

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ДАННЫХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ДОЗЫ, НЕ ВЫЗЫВАЮЩЕЙ ВИДИМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ (NOAEL)

Крышень Кирилл Леонидович, к.б.н.
kryshen.kl@doclinika.ru



К.Л. Крышень  ,
Я.А. Гущин ,
Н.М. Фаустова ,
С.В. Гущина ,
Ж.Ю. Устенко ,
А.Е. Кательникова ,
К.Т. Султанова ,
А.А. Матичин ,
В.А. Вавилова ,
Я.Г. Муразов ,
М.В. Мирошников 

Интерпретация данных токсикологических исследований лекарственных средств при определении дозы, не вызывающей видимых нежелательных эффектов (NOAEL)

*Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
Заводская ул., д. 3, к. 245, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н,
Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация*

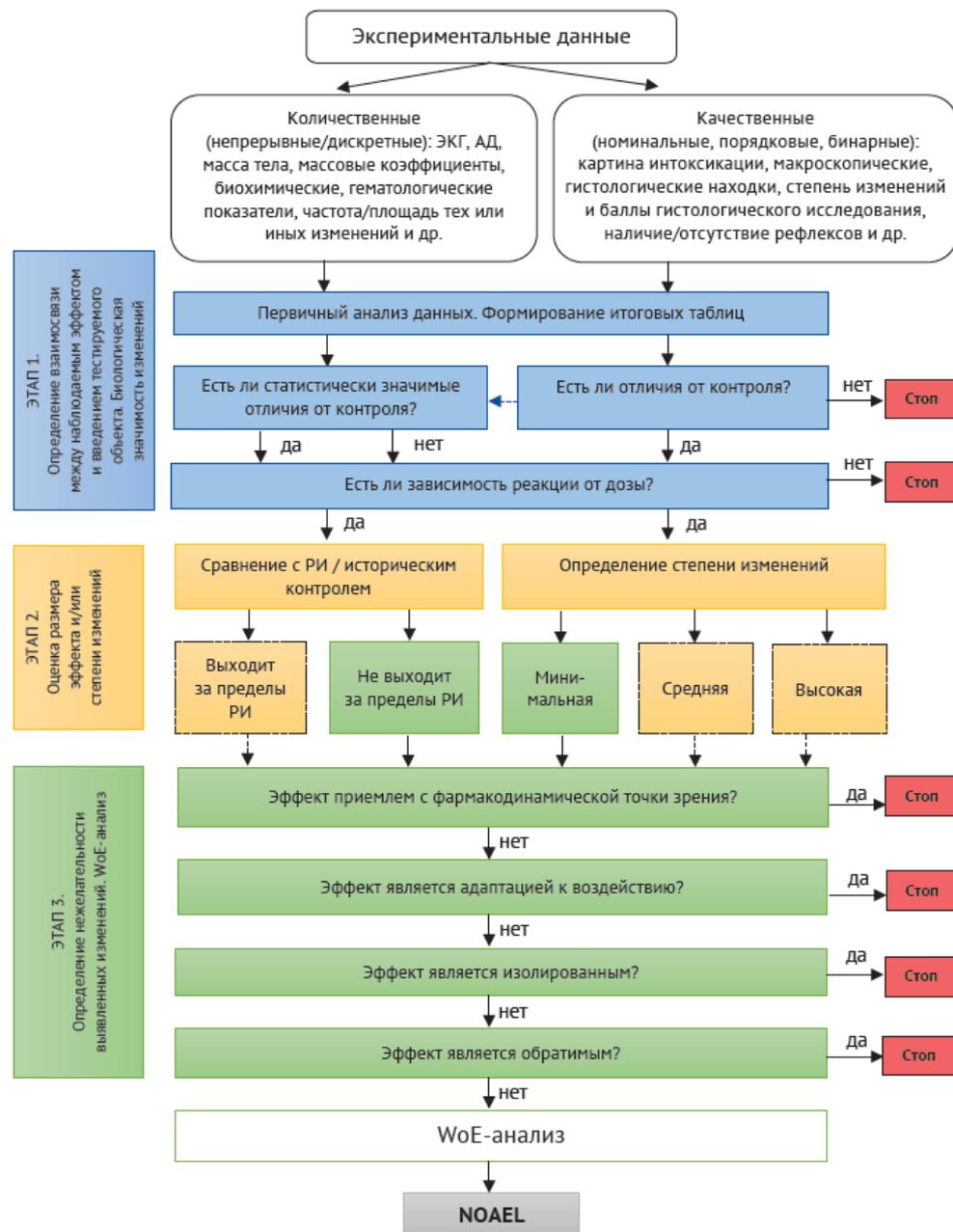
Kryshen K.L., Gushchin Ya.A., Faustova N.M., Gushchina S.V., Ustenko Zh.Yu., Katelnikova A.E., Sultanova K.T., Matichin A.A., Vavilova V.A., Murazov Y.G., Miroshnikov M.V., Kovaleva M.A., Shubin D.V., Makarov V.G., Makarova M.N.

Interpretation of toxicological research data in establishing the no observe adverse effect level (NOAEL) for pharmaceuticals

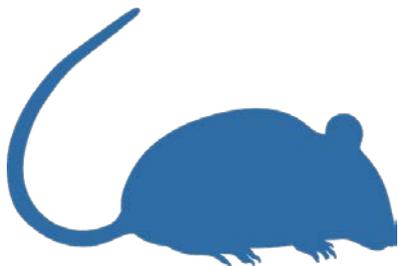
Ключевые слова: токсикологические исследования; лабораторные животные; биологическая значимость; нежелательные эффекты; доза, не вызывающая видимых нежелательных эффектов; NOAEL; принцип оценки весомости доказательств; доклинические исследования

Для цитирования: Крышень К.Л., Гущин Я.А., Фаустова Н.М., Гущина С.В., Устенко Ж.Ю., Кательникова А.Е., Султанова К.Т., Матичин А.А., Вавилова, В.А. Муразов Я.Г., Мирошников М.В., Ковалева М.А., Шубин Д.В., Макаров В.Г., Макарова М.Н. Интерпретация данных токсикологических исследований лекарственных средств при определении дозы, не вызывающей видимых нежелательных эффектов (NOAEL). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(3):323–338. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-3-323-338>

ПОЭТАПНАЯ СХЕМА ОПРЕДЕЛЕНИЯ NOAEL



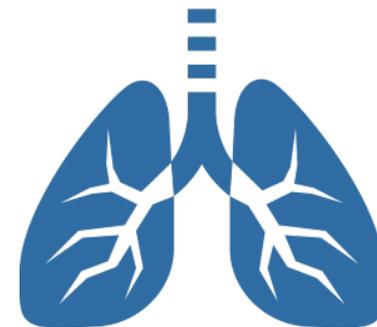
ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ ИЗУЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ НА ЭТАПЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



**Характеристика
токсических
эффектов**



**Зависимость
токсических эффектов
от дозы**



**Определение
органов-мишеней**



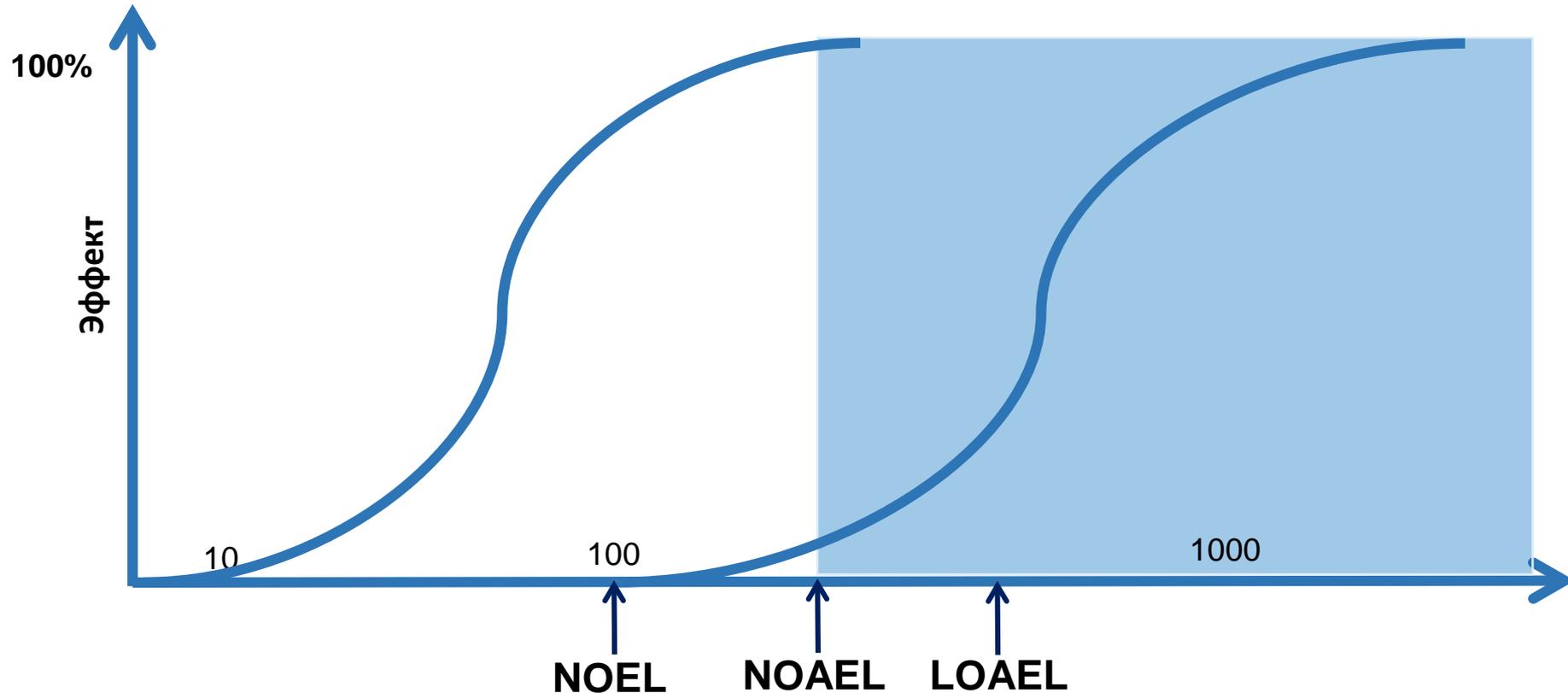
**Определение
диапазона
безопасных доз**



**Прогноз побочных
эффектов**

Терапевтический диапазон

Токсический диапазон



NOEL (no observed effect level) – уровень воздействия, при котором не наблюдается никаких эффектов

NOAEL (no observed adverse effect level) – доза, не вызывающая видимых нежелательных эффектов

LOAEL (lowest observed adverse effect level) – наименьший наблюдаемый уровень неблагоприятного воздействия



NOAEL

No observed adverse effect level

Доза, не вызывающая видимых нежелательных эффектов

**НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЙ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ
ИССЛЕДОВАНИЙ БЕЗОПАСНОСТИ**

ВЫБОР ВЕЛИЧИНЫ СТАРТОВОЙ ДОЗЫ ПРИМЕНЕНИЯ У ЧЕЛОВЕКА (I ФАЗА)



Использование коэффициентов пересчета с животного на человека

Использование дополнительных коэффициентов для последующей эскалации

РАСЧЕТ PDE



PDE – permitted daily exposure, уровень допустимой ежедневной экспозиции

PDE представляет собой специфичную для вещества дозу, которая не вызовет нежелательный эффект (если индивид на протяжении всей жизни подвергается ежедневной экспозиции в дозе, равной ей или ниже)

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{поправка на массу}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

ОТСУТСТВИЕ ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКОЙ СТРОГОСТИ

- доза без наблюдаемого отрицательного эффекта¹
- высокой нетоксической дозы²
- уровень невыявления нежелательного воздействия³
- доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта⁴
- дозы, не вызывающей видимых побочных эффектов
- дозы без наблюдаемых нежелательных эффектов

Доза, не вызывающая видимых нежелательных эффектов

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

2 - Решение Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

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

4 - Решение Коллегии ЕЭК от 14.01.2020 № 1 «Об утверждении Руководства по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях».

NOAEL

Доза, не вызывающая видимых нежелательных
эффектов



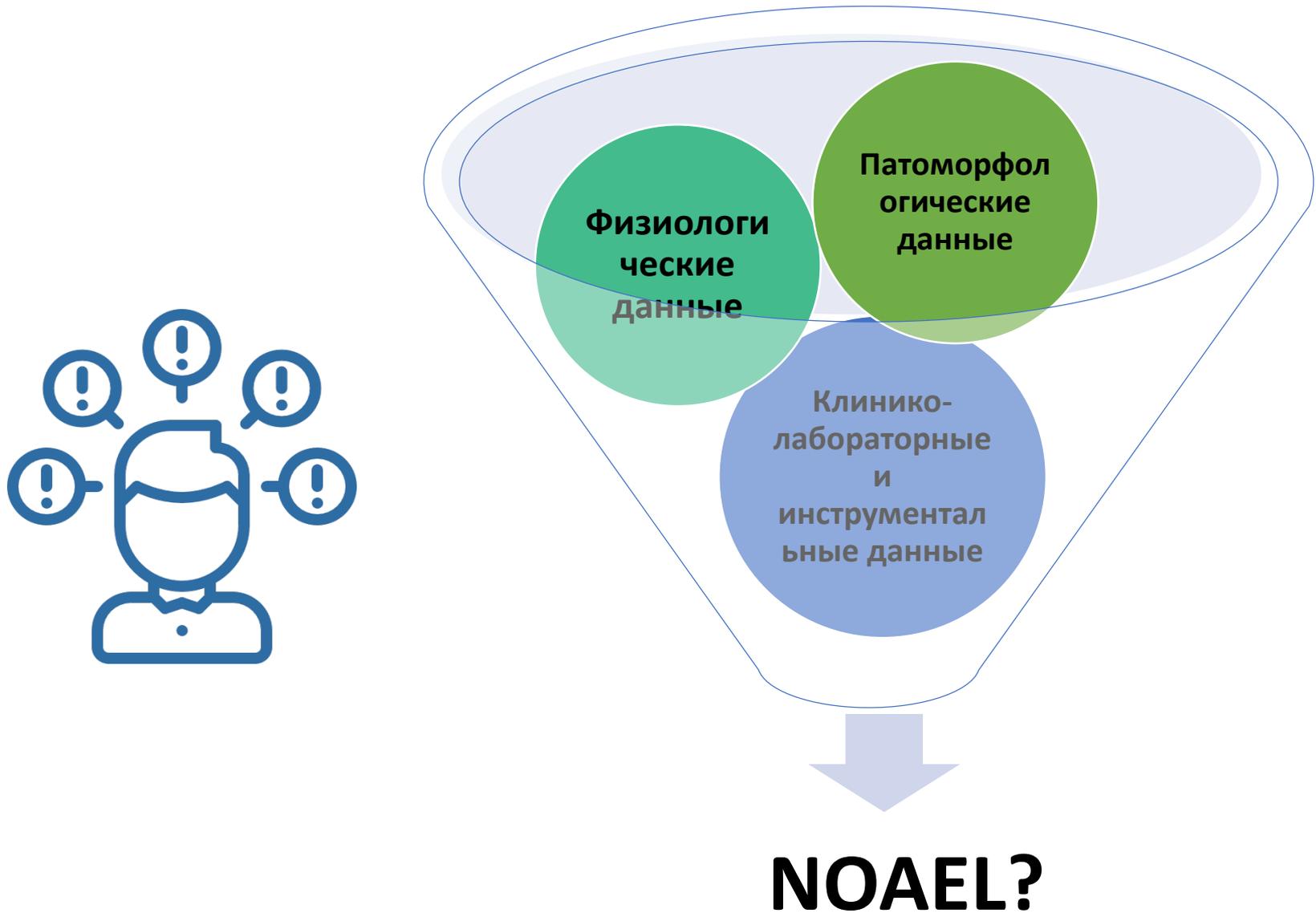
**КАКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ СЛЕДУЕТ
СЧИТАТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ?**

КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС!

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ

Биохимическое, морфологическое или физиологическое изменение (в ответ на раздражитель), которое по отдельности или в сочетании отрицательно влияет на функционирование всего организма или снижает способность организма реагировать на дополнительную нагрузку со стороны окружающей среды¹

ТОКСИЧНОСТЬ ПРИ МНОГОКРАТНОМ ПРИМЕНЕНИИ



ЭТАП 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ НАБЛЮДАЕМЫМ ЭФФЕКТОМ И ВВЕДЕНИЕМ ТЕСТИРУЕМОГО ОБЪЕКТА.



NOAEL =

Наивысший уровень воздействия, при котором не наблюдается статистически или биологически значимое увеличение частоты или тяжести неблагоприятных эффектов в сравнении с соответствующим контролем^{1,2}

1. ECETOC. Technical Report No. Vol. 85. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC); Brussels, Belgium: 2002. Recognition of, and differentiation between, adverse and non-adverse effects in toxicology studies.

2. Dorato M. A., Engelhardt J. A. The no-observed-adverse-effect-level in drug safety evaluations: use, issues, and definition (s) //Regulatory toxicology and pharmacology. – 2005. – Т. 42. – №. 3. – С. 265-274.

ЦИТ. «ЗАКОНЧИЛОСЬ ЦАРСТВОВАНИЕ ЗНАЧЕНИЯ «P»»

BIOLOGY LETTERS

royalsocietypublishing.org/journal/rsbl

Review



Cite this article: Halsey LG. 2019 The reign of the p -value is over: what alternative analyses could we employ to fill the power vacuum? *Biol. Lett.* **15**: 20190174.
<http://dx.doi.org/10.1098/rsbl.2019.0174>

Animal behaviour

The reign of the p -value is over: what alternative analyses could we employ to fill the power vacuum?

Lewis G. Halsey

University of Roehampton, London SW15 4JD, UK

 LGH, 0000-0002-0786-7585

The p -value has long been the figurehead of statistical analysis in biology, but its position is under threat. p is now widely recognized as providing quite limited information about our data, and as being easily misinterpreted. Many biologists are aware of p 's frailties, but less clear about how they might

Рональд Фишер

Когда отец современного статистического анализа Роналд Фишер представил значение критического уровня значимости ($p < 0.05$) в 1920-х годах, он не имел в виду, что это должно быть определенной основой для принятия решений

*Цит. «Значение, для которого $P = 0,05$, или 1 из 20, ...; эту точку **удобно** принять за предел при суждении о том, следует ли считать отклонение **значительным** или нет»*



1890 —1962

- **Статистическая значимость ~~≠~~ клиническая (биологическая) значимость¹**
- **Цит. «Биологическая значимость всегда должна быть предпочтительнее статистической значимости при любом принятии решений, основанных на фактических данных!»²**

1 - Altman D. G., Bland J. M. Statistics notes: Absence of evidence is not evidence of absence //Bmj. – 1995. – Т. 311. – №. 7003. – С. 485.

2 - Schmidt K. Archives of toxicology. – 2016. – Т. 90. – С. 731-751.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Биологически значимая реакция - такая реакция организма, которая оказывает существенное или заслуживающее внимания влияние (положительное или отрицательное) на благополучие биологической тест- системы.

Для доказательства биологической значимости выявленных изменений необходимо строго придерживаться принципа дозовой зависимости и (или) воспроизводимости результатов в независимых сериях экспериментов.

ЗАВИСИМОСТЬ РЕАКЦИИ ОТ ДОЗЫ

Пример оценки зависимости изменений биохимических параметров от дозы тестируемого лекарственного средства при проведении токсикологического исследования на крысах, $M \pm SD$ (среднее значение \pm стандартное отклонение), $n=5$

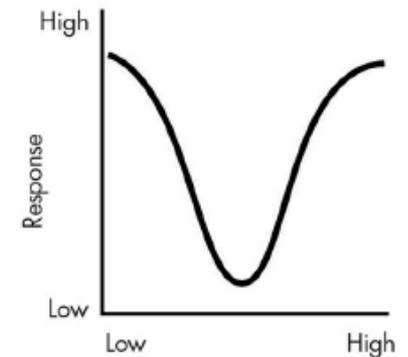
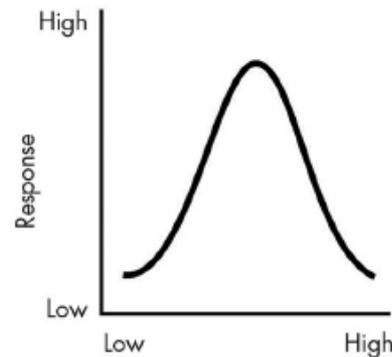
Исследуемые показатели	Контрольная группа	Тестируемый объект		
		Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), Ед/л	143 \pm 53	140 \pm 21	163 \pm 10	222 \pm 25*
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л	54 \pm 17	58 \pm 6	70 \pm 10	141 \pm 70*
Билирубин общий, мкмоль/л	1,80 \pm 0,36	1,90 \pm 0,28	2,40 \pm 0,23	2,70 \pm 0,65
Общий белок, г/л	62 \pm 2	73 \pm 0,6*	66 \pm 3	66 \pm 4

Таблица составлена на основе собственных данных / The table is based on own data

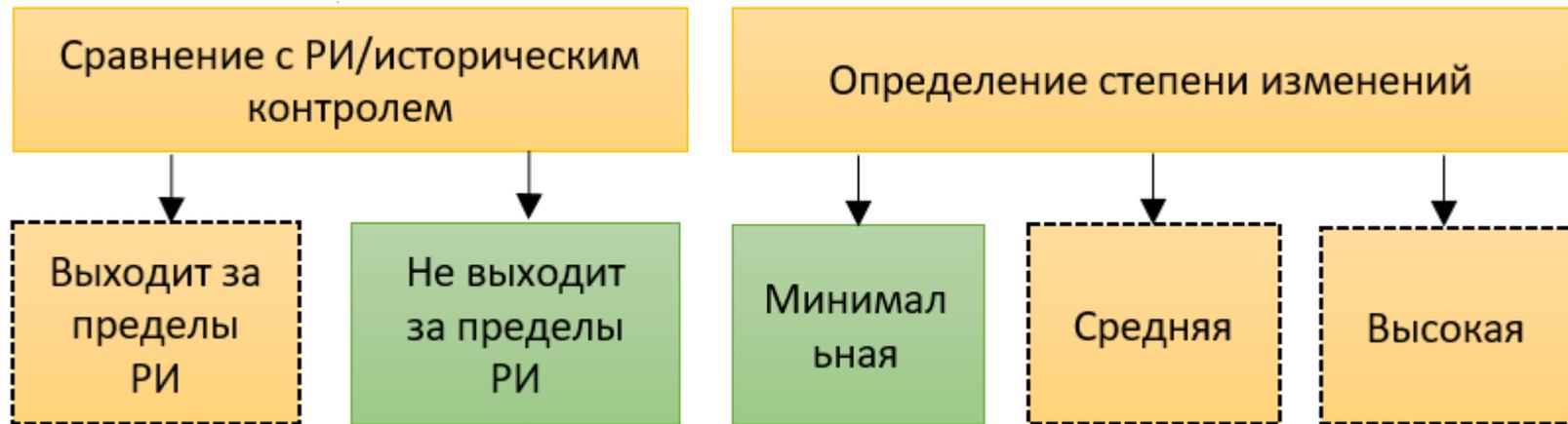
* – однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Даннета, отличия статистически значимы в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$

NB!

- 1. Это верно только при линейной фармакокинетике!**
- 2. Для некоторых соединений зависимость эффекта от дозы может иметь нелинейный характер**



ЭТАП 2. ОЦЕНКА РАЗМЕРА ЭФФЕКТА И (ИЛИ) СТЕПЕНИ ИЗМЕНЕНИЙ



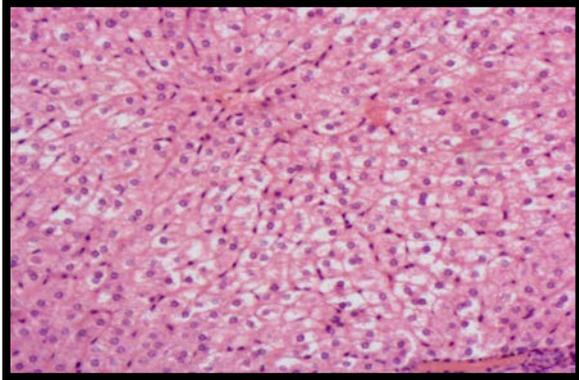
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ДЛЯ ВНУТРИЛАБОРАТОРНЫХ НОРМ ДЛЯ ОЦЕНКИ РАЗМЕРА ЭФФЕКТА

Референтные интервалы биохимических показателей крови (яванские макаки)				
Показатель	Самцы		Самки	
	Способ расчета	РИ	Способ расчета	РИ
Креатинин, мкмоль/л	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	49–146 (98)	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	60–120 (91)
Мочевина, ммоль/л	2,5–97,5‰ (50‰)	2,1–13 (5,7)	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	1,6–10 (5,8)
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	21–63 (42)	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	21–66 (44)
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	2,5–97,5‰ (50‰)	5,4–68 (37)	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	12–62 (37)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	2,5–97,5‰ (50‰)	139–1107 (387)	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	132–581 (299)
Холестерин, ммоль/л	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	1,3–3,8 (2,5)	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	1,0–4,4 (2,7)
Триглицериды, ммоль/л	2,5–97,5‰ (50‰)	0,33–1,5 (0,79)	2,5–97,5‰ (50‰)	0,33–1,8 (0,69)
Общий белок, г/л	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	59–85 (73)	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	62–85 (73)
Альбумин, г/л	2,5–97,5‰ (50‰)	34–55 (47)	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	38–55 (46)
Глобулины, г/л	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	17–38 (28)	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	17–36 (27)
Соотношение альбумин/глобулины	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	0,85–2,5 (1,69)	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	0,95–2,6 (1,8)
Глюкоза, ммоль/л	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	2,0–7,0 (4,5)	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	2,1–7,6 (4,8)
Общий билирубин, мкмоль/л	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	0,60–5,4 (2,9)	2,5–97,5‰ (50‰)	1,7–4,3 (2,2)
Креатинкиназа, Ед/л	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	≤512 (251)	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	≤453 (223)
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	304–1185 (745)	Хср.±1,96SD (X _{ср.})	325–1043 (684)

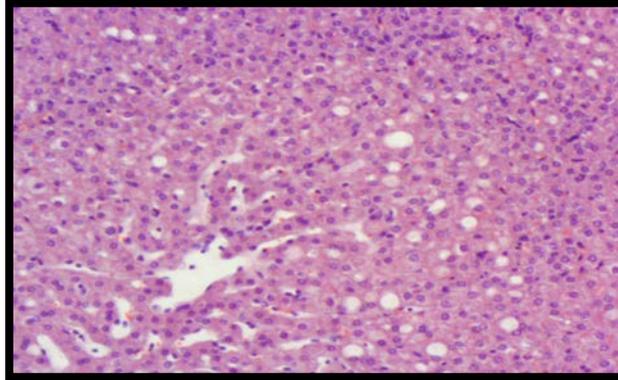
Мирошников М. В. и др. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И УСТАНОВЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ. СООБЩЕНИЕ 9: КОШКИ //Лабораторные животные для научных исследований. – 2023. – №. 1. – С. 26-39.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ИЗМЕНЕНИЙ

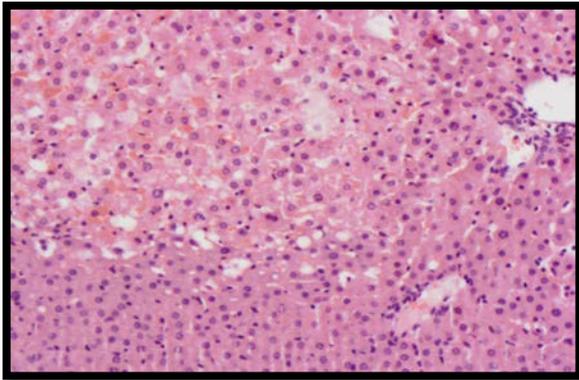
**Minimal - гликогеноз
гепатоцитов**



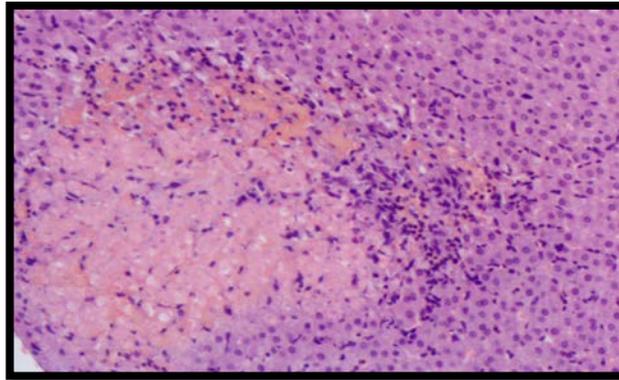
**Mild - жировая
дистрофия**



**Moderate - жировая
дистрофия + некроз**



**Sever – обширный
некроз**

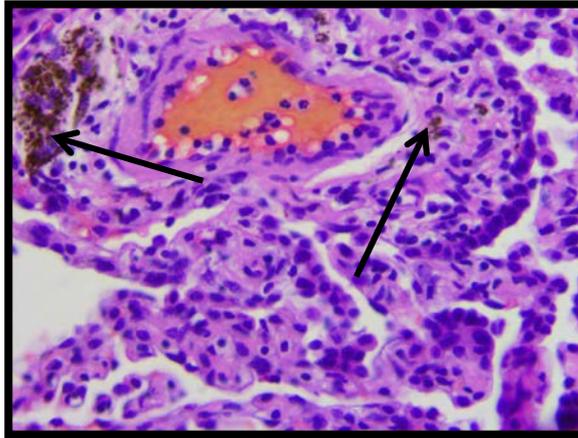


*Применение балльных
оценок*

- 0 – отсутствие изменений
- 1 – до 10% площади ткани
- 2 – 10 – 20% площади ткани
- 3 – 20 – 50% площади ткани
- 4 – >50% – 50% площади
ткани

ФООНОВЫЕ ПАТОЛОГИИ

Спонтанные



Отложение пигмента темно-коричневого цвета в легких яванских макак

Toxicologic Pathology, 38: 642-657, 2010
Copyright © 2010 by The Author(s)
ISSN: 0192-6233 print / 1533-1601 online
DOI: 10.1177/0192623310368891

Incidences and Range of Spontaneous Findings in Control Cynomolgus Monkeys (*Macaca fascicularis*) Used in Toxicity Studies

RONNIE CHAMANZA, HEIKE A. MARXFELD, ANA I. BLANCO, STUART W. NAVLOR, AND ALYS E. BRADLEY

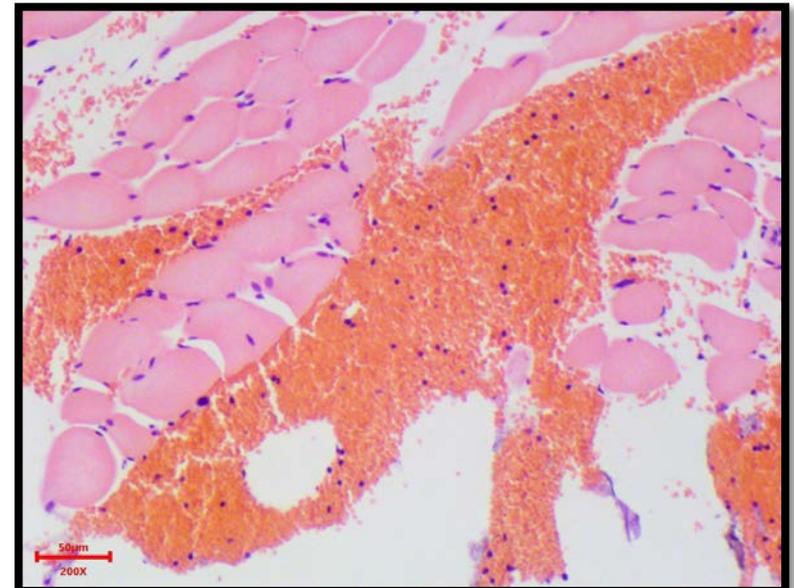
ВВ! Необходимо учитывать частоту и степень выявленных изменений в сравнении с контролем

Возрастные

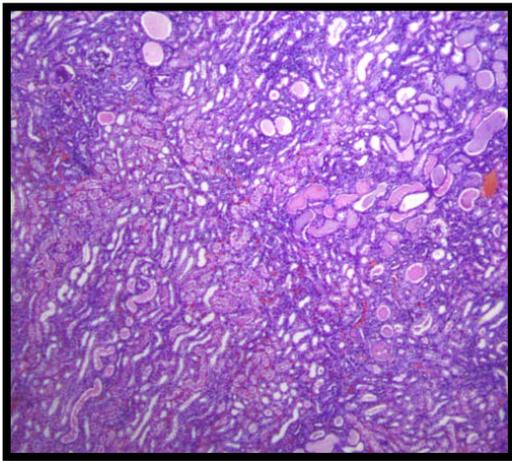


Фиброма мягких тканей

Индукцированные манипуляциями



Острое кровоизлияние при в/м введении



ДОЗОЗАВИСИМОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ И СТЕПЕНИ ПОВРЕЖДЕНИЙ

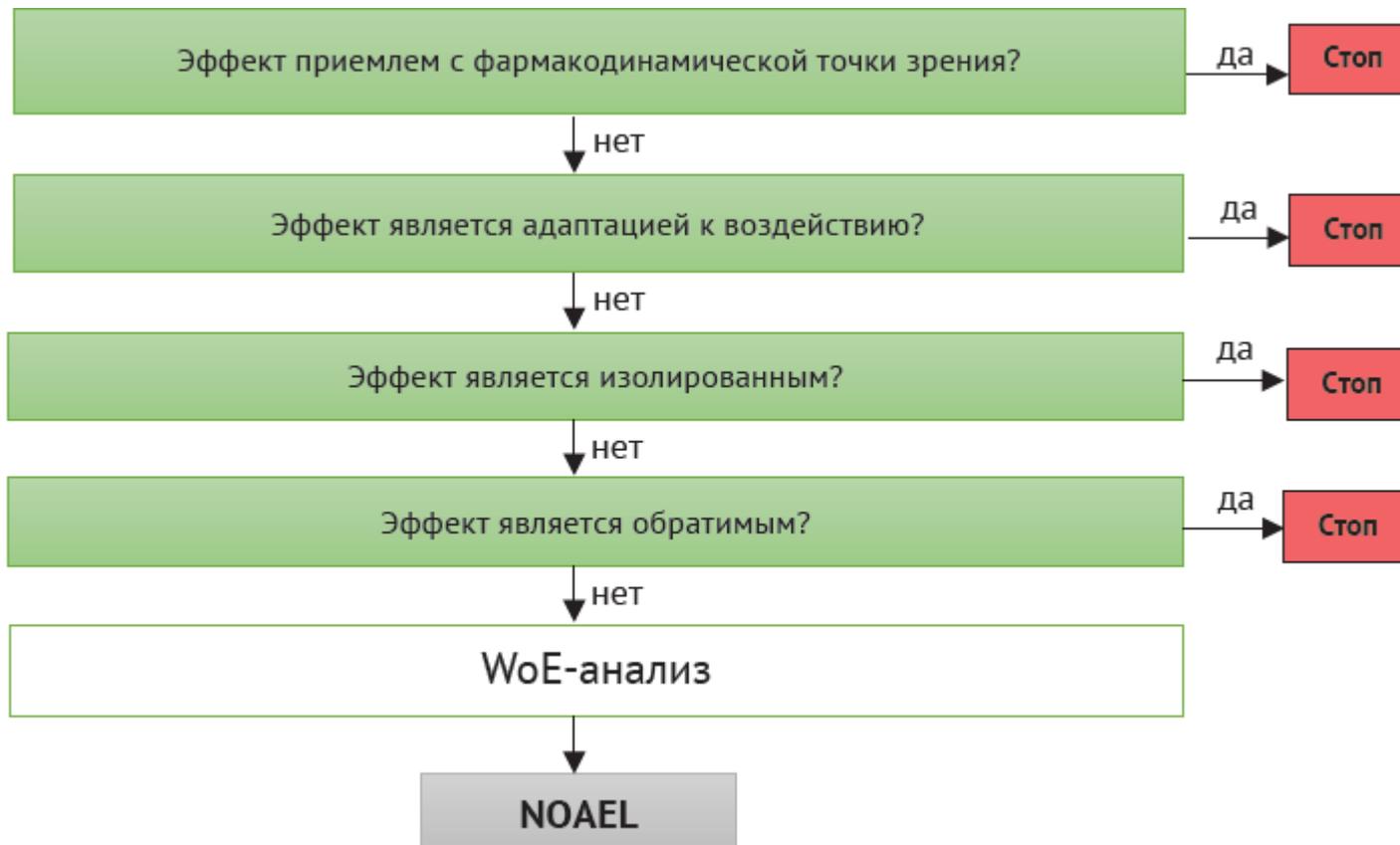
Вероятно нежелательный эффект

Пример оценки зависимости частоты и тяжести гистологических изменений почек крыс от дозы тестируемого лекарственного средства при проведении токсикологического исследования

Обнаруженные патологические изменения		Контроль	Тестируемый объект		
			Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза
Интерстициальная воспалительная клеточная инфильтрация	Слабовыраженная	1/10	2/10	1/10	0/10
	Умеренно выраженная	0/10	0/10	2/10	3/10
	Выраженная	0/10	0/10	2/10	5/10
Всего случаев		1/10	2/10	5/10	8/10
Критерий хи-квадрат, значение p			0,5312	0,051	0,0017

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is based on own data

ЭТАП 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ «НЕЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ» ВЫЯВЛЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИНЦИПА WEIGHT-OF-EVIDENCE



ЭФФЕКТЫ МОГУТ БЫТЬ ОБУСЛОВЛЕННЫ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ ПРЕПАРАТА

Оценка фармакодинамической приемлемости эффекта на примере курсового подкожного введения дарбэпоэтина крысам-самцам, $M \pm SD$ (среднее значение \pm стандартное отклонение), $n=5$

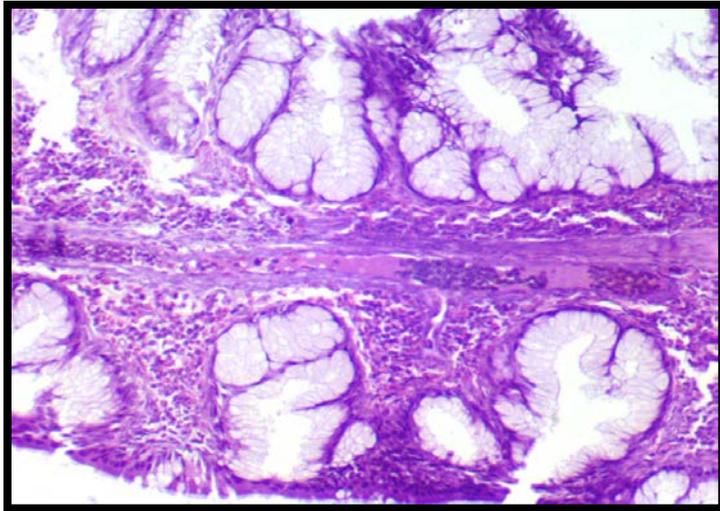
Параметр	0,9% NaCl	Доза 1	Доза 2	Доза 3	РИ
ретикулоциты, %	3,30 \pm 0,47	4,80 \pm 0,54	10,90 \pm 1,11*	19,70 \pm 2,46 *	0–5,4
эритроциты, $10^{12}/л$	7,60 \pm 1,28	8,90 \pm 0,86	12,30 \pm 0,75*	13,20 \pm 0,57*	7,6–9,5
гемоглобин, г/л	171,20 \pm 25,46	195,60 \pm 12,35	261,60 \pm 14,57*	264,80 \pm 14,15*	150–180
гематокрит, %	37,70 \pm 4,47	43,30 \pm 2,65	57,40 \pm 1,93*	59,80 \pm 3,30 *	36–54

Таблица составлена на основе собственных данных The table is based on own data

Примечание. РИ – внутрिलाбораторный референтный интервал.

* статистически значимые отличия (ANOVA, post-hoc Тьюки) в сравнении с группой животных, получавшей контрольное вещество.

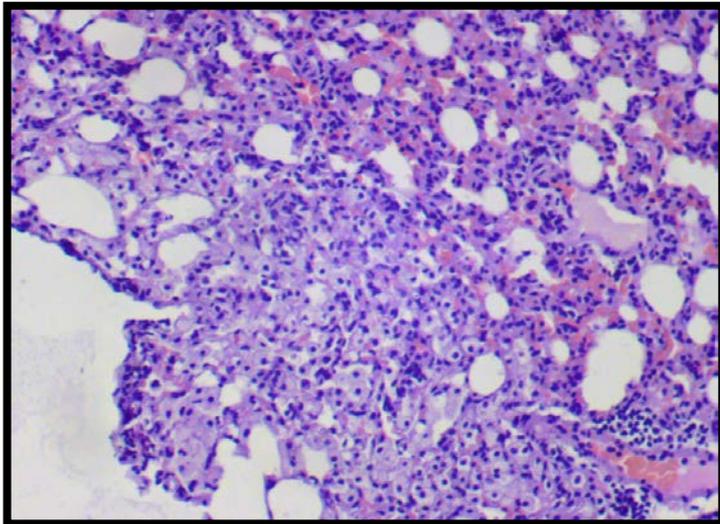
ЭФФЕКТ ЯВЛЯЕТСЯ АДАПТАЦИЕЙ К ВОЗДЕЙСТВИЮ



Гиперплазия респираторного эпителия

При длительном ингаляционном введении у крыс может наблюдаться плоскоклеточная метаплазия гортани, гиперплазия/метаплазия клеток слизистой носовых ходов и увеличение количества альвеолярных макрофагов

NB! ПРИ ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЕНИЙ ВАЖНА ИХ СТЕПЕНЬ, И ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ДОЗЫ, А ТАКЖЕ НАЛИЧИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ НЕГАТИВНЫХ ЯВЛЕНИЙ



Скопление макрофагов в легких

Nikula K. J. et al. STP position paper: interpreting the significance of increased alveolar macrophages in rodents following inhalation of pharmaceutical materials //Toxicologic pathology. – 2014. – Т. 42. – №. 3. – С. 472-486.

Burger G. T. et al. Histologic changes in the respiratory tract induced by inhalation of xenobiotics: physiologic adaptation or toxicity? //Toxicology and applied pharmacology . – 1989. – Т. 101. – №. 3. – С. 521-542.

ИЗОЛИРОВАННОСТЬ ЭФФЕКТА

Compound Tested: Diazepam		Assay dates:																																				
Vehicle/route: i.p.		1/3 rats increase						2/3 rats increase						3/3 rats increase						1/3 rats decrease						2/3 rats decrease						3/3 rats decrease						
		Dose 1 (1.0 mg/kg)						Dose 2 (3.0 mg/kg)						Dose 3 (10.0 mg/kg)						Dose 4 (30 mg/kg)																		
Behaviors		15	30	60	120	180	4 hr	6 hr	24 hr	15	30	60	120	180	4 hr	6 hr	24 hr	15	30	60	120	180	4 hr	6 hr	24 hr	15	30	60	120	180	4 hr	6 hr	24 hr					
Excitation	irritability to touch																																					
	excitation/arousal																																					
	increased fear/startle																																					
	inc. locomotor activity																																					
	stereotypy																																					
	forepaw treading																																					
	headweaving																																					
	chewing																																					
	exophthalmus																																					
	increased respiration																																					
	vocalization																																					
	tremor																																					
	twitches																																					
convulsion																																						
Coordination	abnormal gait - ataxia																																					
	abnormal gait - tip toe																																					
	visual placement decr.																																					
	grip strength/traction																																					
	body/limb tone																																					
	righting reflex																																					
Sedation	decr. Locomotor activity																																					
	ptosis																																					
	decreased muscle tone																																					
	reflexes decreased																																					
	decreased respiration																																					
	flat body posture																																					
mic	urination																																					
	defecation																																					
	rectal temp increase																																					
	rectal temp decrease																																					

Батарея тестов Ирвина для оценки Фармакологической безопасности в отношении ЦНС – порядка 40 тестов, включающих оценку двигательной активности, координации движений, сенсорных рефлексов и др.

Изменение одного показателя должно подтверждаться изменением и других в соответствующей группе параметров

ОБРАТИМОСТЬ ВЫЯВЛЕННЫХ ЭФФЕКТОВ

По степени регенерации выделяют

Лабильные

эпителий кишечника

Стабильные

печень, почки

Статические

мышцы, нейроны

Вероятность обратимости некоторых типичных морфологических изменений

Типичные морфологические изменения	Вероятность обратимости
Повреждение (потеря или некроз) лабильных тканей с интактным внеклеточным матриксом (с сохранением нормальной архитектоники)	Высокая
Повреждение лабильных тканей с повреждением/потерей внеклеточного матрикса (потеря нормальной архитектоники)	Средняя
Повреждение стабильных тканей с интактным внеклеточным матриксом (с сохранением нормальной архитектоники)	Средняя
Повреждение стабильных тканей с повреждением/потерей внеклеточного матрикса (потеря нормальной архитектоники)	Минимальная
Повреждение постоянных тканей	Минимальная
Глиальный рубец (центральная нервная система)	Минимальная
Фиброз	Минимальная
Минерализация тканей	Минимальная
Дегенерация	Высокая
Адаптивный ответ	Высокая
Гипертрофия	Высокая
Гиперплазия	Средняя
Метаплазия	От минимальной до средней
Неоплазия	Отсутствует

Perry R, Farris G, Bienvenu JG, Dean C Jr, Foley G, Mahrt C et al. Society of Toxicologic Pathology position paper on best practices on recovery studies: the role of the anatomic pathologist. *Toxicol pathol.* 2013;41(8):1159-69. <https://doi.org/10.1177/0192623313481513>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИНЦИПА WEIGHT-OF-EVIDENCE

Конечные точки

Определение факторов риска (WoE факторов)

Первичные

- Гибель животных;
- Клинические признаки интоксикации ;
- Снижение массы тела более 20%;
- Необратимые патоморфологические изменения (некрозы, опухоли).

Вторичные

- Биохимические параметры (повышение АЛТ/АСТ и проч.);
- Гематологические сдвиги (анемия, тромбоцитопения);
- Обратимые гистологические изменения (вакуолизация гепатоцитов, гиперплазия эпителия).

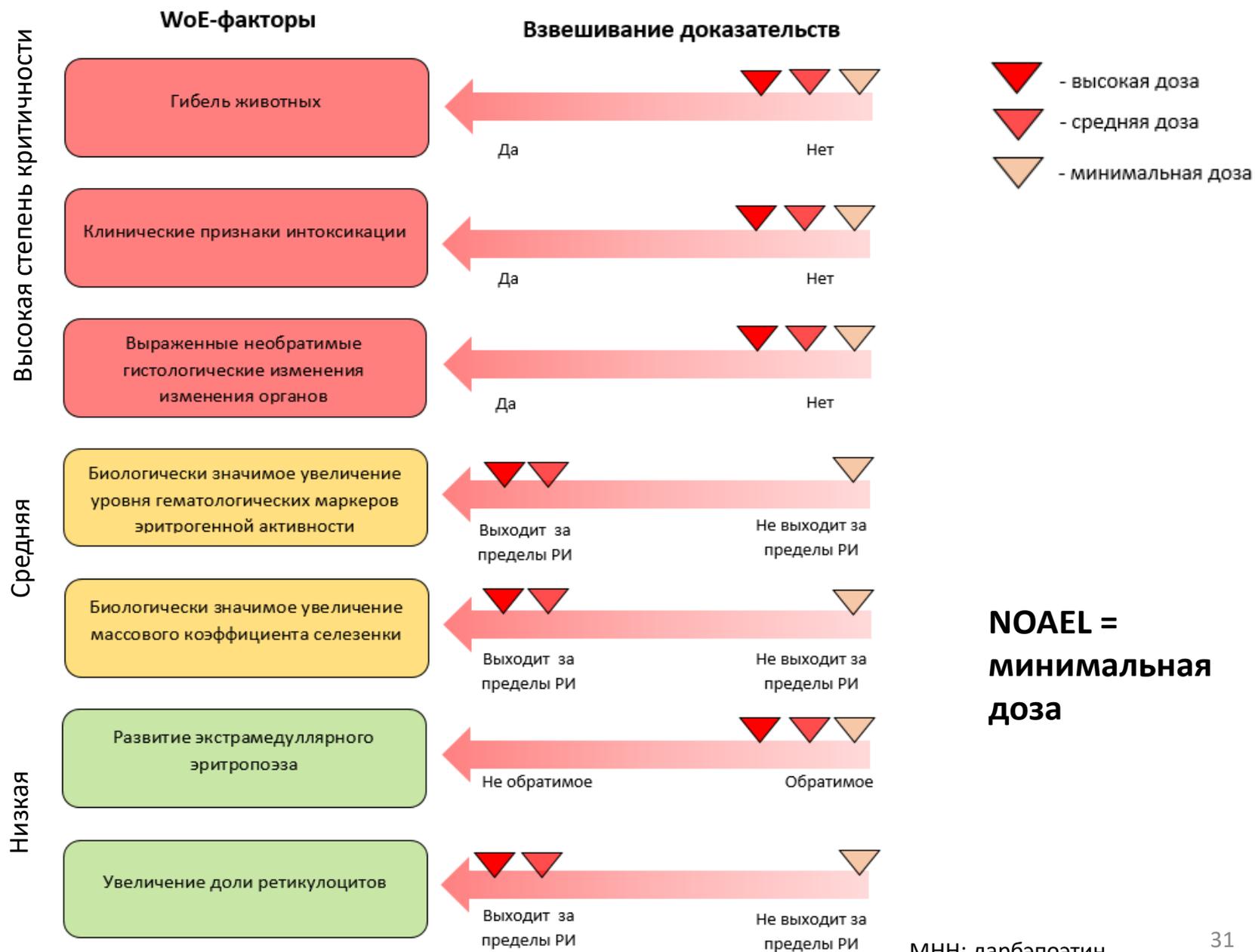
Оценка по степени критичности

Высокая (первичные), средняя (вторичные), низкая (ФД-маркеры)

Взвешивание доказательств



ПРИМЕР ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИНЦИПА WOE



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!