

Сравнительная оценка параметров безопасности на доклиническом и клиническом этапах исследования лекарственного препарата Реамберин® (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»)

Василюк В. Б.^{1,2}, Фарапонова М. В.¹, Сыраева Г. И.^{1,3}, Верведа А. Б.^{1,4}, Бельская А. В.⁴, Шульц А. В.⁴, Кубарская Л. Г.⁴, Золотверхая Е. А.⁴

¹ – Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

² — ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ — ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологи имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России), Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Актуальность. Интерпретация данных доклинических испытаний лекарственных средств имеет принципиальное значение. Корректность экстраполяции данных, полученных на животных, на человека обусловлены, в том числе, качественным и количественным разнообразием тестируемых систем, регистрируемых параметров и подходов к их интерпретации, а также статистических методов при определении возможного риска для человека. Цель. Сравнительная оценка параметров безопасности и переносимости, полученных в ходе доклинического и клинического исследования лекарственного препарата Реамберин® (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»), и выработка подходов к совершенствованию процессов планирования клинических исследований по оценке безопасности и переносимости с учётом результатов доклинических исследований. Материалы и методы. Был проведён сравнительный анализ параметров безопасности, возникших в ходе клинического исследования с участием здоровых добровольцев, и отклонений от контрольных уровней клинико-лабораторных показателей, установленных на этапе доклинического исследования на беспородных крысах и кроликах породы шиншилла лекарственного препарата с международным непатентованным наименованием (МНН) – меглюмина натрия сукцинат (торговое наименование (ТН) Реамберин® (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»)). Результаты. Установлены однонаправленные отклонения от нормальных (контрольных) значений, выявленные единичные случаи нежелательные явления у добровольцев (повышение активности печёночных трансаминаз, изменения артериального давления), которые не соотносились с данными доклинического исследования. Количество сопоставляемых показателей у лабораторных животных, для которых были установлены статистически значимые различия между опытными и контрольными группами, значительно превышало численность признаков в виде НЯ у добровольцев.

Ключевые слова: Реамберин®; планирование; безопасность; добровольцы; крысы; кролики

Для цитирования:

Василюк В. Б., Фарапонова М. В., Сыраева Г. И., Верведа А. Б., Бельская А. В., Шульц А. В., Кубарская Л. Г., Золотверхая Е. А. Сравнительная оценка параметров безопасности на доклиническом и клиническом этапах исследования лекарственного препарата Реамберин® (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»). *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(3):52–61. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-52-61>

Поступила: 12 июля 2022 г. **Принята:** 17 июля 2022 г. **Опубликована:** 24 сентября 2022 г.

Comparative evaluation of safety parameters at the preclinical and clinical stages of the study of the Reamberin® (LLC "POLYSAN")

Vasilyuk VB^{1,2}, Faraponova MV¹, Syraeva GI^{1,3}, Verveda AB^{1,4}, Belskaya AV⁴, Shults AV⁴, Kubarskaya LG⁴, Zolotverkhaya EA⁴

¹ — Limited Liability Company «Research Center Eco-safety», Saint-Petersburg, Russia

² — North-Western State Medical University named I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³ — FSBEI HE "Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

⁴ — Scientific and clinical center of toxicology named after academician S.N. Golikov Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. Relevance. Interpretation of the preclinical trials data is fundamental importance. The correctness of extrapolation of data obtained from animals to humans is due to the qualitative and quantitative diversity of the systems tested the recorded parameters and approaches to their interpretation, as well as statistical methods in determining the possible risk to humans. Aim. Comparative assessment of the safety and tolerability parameters obtained during the preclinical and clinical trials of the Reamberin® (LLC «POLYSAN») and the development of approaches to improving clinical trial planning processes for assessing safety and tolerability, taking into accounts the results of preclinical studies. Materials and methods. A comparative analysis of the safety parameters that arose during a clinical study involving healthy volunteers and deviations from the control levels of clinical and laboratory parameters established at the stage of a preclinical study on outbred rats and rabbits of the chinchilla breed of a drug with an international non-proprietary name (INN): meglumine sodium succinate (trade name (TN) Reamberin® (LLC «POLYSAN»)). Results. Unidirectional deviations from normal (control) values were established. Isolated cases of adverse events among healthy volunteers (increased activity of hepatic transaminases, changes in blood pressure) were identified. This facts didn't correlate with the preclinical study. The number of comparable indicators in laboratory animals, for which statistically significant differences were established between the experimental and control groups, significantly exceeded the number of signs in the form of adverse events among healthy volunteers.

Keywords: Reamberin®; planning; safety; volunteers; rats; rabbits

For citations:

Vasilyuk VB, Faraponova MV, Syraeva GI, Verveda AB, Belskaya AV, Shults AV, Kubarskaya LG, Zolotverkhaya EA. Comparative evaluation of safety parameters at the preclinical and clinical stages of the study of the Reamberin® (LLC "POLYSAN"). *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(3):52–61. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-52-61>

Received: July 12, 2022. **Accepted:** July 17, 2022. **Published:** September 24, 2022.

Введение / Introduction

Принципы фармакотерапии должны базироваться на особенностях фармакокинетических и фармакодинамических показателей [1]. Данные параметры всесторонне оцениваются при разработке как оригинального лекарственного средства (ЛС), так и воспроизведённого ЛС, с последующим планированием этапности стратегии исследований *in vitro/in vivo/ex vivo*. При этом свойства молекул и прогнозируемые для них эффекты и механизмы действия оцениваются поэтапно на основании общих принципов планирования научно-обоснованных программ изучения доклинической и клинической безопасности [2], требований Надлежащей клинической практики и в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации [3]. В целом, регуляторные требования Европейского Союза, Японии и Соединенных Штатов Америки в данной области сопоставимы друг с другом. Все страны, принимающие международные руководства, разработанные Международным советом по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человека (International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use; ICH), используют гибкие индивидуальные научно-обоснованные подходы к исследованиям доклинической безопасности, необходимые для обоснования возможности проведения клинических исследований и последующей государственной регистрации.

Данные, полученные на этапе доклинической оценки безопасности, используют для определения начальной безопасной клинической дозы и схем последующего повышения дозы при введении людям, установления потенциальных органов-мишеней, подвержённых токсическому влиянию и установления обратимости такой токсичности, а также для определения параметров для клинического мониторинга с целью выявления потенциальных нежелательных эффектов [2, 4, 5]. Важность интерпретации данных доклинических исследований подтверждается повышенным интересом к этой теме со стороны научного сообщества, развитием концептуальных проектов и активным пересмотром методических документов, инициированным регуляторными органами разных стран [6–10].

Доклиническая оценка безопасности для регистрации лекарственных препаратов обычно предусматривает проведение исследований общетоксических свойств, токсикокинетических и доклинических фармакокинетических исследований, исследований

репродуктивной токсичности, исследований генотоксичности [5]. Необходимость проведения других доклинических исследований определяется в индивидуальном порядке в соответствии с характеристиками исследуемого препарата.

Таким образом, одной из основных задач доклинических исследований является оценка профиля токсичности исследуемого препарата с последующим определением стартовой дозы для клинических исследований (КИ), впервые проводимых у человека [11–13]. В то же время, при проведении КИ с участием человека, особое внимание должно быть уделено вопросам безопасности субъекта КИ [13]. В основе оценки вопросов безопасности лежит определение количества нежелательных явлений (НЯ), возникших в ходе проведения процедур протокола конкретного КИ, их качество (т. е. принадлежность к определённому системно органному классу, степень тяжести, ожидаемость, установление причинно-следственной связи с исследуемым ЛС и пр.), а также наличие или отсутствие критерия(ев) серьёзности (серьёзное нежелательное явление; СНЯ) [14, 15].

Цель / Aim

Цель настоящей работы состояла в сравнительной оценке параметров безопасности и переносимости, полученных в ходе доклинического и клинического исследования лекарственного препарата Реамберин® (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») и выработке подходов к совершенствованию процессов планирования клинических исследований по оценке безопасности и переносимости с учётом результатов доклинических исследований.

Материалы и методы / Materials and methods

Был проведён сравнительный анализ НЯ, возникших в ходе клинического исследования с участием здоровых добровольцев, и отклонений от контрольных уровней клинико-лабораторных показателей, установленных на этапе доклинического исследования на беспородных крысах и кроликах породы шиншилла лекарственного препарата с международным непатентованным наименованием (МНН) — меглюмина натрия сукцинат (торговое наименование (ТН) Реамберин® (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»)).

На доклиническом этапе проводилось изучение токсических свойств и местно-раздражающего действия при многократном введении лекарственного

препарата Реамберин® на половозрелых (возрастом 2–3 месяца) беспородных крысах и кроликах породы шиншилла обоего пола на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России) (в настоящее время – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства).

Содержание животных соответствовало международным и локальным требованиям [16, 17]. Экспериментальная часть доклинического исследования также получила все регламентированные федеральным законодательством одобрения, в частности исследование одобрено биоэтической комиссией ФГБУН ИТ ФМБА России [18–20].

Животным было осуществлено многократное (в течение 28 суток) инфузионное введение препарата Реамберин® в удельном объёме 10, 20 и 40 мл/кг и физиологического раствора (контрольная группа) в удельном объёме 40 мл/кг. Число опытных животных – 120 крыс и 36 кроликов, число контрольных животных – 40 крыс и 12 кроликов, число интактных животных – 40 крыс и 6 кроликов. В ходе исследования оценивались такие параметры, как выживаемость, клиническая картина интоксикации, динамика массы тела, водо- и кормопотребление, физиологические показатели, гематологические и биохимические показатели; проводились макроскопическое и микроскопическое изучение внутренних органов; сравнивались массовые коэффициенты органов; изучали местно-раздражающее действие.

Клиническое исследование первой фазы «Открытое, рандомизированное исследование безопасности, переносимости препарата Реамберин®, 1,5 %, раствор для инфузий (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») при однократном внутривенном инфузионном введении препарата в различных дозировках и с различной скоростью введения здоровым добровольцам, и фармакокинетики препарата Реамберин®, 1,5 %, раствор для инфузий (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») при однократном внутривенном инфузионном, введении препарата объёмом 2000 мл со скоростью 10 мл/мин у здоровых добровольцев» (разрешение Министерства здравоохранения № 300 от 27.06.2018 г.) проведено в соответствии с международными и локальными нормативными требованиями. В исследование было включено 78 здоровых добровольцев, которые были рандомизированы на 2 группы: 1 группа – 39 добровольцев, получавших однократную инфузию препарата Реамберин® объёмом 2000 мл со скоростью 10 мл/мин; 2 группа – 39 добровольцев, получавших однократную инфузию препарата Реамберин® объёмом 1000 мл со скоростью 15 мл/мин [21].

Безопасность препарата оценивали по наличию жалоб, их типу, частоте и тяжести; по изменению

показателей физикального обследования и основных жизненно важных параметров (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД) и температура тела); изменению данных электрокардиографии и рутинных лабораторных исследований (общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, кислотно-основное состояние крови и общий анализ мочи). Также оценивалась местная переносимость препарата при внутривенном введении (зуд, гиперемия, жжение в месте введения) и переносимость по доле добровольцев, которые досрочно прекратили участие в исследовании из-за возникновения НЯ/СНЯ.

Анализ взаимосвязи данных доклинических и клинических исследований проведён на основе сопоставимых признаков, полученных по результатам обследований.

Результаты / Results

На доклиническом этапе, в качестве критерия выявления отклонений в состоянии здоровья кроликов и крыс выступал признак наличия статистически значимых различий ($p \leq 0,05$) изучаемых показателей в одной из опытных групп по сравнению с контрольной группой.

В табл. 1–3 представлена сравнительная характеристика статистически значимых отклонений изучаемых показателей в опытных группах животных, установленных в ходе проведения доклинических исследований, с НЯ, выявленными у добровольцев в ходе проведения клинического исследования лекарственного препарата Реамберин®. В качестве признака, определяющего наличие или отсутствие взаимосвязи между данными у людей и животных, приведены три характеристики, представленные в столбце «Направленность отклонений»:

- однонаправленные – установленные на лабораторных животных отклонения соответствуют выявленным НЯ у добровольцев;
- разнонаправленные – установленные на лабораторных животных отклонения имеют противоположную направленность с выявленными НЯ у добровольцев;
- отсутствует – установленные у крыс и кроликов отклонения не выявлены в виде НЯ у добровольцев или наоборот.

Наибольшее количество отклонений при изучении токсических свойств и местно-раздражающего действия препарата Реамберин® на лабораторных животных установлено при оценке гематологических и биохимических показателей, доля которых по сравнению с соматическими отклонениями составили для крыс и кроликов, соответственно, 77,2 % и 75,0 %. Необходимо подчеркнуть, что выявленные различия имели случайный характер, не выходили за

пределы нормальных значений и свидетельствовали об отсутствии специфической токсичности препарата Реамберин®. Напротив, лабораторные отклонения у добровольцев встречались реже по сравнению с соматическими и выявлены в 9 из 70 случаев (12,9 %). Значительно большее количество отклонений биохимических и гематологических показателей у животных, чем у добровольцев, на наш взгляд, в первую очередь связано с большей длительностью введения препарата (28-дневный курс у лабораторных животных в сравнении с однократным введением добровольцам).

Как следует из табл. 1, отклонения биохимических и гематологических показателей у кроликов и крыс были сопоставимы, но чаще встречались у крыс. При этом важно подчеркнуть, что все НЯ, связанные с изменениями лабораторных показателей у добровольцев, соответствовали отклонениям, выявленным

в ходе проведения доклинических исследований на животных.

Статистически значимые отклонения показателей состояния сердечно-сосудистой системы у животных установлены только у крыс (табл. 2) и были связаны с укорочением интервала QT. К однонаправленным изменениям у добровольцев можно отнести ощущение учащённого сердцебиения, сопровождающегося уменьшением продолжительности интервала QT. Удлинение интервала PQ, установленное у крыс, не было выявлено в ходе обследования добровольцев.

Выявленные колебания уровня артериального давления у добровольцев не имели взаимосвязи с аналогичным показателем у животных, что, вероятно, связано не только с отсутствием соответствующих изменений у крыс, а с более низкой частотой его измерения (двукратное по сравнению с десятикратным)

Таблица 1

Сравнительная характеристика статистически значимых отклонений лабораторных показателей у крыс, кроликов и нежелательных явлений у добровольцев

Table 1

Comparative characteristics of statistically significant deviations of laboratory parameters among rats, rabbits and adverse drug reactions in group of healthy volunteers

| Отклонения у крыс | Направленность отклонений | Отклонения у кроликов | Направленность отклонения | НЯ добровольцев |
|------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Снижение количества эритроцитов | Однонаправленные | – | – | Анемия неуточнённая |
| Снижение концентрации гемоглобина | Однонаправленные | Снижение концентрации гемоглобина | Однонаправленные | Анемия неуточнённая |
| Снижение гематокрита | Однонаправленные | Снижение гематокрита | Однонаправленные | Анемия неуточнённая |
| Снижение количества лимфоцитов | Отсутствует | – | – | – |
| – | – | Снижение количества нейтрофилов | Отсутствует | – |
| Снижение количества эозинофилов | Отсутствует | – | – | – |
| Повышение количества лейкоцитов | Однонаправленные | Повышение количества лейкоцитов | Однонаправленные | Лейкоцитоз |
| Повышение количества тромбоцитов | Отсутствует | Повышение количества тромбоцитов | Отсутствует | – |
| Повышение количества нейтрофилов | Однонаправленные | – | – | Нейтрофилез |
| Повышение количества моноцитов | Отсутствует | – | – | – |
| Повышение количества базофилов | Отсутствует | Повышение количества базофилов | Отсутствует | – |
| Снижение концентрации общего белка | Отсутствует | – | – | – |
| Снижение концентрации альбумина | Отсутствует | – | – | – |
| Снижение концентрации глобулинов | Отсутствует | – | – | – |
| Снижение концентрации глюкозы | Отсутствует | – | – | – |
| Снижение активности ЩФ | Отсутствует | – | – | – |
| Снижение концентрации билирубина | Отсутствует | Снижение концентрации билирубина | Отсутствует | – |
| – | – | Повышение концентрации общего белка | Отсутствует | – |
| – | – | Повышение концентрации глюкозы | Отсутствует | – |
| Повышение активности АСТ | Однонаправленные | – | – | Повышение АСТ |
| – | Не определяли | – | Не определяли | Повышение СОЭ |

Примечания: НЯ – нежелательное явление; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Notes: НЯ – AE – adverse event; АСТ – AST – aspartate aminotransferase; СОЭ – ESR – erythrocyte sedimentation rate.

Таблица 2

Сравнительная характеристика статистически значимых отклонений показателей состояния сердечно-сосудистой системы у крыс, кроликов и нежелательных явлений у добровольцев

Table 2

Comparative characteristics of statistically significant deviations in indicators of the state of the cardiovascular system among rats, rabbits and adverse drug reactions in healthy volunteers

| Отклонения у крыс | Направленность отклонений | Отклонения у кроликов | Направленность отклонения | НЯ добровольцев |
|---|---------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Снижение продолжительности интервала QT | Однонаправленные | — | — | Ощущение учащённого сердцебиения |
| Увеличение продолжительности интервала PQ | Отсутствует | — | Отсутствует | — |
| — | Отсутствует | — | Отсутствует | Повышение кровяного давления |
| — | Отсутствует | — | Отсутствует | Неспецифическое низкое давление |

Примечание: НЯ – нежелательное явление.
 Note: НЯ – АЕ – adverse event.

и возможностью добровольцев провести внеочередное измерение артериального давления при ухудшении самочувствия.

Наиболее сложным и неоднозначно определённым способом оценки взаимосвязи данных доклинических и клинических исследований является сопоставление результатов изучения поведенческих реакций в тесте «Открытое поле» у крыс и НЯ со стороны нервной системы у добровольцев (табл. 3). Достаточно условно статистически значимое снижение исследовательской

активности (вертикальные стойки) и двигательной активности крыс можно связать с выраженной общей слабостью у людей.

Частота возникновения местной воспалительной реакции у животных, установленная по результатам гистологических исследований, и НЯ в виде нарушений в месте введения у добровольцев в среднем были сопоставимы (табл. 4).

Однако следует отметить, что значимая часть НЯ, зарегистрированных у добровольцев, была связана с

Таблица 3

Сравнительная характеристика статистически значимых отклонений состояния нервной системы у крыс, кроликов и нежелательных явлений у добровольцев

Table 3

Comparative characteristics of statistically significant deviations in the state of the nervous system among rats, rabbits and adverse drug reactions in healthy volunteers

| Отклонения у крыс | Направленность отклонений | Отклонения у кроликов | Направленность отклонения | НЯ добровольцев |
|--|---------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|
| Повышение исследовательской активности | Отсутствует | — | — | — |
| Снижение исследовательской активности | Однонаправленные | — | — | Выраженная общая слабость |
| Снижение двигательной активности | Однонаправленные | — | — | Выраженная общая слабость |

Примечание: НЯ – нежелательное явление.
 Note: НЯ – АЕ – adverse event.

Таблица 4

Сравнительная характеристика местно-раздражающего действия у крыс, кроликов и нежелательных явлений у добровольцев

Table 4

Comparative characteristics of local irritant effects among rats, rabbits and adverse drug reactions in healthy volunteers

| Отклонения у крыс | Отклонения у кроликов | НЯ добровольцев |
|--|--|--|
| Местная воспалительная реакция у 3 из 60 (5 %) | Местная воспалительная реакция у 1 из 32 (3 %) | Нарушения в месте введения у 3 из 78 (4 %) |

симптомами, которые трудно было установить при клиническом обследовании лабораторных животных: гиперемия кожи – 23 (29,5 %), инъекция поверхностных вен – 2 (2,6 %), ощущения жара и жжения в различных частях тела – 5 (6,4 %), нарушения кожной чувствительности – 2 (2,6 %), общие симптомы и признаки – 4 (5,1 %) случая, так как широко используемая в доклинических исследованиях оценка отклонений основана преимущественно на выявлении статистически значимых различий между опытной и контрольной группами и значительно уступает клинически обоснованным подходам регистрации и интерпретации НЯ у здоровых добровольцев.

Обсуждение полученных результатов / Discussion of the results obtained

Интерпретация данных доклинических испытаний ЛС имеет принципиальное значение для обеспечения безопасности участников клинического этапа и возможности медицинского применения препарата. Сложность и неоднозначность оценки результатов доклинических исследований и корректность экстраполяции данных на человека обусловлены, в том числе, качественным и количественным разнообразием тестируемых систем, регистрируемых параметров и подходов к их интерпретации, а также статистических методов при определении возможного риска для человека [22]. Ряд вопросов в отношении интерпретации результатов доклинических исследований находит отражение в отдельных методических руководствах [8, 11]. Однако систематизированные критерии и/или универсальный алгоритм оценки полученных данных отсутствуют.

Формат изучения острой, подострой и хронической токсичности в ходе доклинических исследований предполагает многократное введение лекарственного средства в различных дозировках, что потенциально позволяет установить большое количество отклонений в состоянии различных органов и систем организма, а также затрагивает клинические аспекты качества, эффективности и безопасности препарата. Полученные данные позволяют скорректировать планирование процедур и оценок визитов исследования, методов используемой лабораторной и инструментальной диагностики субъектов исследования с учётом оценки результатов доклинических исследований с целью повысить качество организации клинического этапа разработки.

Также существует целый ряд методологических аспектов, которые должны учитываться при планировании и проведении доклинических исследований, так как они оказывают существенное влияние на получаемые результаты. В первую очередь это адекватность программы и дизайна экспериментальных исследований, а именно статистическая достоверность данных, релевантность экспериментальных моделей

и тест-систем, адекватность оценочных критериев, сравнительный дизайн, адекватность выбора препарата сравнения и пр. Так, в частности, для повышения эффективности интерпретации результатов доклинических исследований необходимо включение достаточного количества лабораторных животных не только с учётом рекомендаций нормативно-методической документации и экономических соображений, но и применимым обоснованием объёма выборки с использованием статистических подходов к анализу данных с поправкой на концепцию сокращения использования лабораторных животных посредством реализации «принципов 3R» (Reduction – Refinement – Replacement, т. е. Сокращение – Улучшение – Замена), которая пользуется поддержкой со стороны регуляторных органов европейских стран [23].

Кроме того, важна единая система интерпретации выявленных отклонений в состоянии животных, в том числе по данным лабораторных и инструментальных исследований, основанная не только на сравнении с контрольной группой, что позволяет выявлять статистические различия, но и сопоставление с референтными интервалами, которые целесообразно устанавливать в каждом учреждении, проводящем доклинические исследования. Данный методологический аспект обусловлен тем обстоятельством, что описанные в научной литературе [24, 25] или в инструкциях по использованию реактивов диапазоны нормальных значений исследуемых параметров лабораторных животных, сформированы в результате обследования особей из различных питомников, на небольших объёмах выборки, а также без учёта исходной информации о методах получения данных и используемом аппаратном обеспечении, что ставит под сомнение универсальность таких данных.

Таким образом, корректная оценка и интерпретация данных доклинических исследований определяет стратегию планирования клинического этапа разработки ЛС с учётом безопасности субъектов КИ, следовательно, целесообразно совершенствование подходов к оценке доклинических данных и систематизация имеющихся методов анализа.

Выводы / Conclusions

В ходе сравнительной оценки параметров безопасности и переносимости, полученных на доклиническом и клиническом этапах исследования лекарственного препарата Реамберин®, установлены однонаправленные отклонения от нормальных (контрольных) значений. Выявленные единичные случаи НЯ у добровольцев (повышение активности АСТ, изменения артериального давления) не соотносились с данными доклинического исследования, что связано как с методиками получения первичных данных, так и индивидуальными особенностями организма.

Количество сопоставляемых показателей у лабораторных животных, для которых были установлены статистически значимые различия между опытными и контрольными группами, значительно превышало численность признаков в виде НЯ у добровольцев. Полученные результаты, с большой вероятностью, связаны с методическими особенностями изучения подострой (хронической токсичности) у животных на этапе доклинического исследования. Для более объективного сопоставления данных доклинических и клинических исследований необходимы единые подходы к интерпретации полученных результатов. Широко используемая в доклинических исследованиях оценка отклонений, основанная преимущественно на выявлении статистически значимых различий между опытной и контрольной группами, значительно уступает клинически обоснованным подходам регистрации и интерпретации НЯ у здоровых добровольцев. Таким образом, при проведении доклинических исследований на первый план выходит необходимость стандартизации методов оценки параметров безопасности посредством внедрения процедур расчёта выборки лабораторных животных с учётом применимых статистических подходов к анализу данных, а также разработка референтных интервалов лабораторных показателей исследовательского центра.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторский коллектив заявляет об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Conflict of interests. The team of authors declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Благодарности. Авторский коллектив выражает благодарность ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» за предоставление данных для написания настоящей публикации.

Acknowledgments. The team of authors would like to thank LLC «POLYSAN» for providing data for this publication.

Участие авторов. Василюк В. Б. — концепция исследования, редактирование статьи, написание статьи; Фарапонова М. В. — концепция исследования, редактирование статьи, написание статьи, расчёты; Сыраева Г. И. — концепция исследования, редактирование статьи, обзор литературы, написание статьи; Верведа А. Б., Бельская А. В., Шульц А. В., Кубарская Л. Г., Золотверхая Е. А. — редактирование статьи, обзор литературы, написание статьи, расчёты.

Participation of authors. Vasilyuk VB — research concept, article editing, article writing; Farapontova MV — research concept, article editing, article writing, calculations; Syraeva GI — research concept, article editing, literature review, article writing; Verveda AB, Belskaya AV, Shults AV, Kubarskaya LG, Zolotverkhaya EA — article editing, literature review, article writing, calculations.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Василюк Василий Богданович

e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>

SPIN-код: 1459-5548

д. м. н., профессор кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

Vasilyuk Vasily B.

e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>

SPIN code: 1459-5548

Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Toxicology, Extreme and Diving Medicine North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia; Managing the Limited Liability Company «Research center Eco-safety», Saint-Petersburg, Russia

Фарапонова Мария Валерьевна

e-mail: farapontova_mv@ecosafety.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>

SPIN-код: 9006-2074

заместитель управляющего по научной работе ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

Farapontova Maria V.

e-mail: farapontova_mv@ecosafety.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>

SPIN code: 9006-2074

Deputy Manager for Scientific Work the Limited Liability Company «Research center Eco-safety», Saint-Petersburg, Russia

Сыраева Гульнара Ислямовна
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: syraevagulnara@gmail.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>
 SPIN-код: 9650-5671
 заместитель управляющего по качеству
 ООО «НИЦ Эко-безопасность», Россия,
 Санкт-Петербург; очный аспирант кафедры
 клинической фармакологии и доказательной
 медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
 им. И. П. Павлова Минздрава России,
 Санкт-Петербург, Россия

Верведа Алексей Борисович
 e-mail: Aleksivan02@rambler.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>
 SPIN-код: 5448-0433
 к. м. н, в. н. с. лаборатории лекарственной
 токсикологии ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова
 ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; с. н. с.,
 научно-исследовательского отдела ООО «НИЦ
 Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

Бельская Алиса Владимировна
 e-mail: belskayaalisa@gmail.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9343-4144>
 SPIN-код: 9233-1240
 н. с. лаборатории лекарственной токсикологии
 ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России,
 Санкт-Петербург, Россия

Шульц Алёна Викторовна
 e-mail: shults.alena24@yandex.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9809-0678>
 м. н. с. лаборатории лекарственной
 токсикологии ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова
 ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Кубарская Лариса Георгиевна
 e-mail: larkub@yandex.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7622-0390>
 SPIN-код: 9596-7227
 к. б. н., с. н. с. лаборатории биохимической
 токсикологии и фармакологии ФГБУ НКЦТ
 им. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург,
 Россия; ведущий инженер лаборатории химии
 и фармакологии лекарственных средств отдела
 нейрофармакологии, ФГБНУ «ИЭМ»,
 Санкт-Петербург, Россия

Syraeva Gulnara I.
Corresponding author
 e-mail: syraevagulnara@gmail.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>
 SPIN code: 9650-5671
 Deputy Quality Manager, LLC «Eco-safety Re-
 search Center», Saint-Petersburg, Russia;
 full-time postgraduate student of the Department
 of Clinical Pharmacology and Evidence-based
 Medicine FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH
 Russia, Saint-Petersburg, Russia

Verveda Aleksey B.
 e-mail: Aleksivan02@rambler.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>
 SPIN code: 5448-0433
 PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher,
 Laboratory of Drug Toxicology, Golikov Research
 Center of Toxicology Saint-Petersburg, Russia;
 Senior Researcher of Scientific Work the Limited
 Liability Company «Research center Eco-safety»,
 Saint-Petersburg, Russia

Belskaya Alisa V.
 e-mail: belskayaalisa@gmail.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9343-4144>
 SPIN code: 9233-1240
 Researcher, Laboratory of Drug Toxicology, Golik-
 ov Research Center of Toxicology, Saint-Petersburg,
 Russia

Shults Alena V.
 e-mail: shults.alena24@yandex.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9809-0678>
 Junior Researcher, Laboratory of Drug Toxicology,
 Golikov Research Center of Toxicology, Saint-
 Petersburg, Russia

Kubarskaya Larisa G.
 e-mail: larkub@yandex.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7622-0390>
 SPIN code: 9596-7227
 PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Labo-
 ratory of biochemical toxicology and pharmacology,
 Golikov Research Center of Toxicology, Saint-Peters-
 burg, Russia; Lead Engineer, Laboratory of chemis-
 try and pharmacology of medicines, Department of
 Neuropharmacology, FSBSI «IEM» (Federal State
 Budgetary Institution «Institute of Experimental
 Medicine»), Saint-Petersburg, Russia

Золотоверхая Екатерина Андреевна

e-mail: orzheskovskaya@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9708-2596>

SPIN-код: 8138-1497

к. б. н., в. н. с. лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Zolotoverkhaya Ekaterina A.

e-mail: orzheskovskaya@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9708-2596>

SPIN code: 8138-1497

PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher, Laboratory of biochemical toxicology and pharmacology, Golikov Research Center of Toxicology, Saint-Petersburg, Russia

Список литературы / References

1. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Басакина И.И., Сиукаева Д.Д. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;16(3):194–201. [Narkevich IA, Nemyatykh OD, Basakina II, Siukaeva DD. Pharmaceutical development of drugs for pediatric practice: fundamental bases and specific features. *Drug development & registration*. 2016;3(16):194–201. (In Russ).].

2. ГОСТ Р 56699–2015 от 1 июля 2016. «Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов. Общие рекомендации». [GOST R 56699–2015 of 1st July 2016. «Lekarstvennyye sredstva dlya medicinskogo primeneniya. Doklinicheskie issledovaniya bezopasnosti biotekhnologicheskikh lekarstvennykh preparatov. Obshchie rekomendacii». (In Russ).]. URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293758/4293758351.pdf>. Ссылка активна на 11.07.2022.

3. Ich.org [Internet]. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Available from: [cited 2022 Jul 11] <https://www.ich.org/>

4. Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации. [World medical association declaration of Helsinki (In Russ).]. URL: <https://www.asmu.ru/upload/iblock/067.pdf> Ссылка активна на 11.07.2022.

5. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов». [Reshenie Kollegii Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii of 26 November 2019 № 202 "Ob utverzhenii Rukovodstva po doklinicheskim issledovaniyam bezopasnosti v celyah provedeniya klinicheskikh issledovaniy i registracii lekarstvennykh preparatov"]. URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/19kr0202>. Ссылка активна на 11.07.2022.

6. ГОСТ Р 56701–2015. «Национальный стандарт Российской Федерации. Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств». [GOST R 56701–2015. Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. Lekarstvennyye sredstva dlya medicinskogo primeneniya. Rukovodstvo po planirovaniyu doklinicheskikh issledovaniy bezopasnosti s cel'yu posleduyushchego provedeniya klinicheskikh issledovaniy i registracii lekarstvennykh sredstv" (In Russ).]. URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/19kr0202>. Ссылка активна на 11.07.2022

7. Ema.europa.eu [Internet]. Concept paper on the Need for Revision of the note for Guidance on Photosafety testing (CPMP/SWP/398/01), EMEA/CHMP/ SWP/ 534549/2007; January 2008 [cited 2022 Jul 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-need-revision-note-guidance-photosafety-testing_en.pdf

8. Ema.europa.eu [Internet]. Concept paper on the Need for Revision of the Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products (CPMP/SWP/2145/00), EMA/CHMP/ SWP/708666/2010; July 2011 [cited 2022 Jul 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-need-revision-guideline-non-clinical-local-tolerance-testing-medicinal-products_en.pdf

9. Ema.europa.eu [Internet]. ICH S2(R1) Guidance on Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use; November 2011 2011 [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use>

10. Guidance for Industry. Assessment of Abuse Potential of Drugs. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); January 2010

11. Ema.europa.eu [Internet]. Overview of comments received on draft guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of human pharmaceuticals for paediatric indications Doc. ref. EMEA/425007/2007; May 2009 [cited 2022 Jul 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/overview-comments-received-draft-guideline-need-non-clinical-testing-juvenile-animals-human_en.pdf

12. Ema.europa.eu [Internet]. The International Conference on Harmonisation. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (ICH M3(R2)). 2009 [cited 2022 Jul 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m3r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-marketing-authorisation_en.pdf

13. Ema.europa.eu [Internet]. The International Conference on Harmonisation. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (ICH S6(R1)). 2011 [cited 2022 Jul 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s6r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals-step-5_en.pdf

14. Вольская Е. Модернизация управления сферой клинических исследований в Евросоюзе. *Ремедиум*. 2015;6–14. [Volskaya E. Reformation of clinical trials management in the EU. *Remedium*. 2015;6–14 (In Russ).].

15. Сыраева Г.И., Колбин А.С., Матвеев А.В. Панезина В.С. а. Сравнительный обзор методологий оценки стоимости нежелательных лекарственных реакций в Российской Федерации и Бразилии. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):336–344. [Syraeva GI, Kolbin AS, Matveev AV, Panezhina VS. Comparative review of methodologies for estimating the cost of adverse drug reactions in the Russian Federation and Brazil. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):336–344. (In Russ).]. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-336-344

16. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 г. № 51 об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). [Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated 29.08.2014 No. 51 on approval of SP 2.2.1.3218-14 «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k ustrojstvu, oborudovaniyu i soderzhaniyu eksperimental'no-biologicheskikh klinik (vivariev). (In Russ).]. URL: <https://34.rospotrebnadzor.ru/content/282/6555>. Ссылка активна на 11.07.2022.

17. Европейская конвенция по защите позвоночных животных. Страсбург, 1986 г. [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals. (In Russ).]. URL: https://www.academpharm.ru/images/upload/ru/1241/evropeskaya_konvenciya_ETS123.pdf Ссылка активна на 11.07.2022.

18. ГОСТ Р 53434–2009 Национальный стандарт Российской Федерации «Принципы надлежащей лабораторной практики». [GOST R 53434–2009 National standard of the Russian Federation «Principy nadlezhashchej laboratornoj praktiki» (In Russ).]. URL: <https://meganorm.ru/Data/486/48600.pdf> Ссылка активна на 11.07.2022.

19. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики». [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 708n dated August 23, 2010 «Ob utverzhenii pravil laboratornoj praktiki» (In Russ).]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12079613>. Ссылка активна на 11.07.2022.

20. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. 944 с. [Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Ed by AN Mironova. Chast' pervaya. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ).].

21. Отчет о результатах клинического исследования по теме: «Открытое, рандомизированное исследование безопасности, переносимости препарата Реамберин® 1,5%, раствор для инфузий (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») при однократном внутривенном инфузионном введении препарата в различных дозировках и с различной скоростью здоровым добровольцам, и фармакокинетики препарата Реамберин®, 1,5%, раствор для инфузий (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») при однократном внутривенном инфузионном введении препарата объемом 2000 мл со скоростью 10 мл/мин у здоровых добровольцев», Санкт-Петербург, 2019. [Отчет о rezultatah klinicheskogo issledovaniya po teme: «Otkrytoe, randomizirovannoe issledovanie bezopasnosti, perenosimosti preparata Reamberin®, 1,5%, rastvor dlya infuzij (ООО «NTFF «POLISAN») pri odnokratnom vnutrivennom infuzionnom vvedenii preparata v razlichnyh dozirovkah i s razlichnoj skorost'yu zdorovyh dobrovol'cev», Saint-Petersburg, 2019. (In Russ).].

22. Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Меркулов В.А., Васильев А.Н. Анализ результатов доклинических исследований безопасности лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств*

медицинского применения. 2013;(2):9–11. [Yengalycheva GN, Syubaev RD, Merkulov VA, Vasilyev AN. Evaluating the results of drug preclinical safety studies. *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeniya*. 2013;(2):9–11. (In Russ).].

23. Ema.europa.eu [Internet]. Concept paper on the Need for Revision of the Position on the Replacement of Animal Studies by *in vitro* Models (CPMP/SWP/728/95), EMA/CHMP/ SWP/169839/2011; March 2011 [cited 2022 Jul 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/revised-concept-paper-need-revision-position-replacement-animal-studies-vitro-models_en.pdf

24. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / под ред. И.М. Трахтенберга. М.: Медицина; 1991. 208 с [Trahtenberg IM, Sova RE, Sheftel' VO, Onikienko FA. Problema normy v toksikologii (sovremennye predstavleniya i metodicheskie podhody, osnovnyye parametry i konstanty) / Ed by IM Trahtenberg. Moscow: Medicina; 1991. (In Russ).].

25. Абрашова Т.В., Гушин Я.А., Ковалева М.А., Рыбакова А.В., Селезнева А.И., Соколова А.П., Ходько С.В. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных / под ред. Макарова В.Г., Макаровой М.Н. СПб.: Изд-во «ЛЕМА», 2013 [Abrashova TV, Gushchin YaA, Kovaleva MA, Rybakova AV, Selezneva AI, Sokolova AP, Hod'ko SV. Spravochnik. Fiziologicheskie, biohimicheskie i biometricheskie pokazateli normy eksperimental'nyh zhivotnyh / Ed by Makarova VG, Makarovoj MN. Saint-Petersburg; 2013. (In Russ).].