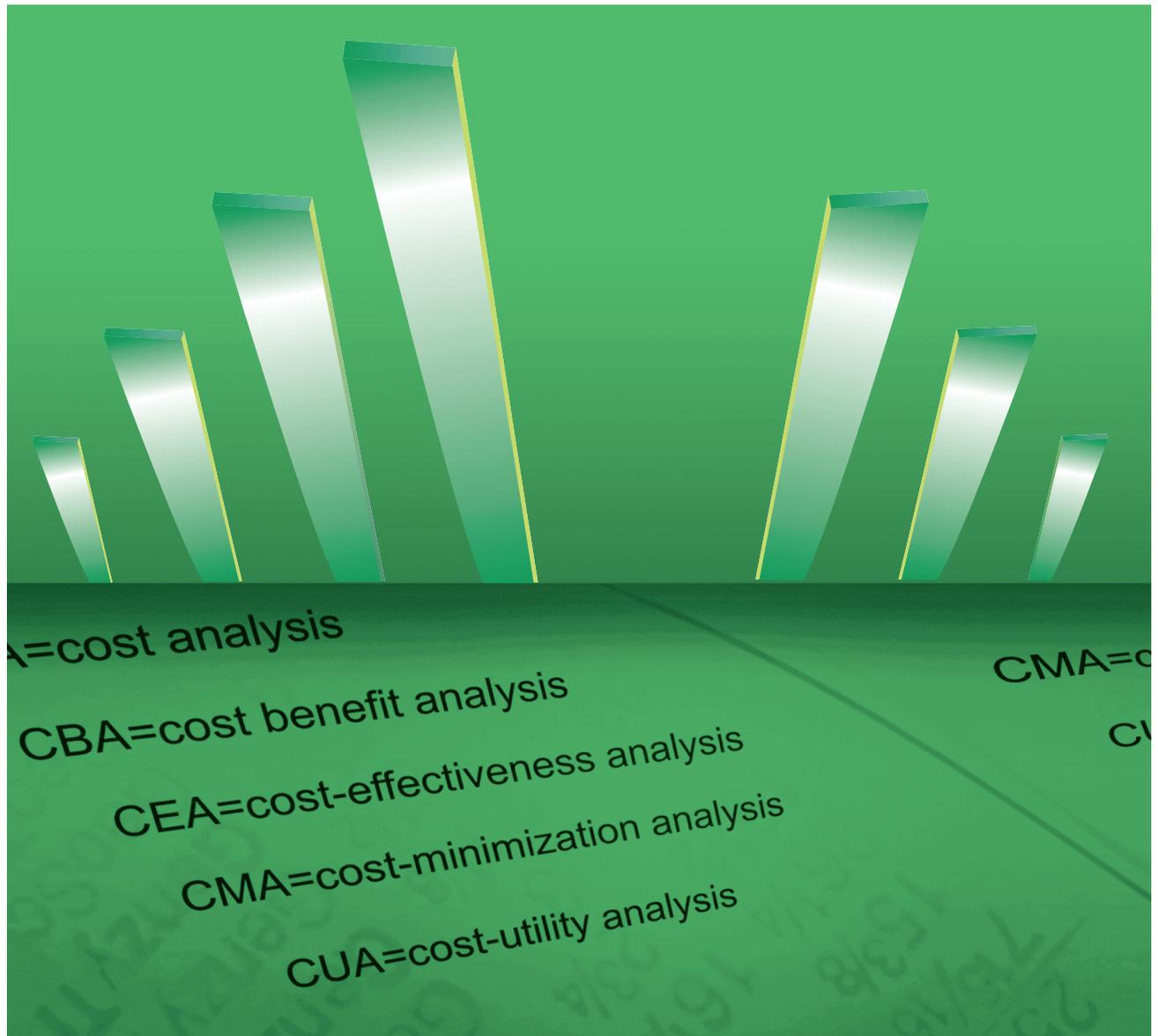


Фармакоэкономика

Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology

2019 Vol. 12 No2

www.pharmacoeconomics.ru

- Сравнительное моделирование социально-экономического бремени среди курильщиков, некурящих и бросивших курить
- Фармакоэкономический анализ применения препарата цефтазидим+авибактам (Завицефта®) при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями
- Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России

№2

Том 12

2019

О репрессиях ω -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины

Торшин И.Ю.^{1,2}, Громова О.А.^{1,2}, Кобалава Ж.Д.³

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН (ФИЦ ИУ РАН) (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Россия)

² Центр хранения и анализа больших данных, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (Ленинские горы, д. 1, Москва 119991, Россия)

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 10/3, Москва 117198, Россия)

Для контактов: Громова Ольга Алексеевна, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Резюме

Предметом настоящей статьи является очевидный кризис доказательности в медицине 21-го века. В качестве типичного примера современного нам «доказательного исследования» выступает статья, опубликованная в 2018 г. в журнале «Cochrane Database Syst Rev», под кодовым номером «CD003177». Составители этого текста утверждают, что ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) не эффективны ни для профилактики сердечно-сосудистой смертности, ни для каких-либо других упоминаемых авторами исходов. Детальный аудит данного текста, однако, указал на грубейшие нарушения по сбору и обработке данных. Применение современных математических методов анализа больших данных позволило наглядно доказать тот факт, что авторы текста CD003177 использовали клинически неоднородные выборки пациентов. Выделенная нами подвыборка из 19 однородных исследований включила 64771 пациентов и позволила провести метаанализ, указавший на значимое понижение риска общей смертности в среднем на 5% (О.Ш. – 0,945, 95% ДИ – 0,907-1,008; P=0,054) при повышении потребления ω -3 ПНЖК в виде эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаевои кислот (ДГК) на каждые 1 г/сут. Проведенный нами метаанализ отличает, во-первых, уточненный учет клинико-лабораторных и антропометрических описаний отдельных исследований, во-вторых, учет важнейших характеристик фармацевтических различных форм ω -3 ПНЖК, в-третьих, адекватное применение современных подходов к анализу биомедицинских данных, результатом чего явилось выделение однородной подвыборки клинически адекватных исследований. Методы сентимент-анализа также продемонстрировали субъективный подход, использованный вышеупомянутыми авторами в отношении роли ПНЖК в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Используя термины современных социальных медиа, некоторые адепты доказательной медицины применяют пропагандистские методы, чтобы в буквальном смысле слова «репрессировать» ω -3 ПНЖК.

Ключевые слова

Доказательная медицина, омега-3 ПНЖК, методы анализа больших данных, фармакология, кардиология.

Статья поступила: 13.05.2019 г.; в доработанном виде: 30.05.2019 г.; принята к печати: 24.06.2019 г.

Конфликт интересов

Работа выполнена по грантам Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) № 16-29-12936 и № 18-07-00929. Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Торшин И. Ю., Громова О. А., Кобалава Ж. Д. О репрессиях ω -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019; 12 (2): 91-114. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114.

Concerning the “repression” of ω -3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine

Torshin I.Yu.^{1,2}, Gromova O.A.^{1,2}, Kobalava Zh.D.³

¹ Federal Research Center “Informatics and Management” of the Russian Academy of Sciences

² Moscow State University

³ Peoples’ Friendship University of Russia

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Summary

The subject of this article is the obvious crisis of evidence-based medicine in the 21st century. As a typical example of a contemporary “evidence-based study”, here we analyze in detail a text published in 2018 in the *Cochrane Database Syst Rev* journal under the code number “CD003177”. The authors claim that ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are not effective either for the prevention of cardiovascular mortality or for any other outcomes mentioned by the authors. A detailed analysis of this text, however, pointed to gross violations of data collection and processing. By using modern mathematical methods for big data analysis we were able to demonstrate clearly that the authors of the text CD003177 used clinically heterogeneous cohorts of patients. We then selected a subsample of 19 clinically homogeneous studies (total of 64771 patients) and conducted a meta-analysis of this data. According to the results, an increase in consumption of ω -3 PUFA – eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acids – by 1 g/day was associated with a significant decrease in the risk of mortality by an average of 5% (OR – 0.945, 95% CI – 0.907-1.008; P=0.054). This meta-analysis was based on the modified clinical, laboratory and anthropometric criteria in the selected studies. In addition, we used the most important characteristics of ω -3 PUFAs pharmaceutical forms and the modern statistical analysis of biomedical data. With the above modifications, we managed to select a homogeneous subsample of clinically relevant studies. We also applied methods of sentiment analysis to demonstrate a subjective approach used by the above authors regarding the role of PUFAs in the prevention of cardiovascular morbidity. Using the language of today social media, some adepts of evidence-based medicine implement propaganda techniques to literally “repress” ω -3 PUFAs.

Key words

Evidence-based medicine, omega-3 PUFA, big data analysis, pharmacology, cardiology.

Received: 13.05.2019; in the revised form: 30.05.2019; accepted: 24.06.2019.

Conflict of interests

Funded by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) #16-29-12936 and #18-07-00929. The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Zh.D. Concerning the regressions of ω -3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya]. 2019; 12 (2): 91-114 (in Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114.

Введение / Introduction

«Британские ученые доказали, что падение с велосипеда есть следствие потери равновесия»

I. Shah, «The Natives are Restless», Octagon Press, 1987.

В рамках парадигмы биомедицинских исследований, известной как «доказательная медицина» (англ. – evidence-based medicine) считается, что наиболее приемлемые способы терапии и профилактики могут быть установлены посредством стандартных статистических подходов к анализу данных клинических исследований и также посредством проведения метаанализов. В случае современных постгеномных исследований данные каждого из пациентов могут включать несколько миллионов разнородных признаков описаний, в т.ч. однонуклеотидные полиморфизмы (англ. – SNP), профили транскриптома, метаболома и т.д. Столь большой объем персональных данных пациента делает стандартные статистические подходы полностью неприменимыми вследствие очевидных вычислительных трудностей и недостаточной проработанности этих подходов для анализа «больших данных» (англ. – “big data”). Поэтому современное понимание доказательности той или иной группы биомедицинских исследований должно учитывать эти особенности уже наступившей эры постгеномных исследований [1], в т.ч. крайнюю необходимость разработки и применения инновационных методов интеллектуального анализа «больших данных» наряду с привлечением в область доказательной медицины специалистов по интеллектуальному анализу данных (англ. – data mining) [2].

Приводимые выше аргументы указывают на насущную необходимость проведения тотальной модернизации всего аналитического инструментария доказательной медицины. Тем не менее значительная пропорция имеющихся публикаций, маркированных как «доказательные» в реферативных базах данных, характеризуются регрессией к простейшим статистическим методам. Эти простейшие методы были, как правило, изобретены в конце 19-го века и абсолютизированы в 20-м веке. Были придуманы многочисленные ва-

риации этих подходов наподобие грубых эмпирических оценок “I2”, “Q”, так называемые “random effects meta-analysis” и др. Геномные данные пациентов, являющиеся основой персонализированной медицины [3], практически не используются в «доказательных» исследованиях. Например, среди 13952 публикаций в *Cochrane Database Syst Rev* только одна использует персонализированные данные генома [4]. Ни одна из 13952 кохрейновских публикаций не использует никаких новейших технологий анализа «больших данных» [5-9]. Сентимент-анализ текстов публикаций, позиционируемых как «доказательные», указывает на абnormally высокое содержание в этих текстах манипулятивных конструкций английского языка (см. конкретные примеры далее в тексте статьи). Последний факт, который отнюдь не ограничивается примерами, приводимыми в настоящей статье, позволяет говорить о захвате области доказательной медицины так называемыми «пиратами» (термин исследования [10]). Эти «пираты», зачастую, характеризуются полным отсутствием реальной клинической практики и, тем не менее, обладают существенным медийным ресурсом для навязывания своих произвольных мнений сотням тысяч реальных врачей во всем мире [11]. В рамках настоящей статьи мы называем таких «пиратов» адептами доказательной медицины.

Поэтому ряд ведущих аналитиков вполне обоснованно утверждают, что в настоящее время метаанализы по типу кохрейновских не являются сколько-нибудь доказательными хотя бы вследствие повсеместного использования устаревших и, более того, ошибочных методов анализа данных [5-7]. «Доказанность» того или иного подхода в диагностике или терапии, в принципе, не может быть основана только на значениях тех или иных статистических показателей и должна учитывать все уровни уже накопленной научной информации: физико-химические особенности структуры молекул исследуемых препаратов, биохимические, экспериментальные, клиничко-лабораторные и другие данные [6-9].

Перечисленные выше особенности текстов, публикуемых под видом «доказательных исследований», указывают на очевидный

кризис в методологии подходов к анализу данных и в критериях качества, используемых при оценке доказательности той или иной терапии [12,13]. В рамках рассмотрения таксономии «отзыва» статей (англ. – “retraction”) и «аннуляции» кохрейновских публикаций (англ. – «withdrawn») [14] в настоящей статье мы детально рассмотрим одну такую публикацию, для которой характерны все упоминаемые выше «отличительные черты» [15]. Казалось бы, еще один метаанализ, ну что такого? Однако статья [15] позиционируется как новейшее «всестороннее» и «всеохватывающее» научное исследование кардиоваскулярной эффективности ω -3 ПНЖК («This is the most extensive systematic assessment of effects of omega-3 fats on cardiovascular health to date»). Что еще более важно, публикация [15] даже позиционируется как имеющая прямое отношение к постановлениям ВОЗ («this review was commissioned by WHO») [15].

Поэтому, если публикация [15] выполнена профессионалами в области кардиологии, объективно, прагматично и не противоречит здравому смыслу, то сотрудники ВОЗ, принимающие соответствующие решения, действительно должны ее рассмотреть. Если же, наоборот, метаанализ [15] выполнен непрофессионально, содержит многочисленные «натяжки» и «подтяжки», которые полностью игнорируют элементарные знания из области клинической кардиологии и фармакологии, то эта публикация может нанести существенный вред общественному здравоохранению во всем мире, способствуя превращению общественного здравоохранения в «здравозахоронение» кардиоваскулярных пациентов, и вызовет многочисленные вопросы [16,17].

Общий разбор текста публикации [15]

Первичное впечатление от изучения текста работы [15] (743 страницы текста, 100 исходов, описания отдельных исследований, обширная библиография) достаточно обманчиво. Детальный анализ текста публикации показал, что данный текст [15] характеризуется обилием грубейших нарушений процедур анализа данных, оставляя в стороне весьма манипулятивную стилистику текста (см. далее результаты сентимент-анализов). В этом разделе мы рассмотрим девять наиболее заметных аномалий, характерных для кохрейновского текста [15]. В последующих разделах проведенные нами количественные и качественные аргументы будут представлены более детально.

Аномалия I. Отсутствие доступа к реальным данным (англ. – «data set»). В тексте [15] скрывается методология проведения анализа и исходные данные, подвергшиеся обработке. Прежде всего, первичные данные (в виде таблиц Excel, Lotus или в ином рабочем формате) почему-то не представлены в публичном доступе, а на соответствующем интернет-сайте утверждается, что необходима «подписка для доступа к данным». Однако никаких реальных таблиц в рабочем формате так и не удалось загрузить даже при наличии «особой подписки». А ведь именно неограниченный доступ любого врача-исследователя к такого рода исходным данным необходим для сохранения кохрейновскими публикациями лидерства в области доказательности [18,19].

Аномалия II. Крайне низкая клиническая однородность включаемых в метаанализ исследований. В тексте публикации [15] не представлено сколько-нибудь обоснованных результатов стратификационного анализа. И это несмотря на то, что анализируемые исследования включают когорты пациентов с существенно различающимися заболеваниями. К примеру, из 36 публикаций, данные которых были использованы в попытке метаанализа общей смертности, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие кардиоваскулярные заболевания изучались всего лишь в 23 работах (приводимые далее аббревиатуры исследований взяты из исходного текста [15]). Расшифровки этих аббревиатур и ссылки на соответствующие тексты указаны в списке литературы. Остальные 13 исследований не имели практически никакого отношения

к кардиоваскулярной патологии. Так, в публикациях «Derosa 2016», «Risk & Prevention 2013» исследовались когорты участников с инсулинорезистентностью. В других работах анализировались пациенты со следующими заболеваниями и состояниями:

- удаленные колоректальные опухоли (DIPP 2015);
- дегенерация макулы или ретинитом (AREDS2 2014, NAT2 2013, Berson 2004);
- нейродегенеративные заболевания (ADCS 2010, Shinto 2014, Bates 1989) или деменция (MART 2017);
- болезнь Крона (EPIC-1 2008, EPIC-2 2008);
- остеоартрит (FOSTAR 2016) и т.п.

Несмотря на заявления авторов о проведении некоторых неуточняемых «поправок» на указанные выше заболевания, длительность применения ω -3 ПНЖК, разновидности, ω -3 ПНЖК, курение, другие медикаменты и др. [15], в тексте [15] не приведено ни одного конкретного результата применения заявляемых поправок. В тексте можно только найти фразы наподобие «поправки не изменили значимость», которые просто повторяются как мантры, без указания значений каких бы то ни было статистических показателей. Иначе говоря, авторы формулируют, казалось бы, правильные принципы проведения метаанализов, но не считают необходимым придерживаться этих принципов при проведении собственного метаанализа.

Столь неразборчивое отношение к включению исследований в метаанализ поднимает более общий вопрос о том, а какими же формальными и неформальными критериями авторы публикации [15] пользовались для выбора исследований? Следует принимать во внимание то, что 30% биомедицинских исследований могут содержать «аномальные данные» (которые иногда даже приводят к расследованиям с участием полиции [20]) и то, что до 50% доказательных исследований содержат те или иные грубые ошибки анализа данных [9]. Поэтому критерии оценки исследований, которые включаются в метаанализ, не могут быть просто основаны на каких-то формальных признаках (например, то, что авторы исследования написали о рандомизации и т.п.). Такие критерии должны включать более тонкий экспертный анализ (сродни знаменитому «дедуктивному методу»), позволяющий выявлять истинное качество биомедицинских публикаций. По меньшей мере, должна проводиться клинически адекватная оценка неоднородности когорт участников с учетом возраста, соотношения полов, наличия коморбидных патологий и т.д. Если во включаемых в метаанализ исследованиях процент мужчин варьирует в диапазоне от 31 до 100% и данный факт никак не учитывается при проведении метаанализа, то говорить о клинической однородности выбора не приходится.

Отметим еще одну особенность текста [15]: по заявлениям авторов, из 79 клинических исследований только 25 были отмечены как «исследования с низкой необъективностью» («low summary risk of bias», слово «bias» также переводится как «предвзятость», «дискриминация», «уклон», «пристрастность» [21]). Однако авторы то ли преднамеренно, то ли по глубокому невежеству скрывают тот простой факт, что эта самая «предвзятость» может проявляться не только в направлении получения позитивных результатов терапии, но и в направлении получения негативных результатов. Кохрейновские метаанализы, в т.ч. и публикация [15], практически никогда не представляют результаты «проверок на необъективность» в сторону негативного результата (по крайней мере, нам не удалось найти ни одного такого примера среди более чем 13000 кохрейновских текстов). Примеры такого рода необъективных (если не сказать, ошибочных) публикаций, с очевидным «уклоном» в сторону негативного результата («OMEGA 2009», «ALPHAOMEGA – ALA 2010» и т.п.) были детально разобраны ранее [22].

Аномалия III. Не проведен анализ коморбидной патологии. Более того, сам вопрос о коморбидности сердечно-сосудистой па-

тологии даже и не поднимался в публикации [15], уже не говоря о принятии их во внимание при проведении метаанализа. И это, несмотря на низкий уровень клинической однородности когорт пациентов, которые вошли в попытку проведения метаанализа в работе [15]: ИБС, рак, нефрит, СД2, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, псориаз, язвенный колит, астма. Без учета проблемы коморбидных взаимодействий исследователи в области доказательности становятся подобны тому пресловутому ребенку, отделившему от мухи крылья, голову и туловище, а потом гадавшему – а куда же делась живая муха... Иначе говоря, анализ коморбидных ИБС-патологий позволяет учитывать фундаментальные причины патогенеза ИБС в исследуемых когортах пациентов [23].

Аномалия IV. Эффекты курения и других вредных привычек не анализировались. Помимо того, что курение является общеизвестным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, курение также является весьма важным фактором в исследованиях, вошедших в метаанализ [15]. В самом деле, заявленная доля курящих в каждом из исследований варьировала от 0 до 62% курильщиков (уже не говоря о различиях в таких количественных характеристиках курения как стаж, потребление пачек в год и др.). Данный момент особенно странен и с той точки зрения, что многие из авторов разбираемого обзора [15] имели ранее публикации, указывающие на негативные последствия курения (см. ниже) и не могут не быть осведомлены о негативных последствиях курения для сердечно-сосудистого здоровья.

Аномалия V. Авторами текста [15] не проведен адекватный анализ «спутывающих» (англ. – «confounding») переменных. Таковыми, зачастую, являются профили генетических вариаций участников. Ни авторы метаанализа [15], ни авторы отдельных публикаций не осуществляли так называемую «менделевскую рандомизацию», при которой пациенты распределяются по группам «терапия»/«плацебо» не по какой-то виртуальной «генерации случайной последовательности чисел», а по вариантам генетических полиморфизмов участников, то есть по их генетической конституции. Генетическая информация тесно взаимосвязана с этносом, группами неравновесного связывания (англ. – linkage disequilibrium), частотами нуклеотидных полиморфизмов, опосредующих взаимодействие между клиническими эффектами потребления микронутриентов, включая ω -3 ПНЖК [24]. Наиболее известный пример таких полиморфизмов – MTHFR677C/T, определяющий наличие у пациента термолабильной формы фермента метилтетрагидрофолатредуктазы, необходимого для синтеза биологически активных форм фолатов. Наличие у пациента варианта MTHFR677T снижает эффективность синтетической фолиевой кислоты [25] и делает необходимым применение тетрагидрофолата и других активных фолатов [26]. Несмотря на то, что аналогичные полиморфизмы известны для ω -3 ПНЖК, в тексте [15] таковые даже не упомянуты. Еще одной важнейшей формой «спутывающих» переменных является фармацевтическая форма ω -3 ПНЖК (см. далее), поправки на которую даже не рассматривались в тексте публикации [15].

Аномалия VI. Чрезмерное акцентирование воображаемой важности «генерации последовательности случайных чисел». Авторы текста [15] уделяют гипертрофированное внимание упоминанию этого мелкого технического соображения в тексте той или иной публикации по оценке эффектов ω -3 ПНЖК, тем самым придавая этому ничтожному моменту статус чуть ли не основного критерия «качества» биомедицинского исследования. Простейший здравый смысл, однако, подсказывает, что просто «генерация случайных чисел» не может сама по себе сколько-нибудь повышать качество биомедицинских исследований. Что действительно важно для оценки качества, так это установление клинических важных и статистически достоверных различий в клинико-лабораторных описаниях пациентов в группах «терапия» и «плацебо» на день 0. Очевидно, что даже после генерации случайных чисел нельзя

полностью исключить существование таких различий между группами, включенными в рандомизированное исследование. Поэтому такая «рандомизация» в полном смысле слова фиктивна и не имеет научной значимости. Если же в клинических описаниях двух групп на день 0 таких различий нет, то это действительно повышает качество выбора групп, без использования ритуалов вроде «случайной последовательности чисел». Заметим, что чрезмерное акцентирование этой мелкой технической детали осуществляется на фоне полного пренебрежения действительно важными клиническими описаниями групп (см. далее).

Аномалия VII. Неадекватная структура представления данных о пациентах. Представление клинических описаний в тексте [15] отличается характерными особенностями. Например, в описаниях индивидуальных исследований авторы перечисляют препараты, употребляемые, по крайней мере, 50% (или 20-49% и т.д.) участников в контрольной группе, но почему-то не в группе принимавших препараты ω -3 ПНЖК (дословно – «Medications taken by at least 50% of those in the control group»). Читатель метаанализа [15] должен, таким образом, либо использовать метод дедукции, либо быть телепатом, либо поднимать текст каждого из исследований, вошедших в метаанализ, и вручную проверять этот текст (то есть проводить метаанализ заново, что полностью обнуляет ценность публикации [15]). Эта деталь, заметим, находится в соответствии с предвзятым отношением авторов к вопросу о клинической эффективности ω -3 ПНЖК (см. следующий раздел).

Аномалия VIII. Игнорирование различий между фармацевтическими формами ω -3 ПНЖК. Количество ошибок авторов текста [15] касательно данного вопроса настолько велико, что рассмотрение этого вопроса вынесено в особый раздел настоящей статьи. Вкратце, авторы текста [15] не делают никаких различий между высокоочищенными эфирами ω -3 ПНЖК (90% и более) и, по какой-то причине, неизвестной современной науке, данная фармацевтическая форма называется «рыбий жиром» (“fish oil”), который, вообще говоря, не подразумевает практически никакой стандартизации состава. Подобное словоупотребление является еще одним косвенным доказательством неадекватности химического и фармакологического образования отдельных адептов доказательности. Считая за «вмешательство» (англ. – intervention): и «капсулы» с т.н. «рыбий жиром», стандартизированные ω -3 ПНЖК, и даже назначение каких-то неутрачиваемых «диетологических рекомендаций» (наподобие «употребление жареной рыбы»), авторы текста [15], по сути дела, подменяют объект исследования.

Аномалия IX. Использование словесных формулировок, носящих явно манипулятивный характер. Данное утверждение подтверждается результатами сентимент-анализа, приведенными в следующем разделе. К примеру, составители текста [15] заявляют, что взяли в метаанализ 79 исследований, включивших «взрослых пациентов с разнообразным риском сердечно-сосудистой патологии» (дословно “adults at varying cardiovascular risk”). Столь изощренная конструкция попросту затеняет тот факт, что более чем 50% исследований, включенных в попытку метаанализа, представленную в тексте [15], вообще не имели ничего общего с сердечно-сосудистыми заболеваниями (как упоминалось ранее, включены когорты пациентов после резекции опухолей ЖКТ, пациентов с нейродегенеративной патологией и др.).

Авторы текста [15] также не скрывают свое субъективное отношение к сердечно-сосудистой профилактике на основе ω -3 ПНЖК. Вывод о предвзятости авторов статьи [15] к ω -3 ПНЖК подтверждается анализом встречаемости ключевых слов (см. далее). Кроме того, авторы текста [15] указывают организацию, пропагандирующую исключение ω -3 ПНЖК из всех протоколов лечения, как источник своего финансирования (см. следующий раздел) в целом, а не метаанализа [27]. Поэтому возникает закономерный вопрос – а кто же эти выдающиеся «исследователи», которые провели обсуждаемый метаанализ?

О других публикациях авторов метаанализа, о конфликте интересов и об отношении авторов к проблеме применения «3 ПНЖК в кардиоваскулярной медицине: разбор полетов «сбитых летчиков»

Начальник сказал своей английской секретарше: «Мы довольны Вашей работой, но у Вас много опечаток. Вы не могли бы посмотреть в словарь, если сомневаетесь?». Секретарша: «К сожалению, это не работает. Я никогда не сомневаюсь!».

I. Shah, "Darkest England", Octagon Press, 1987.

Как авторы метаанализа [15] приводятся следующие действующие лица: "Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC,

Moore HJ, Deane KHO, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L" [15]. Краткая характеристика других публикаций авторов метаанализа [15] приведена в **таблице 1** и рассмотрена ниже. Характеризация профиля профессиональной деятельности авторов производилась путем загрузки всех публикаций автора из базы данных PUBMED и вычисления информативных ключевых слов [28] по современной технологии интеллектуального анализа данных – комбинаторной теории разрешимости [29].

Анализ наиболее информативных ключевых слов публикаций авторов текста [15] (см. табл. 1) позволяет сделать несколько важ-

Таблица 1. Действующие лица и исполнители метаанализа [15]. Наиболее информативные ключевые слова вычислялись по разработанной нами ранее технологии анализа текстов [27] статей в рецензируемых журналах, представленных в PubMed. Все участники трудоустроены в Норвиче (University of East Anglia, Великобритания).

Table 1. Characters and performers of meta-analysis [15]. The most informative key words were calculated using our original text analysis technology [27] for articles in peer-reviewed journals presented in PubMed. All participants are from Norwich (University of East Anglia, UK).

Автор / Author	Публикации / Publications	Наиболее информативные ключевые слова (англ.) / The most informative key words	Основная специализация автора* / Authors's major specialization*
Abdelhamid AS	7 статей с 2010 года, 4 статьи – за 2017, 2018 гг. / 7 articles since 2010, 4 articles in 2017-18	Cochrane database, evidence, biostatistics, predictors, asthma, rheumatology, observational studies	Доказательная медицина без медицинской специализации / Evidence-based medicine without medical specialization
Brown TJ	5 статей / 5 articles	Cochrane database, evidence, biostatistics, smokers/smoking	Доказательная медицина со специализацией по курению / Evidence-based medicine with expertise in smoking
Brainard JS	11 статей, 4 статьи – 1995-1997 гг., 7 статей – 2015-2018 гг. / 4 articles in 1995-97, 7 articles in 2015-18	Cochrane database, systematic review, health care, older adults, rural areas	Доказательная медицина по снижению необходимости медицинского обслуживания пожилых в сельской местности / Evidence based medicine on health care of the elderly in rural areas
Biswas P**	1 статья – метаанализ / 1 article – meta-analysis (CD003177)	–	–
Thorpe GC	1 статья – метаанализ / 1 article – meta-analysis (CD003177)	–	–
Moore HJ	33 статьи / 33 articles	Cochrane database, physical activity, children, intervention, public health, alcohol, smoking, diabetes mellitus, diet in adults	Доказательная медицина, общественное здравоохранение / Evidence-based medicine, public health care
Deane KH	43 статьи / 43 articles	Cochrane database, intervention, Parkinson's disease, physiotherapy, Sjogren's syndrome	Доказательная медицина по физиотерапии болезни Паркинсона / Evidence-based medicine concerning PD and physiotherapy
AlAbdulghafoor FK	1 статья / 1 article	–	–
Summerbell CD	87 статей / 87 articles	Cochrane database, food outlets, physical activity, children, adolescents, obesity, diet	Доказательная медицина в области общественного питания / Evidence-based medicine in public nutrition
Worthington HV***	217 статей / 217 articles	Cochrane database, systematic review, oral health, candidiasis, orthodontics, toothbrush, missing teeth, gallstones	Доказательная медицина в области гигиены полости рта / Evidence-based medicine in oral cavity hygiene
Song F**	1 статья / 1 article	–	–
Hooper L	136 статей / 136 articles	Cochrane database, meta-analysis, randomized, prevention, dietary salt, iron, regular exercise, diet, diabetes, antibiotics, NSAID, dentistry	Доказательная медицина без медицинской специализации / Evidence-based medicine without medical specialization

* В соответствии с данными публикаций и профилем ключевых слов; ** слишком много однофамильцев с одинаковыми инициалами в PUBMED; *** редактор (Co-ordinating Editor) раздела "Cochrane Oral Health".

* In accordance with the published data and keyword profile; ** too many namesakes with the same initials in PUBMED; *** Editor (Co-ordinating Editor) of the Cochrane Oral Health section.

ных выводов об их специализации и уровне профессиональной пригодности. Во-первых, важно отметить, что практически все авторы, так или иначе, ассоциированы с со значительными числом публикаций в журнале «Cochrane database system reviews» (297 статей). Во-вторых, каждый из авторов характеризуется весьма узкой специализацией, а именно составлением систематических анализов в областях, далеких от кардиологии (общественное здравоохранение, медицинское обслуживание, общественное питание, болезнь Паркинсона, гигиена полости рта).

В-третьих, применение вычислительного сентимент-анализа (то есть автоматизированной оценки тональности текстов метрическими методами искусственного интеллекта [29, 30]) к 297 текстам (объединение всех статей в таблице 1) указал на достоверные отличия в модальности авторских текстов при сравнении с контролем. В качестве контроля использовалась случайная выборка текстов, написанных другими авторами на ту же тематику (см. ключевые слова в таблице 1). Для выборки из 297 текстов авторов [15] было установлено аномально частое использование манипулятивных языковых конструкций (англ. – «spin words» [30], наподобие «relatively», «global policy», «slightly», «critically» и т.п.), языковых конструкций, указывающих на отрицательные результаты проведенных исследований («were no significant», «were no effect», «no statistically significant» и др.), конструкций, характерных для пропагандистских выступлений («each other», «at least», «was likely to», «you can», «and so on», «we should» и т.п.), и конструкций, отражающих негативные сентименты, то есть резко отрицательное эмоциональное отношение пишущих («lack of interest», «there was poor», «poorly made» и др.).

В-четвертых, детальное рассмотрение 297 работ заставляет еще и еще вспомнить цитату проф. Иоаннидиса о существенной уязвимости современной концепции доказательности к справедливой критике, указывающей на отражение так называемыми доказательными исследованиями не физической реальности, а латентного консенсуса в некоторой части общества (попросту, догм, принимаемых «на веру») [6,9]. В самом деле, если основной вывод доказательного исследования формулируется наподобие «физические упражнения полезны для детей дошкольного возраста, но и выполнимость связана с состоянием погоды» [31], или «снижение приема жирной пищи ассоциировано со статистически достоверным снижением веса» [32], или «физкультура полезна для повышения контроля уровней глюкозы в крови при СД2» [33], или «легко деформируемые бутылочки с присоединенной соской более легко использовать, чем жесткие бутылки» [34], то вопрос о практическом значении таких «доказательных исследований» следовало бы рассматривать до их публикации...

Неспособность тех или иных адептов доказательной медицины смотреть на действие лекарств и других терапевтических воздействий с любой другой точки зрения, кроме неадекватно применяемой формальной статистики, неизбежно приводит к ложным выводам, которые противоречат не только значительному массиву реальных исследовательских данных, но и простому здравому смыслу практического врача. К примеру, в публикации определенного автора текста [15] витиевато утверждается, что «пока еще данных недостаточно, чтобы можно было полностью отвергнуть клиническую эффективность понижения пищевого потребления хлорида натрия на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность» [35]. Другая подгруппа авторов текста [15] утверждает, что повышенное потребление омега-6 ПНЖК (которые, как известно, стимулируют хроническое воспаление [36]), соответствует снижению сердечно-сосудистого риска [37]. При этом авторы даже не потрудились рассмотреть весь комплекс экспериментальных и клинических исследований омега-6 ПНЖК (более 20000 статей), а просто взяли данные из семи случайно выбранных статей и посчитали отношение шансов, даже не обращая внимания на значения 95% достоверного интервала [37].

О качестве «доказательности» авторов текста [15] свидетельствует и то, что девять кохрейновских метаанализов (пять из которых были опубликованы сравнительно недавно, в 2015–2018 гг.) были исключены или аннулированы («WITHDRAWN») из числа кохрейновских обзоров (по всей видимости, в связи с невозможностью оставлять такие «исследования» в публичном доступе). Из девяти аннулированных текстов пять метаанализов были проведены в рамках специализации авторов – гигиена полости рта [38–42], также, из Cochrane Database Syst Rev были исключены метаанализы по профилактике СД2 [43], сердечно-сосудистым эффектам хлорида натрия [44], влияния ожирения на гипертензию [45], влияния потребления жиров на ожирение [46]. Важно подчеркнуть, что коллектив индивидуумов, написавших текст [15], *a priori* был настроен агрессивно по отношению к вопросам сердечно-сосудистой профилактики с использованием ω -3 ПНЖК (о чем свидетельствуют тексты, опубликованные отдельными членами авторского коллектива [15] с 2004 г.) [47, 48].

Не менее важно отметить и то, что в качестве одного из спонсоров публикации текста [15] выступает английский институт под названием «Национальный институт исследований здоровья (NIHR)», находящийся в тесной кооперации с британской общественной организацией под названием «Национальный институт здоровья и совершенствования клинического обслуживания (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)». NICE выражает резко негативную позицию по вопросу клинических применений ω -3 ПНЖК, утверждая, что « ω -3 ПНЖК не должны рекомендоваться для сердечно-сосудистой профилактики» [15]. Очень интересно! Еще раз подтверждается цитируемое выше соображение о «доказательной медицине» в ее современном состоянии, как еще одним способом получения желаемого результата или же того, что и так было давно известно. Поскольку все авторы текста [15] очевидным образом живут и работают в Великобритании, то они должны быть весьма заинтересованы в выполнении директив организации, разрабатывающей национальные рекомендации для этой страны.

Итак, представленные результаты аналитического обзора других публикаций авторов текста [15] указывают на несколько важных выводов:

- Рассматриваемый коллектив авторов специализирует свою публикационную активность вне кардиологии (см. табл. 1), от общественного питания до стоматологической гигиены;
- Один из авторов (Worthington H.) – координирующий редактор кохрейновского раздела по гигиене рта (Cochrane Oral Health) – является соавтором пяти аннулированных (ретрагированных) метаанализов;
- Среди авторов текста [15] нет ни одного профессионального кардиолога и ни одного специалиста, разбирающегося в биохимии, фармакологии, также нет и ни одного практикующего врача;
- Среди авторов текста [15] нет ни одного специалиста в области машинного обучения и интеллектуального анализа данных (data mining), что принципиально необходимо для адекватного анализа сложных данных современной медицины;
- Анализ публикаций авторов метаанализа [15] указал на их очевидную предвзятость (по крайней мере, с 2004 г.) к проблеме сердечно-сосудистых применений ω -3 ПНЖК.

Об адекватности выбора способов оценивания «однородности» когорты, учитываемых при проведении кохрейновского метаанализа

При стандартном подходе к метаанализу (то есть проведение метаанализа без использования персонализированных данных по пациентам) оценки однородности включаемых в метаанализ клинических исследований носят принципиально важный характер. Формальное и логически необоснованное применение тех или иных критериев, которое не учитывает разницу в деталях кли-

нических описаний выборок участников, заведомо сдвигает метаанализ в сторону получения отрицательного результата. Действительно, на неоднородной «объединенной выборке» пациентов вряд ли возможно получение адекватных результатов. Поэтому эпоха больших данных требует разработки и применения новых, комплексных мер однородности/неоднородности включаемых в метаанализ клинических исследований. Такие меры должны обязательно включать анализ клинических значимых подвыборок пациентов (стратификацию) [49].

Авторы кохрейновского текста [15] применили исключительно такой «критерий однородности исследований», при использовании которого совершенно пренебрегаются важнейшие клинические данные по когортам пациентов, включаемым в метаанализ. Некоторые из авторов текста [15] являются соавторами исследователя «Higgins JP», предложившего т.н. «I²-критерий» неоднородности исследований [50]. Поэтому неудивительно, что авторы кохрейновского метаанализа [15] слепо используют этот критерий. При этом авторы особо не утруждают себя адекватным клиническим мышлением при использовании «I²-критерия» и попросту используют произвольно введенное, фиксированное ограничение на значение величины «I²» – 60%. Почему же именно «60%», а, например, не «53,4%» или, скажем, «81%»? Ни малейшего внятного обоснования такого произвольного выбора значения величины «I²» авторы ни приводят, а просто ссылаются на какую-то другую публикацию [51], в которой не представлено никаких фундаментальных математических обоснований использования статистических критериев. Заметим, что в тексте публикации [51] приводятся совершенно другие примеры значений для оценки выполнимости критерия «I²» (например, 63% или 44%, и т.п.).

Последствием применения случайно выбранного псевдо-статистического критерия «I²» является то, что авторы текста [15] исключили 54 исследования из почти 80 клинических исследований ω -3 ПНЖК (то есть 2/3), оставляя только 25 публикаций. Неизбежно, получаются соответствующие результаты: а именно, авторами текста [15] не получено ни одного нетривиального результата, который бы имел хоть какое-нибудь клиническое значение.

Очень важно напомнить читателю, что величина «I²» всего-навсего описывает долю вариации результатов от исследования к исследованию и вычисляется как $I^2 = 100\% \times ((Q - df) / Q)$. Величина Q – т.н. «кохрейновская гетерогенность» подвыборки когорты, а df – число взятых в метаанализ когорты минус один [50]. Величина Q вычисляется простым суммированием дисперсии анализируемого эффекта (значения риска и т.п.) по всем исследованиям.

Обратим внимание на очень важный факт: при расчете величины I^2 используются исключительно значения дисперсии риска или какой-либо другой измеряемой переменной. В то же время любые другие описания когорты (возраст, пол пациентов, коморбидные заболевания и другие) не входят в формулу для вычисления I^2 . Такой крайне упрощенный подход предполагает, что впоследствии необходимо провести, по меньшей мере, анализы всех соответствующих подгрупп участников (которые полностью игнорируются в подавляющем большинстве так называемых «доказательных исследований», в т.ч. и в обсуждаемом, см. выше раздел «Общий разбор текста публикации»). Практическое мышление клинициста подсказывает, что любые оценки однородности когорты участников, основанные на вычислении показателей, наподобие Q , I^2 и других грубых эмпирических приближений такого рода, догматизируют, фактически, непреложность того, чтобы в любой когорте, данные о которой были собраны в любой сезон и в любом географическом регионе, вне зависимости от «стандартной терапии», выбора группы сравнения, лекарственных форм и дозировок препаратов и любых других факторов, у пациентов всегда должна наблюдаться одна и та же величина отклика (!)

на терапевтическое вмешательство. Подобного рода грубые приближения нельзя назвать иначе, как кабинетной заумью, чрезвычайно далекой от реальной клинической практики: ведь, по сути, такие «приближения» соответствуют полному игнорированию и дозозависимости фармакотерапии, и самой идеи персонализированной медицины, и просто всего гигантского массива клинического опыта настоящих врачей, а не кабинетных «исследователей доказательности».

Из описанных выше определений Q и I^2 вытекает и другое крайне важное заключение: любые оценки «однородности» подвыборок различных исследований, основанные исключительно на оценках Q и I^2 , «смещены», «скошены» (от англ. – “biased”) в сторону получения отрицательных результатов. Общеизвестно, что эффект любого реального лекарства зависит и от дозировки, и от длительности применения, и от сопутствующих патологий, и от генетической конституции участников. Изучение всего комплекса этих сложных взаимосвязей и представляет собой важную задачу персонализированного подхода к терапии индивидуальных пациентов. Напротив, эффект плацебо, то есть эффект приема таблеток из фармакологически неактивных компонентов действительно не зависит ни от одного из перечисленных выше условий. Поэтому при приеме плацебо величины Q и I^2 будут давать непропорционально высокие оценки «качества» и «однородности» групп исследований, в которых, по сути дела, исследовался эффект плацебо.

О вопиющих «пробелах» в области фармакологии и биохимии ω -3 ПНЖК, систематически встречающихся у «адептов доказательности»

Обширный экспертный анализ кохрейновских и ряда других «доказательных» публикаций показывает, что декларируемая адептами доказательности «объективность» их «исследований» зачастую неразрывно ассоциирована с полным незнанием основ клинической фармакологии. Незнание основ фармакологии практически всегда отягощается еще и незнанием элементарной химии в пределах школьного курса. Сказанное в полной мере относится к тексту разбираемого в настоящей работе текста [15].

Начнем с очень простого, но весьма наглядного примера – словосочетания « ω -3 жиры», которое используется в тексте [15] около 120 раз. Вспомним, однако, что «жирами» в биохимии называются сложные эфиры определенных «жирных» кислот и трехатомного спирта глицерина. В то же время в тексте [15] исследуются весьма разнообразные ω -3 соединения (ω -3 ПНЖК, сложные эфиры ω -3 ПНЖК и т.д.), но уж никак не «жиры». Таким образом, безграмотное употребление биохимически значимых терминов в тексте [15] ужестораживает любого компетентного читателя.

Поскольку реальных знаний нет, то они подменяются формалистическим подходом, то есть мышлением по шаблону (редукционизм). Мы приведем четыре наиболее вопиющих примера деструктивного шаблонного мышления, которые становятся очевидными при детальном анализе текста [15]: (I) крайне низкая информированность относительно молекулярных механизмов осуществления эффектов ω -3 ПНЖК; (II) очевидное незнание фундаментальных основ фармакологии и фармацевтики; (III) полное игнорирование взаимосвязей между клинической фармакологией и биомедициной; (IV) прикрытие отсутствия элементарных знаний и навыков научного анализа литературы на очевидные языковые конструкции, имеющие открыто манипулятивный характер (см. также ранее результаты сентимент-анализа).

Пример I. Непонимание фундаментальных молекулярных механизмов осуществления эффектов ω -3 ПНЖК следует из перечисляемых авторами текста [15] «механизмов» действия: понижение артериального давления, улучшение показателей липидного профиля и профиля свертывания крови, антиаритмическое действие, снижение воспаления, устранение резистентности к инсулину и т.п. Для любого специалиста по фармакологическому действию

ω -3 ПНЖК и сами эти перечисляемые «механизмы», и порядок их перечисления указывают на «плавание» авторов текста [15] приблизительно в таком же стиле, в каком «плавает» студент, не подготовившийся к экзамену по фармакологии (о чем с ответственностью заявляем на основании собственного педагогического опыта по преподаванию фармакологии и других дисциплин). Более того, авторы текста [15], упоминая придуманные ими «механизмы» фармакологического воздействия ω -3-ПНЖК, не приводят никаких адекватных ссылок после 2004 г. Этот факт сам по себе указывает на недостаточную информированность авторов относительно того, что основной массив фундаментальных исследований механизмов фармакологического действия ω -3 ПНЖК был выполнен за последние 5-10 лет.

Пример II. Те перечисления, которые авторы текста [15] называют «механизмами ω -3-ПНЖК», указывают на полную неосведомленность авторов относительно азов фармакологии. В современной фармакологии рассмотрение механизмов воздействия любых лекарственных средств с необходимостью включает, по крайней мере, пять важнейших аспектов: (1) указание таргетного белка или множества таких белков; (2) определение значений соответствующих констант взаимодействия исследуемых молекул с указанными таргетными белками; (3) указание молекулярных каскадов, активность которых изменяется в результате модуляции активности таргетного белка или белков; (4) указание молекулярных каскадов биотрансформаций исследуемого лекарства; (5) указание списка и взаимопревращений метаболитов, которые образуются при биотрансформациях рассматриваемой молекулы лекарства.

Заметим, что все эти пять аспектов фармакологического воздействия ω -3 ПНЖК были подробно исследованы и детально описаны в огромном количестве оригинальных статей, опубликованных в ведущих биомедицинских журналах. Вкратце, из ω -3 ПНЖК, известных как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), в каскаде арахидоновой кислоты (АРК) синтезируются десятки фундаментальных модуляторов процессов воспаления, эйкозаноидов и докозаноидов, включающих нейротропектин D1, резолвин E1 и др. [52]. Спектр действия эйкозаноидов и докозаноидов настолько широк, что его весьма сжатое описание с перечислением соответствующих таргетных белков заняло бы несколько страниц. Важно напомнить читателю, что эти производные ЭПК и ДГК, синтезируемые в каскаде АРК, непосредственно вовлечены в процесс нормофизиологического прекращения воспалительного процесса, т.н. «разрешения воспаления» [52].

Как следует из текста [15], авторы данного текста не удосужились изучить современные систематические обзоры по биохимии и молекулярной биологии ω -3 ПНЖК. Очевидно, что ни один из указанных выше фундаментальных механизмов фармакологического воздействия ω -3 ПНЖК даже не был упомянут в тексте [15]. Нельзя не отметить, что адепт доказательности, отвергающий подобного рода важнейшие данные, уподобляется тому известному персонажу М. А. Булгакова, который предлагал не вдаваться в сложности, а просто «взять всё и поделить»....

Авторам текста [15], по всей видимости, также совершенно неизвестно, что в 1982 г. проф. S. Bergstrom, B. Samuelsson, J. Vane получили Нобелевскую премию за исследование взаимосвязи простагландинов, ω -3 ПНЖК и каскада арахидоновой кислоты. В 2009 г. профессора E. Blackburn, J. Szostak и C. Greider получили Нобелевскую премию за установление теломеразных механизмов клеточного старения. В 2010 г. проф. E. Blackburn в соавторстве с клиницистами опубликовала результаты исследования, показавшего, что ω -3 ПНЖК тормозят укорочение теломер и, следовательно, увеличивают продолжительность жизни клеток [53].

На очевидное непонимание авторами текста [15] фундаментальных основ фармацевтики указывает тот факт, что данные индвидуумы не считают чем-то из ряда вон выходящим называть

«применением ω -3 ПНЖК» настолько различные «воздействия», как: (1) пищевое употребление рыбы; (2) прием так называемого «рыбьего жира», то есть экстрактов жира рыб, не прошедших соответствующей фармацевтической стандартизации; (3) прием препаратов на основе высокостандартизированных фармакологических субстанций ω -3 ПНЖК; (4) прием льняного масла; (4) прием рапсового масла и т.п.

Заметим, что приводимые авторами текста [15] перечисления так называемых «применений ω -3 ПНЖК» настолько необычны, что напоминают образованному читателю тексты, написанные в средние века, в которых подсчитывалась плотность существ высших измерений на единицу поверхности иглы. Авторы тех текстов, в подавляющем большинстве случаев, перечисляли все, о чем слышали на ту или иную тему, без какого-либо критического анализа или простейшего рассуждения. Особенно интересен, например, следующий фрагмент текста, найденный нами в работе [15]: «...жирная рыба (включая скумбрию, рыбу-собаку, лосось, сельдь, форель, тунец, осетр, угольную рыбу, анчоусы, кильку, кижуча, мойву, сардины, меч-рыбу, молодь сельди, сардины, бризлинг, американскую сельдь, рыбу-колотушку, краба, угря)...». Вслед за этим следует не менее длительное перечисление различных видов растительных масел: льняное, рапсовое, горчичное и т.п. – практически весь ассортимент современного гипермаркета. Что особенно интересно, в конце всех этих перечислений из средневековья авторы текста [15], как будто с неким оттенком снисходительности, добавляют, что, мол, стандартизированные формы ω -3 ПНЖК также могут быть приемлемы. Эта ошибка авторов текста [15], заключающаяся в очевидной путанице между фармацевтически стандартизированными и нестандартизированными формами ω -3 ПНЖК (оставляя в стороне путаницу между приемом пищи, приемом капсул и т.п.), выглядит особенно нелепо при сопоставлении с результатами биохимических анализов жирнокислотного состава экстрактов ω -3 ПНЖК из различных природных источников ([54, 55] и др.).

В частности, в нашей недавней работе было показано, что, по данным хроматографии, состав образцов содержимого капсул т.н. «рыбьего жира» включает несколько десятков различных веществ, причем содержание каждого, в среднем, составляет всего 4% и не превышает 15% (рис. 1). В случае фармацевтически стандартизированных субстанций ω -3 ПНЖК последние содержат всего 3-4 вещества (как правило, производные ЭПК/ДГК), которые составляют 90% и более от массового содержания ω -3 ПНЖК (рис. 2).

Пример III. О полном игнорировании взаимосвязей между клинической фармакологией и биомедициной авторами текста [15] свидетельствует тот факт, что авторы полностью пренебрегли необходимостью оценки биотрансформаций ω -3 ПНЖК. ЭПК и ДГК, равно как и любые другие вещества, поступающие в организм, претерпевают комплекс биотрансформаций, продукты которых затем поступают в кровь. Следовательно, определение концентраций разнообразных ω -3 ПНЖК в крови (например, в форме теста на «омега-индекс») принципиально необходимо и для установления комплаентности участников, и для оценки эффективности терапии (подобным образом, например, измеряются концентрации 25-дигидроксивитамина D3 при приеме препаратов холекальциферола). Невзирая на то, что концентрации ω -3 ПНЖК оцениваются при проведении рандомизированных исследований, авторы текста [15] полностью проигнорировали этот важнейший момент. Нельзя не подчеркнуть, что подобного рода «подход» к оценке «доказательности» эффектов ω -3 ПНЖК носит отчетливые следы идеологии магизма. В самом деле, авторы [15], пренебрегая и фармакодинамикой, и фармакокинетикой ω -3 ПНЖК, тем самым неявно постулируют, что доказательность того или иного лекарства никак не зависит от соответствующих биотрансформаций и от таргетных белков, а «осуществляется» исключительно

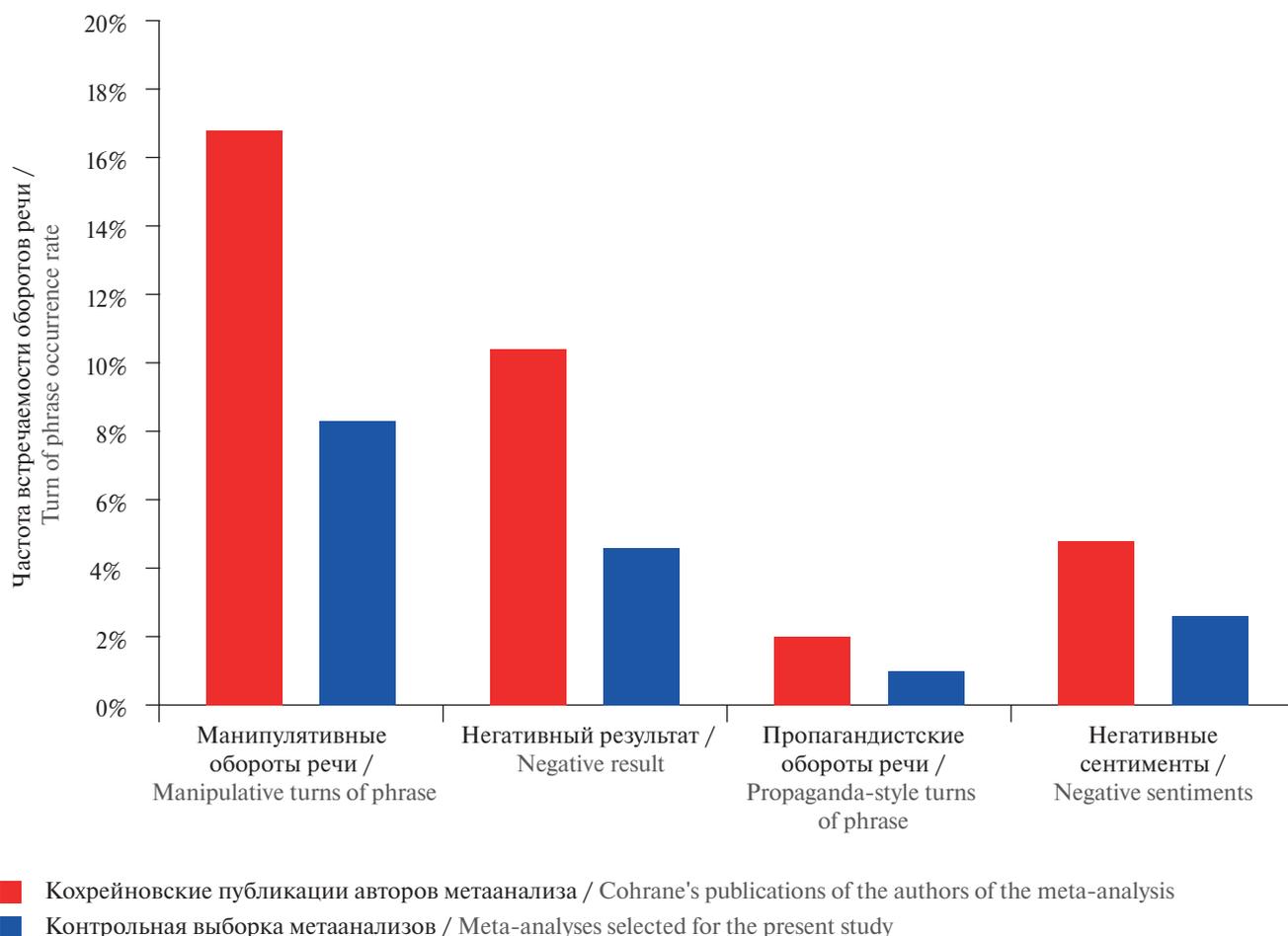


Рисунок 1. Статистические достоверные результаты вычислительного сентимент-анализа 297 кохрейновских публикаций авторов метаанализа [15]. Достоверность оценивалась по тесту Колмогорова-Смирнова ($P < 104$).

Figure 1. Sentiment analysis of 297 Cochrane's publications of the authors in question [15]; Significance was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test ($P < 104$).

через волю «мага», то есть адепта доказательности, проводящего такое «доказательное» исследование.

Пример IV. О том, что авторы текста [15] систематически стараются прикрыть отсутствие элементарных знаний и навыков научного анализа литературы посредством применения языковых конструкций манипулятивного характера, говорят и приводимые выше результаты сентимент-анализа, и отдельные «яркие» примеры из текста [15]. Например, авторы [15] формулируют весьма правильную идею о том, что экстракты жира рыб, живущих в естественных условиях, могут содержать повышенные количества диоксинов и ртути (в форме метилртути), что, естественно, может влиять на состояние участников, принимающих такие нестандартизированные экстракты. Несмотря на формулировку этой верной мысли, она лишь служит трамплином для демагогического переключения внимания читателя от реально важного вопроса (то есть количественной оценки содержания диоксинов, ртути и других тяжелых металлов в экстрактах «рыбьего жира») на... архиважность изучения безопасности ω -3 ПНЖК [15]. Таким образом, внимательный читатель текста [15] понимает, что главная мотивация данного текста [15] отнюдь не сбалансированное рассмотрение вопроса о сердечно-сосудистой эффективности ω -3 ПНЖК, а на самом деле рассмотрение того, не наносят ли ω -3 ПНЖК какого-либо вреда. Очень странная, на наш взгляд, мотивация для метаанализа эффективности чего бы то ни было.

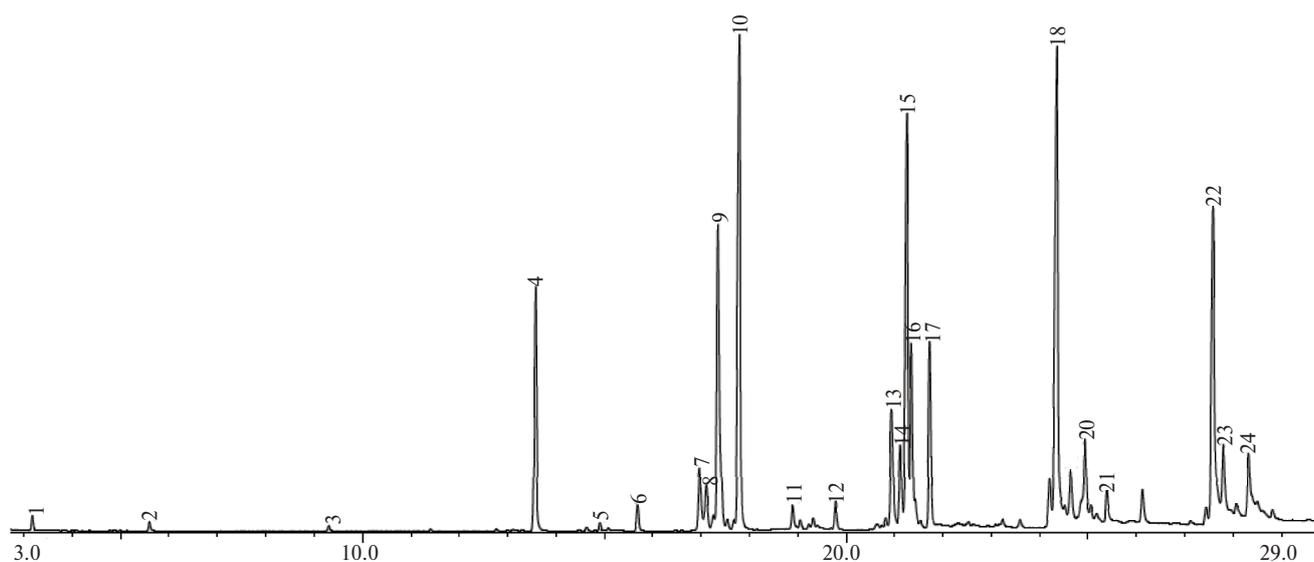
Более того, заявляя столь неадекватную цель метаанализа, авторы либо по-прежнему проявляют полное непонимание фармакологии и биохимии, либо просто еще раз наглядно демонстрируют стойкость и живучесть двойных стандартов. В са-

мом деле, если авторы столь обеспокоены повышенным содержанием токсических веществ в тех или иных конкретных препаратах ω -3 ПНЖК, то для изучения этого действительно важного вопроса необходимо проведение не метаанализа, а биохимического и элементного анализа различных образцов ω -3 ПНЖК, которые используются в клинической практике. Если же в препаратах ω -3 ПНЖК такие примеси отсутствуют или содержатся в пренебрежительно малых количествах, то каким же образом отсутствующие примеси могут вообще оказывать какое-либо влияние, в т.ч. заявляемое авторами текста [15] отрицательное воздействие? Вместо этого авторы выбрали весьма странный и неэффективный путь оценки химического состава препаратов ω -3 ПНЖК – путем выполнения метаанализа на крайне низком научном уровне...

Адекватные оценки клинически значимых показателей гетерогенности когорт исследований, включаемых в метаанализ – важнейшее условие адекватного проведения метаанализа

До настоящего момента мы выявили и описали значительное число ошибок, которые были допущены при попытке проведения кохрейновского метаанализа [15] вследствие пренебрежения основополагающими принципами фармакологии и клинической медицины. Следующая фундаментальная ошибка данного «метаанализа» заключается в отсутствии в тексте [15] результатов адекватного анализа клинической гетерогенности исследуемых когорт пациентов. Последовательно применив комплекс методов интеллектуального анализа текстов, мы извлекли из текста [15] информацию, имеющую отношение к клиническим описаниям ко-

A



Б

20,000,000

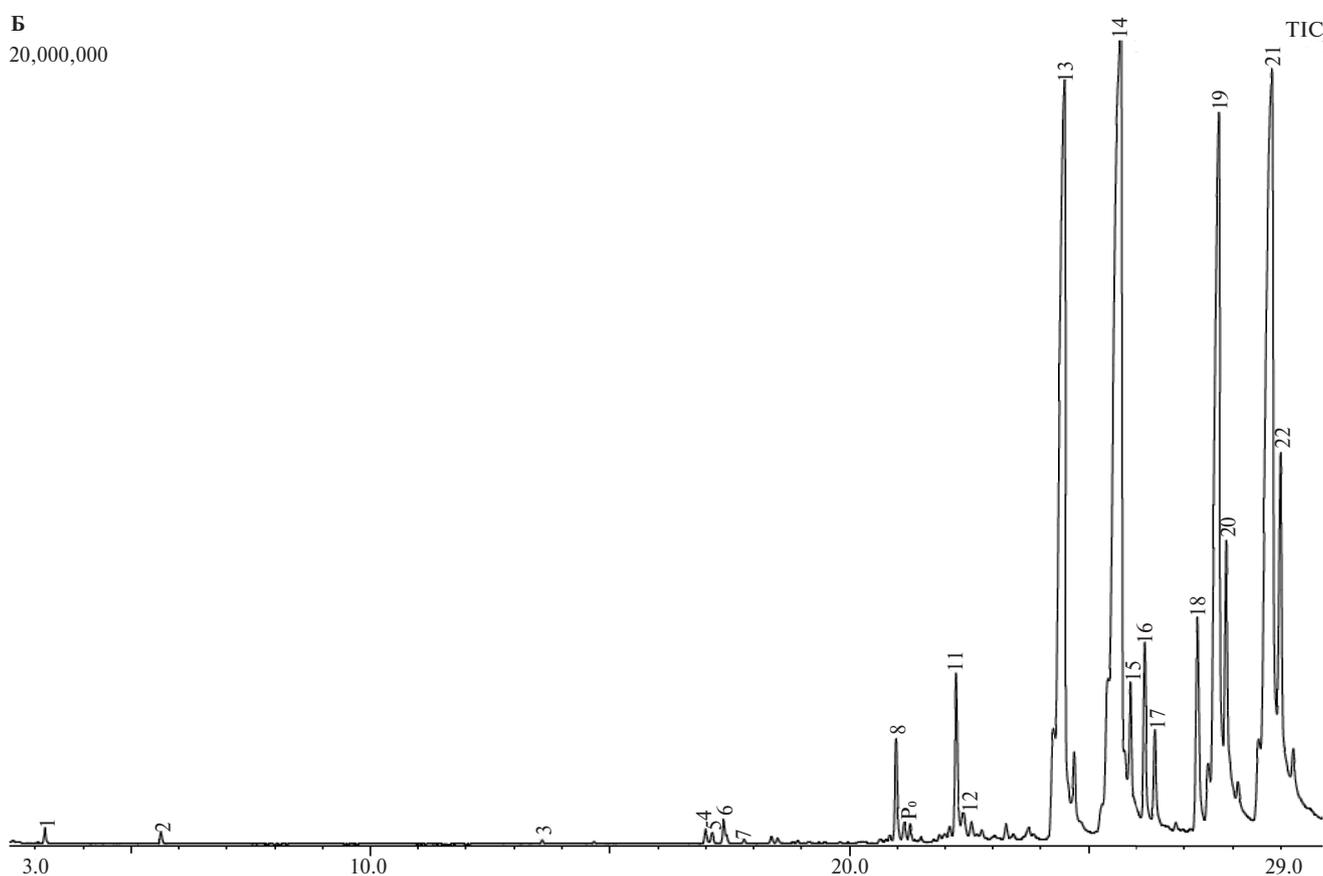


Рисунок 2. Примеры хроматограмм (А) «рыбьего жира» и (Б) фармацевтически стандартизированных субстанций ω -3 ПНЖК.

Figure 2. Chromatograms of "fish oil" (A) and of pharmaceutically standardized preparations of ω -3 PUFA (Б).

горт, провели анализ клинической гетерогенности (неоднородности) этих когорт и затем заново выполнили метаанализ смертности от всех причин.

Применение комплекса алгоритмов для анализа текстов [27,56-61] позволило экстрагировать из текста [15] данные по соответствующим клиническим работам [62-97]. В результирующую таблицу включены данные когорт, представленные в 79 публикациях. Описание каждой из когорт пациентов проводилось посредством формирования набора значений 27 показателей (таких, как раз-

мер когорты и подгрупп случай/контроль, сопутствующие кардиоваскулярные и некардиоваскулярные патологии, демографические данные, распространенность курения, данные о приеме других препаратов, режим курсового приема ω -3 ПНЖК, фармацевтическая форма ω -3 ПНЖК и др.). Фрагмент таблицы из 27 параметров представлен в **таблице 2**.

Установление клинически однородной подгруппы исследований было проведено посредством метода метрических карт, который представляет собой один из самых чувствительных

Таблица 2. Описания клинических особенностей когорт пациентов, которые вошли в попытку проведения метаанализа ассоциации между приемом ω -3 ПНЖК и смертностью, предпринятую в работе [15]. Каждой когорте, обозначенной кодом исследования, взятым из текста [15], соответствует от одной до 15 публикаций (см. текст [15]); в списке литературы приведены только некоторые из этих ссылок (как они были приведены в тексте [15]).

Table 2. Clinical characteristics of patients (in cohorts) appeared in the meta-analysis of the association between ω -3 PUFAs consumption and mortality [15]. Each cohort designated by the research code taken from the text [15] appears in 1 to 15 publications (see the text [15]); only few of these publications are cited in the list of references (the way they were cited in the text).

Исследование / Study	N (сл)	Процент мужчин / males, %	Возраст, лет / Age, years	Процент курящих / smokers, %	Процент АГ / HTN, %	ЭПК, г/сут. / EPA g/day	ДГК, г/сут. / DHA g/day	Длит., мес. / Duration, mo.
ADCS (2010) [62]	238	52,9	76	24,4	0,0	0,00	1,00	18
AFFORD (2013) [63]	165	69,0	60	0,0	45,0	1,60	0,80	11
AlphaOmega – EPA+DHA (2010) [64]	1192	78,1	69,1	16,8	0,0	0,24	0,16	40
AREDS2 (2014) [65]	2147	42,1	74,6	6,3	0,0	0,50	0,50	60
Bates (1989) [66]	155	34,2	34	0,0	0,0	1,70	1,40	24
Berson (2004) [67]	105	48,0	37,8	0,0	0,0	0,00	1,20	48
Brox (2001) [68]	40	50,0	53,2	0,0	0,0	1,10	1,50	14
DART (1989) [69]	1015	100,0	56,7	61,7	22,7	0,50	0,00	24
DART2 (2003) [70]	1571	100,0	61,1	25,0	49,0	0,50	0,00	72
Derosa (2016) [71]	138	50,7	53,4	0,0	0,0	1,20	1,40	18
DIPP (2015) [72]	104	73,1	58,3	65,4	0,0	0,10	0,36	24
DISAF (2003) [73]	201	64,7	67,7	10,9	48,2	0,70	0,70	12
DO IT (2010) [74]	282	100,0	70,4	35,0	29,0	0,84	0,48	36
Doi (2014) [75]	119	77,0	70	28,0	71,0	1,80	0,00	12
EPIC-1 (2008) [76]	188	48,1	40,5	30,6	0,0	2,20	0,80	13,5
EPIC-2 (2008) [77]	189	48,1	38,5	25,1	0,0	2,20	0,80	14,5
FAAT (2005) [78]	200	84,5	65,7	15,0	0,0	1,30	1,30	12
FORWARD (2013) [79]	289	57,8	66,3	9,0	92,2	0,44	0,40	12
FOSTAR (2016) [80]	101	41,0	60,8	0,0	0,0	0,81	0,54	24
GISSI-HF 2008 [81]	3494	77,8	67	14,4	54,0	0,45	0,50	46,8
GISSI-P (1999) [82]	5666	85,7	59,3	42,6	36,2	0,45	0,50	40
HARP (1995) [83]	41	93,5	62	0,0	48,0	2,88	1,92	28
JELIS (2007) [84]	9326	32,0	61	20,0	36,0	1,80	0,00	60
Kumar (2013) [85]	39	46,0	78	0,0	72,0	1,02	0,72	12
MAPT (2017) [86]	840	37,2	75,6	0,0	0,0	0,23	0,80	36
NAT2 (2013) [87]	150	31,3	73,9	6,7	58,0	0,27	0,84	36
Nutristroke (2009) [88]	38	74,0	61,3	0,0	0,0	0,25	0,25	12
OFAMI (2001) [89]	150	77,0	64,4	39,0	29,0	1,70	1,76	24
OMEGA (2009) [90]	1940	75,1	64	35,9	66,9	0,46	0,39	12
OPAL (2010) [91]	434	53,4	74,7	0,0	54,9	0,20	0,50	12
ORIGIN (2012) [92]	6319	65,4	63,5	12,1	78,7	0,47	0,38	74
Raitt (2005) [93]	100	86,0	63	0,0	46,0	0,76	0,54	24
Risk & Prevention (2013) [94]	6244	62,3	63,9	22,1	84,6	0,43	0,40	60
SCIMO (1999) [95]	112	82,0	57,8	16,2	53,1	1,00	1,00	24
Shinto (2014) [96]	13	61,0	75,9	0,0	0,0	0,98	0,68	12
SOFA (2006) [97]	273	84,0	60,5	16,0	53,0	0,47	0,38	12

Примечание. N(сл) – число участников в группе «случай»; АГ – артериальная гипертензия. Длит. – длительность приёма ω -3 ПНЖК.

Note. N(case) is the number of participants in the “case” group; HTN – arterial hypertension. EPA – eicosapentaenoic acid; DHA – docosahexaenoic acid. Duration – duration of the ω -3 PUFA intake.

подходов к кластеризации [58] при проведении анализа «сверх-больших данных» [59,60]. Наборы значений 27 показателей, описывающие каждую из 79 когорт, были преобразованы в 27-мерные вектора, расстояния между которыми вычислялись различными способами (метрика Колмогорова-Смирнова, L_p-метрика, инженерная полуметрика [61]) и затем подвергались кластеризации. Вне зависимости от выбора способа расчета этих «расстояний между исследованиями», в результате анализа находился только один кластер клинически однородных когорт (рис. 3).

Применение метода метрических сгущений позволило выделить один кластер клинически близких друг к другу (то есть однородных) когорт (см. рис. 3), включающий данные 19 исследований ω -3 ПНЖК. Сравнение значений 27 показателей между подгруппой «кластерных» исследований и подгруппой «внекластерных» исследований указало на комплекс различий в клинических характеристиках соответствующих когорт (табл. 3).

Исследования в составе единственного кластера клинически гомогенных исследований (n=64771) не отличались от внекластерных исследований (n=22274) по длительности исследования

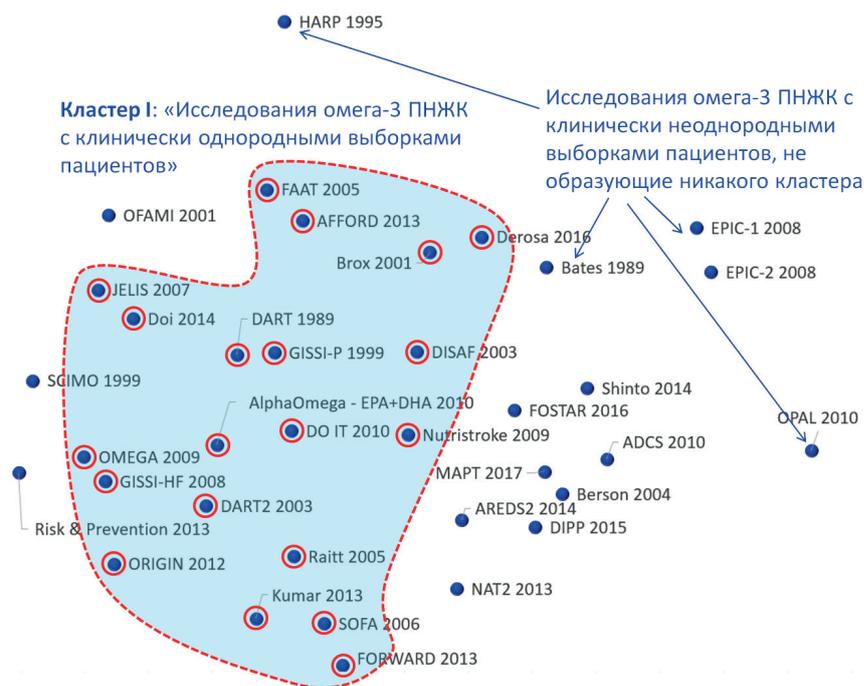


Рисунок 3. Проекция на плоскость матрицы расстояний между когортами, взятыми в метаанализ ассоциации смертности от всех причин и приема ω -3 ПНЖК. Точки, расположенные рядом на данной проекции (метрической карте), соответствуют исследованиям, более близким по клиническим характеристикам вовлеченных когорт. Анализ метрических сгущений [58-60] позволил установить наличие единственного кластера клинически однородных когорт. Расшифровки сокращенных обозначений исследований приведены в списке литературы [62-97], некоторые клинические характеристики соответствующих когорт пациентов – в таблице 2.

Figure 3. The distances between the cohorts (from the meta-analysis of the association between the all-cause mortality and the ω -3 PUFA intake) as projected on a matrix plane. Points located side by side on this plane (metric map) correspond to studies close to each other by clinical characteristics of the cohorts involved. Analysis of metric condensations [58-60] led us to identify a single cluster of clinically homogeneous cohorts. Abbreviations are deciphered in references [62-97], some clinical characteristics of the cohorts are given in Table 2.

(28 ± 22 мес.), возрасту участников ($61,5 \pm 15$ лет), распространенности курения, СД2, АГ и присутствию в описаниях соответствующих когорт информации о приеме диуретиков, анти-аритмиков, статиновых препаратов и антикоагулянтов/антиагрегантов. Одновременно для когорт внутри кластера была характерна более высокая пропорция мужчин в соответствующих когортах ($73\% \pm 19\%$, вне кластера – $55\% \pm 18\%$; $P < 0,004$), более частое наличие в анамнезе ИБС (55% , вне кластера – 25% ; $P = 0,035$) и аритмий (35% , внекластерные – $0,0\%$; $P = 0,0024$) при полном отсутствии когорт участников без сердечно-сосудистой патологии ($0,0\%$, внекластерные – 75% ; $P = 4 \times 10^{-6}$). Кроме того, участники в когортах в составе кластера были более детально охарактеризованы относительно приема ингибиторов АПФ и антирениновых препаратов (60% , внекластерные – 25% ; $P = 0,0171$) и β -блокаторов (55% ; внекластерные – $18,8\%$; $P = 0,0115$), а для внекластерных исследований эти данные, как правило, отсутствовали.

Для участников из когорт в составе кластера было характерно наличие сердечно-сосудистой патологии, поэтому в соответствующих исследованиях пациентам достоверно чаще назначались фармацевтически стандартизованные ω -3 ПНЖК в виде этиловых, бутиловых и других эфиров (35% , вне кластера – $12,5\%$; $P = 0,057$). При этом для «кластерных» когорт установлена более низкая дозировка ДГК, чем для когорт вне кластера ($0,5 \pm 0,4$ г/сут., вне кластера – $0,9 \pm 0,5$ г/сут.; $P < 0,01$). Одновременно для когорт вне кластера были характерны и более высокие значения разброса дозировок ω -3 ПНЖК в виде ДГК/ЭПК: стандартное отклонение дозировок между когортами в кластере составило $0,5$ г/сут., вне кластера – $1,0$ г/сут. ($P < 0,01$).

Представленные выше различия между значениями показателей когорт внутри кластера и вне кластера являются непрямым подтверждением адекватности полученных результатов кластеризации, посредством проведения которой удалось выделить подгруппу клинически более близких друг к другу исследований и обоснованно отделить эту подгруппу от клинически более разнородных исследований.

Совмещение результатов кластерного анализа с результатами компьютерного анализа текста [15] показало, какие же характеристики авторы текста [15] дали клинически однородным исследованиям, которые принадлежат полученному кластеру. Сопоставление частот встречаемости различных комбинаций слов показало, что исследования в кластере достоверно чаще описываются с использованием терминов «ИБС», «стратификация», «антикоагулянты», «эфир ПНЖК» и др. (табл. 4), что подтверждает сказанное выше о более детальной клинической характеристике когорт кластерных исследований. Одновременно в описаниях этих когорт достоверно чаще приводятся термины «оценка исследования» (в 41 раз чаще), «низкое (качество исследования)» (в 6 раз чаще) и т.п. Найденные нами отличия позволяют предположить негативную предвзятость составителей текста [15] по отношению к тем публикациям, в которых была проведена более детальная клиническая характеристика пациентов и когорт. Загадочным для нас образом в приведенных в тексте [15] описаниях «кластерных» когорт/исследований полностью исключены термины «капсулы» и «лекарства» (medications), что, несомненно, является еще одним указанием на негативно-предвзятое отношение составителей текста [15] к клинически грамотным исследованиям. Другими словами, авторы текста [15] систематически помечали публикации, которые содержали клинически грамотные описания когорт, как «исследования низкого качества», а публикации с очевидно более низким уровнем клинической грамотности – как «исследования высокого качества»...

Таблица 3. Оценки статистической достоверности отличий между исследованиями, образующими кластер схожих (однородных) исследований и внекластерными (разнородными) исследованиями.

Table 3. Statistical analysis of differences between the clustered (homogeneous) and non-clustered (heterogeneous) studies.

Показатель / Parameter	Кластерные исследования / Clustered studies	Внекластерные исследования / Non-clustered studies	P
<i>Общая информация об исследованиях / General information</i>			
Длительность исследования, мес. / Study duration, months	27,8±21,1	28,6±15,6	H3
Процент мужчин (омега-3) / males (omega-3), %	72,9±18,7	55,3±18,1	0,0038
Процент мужчин (плацебо) / males (placebo), %	71,5±19,1	54,8±18,6	0,0062
Возраст, лет / Age, years	63,6±6,0	60,5±15,1	H3
Возраст, std.откл., лет / Age, STD, years	8,9±4,1	8,1±3,8	H3
Процент курильщиков / Smokers, %	17,1±16,8	14,7±18,8	H3
<i>Приведена информация о наличии хронических патологий / Chronic co-morbidities specified</i>			
Ишемическая болезнь сердца / Ischemic heart disease	55,0	25,0	0,0345
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus	10,0	6,3	H3
Аритмия / Arrhythmia	35,0	0,0	0,0024
Не-ССЗ патологии / non-cardiovascular diseases	0,0	75,0	4×10 ⁻⁶
Процент Артериальной гипертензии / Arterial HTN, %	40,0±28,9	20,5±29,1	H3
<i>Приведена информация о приеме следующих групп препаратов / Information about taking the following groups of drugs is given</i>			
иАПФ/анти-рениновые препараты, % / ACE inhibitors & anti-renin drugs, %	60,0	25,0	0,0171
Диуретики, % / Diuretics, %	20,0	12,5	H3
Анти-аритмики, % / Anti-arrhythmics, %	25,0	6,3	H3
Антикоагулянты/антиагреганты, % // Anticoagulants & Antiaggregants, %	45,0	31,3	H3
Блокаторы Са-каналов, % / Ca-channel blockers, %	10,0	18,8	H3
Статины, % / Statins, %	55,0	31,3	H3
Бета-блокаторы, % / Beta-blockers, %	55,0	18,8	0,0115
<i>Дозировка и формы омега-3 ПНЖК / Doses and formulations of omega-3 PUFAs</i>			
Средняя дозировка ЭПК, г/сут. / The average dosage of EPA, g/day	0,81±0,49	0,95±0,91	H3
Средняя дозировка ДГК, г/сут. / The average dosage of DHA, g/day	0,52±0,45	0,90±0,46	0,0085
Стандартизованные формы омега-3 ПНЖК (этиловые эфиры и др.), % / Standardized formulations of omega-3 PUFAs (ethyl esters, etc.), %	35,0	12,5	0,0571

Примечание. H3 – незначимые отличия.

Note. H3 – insignificant differences.

В целом, в результате кластеризации была получена подвыборка, включающая данные по 19 когортам, которые были однородными с клинической точки зрения. Когорты пациентов в данной выборке (1) были более схожи друг с другом, чем все остальные когорты; (2) включали преимущественно пациентов с сердечно-сосудистой патологией; (3) чаще включали пациентов, которым были назначены фармацевтически стандартизированные ω -3 ПНЖК, а не препараты на основе так называемого «рыбьего жира»). Соответственно, именно эти исследования и могут быть включены в метаанализ, так как они удовлетворяют требованию клинической однородности когорт.

Мы провели метаанализ 19 кластерных исследований. Суммарно метаанализ включил 32407 участников, которые принимали ω -3 ПНЖК и 32364 участников, принимавших плацебо или только стандартную терапию. Метаанализ 19 кластерных исследований подтвердил, что прием ω -3 ПНЖК (в виде ЭПК+ДГК) ассоциирован со сниженной смертностью от всех причин: риск смертности снижался на 5,0% на каждые 1 гр/сут. (OR 0,95; 95% ДИ 0,91-1,01; P=0,0542 – рис. 4). Очевидными преимуществами нашего метаанализа по сравнению попыткой метаанализа в публикации [15] явля-

ются: (а) уточненная клиническая характеристика когорт, которые берутся в метаанализ; (б) принятие во внимание важнейших особенностей фармакологии и фармацевтики ω -3 ПНЖК; (в) адекватное применение современных методов анализа «больших данных», на основании которого была получена подвыборка клинически сопоставимых исследований, как сгущение точек в определенном метрическом пространстве.

Далее представлены результаты применения еще одной аналитической процедуры (так называемый «делетивный подход» [24]), которые позволяют оценить «устойчивость» полученных результатов метаанализа. На первом шаге анализа устойчивости вычисляется центр кластера, как точка, характеризующаяся минимальным значением сумм расстояний до всех других [59, 60] (такой точкой является когорта/исследование “DO IT 2010”). На втором шаге все остальные точки кластера упорядочиваются по возрастанию расстояния от центра. На третьем шаге проводится серия метаанализов, которые последовательно включают первые два исследования, наиболее близких к центру (в т.ч. само «центральное» исследование), затем первые три, первые четыре исследования и др. Каждый из метаанализов в данной серии характеризует-

Таблица 4. Частотный анализ различий в текстовых описаниях кластерных (клинически однородных) исследований и исследований вне кластера, приведенных в тексте публикации [15]. Все перечисленные различия в частотах встречаемости ключевых слов были статистически достоверны (P<0,05).

Table 4. Frequency analysis of differences in keywords used in the cluster (clinically homogeneous) and non-cluster (heterogenous) studies as given in the original publication [15]. All of the below differences are statistically significant (P<0.05).

Ключевое слово (англ.) / Key word	Перевод / Translation	n1	n2	v1	v2	v1/v2
Assessment	Оценка исследования	11	1	0,00268	0,00006	41,40
CHD	ИБС	3	1	0,00073	0,00006	11,29
Hospital	Многопрофильный стационар	3	1	0,00073	0,00006	11,29
Stratification	Стратификация	3	1	0,00073	0,00006	11,29
Myocardial Infarction	ИМ	2	1	0,00049	0,00006	7,53
Anticoagulant	Антикоагулянты	2	1	0,00049	0,00006	7,53
Low (Quality)	Низкое (качество)	48	30	0,01168	0,00194	6,02
Omacor	Омакор	6	4	0,00146	0,00026	5,65
Statins	Статины	5	4	0,00122	0,00026	4,70
ACE Inhibitors	иАПФ	6	5	0,00146	0,00032	4,52
Esters (Ethyl/Methyl)	Эфиры ПНЖК	7	7	0,00170	0,00045	3,76
Margarine	Маргарин	1	12	0,00024	0,00078	0,31
Hypertension	АГ	1	29	0,00024	0,00188	0,13
Medications	Лекарства	1	87	0,00024	0,00563	0,04

Примечания: CHD – coronary heart disease (коронарная болезнь сердца, устаревшая аббревиатура, используемая авторами публикации [15], сейчас применяется термин «ишемическая болезнь сердца»); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; АГ – артериальная гипертензия.

Note. CHD – coronary heart disease (abbreviation used in the article [15]; also known as ischemic heart disease).

ся при посредстве ряда статистических показателей. Целью такой усложненной методики проведения метаанализов является установление эфффектов последовательного учета все менее и менее однородных исследований при включении их в метаанализ (табл. 5, рис. 5).

Проведение описанной выше серии метаанализов указало на приемлемую «стабильность» приведенных ранее результатов метаанализа клинически однородных исследований. Как видно

из данных рисунка 5, постепенное включение когорт/исследований в метаанализ приводит сначала к росту значений ОР, а после учета исследований «DART 1989», «Doi 2014», «GISSI-P», «GISSI-HF» происходит стабилизация значений ОР и 95% ДИ. При включении в серию метаанализов внекластерных (то есть клинически гетерогенных) когорт пациентов отмечается проградное увеличение значений ОР и P, соответствующее потере статистической достоверности.

Исследование	Вес	Омега-3	Плацебо	ОР	ДИ1	ДИ2	Z	P		
AFFORD 2013	0.001	0	153	1	162	0.32	0.02	5.12	-1.00	0.3169
AlphaOmega 2010	0.060	186	2218	184	2249	1.02	0.83	1.27	0.23	0.8195
Brox 2001	0.001	0	80	1	39	0.15	0.01	2.40	-1.66	0.0965
DART 1989	0.034	94	921	131	887	0.69	0.52	0.91	-2.58	0.0098
DART2 2003	0.076	283	1288	242	1301	1.18	0.98	1.43	1.74	0.0827
Derosa 2016	0.000	1	137	2	141	0.51	0.05	5.74	-0.54	0.5893
DISAF 2003	0.002	6	195	8	198	0.76	0.26	2.24	-0.50	0.6200
DO IT 2010	0.006	14	268	24	257	0.56	0.28	1.11	-1.67	0.0945
Doi 2014	0.001	2	117	9	110	0.21	0.04	0.99	-1.97	0.0483
FAAT 2005	0.004	13	187	12	190	1.10	0.49	2.47	0.23	0.8164
FORWARD 2013	0.002	4	285	5	292	0.82	0.22	3.08	-0.29	0.7686
GISSI-HF 2008	0.246	955	2539	1014	2467	0.92	0.82	1.02	-1.67	0.0955
GISSI-P 1999	0.160	472	5194	545	5113	0.85	0.75	0.97	-2.42	0.0155
JELIS 2007	0.093	286	9040	265	9054	1.08	0.91	1.28	0.90	0.3687
Kumar 2013	0.000	1	38	1	38	1.00	0.06	16.58	0.00	1.0000
Nutristroke 2009	0.001	0	38	4	30	0.06	0.01	0.56	-3.62	0.0003
OMEGA 2009	0.026	88	1831	70	1815	1.25	0.90	1.72	1.35	0.1784
ORIGIN 2012	0.282	951	5330	964	5261	0.97	0.88	1.07	-0.54	0.5921
Raitt 2005	0.002	4	96	10	90	0.38	0.11	1.24	-1.61	0.1076
SOFA 2006	0.003	8	265	14	259	0.56	0.23	1.35	-1.29	0.1972
Мета-анализ	1	3368	30220	3506	29953	0.95	0.91	1.01	-1.93	0.0542

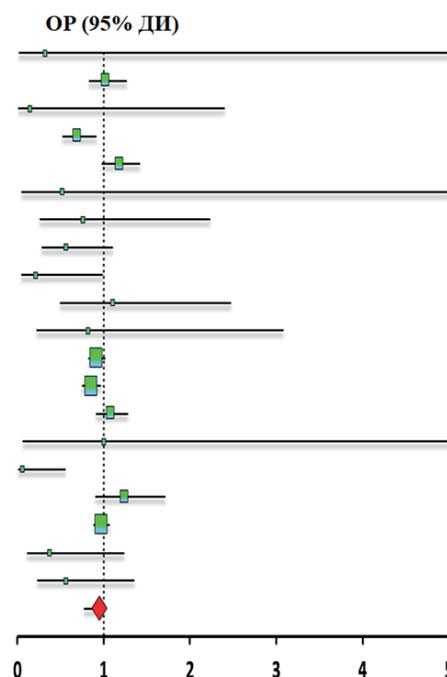


Рисунок 4. Результаты метаанализа ассоциации между приемом ω -3 ПНЖК в виде ЭПК+ДГК (эйкозапентаеновая кислота+докозагексаеновая кислота) и смертностью на основании данных подвыборки из 19 «кластерных» исследований ω -3 ПНЖК (n=64771), отличающихся низкой гетерогенностью с клинической точки зрения. Обозначения исследований использованы те же, что и в тексте [15], в списке литературы приведены соответствующие ссылки [62-97].

Figure 4. Results of the meta-analysis of the association between ω -3 PUFA (EPA+DHA (eicosapentaenoic acid+docosahexaenoic acid)) intake and mortality rate based on the subsample of 19 clustered studies with low clinical heterogeneity. The studies are quoted by the names used in the original text [15]; the respective publications are quoted in the list of references [62-97].

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmacoekonomika.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 5. Результаты серии метаанализов кластерных исследований, проводимых от центра кластера. Обозначения исследований те же, что и в тексте [15]; в списке литературы приведены соответствующие ссылки [62-97].

Table 5. Results of a series of meta-analyses of cluster studies conducted from the center of the cluster. The studies are quoted by the names used in the original text [15]; the publications are quoted in the list of references [62-97].

Исследование / Study	D (центр) / D (center)	Z	P	OP / OR	ДИ1 / CI1	ДИ2 / CI2
DO IT (2010) [74]	0,00	-1,67	0,0945	0,55	0,28	1,11
AlphaOmega – EPA+DHA [64]	1,31	-0,30	0,7619	0,98	0,80	1,20
DART2 (2003) [70]	1,64	1,14	0,2523	1,09	0,95	1,25
Nutristroke (2009) [88]	1,87	0,99	0,3229	1,08	0,94	1,24
OMEGA (2009) [90]	1,89	1,38	0,1673	1,11	0,98	1,25
Brox (2001) [68]	2,05	1,24	0,2156	1,10	0,98	1,25
DART (1989) [69]	2,17	0,06	0,9497	1,03	0,92	1,16
DISAF (2003) [73]	2,17	0,02	0,9829	1,03	0,92	1,15
Doi (2014) [75]	2,20	-0,18	0,8594	1,03	0,92	1,15
GISSI-P (1999) [82]	2,34	-1,72	0,0849	0,95	0,87	1,03
GISSI-HF (2008) [81]	2,38	-2,34	0,0193	0,94	0,88	1,00
SOFA (2006) [97]	2,42	-2,43	0,0152	0,93	0,88	1,00
Kumar (2013) [85]	2,46	-2,43	0,0152	0,93	0,88	1,00
JELIS (2007) [84]	2,52	-1,89	0,0587	0,95	0,90	1,01
FORWARD (2013) [79]	2,55	-1,89	0,0587	0,95	0,90	1,01
AFFORD (2013) [63]	2,56	-1,89	0,0587	0,95	0,90	1,01
Raitt (2005) [93]	2,58	-1,98	0,0481	0,95	0,90	1,01
ORIGIN (2012) [92]	2,66	-1,94	0,0524	0,96	0,91	1,01
Derosa (2016) [71]	2,66	-1,94	0,0518	0,96	0,91	1,01
FAAT (2005) [78]	2,92	-1,93	0,0542	0,96	0,91	1,01

Заключение / Conclusion

«Мы должны остановить Лондон, пока он не уничтожил нас».

Худ. фильм «Хроники хищных городов», 2018.

С точки зрения «строгостей» прикладной математики и фундаментальных основ статистического анализа данных, повсеместно используемая процедура медицинских «метаанализов» занимает пограничное место между наукой и квази-наукой. Одно дело, когда для каждого исследования находится таблица с описаниями индивидуальных пациентов и все эти описания объединяются в единую базу данных («individual patient data meta-analysis»). Такая процедура имеет фундаментальное обоснование и в математической статистике, и в интеллектуальном анализе данных. И совсем другое дело, когда из каждой публикации, данные из которой включаются в метаанализ, извлекается лишь самая общая информация (например, средние значения параметров по исследованным подгруппам, размеры подгрупп пациентов и др.), после чего предпринимаются те или иные попытки объединить эти заведомо разнородные и «зашумленные» данные.

Тем не менее эти попытки проведения метаанализов могут все же быть полезными, убедительными и доказательными. Однако это становится возможным только при условии, что мета-анализы выполнены не в соответствии с волюнтаристскими «стандартами доказательности», навязываемыми «пиратами доказательности» [10], а основаны на: (А) четкой клинической логике при построении метаанализа; (Б) тщательном анализе именно клинической неоднородности когорт, включаемых в метаанализ [3]; (В) адекватном применении современных методов анализа данных.

К сожалению, эти три фундаментальных принципа проведения метаанализов полностью игнорируются современными нам адептами доказательности, которые, очевидным образом, «пиратски захватили» (англ. – «hijacked») значительную часть соответствующих публикационных ресурсов в области доказательной медицины [10].

Поэтому вместо трех фундаментальных принципов, описанных выше в пунктах А, Б и В, «пираты доказательности» используют приемы манипуляции вниманием слушателей [98].

Первый прием. Игнорирование основ фармакологии, биохимии и эпидемиологии с одновременным использованием шаблонных моделей мышления. Примеры подобного рода изобилуют в настоящей статье (см., например, приведенные ранее перечисления «вмешательств», характерные для текста публикации [15]).

Второй прием. Игнорирование всех современных методов анализа данных на фоне выбора необоснованных критериев оценки гетерогенности исследований. Эти непроверенные «критерии» потом систематически навязываются как «стандарты» [50]. При этом никакого математического или клинического обоснования этих «критериев» не приводится, а просто используется имеющийся обширный административный и медийный ресурс. При этом игнорирование современных трендов в анализе данных (интеллектуальный анализ данных, англ. – data mining; анализ больших данных, англ. – big data analysis; машинное обучение, англ. – machine learning) носит явный характер фобии: в самом деле, не одна из кохрейновских публикаций их не использует (см. Введение). Можно только предположить, что такого рода «исследователи» от доказательной медицины могут бояться использования современных информационных технологий, которые позволяют мгновенно выявлять аномалии в данных, нарушения процедур анализа данных и возможную подтасовку данных.

Третий прием. Систематическое подавление всякого научного дискурса в области доказательности на фоне абсолютизации необоснованных «критериев качества» клинических исследований. Напомним читателям, что публикация статьи [15] происходила на фоне известных событий вокруг публикационной активности организации Cochrane Collaboration, произошедших 14 сентября 2018 г. После того, как один из редакторов Cochrane Collaboration, P. Gøtzsche, опубликовал весьма взвешенную и рациональную критику всего лишь одной из кохрейновских публикаций, он был исключен из числа редакторов Cochrane Collaboration [99]. Более

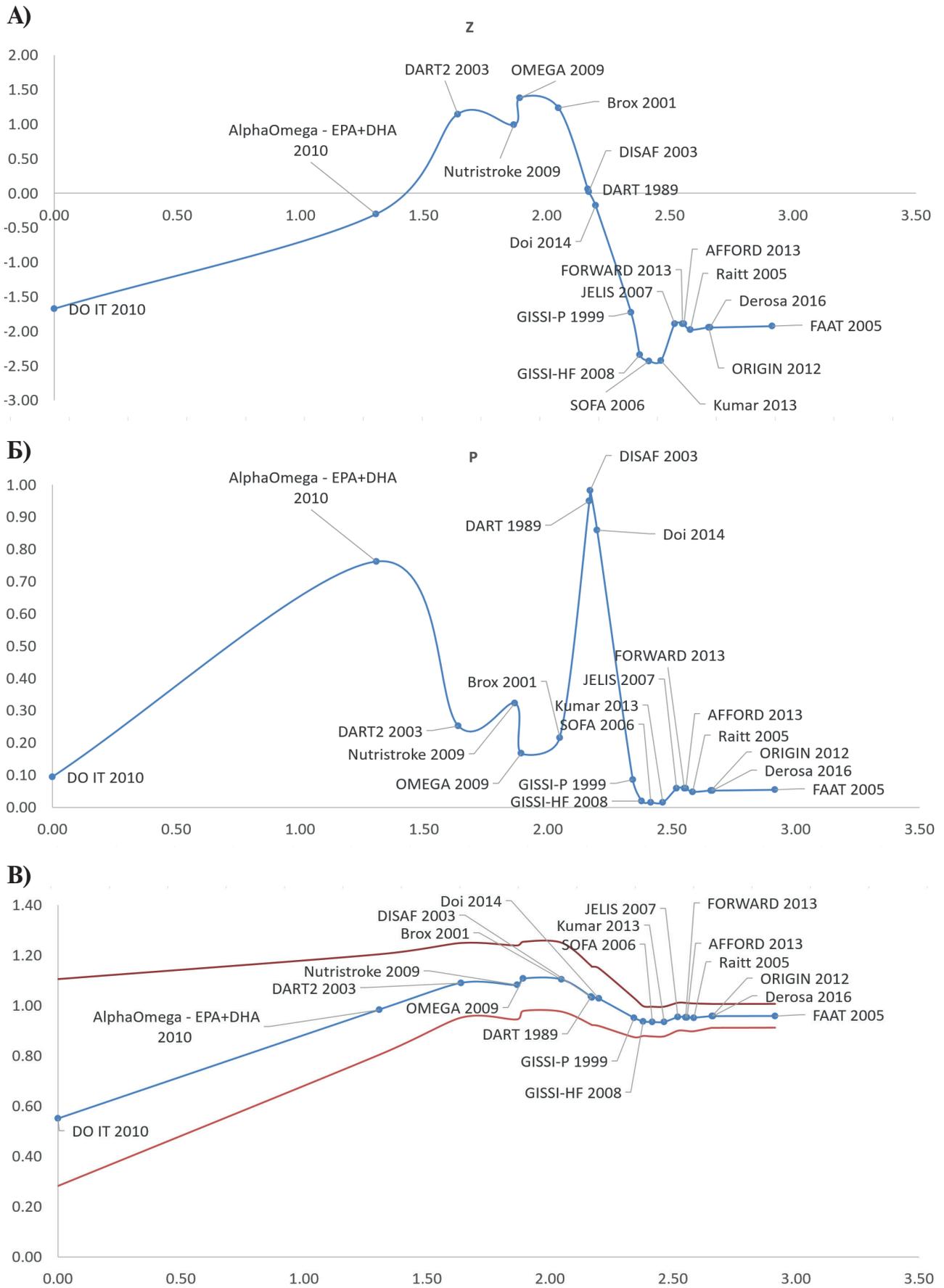


Рисунок 5. Статистические характеристики серии метаанализов, последовательно проводимых, начиная с центра кластера клинически однородных исследований. Обозначения исследований – в списке литературы [62-97]: (А) Стандартизованная переменная Z; (Б) статистическая достоверность P; (В) значения ОР (центральная линия) и 95% ДИ (темно-красные линии).

Figure 5. Statistical characteristics of a series of meta-analyses consistently conducted from the center of the cluster of clinically homogeneous studies. The studies are quoted in the reference list [62-97]: (A) Standardized variable Z; (B) statistical significance P; (B) OR values (center line) and 95% CI (dark red lines).

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmacoekonomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

того, редакторы, поддержавшие его, также были выведены из Cochrane Collaboration, в результате чего число основных редакторов журнала Cochrane Database Syst Rev сократилось с 13 до 6. Заметка [99], опубликованная в журнале «Нэйче», показывает, что такого рода события вскрывают всеохватывающие конфликты интересов в так называемой «доказательной медицине» и существенно роняют престиж данной области. Этому же способствуют и публикации наподобие [15].

Единственно допустимым оправданием публикаций, которые позиционируются и как «доказательные», является ничем не ограниченный доступ независимых исследователей к индивидуаль-

ным данным пациентов (естественно, при условии строжайшего соблюдения требований к деперсонализации данных). Именно наличие такого доступа позволяет адекватно проводить метаанализы. Если же доступ к данным ограничен «особой подпиской» и т.п. и неограниченного доступа к данным нет, то адепты доказательности становятся похожими на приверженцев сект и прочих клановых объединений.

Благодарности / Acknowledgements

Работа выполнена по грантам No 16-29-12936, 18-07-00929 Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ).

Литература:

- Ioannidis J.P.A., Khoury M.J. Evidence-based medicine and big genomic data. *Hum Mol Genet.* 2018 May 1; 27 (R1): R2-R7. DOI: 10.1093/hmg/ddy065.29474574.
- Manrai A.K., Patel C.J., Ioannidis J.P.A. In the Era of Precision Medicine and Big Data, Who Is Normal? *JAMA.* 2018 May 15; 319 (19): 1981-1982. DOI: 10.1001/jama.2018.2009. PMID: 29710130.
- Ioannidis J.P. Meta-analyses Can Be Credible and Useful: A New Standard. *JAMA Psychiatry.* 2017 Apr 1; 74 (4): 311-312. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0035. PMID: 28241194.
- Badeau M., Lindsay C., Blais J., Nshimyumukiza L., Takwoingi Y., Langlois S., Légaré F., Giguère Y., Turgeon A.F., Witteman W., Rousseau F. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 10; 11: CD011767. DOI: 10.1002/14651858.CD011767.pub2. PMID: 29125628.
- Møller M.H., Ioannidis J.P.A., Darmon M. Are systematic reviews and meta-analyses still useful research? We are not sure. *Intensive Care Med.* 2018 Apr; 44 (4): 518-520. DOI: 10.1007/s00134-017-5039-y. PubMed PMID: 29663048.
- Ioannidis J.P. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA.* 2005 Jul 13; 294 (2): 218-28.
- Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books. NY, USA. 2007; Pp. 1-20.
- Ioannidis J.P. Is there a glass ceiling for highly cited scientists at the top of research universities? *FASEB J.* 2010 Dec; 24 (12): 4635-8.
- Ioannidis J.P. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005; 2 (8): e124.
- Ioannidis J.P.A. Hijacked evidence-based medicine: stay the course and throw the pirates overboard. *J Clin Epidemiol.* 2017 Apr; 84:11-13. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.02.001. PMID: 28532611.
- Ioannidis J.P. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *J Clin Epidemiol.* 2016 May; 73: 82-6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.02.012. PMID: 26934549.
- Ioannidis J.P.A. Meta-research: Why research on research matters. *PLoS Biol.* 2018 Mar 13; 16 (3): e2005468. DOI: 10.1371/journal.pbio.2005468. eCollection 2018 Mar. PMID: 29534060.
- ESHRE Capri Workshop Group. Protect us from poor-quality medical research. *Hum Reprod.* 2018 May 1; 33 (5): 770-776. DOI: 10.1093/humrep/dey056. PMID: 29617882.
- Fanelli D., Ioannidis J.P.A., Goodman S. Improving the integrity of published science: An expanded taxonomy of retractions and corrections. *Eur J Clin Invest.* 2018 Apr; 48 (4). DOI: 10.1111/eci.12898. PMID: 29369337.
- Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., Biswas P., Thorpe G.C., Moore H.J., Deane K.H., AlAbdulghafoor F.K., Summerbell C.D., Worthington H.V., Song F., Hooper L. Omega-3 fatty acids for

- the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 18; 7: CD003177. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub3. Review. PubMed PMID: 30019766.
- Ioannidis J.P. Does evidence-based hearsay determine the use of medical treatments? *Soc Sci Med.* 2017 Mar; 177: 256-258. DOI: 10.1016/j.socscimed.2017.02.004.28190627.
- WADA и Макларен получили уведомления об исках от велосипедистов сборной РФ. [Электронный ресурс] URL: <https://tass.ru/sport/4553614>. Дата обращения: 10.05.2019.
- Shokraneh F., Adams C.E., Clarke M., Amato L., Bastian H., Beller E., Brassey J., Buchbinder R., Davoli M., Del Mar C., Glasziou P., Glud C., Heneghan C., Hoffmann T., Ioannidis J.P., Jayaram M., Kwong J., Moher D., Ota E., Sheriff R.S., Vale L., Goldacre B. Why Cochrane should prioritise sharing data. *BMJ.* 2018 Jul 30; 362: k3229. DOI: 10.1136/bmj.k3229.
- Naudet F., Sakarovich C., Janiaud P., Cristea I., Fanelli D., Moher D., Ioannidis J.P.A. Data sharing and reanalysis of randomized controlled trials in leading biomedical journals with a full data sharing policy: survey of studies published in The BMJ and PLOS Medicine. *BMJ.* 2018 Feb 13; 360: k400. DOI: 10.1136/bmj.k400. Review. PMID: 29440066.
- Abbott A. Image search triggers Italian police probe. Method for checking global literature leads to investigation of cancer researcher. *Nature.* 2013 Dec 5; 504 (7478): 18. DOI: 10.1038/504018a. <http://www.nature.com/news/image-search-triggers-italian-police-probe-1.14295>.
- Fanelli D., Costas R., Ioannidis J.P. Meta-assessment of bias in science. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Apr 4; 114 (14): 3714-3719. DOI: 10.1073/pnas.1618569114. PMID: 28320937.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты. A la guerre comme a la guerre, n' est pas? *Земский врач.* 2011; (7): 28-34.
- Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимировна И.С., Чекмарева М.Н. с соавт. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека.* 2013; 6 (259): 115-129.
- Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In “Bioinformatics in the Post-Genomic Era” series, ISBN 1-60692-217-0.
- Colson N.J., Naug H.L., Nikbakht E., Zhang P., McCormack J. The impact of MTHFR 677 C/T genotypes on folate status markers: a

- meta-analysis of folic acid intervention studies. *Eur J Nutr*. 2017 Feb; 56 (1): 247-260. DOI: 10.1007/s00394-015-1076-x. PubMed PMID: 26497154.
26. Громова О.А., Тетрашвили Н.К., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Фундаментальные исследования, доказательная медицина и перспективы использования активных форм фолатов в акушерстве и гинекологии. *Фарматека*. 2013; 3 (256): 14-24.
27. Эксклюзивное интервью Маргариты Симоньян с «подозреваемыми» по делу Скрипалей Петровым и Бошировым. [Электронный ресурс] <https://russian.rt.com/world/video/554018-intervyu-podozrevaemye-skripal>. Дата обращения: 10.05.2019.
28. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27(2): 184-199.
29. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27 (1): 16-28.
30. Watson D. *Watson's Dictionary of Weasel Words, Contemporary Cliches, Cant and Management Jargon*. Knopf, 1st Ed. 2004; ISBN-10: 1740513215, ISBN-13: 978-1740513210, 357 pp.
31. Barber S.E., Jackson C., Hewitt C., Ainsworth H.R., Buckley H., Akhtar S., Bingham D.D., Routen A.C., Summerbell C., Richardson G., Moore H.J., Pickett K.E., O'Malley C., Brierley S., Wright J. Assessing the feasibility of evaluating and delivering a physical activity intervention for pre-school children: a pilot randomised controlled trial. *Pilot Feasibility Stud*. 2016 Feb 18; 2: 12. DOI: 10.1186/s40814-016-0052-4. eCollection 2016. PubMed PMID: 27965832; PubMed Central PMCID: PMC5154100.
32. Hooper L., Abdelhamid A., Moore H.J., Douthwaite W., Skeaff C.M., Summerbell C.D. Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ*. 2012 Dec 6; 345: e7666. DOI: 10.1136/bmj.e7666. Review. PubMed PMID: 23220130; PubMed Central PMCID: PMC3516671.
33. Moore H., Summerbell C., Hooper L., Cruickshank K., Vyas A., Johnstone P., Ashton V., Kopelman P. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2): CD004097. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): CD004097. PubMed PMID: 15106237.
34. Glenny A.M., Hooper L., Shaw W.C., Reilly S., Kasem S., Reid J. Feeding interventions for growth and development in infants with cleft lip, cleft palate or cleft lip and palate. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): CD003315. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (2): CD003315. PubMed PMID: 15266479.
35. Taylor R.S., Ashton K.E., Moxham T., Hooper L., Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens*. 2011 Aug; 24 (8): 843-53. DOI: 10.1038/ajh.2011.115. Epub 2011 Jul 6. Review. PubMed PMID: 21731062.
36. Patterson E., Wall R., Fitzgerald G.F., Ross R.P., Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *J Nutr Metab*. 2012; 2012: 539426. DOI: 10.1155/2012/539426. Epub 2012 Apr 5. PubMed PMID: 22570770.
37. Hooper L., Al-Khudairy L., Abdelhamid A.S., Rees K., Brainard J.S., Brown T.J., Ajabnoor S.M., O'Brien A.T., Winstanley L.E., Donaldson D.H., Song F., Deane K.H. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 18; 7: CD011094. DOI: 10.1002/14651858.CD011094.pub3. Review. PubMed PMID: 30019765.
38. Esposito M., Grusovin M.G., Chew Y.S., Coulthard P., Worthington H.V. Withdrawn: Interventions for replacing missing teeth: 1-versus 2-stage implant placement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 23; 5: CD006698. DOI: 10.1002/14651858.CD006698.pub3. Review. PubMed PMID: 29791009.
39. Miyashita H., Worthington H.V., Qualtrough A., Plasschaert A. Withdrawn: Pulp management for caries in adults: maintaining pulp vitality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 28; 11: CD004484. Review. PubMed PMID: 27892627.
40. Coulthard P., Esposito M., Worthington H.V., Jokstad A. Withdrawn: Interventions for replacing missing teeth: preprosthetic surgery versus dental implants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 7; (12): CD003604. DOI: 10.1002/14651858.CD003604.pub2. Review. PubMed PMID: 26641205.
41. Coulthard P., Yong S.L., Adamson L., Warburton A., Worthington H.V., Esposito M., Sharif M.O. Withdrawn: Domestic violence screening and intervention programmes for adults with dental or facial injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 27; (10): CD004486. DOI: 10.1002/14651858.CD004486.pub4. Review. PubMed PMID: 26506212.
42. Coulthard P., Esposito M., Jokstad A., Worthington H.V. WITHDRAWN: Interventions for replacing missing teeth: surgical techniques for placing dental implants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16; (3): CD003606. DOI: 10.1002/14651858.CD003606.pub2. Review. PubMed PMID: 18646091.
43. Nield L., Summerbell C.D., Hooper L., Whittaker V., Moore H.J. WITHDRAWN: Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 20; (1): CD005102. DOI: 10.1002/14651858.CD005102.pub3. Review. PubMed PMID: 26790033.
44. Taylor R.S., Ashton K.E., Moxham T., Hooper L., Ebrahim S. WITHDRAWN: Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 12; (9): CD009217. DOI: 10.1002/14651858.CD009217.pub2. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (12): CD009217. PubMed PMID: 24026890.
45. Mulrow C.D., Chiquette E., Angel L., Grimm R., Cornell J., Summerbell C.D., Anagnostelis B.B., Brand M. WITHDRAWN: Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8; (4): CD000484. DOI: 10.1002/14651858.CD000484.pub2. Review. PubMed PMID: 18843609.
46. Summerbell C.D., Cameron C., Glasziou P.P. WITHDRAWN: Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16; (3): CD003640. DOI: 10.1002/14651858.CD003640.pub2. Review. PubMed PMID: 18646093.
47. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A., Summerbell C.D., Ness A.R., Moore H.J., Worthington H.V., Durrington P.N., Higgins J.P., Capps N.E., Riemersma R.A., Ebrahim S.B., Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*. 2006 Apr 1; 332 (7544): 752-60. Epub 2006 Mar 24. Review. PubMed PMID: 16565093; PubMed Central PMCID: PMC1420708.
48. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A., Summerbell C.D., Moore H., Worthington H.V., Durrington P.N., Ness A.R., Capps N.E., Davey Smith G., Riemersma R.A., Ebrahim S.B. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18; (4): CD003177. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 18; 7: CD003177. PubMed PMID: 15495044; PubMed Central PMCID: PMC4170890.
49. Kent D.M., Rothwell P.M., Ioannidis J.P., Altman D.G., Hayward R.A. Assessing and reporting heterogeneity in treatment effects in clinical trials: a proposal. *Trials*. 2010 Aug 12; 11: 85. DOI: 10.1186/1745-6215-11-85. 20704705.
50. Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002 Jun 15; 21 (11): 1539-58.

51. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6; 327 (7414): 557-60. Review. PubMed PMID: 12958120.
52. Serhan C.N. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J*. 2017 Apr; 31 (4): 1273-1288. DOI: 10.1096/fj.201601222R. Epub 2017 Jan 13. Review. PMID: 28087575.
53. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S., Harris W.S., Blackburn E.H., Whooley M.A. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2010; Jan 20; 303 (3): 250-7. DOI: 10.1001/jama.2009.2008. PubMed PMID: 20085953.
54. Mason R.P., Sherratt S.C.R. Omega-3 fatty acid fish oil dietary supplements contain saturated fats and oxidized lipids that may interfere with their intended biological benefits. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Jan 29; 483 (1): 425-429. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.127. Epub 2016. Dec 21.
55. Kutzner L., Ostermann A.I., Konrad T., Riegel D., Hellhake S., Schuchardt J.P., Schebb N.H. Lipid Class Specific Quantitative Analysis of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Food Supplements. *J Agric Food Chem*. 2017 Jan 11; 65 (1): 139-147. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b03745.
56. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Грустливая У.Е., Керимкулова Н.В., Гришина Т.Р., Гусев Е.И. Перспективы использования стандартизированных форм ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (1). С. 101-105.
57. Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Громова О.А., Калачева А.Г., Рудаков К.В. Мировой опыт изучения эффектов ω -3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111 (11): 79-86.
58. Torshin I.Y., Rudakov K.V. ON Metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016; 1.
59. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016; 26 (3): 483-496.
60. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015; 25 (4): 577-587.
61. Деза Е.И., Деза М.М. Энциклопедический словарь расстояний. М. 2008; 444 с.
62. Quinn J.F., Raman R., Thomas R.G., Yurko-Mauro K., Nelson E.B., Van Dyck C. et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304 (17): 1903-11.
63. Nigam A., Talajic M., Roy D., Nattel S., Lambert J., Nozza A. et al. Fish oil for the reduction of atrial fibrillation recurrence, inflammation, and oxidative stress. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64 (14): 1441-8.
64. Eussen S.R., Geleijnse J.M., Giltay E.J., Rompelberg C.J., Klungel O.H., Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and non-users with a history of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2012; 33 (13): 1582-8.
65. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309 (19): 2005-15.
66. Bates D., Cartlidge N.E., French J.M., Jackson M.J., Nightingale S., Shaw D.A., et al. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1989; 52 (1): 18-22.
67. Berson E.L., Rosner B., Sandberg M.A., Weigel-DiFranco C., Moser A, Brockhurst R.J, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Archives of Ophthalmology*. 2004; 122 (9): 1297-305.
68. Brox J., Olaussen K., Osterud B., Elvevoll E.O., Bjornstad E., Brattebog G., et al. A long-term seal- and cod-liver-oil supplementation in hypercholesterolemic subjects. *Lipids*. 2001; 36 (1): 7-13.
69. Ness A.R., Whitley E., Burr M.L., Elwood P.C., Smith G.D., Ebrahim S. The long-term effect of advice to eat more fish on blood pressure in men with coronary disease: results from the diet and reinfarction trial. *Journal of Human Hypertension* 1999; 13 (11): 729-33.
70. Burr M.L. Secondary prevention of CHD in UK men: the diet and reinfarction trial and its sequel. *Proceedings of the Nutrition Society* 2007; 66 (1): 9-15.
71. Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A., Borghi C., Maffioli P. Effects of n-3 PUFAs on fasting plasma glucose and insulin resistance in patients with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. *BioFactors (Oxford, England)*. 2016; 42 (3): 316-22.
72. Tokudome S., Kuriki K., Yokoyama Y., Sasaki M., Joh T., Kamiya T., et al. Dietary n-3/long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of sporadic colorectal tumors: a randomized controlled trial in polypectomized participants. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2015; 94: 1-11.
73. Harrison R.A., Purnell P., Elton P.J. Using community-based dietary assistants to increase the intake of oil-rich fish among older people. *European Journal of Public Health*. 2003; 13 (1): 105.
74. Berstad P., Seljeflot I., Veierod M.B., Hjerkin E.M., Arnesen H., Pedersen J.I. Supplementation with fish oil affects the association between very long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in serum non-esterified fatty acids and soluble vascular cell adhesion molecule-1. *Clinical Science*. 2003; 105 (1): 13-20.
75. Doi M., Nosaka K., Miyoshi T., Iwamoto M., Kajiya M., Okawa K., et al. Early eicosapentaenoic acid treatment after percutaneous coronary intervention reduces acute inflammatory responses and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: a randomized, controlled study. *International Journal of Cardiology*. 2014; 176 (3): 577-82.
76. Feagan B.G., Sandborn W.J., Mittmann U., Bar-Meir S., D'Haens G., Bradette M., et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC randomized controlled trials. *JAMA*. 2008; 299 (14): 1690-7.
77. Feagan B.G., Sandborn W.J., Mittmann U., Bar-Meir S., D'Haens G., Bradette M., et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC randomized controlled trials. *JAMA*. 2008; 229 (14): 1690-7.
78. Leaf A., Albert C.M., Josephson M., Steinhaus D., Kluger J., Kang J.X., et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*. 2005; 112 (18): 2762-8.
79. Macchia A., Grancelli H., Varini S., Nul D., Laffaye N., Mariani J., et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (randomized trial to assess efficacy of PUFA for the maintenance of sinus rhythm in persistent atrial fibrillation) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 61 (4): 463-8.
80. Chen J.S., Hill C.L., Lester S., Ruediger C.D., Battersby R., Jones G., et al. Supplementation with omega-3 fish oil has no effect on bone mineral density in adults with knee osteoarthritis: a 2-year randomized controlled trial. *Osteoporosis International*. 2016; 27 (5): 1897-905.
81. Aleksova A., Masson S., Maggioni A.P., Lucci D., Fabbri G., Beretta L., et al. N-3 polyunsaturated fatty acids and atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: the GISSIHf trial. *European Journal of Heart Failure*. 2013; 15 (11): 1289-95.
82. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999; 354: 447-55.

83. Sacks F.M., Stone P.H., Gibson C.M., Silverman D.I., Rosner B., Pasternak R.C. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 1995; 25 (7): 1492-8.
84. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., Matsuzawa Y., Saito Y., Ishikawa Y., et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369 (9567): 1090-8.
85. Kumar S., Sutherland F., Stevenson I., Lee J.M., Garg M.L., Sparks P.B. Effects of long-term omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on paroxysmal atrial tachyarrhythmia burden in patients with implanted pacemakers: results from a prospective randomised study. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168 (4): 3812-7.
86. Andrieu S., Guyonnet S., Coley N., Cantet C., Bonnefoy M., Bordes S., et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebocontrolled trial. *Lancet Neurology*. 2017; 16: 377-89.
87. Souied E.H., Delcourt C., Querques G., Bassols A., Merle B., Zourani A., et al. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the nutritional AMD treatment 2 study. *Ophthalmology*. 2013; 120 (8): 1619-31.
88. Garbagnati F., Cairella G., De Martino A., Multari M., Scognamiglio U., Venturiero V., et al. Is antioxidant and n-3 supplementation able to improve functional status in post-stroke patients? Results from the Nutristroke Trial. *Cerebrovascular Diseases*. 2009; 27 (4): 375-83.
89. Nilsen D.W., Albrektsen G., Landmark K., Moen S., Aarsland T., Woie L. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 74 (1): 50-6.
90. Rauch B., Schiele R., Schneider S., Gohlke H., Diller F., Gottwik M., et al. Highly purified omega-3 fatty acids for secondary prevention of sudden cardiac death after myocardial infarction—aims and methods of the OMEGAstudy. *Cardiovascular Drugs Therapy*. 2006; 20 (5): 365-75.
91. Dangour A.D., Allen E., Elbourne D., Fasey N., Fletcher A.E., Hardy P., et al. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 91 (6): 1725-32.
92. Bosch J., Gerstein H.C., Dagenais G.R., Diaz R., Dyal L., et al. Origin Trial Investigators. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *New England Journal of Medicine* 2012; 367 (4): 309-18.
93. Raitt M.H., Connor W.E., Morris C., Kron J., Halperin B., Chugh S.S., et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293 (23): 2884-91.
94. Roncaglioni M.C., Tombesi M., Avanzini F., Barlera S., Caimi V., et al. Risk and Prevention Study Collaborative Group. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368 (19): 1800-8.
95. Von Schacky C., Angerer P., Kothny W., Theisen K., Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1999; 130 (7): 554-62.
96. Shinto L., Quinn J., Montine T., Dodge H.H., Woodward W., Baldauf-Wagner S. et al. A randomized placebocontrolled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*. 2014; 38 (1): 111-20.
97. Brouwer I.A., Zock P.L., Camm A.J., Bocker D., Hauer R.N., Wever E.F., et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the study on omega-3 fatty acids and ventricular arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA*. 2006; 295 (22): 2613-9.
98. Shah I. *The Natives are Restless*. Octagon Press, 1987.
99. Vesper I. Mass resignation guts board of prestigious Cochrane Collaboration. *Nature*. 2018; DOI: 10.1038/d41586-018-06727-0.

References:

- Ioannidis J.P.A., Khoury M.J. Evidence-based medicine and big genomic data. *Hum Mol Genet*. 2018 May 1; 27 (R1): R2-R7. DOI: 10.1093/hmg/ddy065.29474574.
- Manrai A.K., Patel C.J., Ioannidis J.P.A. In the Era of Precision Medicine and Big Data, Who Is Normal? *JAMA*. 2018 May 15; 319 (19): 1981-1982. DOI: 10.1001/jama.2018.2009. PMID: 29710130.
- Ioannidis J.P. Meta-analyses Can Be Credible and Useful: A New Standard. *JAMA Psychiatry*. 2017 Apr 1; 74 (4): 311-312. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0035. PMID: 28241194.
- Badeau M., Lindsay C., Blais J., Nshimyumukiza L., Takwoingi Y., Langlois S., Légaré F., Giguère Y., Turgeon A.F., Wittman W., Rousseau F. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 10; 11: CD011767. DOI: 10.1002/14651858.CD011767.pub2. PMID: 29125628.
- Møller M.H., Ioannidis J.P.A., Darmon M. Are systematic reviews and meta-analyses still useful research? We are not sure. *Intensive Care Med*. 2018 Apr; 44 (4): 518-520. DOI: 10.1007/s00134-017-5039-y. PubMed PMID: 29663048.
- Ioannidis J.P. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA*. 2005 Jul 13; 294 (2): 218-28.
- Torshin I.Yu. *Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine*. Nova Biomedical Books. NY, USA. 2007; Pp. 1-20.
- Ioannidis J.P. Is there a glass ceiling for highly cited scientists at the top of research universities? *FASEB J*. 2010 Dec; 24 (12): 4635-8.
- Ioannidis J.P. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005; 2 (8): e124.
- Ioannidis J.P.A. Hijacked evidence-based medicine: stay the course and throw the pirates overboard. *J Clin Epidemiol*. 2017 Apr; 84:11-13. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.02.001. PMID: 28532611.
- Ioannidis J.P. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *J Clin Epidemiol*. 2016 May; 73: 82-6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.02.012. PMID: 26934549.
- Ioannidis J.P.A. Meta-research: Why research on research matters. *PLoS Biol*. 2018 Mar 13; 16 (3): e2005468. DOI: 10.1371/journal.pbio.2005468. eCollection 2018 Mar. PMID: 29534060.
- ESHRE Capri Workshop Group. Protect us from poor-quality medical research. *Hum Reprod*. 2018 May 1; 33 (5): 770-776. DOI: 10.1093/humrep/dey056. PMID: 29617882.
- Fanelli D., Ioannidis J.P.A., Goodman S. Improving the integrity of published science: An expanded taxonomy of retractions and cor-

- rections. *Eur J Clin Invest*. 2018 Apr; 48 (4). DOI: 10.1111/eci.12898. PMID: 29369337.
15. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., Biswas P., Thorpe G.C., Moore H.J., Deane K.H., AlAbdulghafoor F.K., Summerbell C.D., Worthington H.V., Song F., Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 18; 7: CD003177. DOI:10.1002/14651858.CD003177.pub3. Review. PubMed PMID: 30019766.
16. Ioannidis J.P. Does evidence-based hearsay determine the use of medical treatments? *Soc Sci Med*. 2017 Mar; 177: 256-258. DOI: 10.1016/j.socscimed.2017.02.004.28190627.
17. WADA i Maklaren poluchili uvedomleniya ob iskakh ot vologonshchikov sbornoj RF. [Electronic resource] URL: <https://tass.ru/sport/4553614>. Accessed: 10.05.2019.
18. Shokraneh F., Adams C.E., Clarke M., Amato L., Bastian H., Beller E., Brassey J., Buchbinder R., Davoli M., Del Mar C., Glasziou P., Gluud C., Heneghan C., Hoffmann T., Ioannidis J.P., Jayaram M., Kwong J., Moher D., Ota E., Sheriff R.S., Vale L., Goldacre B. Why Cochrane should prioritise sharing data. *BMJ*. 2018 Jul 30; 362: k3229. DOI: 10.1136/bmj.k3229.
19. Naudet F., Sakarovitch C., Janiaud P., Cristea I., Fanelli D., Moher D., Ioannidis J.P.A. Data sharing and reanalysis of randomized controlled trials in leading biomedical journals with a full data sharing policy: survey of studies published in The BMJ and PLOS Medicine. *BMJ*. 2018 Feb 13; 360: k400. DOI: 10.1136/bmj.k400. Review. PMID: 29440066.
20. Abbott A. Image search triggers Italian police probe. Method for checking global literature leads to investigation of cancer researcher. *Nature*. 2013 Dec 5; 504 (7478): 18. DOI: 10.1038/504018a. <http://www.nature.com/news/image-search-triggers-italian-police-probe-1.14295>.
21. Fanelli D., Costas R., Ioannidis J.P. Meta-assessment of bias in science. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Apr 4; 114 (14): 3714-3719. DOI: 10.1073/pnas.1618569114. PMID: 28320937.
22. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Ω -3 polyunsaturated fatty acids. A la guerre comme a la guerre, n' est pas? *Zemskii vrach (in Russ)*. 2011; (7): 28-34.
23. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., Grustlivaya U.E., Yudina N.V., Egorova E.Yu., Limanova O.A., Fedotova L.E., Gracheva O.N., Nikiforova N.V., Satarina T.E., Gogoleva I.V., Grishina T.R., Kuramshina D.B., Novikova L.B., Lisitsyna E.Yu., Kerimkulova N.V., Vladimirova I.S., Chekmareva M.N. et al. Magnesium deficiency is a significant risk factor for comorbid conditions: the results of large-scale screening for magnesium status in Russian regions. *Farmateka (in Russ)*. 2013; 6 (259): 115-129.
24. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series, ISBN 1-60692-217-0.
25. Colson N.J., Naug H.L., Nikbakht E., Zhang P., McCormack J. The impact of MTHFR 677 C/T genotypes on folate status markers: a meta-analysis of folic acid intervention studies. *Eur J Nutr*. 2017 Feb; 56 (1): 247-260. DOI: 10.1007/s00394-015-1076-x. PubMed PMID: 26497154.
26. Gromova O.A., Tetrushvili N.K., Torshin I.Yu., Limanova O.A. Basic research, evidence-based medicine and the prospects for the use of active forms of folate in obstetrics and gynecology. *Farmateka (in Russ)*. 2013; 3 (256): 14-24.
27. Eksklyuzivnoe interv'yu Margarity Simon'yan s «podozrevaemy-mi» po delu Skripalei Petrovym i Boshirovym. [Electronic resource] <https://russian.rt.com/world/video/554018-intervyu-podozrevaemye-skripal>. Accessed: 10.05.2019.
28. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27 (2): 184-199.
29. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27 (1): 16-28.
30. Watson D. Watson's Dictionary of Weasel Words, Contemporary Cliches, Cant and Management Jargon. Knopf, 1st Ed. 2004; ISBN-10: 1740513215, ISBN-13: 978-1740513210, 357 pp.
31. Barber S.E., Jackson C., Hewitt C., Ainsworth H.R., Buckley H., Akhtar S., Bingham D.D., Routen A.C., Summerbell C., Richardson G., Moore H.J., Pickett K.E., O'Malley C., Brierley S., Wright J. Assessing the feasibility of evaluating and delivering a physical activity intervention for pre-school children: a pilot randomised controlled trial. *Pilot Feasibility Stud*. 2016 Feb 18; 2: 12. DOI: 10.1186/s40814-016-0052-4. eCollection 2016. PubMed PMID: 27965832; PubMed Central PMCID: PMC5154100.
32. Hooper L., Abdelhamid A., Moore H.J., Douthwaite W., Skeaff C.M., Summerbell C.D. Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ*. 2012 Dec 6; 345: e7666. DOI: 10.1136/bmj.e7666. Review. PubMed PMID: 23220130; PubMed Central PMCID: PMC3516671.
33. Moore H., Summerbell C., Hooper L., Cruickshank K., Vyas A., Johnstone P., Ashton V., Kopelman P. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2): CD004097. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): CD004097. PubMed PMID: 15106237.
34. Glenny A.M., Hooper L., Shaw W.C., Reilly S., Kasem S., Reid J. Feeding interventions for growth and development in infants with cleft lip, cleft palate or cleft lip and palate. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): CD003315. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (2): CD003315. PubMed PMID: 15266479.
35. Taylor R.S., Ashton K.E., Moxham T., Hooper L., Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens*. 2011 Aug; 24 (8): 843-53. DOI: 10.1038/ajh.2011.115. Epub 2011 Jul 6. Review. PubMed PMID: 21731062.
36. Patterson E., Wall R., Fitzgerald G.F., Ross R.P., Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *J Nutr Metab*. 2012; 2012: 539426. DOI: 10.1155/2012/539426. Epub 2012 Apr 5. PubMed PMID: 22570770.
37. Hooper L., Al-Khudairy L., Abdelhamid A.S., Rees K., Brainard J.S., Brown T.J., Ajabnoor S.M., O'Brien A.T., Winstanley L.E., Donaldson D.H., Song F., Deane K.H. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 18; 7: CD011094. DOI: 10.1002/14651858.CD011094.pub3. Review. PubMed PMID: 30019765.
38. Esposito M., Grusovin M.G., Chew Y.S., Coulthard P., Worthington H.V. Withdrawn: Interventions for replacing missing teeth: 1-versus 2-stage implant placement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 23; 5: CD006698. DOI: 10.1002/14651858.CD006698.pub3. Review. PubMed PMID: 29791009.
39. Miyashita H., Worthington H.V., Qualtrough A., Plasschaert A. Withdrawn: Pulp management for caries in adults: maintaining pulp vitality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 28; 11: CD004484. Review. PubMed PMID: 27892627.
40. Coulthard P., Esposito M., Worthington H.V., Jokstad A. Withdrawn: Interventions for replacing missing teeth: preprosthetic surgery versus dental implants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 7; (12): CD003604. DOI: 10.1002/14651858.CD003604.pub2. Review. PubMed PMID: 26641205.
41. Coulthard P., Yong S.L., Adamson L., Warburton A., Worthington H.V., Esposito M., Sharif MO. Withdrawn: Domestic violence screening and intervention programmes for adults with dental or facial injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 27; (10): CD004486.

- DOI: 10.1002/14651858.CD004486.pub4. Review. PubMed PMID: 26506212.
42. Coulthard P., Esposito M., Jokstad A., Worthington HV. WITHDRAWN: Interventions for replacing missing teeth: surgical techniques for placing dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16; (3): CD003606. DOI: 10.1002/14651858.CD003606.pub2. Review. PubMed PMID: 18646091.
43. Nield L., Summerbell C.D., Hooper L., Whittaker V., Moore H.J. WITHDRAWN: Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 20; (1): CD005102. DOI: 10.1002/14651858.CD005102.pub3. Review. PubMed PMID: 26790033.
44. Taylor R.S., Ashton K.E., Moxham T., Hooper L., Ebrahim S. WITHDRAWN: Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 12; (9): CD009217. DOI: 10.1002/14651858.CD009217.pub2. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (12):CD009217. PubMed PMID: 24026890.
45. Mulrow C.D., Chiquette E., Angel L., Grimm R., Cornell J., Summerbell C.D., Anagnostelis B.B., Brand M. WITHDRAWN: Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8; (4): CD000484. DOI: 10.1002/14651858.CD000484.pub2. Review. PubMed PMID: 18843609.
46. Summerbell C.D., Cameron C., Glasziou P.P. WITHDRAWN: Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16; (3): CD003640. DOI: 10.1002/14651858.CD003640.pub2. Review. PubMed PMID: 18646093.
47. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A., Summerbell C.D., Ness A.R., Moore H.J., Worthington H.V., Durrington P.N., Higgins J.P., Capps N.E., Riemersma R.A., Ebrahim S.B., Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ.* 2006 Apr 1; 332 (7544): 752-60. Epub 2006 Mar 24. Review. PubMed PMID: 16565093; PubMed Central PMCID: PMC1420708.
48. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A., Summerbell C.D., Moore H., Worthington H.V., Durrington P.N., Ness A.R., Capps N.E., Davey Smith G., Riemersma R.A., Ebrahim S.B. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18; (4): CD003177. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 18; 7: CD003177. PubMed PMID: 15495044; PubMed Central PMCID: PMC4170890.
49. Kent D.M., Rothwell P.M., Ioannidis J.P., Altman D.G., Hayward R.A. Assessing and reporting heterogeneity in treatment effects in clinical trials: a proposal. *Trials.* 2010 Aug 12; 11: 85. DOI: 10.1186/1745-6215-11-85. 20704705.
50. Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002 Jun 15; 21 (11): 1539-58.
51. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003 Sep 6; 327 (7414): 557-60. Review. PubMed PMID: 12958120.
52. Serhan C.N. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J.* 2017 Apr; 31 (4): 1273-1288. DOI: 10.1096/fj.201601222R. Epub 2017 Jan 13. Review. PMID: 28087575.
53. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S., Harris W.S., Blackburn E.H., Whooley M.A. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2010; Jan 20; 303 (3): 250-7. DOI: 10.1001/jama.2009.2008. PubMed PMID: 20085953.
54. Mason R.P., Sherratt S.C.R. Omega-3 fatty acid fish oil dietary supplements contain saturated fats and oxidized lipids that may interfere with their intended biological benefits. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Jan 29; 483 (1): 425-429. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.127. Epub 2016. Dec 21.
55. Kutzner L., Ostermann A.I., Konrad T., Riegel D., Hellhake S., Schuchardt J.P., Schebb N.H. Lipid Class Specific Quantitative Analysis of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Food Supplements. *J Agric Food Chem.* 2017 Jan 11; 65 (1): 139-147. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b03745.
56. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Grustlivaya U.E., Kerimkulova N.V., Grishina T.R., Gusev E.I. Perspektivy ispol'zovaniya standartizirovannykh form ω -3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot v nevrologii. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova (in Russ).* 2012; 112 (1). S. 101-105.
57. Torshin I.Yu., Gusev E.I., Gromova O.A., Kalacheva A.G., Rudakov K.V. Mirovoi opyt izucheniya effektov ω -3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot: vliyanie na kognitivnyi potentsial i nekotorye psikhicheskie rasstroistva. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova (in Russ).* 2011; 111 (11): 79-86.
58. Torshin I.Y., Rudakov K.V. ON Metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016; 1.
59. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016; 26 (3): 483-496.
60. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2015; 25 (4): 577-587.
61. Deza E.I., Deza M.M. Encyclopedic dictionary of distances. Moscow. 2008; 444 s. (in Russ).
62. Quinn J.F., Raman R., Thomas R.G., Yurko-Mauro K., Nelson E.B., Van Dyck C. et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2010; 304 (17): 1903-11.
63. Nigam A., Talajic M., Roy D., Nattel S., Lambert J., Nozza A. et al. Fish oil for the reduction of atrial fibrillation recurrence, inflammation, and oxidative stress. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 64 (14): 1441-8.
64. Eussen S.R., Geleijnse J.M., Giltay E.J., Rompelberg C.J., Klungel O.H., Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and non-users with a history of myocardial infarction. *European Heart Journal.* 2012; 33 (13): 1582-8.
65. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309 (19): 2005-15.
66. Bates D., Cartlidge N.E., French J.M., Jackson M.J., Nightingale S., Shaw D.A., et al. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1989; 52 (1): 18-22.
67. Berson E.L., Rosner B., Sandberg M.A., Weigel-DiFranco C., Moser A, Brockhurst R.J., et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Archives of Ophthalmology.* 2004; 122 (9): 1297-305.
68. Brox J., Olaussen K., Osterud B., Elvevoll E.O., Bjornstad E., Brattebog G., et al. A long-term seal- and cod-liver-oil supplementation in hypercholesterolemic subjects. *Lipids.* 2001; 36 (1): 7-13.
69. Ness A.R., Whitley E., Burr M.L., Elwood P.C., Smith G.D., Ebrahim S. The long-term effect of advice to eat more fish on blood pressure in men with coronary disease: results from the diet and reinfarction trial. *Journal of Human Hypertension.* 1999; 13 (11): 729-33.
70. Burr M.L. Secondary prevention of CHD in UK men: the diet and reinfarction trial and its sequel. Proceedings of the Nutrition Society 2007; 66 (1): 9-15.
71. Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A., Borghi C., Maffioli P. Effects of n-3 PUFAs on fasting plasma glucose and insulin resistance in patients with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. *BioFactors (Oxford, England).* 2016; 42 (3): 316-22.

72. Tokudome S., Kuriki K., Yokoyama Y., Sasaki M., Joh T., Kamiya T., et al. Dietary n-3/long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of sporadic colorectal tumors: a randomized controlled trial in polypectomized participants. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2015; 94: 1-11.
73. Harrison R.A., Purnell P., Elton P.J. Using community-based dietary assistants to increase the intake of oil-rich fish among older people. *European Journal of Public Health*. 2003; 13 (1): 105.
74. Berstad P., Seljeflot I., Veierod M.B., Hjerkin E.M., Arnesen H., Pedersen J.I. Supplementation with fish oil affects the association between very long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in serum non-esterified fatty acids and soluble vascular cell adhesion molecule-1. *Clinical Science*. 2003; 105 (1): 13-20.
75. Doi M., Nosaka K., Miyoshi T., Iwamoto M., Kajiya M., Okawa K., et al. Early eicosapentaenoic acid treatment after percutaneous coronary intervention reduces acute inflammatory responses and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: a randomized, controlled study. *International Journal of Cardiology*. 2014; 176 (3): 577-82.
76. Feagan B.G., Sandborn W.J., Mittmann U., Bar-Meir S., D'Haens G., Bradette M., et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC randomized controlled trials. *JAMA*. 2008; 299 (14): 1690-7.
77. Feagan B.G., Sandborn W.J., Mittmann U., Bar-Meir S., D'Haens G., Bradette M., et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC randomized controlled trials. *JAMA*. 2008; 229 (14): 1690-7.
78. Leaf A., Albert C.M., Josephson M., Steinhaus D., Kluger J., Kang J.X., et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*. 2005; 112 (18): 2762-8.
79. Macchia A., Grancelli H., Varini S., Nul D., Laffaye N., Mariani J., et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (randomized trial to assess efficacy of PUFA for the maintenance of sinus rhythm in persistent atrial fibrillation) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 61 (4): 463-8.
80. Chen J.S., Hill C.L., Lester S., Ruediger C.D., Battersby R., Jones G., et al. Supplementation with omega-3 fish oil has no effect on bone mineral density in adults with knee osteoarthritis: a 2-year randomized controlled trial. *Osteoporosis International*. 2016; 27 (5): 1897-905.
81. Aleksova A., Masson S., Maggioni A.P., Lucci D., Fabbri G., Berretta L., et al. N-3 polyunsaturated fatty acids and atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: the GISSIH trial. *European Journal of Heart Failure*. 2013; 15 (11): 1289-95.
82. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999; 354: 447-55.
83. Sacks F.M., Stone P.H., Gibson C.M., Silverman D.I., Rosner B., Pasternak R.C. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995; 25 (7): 1492-8.
84. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., Matsuzawa Y., Saito Y., Ishikawa Y., et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369 (9567): 1090-8.
85. Kumar S., Sutherland F., Stevenson I., Lee J.M., Garg M.L., Sparks P.B. Effects of long-term omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on paroxysmal atrial tachyarrhythmia burden in patients with implanted pacemakers: results from a prospective randomised study. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168 (4): 3812-7.
86. Andrieu S., Guyonnet S., Coley N., Cantet C., Bonnefoy M., Bordes S., et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebocontrolled trial. *Lancet Neurology*. 2017; 16: 377-89.
87. Souied E.H., Delcourt C., Querques G., Bassols A., Merle B., Zourdani A., et al. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the nutritional AMD treatment 2 study. *Ophthalmology*. 2013; 120 (8): 1619-31.
88. Garbagnati F., Cairella G., De Martino A., Multari M., Scognamiglio U., Venturiero V., et al. Is antioxidant and n-3 supplementation able to improve functional status in post-stroke patients? Results from the Nutristroke Trial. *Cerebrovascular Diseases*. 2009; 27 (4): 375-83.
89. Nilsen D.W., Albrektsen G., Landmark K., Moen S., Aarland T., Woie L. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 74 (1): 50-6.
90. Rauch B., Schiele R., Schneider S., Gohlke H., Diller F., Gottwik M., et al. Highly purified omega-3 fatty acids for secondary prevention of sudden cardiac death after myocardial infarction—aims and methods of the OMEGAs study. *Cardiovascular Drugs Therapy*. 2006; 20 (5): 365-75.
91. Dangour A.D., Allen E., Elbourne D., Fasey N., Fletcher A.E., Hardy P., et al. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 91 (6): 1725-32.
92. Bosch J., Gerstein H.C., Dagenais G.R., Diaz R., Dyal L., et al. Origin Trial Investigators. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367 (4): 309-18.
93. Raitt M.H., Connor W.E., Morris C., Kron J., Halperin B., Chugh S.S., et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293 (23): 2884-91.
94. Roncaglioni M.C., Tombesi M., Avanzini F., Barlera S., Caimi V., et al. Risk and Prevention Study Collaborative Group. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368 (19): 1800-8.
95. Von Schacky C., Angerer P., Kothny W., Theisen K., Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1999; 130 (7): 554-62.
96. Shinto L., Quinn J., Montine T., Dodge H.H., Woodward W., Baldauf-Wagner S. et al. A randomized placebocontrolled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*. 2014; 38 (1): 111-20.
97. Brouwer I.A., Zock P.L., Camm A.J., Bocker D., Hauer R.N., Wever E.F., et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the study on omega-3 fatty acids and ventricular arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA*. 2006; 295 (22): 2613-9.
98. Shah I. *The Natives are Restless*. Octagon Press, 1987.
99. Vesper I. Mass resignation guts board of prestigious Cochrane Collaboration. *Nature*. 2018; DOI: 10.1038/d41586-018-06727-0.

Сведения об авторах:

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с., Институт фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН. Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114; Author ID: 54104; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WOS ID C-7683-2018.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель Института Фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН; в.н.с. Центра хранения и анализа больших данных, МГУ. РИНЦ SPIN-код: 6317-9833; AuthorID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WOS ID: J-4946-2017. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики МИ ФГАОУ РУДН; заведующая кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР МИ ФГАОУ РУДН, МИ ФГАОУ РУДН.

About the authors:

Ivan Yu. Torshin – PhD, Senior Researcher, Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Moscow State University-Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114; Author ID: 54104; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WOS ID C-7683-2018.

Olga A. Gromova – MD, PhD, Professor, Senior Researcher, Scientific Director of the Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Center for Big Data Analysis, Moscow State University. RISIN SPIN-code: 6317-9833; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WOS ID: J-4946-2017. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Zhanna D. Kobalava – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Cardiology and Clinical Pharmacology, Peoples’ Friendship University, Moscow.