



Марина МАКАРОВА:
«Доклинические исследования занимают
важнейшее место в цикле разработки
лекарственных средств»

Marina N. Makarova:
“Preclinical studies are the most important component
of the pharmaceutical development cycle”

М.Н. Макарова

Доклинические исследования в цикле разработки лекарственных средств

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

✉ Макарова Марина Николаевна; makarova.mn@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

Конечной целью доклинических исследований является получение данных, которые позволят сделать выводы о возможном воздействии нового лекарственного средства на организм человека и надлежащим образом перейти к клиническим исследованиям. В интервью своими взглядами в отношении проведения доклинических исследований в России поделилась директор АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» доктор медицинских наук Марина Николаевна Макарова.

Ключевые слова: доклинические исследования; испытательный центр; лабораторные животные

Для цитирования: Макарова М.Н. Доклинические исследования в цикле разработки лекарственных средств. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(3):248–250. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-248-250>

Marina N. Makarova

Preclinical Studies in the Pharmaceutical Development Cycle

Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky
district, Leningrad region 188663, Russian Federation

✉ Marina N. Makarova; makarova.mn@doclinika.ru

ABSTRACT

The ultimate goal of preclinical studies is to generate data that can be used to make conclusions about the potential effects of a new medicine on the human body and to properly proceed to clinical trials. In this interview, Marina N. Makarova, Doctor of Medical Sciences, Director of the RMC “HOME OF PHARMACY”, shares her views on conducting preclinical studies in Russia.

Keywords: preclinical studies; testing centre; laboratory animals

For citation: Makarova M.N. Preclinical studies in the pharmaceutical development cycle. *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2024;14(3):248–250. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-248-250>

Доклинические исследования – один из самых сложных, дорогостоящих и ответственных процессов в цикле разработки лекарственных средств, самым тесным образом связанных с фармацевтической разработкой и последующими клиническими исследованиями. Уже на этапе отбора лучших молекул-кандидатов перед учеными стоит задача установить эффективность и безопасность будущего нового препарата. Перед тем как вещество преодолеет путь до применения в клинической практике, его тщательно исследуют, как правило, с использованием лабораторных животных. Полной альтернативы этому подходу пока не придумали, но мы верим, что наступит то время, когда для оценки лекарственного вещества не нужно будет причинять страдания ни одному животному, а все исследования будут проводиться на искусственных моделях. Работа в этом направлении ведется, и весьма активно. Именно на этапе доклинических исследований ученые сегодня находят все больше новых способов подтвердить биологические эффекты новых веществ – *in silico* с помощью компьютерных моделей и *in vitro* на клеточных культурах – и выяснить, стоит ли той или иной молекуле-кандидату вообще попадать в живой организм и какие побочные эффекты она может вызвать. Но полностью отказаться от использования лабораторных животных при доклинических исследованиях вряд ли получится.

Одним из значимых центров по проведению доклинических исследований в России является АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ». О некоторых аспектах «доклиники» – интервью с его директором доктором медицинских наук Мариной Николаевной МАКАРОВОЙ.

– Марина Николаевна, какие доклинические центры существуют сегодня в России и на каких исследованиях они специализируются?

В Российской Федерации существует более 100 государственных и частных центров, которые специализируются на проведении разных типов доклинических исследований. Первые лаборатории, проводящие оценку эффективности и безопасности лекарственных средств, были организованы на базах научно-исследовательских институтов, и их специализация определялась основным направлением института. Современные центры чаще всего проводят широкий спектр доклинических исследований как в отношении типов исследований, так и в отношении групп препаратов. Но всегда есть какое-то «но». Одни эксперименты требуют специального материально-технического оснащения, другие – отдельных помещений с четко заданными

параметрами или специальных разрешений. К примеру, для деятельности в области использования возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных требуется специальная лицензия. Есть центры, которые специализируются на очень частных вопросах доклинических исследований без участия животных, например математическом прогнозировании (компьютерном моделировании) при изучении токсичности химических веществ, – то, что мы называем *in silico*, другие центры для проведения исследований используют водных позвоночных моделей (например, рыб зебрарио) и т.д.

– Раз мы заговорили об *in silico* методах, как вы думаете, возможен ли полный отказ от проведения исследований на лабораторных животных?

Несмотря на постоянное совершенствование методов *in silico* и *in vitro*, они имеют ряд ограничений и могут мало говорить о том, как препарат поведет себя в реальных клетках и тем более в организме животного или человека, и, значит, пока не могут полностью заменить животные модели, поэтому проведение доклинических исследований лекарственных препаратов с использованием млекопитающих по-прежнему остается самым востребованным из всех существующих подходов. Иными словами, на сегодня полное исключение лабораторных животных как тест-систем невозможно. При планировании исследований мы всегда стараемся минимизировать число животных: любое исследование должно быть достаточным и проводиться только в том случае, если оно позволяет получить новые сведения о лекарственном средстве. Британский совет по биоэтике сформулировал это так: «Использование животных в исследованиях – это привилегия, предоставленная обществом исследовательскому сообществу в ожидании того, что такое использование либо даст значительные новые знания, либо приведет к улучшению благополучия людей».

– А что сейчас делается в России и в мире в отношении благополучия лабораторных животных?

За последние 5 лет как в мире в целом, так и в нашей стране многое сделано в этом отношении, начиная с совершенствования законодательства: в конце 2023 г. принято Решение Коллегии ЕЭК № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований», которое предусматривает более жесткий этический контроль в отношении лабораторных животных и открытость научных исследований. К примеру, при подаче в научный журнал рукописи статьи, содержащей результаты экспериментального исследования на животных, авторы обязательно должны указывать

данные о соблюдении институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных и делиться ходом таких исследований. Это позволяет другим ученым воспроизвести результаты и существенно повышает ценность научной работы.

На обеспечение благополучия лабораторных животных и обучение принципам гуманного обращения с ними направлены также различные обучающие мероприятия – семинары, школы, научные конференции. Существенный вклад в этот процесс вносит Ассоциация специалистов по лабораторным животным Rus-LASA. В июле наши коллеги на конференции GLP-PLANET V представят мастер-класс «Оценка проектов исследований на животных в комиссии по биоэтике».

– Марина Николаевна, вы являетесь руководителем научной организации, которая занимается проведением доклинических исследований лекарственных препаратов. Расскажите, пожалуйста, какие виды лабораторных животных наиболее востребованы в вашей работе?

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», которым я руководжу, проводит исследования фармакодинамики, фармакокинетики и безопасности *in vitro* и *in vivo* практически всех видов лекарственных средств, кроме радиофармацевтических и некоторых других препаратов, исследование которых требует специальных разрешений и соответствующего технического оснащения. В своей работе мы используем грызунов (мышей, крыс, морских свинок), кроликов, в последнее время чаще стали проводить исследования на более высокоорганизованных животных – собаках, карликовых свиньях, хорьках и приматах. Выбор наиболее подходящего вида животных связан с динамическими изменениями потребностей отечественного фармацевтического рынка и с необходимостью получения наиболее качественных результатов исследований, которые впоследствии будут транслироваться на человека.

– Что, по-вашему, сегодня определяет качество доклинических исследований? Является ли GLP-статус эксперимента гарантом получения достоверных данных?

Безусловно, GLP – общепринятый международный стандарт, обеспечивающий согласованность и достоверность результатов лабораторных исследований. Но он не является единственным инструментом, определяющим качество доклинических исследований. Существуют и другие механизмы, позволяющие повышать качество планирования и проведения исследований. Взять

хотя бы группу стандартов ISO, которые составляют основу системы менеджмента качества любой организации вне зависимости от сферы ее профессиональной деятельности и которые мы сами активно используем в технологических процессах нашего испытательного центра.

В своей профессиональной деятельности мы также используем принципы, описанные в международном стандарте ARRIVE 2.0 (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments; Исследования на животных: отчетность об экспериментах *in vivo*). Не так давно элементы ARRIVE 2.0 были внедрены во внутреннюю нормативную документацию нашего испытательного центра, что позволило оптимизировать работу научного звена на всех этапах научно-исследовательской работы. Стандарт ARRIVE 2.0 я сама использую как рецензент при оценке рукописей статей. В целом считаю, что интеграция различных стандартов и руководств в единую систему менеджмента качества является надежным инструментом, позволяющим проводить качественные исследования, отвечающие международным требованиям.

– Какие вы могли бы назвать проблемы в сфере доклинических исследований?

Главной проблемой, на мой взгляд, является так называемый «кадровый голод». В нашей профессии он ощущается особенно остро, ведь тому, как проводить доклинические исследования, не учит ни один вуз в рамках высшего образования. В последние годы начали появляться магистратуры по направлению «Биомедицина и доклинические исследования лекарственных препаратов», но результативность этой программы мы сможем оценить только через несколько лет. Другая проблема – необходимость импортозамещения. Это касается как приобретения самих животных, так и обеспечения их жизнедеятельности. Наконец, третья проблема – это относительно низкая публикационная активность отечественных ученых, которая во многом определяется тем, что заказчики доклинических исследований по тем или иным причинам, например связанным с правами интеллектуальной собственности, не готовы обнародовать полученные результаты.

Мы ожидаем, что эти и другие проблемы в области доклинических исследований лекарственных препаратов будут решаться комплексно в рамках выполнения масштабных задач по обеспечению нашей страны отечественными лекарственными средствами, в том числе высокотехнологичными.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук / Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>