



## Экспертная оценка доклинических исследований первичной и вторичной фармакодинамики лекарственных средств

Г. Н. Енгальчева, Р. Д. Сюбаев\*, Д. В. Горячев, Ю. В. Олефир

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ национальных российских требований и нормативных документов Евразийского экономического союза (ЕАЭС), регламентирующих экспертизу доклинических фармакологических исследований. Освещены исторические аспекты формирования регуляторных требований и научно-методических рекомендаций по проведению и экспертной оценке доклинических фармакологических исследований. Согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения ЕАЭС, в общий технический документ разработчик обязан включать сведения о первичной, вторичной фармакодинамике, фармакологической безопасности и фармакодинамических лекарственных взаимодействиях, которые подлежат оценке при проведении экспертизы результатов доклинических исследований. В отечественном руководстве по экспертизе отсутствует четкое указание по определению предмета экспертизы первичной и вторичной фармакодинамики, что может вызвать затруднения при формировании регистрационного досье в формате общего технического документа. Сформулированы основные подходы к экспертной оценке результатов доклинических исследований первичной и вторичной фармакодинамики лекарственных средств. Определено основное содержание экспертного анализа, включающего методологическую базу исследований, результаты исследований, характеристику профиля безопасности, экстраполяцию доклинических данных, характеристику факторов риска и прогнозируемого профиля клинической безопасности для пациентов.

**Ключевые слова:** лекарственные средства; первичная фармакодинамика; вторичная фармакодинамика; доклинические фармакологические исследования; экспертные критерии; интерпретация результатов исследований

**Для цитирования:** Енгальчева ГН, Сюбаев РД, Горячев ДВ, Олефир ЮВ. Экспертная оценка доклинических исследований первичной и вторичной фармакодинамики лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(3):138–144. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-138-144>

\***Контактное лицо:** Сюбаев Рашид Даутович; [Subaev@expmed.ru](mailto:Subaev@expmed.ru)

## Expert Evaluation of Preclinical Studies of Primary and Secondary Pharmacodynamics of Medicines

G. N. Engalycheva, R. D. Syubaev\*, D. V. Goryachev, Yu. V. Olefir

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

**Abstract.** The article dwells upon the results of comparative analysis of the Russian national requirements and EAEU regulations dealing with evaluation of preclinical pharmacological studies. It highlights historical aspects of elaboration of regulatory requirements and scientific and methodological recommendations for conducting and evaluating preclinical pharmacological studies. According to the EAEU Rules of registration and evaluation of medicinal products for human use, the Common Technical Document has to include information on primary pharmacodynamics, secondary pharmacodynamics, safety pharmacology studies, and pharmacodynamic drug interactions, which are subject to evaluation during examination of the preclinical study results. The national guideline on evaluation of medicines does not contain any clear indication of the subject of examination in primary and secondary pharmacodynamic studies, which can make it difficult to prepare a registration dossier in the format of a Common Technical Document. The article formulates basic approaches to expert evaluation of the results of preclinical studies of primary and secondary pharmacodynamics of medicines. It determines the basics of expert evaluation which covers methodological framework of the research, results of the research, characteristics of the safety profile, extrapolation of preclinical data, characteristics of risk factors and of the predictable clinical safety profile for patients.

**Key words:** medicinal products; primary pharmacodynamics; secondary pharmacodynamics; preclinical pharmacological studies; expert criteria; interpretation of research results

**For citation:** Engalycheva GN, Subaev RD, Goryachev DV, Olefir YuV. Expert evaluation of preclinical studies of primary and secondary pharmacodynamics of medicines. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(3):138–144. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-138-144>

\***Corresponding author:** Rashid D. Subaev; [Subaev@expmed.ru](mailto:Subaev@expmed.ru)

Внедрение современных препаратов в клиническую практику возможно только при условии детального изучения их фармакологической активности и безопасности на этапе доклинических исследований. Создание общего рынка лекарств в пространстве Евразийского экономического союза (ЕАЭС) диктует необходимость совершенствования научных и организационных аспектов доклинических исследований новых лекарственных средств, включая требования к планированию, порядку проведения, оформлению результатов и их представлению в составе регистрационного досье для проведения экспертизы с целью регистрации.

Согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения ЕАЭС [1], утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии № 78 от 3 ноября 2016 г. (далее — Решение № 78), в общий технический документ разработчик обязан включать сведения о первичной, вторичной фармакодинамике, фармакологической безопасности и фармакодинамических лекарственных взаимодействиях, которые подлежат оценке при проведении экспертизы результатов доклинических исследований. Подходы к проведению исследований фармакологической безопасности и экспертной оценке полученных результатов представлены в предыдущих работах [2, 3]. Необходимо отметить, что в отечественном «Руководстве по экспертизе лекарственных средств» отсутствует четкое указание по определению предмета экспертизы первичной и вторичной фармакодинамики, что может вызвать затруднения при формировании регистрационного досье в формате общего технического документа [4, 5].

Цель работы — обосновать необходимость проведения исследований первичной и вторичной фармакодинамики, определить стандарты качества данных исследований, установить критерии их экспертной оценки.

В нашей стране при разработке лекарственных препаратов традиционно исследуют их специфические фармакологическую активность, а для оценки нежелательных эффектов изучают общую фармакологическую активность, влияние на сердечно-сосудистую, центральную нервную систему и дыхание [6].

Аналогичные подходы практиковались при проведении фармакологических исследований в странах, входящих в Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения у человека (The International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use — ICH) до 1995 года (табл. 1).

Согласно рекомендациям, перечисленным в таблице 1, наряду с установлением основных фармакодинамических эффектов, обеспечивающих терапевтическую эффективность лекарственных средств, большое значение придается оценке влияния разрабатываемого препарата на жизненно важные функции, выявлению дополнительных фармакодинамических эффектов, т.е. проведению общепармакологических исследований. Наиболее детальные рекомендации по экспериментальному выявлению неблагоприятных эффектов были изложены в японском руководстве. Согласно ему, исследования общей фармакологии включают исследования, спланированные для выявления нежелательных явлений со стороны организма и расширения сведений о фармакологических свойствах лекарственного препарата. Однако на тот момент не было принято международного определения терминов «первичная фармакодинамика», «вторичная фармакодинамика» и «фармакологическая безопасность». Поэтому в регионе ICH были предприняты шаги для гармонизации терминологии, относящейся к доклиническим фармакологическим исследованиям. Результатом стало создание руководства ICH S7 [8]. В примечании 1 к данному руководству

Таблица 1. Сравнение зарубежных руководств по проведению фармакологических исследований (до 1995 года) [7]

Table 1. Comparison of foreign guidelines on pharmacological studies (before 1995) [7]

Германия	Европейский союз	США	Япония
<p>Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelpflichtlinien (Bunderrat Drucksache 580/89; 3. Abschnitt, С. 1; Okt. 1989)</p> <p><b>Фармакодинамика</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>определить спектр действия вещества</li> <li>предполагаемые желаемые эффекты</li> <li>воздействие на жизненно важные функции («общая фармакология»)</li> <li>определение зависимости доза — эффект для желательных и нежелательных эффектов</li> </ul>	<p>Notice to Applicants (Part III f; Jan. 1989)</p> <p><b>Фармакодинамика</b></p> <p>«Исследования, проводимые для установления фармакодинамических эффектов и действия, должны оцениваться в следующем порядке»:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>исследования, демонстрирующие желаемые терапевтические эффекты («специфическая фармакодинамика»)</li> <li>исследования, демонстрирующие эффекты в дополнение к желаемым эффектам («общая фармакология»)</li> <li>исследования для выявления взаимодействия лекарственных средств</li> </ul>	<p>Guidelines for the Format and Content of the Nonclinical Pharmacology / Toxicology Section of an Application (FDA; Feb. 1987) Part II. D. 1. «Фармакологические исследования должны быть представлены в следующем порядке, с определением ED<sub>50</sub> в дозозависимых исследованиях, предшествующих механизму исследований действия»:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>эффекты, связанные с терапевтическим показанием (первичная и вторичная активность)</li> <li>эффекты, связанные с возможными неблагоприятными реакциями</li> <li>межлекарственное взаимодействие</li> </ul>	<p>Guidelines for General Pharmacology Studies (MHW 1995)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>общие эффекты и поведение</li> <li>влияние на ЦНС</li> <li>влияние на автономную нервную систему и гладкую мускулатуру</li> <li>влияние на дыхательную и сердечно-сосудистую систему</li> <li>влияние на пищеварительную систему</li> <li>влияние на водно-электролитный баланс</li> <li>прочие важные фармакодинамические эффекты</li> <li>специальные дополнительные тесты</li> </ul>

отмечено: «Исследования общей фармакологии считаются важным компонентом при изучении безопасности лекарственных препаратов. К исследованиям общей фармакологии изначально относили исследования, направленные на изучение эффектов исследуемого лекарственного препарата, не являющихся первичными фармакодинамическими» [9].

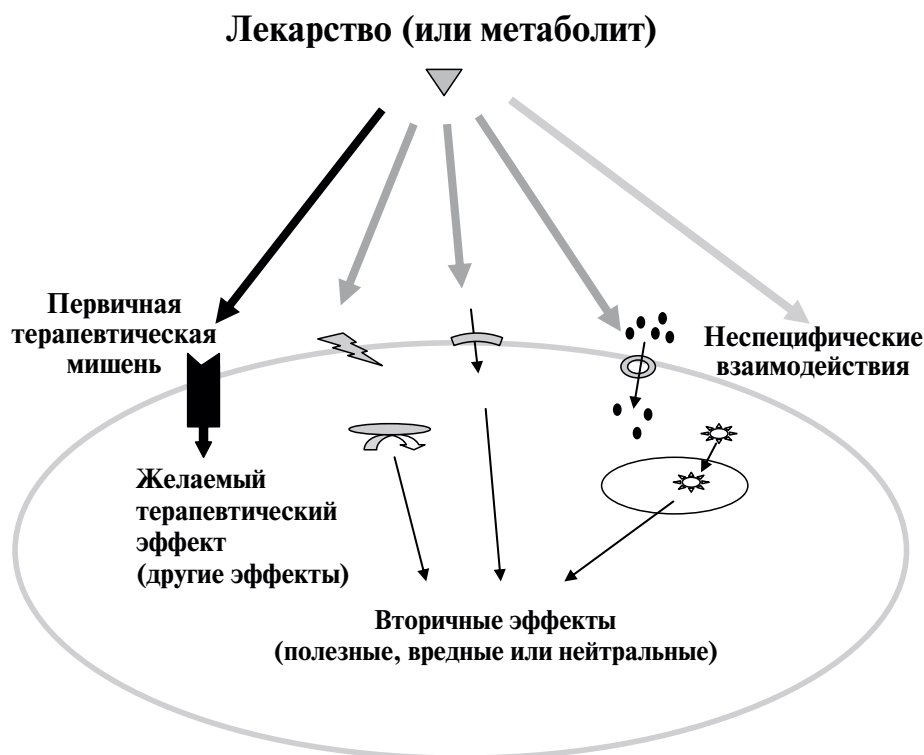
Таким образом, понятия первичная и вторичная фармакодинамика официально введены в 2000 году в руководстве ICH S7, посвященном доклиническим исследованиям фармакологической безопасности. С этого времени в регионах ICH сведения об изучении первичной и вторичной фармакодинамики разработчики включают в самостоятельные разделы досяе на лекарственный препарат. Схема механизма действия лекарственного препарата как результат воздействия на первичные и вторичные мишени представлена на рисунке 1.

Действие лекарственных средств или их активных метаболитов на организм представляет собой результат неспецифических взаимодействий с субстратами организма и специфических взаимодействий с первичными и вторичными мишенями, которые приводят к развитию желаемого терапевтического эффекта, первичных и вторичных побочных эффектов.

Первичная фармакодинамика — это не что иное, как доклинические исследования специфической фармакологической активности и механизма основного фармакологического действия, обеспечивающего терапевтическую эффективность лекарственного средства.

Исследования первичной фармакодинамики составляют основу доклинического подтверждения потенциальной эффективности по заявленным показателям, особенности действия или ожидаемых преимуществ перед существующими аналогами препарата по действию. Исследования первичной фармакодинамики (специфической фармакологической активности) традиционно соответствуют делению лекарственных средств на фармакотерапевтические группы и, как правило, включают общепризнанные валидированные методы с использованием релевантных тест-систем и моделей, которые подробно описаны в соответствующих методических рекомендациях и руководствах по доклиническому фармакологическим исследованиям. Так, Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств [6] в разделе 2 «Доклинические исследования эффективности лекарственных средств» содержит методические рекомендации по доклиническому изучению, в том числе аналгетической, противосудорожной, нейролептической, местноанестезирующей, гипотензивной активности, транквилизирующего действия и др.

Методологические подходы к изучению первичной фармакодинамики в настоящее время разнообразны, что обусловлено специфичностью действия отдельных групп лекарственных средств, а также прогрессом специальных исследований и разработкой лекарственных средств с принципиально новыми механизмами действия. Современная методологическая база доклинических исследований включает набор традиционных фармакологиче-



**Рис. 1.** Механизм действия лекарственного препарата (или активного метаболита) как результат воздействия на первичные и вторичные мишени [10]

**Fig. 1.** The mechanism of action of a medicinal product (or active metabolite) as a result of its effect on primary and secondary targets [10]

ских методов и моделей на лабораторных животных *in vivo*, а также методы *in vitro*, позволяющие определить возможный механизм и мишени фармакологического действия (в том числе связывание с рецепторами, влияние на активность целевых ферментных систем, ионный транспорт и др.).

Доклинические фармакологические исследования потенциальной терапевтической эффективности (пользы), в отличие от токсикологических исследований потенциальной безопасности (риска), строго не регламентируются, и, как правило, к ним не применяются требования надлежащей лабораторной практики (GLP). Исключение составляют исследования фармакологической безопасности с оценкой риска воздействия препарата на жизненно важные функции организма, которые проводятся по правилам GLP.

Вторичная фармакодинамика — это результат относительной избирательности действия лекарственных средств, которая характеризует их способность воздействовать на чувствительные мишени, не связанные с реализацией терапевтического фармакологического эффекта. Воздействие лекарственных средств на эти дополнительные мишени приводит к развитию вторичных побочных эффектов, которые могут быть полезными, вредными или нейтральными.

Программа изучения вторичной фармакодинамики в зависимости от стадии доклинической разработки и степени обоснованности строго не регламентируется и может значительно варьировать по содержанию и объему. В общем виде исследования вторичной фармакодинамики могут включать как скрининговые исследования по определению вторичных мишеней связывания *in vitro*, так и основные тесты и модели специфической фармакологической активности *in vivo*.

В нашей стране определение терминов «первичная фармакодинамика» и «вторичная фармакодинамика» (табл. 2) впервые дано в Руководстве по экспертизе лекарственных средств [4]. В 2016 году введен ГОСТ Р 56700-2015 [9], идентичный международному документу ICH S7A, в котором также содержится определение этих терминов.

**Таблица 2.** Классификация фармакологических исследований\*

**Table 2.** Classification of pharmacological studies\*

<b>Первичные фармакодинамические</b>	Изучение механизма действия и эффектов действующего вещества в отношении его целевой терапевтической мишени
<b>Вторичные фармакодинамические</b>	Изучение механизма действия и эффектов вещества, не связанных с его целевой терапевтической мишенью
<b>Фармакологические исследования безопасности</b>	Исследования, направленные на изучение потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов активного действующего вещества со стороны физиологических функций в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону и выше

\* Соответствует ICHS7A и ГОСТ Р 56700-2015.

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В скрининговых исследованиях определяют наличие фармакологической активности у исследуемых веществ для определения целесообразности их дальнейшего изучения в качестве потенциальных лекарственных средств. Использование методов оценки первичной фармакодинамики предполагает применение простых, легко воспроизводимых и экономичных методов *in vitro* и *in vivo*. Интерпретация результатов по одной серии экспериментов имеет ориентировочный характер, при этом прогноз фармакологической активности возможен при наличии достоверного и дозозависимого эффекта. Оценка острой токсичности на данном этапе необходима, чтобы определить адекватные дозы для последующих фармакологических экспериментов, поэтому допускается использование альтернативных методов введения изучаемого вещества экспериментальным животным (например, внутрибрюшинно, а не внутривенно). После завершения этапа поиска необходимо проанализировать полученные результаты, отобрать наиболее перспективные соединения, определить диапазон доз, способ и схему применения отобранных соединений на следующем этапе исследования.

Следующий этап исследования — это углубленное изучение активности. Целью данного этапа является оценка специфической фармакологической активности и широты терапевтического действия отобранного соединения. Прежде всего на данном этапе необходимо определить показатели специфической активности ( $ЭД_{50}$  — средние эффективные дозы, вызывающие определенный фармакологический эффект у 50 % животных). Далее необходимо проведение серий сравнительных экспериментов с позитивным контролем, в качестве которого используют стандартные препараты, применяемые в адекватной (эквитоксической) дозе. Также на этом этапе определяют широту терапевтического действия исследуемого соединения. Широта терапевтического действия оценивается по терапевтическому индексу. Терапевтический индекс — это условный показатель, представляющий собой отношение средней смертельной дозы ( $ЛД_{50}$ ) к дозе, вызывающей регистрируемый фармакологический эффект ( $ЭД_{50}$ , характеризующей, например, снижение артериального давления, уменьшение воспалительной реакции и т.д. у 50 % экспериментальных животных).

Дополнительные исследования позволяют расширить представления о фармакологическом спектре разрабатываемого препарата за счет использования специальных методов оценки специфической активности. На данном этапе изучают активность нового препарата при лечебной схеме применения, используя экспериментальные модели заболеваний. Для оценки специфического фармакологического действия лекарственных форм проводят наиболее показательные сравнительные эксперименты с применением рекомендуемых способов введения.



Изучение механизмов действия лекарственного препарата предполагает использование принципов фармакологического анализа, а также биохимических и других специальных методов, позволяющих оценить выраженность типичного для большинства современных препаратов механизма действия или выявить иные механизмы действия.

Фармакологические исследования проводят в сравнении с эталонными средствами, выбираемыми в зависимости от происхождения, химического строения и предполагаемого механизма действия нового соединения. Целесообразно также проводить сравнение с отрицательным контролем. Важность проведения сравнительных исследований фармакологической активности нашла отражение в требованиях ЕАЭС к документам регистрационного досье. Так, Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (приложение 1) указывают, что результаты фармакологических исследований должны сопоставляться с данными, характеризующими вещество или вещества с аналогичным терапевтическим действием. Отсутствие сравнительных исследований должно быть обоснованным [1].

#### ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРТИЗЫ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Форма экспертного отчета, регламентируемого Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 558н от 24 августа 2017 г. [11], не содержит требований к оценке первичной и вторичной фармакодинамики при проведении экспертизы отношения ожидаемой пользы к возмож-

ному риску применения лекарственного препарата. Однако форма экспертного отчета при проведении экспертизы документов для получения разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата предусматривает, среди прочего, оценку основных фармакодинамических (иммунологических) эффектов и фармакодинамических эффектов, не связанных с заявленным показанием к применению, иными словами, результатов первичных и вторичных фармакодинамических исследований.

Форма экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований, утвержденная Решением № 78 (приложение 1), предусматривает необходимость экспертной оценки первичной и вторичной фармакодинамики [1].

Необходимо отметить, что согласно современным международным рекомендациям в соответствии с правилами GLP проводят доклинические исследования, направленные на изучение именно безопасности лекарственного препарата (табл. 3).

При проведении экспертизы фармакологических исследований необходимо учитывать, что полностью освобождены от соблюдения требований GLP только исследования первичной фармакодинамики, которые рекомендуется проводить в соответствии с рекомендациями ВОЗ «Quality practices in basic biomedical research» [12]. Изучение вторичной фармакодинамики рекомендуется проводить в соответствии с правилами GLP в том случае, если данный вид исследований важен для оценки безопасности препарата.

Таблица 3. Сравнение стандартов качества доклинических исследований лекарственных препаратов [12]

Table 3. Comparison of quality standards for conducting preclinical studies of medicines [12]

Стандарт для проведения исследований	Задачи исследования	Методы или вид исследования	Этап исследований
Quality practices in basic biomedical research (QPBR) — Качественные практики базовых биомедицинских исследований	Выявить активность субстанции ( <i>per se</i> )	Аналитические Скрининговые	1a
	Охарактеризовать активное соединение	Исследования <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	1b
	Доказательство активности	Фармакокинетические исследования Рецепторное связывание Модели патологии и др.	1c
Good laboratory practice (GLP)	Оценка безопасности	Общетоксическое действие Специфические виды токсичности Токсикокинетика Фармакологическая безопасность Местная переносимость и пр.	2

Таблица 4. Определение приемлемости доклинических фармакологических исследований [12]

Table 4. Determination of acceptability of preclinical pharmacological studies [12]

Возможные варианты	Научная обоснованность гипотезы	Качественно проведенные исследования	Приемлемость полученных результатов
Исследование 1	нет	нет	нет
Исследование 2	нет	да	нет
Исследование 3	да	нет	нет
Исследование 4	да	да	да

Согласно регуляторной классификации (табл. 2) первичное фармакодинамическое исследование подразумевает изучение действующего вещества в отношении основного (целевого) заболевания исходя из предполагаемых показаний к применению. Поэтому при экспертизе необходимо, прежде всего, оценить концепцию, которая лежит в основе разработки препарата. Признать приемлемость результатов можно только в том случае, если подтверждается научная обоснованность гипотезы, лежащей в основе разработки, а сами исследования были проведены качественно (табл. 4).

Экспертная оценка и выводы по представленным документам об изучении первичной фармакодинамики нового лекарственного средства включают подтверждение:

- концепции разработки (*in vitro* и *in vivo*) и механизма действия препарата;
- адекватности использованных животных моделей: соответствие предлагаемым показаниям к применению и пригодность для межвидового анализа;
- фармакологической активности (например, ЭД<sub>50</sub>), в том числе для тех видов животных, которые были также использованы при проведении токсикологических исследований;
- преимуществ нового препарата по сравнению с известными лекарственными средствами (например, по эффективности и безопасности, широте терапевтического действия);
- продолжительности (обратимости) фармакологических эффектов;
- профиля резистентности (для противомикробных препаратов);
- наличия фармакологически активных метаболитов и их вклада в фармакодинамические эффекты;
- прочее (в зависимости от экспертной задачи).

Как показывает опыт проведения экспертизы, в настоящее время для оценки вторичной фармакодинамики зарубежные разработчики лекарственных средств, как правило, проводят исследования *in vitro*, чтобы показать, что препарат не обладает активностью в отношении определенных ферментов, рецепторов, ионных каналов, транспортеров, функций различных тканей. На основании этих исследований делают вывод о селективности разрабатываемого препарата. Отечественные исследователи подобные тесты проводят достаточно редко и ограничиваются исследованиями общей фармакологии. При проведении экспертизы результатов изучения вторичной фармакодинамики на основании исследований связывания *in vitro* необходимо учитывать ограничения данного метода. Это вызвано тем, что количество известных ассоциаций между конкретными белками и нежелательными эффектами ограничено; многие данные, полученные фармацевтическими компаниями, не являются общедоступными; метод не позволяет проводить оценку общего эффекта при действии на множество мишеней [13]. В этой связи прогноз о селективности препарата носит вероятностный характер.

Полноценная характеристика фармакологического профиля лекарственного средства требуется

не только для оценки пользы и риска на этапе клинических исследований и составления инструкции по медицинскому применению препарата, но также для анализа нежелательных реакций, регистрируемых в дальнейшем системой фармаконадзора при его медицинском применении [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение первичной и вторичной фармакодинамики является неотъемлемой частью программы доклинических исследований лекарственных препаратов. Современные требования устанавливают необходимость включения полученных результатов в регистрационное досье.

Разработчику рекомендуется указывать стандарты качества проведения данных исследований. При экспертной оценке проведенных исследований используются критерии, учитывающие группу, к которой относится препарат, и конкретные условия его применения.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was supported by the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia and was carried out as part of a publicly funded research project (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.  
**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission, November 3, 2016, No. 78 «On rules of registration and evaluation of medicinal products for human use» (In Russ.)]
2. Енгальчева ГН, Сюбаев РД, Васильев АН, Снегирева АА, Верстакова ОЛ. Оценка фармакологической безопасности лекарственных средств в доклинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(1):10–3. [Engalycheva GN, Syubaev RD, Vasiliev AN, Snegireva AA, Verstakova OL. Preclinical safety pharmacology evaluation of medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013;(1):10–3 (In Russ.)]
3. Енгальчева ГН, Сюбаев РД, Горячев ДВ. Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств: экспертная оценка полученных результатов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(2):92–7. [Engalycheva GN, Syubaev RD, Goryachev DV. Safety pharmacology studies of medicinal products: evaluation of results. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(2):92–7 (In Russ.)]
4. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013. [Guidance on evaluation of medicines. V. I. Moscow: Grif i K; 2013 (In Russ.)]
5. Мельникова ЕВ, Меркулова ОВ, Чапленко АА, Меркулов ВА. Дизайн доклинических исследований биомедицинских клеточ-

- ных продуктов: особенности, ключевые принципы и требования. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2017;17(3):133–44. [Melnikova EV, Merkulova OV, Chaplenko AA, Merkulov VA. Design of preclinical studies of biomedical cell products: characteristics, key principles and requirements. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(3):133–44 (In Russ.)]
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. М.: Гриф и К; 2012. [Guidance on pre-clinical studies of medicines. Part I. Moscow: Grif i K; 2012 (In Russ.)]
  7. Vogel HG, ed. *Drug Discovery and Evaluation: Safety and Pharmacokinetic Assays*. Berlin: Springer-Verlag; 2006.
  8. Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (S7A) 2000. Available from: <http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>
  9. ГОСТ Р 56700-2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности. М.: Стандартинформ; 2016. [State Standard R 56700-2015. Medicines for medical applications. Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. Moscow: Standartinform; 2016 (In Russ.)]
  10. Valentin J-P, Hammond T. Safety and secondary pharmacology: successes, threats, challenges and opportunities. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2008;58(2):77–87. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2008.05.007>
  11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 августа 2017 г. № 558н «Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов), форм заключений комиссии экспертов». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation, August 24, 2017, No. 558n «On approval of the rules for the examination of medicinal products for medical use and the particular expertise of certain types of medicinal products for medical use (reference drugs) of medicinal products (biosimilars), homeopathic medicines, medicinal plants reparations, combinations of drugs), the forms of the conclusions of the commission of experts» (In Russ.)]
  12. World Health Organization. Quality practices in basic biomedical research. Training manual. 2010.
  13. Иванов СМ. Компьютерная оценка механизмов побочного действия лекарственных веществ на сердечно-сосудистую систему: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2014. [Ivanov SM. In silico assessment of the mechanisms of the side effects of drugs on the cardiovascular system. Cand. Biol. Sci. [thesis]. Moscow; 2014 (In Russ.)]
  14. Романов БК, Аляутдин РН, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Типовой мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016;(2):11–27. [Romanov BK, Alyautdin RN, Glagolev SV, Polivanov VA. Typical pharmacovigilance system master file (PSMF). *Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;(2):11–27 (In Russ.)]

## ОБ АВТОРАХ

**Енгальчева Галина Нинелевна**, канд. биол. наук, главный эксперт управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

**Сюбаев Рашид Даутович**, д-р мед. наук, заместитель начальника управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

**Горячев Дмитрий Владимирович**, д-р мед. наук, директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

**Олефир Юрий Витальевич**, д-р мед. наук, генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

## AUTHORS

**Galina N. Engalycheva**, Cand. Sci. (Biol.), Chief Expert of Division No. 2 on Medicinal Products' Safety and Efficacy of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

**Rashid D. Subaev**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Head of Division No. 2 on Medicinal Products' Safety and Efficacy of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

**Dmitry V. Goryachev**, Dr. Sci. (Med.), Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

**Yuri V. Olefir**, Dr. Sci. (Med.), General Director of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Статья поступила 18.04.2018  
Принята к печати 22.08.2018

Article was received 18 April 2018  
Accepted for publication 22 August 2018