

## Этические аспекты доклинических исследований

И.Н. Тюренков, Е.М. Ломкина, Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, Е.В. Волотова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Волгоград, Россия

**Резюме:** Эксперименты на животных фундаментальны для биомедицинских наук, поэтому разработка новых лекарственных препаратов всегда связана с проведением достаточно большого объема доклинических исследований на животных. Полученные данные позволяют прогнозировать эффективность и безопасность лекарственных средств для человека. Однако, в мире ежегодно в исследовательских, образовательных и производственных целях используется более 100 миллионов подопытных животных. Данный факт представляет широкий интерес с точки зрения правомерности и этичности использования такого большого количества животных объектов. В данной статье рассматривается актуальность проблемы необоснованно завышенного количества экспериментальных животных при проведении доклинических исследований лекарственных препаратов, а также возможные методы модернизации имеющихся методик определения острой и подострой токсичности лекарственных веществ с целью минимизации времени исследования, а также количества задействованных в нем живых особей. Также рассматривается проблема систематизации полученных экспериментальных данных и возможные пути ее стандартизации в соответствии с европейскими законодательными актами, регулирующими этически оправданное использование животных в эксперименте.

**Ключевые слова:** доклинические испытания; разработка и поиск новых лекарственных средств; острая токсичность; эксперименты на животных; этическое регулирование.

**Библиографическое описание:** Тюренков И.Н., Ломкина Е.М., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Волотова Е.В. Этические аспекты доклинических исследований. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 36–41.

### ETHICAL IMPLICATIONS OF PRECLINICAL STUDIES

I.N. Tyurenkov, E.M. Lomkina, D.V. Kurkin, D.A. Bakulin, E.V. Volotova

State Educational Institution of Higher Vocational Training Volgograd Medical University  
of the Ministry of Health of the Russian Federation  
400131, Russia, Volgograd, Pavshyh Boytsov square, 1

**Abstract:** Animal experiments are fundamental for the biomedical science. The development of new drugs is always associated with a large number of preclinical experiments in animals. Experimental data make it possible to predict the drug efficacy and safety in humans. There are more than 100 million laboratory animals that are used by researchers every year worldwide. This fact raises a number of concerns regarding the legality and ethical appropriateness of using such a large number of animals. This article discusses the problem of using an unreasonably large number of experimental animals during preclinical drug studies, as well as potential ways of streamlining existing methods used for determining the acute and subacute toxicity of drugs in order to minimize the time of the study and the number of animals used. In addition, we review the problem of systematizing experimental data and potential ways of their standardization in line with the European legislation regulating ethically approved use of animals in experiments.

**Key words:** preclinical trials; development of new medicines; acute toxicity; experiments on animals; ethical regulation

**Bibliographic description:** Tyurenkov I.N., Lomkina E.M., Kurkin D.V., Bakulin D.A., Volotova E.V. Ethical implications of preclinical studies. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 36–41.

Эксперименты на животных фундаментальны для биомедицинских наук и часто имеют решающее значение для понимания жизненных явлений. Они по сути представляют специфическую форму человеческого бытия, состоящую в использовании животных для собственного самосохранения и благополучия. Вопросы этики эксперимента с использованием животных иначе называются деонтологией эксперимента. Проведение экспериментов на животных позволило существенно углубить и расширить биологическое знание и во многом обеспечило развитие медицины. Полученное знание служит человеку для борьбы с болезнями, защиты жизни, поиска и разработки новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для облегчения страданий и продления жизни [1].

Разработка новых лекарственных препаратов всегда связана с проведением экспериментов на животных. По подсчетам биологов, к настоящему времени описано более 1200000 видов животных. Однако 97% всех животных, используемых для целей медико-биологических

исследований, относятся лишь к 9 видам. В порядке убывания частоты применения они классифицируются следующим образом: мыши, крысы, хомяки, морские свинки, кролики, кошки, собаки, обезьяны, куры.

Ежегодно в мире в исследовательских, образовательных и производственных целях используется более 100 миллионов подопытных животных; 65% из них используется фармакологами при создании лекарственных средств [2]. Главное этическое требование испытаний лекарственных препаратов на человеке — то, что новые вещества не должны использоваться впервые на людях, если предыдущие тестирования на животных не дали оснований для предположения об их безвредности. Вытекающие из этого этические проблемы экспериментирования на животных являются результатом конфликта между стремлением понять вышеупомянутые человеческие ценности, с одной стороны, и этическими принципами уважения жизни и воздержания от действий, причиняющих боль, страдания, с другой стороны [1].

В наши дни актуально как никогда противостояние между теми, кто отстаивает разумное и обоснованное сокращение, усовершенствование и замену экспериментов на животных, и теми, кто категорически считает, что подобные эксперименты не могут быть оправданы никакими соображениями, если принять во внимание вероятные страдания животных. В этой ситуации твердую, взвешенную позицию занимает «Фонд по замене животных в медицинских экспериментах» (FRAME). Эта международная организация последовательно выступает как против действий экстремистских групп, стремящихся возбудить общественное мнение требованиями запрета альтернативных методов исследований, так и против предоставления безграничной свободы ученым, которые проводят биомедицинские исследования на лабораторных животных [3].

Казалось бы, данным конфликтом интересов можно было бы пренебречь, однако наука нуждается в общественном согласии, а это как раз и предполагает соблюдение принципов сокращения, усовершенствования и замены экспериментирования на животных настолько это возможно и обеспечить гуманное отношение к животным, сохранить главное — проведение исследований только в интересах жизни и здоровья людей.

Одной из вытекающих проблем данного разногласия сторон является нежелание компромисса и неосведомленность населения. В сознании людей до сих пор живы образы, когда студенты медицинских школ отлавливали животных с улиц, приносили брошенных питомцев и использовали их ради получения практических знаний, умений и навыков. С расцветом этической регуляции этой стороны практической медицины можно смело заявить, что подобное пресекается локальными этическими комитетами. Возможно, популяризация науки и просвещение общества, не входящего в данный социальный круг, позволило бы, как минимум, сократить количество экстремистских нападений на лаборатории. Ведь современные требования к получаемым в ходе эксперимента данным требуют использования строго отобранных животных. Разведение и содержание лабораторных животных стало отдельной областью биомедицинской науки и отдельной отраслью хозяйственной деятельности. Тем самым, обеспечение потребности в животных для экспериментов строго регулируются руководителями научных институтов и комитетами по этике.

С другой стороны, благополучие лабораторных животных может подвергнуться опасности в результате, как условий жизни, так и процедур, которые могут вызывать слабые, умеренные или сильные страдания [4]. Сторонники исследований на животных утверждают, что жизнь в лаборатории не столь уж плоха, поскольку физическая среда регулируется должным образом: температура, влажность, освещение, пища, вода, отсутствие хищников и болезней [5]. Однако невозможно обеспечить лабораторные условия, стимулирующие выполнение животными всего их поведенческого репертуара.

Многие процедуры в той или иной степени инвазивны, т.е. вызывают физическое повреждение и страдание у животного, что сопровождается развитием страха или стресса, а также негативных физиологических и биохимических показателей и реакций. По форме инвазивные воздействия подразделяются на контактные, дистантные, психические; по продолжитель-

ности — кратковременные, долговременные, однократные и многократные; по силе воздействия на слабые, умеренные, сильные. Как правило, животным, используемым в болезненных процедурах, необходимо назначать анестезию и анальгезию, однако это не всегда делается, поскольку либо считается необязательным, либо, по мнению исследователей, может привести к неверным результатам. Даже обычные лабораторные процедуры, такие как взятие крови и кормление с помощью зонда вызывают у животных стресс [4]. Более того, у животных в состоянии стресса проявляются ненормальные физиологические показатели и могут возникнуть изменения в поведении, влияющие на научные результаты, чаще отрицательно.

Как правило, национальные и международные акты запрещают или строго ограничивают применение болевых воздействий на неанестезированных животных, делая исключения только для исследований, направленных на изучение механизмов боли и испытания новых анальгетических препаратов [6]. Основой этической регуляции таких исследований в европейских странах является то, что многие зарубежные фонды не субсидируют исследования, выполненные с применением болевых воздействий на не наркотизированных животных, а издательства не принимают такие результаты к научным публикациям. Камнем преткновения в вопросе данной группы исследований является то, что животные не могут дать ответ о силе болевого воздействия, а также, по проведенным недавно исследованиям [6] восприимчивость животных к болевым воздействиям индивидуальна и различается в зависимости от типа и выраженности реагирования нервной системы, прошлого опыта, перенесенных хирургических манипуляций, функционального и эмоционального состояния животного, применяемых препаратов, условий содержания и социальных взаимодействий подопытного животного. Т.е. вопрос о рандомизации животных и их количестве в группе представляется неразрешимым на фоне данного количества воздействующих факторов, иначе получается, что данные на выходе такой экспериментальной серии смогут дать только заключение об индивидуальном воздействии препарата на каждое отдельное животное.

Несмотря на попытки исследователей в нашей стране и за рубежом оправдать причинение болевых ощущений в хроническом эксперименте, как невозможность иными способами получить требуемые научные данные, это часто рассматривается как недобросовестное и небрежное отношение к этике проводимых исследований. В соответствии с принятыми Международными правилами такие исследовательские группы просто не могут получить и даже претендовать на финансирование от крупных международных организаций, что явно подчеркивает необходимость пересмотра устаревших методик [7] и поиска новых информативных методов исследований, минимизирующих использование экспериментальных животных.

Еще одной важной проблемой, связанной с содержанием экспериментальных животных, является выведение их из эксперимента. К умерщвлению лабораторных животных относится и уничтожение выращенных, но не использованных животных. Их число может достигать до 50% от всех животных, сообщаемых в официальной статистике.

Также за защиту прав животных выступают государственные власти, посредством создания и внесения изменений в законопроекты и подзаконные акты. Однако, и в этом вопросе, на данный момент все далеко неоднозначно. Из-за отличий в правовых системах и культурных особенностях в разных странах варьируют подходы к использованию животных в исследованиях или обучении. Законодательство многих стран предусматривают наказание за жестокое обращение с животными вообще, но немногие ставят определенные условия для их использования в научных целях.

Первоначально, идея защиты животных и природы раньше, чем в других странах, появилась в Великобритании, где в 1926 году было основано Общество по охране животных Лондонского университета (с 1938 года — Университетская федерация защиты животных, UFAW). Эта организация играет важнейшую роль в развитии этических концепций экспериментирования на животных и в становлении практических направлений, улучшающих эксперименты на животных.

Наиболее совершенный контроль за экспериментальными исследованиями налажен в Швеции. В этой стране за последние три десятилетия существенно уменьшилось использование животных разных видов в научных исследованиях: собак — в 6,5 раза, кошек — в 30 раз, кроликов — в 4,8 раза, морских свинок — в 8 раз, крыс — в 1,2 раза, мышей — в 2,3 раза. При этом нужно иметь в виду, что число научных проектов, зарегистрированных в научном совете по медицинским исследованиям за тот же период возросло [2]. Это в большой мере объясняется повышенным вниманием к правилам биоэтики [1], их скрупулезным соблюдением, а также оптимизацией планирования экспериментальных исследований.

В нашей стране регламентация экспериментов на животных впервые была сформулирована в приказе Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных». Приказ содержал требования, направленные на повышение качества работы с животными, их содержания, ухода, правила обезболивания и эвтаназии. В 1999 году Государственной Думой Российской Федерации был принят первый федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения», в статье 9 которого весьма лаконично определены основные этические требования, регламентирующие обращение с животными при использовании их в научных экспериментах, биологическом тестировании, оценке влияния негативных факторов внешней среды на живой организм, учебном процессе, а также при разработке и получении биологически активных препаратов. Однако в России помимо недоработки законодательной базы по данному вопросу, также отсутствует система регистрации и лицензирования научных проектов, специалистов и учреждений, связанных с выполнением экспериментов на животных, а также низок уровень работы по замене лабораторных животных альтернативными методами [4].

Так же, в последние годы под эгидой Европейского Совета в Северной Италии возник Европейский Центр по утверждению (валидации) альтернативных методов (ECVAM). Центр способствует разработке альтернативных (заменяющих эксперименты на животных) методов, проверяет и утверждает адекват-

ность новых или уже имеющихся методов, проводит информационную работу, организует научные конференции и семинары [4].

Несмотря на уже более полувека существующее правило 3-х R (replacement — замена альтернативными моделями; reduction — уменьшение количества животных и refinement — усовершенствование методик), введенное в основу биоэтической практики по контролю использования лабораторных животных, предполагающее прежде всего уменьшение количества экспериментальных животных посредством замены их адекватными биологическими моделями. Поэтому конфликт враждующих сторон еще долгие годы будет актуален, поскольку частичная замена экспериментов на животных альтернативными методами далеко не всегда возможна. С целью обеспечения безопасности для человека вновь разрабатываемых лекарственных препаратов или пищевых добавок во многих странах мира имеются законы, не только защищающие животных, но и обязывающие разработчиков апробировать новые продукты на животных по системе GLP (Good Laboratory Practice). Многие научные эксперименты невозможно проводить на менее сложных системах, чем целостный организм.

Все больше и больше стран создают наблюдательные комитеты по этике (НКЭ) или ведомственные комитеты по уходу за животными и их использованию (ВКУ-ЖИ). Эти комитеты анализируют цели исследований и оценивают их в свете вклада в науку и общество и затрат на животных. Кроме того, оцениваются усилия исследователей по поиску альтернативных способов, не использующих животных или использующих меньшее количество животных и причиняющих меньше страданий животным.

В состав НКЭ входят различные специалисты: исследователи, специалисты по этике, специалисты по «альтернативным способам», консультанты по благополучию животных, специалисты по лабораторным животным и, иногда, добровольцы-непрофессионалы. Их задача состоит в объективной оценке и обсуждении заявленных исследований и выработке рекомендаций по их улучшению с целью сведения к минимуму страданий животных. У большинства комитетов нет полномочий на выдачу лицензий или предотвращение экспериментов, но во многих странах серьезно прислушиваются к их рекомендациям. Считается, что благодаря существованию НКЭ за последние десятилетия количество используемых животных уменьшилось [11].

Основной сутью концепций по замене лабораторных животных является междисциплинарный подход в поиске альтернативных объектов и методик для экспериментов. Он предусматривает финансирование и стимулирование высококачественных работ с целью разработки методов замены животных в исследованиях, обучение специалистов и распространение знаний об альтернативных подходах и методах.

Любой экспериментатор или исследовательская группа, выстраивая стратегию поиска веществ с определенным спектром фармакологической активности и решая проблему вовлеченности экспериментальных животных, вынуждены учитывать финансирование работ, техническую оснащенность лаборатории, квалификацию персонала, личные предпочтения исследователей, доступность необходимых материалов (клеточных линий, антагонистов — агонистов различных типов рецеп-

торов, белков, ферментов, ионных каналов). Поэтому цель и задачи могут быть сходными, а пути их решения существенно отличаться.

Если экстраполировать успехи этой концепции в нашей стране, то можно с уверенностью сказать, что ученые продвинулись в сторону минимизации использования животных на стадии разработки ЛС. В частности, компьютерный скрининг лекарственных веществ и математическое прогнозирование способности связываться с различными биомишенями (рецепторами, каналами, ферментами и др.) в зависимости от их структуры молекулярный докинг (жесткий, гибкий, полностью гибкий), как метод молекулярного моделирования (молекулярной стыковки) уже давно и прочно внедрен в практическую деятельность многих исследовательских лабораторий [12–16]. Им на помощь пришли клеточные биохимические технологии, которые позволяют изучить ответ на вещество в культуре клеток с предполагаемыми рецепторами-мишенями. Затем статистики, в зависимости от агонистической/антагонистической активности вещества, строят теоретические кривые доза-эффект и рассчитывают эффективные и токсические дозы. В последние годы внедрены технологии ускоренного скрининга на планшетных панелях ADME (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion), что позволяет на основе полученных данных сфокусировать внимание над улучшением проблемного свойства вещества, например, повысить растворимость в воде или липидах, устойчивость к микросомальным ферментам, стабильность субстанции и т.д. Нам представляется, что в плане уменьшения использования экспериментальных животных не в полной мере используются простейшие, улитки, птицы, а также изолированные органы и ткани от крупного рогатого скота, подлежащего забое на мясоперерабатывающих предприятиях и, наконец, некоторые ткани, полученные вследствие хирургических, акушерских вмешательств.

Однако все отмеченные методы технологии изучения биологической активности веществ не могут полностью исключить животных из стадии доклинического исследования ЛС. И объясняется это индивидуальными реакциями на вещество, связанными с уникальностью строения и функционирования различных систем живого организма. Во-первых, эффект исследуемого вещества *in vitro* может просто не проявиться в живом организме из-за особенностей его метаболизма, доступности субстрата и локализации рецепторов; также, невозможно предугадать все эффекты ЛС, поскольку даже один подтип рецепторов, расположенный в различных тканях и при его активации может дать неоднотипные эффекты. Во-вторых, пока невозможно создать компьютерную модель, учитывающую все процессы внутри клетки и организма в целом, так что полученные данные носят лишь ориентировочный характер.

Получив предварительные данные об активности вещества на основе предварительного компьютерного прогноза *in silico* с использованием программы PASS, Микрокосм или иных программ и проверки их *in vitro* необходимо выполнить исследование *in vivo*, чтобы определить дозозависимый эффект, острую и подострую токсичность и мн. др. Здесь остро обозначается проблема вовлечения экспериментальных животных, выбор вида и типа животных.

Параллельно с этим встает и проблема минимизации использования вновь синтезируемого вещества, т.к. в распоряжение фармаколога от химика синтетика поступает первоначально его ограниченное количество, чаще всего несколько десятков миллиграмм. Если первоначально определить острую токсичность ЛД<sub>50</sub>, а затем на этой основе подбирать дозу для проверки специфической активности, то это потребует большого количества субстанции, даже при самых «экономных» методах ее определения. Можно пойти по другому пути и начать изучать определенный вид активности, отталкиваясь от молекулярной массы вещества, а после выявления активного соединения определить его класс токсичности и ЛД<sub>50</sub>.

Если есть данные об активности по связыванию с определенными мишенями, то при ЕС<sub>50</sub>, равной 10<sup>-9</sup>–10<sup>-11</sup>, мы начинаем с дозы соответственно 1:300, 10<sup>-6</sup>–10<sup>-8</sup> – 1:100; 10<sup>-4</sup>–10<sup>-5</sup> – 1:30 от молекулярной массы (ММ). И далее пошагово идем от меньшей дозы к большей. При изучении многих видов активности (гипотензивной, снотворной и др.) на одном животном методом накопления дозы вводя в/в 1:300 от ММ, если через 30–40 мин нет снижения АД, нет снотворного эффекта или оно незначительно, повторно вводим вещество в дозе 1:100, затем 1:30 до получения необходимого эффекта. Если выявили определенный вид активности, то уже формируется стратегия углубленного изучения специфической активности в сравнении с эталонными препаратами обладающими аналогичным действием. При одновременном тестировании нескольких веществ, вещества вводят в равных эквимоларных дозах, что дает нам возможность более объективного сравнения их активности. А острую токсичность (ЛД<sub>50</sub>) мы определяем тогда, когда находим химическое вещество с интересующей нас активностью.

Мы в своей работе с целью минимизации использования экспериментальных животных применяем ступенчатый подход к получению данных о фармакокинетике и фармакодинамике новых ЛС в развитие TG (Test Guideline) 420 и 423, базирующегося на выполнении последовательной процедуры с использованием 1–3 животных на каждом шаге и процедуры вверх и вниз TG 425 [8–10]. Наглядно это можно продемонстрировать так, что на одной особи проверяется теоретически рассчитанная или ожидаемая, исходя из предыдущего опыта, токсическая доза вещества и время за которое развиваются эффекты (изменение подвижности, дыхания, окраска слизистых, реакция на раздражители и др.). Важно после каждого введения вещества осуществлять динамическое наблюдение за нарастанием токсических эффектов. Если гибель животного произошла через короткий промежуток времени (30–180 мин) следующему животному доза вводится из расчета ½ от первоначальной. Если же в течении 2-х часов никаких проявлений симптомов отравления нет, такая же доза вводится повторно до появления токсических эффектов. Следующей самке вводится суммарная доза от которой появились симптомы отравления, повлекшие или не повлекшие гибель животного. Такой подход укорачивает время выбора стартовой дозы и определения класса токсичности и ЛД<sub>50</sub>. В зависимости от полученных результатов следующая доза увеличивается и/или уменьшается в 1,5 раза, т.е. выполняется процедура вверх и вниз, позволяющая определить класс токсических веществ, при использова-

нии 4-5 животных, а ЛД<sub>50</sub> рассчитать на 8–10 животных. Приведенные краткие примеры без подробной детализации изучения специфической активности, токсичности вещества, показывают возможности уменьшения использования экспериментальных животных. Но каждый вид фармакологического действия будет требовать некоторые особые подходы к дизайну исследования.

В завершение рассмотрения этических вопросов, связанных с доклиническими испытаниями в нашей стране следует выделить как общие этические проблемы, такие как: расширение медиализации; конфликт интересов полученных и ожидаемых заказчиком данных; некомпетентная статистическая обработка полученных результатов, когда исследователь для повышения доказательности данных использует большее количество животных в каждой серии; отсутствие регистрации протоколов экспериментов, создание общей базы доклинических и клинических исследований; отказ журналов с высоким рейтингом публикаций отрицательных результатов исследований и прочее. Все эти факторы напрямую влияют на количество проводимых, в том числе и повторных опытов на животных, которых можно было бы избежать. Также для России, как активно развивающей различные научные направления, связанные с выполнением фундаментальных и прикладных общебиологических, медицинских и, в частности, фармакологических исследований проблема, связанная с этической регуляцией доклинических исследований посредством привлечения этических комитетов в значительной мере актуальна. В отличие от проблем, типичных для технологически развитых стран, в работе отечественных ЭК имеется два основных направления, над

которыми необходимо работать. Во-первых, этих комитетов пока очень мало, т.е. необходимо расширить их сеть. А те, что есть, весьма плохо сообщаются друг с другом, их деятельность не прозрачна и информация о ней весьма скудна. А во-вторых, в России до сих пор четко не определена структура этических комитетов [5, 8–10].

В заключение следует отметить следующее:

Основные постулаты этики экспериментальных биомедицинских исследований закреплены в ряде международных соглашений, национальных законодательствах и уже более трех десятилетий во многом регламентируют экспериментальные исследования.

В то же время проблемы биоэтики все же не могут считаться полностью осмысленными, и пути их решения не всегда однозначно для всех приемлемы.

Отсутствие четкой структуры контролирующих органов усугубляет проблему адекватности проводимых доклинических испытаний, а, следовательно, целесообразность используемых методик и количество задействованных в эксперименте животных.

Существуют и дискуссионные моменты в трактовке как уже сформулированных концептуальных положений биоэтики, так и в оценке ряда регламентированных положений.

Изложенное позволяет считать, что любой экспериментатор, любая исследовательская лаборатория и НИИ, выстраивая стратегию создания новых оригинальных ЛС, получения спектра их действия, возможных механизмов специфического и нежелательного действия должны использовать различные альтернативные технологии, в максимальной степени сберегающие участие животных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хабриев РУ, ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2005. 832 с.
2. Курзанов АН. Биоэтические аспекты исследовательской и образовательной деятельности в медицинских НИИ и вузах. Фундаментальные исследования 2009; (2): 92–3.
3. Каркищенко НН. Основы биомоделирования. М.: Изд-во ВПК; 2004. 607 с.
4. Каркищенко НН. Альтернативы биомедицины. Т. 1. Основы биомедицины и фармако моделирования. М.: Изд-во ВПК; 2007. 320 с.
5. Каркищенко НН, ред. Лабораторные животные. Положение и руководство. М.: Изд-во ВПК; 2003. 138 с.
6. Festing MFW. Good experimental design and statistics can save animals, but how can it be promoted? ATLA 2004; 32 (suppl. 1A): 133–6.
7. Каркищенко НН. Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии. Биомедицина. 2006 (4): 5–23.
8. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure., Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 115–36.
9. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No.: Acute Toxic Class Method. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 423.
10. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 425.
11. Петров ВИ, Седова НН. Практическая биоэтика: этические комитеты в России: монография науч. изд. М.: Триумф; 2002. 192 с.
12. Singh D, Gawande D, Singh T, Poroikov V, Goel RK. Revealing pharmacodynamics of medicinal plants using in silico approach: A case study with wet lab validation. Comp Biol Med. 2014; 47 (1): 1–6.
13. Фильц ОА, Пороиков ВВ. Конструирование молекул с заданными свойствами с использованием библиотек структурных фрагментов. Успехи химии 2012; 81 (2): 158–74.
14. Ибрагимова КД, Яковлев ДС, Васильев ПМ. Анализ in silico возможностей поиска селективных лигандов пуриновых рецепторов. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2014; (5): 47–8.
15. Васильев ПМ, Спасов АА, Ленская КВ, Пороиков ВВ, Филимонов ДА, Анисимова ВА. Планирование in silico скрининга и экспериментальное

## REFERENCES

1. Khabriev EN, ed. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. 2nd ed., rev. and add. Moscow: Medicine; 2005. 832 p. (in Russian)
2. Kurzanov AN. Bioethical aspects of research and educational activities in medical research institutes and universities. Fundamental issled. 2009; (2): 92–3 (in Russian).
3. Karkischenko NN. Basics biomodeling. Moscow: Izd-vo VPK; 2004. 607 p. (in Russian)
4. Karkischenko NN. Alternatives to biomedicine. Vol. 1. Fundamentals of biomedical and pharmacological modeling. Moscow: Izd-vo VPK; 2007. 320 p. (in Russian).
5. Karkischenko NN, ed. Laboratory animals. Regulations and guidance. Moscow: Izd-vo VPK; 2003. 138 p. (in Russian).
6. Festing MFW. Good experimental design and statistics can save animals, but how can it be promoted? ATLA 2004; 32 (suppl. 1A): 133–6.
7. Karkischenko NN. Classic and alternative models of drug toxicology. Biomed. 2006 (4): 5–23. (in Russian)
8. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 115–136.
9. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No.: Acute Toxic Class Method. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 423.
10. OECD. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development; 2001. P. 425.
11. Petrov VI, Sedov NN. Practical bioethics: ethical committees in Russia: monograf. nauch. izd. Moscow: Triumf; 2002. 192 p. (in Russian).
12. Singh D, Gawande D, Singh T, Poroikov V, Goel RK. Revealing pharmacodynamics of medicinal plants using in silico approach: A case study with wet lab validation. Comp Biol Med. 2014; 47 (1): 1–6.
13. Filz OA, Poroikov VV. Construction of molecules with desired properties using libraries of structural fragments. Uspechi chimii 2012; 81 (2): 158–74 (in Russian).
14. Ibragimova KD, Yakovlev DS, Vasilyev PM. Analysis of the in silico search capabilities purine receptor selective ligands. Vestn Volgograd gos med univer. 2014; (5): 47–8 (in Russian).
15. Vasilyev PM, Spasov AA, Lenskaya KV, Poroikov VV, Filimonov DA, Anisimov VA. Planning in silico screening and experimental study of cyclic guanidine

- изучение гипогликемических производных циклических гуанидинов. Кубанский науч мед вестн. 2014; 6 (148): 11–5.
16. Thomsen R, Christensen M. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. J Med Chem. 2006; 49 (11): 3315–21.

**ОБ АВТОРАХ:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1.

*Тюренков Иван Николаевич.* Заведующий кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор.

*Ломкина Елена Михайловна.* Аспирант кафедры фармакологии и биофармации ФУВ.

*Куркин Денис Владимирович.* Старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии ВолГМУ, канд. фарм. наук.

*Бакулин Дмитрий Александрович.* Аспирант кафедры фармакологии и биофармации ФУВ.

*Волотова Елена Владимировна.* Ассистент кафедры фармакологии и биофармации ФУВ, канд. мед. наук.

**АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:**

Тюренков Иван Николаевич; fibfuv@mail.ru

Статья поступила 27.07.2015 г.

derivatives hypoglycemic. Kubansk nauch med vestn. 2014; 6 (148): 11–5 (in Russian).

16. Thomsen R, Christensen M. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. J Med Chem. 2006; 49 (11): 3315–21.

**AUTHORS:**

State Educational Institution of Higher Professional Education "The Volgograd State Medical University of Public Health Ministry of the Russian Federation", 1 Pavshich Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation.

*Tyurenkov IN.* Head of the Department of Pharmacology and Biopharmaceutics School of Postgraduate Medical Education. Corresponding Member of Russian Academy of Sciences. Doctor of Medical Sciences, professor.

*Lomkina EM.* Graduate student of the Department of Pharmacology and Biopharmaceutics School of Postgraduate Medical Education.

*Kurkin DV.* Senior Researcher, Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Agents Institute of Pharmacology VolgGMU. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

*Bakulin DA.* Graduate student of the Department of Pharmacology and Biopharmaceutics School of Postgraduate Medical Education.

*Volotova EV.* Assistant of the Department of Pharmacology and Biopharmaceutics School of Postgraduate Medical Education. Candidate of Medical Sciences.

Ломкина Елена Михайловна; elenalomkina@gmail.com

Принята к печати 17.08.2015 г.