уровнях от отдельной методики до состояния целостного организма;
- 6) интерпретация результатов для принятия решения на основе разработанных с учетом цели работы критериев и полученного уровня интегрального (системного) показателя.

Сложность формируемой иерархической структуры (этап 1) в значительной степени зависит от целей исследования [8]. Количество иерархических уровней напрямую зависит от структуры получаемых первичных данных, объем которых определен или нормативно (доклинические исследования) или лицом, принимающим решение (ЛПР).

Простейшим вариантом является одноуровневая структура, при которой интегральный показатель получают путем агрегации первичных данных.

При двух и более уровнях – переменные 1 уровня (исходные данные) преобразуют в безразмерные нормализованные значения в диапазоне от 0 до 1 и на последующих уровнях агрегируют уже нормализованные показатели. Общая схема такой структуры представлена на рисунке 1 [5].

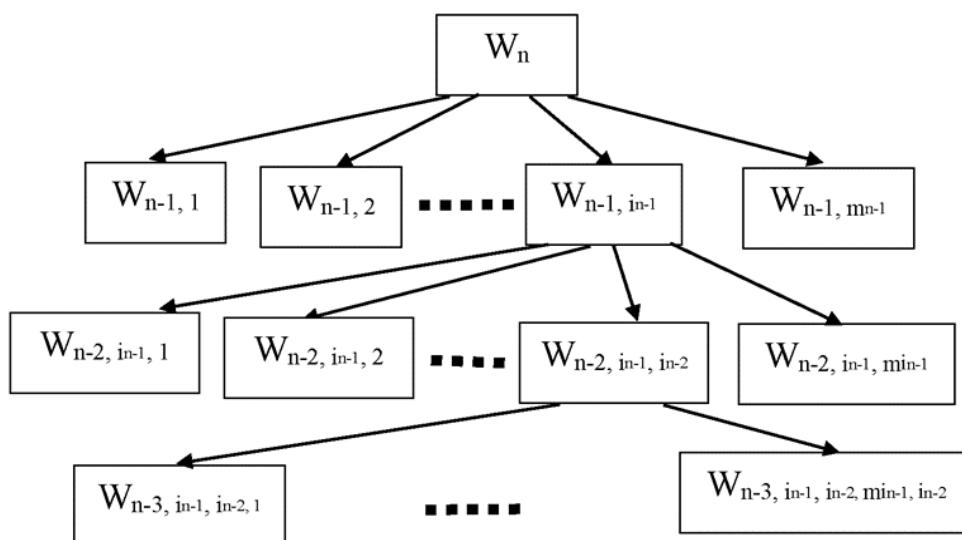


Рисунок 1 – Обобщенная схема построения иерархической структуры

Отбору обоснованной совокупности методик (этап 2) при проведении исследований, включая токсикологические эксперименты, посвящено множество публикаций [9–11]. Как правило, в сфере доклинических исследований и экспериментальной токсикологии имеется достаточное количество исходной информации, включая данные о различных видах токсичности лекарственного средства или ксенобиотика, которые необходимо использовать при планировании методов исследования [12].

Для практической реализации 1 (создание структуры) и 2 (выбор методик) этапов предлагается выполнение следующих мероприятий:

- 1) на основе цели и задач работы оценить количество анализируемых структур и количество уровней каждой иерархической структуры данных;
- 2) выбрать совокупность методик исследований;
- 3) получить исходные данные;
- 4) оценить возможность редуцирования объема исходных переменных с учетом необходимости анализа специфических видов токсичности (целесообразность редуцирования);
- 5) сформировать итоговый перечень переменных;
- 6) оценить целесообразность использования весовых коэффициентов на отдельных иерархических уровнях.

Преобразование исходных данных, измеренных в разных шкалах и имеющих различные единицы измерения (этап 3), является обязательным условием их последующей интеграции и включает в себя несколько последовательных процедур:

- шкалирование первичных данных (разделение данных на качественные и количественные);

- нормализация данных;

- унификация данных.

Способы нормализации [13], как правило, используют без обоснования, но их произвольный выбор без учета распределения первичных данных не отвечает задаче получения валидных выводов. В качестве одного из подходов к нормализации, позволяющего учитывать характеристики различных шкал и распределения переменных, рекомендуется использование различных функций принадлежности (ФП), которые являются элементами нечеткой логики [14].

Практическая реализация процедуры нормализации количественных данных включает:

- оценку характера распределения данных, планируемых к трансформации:

- а) по данным литературы о распределении отдельной переменной или групп переменных (например, лабораторных показателей);

- б) на основе анализа результатов эксперимента или ретроспективного изучения баз данных;

- оценку качества моделей, аппроксимирующих экспериментальные данные;

- использование альтернативных способов при возникновении сложностей в оценке характера распределения (недостаточный объем данных, неустановленный характер распределения, недопустимая ошибка аппроксимации);

- выведение формул (характеристики узловых точек для трапециевидных ФП), описывающие экспериментальные данные;

- построение ФП для количественных данных и получение нормализованной числовой оценки в диапазоне 0-1.

К обязательной процедуре преобразования данных относится их унификация. Унифицированная шкала – шкала, принимающая значения от 0 до N (чаще до 1) и имеющая единую систему интерпретации: чем выше значения переменной в унифицированной шкале, тем выше значение интегрального показателя.

Процедура унификации зависит от типа переменной:

- первый тип – переменные, увеличение значений которых приводит к улучшению качества системы, а уменьшение – к ухудшению (например, масса тела);

- второй тип – переменные, увеличение значений которых приводит к ухудшению качества системы и наоборот (например, скорость оседания эритроцитов);

– третий тип – переменные, имеющие оптимум, а критические значения разбивают шкалу изменений характеристики на два интервала с противоположными свойствами влияния переменной на состояние объекта (например, артериальное давление).

Процесс преобразования качественных данных имеет свою специфику. Для интеграции качественных номинальных данных (например, нормальное клиническое состояние – клиническое состояние с отклонениями от нормы) необходима разработка балльных оценок для преобразования их в порядковую шкалу, варианты которой широко представлены в тематических публикациях [15, 16].

Необходимо учитывать, что для баллов доступны только допустимые преобразования, к которым не относится сложение и получение среднего арифметического (среднего балла), хотя они могут характеризоваться цифрами:

- арифметические действия: $1 + 2 = 3$;
- операции с баллами: низкий уровень (1) + высокий уровень (3)=?

Один из подходов к решению проблемы интеграции балльных оценок – перевод порядковых признаков в нечеткое число с помощью аппарата теории нечетких множеств [17, 18]. С использованием функций принадлежности баллы можно перевести в безразмерную шкалу от 0 до 1 (нормализовать) и обоснованно использовать для получения интегральных оценок совместно с нормализованными количественными признаками.

На четвертом этапе получают весовые коэффициенты показателей, подлежащих интеграции. Взвешивание данных является условно необязательной процедурой, однако, на наш взгляд, как минимум на верхних иерархических уровнях использование весовых коэффициентов необходимо.

Важность может оцениваться различными способами, подробно описанными в научной литературе [6, 8]. С учетом отмеченных ранее особенностей обработки данных токсикологических экспериментов рекомендуемым способом взвешивания показателей является экспертное оценивание [19, 20] с обязательным выполнением правил его организации [21].

Для практической реализации процедуры взвешивания данных целесообразно:

- организовать проведение экспертного опроса с учетом требований методических документов;
- выбрать способ экспертной оценки (ранжирование, парные сравнения (метод анализа иерархий) или формулы Фишберна);
- на основе экспертного опроса определить, на каких иерархических уровнях будет проведена агрегация данных с использованием весовых коэффициентов;

– одним из представленных способов получить весовые коэффициенты для показателей на каждом из иерархических уровней (если признано ЛПР или экспертами целесообразным).

Агрегация данных (пятый этап) является процедурой, завершающей получение интегрального показателя.

Агрегацию показателей проводят на основе сформированной на первом этапе иерархической структуры данных:

- частные показатели (например, переменные методики открытое поле);
- локальные показатели (например, группа физиологических методик);
- системные показатели (например, состояние нервной системы);
- интегральные показатели (состояние организма).

Процедура агрегирования критериев существенно зависит от задач исследования и характеристик анализируемых показателей. К наиболее часто используемым методам агрегации относят следующие [22]:

- метод аддитивной свертки;
- метод мультипликативной свертки.

Каждый из представленных способ агрегирования, как и ряд других (метод расстояний (эталон-максимум), метод формирования квазиаддитивной свертки) имеют свои достоинства и недостатки, которые учитывают перед проведением процедуры интеграции. Важно подчеркнуть, что агрегации подлежат нормализованные значения показателей.

Исходя из задач, решаемых в сфере токсикологических и фармакологических экспериментальных исследований, на основе первичной информации целесообразно, как минимум, проводить интеграцию соответствующих переменных в двух направлениях:

- оценка общетоксического действия ксенобиотика (исследуемого лекарственного средства) на организменном уровне.
- оценка специфических видов токсичности (кардиотоксичность, гепатотоксичность, нейротоксичность и других – системный уровень) с учетом исходных данных о токсичности аналогов или другой информации.

Для интерпретации полученных результатов и принятия решений (этап 6) необходима разработка критериев. Процедура разработки критериев – это формирование оценочных функций, с помощью которых измеряется степень соответствия фактического состояния объекта установленным требованиям или правил типа «если-то» [23].

Границы классов определяют:

- экспертным методом или лицом, принимающим решение (ЛПР) подобно α -уровням (0.05) в статистике;

– путем использование готовых шкал без ЛПР – шкала желательности Харрингтона (рисунок 2).

<i>Эмпирическая система предпочтений (желательность)</i>	<i>Уровень эмпирической системы предпочтений</i>	<i>Числовая система предпочтений (система психологических параметров)</i>
<i>Очень хорошо</i>	<i>Высокий</i>	<i>1,00-0,80</i>
<i>Хорошо</i>	<i>Выше среднего</i>	<i>0,79-0,64</i>
<i>Удовлетворительно</i>	<i>Средний</i>	<i>0,63-0,37</i>
<i>Плохо</i>	<i>Сниженный</i>	<i>0,36-0,20</i>
<i>Очень плохо</i>	<i>Низкий</i>	<i>0,19-0,00</i>

Рисунок 2 – Пятиуровневая «готовая» шкала предпочтений на основе шкала желательности Харрингтона [24]

После формирования (использования готовых) границ классов проводят сравнение установленных уровней (границ) с полученными интегральными (системными) показателями.

Учитывая отсутствие единого подхода к принятию решения по результатам токсикологических и фармакологических экспериментов с лабораторными животными, одним из возможных способов решения задачи интерпретации является полученных системных и интегральных показателей на основе двухэтапной оценки:

- индивидуальных системных и интегральных показателей;
- групповых системных и интегральных показателей.

Обязательность установления особей с наличием неблагоприятных индивидуальных отклонений в состоянии здоровья – принципиальная особенность и преимущество подхода, основанного на интеграции индивидуальных показателей лабораторных животных.

Предполагая многообразие возможных путей решения поставленной задачи на организменном (общетоксическое воздействие) и системном (специфические виды токсичности) уровнях, в качестве одного из возможных способов целесообразно использовать подходы при оценке острой токсичности в ходе доклинических исследований лекарственных средств [25], взяв в качестве критериев не количество погибших животных, а их численность с выраженными неблагоприятными отклонениями в состоянии организма.

Результаты

В качестве примера представлены критерии принятия решений по оценке результатов изучения острой токсичности при проведении доклинических исследований лекарственных

средств [25]. Анализируются результаты изучения групп исследуемого препарата (ГрИП), препарата сравнения (ГрПС) и контрольной группы (ГрК) лабораторных животных (крыс). Для установления граничных уровней классов использована трехуровневая шкала желательности Харрингтона (таблица 1). Полученными значениями являются количество (доля, %) животных с определенными значениями интегральных показателей (общая токсичность) и системных показателей (специфические виды токсичности).

Таблица 1

Соответствие диапазонов шкалы Харрингтона уровням интегральных и системных показателей и заключений по отдельной особи

Диапазоны значений шкалы	Характеристика уровня	Заключение
$1,00 \geq D \geq 0,37$	Отсутствие отклонений	Низкая вероятность токсических эффектов (НВТЭ)
$0,37 > D \geq 0,20$	Умеренные отклонения	Токсические эффекты возможны (ТЭВ)
$D < 0,20$	Выраженные отклонения	Высокая вероятность токсических эффектов (ВВТЭ)

При включении в эксперимент 5 животных (другого количества) в качестве критериев при вынесении предварительного заключения могут быть приняты следующие:

– «Токсические эффекты не выявлены», если:

а) по 5 крыс (100%) во всех группах – НВТЭ;

б) группы ГрИП и ГрПС – 5 крыс (100%) НВТЭ, ГрК – 1-2 крысы (20-40%) ТЭВ.

– «Токсические эффекты выявлены», если:

а) более 2 крыс (>40%) во всех группах – ВВТЭ;

б) более 2 крыс (>40%) групп ГрИП или ГрПС – ВВТЭ, независимо от количества животных с ВВТЭ в ГрК;

в) более 2 крыс (>40%) групп ГрИП или ГрПС (кардиотоксичность, нейротоксичность, нефротоксичность, гепатотоксичность и других) – ВВТЭ.

– «Неопределенный результат», если не соблюдены условия для случаев «Токсические эффекты не выявлены» и «Токсические эффекты выявлены».

Порядок интерпретации групповых показателей на основе статистической обработки системных и интегральных показателей (нормализованных в диапазоне 0-1) определяется

руководителем исследования с учетом цели проводимых исследований. Интерпретация групповых показателей проводится в следующей последовательности:

1. Определяют описательные групповые статистики (полученные значения) с учетом характера распределения нормализованных системных (интегральных) показателей.

2. Задают границы классов, например, с использованием трехуровневой шкалы (таблица 2).

Таблица 2

Соответствие диапазонов шкалы Харрингтона уровням групповой оценки интегральных и системных показателей и заключений по группе

Диапазоны значений шкалы	Характеристика уровня групповой оценки	Заключение по группе
$1,00 \geq D \geq 0,37$	В пределах референсных диапазонов	Низкая вероятность токсических эффектов (НВТЭ)
$0,37 > D \geq 0,20$	Незначительно выходящий за пределы референсных диапазонов	Токсические эффекты возможны (ТЭВ)
$D < 0,20$	Значительно выходящий за пределы референсных диапазонов	Высокая вероятность токсических эффектов (ВВТЭ)

3. В качестве критериев при вынесении предварительного заключения могут быть приняты следующие:

– «Токсические эффекты не выявлены», если:

а) все группы – НВТЭ;

б) группа ГрИП и ГрПС – НВТЭ, ГрК – ТЭВ.

– «Токсические эффекты выявлены», если:

а) все группы – ВВТЭ;

б) одна из групп ГрИП или ГрПС – ВВТЭ, независимо от группового заключения ГрК;

в) системные показатели групп ГрИП или ГрПС (кардиотоксичность, нейротоксичность, нефротоксичность, гепатотоксичность и других) – ВВТЭ.

– «Неопределенный результат», если:

а) все группы – ТЭВ;

б) ГрК – ВВТЭ, независимо от группового заключения ГрИП и ГрПС.

Окончательное заключение выносится исходя из следующих положений:

1. В случае однозначного заключения «Токсические эффекты выявлены» по данным индивидуальных показателей групповая оценка может не проводиться.
2. В случае получения неопределенного результата по данным группового и индивидуального анализа, целесообразна экспертная оценка или повторное проведение исследования. Окончательный вывод делает ЛППР (руководитель исследования).
3. Результаты интерпретации интегрированных показателей являются только одним из источников информации для ЛППР (руководителя исследований), который выносит заключение с учетом стандартных способов обработки данных, своего опыта и знаний.

Заключение

На основе литературных данных и нормативной документации определен порядок и способы интегральной оценки состояния организма лабораторных животных с учетом особенностей фармакологических и токсикологических исследований. Рекомендованы подходы к формированию информационных баз, методам математико-статистической обработки и экспертного анализа (без подробного описания), которые являются элементами общей системы принятия решений по результатам экспериментов, а также предложен алгоритм и примеры для практической реализации представленных теоретических положений.

Предложенный порядок выполнения мероприятий с опорой на нормативно-методические документы и источники научной литературы, а также составленный на его основе оригинальный алгоритм интегральной оценки специалистами в сфере математической статистики и экспертами позволяют оптимизировать оценку состояния организма лабораторных животных на системном и организменном уровне, повысить качество проведения экспериментов и интерпретации полученных результатов. Последующую реализацию рекомендованного алгоритма целесообразно проводить путем создания экспертной ассистирующей интеллектуальной автоматизированной системы поддержки принятия решений в области экспериментальной токсикологии.

Список литературы

1. Алгоритм доклинических и клинических исследований специальных лекарственных средств (антидотов), предназначенных для применения в условиях чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия высокотоксичных химических веществ. Методические рекомендации. М.; 2018.
2. Щекина Е.Н. Использование системного подхода для создания систем поддержки принятия решений в медицине (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2017; 2 (8-3). – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/8-3.pdf> (дата обращения 05.04.2022).
3. Директива № 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О защите животных, использующихся для научных целей».
4. Фокин В.А., Пеккер Я.С., Берестнева О.Г., Гергет О.М. Интегральные методы оценки состояния сложных систем // *Известия Томского политехнического университета*. 2012; 321(5): 120-124.
5. Дилигенский Н.В., Дымова Л.Г., Севастьянов П.В. *Нечеткое моделирование и многокритериальная оптимизация производственных систем в условиях неопределенности: технология, экономика, экология*. М.: Машиностроение; 2004.
6. Подиновский В.В., Потапов М.А. Метод взвешенной суммы критериев в анализе многокритериальных решений: pro et contra // *Бизнес-информатика*. 2013;3 (25): 41-48.
7. Дмитриев В.В. Определение интегрального показателя состояния природного объекта как сложной системы // *Общество. Среда. Развитие*. 2009;4 (13): 146-165.
8. Старков Е.Ф. Системы поддержки принятия решений // *Вестник новых медицинских технологий*. 2016; 13 (2): 23-24.
9. Башкатова Н.А., Канкалова А.В., Мыц Е.А. Значение клинической диагностики с рентгенологией в ветеринарии // *Вестник науки*. 2020; 5 (24): 88-94.
10. Гуськова Т.А. *Токсикология лекарственных средств*. – М.: Издательский дом «Русский врач»; 2003.
11. Куценко С.А. Основы токсикологии // *Биомедицинский журнал Medline*. 2003; 4: 188-284.
12. Погорелый В.Е., Макарова Л.М. *Общие вопросы лекарственной токсикологии*. – Казань: Общество с ограниченной ответственностью «Бук»; 2021.
13. Нормализация данных (Data normalization). Loginom. – URL: <https://wiki.loginom.ru/articles/data-normalization.html> (дата обращения 25.03.2022).

14. Заде Л.А. Роль мягких вычислений и нечеткой логики в понимании, конструировании и развитии информационных интеллектуальных систем // *Новости искусственного интеллекта*. 2001; 2-3 (44-45): С. 7-15.
15. Березовская И.В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях // *Токсикологический вестник*. 2010; 5: 17-22.
16. Еремина Н.В., Колик Л.Г., Островская Р.У., Дурнев А.Д. Доклинические исследования нейротоксических свойств новых лекарственных препаратов in vivo // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020; 10 (3): 164-176.
17. Полещук О.М. О развитии систем нечеткой информации на базе полных ортогональных семантических пространств // *Лесной вестник*. 2003; 1 (26): 112-117.
18. Каган Е.С. Построение комплексных нечетких оценок эффективности деятельности вуза и публичной формализации деятельности преподавателя // *Известия Алтайского государственного университета*. 2015; 1 (85): 152-157.
19. Козлова Т.Д., Игнатьев А.А. Математическая обработка экспертной информации для построения базы знаний экспертной системы поддержки принятия решений при диагностировании автоматизированных станков // *Вестник СГТУ*. 2006; 3 (67): 186-190.
20. Пегат А. *Нечеткое моделирование и управление*; перевод с англ. – 2-е изд. (эл.). – М: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2013.
21. Дюйзен Е.Ю. Метод экспертного оценивания: руководство к действию // *Креативная экономика*. 2014; 2(86): 24-34.
22. Ключников Е.В., Шитова Е.М. Методические подходы к расчету интегрального показателя. Методы ранжирования // *Электронный научно-практический журнал «ИнноЦентр»*. 2016; 1 (10): 4-18.
23. Ожегов С.И., Шведова Н.Ю. *Толковый словарь русского языка: 80000 слов и фразеологических выражений*. – 4-е изд. М.; 1997. URL: <https://gufo.me/dict/ozhegov/%D0%BA%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B9> (дата обращения 01.03.2022).
24. Юсупова Г.Ф. Использование функции желательности в оценке уровня техносферной безопасности территории // *Социально-экономические и технические системы: исследование, проектирование, оптимизация*. 2017; 3 (76): 67-81.
25. ГОСТ 32296-2013 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы.